



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0077251
(43) 공개일자 2017년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7088 (2006.01) (52) CPC특허분류 C12N 15/1131 (2013.01) A61K 31/7088 (2013.01) (21) 출원번호 10-2017-7015787 (22) 출원일자(국제) 2015년11월10일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2017년06월09일 (86) 국제출원번호 PCT/US2015/059958 (87) 국제공개번호 WO 2016/077349 국제공개일자 2016년05월19일 (30) 우선권주장 62/077,799 2014년11월10일 미국(US) (뒷면에 계속)	(71) 출원인 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드 미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 씨드 스트리트 300 (72) 발명자 헝클 그레고리 미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300 자드하브 바산트 미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300 (뒷면에 계속) (74) 대리인 장훈

전체 청구항 수 : 총 111 항

(54) 발명의 명칭 **D형 간염 바이러스(HDV) I RNA 조성물 및 그의 이용 방법**

(57) 요약

본 발명은 D형 간염 바이러스(HDV) 게놈을 표적으로 하는 RNAi 제제, 예를 들어, 이중-가닥 RNAi 제제, 및 하나 이상의 HBV 유전자의 발현을 억제하기 위한 이러한 RNAi 제제의 이용 방법 및 HDV 감염 및/또는 HDV-관련 장애를 갖는 대상체의 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/322 (2013.01)
C12N 2310/335 (2013.01)
C12N 2310/3515 (2013.01)
C12N 2310/3521 (2013.01)
C12N 2310/3533 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/077,672 2014년11월10일 미국(US)
62/137,464 2015년03월24일 미국(US)

(72) 발명자

마이어 마틴

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300

마노하란 무티아

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300

밀스테인 스튜어트

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300

술가-모르스카야 스베틀라나

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300

라지브 칼란토타틸 쥬.

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300

십-로렌치노 로라

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300

쉬 후이레이

미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 씨드 플로어 씨드 스트리트 300

명세서

청구범위

청구항 1

세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 RNAi 제제로서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가

(a) SEQ ID NO:29의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:30의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(b) SEQ ID NO:31의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:32의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(c) SEQ ID NO:33의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:34의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(d) SEQ ID NO:35의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:36의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(e) SEQ ID NO:37의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:38의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(f) SEQ ID NO:39의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:40의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(g) SEQ ID NO:41의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:42의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(h) SEQ ID NO:43의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:44의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥; 및

(i) SEQ ID NO:2551의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:2552의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥으로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며,

상기 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 상기 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며,

상기 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며,

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

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열에서의 3개의 뉴클레오타이드 차이 중 하나 이상이 상기 안티센스 가닥에서의 뉴클레오타이드 미스매치인 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열에서의 3개의 뉴클레오타이드 차이 중 하나 이상이 상기 센스 가닥에서의 뉴클레오타이드 미스매치인 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드인 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥이 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 열거된 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함하는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥이 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 및 AD-70275.1의 센스 및 안티센스 가닥 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함하는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥이 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1 및 AD-70295.1의 센스 및 안티센스 가닥 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함하는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나가 3'-말단 테옥시-티민(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-테옥시-변형된 뉴클레오타이드, 잠금(locked) 뉴클레오타이드, 잠금 해제(unlocked) 뉴클레오타이드, 입체구조 제한된 뉴클레오타이드, 구속된(constrained) 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포라미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오타이드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오타이드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오타이드, 사이클로핵세린 변형된 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 적어도 하나의 가닥이 적어도 1개의 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함하는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 적어도 하나의 가닥이 적어도 2개의 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함하는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 이중-가닥 영역이 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 이중-가닥 영역이 17 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 이중-가닥 영역이 17 내지 25개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 이중-가닥 영역이 23 내지 27개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 15

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

청구항 16

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

청구항 17

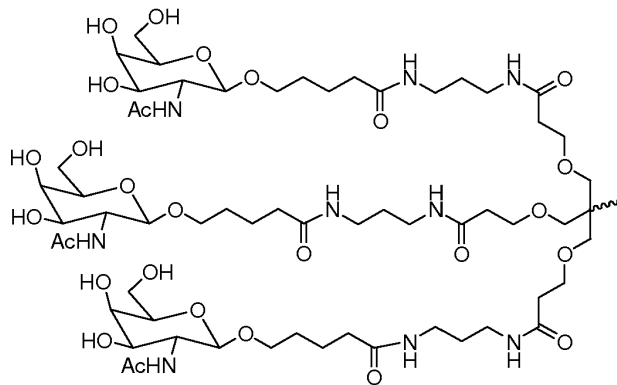
제1항에 있어서, 각각의 가닥이 15 내지 30개의 뉴클레오타이드를 갖는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 18

제1항에 있어서, 각각의 가닥이 19 내지 30개의 뉴클레오타이드를 갖는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 19

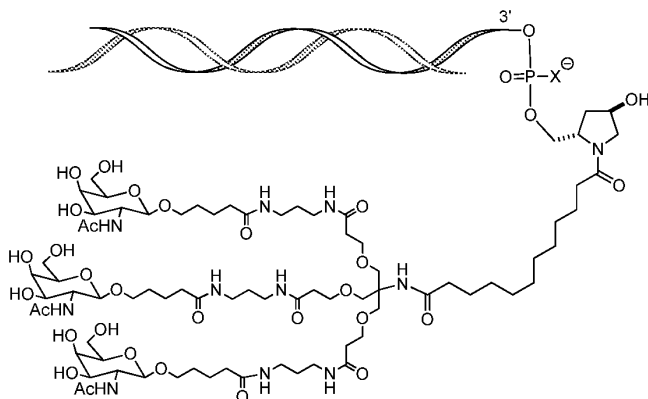
제1항에 있어서, 상기 리간드가



인 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 상기 리간드에 컨쥬게이트되는 이중 가닥 RNAi 제제:



상기 식에서, X는 0 또는 S이다.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 열거된 RNAi 제제의 군으로부터 선택되는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 23

세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 RNAi 제제로서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며,

상기 센스 가닥이 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공되는 센스 서열 중 어느 하나를 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공되는 안티센스 서열 중 어느 하나를 포함하며,

상기 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 상기 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형된 뉴클레오티드이며,

상기 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며,

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

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1 및 AD-70295.1 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 26

제23항에 있어서, 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드가 변형을 포함하는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 27

제23항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금 뉴클레오티드, 잠금 해제 뉴클레오티드, 임체구조 제한된 뉴클레오티드, 구속된 에틸 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오티드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오티드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오티드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오티드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오티드, 사이클로핵세닐 변형된 뉴클레오티드, 포스포로티오에이트 기를 포

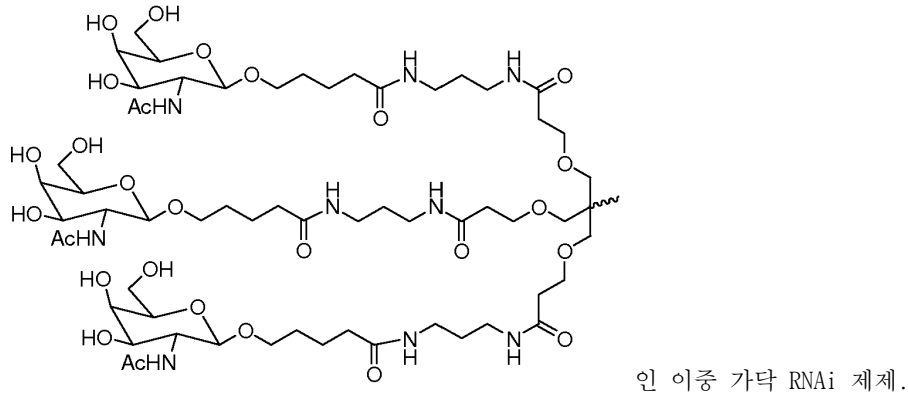
합하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 5'-포스페이트 모방체가 5'-비닐 포스페이트(5'-VP)인 이중 가닥 RNAi 제제.

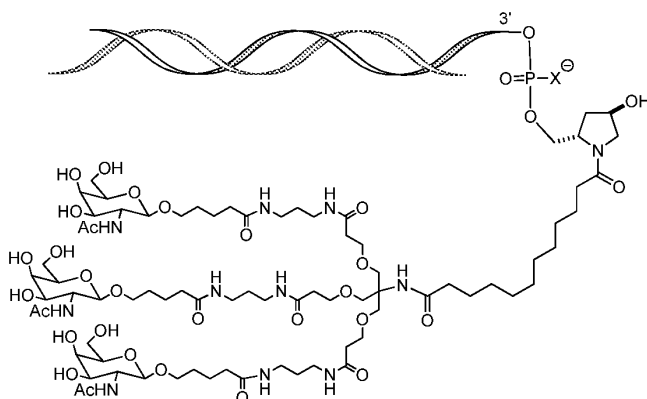
청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리간드가



청구항 30

제29항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 상기 리간드에 컨쥬게이트되는 이중 가닥 RNAi 제제:



상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

청구항 31

세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 둘 이상의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 조성물로써, 각각의 이중 가닥 RNAi 제제가 독립적으로,

(a) SEQ ID NO:29의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:30의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(b) SEQ ID NO:31의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:32의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(c) SEQ ID NO:33의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:34의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(d) SEQ ID NO:35의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:36의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(e) SEQ ID NO:37의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:38의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(f) SEQ ID NO:39의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:40의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(g) SEQ ID NO:41의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:42의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥;

(h) SEQ ID NO:43의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:44의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥; 및

(i) SEQ ID NO:2551의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 센스 가닥 및 SEQ ID NO:2552의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥으로 이루어진 군으로부터 선택되는 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며,

상기 센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 상기 안티센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드이며,

상기 센스 가닥의 각각이 독립적으로 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며,

상기 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열에서의 3개의 뉴클레오타이드 차이 중 하나 이상이 상기 안티센스 가닥에서의 뉴클레오타이드 미스매치인 조성물.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열에서의 3개의 뉴클레오타이드 차이 중 하나 이상이 상기 센스 가닥에서의 뉴클레오타이드 미스매치인 조성물.

청구항 34

제31항에 있어서, 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드인 조성물.

청구항 35

제31항에 있어서, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥이 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공된 열거된 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함하는 조성물.

청구항 36

제31항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 37

제31항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1 및 AD-70295.1 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 38

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나가 3'-말단 데옥시-티민 (dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오타이드, 잠금 뉴클레오타이드, 잠금 해제 뉴클레오타이드, 입체구조 제한된 뉴클레오타이드, 구속된 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오타이드, 테트라하이드로 피란 변형된 뉴클레오타이드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오타이드, 사이클로핵세닐 변형된 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 39

세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 조성물로서, 상기 조성물이

(a) 이중-가닥 영역을 형성하는 제1 센스 가닥 및 제1 안티센스 가닥을 포함하는 제1 이중-가닥 RNAi 제제로서, 상기 제1 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 상기 제1 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며,

상기 제1 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 상기 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제1 이중-가닥 RNAi 제제; 및

(b) 이중-가닥 영역을 형성하는 제2 센스 가닥 및 제2 안티센스 가닥을 포함하는 제2 이중-가닥 RNAi 제제로서, 상기 제2 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 상기 제2 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며,

상기 제2 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며,

상기 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제2 이중-가닥 RNAi 제제를 포함하며;

상기 제1 및 제2 센스 가닥이 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공된 센스 서열 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하며,

상기 제1 및 제2 안티센스 가닥이 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공된 안티센스 서열 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하는 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 제1 및 제2 센스 가닥이 각각 독립적으로, 센스 서열 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하는 조성물.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 제1 및 제2 안티센스 가닥이 각각 독립적으로, 안티센스 서열 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1 중 어느 하나로 이

루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하는 조성물.

청구항 42

제39항에 있어서, 상기 제1 및 제2 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및/또는 상기 제1 및 제2 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드가 변형을 포함하는 조성물.

청구항 43

제39항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금 뉴클레오티드, 잠금 해제 뉴클레오티드, 입체구조 제한된 뉴클레오티드, 구속된 에틸 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오티드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오티드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오티드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오티드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오티드, 사이클로헥세닐 변형된 뉴클레오티드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오티드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 44

표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공되는 RNAi 제제를 포함하는 이중 가닥 RNAi 제제.

청구항 45

제1항 또는 제23항의 이중 가닥 RNAi 제제의 발현용 벡터.

청구항 46

제1항 또는 제20항의 이중 가닥 RNAi 제제를 함유하는 세포.

청구항 47

제1항 및 제23항 중 어느 한 항의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 제31항 및 제39항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제45항의 벡터를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 이중 가닥 RNAi 제제가 비완충 용액에서 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 비완충 용액이 염수 또는 물인 약제학적 조성물.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가 완충 용액과 함께 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 완충 용액이 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트 또는 그들의 임의의 조합을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 완충 용액이 인산염 완충 식염수(PBS)인 약제학적 조성물.

청구항 53

세포에서의 D형 간염 바이러스(HDV) 유전자 발현의 억제 방법으로서, 상기 방법이

(a) 상기 세포를 제1항 및 제23항 중 어느 한 항의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 제31항 및 제39항 중 어느 한 항

의 조성물 또는 제45항의 벡터 또는 제47항 내지 제52항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)에서 생성되는 세포를 HDV 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 그에 의해, 상기 세포에서 HDV 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, HDV가 HDV-1, HDV-2, HDV-3, HDV-4, HDV-5, HDV-6, HDV-7, HDV-8 및 그들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 세포에서 HBV 유전자 발현을 억제하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 세포가 표 3, 표 4, 표 6, 표 14, 표 15, 표 24, 표 25, 표 27 및 표 28 중 어느 하나에 제공되는 이중-가닥 iRNA 제제 중 어느 하나와 접촉되는 방법.

청구항 57

세포에서의 D형 간염 바이러스(HDV)의 복제의 억제 방법으로서, 상기 방법이

(a) 상기 세포를 제1항 및 제23항 중 어느 한 항의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 제31항 및 제39항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제45항의 벡터 또는 제47항 내지 제52항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(b) 단계 (a)에서 생성되는 세포를 HDV 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 그에 의해, 상기 세포에서 HDV의 복제를 억제하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 58

제57 항에 있어서, HDV가 HDV-1, HDV-2, HDV-3, HDV-4, HDV-5, HDV-6, HDV-7, HDV-8 및 그들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, 세포에서 HBV 복제를 억제하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 60

제57항에 있어서, 상기 세포가 표 3, 표 4, 표 6, 표 14, 표 15, 표 24, 표 25, 표 27 및 표 28 중 어느 하나에 제공되는 이중-가닥 iRNA 제제 중 어느 하나와 접촉되는 방법.

청구항 61

제54항 또는 제57항에 있어서, 상기 세포가 대상체 내에 존재하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 대상체가 인간인 방법.

청구항 63

제54항에 있어서, 상기 HDV 유전자 발현이 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제되는 방법.

청구항 64

제47항에 있어서, 상기 세포에서의 HDV의 복제가 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제되는 방법.

청구항 65

치료적 유효량의 제1항 및 제23항 중 어느 한 항의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 제31항 및 제39항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제45항의 벡터 또는 제47항 내지 제52항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 그에 의해, 상기 대상체에서 HBV 항원의 수준을 감소시키는 단계를 포함하는 HDV로 감염된 대상체에서의 D형 간염 바이러스(HDV) 항원의 수준의 감소 방법.

청구항 66

치료적 유효량의 제1항 및 제23항 중 어느 한 항의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 제31항 및 제39항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제45항의 벡터 또는 제47항 내지 제52항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 그에 의해, 상기 대상체에서 HDV의 바이러스 부하를 감소시키는 단계를 포함하는 HBV로 감염된 대상체에서의 D형 간염 바이러스(HDV)의 바이러스 부하의 감소 방법.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, HDV가 HDV-1, HDV-2, HDV-3, HDV-4, HDV-5, HDV-6, HDV-7, HDV-8 및 그들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 68

제65항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 세포에서 HBV 복제를 억제하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 세포가 표 3, 표 4, 표 6, 표 14, 표 15, 표 24, 표 25, 표 27 및 표 28 중 어느 하나에 제공되는 이중-가닥 iRNA 제제 중 어느 하나와 접촉되는 방법.

청구항 70

치료적 유효량의 제1항 및 제23항 중 어느 한 항의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 제31항 및 제39항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제45항의 벡터 또는 제47항 내지 제52항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 그에 의해, 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 D형 간염 바이러스(HDV) 감염을 가지는 대상체의 치료 방법.

청구항 71

치료적 유효량의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하여, 그에 의해, 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 D형 간염 바이러스(HDV) 감염을 가지는 대상체의 치료 방법으로서,

상기 이중 가닥 RNAi 제제가 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며,

상기 센스 가닥이 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공되는 센스 서열 중 어느 하나를 포함하며, 상기 안티센스 가닥이 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공되는 안티센스 서열 중 어느 하나를 포함하며,

상기 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 상기 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형된 뉴클레오티드이며,

상기 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며,

상기 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, HDV가 HDV-1, HDV-2, HDV-3, HDV-4, HDV-5, HDV-6, HDV-7, HDV-8 및 그들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 세포에서 HBV 복제를 억제하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 세포가 표 3, 표 4, 표 6, 표 14, 표 15, 표 24, 표 25, 표 27 및 표 28 중 어느 하나에 제공되는 이중-가닥 iRNA 제제 중 어느 하나와 접촉되는 방법.

청구항 75

제71항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형을 포함하는 방법.

청구항 76

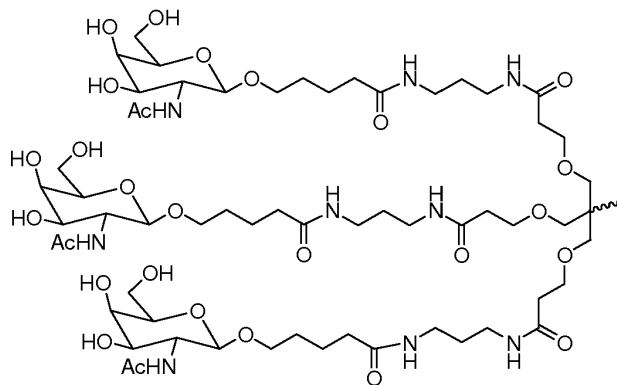
제71항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나가 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오타이드, 잠금 뉴클레오타이드, 잠금 해제 뉴클레오타이드, 입체구조 제한된 뉴클레오타이드, 구속된 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오타이드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오타이드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오타이드, 사이클로헥세닐 변형된 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 5'-포스페이트 모방체가 5'-비닐 포스페이트(5'-VP)인 방법.

청구항 78

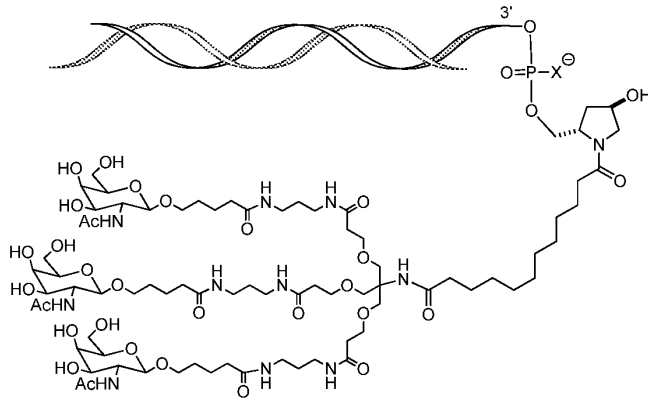
제71항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리간드가



인 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 하기의 도식에 나타낸 바와 같이 상기 리간드에 컨쥬게이트되는 방법:



상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

청구항 80

세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 치료적 유효량의 조성물을 대상체에게 투여하여, 그에 의해 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 D형 간염 바이러스(HDV) 감염을 가지는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 조성물이

(a) 이중-가닥 영역을 형성하는 제1 센스 가닥 및 제1 안티센스 가닥을 포함하는 제1 이중-가닥 RNAi 제제로서, 상기 제1 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 상기 제1 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며,

상기 제1 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며,

상기 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제1 이중-가닥 RNAi 제제; 및

(b) 이중-가닥 영역을 형성하는 제2 센스 가닥 및 제2 안티센스 가닥을 포함하는 제2 이중-가닥 RNAi 제제로서, 상기 제2 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 상기 제2 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며,

상기 제2 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며,

상기 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제2 이중-가닥 RNAi 제제를 포함하며;

상기 제1 및 제2 센스 가닥이 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공된 센스 서열 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하며,

상기 제1 및 제2 안티센스 가닥이 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공된 안티센스 서열 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하는 방법.

청구항 81

세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 치료적 유효량의 조성물을 대상체에게 투여하여, 그에 의해 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는 D형 간염 바이러스(HDV)-관련 장애를 가지는 대상체의 치료 방법으로서, 상기 조성물이

(a) 이중-가닥 영역을 형성하는 제1 센스 가닥 및 제1 안티센스 가닥을 포함하는 제1 이중-가닥 RNAi 제제로서, 상기 제1 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 상기 제1 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며,

상기 제1 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며,

상기 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제1 이중-가닥 RNAi 제제; 및

(b) 이중-가닥 영역을 형성하는 제2 센스 가닥 및 제2 안티센스 가닥을 포함하는 제2 이중-가닥 RNAi 제제로서, 상기 제2 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 상기 제2 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드가 변형된 뉴클레오티드이며,

상기 제2 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며,

상기 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제2 이중-가닥 RNAi 제제를 포함하며;

상기 제1 및 제2 센스 가닥이 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공된 센스 서열 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하며,

상기 제1 및 제2 안티센스 가닥이 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 제공된 안티센스 서열 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하는 방법.

청구항 82

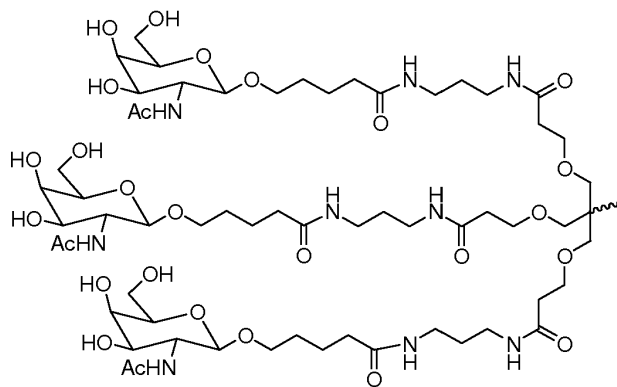
제80항 및 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 상기 제1 및 제2 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드가 변형을 포함하는 방법.

청구항 83

제80항 및 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 3'-말단 데옥시-티민 (dT) 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금 뉴클레오티드, 잠금 해제 뉴클레오티드, 입체구조 제한된 뉴클레오티드, 구속된 에틸 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오티드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오티드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오티드, 테트라하이드로 피란 변형된 뉴클레오티드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오티드, 사이클로핵세닐 변형된 뉴클레오티드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오티드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 84

제80항 및 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리간드가



인 방법.

제92항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 94

제92항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가 약 3 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 95

제92항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 96

제92항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가 약 0.5 mg/kg의 용량으로 주마다 2회 투여되는 방법.

청구항 97

제71항, 제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가 약 50 mg 내지 200 mg의 고정 용량으로 투여되는 방법.

청구항 98

제71항, 제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가 피하 투여되는 방법.

청구항 99

제71항, 제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 이중 가닥 RNAi 제제가 정맥내 투여되는 방법.

청구항 100

제71항, 제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 2회 이상의 용량으로 투여되는 방법.

청구항 101

제71항, 제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 48시간마다 1회, 약 72시간마다 1회 및 약 96시간마다 1회로 이루어진 군으로부터 선택되는 간격으로 투여되는 방법.

청구항 102

제71항, 제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 주마다 2회 투여되는 방법.

청구항 103

제71항, 제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 RNAi 제제가 격주로 투여되는 방법.

청구항 104

제71항, 제80항 또는 제81항에 있어서, 추가의 치료제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 추가의 치료제가 항바이러스제, 역전사효소 억제제, 면역 자극제, 치료 백신, 바이러스 진입 억제제, HbsAg의 분비 또는 방출을 억제하는 올리고뉴클레오타이드, 캡시드 억제제, 공유결합 폐환상(ccc) HBV DNA 억제제, HBV를 표적으로 하는 이중-가닥 iRNA 제제 및 이들 중 임의의 것의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 106

제71항, 제80항 또는 제81항에 있어서, 역전사효소 억제제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 107

제71항, 제80항 또는 제81항에 있어서, 역전사효소 억제제 및 면역 자극제를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 108

제106항 또는 제107항에 있어서, 역전사효소 억제제가 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF), 테노포비르 알라페나미드(Tenofovir alafenamide), 라미부딘(Lamivudine), 아데포비르 디피복실(Adefovir dipivoxil), 엔테카비르(Entecavir; ETV), 텔비부딘(Telbivudine) 및 AGX-1009로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 109

제107항에 있어서, 상기 면역 자극제가 페길화 인터페론 알파 2a(PEG-IFN- α 2a), 인터페론 알파-2b, 재조합 인간 인터류킨-7 및 톨-유사 수용체 7(TLR7) 효능제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 110

제105항에 있어서, HBV를 표적으로 하는 이중-가닥 iRNA 제제가 표 3, 표 4, 표 6, 표 14, 표 15, 표 24, 표 25, 표 27 및 표 28 중 어느 하나에 제공되는 제제 중 어느 하나인 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 제제가 AD-65403, AD-66810 또는 그들의 조합인 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본 출원은 2014년 11월 10일에 출원된 미국 가출원 제62/077,672호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

본 출원은 또한, 2014년 11월 10일에 출원된 미국 가출원 제62/077,799호 및 2015년 3월 24일에 출원된 미국 가출원 제62/137,464호에 대한 우선권을 주장한다. 이들 특허 출원의 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

본 출원은 2015년 11월 10일에 출원된(대리인 문서 번호: 121301-02820) 발명의 명칭이 "Hepatitis B Virus (HBV) iRNA Compositions and Methods of Use Thereof"인 국제 특허 출원, 제PCT/US2015/XXXXX호에 관한 것이며, 이의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

서열 목록

본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되고, 그의 전체가 본 명세서에 참조로 포함된 서열 목록을 포함한다. 2015년 11월 6일에 생성된 상기 ASCII 카피는 명칭이 121301-02820_SL.txt이며, 774,780 바이트 크기이다.

배경 기술

D형 간염 바이러스 또는 델타 간염 바이러스(HDV)는 인간 병원체이다. 실제로, HDV 감염은 몇몇의 아프리카 국가, 아마존 지역 및 중동에 고도로 풍토성인 한편, 지중해를 제외한 공업화된 국가에서 그의 유행률이 낮다. 그러나, 바이러스는 결함이 있으며, 전염을 위하여 B형 간염 바이러스(HBV)에 의해 제공되는 필수 헬퍼 기능에 의존하며; 실제로, HDV는 감염성이 되고, 성장하기 위하여, HBV와의 동시 감염(동시감염) 또는 기존의 HBV 감염에 대한 중복(중복감염)을 필요로 한다. 특히, HDV는 B형 간염의 표면 항원을 함유하는 HBV 바이러스 외피를 필요로 한다.

HDV는 인간 바이러스학에서 독특한 것이며; 그것은 약 1,700개 염기의 환상 RNA 게놈을 가지며(예를 들어, Genbank 수탁 번호 M21012.1(GI:329989) 참조), 이에 따라, 인간에서 가장 작은 감염성 물질이며, 식물의 비로이드 및 위성 RNA와 유사하다. HDV는 동물 세포에게 알려져 있지 않은 회전 환 메커니즘에 의해 복제되며, 자가

-절단 리보자임을 처리하고, 보통 DNA 주형만을 허용하는 숙주 RNA 중합효소에 의해 전사된다(문헌[Ciancio and Rizzetto, *Nat. Rev.* 11:68-71, 2014]).

- [0009] HDV는 1,672(균주 dFr45, Genbank 수탁 번호 AX741144) 내지 1,697개 뉴클레오티드(dFr47, GenBank 수탁 번호 AX741149) 범위의 원형, 단일 가닥 RNA 바이러스이다. 독특한 오픈 리딩 프레임은 간세포 핵에서 교정 단계의 방식에 의해 소형 및 대형 델타 간염(각각 sHD 및 lHD) 항원을 인코딩한다.
- [0010] HDV의 유전적 다양성은 분리주의 지리학적 기원과 관련이 있으며, HDV-1 내지 HDV-8로 지칭되는 적어도 8가지의 유전형이 존재한다. 어디에나 존재하는 HDV-1을 제외하고, HDV-2(이전에 HDV-IIa 표지)는 일본, 타이완 및 러시아의 야쿠티카에서 관찰되며; HDV-4(이전에 HDV-IIb 표지)는 타이완 및 일본에서 관찰되며; HDV-3은 아마존 지역에서 중증 및 전격 간염의 유행을 야기하며(9); HDV-5, HDV-6, HDV-7 및 HDV-8은 아프리카에서 관찰된다(문헌 [LeGal *et al.*, *Emerg. Infect. Dis.* 12:1447-1450, 2006]).
- [0011] 전 세계적으로 4억 명이 넘는 사람들이 HBV로 만성 감염된다. 또한, 1980년대 말에, 세계에서 B형 간염 표면 항원(HBsAg) 보균자의 적어도 5%(1500만명의 개체)가 HDV로도 감염된 것으로 추산되었다. HBV로 감염된 대상체는 심각한 간 질환, 예를 들어, 만성 간염, 간경화증, 간부전 및 간세포 암종(HCC)이 발생할 위험이 증가하여, 추정하여 매년 600,000명의 사망을 초래하며, 이러한 대상체에서 HDV 감염(동시-감염 또는 중복감염)은 HBV와 관련된 중증의 급성 및 만성 형태의 간 질환을 야기할 수 있다. 사실상, HDV로의 중복감염 및 동시감염 둘 모두는 단독의 HBV로의 감염에 비하여 더욱 중증의 합병증을 초래한다. 이들 합병증은 표준 치료법을 사용한 치료에 대한 내성 및 급성 감염에서 간부전을 경험할 더 큰 가능성 및 간경화증으로의 신속한 진행과 함께, 만성 감염에서 간암이 발생할 기회의 증가를 포함한다. B형 간염 바이러스와 함께, D형 간염은 모든 간염 감염 중 가장 높은 20%의 사망률을 갖는다.
- [0012] 따라서, HDV로 감염된 및/또는 HDV-관련 질환을 갖는 대상체를 위한 대체 요법 및 병용 요법이 당업계에 필요하다.

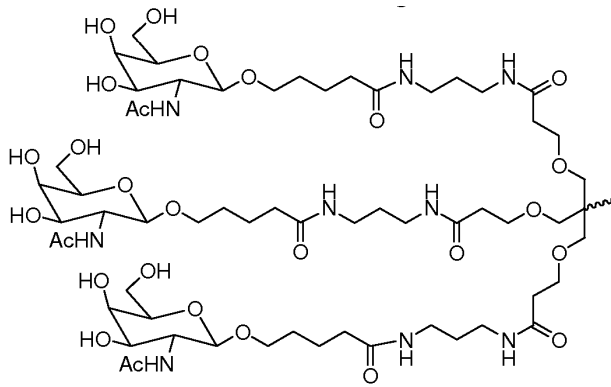
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] **요약**
- [0014] 본 발명은 D형 간염 바이러스(HDV) 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 초래하는 iRNA 조성물을 제공한다. HDV 유전자는 세포, 예를 들어, 대상체, 예컨대 인간 내의 세포에 존재할 수 있다.
- [0015] 또한, 본 발명은 HDV 유전자의 발현을 억제하기 위하여, HDV 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 초래하는 iRNA 조성물을 사용하여, HDV 유전자의 발현의 억제 또는 감소로 이익을 얻은 장애, 예를 들어, HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환, 예를 들어, B형 간염 바이러스 감염, 만성 B형 간염 감염(CHB), 만성 D형 간염 감염(CHD), 간경화증, 간부전 및 간세포 암종(HCC)을 가지는 대상체를 치료하기 위한 방법 및 치료법을 제공한다. HDV가 전염을 위하여 HBV에 의해 제공되는 필수 헬퍼 기능에 의존함에 따라, HDV의 치료 방법은 HBV 감염 및/또는 HBV-관련 장애, 예를 들어, D형 간염 바이러스 감염, 만성 D형 간염 감염(CHD), 만성 B형 간염 감염(CHB), 간경화증, 간부전 및 간세포 암종(HCC)을 치료하는데 유용한 제제 및 치료법을 포함할 수 있다.
- [0016] 특정 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 HDV의 8가지 혈청형(HDV-1, HDV-2, HDV-3, HDV-4, HDV-5, HDV-6, HDV-7 및 HDV-8) 중 적어도 2개, 바람직하게는 3개 이상에 걸쳐 보존된 HDV 게놈 내의 영역을 표적으로 하도록 설계된다.
- [0017] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 RNAi 제제를 제공한다. 이중 가닥 RNAi 제제는 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO:29의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO:30의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이며, 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.
- [0018] 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 RNAi 제제를 제

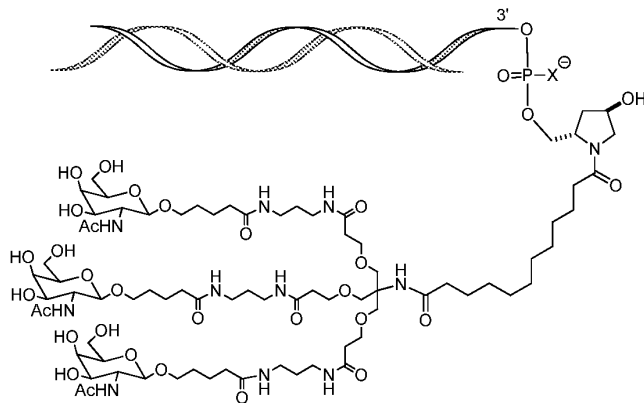
- [0025] 일 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 RNAi 체제를 제공한다. 이중 가닥 RNAi 체제는 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 SEQ ID NO:2551의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 안티센스 가닥은 SEQ ID NO:2552의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이며, 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨주게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다. 특정 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 체제의 센스 가닥은 SEQ ID NO:2551의 뉴클레오타이드 서열 중 뉴클레오타이드 1451 내지 1484, 뉴클레오타이드 1455 내지 1480, 뉴클레오타이드 1455 내지 1474 또는 뉴클레오타이드 1417 내지 1443과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0026] 일 구현예에서, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 내의 3개의 뉴클레오타이드 차이 중 하나 이상은 안티센스 가닥 내의 뉴클레오타이드 미스매치이다.
- [0027] 다른 구현예에서, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 내의 3개의 뉴클레오타이드 차이 중 하나 이상은 센스 가닥 내의 뉴클레오타이드 미스매치이다.
- [0028] 일 구현예에서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0029] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 열거된 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.
- [0030] 일부 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 듀플렉스 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 및 AD-70275.1 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 및 안티센스 가닥 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다. 다른 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 듀플렉스 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1 및 AD-70295.1 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 및 안티센스 가닥 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.
- [0031] 일 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오타이드, 잠금(locked) 뉴클레오타이드, 잠금 해제(unlocked) 뉴클레오타이드, 입체구조 제한된 뉴클레오타이드, 구속된(constrained) 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포라미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오타이드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오타이드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오타이드, 사이클로핵세닐 변형된 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0032] 일 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 1개의 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함한다. 다른 구현예에서, 적어도 하나의 가닥은 적어도 2개의 뉴클레오타이드의 3' 오버행을 포함한다.
- [0033] 일 구현예에서, 이중-가닥 영역은 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이이다. 다른 구현예에서, 이중-가닥 영역은 17 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이이다. 또 다른 구현예에서, 이중-가닥 영역은 17 내지 25개의 뉴클레오타이드 쌍 길이이다. 일 구현예에서, 이중-가닥 영역은 23 내지 27개의 뉴클레오타이드 쌍 길이이다. 다른 구현예에서, 이중-가닥 영역은 19 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이이다. 또 다른 구현예에서, 이중-가닥 영역은 21 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이이다.
- [0034] 일 구현예에서, 각각의 가닥은 15 내지 30개의 뉴클레오타이드를 갖는다. 다른 구현예에서, 각각의 가닥은 19 내지 30개의 뉴클레오타이드를 갖는다.

[0035] 일 구현예에서, 리간드는



[0036] 이다.

[0037] 일 구현예에서, RNAi 제제는 하기 도식에 나타난 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트된다:



[0038]

[0039] 상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

[0040] 일 구현예에서, RNAi 제제는 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 열거된 RNAi 제제의 군으로부터 선택된다.

[0041] 일 구현예에서, 제제는 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 및 AD-70275.1로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0042] 일 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 이중 가닥 RNAi 제제를 제공한다. 이중 가닥 RNAi 제제는 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32로부터의 센스 서열 중 어느 하나를 포함하며, 안티센스 가닥은 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32로부터의 안티센스 서열 중 어느 하나를 포함하며, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이며, 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0043] 일 구현예에서, 센스 가닥은 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1의 센스 가닥 서열로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0044] 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1의 안티센스 가닥 서열로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0045] 또한, 본 발명은 이들 센스 및 안티센스 뉴클레오타이드 서열과 그들의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 센스 및 안티센스 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 RNAi 제제를

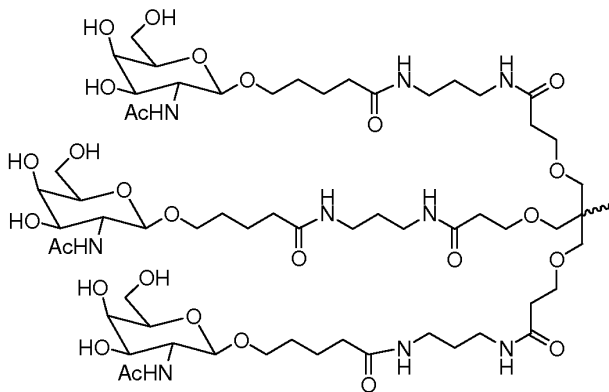
제공한다.

[0046] 일 구현예에서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형을 포함한다.

[0047] 일 구현예에서, 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-테옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금 뉴클레오티드, 잠금 해제 뉴클레오티드, 입체구조 제한된 뉴클레오티드, 구속된 에틸 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오티드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오티드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오티드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오티드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오티드, 사이클로핵세닐 변형된 뉴클레오티드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오티드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

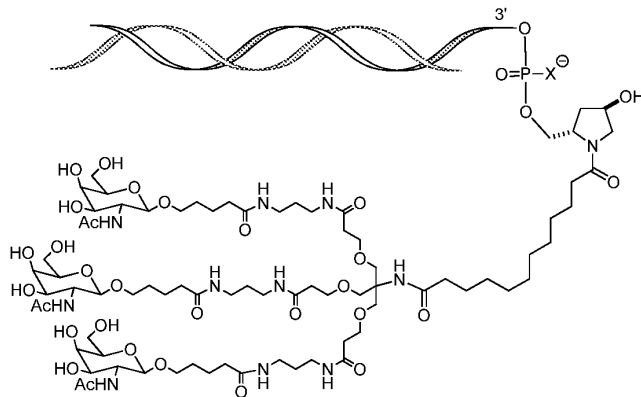
[0048] 일 구현예에서, 5'-포스페이트 모방체는 5'-비닐 포스페이트(5'-VP)이다.

[0049] 일 구현예에서, 리간드는



[0050] 이다.

[0051] 일 구현예에서, RNAi 제제는 하기 도식에 나타난 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트된다:



[0052]

[0053] 상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

[0054] 일 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 둘 이상의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 조성물을 제공하며, 각각의 이중 가닥 RNAi 제제는 독립적으로, 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:29의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:30의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 독립적으로 변형된 뉴클레오티드이며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0055] 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 둘 이상의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 조성물을 제공하며, 각각의 이중 가닥 RNAi 제제는 독립적으로, 이중-가닥 영역을 형성하는 센

스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:31의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 안티센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:32의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드이며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0056] 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 둘 이상의 이중 가닥 RNAi 체제를 포함하는 조성물을 제공하며, 각각의 이중 가닥 RNAi 체제는 독립적으로, 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:33의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:34의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 독립적으로 변형된 뉴클레오티드이며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0057] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 둘 이상의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 조성물을 제공하며, 각각의 이중 가닥 RNAi 제제는 독립적으로, 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:35의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:36의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 독립적으로 변형된 뉴클레오티드이며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0058] 일 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 둘 이상의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 조성물을 제공하며, 각각의 이중 가닥 RNAi 제제는 독립적으로, 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:37의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:38의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 독립적으로 변형된 뉴클레오티드이며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0059] 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 둘 이상의 이중 가닥 RNAi 체제를 포함하는 조성물을 제공하며, 각각의 이중 가닥 RNAi 체제는 독립적으로, 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:39의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:40의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 독립적으로 변형된 뉴클레오티드이며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0060] 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 둘 이상의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 조성물을 제공하며, 각각의 이중 가닥 RNAi 제제는 독립적으로, 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:41의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 안티센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:42의 뉴클레오티드 서열과 3개 이하의 뉴클레오티드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드를 포함하며, 센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드 및 안티센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 독립적으로 변형된 뉴클레오티드이며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 3'-말단에 부착된 리간드에 컨주게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0061] 일 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 둘 이상의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 조성물을 제공하며, 각각의 이중 가닥 RNAi 제제는 독립적으로, 이중-가닥 영역을 형성하는 세

스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:43의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 안티센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:44의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드이며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0062] 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 둘 이상의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 조성물을 제공하며, 각각의 이중 가닥 RNAi 제제는 독립적으로, 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:2551의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 안티센스 가닥의 각각은 독립적으로 SEQ ID NO:2552의 뉴클레오타이드 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 각각의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드이며, 센스 가닥의 각각은 독립적으로 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이다.

[0063] 특정 구현예에서, 제1 및 제2 이중 가닥 RNAi 제제 중 하나 또는 둘 모두의 센스 가닥은 SEQ ID NO:2551의 뉴클레오타이드 서열 중 뉴클레오타이드 1451 내지 1484, 뉴클레오타이드 1455 내지 1480, 뉴클레오타이드 1455 내지 1474 또는 뉴클레오타이드 1417 내지 1443으로부터의 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0064] 일 구현예에서, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 내의 3개의 뉴클레오타이드 차이 중 하나 이상은 안티센스 가닥 내의 뉴클레오타이드 미스매치이다. 다른 구현예에서, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 내의 3개의 뉴클레오타이드 차이 중 하나 이상은 센스 가닥 내의 뉴클레오타이드 미스매치이다.

[0065] 일 구현예에서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이다.

[0066] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 열거된 서열 중 어느 하나와 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0067] 일부 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 듀플렉스 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 및 안티센스 가닥 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0068] 다른 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 듀플렉스 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1 또는 AD-70295.1 중 어느 하나의 센스 가닥의 뉴클레오타이드 서열 및 안티센스 가닥 서열과 3개 이하의 뉴클레오타이드가 상이한 적어도 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하는 상보성 영역을 포함한다.

[0069] 일 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오타이드, 잠금 뉴클레오타이드, 잠금 해제 뉴클레오타이드, 입체구조 제한된 뉴클레오타이드, 구속된 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오타이드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오타이드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오타이드, 사이클로핵세닐 변형된 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0070] 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위한 조성물을 제공하며, 당해 조성물은 (a) 이중-가닥 영역을 형성하는 제1 센스 가닥 및 제1 안티센스 가닥을 포함하는 제1 이중-가닥 RNAi 제제로서, 제1 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 제1 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드

드가 변형된 뉴클레오타이드이며, 제1 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제1 이중-가닥 RNAi 제제; 및 (b) 이중-가닥 영역을 형성하는 제2 센스 가닥 및 제2 안티센스 가닥을 포함하는 제2 이중-가닥 RNAi 제제로서, 제2 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 제2 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며, 제2 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제2 이중-가닥 RNAi 제제를 포함하며; 제1 및 제2 센스 가닥은 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32로부터의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하며, 제1 및 제2 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32로부터의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0071] 일 구현예에서, 제1 및 제2 센스 가닥은 각각 독립적으로 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로부터의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0072] 다른 구현예에서, 제1 및 제2 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로부터의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0073] 일 구현예에서, 제1 및 제2 센스 가닥 및/또는 제1 및 제2 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함한다.

[0074] 일 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 3'-말단 테옥시-티민(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-테옥시-변형된 뉴클레오타이드, 잠금 뉴클레오타이드, 잠금 해제 뉴클레오타이드, 입체구조 제한된 뉴클레오타이드, 구속된 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오타이드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오타이드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오타이드, 사이클로핵세닐 변형된 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0075] 일 구현예에서, 제1 및 제2 RNAi 제제는 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32에 제공되는 서열 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0076] 일 구현예에서, 제1 및 제2 RNAi 제제는 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0077] 일 구현예에서, 제1 및 제2 RNAi 제제는 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1 또는 AD-70295.1 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0078] 일 양태에서, 본 발명은 표 11, 표 12, 표 31, 표 32 중 어느 하나에 열거된 RNAi 제제 중 어느 하나를 포함하는 이중 가닥 RNAi 제제를 제공한다.

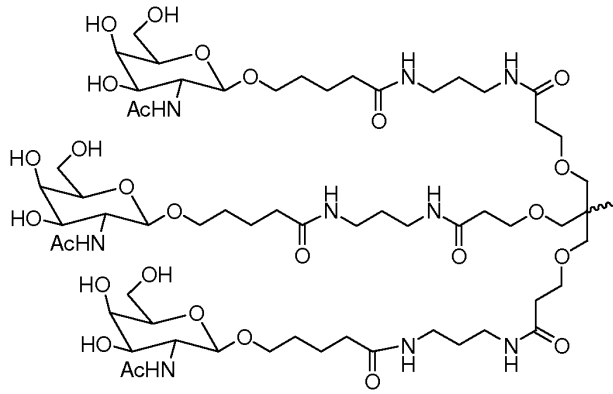
[0079] 일 구현예에서, 제제는 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-

67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 제제는 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1 또는 AD-70295.1로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0080] 또한, 본 발명은 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 벡터 및 세포를 제공한다.
- [0081] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 벡터를 제공한다.
- [0082] 일 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 비완충 용액에서 투여된다. 일 구현예에서, 비완충 용액은 염수 또는 물이다.
- [0083] 다른 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 완충 용액과 함께 투여된다. 일 구현예에서, 완충 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트 또는 그들의 임의의 조합을 포함한다. 다른 구현예에서, 완충 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)이다.
- [0084] 일 양태에서, 본 발명은 세포에서의 D형 간염 바이러스(HDV) 유전자 발현의 억제 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 벡터 또는 본 발명의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및 생성되는 세포를 HDV 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 그에 의해, 세포에서 HDV 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.
- [0085] 일 양태에서, 본 발명은 세포에서의 D형 간염 바이러스(HDV)의 복제의 억제 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포를 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 벡터 또는 본 발명의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 및 생성되는 세포를 HDV 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 유지시켜, 그에 의해, 세포에서 HDV의 복제를 억제하는 단계를 포함한다.
- [0086] 일 구현예에서, 세포는 대상체 내에 존재한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0087] 일 구현예에서, 대상체는 HDV-관련 질환을 앓고 있다.
- [0088] 일 구현예에서, HDV 유전자 발현은 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제된다.
- [0089] 일 구현예에서, 세포에서의 HDV의 복제는 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98% 또는 약 100% 억제된다.
- [0090] 일 양태에서, 본 발명은 HDV로 감염된 대상체에서의 D형 간염 바이러스(HDV) DNA의 수준의 감소 방법을 제공한다. 당해 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 벡터 또는 본 발명의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 그에 의해, 대상체에서 HDV DNA의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0091] 다른 양태에서, 본 발명은 HDV로 감염된 대상체에서의 D형 간염 바이러스(HDV) 항원의 수준의 감소 방법을 제공한다. 당해 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 벡터 또는 본 발명의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 그에 의해, 대상체에서 HDV 항원의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 대형 HDV 항원의 수준이 감소될 수 있거나, 소형 HDV 항원의 수준이 감소될 수 있거나, 또는 대형 및 소형 HDV 항원 둘 모두의 수준이 감소될 수 있다.
- [0092] 다른 양태에서, 본 발명은 HDV로 감염된 대상체에서의 D형 간염 바이러스(HDV)의 바이러스 부하의 감소 방법을 제공한다. 당해 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 벡터 또는 본 발명의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 그에 의해, 대상체에서 HDV의 바이러스 부하를 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0093] 일 양태에서, 본 발명은 D형 간염 바이러스(HDV) 감염을 가지는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 당해 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 벡터 또는 본 발명의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 그에 의해, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.
- [0094] 다른 양태에서, 본 발명은 D형 간염 바이러스(HDV)-관련 장애를 가지는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 당해 방법은 치료적 유효량의 본 발명의 이중 가닥 RNAi 제제 또는 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 벡터 또는 본

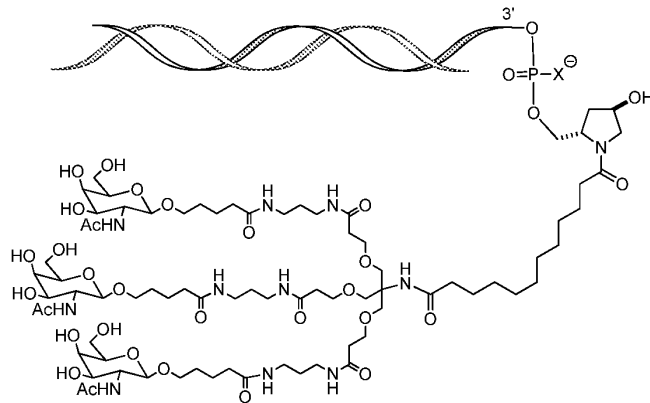
발명의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하여, 그에 의해, 대상체를 치료하는 단계를 포함한다.

- [0095] 일 구현예에서, HDV-관련 장애는 B형 간염 바이러스 감염, 급성 B형 간염, 급성 D형 간염; 급성 전격 D형 간염; 만성 D형 간염; 간 섬유증; 말기 간 질환; 간세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0096] 일 양태에서, 본 발명은 D형 간염 바이러스(HDV) 감염을 가지는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 당해 방법은 치료적 유효량의 이중 가닥 RNAi 제제를 대상체에게 투여하여, 그에 의해, 대상체를 치료하는 단계로서, 이중 가닥 RNAi 제제가 이중-가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥이 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나로부터의 어느 하나의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열)을 포함하며, 안티센스 가닥이 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나로부터의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나를 포함하며, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며, 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 단계를 포함한다.
- [0097] 일 구현예에서, 센스 가닥은 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로부터의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.
- [0098] 다른 구현예에서, 안티센스 가닥은 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로부터의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.
- [0099] 일 구현예에서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함한다.
- [0100] 일 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오타이드, 잠금 뉴클레오타이드, 잠금 해제 뉴클레오타이드, 입체구조 제한된 뉴클레오타이드, 구속된 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오타이드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오타이드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오타이드, 사이클로핵세닐 변형된 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0101] 일 구현예에서, 5'-포스페이트 모방체는 5'-비닐 포스페이트(5'-VP)이다.
- [0102] 일 구현예에서, 리간드는



[0103] 이다.

[0104] 일 구현예에서, RNAi 제제는 하기 도식에 나타난 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트된다:



[0105]

[0106] 상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

[0107] 일 구현예에서, HDV-관련 장애는 B형 간염 바이러스 감염, 급성 B형 간염, 급성 D형 간염; 급성 전격 D형 간염; 만성 D형 간염; 간 섬유증; 말기 간 질환; 간세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0108] 일 양태에서, 본 발명은 D형 간염 바이러스(HDV) 감염을 가지는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위해 치료적 유효량의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 조성물은 (a) 이중-가닥 영역을 형성하는 제1 센스 가닥 및 제1 안티센스 가닥을 포함하는 제1 이중-가닥 RNAi 제제로서, 제1 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 제1 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며, 제1 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제1 이중-가닥 RNAi 제제; 및 (b) 이중-가닥 영역을 형성하는 제2 센스 가닥 및 제2 안티센스 가닥을 포함하는 제2 이중-가닥 RNAi 제제로서, 제2 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 제2 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며, 제2 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제2 이중-가닥 RNAi 제제를 포함하며; 제1 및 제2 센스 가닥은 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 것과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하며, 제1 및 제2 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나로부터의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 것과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하여, 그에 의해 대상체를 치료한다.

[0109] 일 구현예에서, 제1 및 제2 센스 가닥은 각각 독립적으로 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로부터의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오

티드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0110] 다른 구현예에서, 제1 및 제2 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로부터의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0111] 다른 양태에서, 본 발명은 D형 간염 바이러스(HDV)-관련 장애를 가지는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 당해 방법은 세포에서 D형 간염 바이러스(HDV)의 발현을 억제하기 위해 치료적 유효량의 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 조성물은 (a) 이중-가닥 영역을 형성하는 제1 센스 가닥 및 제1 안티센스 가닥을 포함하는 제1 이중-가닥 RNAi 제제로서, 제1 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 제1 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며, 제1 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제1 이중-가닥 RNAi 제제; 및 (b) 이중-가닥 영역을 형성하는 제2 센스 가닥 및 제2 안티센스 가닥을 포함하는 제2 이중-가닥 RNAi 제제로서, 제2 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 제2 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된 뉴클레오타이드이며, 제2 센스 가닥이 3'-말단에 부착된 리간드에 컨쥬게이트되며, 리간드가 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인 제2 이중-가닥 RNAi 제제를 포함하며; 제1 및 제2 센스 가닥은 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나로부터의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 것과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하며, 제1 및 제2 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나로부터의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열 중 임의의 것과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하여, 그에 의해 대상체를 치료한다.

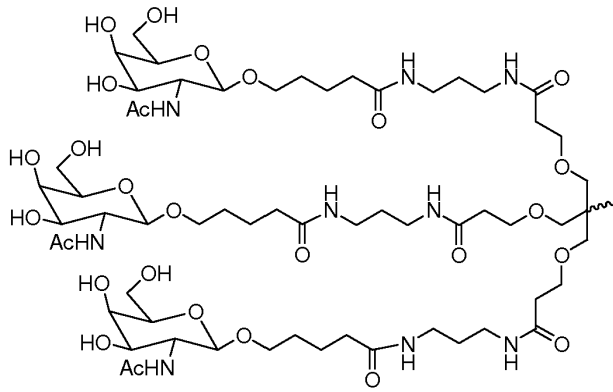
[0112] 일 구현예에서, 제1 및 제2 센스 가닥은 각각 독립적으로 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로부터의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0113] 다른 구현예에서, 제1 및 제2 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로부터의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오타이드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0114] 일 구현예에서, 제1 및 제2 센스 가닥 및/또는 제1 및 제2 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함한다.

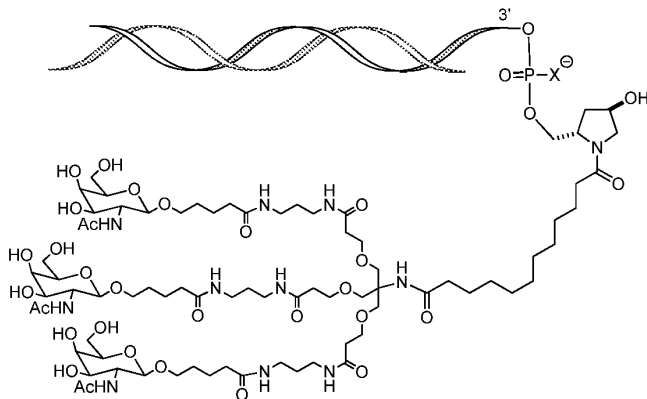
[0115] 일 구현예에서, 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오타이드, 잠금 뉴클레오타이드, 잠금 해제 뉴클레오타이드, 입체구조 제한된 뉴클레오타이드, 구속된 에틸 뉴클레오타이드, 무염기 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오타이드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오타이드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오타이드, 사이클로핵세닐 변형된 뉴클레오타이드, 포스포리보에이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오타이드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0116] 일 구현예에서, 리간드는



[0117] 이다.

[0118] 일 구현예에서, RNAi 제제는 하기의 도식에 나타난 바와 같이 리간드에 컨쥬게이트된다:



[0119]

[0120] 상기 식에서, X는 O 또는 S이다.

[0121] 일 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0122] 일 구현예에서, HDV-관련 장애는 B형 간염 바이러스 감염, 급성 B형 간염, 급성 D형 간염; 급성 전격 D형 간염; 만성 D형 간염; 간 섬유증; 말기 간 질환; 간세포 암종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0123] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 대상체에서의 B형 간염 바이러스(HBV)의 치료를 추가로 포함한다. 치료 방법은 당업계에 알려져 있는 임의의 치료 방법을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, HBV는 본원에 제공되는 iRNA 제제 중 하나 이상을 사용하여 대상체에서 치료된다.

[0124] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 PD-L1의 발현을 조절하는, 바람직하게는 감소시키는 방법을 추가로 포함한다. PD-L1의 발현을 감소시키기 위한 조성물 및 방법은 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 PCT 공개 WO2011/127180호에 제공된다.

[0125] 일 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0126] 일 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여된다. 다른 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 약 3 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0127] 일 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 약 0.5 mg/kg의 용량으로 주마다 2회 투여된다.

[0128] 일 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 약 50 mg 내지 200 mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0129] 일 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 피하 투여된다. 다른 구현예에서, 이중 가닥 RNAi 제제는 정맥내 투여된다. 다른 구현예에서, 제제는 근육내 투여된다.

[0130] 일 구현예에서, RNAi 제제는 2회 이상의 용량으로 투여된다.

[0131] 일 구현예에서, RNAi 제제는 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 48시간마다 1회, 약 72시간마다 1회 및

약 96시간마다 1회로 이루어진 군으로부터 선택되는 간격으로 투여된다.

- [0132] 일 구현예에서, RNAi 제제는 주마다 2회 투여된다. 다른 구현예에서, RNAi 제제는 격주로 투여된다.
- [0133] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0134] 일 구현예에서, 추가의 치료제는 항바이러스제, 역전사효소 억제제, 면역 자극제, 치료 백신, 바이러스 진입 억제제, HbsAg의 분비 또는 방출을 억제하는 올리고뉴클레오타이드, 캡시드 억제제, cccDNA 억제제, HBV를 표적으로 하는 이중-가닥 iRNA 제제 및 이들 중 임의의 것의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0135] 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 역전사효소 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 역전사효소 억제제 및 면역 자극제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0136] 일 구현예에서, 역전사효소 억제제는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF), 테노포비르 알라페나미드(Tenofovir alafenamide), 라미부딘(Lamivudine), 아데포비르 디피복실(Adefovir dipivoxil), 엔테카비르(Entecavir; ETV), 텔비부딘(Telbivudine) 및 AGX-1009로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0137] 일 구현예에서, 면역 자극제는 페길화 인터페론 알파 2a(PEG-IFN- α 2a), 인터페론 알파-2b, 재조합 인간 인터루킨-7 및 톨-유사 수용체 7(TLR7) 효능제로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0138] 일 구현예에서, HBV를 표적으로 하는 이중-가닥 iRNA 제제는 표 3, 표 4, 표 6, 표 14, 표 15, 표 24, 표 25, 표 27 및 표 28 중 어느 하나에 제공되는 제제 중 임의의 것이다. 다른 구현예에서, 제제는 AD-65403, AD-66810 또는 그들의 조합이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0139] 본 발명은 D형 간염 바이러스(HDV) 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 달성하는 iRNA 조성물을 제공한다. 유전자는 세포, 예를 들어, 대상체, 예를 들어, 인간 내의 세포에 존재할 수 있다. 이들 iRNA의 이용은 포유동물에서 상응하는 유전자(HDV 유전자)의 mRNA의 표적화된 분해를 가능하게 한다.
- [0140] 본 발명의 RNAi 제제는 다양한 HDV 계통군에 걸쳐 HDV 내의 영역을 표적으로 하도록 설계된다.
- [0141] 또한, 1가지 초과와 HBV 유전자의 발현을 억제함으로써 HBV 생활 주기의 모든 단계, 예를 들어, 바이러스의 복제, 어셈블리, 분비 및 하위-바이러스 항원의 분비를 억제하도록 설계된 HBV 표적화된 RNAi 제제가 본원에 제공된다. 특히, HBV 게놈의 전사가 다시스트론성 중첩 RNA를 초래하기 때문에, 단일 HBV 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 RNAi 제제는 대부분의 또는 모든 HBV 전사물의 발현의 유의미한 억제를 초래한다. 예를 들어, HBV 게놈이 단일의 mRNA로 전사되기 때문에, S 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 RNAi 제제는 S 유전자 발현뿐 아니라 "하류" 역전사효소 유전자의 발현의 억제를 초래할 것이다. 추가로, 본 발명의 RNAi 제제는 HBV 구조 유전자 및 HBV X 유전자를 표적으로 함으로써 HBV 바이러스 복제를 억제하여, 그에 의해 대상체의 면역계가 HbsAg의 존재를 검출하고 그에 반응하게 하여, 항-HBV 항체를 생성하여 HBV 감염을 제거하도록 설계되었다.
- [0142] HDV 감염은 HBV 감염의 존재를 필요로 한다. 시험관내 분석을 사용하여, 본 발명자들은 HDV를 표적으로 하는 iRNA가 강력하게 RNAi를 매개하여, HDV 유전자의 발현의 유의미한 억제를 초래할 수 있음을 입증하였다. 더욱이, 시험관내 및 생체내 분석을 사용하여, HBV 유전자를 표적으로 하는 iRNA가 강력하게 RNAi를 매개하여, 1가지 초과와 HBV 유전자의 발현의 유의미한 억제를 초래하며, HDV 감염의 치료에서도 유효함이 본원에 입증된다. 따라서, 이들 iRNA를 포함하는 방법 및 조성물은 HBV 및 HDV 중 하나 또는 둘 모두에 표적화된 iRNA의 투여에 의해, HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환을 갖는 대상체를 치료하는데 유용하다. 추가로, 본원에 제공되는 조성물은 HDV 감염의 발생을 예방하기 위하여 HBV 감염이 있는 대상체에서 사용될 수 있다.
- [0143] 따라서, 본 발명은 또한, HBV 유전자의 RNA 전사물의 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)-매개의 절단을 달성하는 iRNA 조성물을 사용한, HBV 유전자의 발현의 억제 또는 감소로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, HDV 감염을 가지는 대상체의 치료 방법을 제공한다.
- [0144] 매우 낮은 용량의 본 발명의 iRNA는 특히, RNA 간섭(RNAi)을 특이적으로, 그리고 효율적으로 매개하여, 상응하는 유전자(HDV 유전자)의 발현의 유의미한 억제를 초래할 수 있다.
- [0145] 본 발명의 iRNA는 약 30개 이하의 뉴클레오타이드 길이인, 예를 들어, 15 내지 30개, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개,

15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개 또는 21 내지 22개의 뉴클레오타이드 길이인 영역을 가지는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함하며, 이 영역은 HBV 유전자의 mRNA 전사물의 적어도 일부에 실질적으로 상보적이다.

[0146] 하기의 상세한 설명은 안지오텐시노젠 유전자의 발현을 억제하기 위한 iRNA를 함유하는 조성물의 제조 및 이용 방법, 및 HDV 유전자의 발현의 억제 및/또는 감소로 이익을 얻을 질환 및 장애를 가지는 대상체를 치료하기 위한 조성물, 용도 및 방법을 개시한다.

[0147] I. 정의

[0148] 본 발명이 더욱 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 먼저 특정의 용어를 정의한다. 또한, 파라미터의 값 또는 값의 범위가 인용되는 경우에는 항상 인용되는 값의 중간의 값 및 범위도 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다는 것에 주목해야 한다.

[0149] 본 명세서에서 관사 "하나"(a, an)는 하나 또는 하나를 초과하는(즉, 적어도 하나) 상기 관사의 문법적 대상을 지칭하는 것으로 사용된다. 예를 들면, "하나의 요소"는 하나의 요소 또는 하나를 초과하는 요소, 예컨대 복수의 요소를 의미한다.

[0150] 용어 "포함하는"은 본 명세서에서, 어구 "포함하지만, 이들에 한정되지 않는"을 의미하는 것으로 사용되고, 상기 어구와 상호교환가능하게 사용된다.

[0151] 용어 "또는"은 본 명세서에서, 문맥상 명확하게 달리 언급되지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하는 것으로 사용되고, 상기 용어와 상호교환가능하게 사용된다.

[0152] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "HDV"와 상호교환가능하게 사용되는 "D형 간염 바이러스"는 헤파드나바이러스 과에 속하는 널리 알려져 있는 비세포변성, 간-회귀성 DNA 바이러스를 지칭한다. 예를 들어, 문헌[Ciancio and Rizzetto, Nat. Rev. 11:68-71, 2014]; 문헌[Le Gal et al., Emerg. Infect. Dis. 12:1447-1450, 2006]; 및 문헌[Abbas and afzal, World J. Hep., 5:666-675, 2013]을 참조하며, 이의 전부는 참조로 포함된다. 달리 나타내지 않는 한, HDV는 HDV의 모든 계통군 및 변이체를 지칭한다.

[0153] HDV는 하나의 단백질, 즉, HDAg를 생성한다. 그것은 2개의 형태가 된다: 27kDa의 대형-HDAg(본 명세서에서 1HD 및 대형 HDV 항원으로도 지칭), 및 24kDa의 소형-HDAg(본 명세서에서 sHD 및 소형 HDV 항원으로도 지칭). 2개의 형태의 N-말단은 동일하며, 그들은 대형 HDAg의 C-말단에서 19개 이상의 아미노산이 상이하다. 두 아이소형 모두는 코돈 196에 UAG 종결 코돈을 함유하는 동일한 리딩 프레임으로부터 생성되며, 이는 보통 오직 소형-HDAg만을 생성한다. 그러나, 세포 효소 아데노신 데아미나제-1에 의한 교정은 종결 코돈을 UCG로 변경시켜, 대형-HDAg가 생성되게 한다. 90% 동일한 서열을 가짐에도 불구하고, 이들 2개의 단백질은 감염의 과정 동안 다른 역할을 수행한다. HDAg-S는 초기 감염 단계에서 생성되며, 핵에 진입되며, 바이러스 복제를 지원한다. 대조적으로, HDAg-L은 후기 감염 단계 동안 생성되며, 바이러스 복제의 억제제로 작용하며, 바이러스 입자의 어셈블리에 필요하다.

[0154] HDV mRNA 서열의 추가의 예는 공개적으로 이용가능한 데이터베이스, 예를 들어, GenBank, UniProt 및 OMIM을 사용하여 용이하게 입수가능하다.

[0155] 본 명세서에 사용되는 용어 "HDV"는 또한, HDV 계놈의 천연 발생 DNA 서열 변이도 지칭한다.

[0156] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "HBV"와 상호교환가능하게 사용되는 "B형 간염 바이러스"는 헤파드나바이러스 과에 속하는 널리 알려져 있는 비세포변성, 간-회귀성 DNA 바이러스를 지칭한다.

[0157] HBV 계놈은 중첩 리딩 프레임이 있는 부분 이중-가닥 환상 DNA이다.

[0158] C, X, P 및 S로 지칭되는 HBC 계놈에 의해 인코딩되는 4개의 알려져 있는 유전자가 존재한다. 코어 단백질은 유전자 C에 의해 코딩된다(HBcAg). B형 간염 항원(HBeAg)은 프레-코어(프레-C) 단백질의 단백질 분해 가공에 의해 생성된다. DNA 중합효소는 유전자 P에 의해 인코딩된다. 유전자 S는 표면 항원을 코딩하는 유전자이다(HBsAg).

HBsAg 유전자는 하나의 긴 오픈 리딩 프레임이지만, 유전자를 3개의 섹션, 프레-S1, 프레-S2 및 S로 나누는 3개의 프레임내 "출발"(ATG) 코돈을 함유한다. 다수의 출발 코돈 때문에, 대형, 중간형 및 소형(프레-S1 + 프레-S2 + S, 프레-S2 + S 또는 S)으로 지칭되는 3개의 상이한 크기의 폴리펩티드가 생성된다. 유전자 X에 의해 코딩되는 비구조 단백질의 기능은 완전히 이해되어 있지 않지만, 그것은 간염의 발생과 관련이 있으며, 혈중 HBsAg가 항-HBsAg 항체를 격리하게 하고 감염성 바이러스 입자가 면역 검출을 회피하게 하는 디코이(decoy) 단백질을 인코딩한다.

- [0159] HBV 게놈에 의해 인코딩되는 단백질은 외피 단백질을 포함한다 - i) 소형, B형 간염 표면 항원(HBsAg); ii) 중간형 - 프레S2 + HBsAg; iii) 대형 - 프레S1 + 프레S2 + HBsAg; 뉴클레오캡시드 단백질, B형 간염 코어 항원(HBcAg). B형 간염 e 항원(HBeAg)은 뉴클레오캡시드 HBcAg와 90%의 아미노산을 공유하는 HBV 복제 동안 생성되는 비구조 단백질이며; X 단백질은 세포질에서, 다양한 신호전달 경로를 활성화하기 위하여 기능하며, 이의 다수가 시토졸 칼슘의 조절에 의해 조절되며, 핵에서, 상이한 전사 인자와의 직접적인 상호작용을 통하여 전사를 조절하고, 일부 경우에, 특정 전사 요소로의 그들의 결합을 증진시키는 기능을 하는 비구조 단백질(HBx)이다.
- [0160] HBV는 바이러스 게놈의 진입, 해체(uncoating) 및 핵으로의 수송을 포함하는 다중의 단계를 수반하는 복제 과정에서 역전사효소를 사용하는 소수의 DNA 바이러스 중 하나이다. 처음에, HBV 게놈의 복제는 RNA 중간체의 생성을 수반하며, 이는 이어서 역전사되어, DNA 바이러스 게놈을 생성한다.
- [0161] HBV로의 세포의 감염 시에, 바이러스 게놈 이완형 환상 DNA(rcDNA)는 세포 핵 내로 수송되며, 에포솜 공유결합 폐환상 DNA(cccDNA)로 전환되며, 이는 바이러스 mRNA를 위한 전사 주형으로 작용한다. 전사 및 핵외 수송 후에, 세포질 바이러스 프레게놈 RNA(pgRNA)는 HBV 중합효소 및 캡시드 단백질과 어셈블되어, 뉴클레오캡시드를 형성하며, 이의 내측에서, 중합효소-촉매작용되는 역전사는 마이너스-가닥 DNA를 생성하며, 마이너스-가닥 DNA는 이후에 플러스-가닥 DNA로 카피되어, 자손 rcDNA 게놈을 형성한다. 그 다음, 성숙 뉴클레오캡시드는 바이러스 외피 단백질과 패키징되어, 비리온 입자로서 방출되거나, 핵으로 수송되어, 세포내 cccDNA 증폭 경로를 통해 cccDNA 저장소를 증폭시킨다. cccDNA는 HBV 복제 주기의 필수 성분이며, 감염 및 바이러스 잔류성의 확립을 담당한다.
- [0162] HBV 감염은 2가지의 상이한 입자의 생성을 초래한다: 1) HBcAg로부터 조립되는 바이러스 캡시드를 포함하며, HBsAg에 의해 덮이고, 세포를 다시 감염시킬 수 있는 HBV 바이러스 그 자체(또는 데인 입자) 및 2) 지질, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 비감염성인 소형 및 중간형의 B형 간염 표면 항원 HBsAg로 구성된 고밀도 지질 단백질-유사 입자인 하위바이러스 입자(또는 SVP). 생성되는 각 바이러스 입자에 있어서, 1,000 내지 10,000개의 SVP가 혈액 내로 방출된다. 이와 같이, SVP(및 그들이 지니는 HBsAg 단백질)는 압도적으로 많은 혈중 바이러스 단백질을 나타낸다. HBV 감염된 세포는 또한, HBV e-항원(HBeAg)으로 지칭되는 프레-코어 단백질의 가용성 단백질 분해 생성물을 분비한다.
- [0163] A 내지 H로 표기되는 HBV의 8개의 유전형이 결정되었으며, 각각은 별개의 지리적 분포를 갖는다. 바이러스는 비-세포변성이며, 바이러스-특이적 세포 면역성은 HBV에 대한 노출의 결과에 대한 주요 결정인자이다 - 6개월에 간 질환이 소산되는 급성 감염, 또는 진행성 간 손상과 빈번하게 연관되는 만성 HBV 감염.
- [0164] 용어 "HBV"는 8개의 HBV의 유전형(A 내지 H) 중 임의의 것을 포함한다. HBV 게놈의 참조 서열의 아미노산 및 완전한 코딩 서열은 예를 들어, GenBank 수탁 번호 GI:21326584(SEQ ID NO:1) 및 GI:3582357(SEQ ID NO:3)에서 찾을 수 있다.
- [0165] HBV mRNA 서열의 추가의 예는 공개적으로 이용가능한 데이터베이스, 예를 들어, GenBank, UniProt 및 OMIM을 사용하여 용이하게 이용가능하다.
- [0166] 본 명세서에 사용되는 용어 "HBV"는 또한, HBV 게놈의 천연 발생 DNA 서열 변이를 지칭한다.
- [0167] 본 명세서에 사용된 "표적 서열"은 일차 전사 산물의 RNA 가공의 산물인 mRNA를 포함하는, HDV 유전자의 전사 동안 형성되는 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 연속 부분을 지칭한다. 일 구현예에서, 서열의 표적 부분은 적어도 HDV 유전자의 전사 동안 형성되는 mRNA 분자의 뉴클레오티드 서열의 부분에서 또는 그 주위에서 iRNA-유도 절단을 위한 기질로서 작용하기에 충분한 길이일 것이다.
- [0168] 표적 서열은 약 9 내지 36개의 뉴클레오티드 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30개의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 예를 들어, 표적 서열은 약 15 내지 30개의 뉴클레오티드, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26

개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개 또는 21 내지 22개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 상기 열거된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이도 본 발명의 일부로 고려된다.

[0169] 본 명세서에 사용된 용어 "서열을 포함하는 가닥"은 표준 뉴클레오타이드 명명법을 사용하여 지칭되는 서열로 기술되는 뉴클레오타이드의 사슬을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0170] "G", "C", "A", "T" 및 "U"는 각각 일반적으로, 염기로서 각각 구아닌, 시토신, 아데닌, 티미딘 및 우라실을 포함하는 뉴클레오타이드를 의미한다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드"가 또한, 하기에서 추가로 상술된 바와 같은 변형된 뉴클레오타이드, 또는 대용 대체 모이어티(surrogate replacement moiety)를 지칭할 수 있는 것으로 이해될 것이다(예컨대 표 2 참조). 당업자는, 이러한 대체 모이어티를 가지는 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 염기 쌍형성 특성을 실질적으로 변경하지 않고, 구아닌, 시토신, 아데닌 및 우라실이 다른 모이어티에 의해 대체될 수 있다는 것을 잘 알 것이다. 예를 들면, 제한 없이, 그의 염기로서 이노신을 포함하는 뉴클레오타이드는, 아데닌, 시토신, 또는 우라실을 포함하는 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 이룰 수 있다. 따라서, 본 발명에서 특징으로 하는 dsRNA의 뉴클레오타이드 서열에서, 우라실, 구아닌, 또는 아데닌을 포함하는 뉴클레오타이드는, 예를 들면, 이노신을 포함하는 뉴클레오타이드로 대체될 수 있다. 다른 예에서, 상기 올리고뉴클레오타이드의 임의 부분의 아데닌 및 시토신은 각각 구아닌 및 우라실로 대체되어, 표적 mRNA와 G-U 위블(Wobble) 염기 쌍을 형성할 수 있다. 이러한 대체 모이어티를 포함하는 서열은, 본 발명에서 특징으로 하는 조성물 및 방법에 적합하다.

[0171] 본 명세서에 상호교환가능하게 사용되는 "iRNA", "RNAi 제제", "iRNA 제제", "RNA 간섭제"라는 용어는 용어가 본 명세서에 정의된 바와 같은 RNA를 포함하고, RNA-유도 침묵화 복합체(RISC) 경로를 통하여 RNA 전사물의 표적화된 절단을 매개하는 제제를 지칭한다. iRNA는 RNA 간섭(RNAi)으로 알려진 과정을 통해 mRNA의 서열-특이적 분해를 유도한다. iRNA는 세포, 예컨대, 포유동물 대상체와 같은 대상체 내의 세포에서 HDV 유전자(예를 들어, 하나 이상의 HDV 유전자)의 발현을 조절하고, 예컨대, 억제한다.

[0172] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표적 RNA 서열, 예컨대, HDV 표적 mRNA 서열과 상호작용하여, 표적 RNA의 절단을 유도하는 단일 가닥 RNA를 포함한다. 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 세포로 도입되는 긴 이중 가닥 RNA가 다이서(Dicer)로 알려진 III형 엔도뉴클레아제에 의하여 siRNA로 분해되는 것으로 여겨진다(문헌 [Sharp et al. (2001) *Genes Dev.* 15:485]). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 2개의 염기의 3' 오버행을 가지는 19 내지 23개의 염기 쌍의 짧은 간섭 RNA로 처리한다(문헌[Bernstein, et al., (2001) *Nature* 409:363]). 그 후, siRNA는 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC)로 혼입되며, 여기서 하나 이상의 헬리카제는 siRNA 듀플렉스를 풀어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있게 한다(문헌[Nykanen, et al., (2001) *Cell* 107:309]). 적절한 표적 mRNA로의 결합시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단시켜 침묵화를 유도한다(문헌[Elbashir, et al., (2001) *Genes Dev.* 15:188]). 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 표적 유전자, 즉, HDV 유전자의 침묵화에 영향을 주는 RISC 복합체의 형성을 촉진시키는, 세포 내에 생성되는 단일 가닥 RNA(siRNA)에 관한 것이다. 따라서, 용어 "siRNA"는 또한 전술한 RNAi를 지칭하는 것으로 본 명세서에서 사용된다.

[0173] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제는 표적 mRNA의 억제를 위해, 세포 또는 유기체로 도입되는 단일-가닥 siRNA일 수 있다. 단일-가닥 RNAi 제제는 RISC 엔도뉴클레아제, 아르곤노트(Argonaute) 2에 결합하며, 이는 이어서 표적 mRNA를 절단한다. 단일-가닥 siRNA는 일반적으로 15 내지 30개의 뉴클레오타이드이며, 화학적으로 변형된다. 단일-가닥 siRNA의 설계 및 시험은 미국 특허 제8,101,348호 및 문헌[Lima et al., (2012) *Cell* 150: 883-894]에 기재되어 있으며, 그 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 명세서에 기술되는 임의의 안티센스 뉴클레오타이드 서열은 본 명세서에 기술된 바와 같거나, 문헌[Lima et al., (2012) *Cell* 150:883-894]에 기술된 방법에 의해 화학적으로 변형된 단일-가닥 siRNA로서 사용될 수 있다.

[0174] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물, 용도 및 방법에서 사용하기 위한 "iRNA"는 이중-가닥 RNA이며, 본 명세서에서 "이중 가닥 RNAi 제제", "이중-가닥 RNA(dsRNA) 분자", "dsRNA 제제", 또는 "dsRNA"로 지칭된다. 용어 "dsRNA"는 표적 RNA, 즉, HDV 유전자에 있어서, "센스" 및 "안티센스" 배향을 가지는 것으로 지칭되는 2개의 역평행(anti-parallel)의 실질적으로 상보적인 핵산 가닥을 포함하는 듀플렉스 구조를 가지는 리보 핵산 분자의

복합체를 지칭한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 이중-가닥 RNA(dsRNA)는 본 명세서에서 RNA 간섭 또는 RNAi로 지칭되는 전사 후 유전자-침묵화 메커니즘을 통해 표적 RNA, 예컨대, mRNA의 분해를 촉발시킨다.

[0175] 일반적으로, dsRNA 분자의 각각의 가닥의 대부분의 뉴클레오티드는 리보뉴클레오티드이나, 본 명세서에 상세히 설명된 바와 같이, 각각의 가닥 또는 둘 모두의 가닥은 또한, 하나 이상의 비-리보뉴클레오티드, 예컨대, 데옥시리보뉴클레오티드 및/또는 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에 사용된 바와 같이, "RNAi 제제"는 화학적 변형을 가지는 리보뉴클레오티드를 포함할 수 있으며; RNAi 제제는 다수의 뉴클레오티드에서 실질적인 변형을 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "변형된 뉴클레오티드"는 독립적으로, 변형된 당 모이어티, 변형된 뉴클레오티드간 결합 및/또는 변형된 핵염기를 가지는 뉴클레오티드를 지칭한다. 따라서, 변형된 뉴클레오티드란 용어는 예컨대, 뉴클레오시드간 결합, 당 모이어티 또는 핵염기로의 작용기 또는 원자의 치환, 부가 또는 제거를 포함한다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 변형은 본 명세서에 개시되거나 또는 당업계에 공지된 모든 유형의 변형을 포함한다. siRNA 유형 분자에 사용되는 바와 같은 이러한 임의의 변형은 본 명세서 및 청구범위의 목적을 위하여 "RNAi 제제"에 의해 포함된다.

[0176] 듀플렉스 영역은 RISC 경로를 통해, 원하는 표적 RNA의 특이적인 분해를 가능하게 하는 임의의 길이의 것일 수 있으며, 약 9 내지 36개의 염기 쌍 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30개의 염기 쌍 길이, 예를 들어, 약 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 또는 36개의 염기 쌍 길이, 예를 들어, 약 15 내지 30개, 15 내지 29개, 15 내지 28개, 15 내지 27개, 15 내지 26개, 15 내지 25개, 15 내지 24개, 15 내지 23개, 15 내지 22개, 15 내지 21개, 15 내지 20개, 15 내지 19개, 15 내지 18개, 15 내지 17개, 18 내지 30개, 18 내지 29개, 18 내지 28개, 18 내지 27개, 18 내지 26개, 18 내지 25개, 18 내지 24개, 18 내지 23개, 18 내지 22개, 18 내지 21개, 18 내지 20개, 19 내지 30개, 19 내지 29개, 19 내지 28개, 19 내지 27개, 19 내지 26개, 19 내지 25개, 19 내지 24개, 19 내지 23개, 19 내지 22개, 19 내지 21개, 19 내지 20개, 20 내지 30개, 20 내지 29개, 20 내지 28개, 20 내지 27개, 20 내지 26개, 20 내지 25개, 20 내지 24개, 20 내지 23개, 20 내지 22개, 20 내지 21개, 21 내지 30개, 21 내지 29개, 21 내지 28개, 21 내지 27개, 21 내지 26개, 21 내지 25개, 21 내지 24개, 21 내지 23개 또는 21 내지 22개의 염기 쌍 길이의 범위일 수 있다. 상기 열거된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이도 본 발명의 일부로 고려된다.

[0177] 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 가닥은 더 큰 하나의 RNA 분자의 상이한 부분일 수 있거나, 또는 이들은 개별 RNA 분자일 수 있다. 2개의 가닥이 더 큰 하나의 분자의 일부이고, 따라서, 듀플렉스 구조를 형성하는 하나의 가닥의 3'-말단과 각각의 다른 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오티드의 비-단속(non-interrupted) 사슬에 의해 연결되는 경우, 연결 RNA 사슬은 "헤어핀 루프"로 지칭된다. 헤어핀 루프는 적어도 하나의 쌍을 이루지 않는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 헤어핀 루프는 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 20개, 적어도 23개 또는 그 이상의 쌍을 이루지 않는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0178] dsRNA의 2개의 실질적으로 상보적인 가닥이 개별 RNA 분자에 의해 포함되는 경우, 이들 분자는 반드시 공유 결합될 필요는 없으나, 공유 결합될 수 있다. 2개의 가닥이 하나의 가닥의 3'-말단과 각각의 다른 가닥의 5'-말단 사이의 뉴클레오티드의 비-단속 사슬 이외의 수단에 의해 공유 결합되어, 듀플렉스 구조를 형성하는 경우, 연결 구조는 "링커"로 지칭된다. RNA 가닥은 동일하거나 또는 상이한 수의 뉴클레오티드를 가질 수 있다. 염기 쌍의 최대 개수는, dsRNA의 가장 짧은 가닥에서, 듀플렉스 내에 존재하는 임의의 오버행을 제한 뉴클레오티드의 개수이다. 듀플렉스 구조에 더하여, RNAi는 하나 이상의 뉴클레오티드 오버행을 포함할 수 있다.

[0179] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표적 RNA 서열, 예를 들어, HDV 표적 mRNA 서열과 상호작용하여 표적 RNA의 절단을 지시하는 24 내지 30개 뉴클레오티드의 dsRNA이다. 이론에 구속되지 않으면서, 세포 내로 도입된 긴 이중 가닥 RNA는 다이서로 공지된 유형 III 엔도뉴클레아제에 의해 siRNA로 분해된다(문헌[Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485]). 리보뉴클레아제-III-유사 효소인 다이서는 dsRNA를 특징적인 2개 염기 3' 오버행을 가지는 19 내지 23개 염기 쌍의 짧은 간섭 RNA로 처리한다(문헌[Bernstein, *et al.*, (2001) *Nature* 409:363]). 이어서, siRNA는 RNA-유도 침묵화 복합체(RISC) 내로 혼입되고, 여기서 하나 이상의 헬리카제가 siRNA 듀플렉스를 풀어, 상보적 안티센스 가닥이 표적 인식을 안내할 수 있게 한다(문헌[Nykanen, *et al.*, (2001) *Cell* 107:309]). 적절한 표적 mRNA로의 결합 시, RISC 내의 하나 이상의 엔도뉴클레아제는 표적을 절단하여 침묵화를 유도한다(문헌[Elbashir, *et al.*, (2001) *Genes Dev.* 15:188]).

[0180] 본 명세서에 사용되는 용어 "뉴클레오티드 오버행"은 iRNA, 예컨대, dsRNA의 듀플렉스 구조로부터 돌출된 적어도 하나의 쌍을 이루지 않는 뉴클레오티드를 지칭한다. 예를 들어, dsRNA의 하나의 가닥의 3'-말단이 다른 가닥

의 5'-말단을 넘어서 연장되거나, 또는 그 반대의 경우, 뉴클레오타이드 오버행이 존재한다. dsRNA는 적어도 하나의 뉴클레오타이드의 오버행을 포함할 수 있으며; 대안적으로, 오버행은 적어도 2개의 뉴클레오타이드, 적어도 3개의 뉴클레오타이드, 적어도 4개의 뉴클레오타이드, 적어도 5개의 뉴클레오타이드 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 오버행은 데옥시뉴클레오타이드/뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오타이드/뉴클레오시드 유사체를 포함하거나, 이로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 그들의 임의의 조합에 존재할 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오타이드(들)는 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥 중 어느 하나의 5'-말단, 3'-말단 또는 양말단에 존재할 수 있다.

[0181] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 3'-말단 및/또는 5'-말단에서, 1 내지 10개의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는다. 일 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥은 3'-말단 및/또는 5'-말단에서, 1 내지 10개의 뉴클레오타이드, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 오버행 내의 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 뉴클레오시드 티오포스페이트로 대체된다.

[0182] "블린트" 또는 "블린트 말단"은 이중 가닥 RNAi 제제의 말단에서 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드, 즉, 뉴클레오타이드 오버행이 존재하지 않는 것을 의미한다. "블린트 말단" RNAi 제제는 그의 전체 길이에 걸쳐 이중 가닥인, 즉, 분자의 어느 하나의 말단에도 뉴클레오타이드 오버행이 존재하지 않는 dsRNA이다. 본 발명의 RNAi 제제는 하나의 말단에 뉴클레오타이드 오버행을 가지는 RNAi 제제(즉, 하나의 오버행 및 하나의 블린트 말단을 가지는 제제) 또는 양말단에 뉴클레오타이드 오버행을 가지는 RNAi 제제를 포함한다.

[0183] 용어 "안티센스 가닥" 또는 "가이드(guide) 가닥"은 표적 서열, 예를 들어, HDV mRNA에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA, 예컨대, dsRNA의 가닥을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "상보성 영역"은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 서열, 예를 들면 표적 서열, 예를 들어, HDV 뉴클레오타이드 서열에 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 지칭한다. 상보성 영역이 표적 서열에 완전히 상보적이지 않는 경우, 미스매치는 분자의 내부 또는 말단 영역에 존재할 수 있다. 일반적으로, 대부분의 용인되는 미스매치는 말단 영역, 예컨대 iRNA의 5'- 및/또는 3'-말단의 5, 4, 3, 2 또는 1개의 뉴클레오타이드 내에 존재한다. 일 구현예에서, 본 발명의 이중-가닥 RNAi 제제는 안티센스 가닥에 뉴클레오타이드 미스매치를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 이중-가닥 RNAi 제제는 센스 가닥에 뉴클레오타이드 미스매치를 포함한다. 일 구현예에서, 뉴클레오타이드 미스매치는 예를 들어, iRNA의 3'-말단으로부터 5, 4, 3, 2 또는 1개의 뉴클레오타이드 내에 존재한다. 다른 구현예에서, 뉴클레오타이드 미스매치는 예를 들어, iRNA의 3'-말단 뉴클레오타이드 내에 존재한다.

[0184] 본 명세서에 사용되는 용어 "센스 가닥" 또는 "패신저(passenger) 가닥"은 용어가 본 명세서에 정의된 바와 같은 안티센스 가닥의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 iRNA의 가닥을 지칭한다.

[0185] 본 명세서에 사용되는 용어 "절단 영역"은 절단 부위에 바로 인접한 위치의 영역을 지칭한다. 절단 부위는 절단이 발생하는 표적 상의 부위이다. 일부 구현예에서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단에, 그리고 그에 바로 인접한 위치에, 3개의 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 영역은 절단 부위의 어느 하나의 말단에, 그리고 그에 바로 인접한 위치에, 2개의 염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 부위는 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 10 및 11에 의해 결합된 부위에 특이적으로 발생하며, 절단 영역은 뉴클레오타이드 11, 12 및 13을 포함한다.

[0186] 본 명세서에서 사용되는 용어 "상보적"은, 달리 언급되지 않는 한, 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 제1 뉴클레오타이드 서열을 제2 뉴클레오타이드 서열과 관련하여 기술하는데 사용되는 경우, 소정의 조건하에서, 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 혼성화되어, 듀플렉스 구조를 형성하는 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 능력을 지칭한다. 이러한 조건은, 예를 들어, 12 내지 16시간 동안 50°C 또는 70°C에서 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA 후, 세척을 포함할 수 있는 엄격한 조건일 수 있다(예컨대 문헌["Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, et al. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press] 참조). 기타 조건, 예를 들어, 유기체 내에서 접할 수 있는 생리학적 연관 조건이 적용될 수 있다. 당업자는, 혼성화된 뉴클레오타이드의 궁극적인 용도에 따라, 2개의 서열의 상보성 시험에 가장 적절한 조건 군을 결정할 수 있을 것이다.

[0187] iRNA, 예컨대 본 명세서에서 개시되는 바와 같은 dsRNA 내의 상보적 서열은, 하나의 또는 둘 모두의 뉴클레오타이드 서열의 전체 길이에 걸쳐, 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 염기 쌍 형성을 포함한다. 이러한 서열은 본 명세서에서 서로와 관련하여 "완전히 상보적인" 것으로 지칭될 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본

명세서에서 제2 서열과 관련하여, "실질적으로 상보적인" 것으로 지칭되는 경우, 2개의 서열은 완전히 상보적일 수 있거나, 또는 2개의 서열은 이들의 궁극적인 용도, 예를 들어, RISC 경로를 통한 유전자 발현의 억제에 가장 적합한 조건하에서, 혼성화 능력을 보유하면서, 혼성화시, 최대 30개의 염기 쌍의 듀플렉스에 대해, 하나 이상, 그러나 통상 5, 4, 3 또는 2개 이하의 미스매치 염기 쌍을 형성할 수 있다. 그러나 2개의 올리고뉴클레오타이드가, 혼성화시, 하나 이상의 단일 가닥 오버행을 형성하도록 설계되는 경우, 이러한 오버행은 상보성 결정과 관련하여 미스매치로 간주하지 않는다. 예를 들면, 21개의 뉴클레오타이드 길이의 하나의 올리고뉴클레오타이드 및 23개의 뉴클레오타이드 길이의 또 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함하고, 더 긴 올리고뉴클레오타이드가, 더 짧은 올리고뉴클레오타이드에 완전히 상보적인 21개의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 dsRNA는 여전히, 본 명세서에서 개시되는 목적을 위해, "완전히 상보적인" 것으로 언급할 수 있다.

[0188] 본 명세서에서 사용되는 "상보적인" 서열은, 그의 혼성화 능력과 관련된 상기 필요조건이 충족되는 한, 비-천연 및 변형 뉴클레오타이드로부터 형성된 염기 쌍 및/또는 비-왓슨-크릭 염기 쌍으로부터 전적으로 형성될 수 있거나 또는 그를 포함할 수 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기 쌍에는 G:U 위블 또는 후그스타인 염기 쌍이 포함되지만, 이들에 한정되지 않는다.

[0189] 본 명세서의 용어 "상보적인", "완전하게 상보적인" 및 "실질적으로 상보적인"은, 그의 사용 문맥상 이해되는 바와 같이, dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이, 또는 iRNA 제제의 안티센스 가닥과 표적 서열 사이에 일치하는 염기와 관련하여 사용될 수 있다.

[0190] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 메신저 RNA(mRNA)의 "적어도 일부에 실질적으로 상보적"인 폴리뉴클레오타이드는 관심 대상의 mRNA(예컨대, HDV 유전자를 인코딩하는 mRNA)의 연속 부분에 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 예를 들면, 서열이 HDV 유전자를 인코딩하는 mRNA의 비-단속 부분에 실질적으로 상보적이라면 폴리뉴클레오타이드는 HDV mRNA의 적어도 일부에 상보적이다.

[0191] 따라서, 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 센스 가닥 폴리뉴클레오타이드 및 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 HDV 서열과 완전히 상보적이다. 다른 구현예에서, 본 명세서에 개시된 센스 가닥 폴리뉴클레오타이드 및/또는 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 HDV 서열과 실질적으로 상보적이며, 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32에서의 서열 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열 또는 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32에서의 서열 중 어느 하나의 단편의 동등한 영역과 그의 전체 길이에 걸쳐, 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0192] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표적 HDV 서열과 실질적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32에서의 서열 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열 또는 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32에서의 서열 중 어느 하나의 단편의 동등한 영역과 그의 전체 길이에 걸쳐, 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0193] 다른 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표적 HDV 서열과 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥을 포함하며, 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32에서의 서열 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열 또는 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32에서의 서열 중 어느 하나의 단편의 동등한 영역과 그의 전체 길이에 걸쳐, 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0194] 일부 구현예에서, 본 발명에 사용하기 위한 RNAi 제제는 HBV를 표적으로 한다. 일부 구현예에서, 이러한 제제는 표적 HBV 서열에 완전히 상보적이다. 다른 구현예에서, 본원에 개시된 센스 가닥 폴리뉴클레오타이드 및/또는 안티센스 폴리뉴클레오타이드는 표적 HBV 서열에 실질적으로 상보적이며, 본원에 제공되는 HBV를 표적으로 하는 제제의 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열의 동등한 영역과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0195] 일 구현예에서, 본 발명에 사용하기 위한 HBV를 표적으로 하는 RNAi 제제는 표적 HBV 서열에 실질적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 본원에 제공되는 HBV를 표적으로 하는 제제의 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열의 동등한 영역과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약

99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

- [0196] 다른 구현예에서, 본 발명에 사용하기 위한 HBV를 표적으로 하는 RNAi 제제는 표적 HBV 서열에 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥을 포함하며, 본원에 제공되는 HBV를 표적으로 하는 제제의 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열 또는 본원에 제공되는 HBV를 표적으로 하는 제제의 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나의 단편의 동등한 영역과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 약 80% 상보적인, 예를 들어, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상보적인 연속 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0197] 일반적으로, 각각의 가닥의 뉴클레오타이드 대부분은 리보뉴클레오타이드이나, 본 명세서에서 상세히 개시되는 바와 같이, 각각의 가닥 또는 양쪽 가닥은 또한, 하나 이상의 비-리보뉴클레오타이드, 예컨대 테옥시리보뉴클레오타이드 및/또는 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 또한, "iRNA"는 화학적으로 변형된 리보뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 본 명세서에 개시되거나 또는 당업계에 공지된 변형의 모든 유형을 포함할 수 있다. iRNA 분자에서 사용되는 이러한 임의의 변형은 본 명세서 및 청구범위의 목적상 "iRNA"에 포함된다.
- [0198] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물에서 사용하기 위한 제제는, 안티센스 억제 메커니즘을 통해, 표적 mRNA를 억제하는 단일-가닥 안티센스 RNA 분자이다. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 표적 mRNA 내의 서열에 상보적이다. 단일-가닥 안티센스 올리고뉴클레오타이드는, mRNA와 염기 쌍을 이루고, 번역 기구(translation machinery)를 물리적으로 방해하여, 화학량론적 방식으로 번역을 억제할 수 있다. 문헌[Dias, N. et al., (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355]을 참조한다. 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있으며, 표적 서열에 상보적인 서열을 가진다. 예를 들면, 단일-가닥 안티센스 RNA 분자는, 본 명세서에서 기술되는 안티센스 서열 중 임의의 것 유래의 적어도 약 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 초과인 연속 뉴클레오타이드인 서열을 포함할 수 있다.
- [0199] 본 명세서에 사용된 "대상체"는 영장류(예컨대, 인간, 비-인간 영장류, 예를 들어, 원숭이 및 침팬지), 비-영장류(예컨대, 소, 돼지, 낙타, 라마, 말, 염소, 토끼, 양, 햄스터, 기니피그, 고양이, 개, 랫트, 마우스, 말 및 고래)를 포함하는 포유동물 또는 조류(예컨대, 오리 또는 거위)와 같은 동물이다. 일 구현예에서, 대상체는 인간, 예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같이, HDV 유전자 발현 및/또는 복제의 감소로 이익을 얻을, 질환, 장애 또는 병증에 대해 치료되거나 평가되는 인간; HDV 유전자 발현 및/또는 복제의 감소로 이익을 얻을, 질환, 장애 또는 병증에 대한 위험이 있는 인간; HDV 유전자 발현 및/또는 복제의 감소로 이익을 얻을, 질환, 장애 또는 병증을 가지는 인간; 및/또는 HDV 유전자 발현 및/또는 복제의 감소로 이익을 얻을, 질환, 장애 또는 병증에 대해 치료 중인 인간이다.
- [0200] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 원치않는 HDV 유전자 발현 및/또는 HDV 복제와 관련된 하나 이상의 증상의 완화 또는 개선을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 유리한 또는 원하는 결과를 지칭한다. "치료"는 또한, 치료의 부재하에 예상되는 생존에 비하여 생존의 연장을 의미할 수 있다.
- [0201] 대상체에서의 HDV 유전자 발현 및/또는 HDV 복제, 또는 질환 마커 또는 증상의 수준의 맥락에서 용어 "더 낮은"은 이러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 지칭한다. 감소는 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 이상일 수 있으며, 바람직하게는 이러한 장애가 없는 개체에 대하여 정상의 범위 내인 것으로 허용되는 수준으로 떨어진다. 특정 구현예에서, 표적의 발현은 정규화되며, 즉, 이러한 장애가 없는 개체에 대하여 정상의 범위 내인 것으로 허용되는 수준으로 감소되며, 예를 들어, 질환 마커, 예를 들어, ALT 또는 AST의 수준은 이러한 장애가 없는 개체에 대하여 정상의 범위 내인 것으로 허용되는 수준으로 감소된다.
- [0202] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, HDV 유전자의 발현 및/또는 복제의 감소로 이익을 얻을 질환, 장애 또는 그의 병증에 관하여 사용되는 경우, "예방" 또는 "예방하는"은 대상체에서 이러한 질환, 장애 또는 병증과 관련된 증상, 예를 들어, 원치않는 HDV 감염의 증상, 예를 들어, 혈청 및/또는 간 HDV ccc DNA의 존재, 혈청 HDV DNA의 존재, 혈청 및/또는 간 HDV 항원의 존재가 발생할 가능성의 감소를 지칭한다.
- [0203] 본 명세서에 사용되는 용어 "D형 간염 바이러스-관련 질환" 또는 "HDV-관련 질환"은 HDV 감염 및/또는 복제에 의해 야기되거나, 그와 관련된 질환 또는 장애이다. 용어 "HDV-관련 질환"은 HDV 유전자 발현 및/또는 복제의 감소로 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병증을 포함한다. HDV-관련 질환의 비제한적인 예는 예를 들어, B형 간염 바이러스 감염, 급성 B형 간염, 급성 D형 간염; 급성 전격 D형 간염; 만성 D형 간염; 간 섬유증; 말기 간 질환;

간세포 암종을 포함한다.

- [0204] 본 명세서에 사용되는 "치료적 유효량"은 HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환을 가지는 대상체를 치료하기 위하여 환자에게 투여되는 경우, (예컨대, 기존 질환 또는 질환의 하나 이상의 증상을 감소시키거나, 개선시키거나, 유지시킴으로써) 질환의 치료를 가져오는데 충분한, RNAi 제제의 양을 포함하는 의도이다. "치료적 유효량"은 RNAi 제제, 제제의 투여 방법, 질환 및 그 중증도 및 치료할 환자의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, HDV 유전자 발현에 의해 매개되는 병리학적 진행의 단계, 존재한다면 선행 또는 동반 치료의 유형, 및 기타 개별 특징에 따라 달라질 수 있다.
- [0205] 본 명세서에 사용되는 "예방적 유효량"은 HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환의 증상을 아직 경험하거나 그를 나타내지 않지만, 이환되기 쉬울 수 있는 대상체에게 투여되는 경우, 질환, 또는 질환의 하나 이상의 증상을 예방하거나 개선하는데 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 의도이다. 질환의 개선은 질환의 과정을 늦추거나 이후 발생하는 질환의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. "예방적 유효량"은 RNAi 제제, 제제의 투여 방법, 질환의 위험 정도 및 치료할 환자의 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, 존재한다면 선행 또는 동반 치료의 유형, 및 기타 개인적 특징에 따라 달라질 수 있다.
- [0206] "치료적 유효량" 또는 "예방적 유효량"은 또한, 임의의 치료에 적용될 수 있는 합당한 이익/위험비로 몇몇의 원하는 국소 또는 전신 효과를 생성하는 RNAi 제제의 양을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용되는 RNAi 제제는 이러한 치료에 적용될 수 있는 합당한 이득/위험비를 생성하는데 충분한 양으로 투여될 수 있다.
- [0207] 본 명세서에 사용된 용어 "시료"는 대상체로부터 분리된 유사한 유체, 세포 또는 조직뿐 아니라, 대상체 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직의 집합을 지칭한다. 생물학적 유체의 예는 혈액, 혈청 및 장막 유체, 혈장, 뇌척수액, 안 유체, 림프, 소변, 타액 등을 포함한다. 조직 시료는 조직, 기관 또는 국소화된 영역 유래의 시료를 포함할 수 있다. 예를 들면, 시료는 특정 기관, 기관의 부분 또는 이러한 기관 내의 유체 또는 세포로부터 유래될 수 있다. 특정 구현예에서, 시료는 간(예컨대, 전체 간 또는 간의 특정 세그먼트 또는 예컨대, 간세포와 같이 간 내의 특정 유형의 세포), 망막 또는 망막의 부분(예를 들어, 망막 색소 상피), 중추신경계 또는 중추신경계의 부분(예를 들어, 심실 또는 맥락얼기), 또는 체장 또는 체장의 특정 세포 또는 부분으로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 수득되는 뇌척수액을 지칭한다. 바람직한 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 뽑은 혈액 또는 혈장을 지칭한다. 추가의 구현예에서, "대상체로부터 유래된 시료"는 대상체로부터 유래된 간 조직(또는 그의 하위성분) 또는 망막 조직(또는 그의 하위성분)을 지칭한다.
- [0208] **II. 본 발명의 iRNA**
- [0209] 본 발명은 하나 이상의 HDV 유전자의 발현을 억제하는 iRNA를 제공한다. 일 구현예에서, iRNA 제제에는, 세포에서, 예를 들어, HDV-관련 질환, 예를 들어, 만성 D형 감염을 가지는 대상체, 예컨대 인간과 같은 포유동물 내의 세포에서, HDV 유전자의 발현을 억제하기 위한 이중-가닥 리보핵산(dsRNA) 분자가 포함된다. dsRNA는, HDV 유전자의 발현시 형성되는 mRNA의 적어도 일부에 상보적인 상보성 영역을 가지는 안티센스 가닥을 포함한다. 상보성 영역은 약 30개의 뉴클레오타이드 또는 그 미만의 길이(예컨대 약 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19 또는 18개의 뉴클레오타이드 또는 그 미만의 길이)이다. HDV 유전자를 발현하는 세포와의 접촉시, iRNA는, 예를 들면, PCR 또는 분지형 DNA(bDNA)-기반 방법에 의해, 또는 예를 들어, 웨스턴 블로팅 또는 유세포 기법을 이용한 면역형광 분석과 같은 단백질-기반 방법에 의해 분석되는 바와 같이, HDV 유전자(예를 들어, 인간, 영장류, 비-영장류 또는 조류 HDV 유전자)의 발현을 적어도 약 10% 억제한다.
- [0210] dsRNA는, 상보적이며, dsRNA가 사용될 조건하에서 혼성화하여, 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 RNA 가닥을 포함한다. dsRNA의 한 가닥(안티센스 가닥)은 표적 서열에 실질적으로 상보적이고, 일반적으로 완전히 상보적인 상보성 영역을 포함한다. 표적 서열은, HDV 유전자의 발현 과정에서 형성되는 mRNA의 서열로부터 유래할 수 있다. 다른 가닥(센스 가닥)은, 적절한 조건하에서, 조합되는 경우, 2개의 가닥이 혼성화하여, 듀플렉스 구조를 형성하도록, 안티센스 가닥에 상보적인 영역을 포함한다. 본 명세서의 기타 부분에서 개시되고, 당업계에 공지된 바와 같이, dsRNA의 상보적 서열은 또한, 개별 올리고뉴클레오타이드 상에 존재하는 것과 반대로, 단일 핵산 분자의 자체-상보성 영역(self-complementary region)으로서 포함될 수 있다.
- [0211] 일반적으로, 듀플렉스 구조는 15 내지 30개의 염기 쌍 길이, 예컨대 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18

내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22 개의 염기 쌍 길이이다. 상술한 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부로 고려된다.

[0212] 유사하게, 표적 서열에 상보적인 영역은 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 예컨대 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22개의 뉴클레오타이드 길이이다. 상술한 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부로 고려된다.

[0213] 일부 구현예에서, dsRNA는 약 15 내지 약 20개의 뉴클레오타이드 길이, 또는 약 25 내지 약 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일반적으로, dsRNA는 다이스 효소의 기질로서 작용하기에 충분한 길이이다. 예를 들면, 약 21 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이보다 긴 dsRNA가 다이스의 기질로서 작용할 수 있다는 것이 당업계에 잘 알려져 있다. 당업자가 또한 인지하는 바와 같이, 절단 표적 RNA 영역은 대부분 종종 더 큰 RNA 분자, 종종 mRNA 분자의 일부일 것이다. 관련된 경우, mRNA 표적의 "일부"는 RNAi-유도 절단(즉, RISC 경로를 통한 절단)의 기질이 되게 하는데 충분한 길이의 mRNA 표적의 연속 서열이다.

[0214] 당업자는 또한, 듀플렉스 영역, 예컨대 약 9 내지 36개의 염기 쌍, 예컨대 약 10 내지 36, 11 내지 36, 12 내지 36, 13 내지 36, 14 내지 36, 15 내지 36, 9 내지 35, 10 내지 35, 11 내지 35, 12 내지 35, 13 내지 35, 14 내지 35, 15 내지 35, 9 내지 34, 10 내지 34, 11 내지 34, 12 내지 34, 13 내지 34, 14 내지 34, 15 내지 34, 9 내지 33, 10 내지 33, 11 내지 33, 12 내지 33, 13 내지 33, 14 내지 33, 15 내지 33, 9 내지 32, 10 내지 32, 11 내지 32, 12 내지 32, 13 내지 32, 14 내지 32, 15 내지 32, 9 내지 31, 10 내지 31, 11 내지 31, 12 내지 31, 13 내지 32, 14 내지 31, 15 내지 31, 15 내지 30, 15 내지 29, 15 내지 28, 15 내지 27, 15 내지 26, 15 내지 25, 15 내지 24, 15 내지 23, 15 내지 22, 15 내지 21, 15 내지 20, 15 내지 19, 15 내지 18, 15 내지 17, 18 내지 30, 18 내지 29, 18 내지 28, 18 내지 27, 18 내지 26, 18 내지 25, 18 내지 24, 18 내지 23, 18 내지 22, 18 내지 21, 18 내지 20, 19 내지 30, 19 내지 29, 19 내지 28, 19 내지 27, 19 내지 26, 19 내지 25, 19 내지 24, 19 내지 23, 19 내지 22, 19 내지 21, 19 내지 20, 20 내지 30, 20 내지 29, 20 내지 28, 20 내지 27, 20 내지 26, 20 내지 25, 20 내지 24, 20 내지 23, 20 내지 22, 20 내지 21, 21 내지 30, 21 내지 29, 21 내지 28, 21 내지 27, 21 내지 26, 21 내지 25, 21 내지 24, 21 내지 23, 또는 21 내지 22개의 염기 쌍의 듀플렉스 영역이 dsRNA의 주요 기능성 부분이라는 것을 인지할 것이다. 따라서, 일 구현예에서, 절단을 위해 원하는 RNA를 표적으로 하는, 예컨대 15 내지 30개의 염기 쌍의 기능성 듀플렉스로 처리되는 경우, 30개의 염기 쌍보다 더 큰 듀플렉스 영역을 가지는 RNA 분자 또는 RNA 분자의 복합체는 dsRNA이다. 따라서, 당업자는 일 구현예에서, miRNA가 dsRNA라는 것을 인식할 것이다. 또 다른 구현예에서, dsRNA는 천연 발생 miRNA가 아니다. 또 다른 구현예에서, 표적 HDV 유전자 발현을 표적으로 하는데 유용한 iRNA 제제는 더 큰 dsRNA의 절단에 의해, 표적 세포에서 생성되지 않는다.

[0215] 본 명세서에서 기술되는 바와 같은 dsRNA는 하나 이상의 단일-가닥 뉴클레오타이드 오버행, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 뉴클레오타이드 오버행을 가지는 dsRNA는 그의 평활 말단 대응부에 비해서, 예상 밖의 월등한 억제 특성을 가질 수 있다. 뉴클레오타이드 오버행은 데옥시뉴클레오타이드/뉴클레오시드를 포함하는 뉴클레오타이드/뉴클레오시드 유사체를 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 그들의 임의의 조합에 존재할 수 있다. 또한, 오버행의 뉴클레오타이드(들)는 dsRNA의 안티센스 또는 센스 가닥 중 어느 하나의 5'-말단, 3'-말단 또는 양쪽 말단에 존재할 수 있다.

[0216] dsRNA는, 이하에 더욱 논의되는 바와 같은 당업계에 공지된 표준 방법에 의해, 예컨대 바이오서치, 어플라이드 바이오시스템즈, 인코포레이티드(Biosearch, Applied Biosystems, Inc.)에서 상업적으로 입수할 수 있는 것과 같은 자동 DNA 합성기를 사용하여 합성할 수 있다.

- [0217] 본 발명의 iRNA 화합물은 2-단계 절차를 사용하여 제조할 수 있다. 먼저, 이중-가닥 RNA 분자의 개별 가닥을 개별적으로 제조한다. 그 후, 성분 가닥을 어닐링한다. siRNA 화합물의 개별 가닥은 용액 상 또는 고체 상 유기 합성 또는 둘 모두를 사용하여 제조할 수 있다. 유기 합성은, 비천연 또는 변형 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 가닥이 용이하게 제조될 수 있다는 이점을 제공한다. 본 발명의 단일-가닥 올리고뉴클레오타이드는 용액 상 또는 고체 상 유기 합성 또는 둘 모두를 사용하여 제조할 수 있다.
- [0218] 일 양태에서, 본 발명의 dsRNA는 적어도 2개의 뉴클레오타이드 서열, 센스 서열 및 안티-센스 서열을 포함한다. 센스 가닥은 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에서 제공되는 서열 군으로부터 선택되고, 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥은 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나의 서열 군으로부터 선택된다. 이러한 양태에서, 2개의 서열 중 하나는 2개의 서열 중 다른 것에 상보적이며, 서열 중 하나는, HDV 유전자의 발현 과정에서 생성되는 mRNA 서열에 실질적으로 상보적이다. 그리하여, 이러한 양태에서, dsRNA는, 하나의 올리고뉴클레오타이드가 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에서 센스 가닥으로서 기술되고, 제2 올리고뉴클레오타이드가 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에서 센스 가닥의 상응하는 안티센스 가닥으로 기술되는 2개의 올리고뉴클레오타이드를 포함할 것이다. 일 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 개별 올리고뉴클레오타이드 상에 포함된다. 또 다른 구현예에서, dsRNA의 실질적으로 상보적인 서열은 단일의 올리고뉴클레오타이드 상에 포함된다.
- [0219] 표 12 및 표 32의 서열 중 일부가 변형된 및/또는 컨주게이트된 서열로서 기재되지만, 본 발명의 iRNA, 예를 들어, 본 발명의 dsRNA의 RNA가 비변형된, 비컨주게이트된, 및/또는 본원에 기재된 것과 상이하게 변형된 및/또는 컨주게이트된 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 기재된 서열 중 어느 하나를 포함할 수 있음을 알 것이다.
- [0220] 당업자는, 약 20 내지 23개의 염기 쌍, 예컨대 21개 염기 쌍의 듀플렉스 구조를 가지는 dsRNA가 RNA 간섭을 유도하는 데 특히 효과적인 것으로 서술되었다는 것을 잘 알고 있다(문헌[Elbashir et al., *EMBO* 2001, 20:6877-6888]). 그러나, 다른 연구자들은, 더 짧거나 또는 더 긴 RNA 듀플렉스 구조가 또한 효과적일 수 있다는 것을 발견하였다(문헌[Chu and Rana (2007) *RNA* 14:1714-1719]; 문헌[Kim et al. (2005) *Nat Biotech* 23:222-226]). 전술된 구현예에서, 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에서 제공되는 올리고뉴클레오타이드 서열의 성질 때문에, 본 명세서에서 기술되는 dsRNA는 최소 21개의 뉴클레오타이드 길이의 적어도 하나의 가닥을 포함할 수 있다. 한쪽 또는 양쪽 말단에서, 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나의 서열 중 하나에서 단지 소수의 뉴클레오타이드를 제한 서열을 가지는 더 짧은 듀플렉스가 전술한 dsRNA와 비교하여, 유사하게 효과적일 수 있다는 것을 합리적으로 예상할 수 있다. 따라서, 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나의 서열 중 하나로부터 유래하는 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그 초과인 연속 뉴클레오타이드의 서열을 가지며, 완전한 서열을 포함하는 dsRNA와, HDV 유전자의 발현을 억제하는 그들의 능력이, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30% 이하의 억제로 상이한 dsRNA가 본 발명의 범위 내로 고려된다.
- [0221] 또한, 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에서 제공되는 RNA는, RISC-매개 절단에 민감한 HDV 전사물의 부위(들)를 식별한다. 이와 같이, 본 발명은, 이들 부위 중 어느 하나의 내를 표적으로 하는 iRNA를 더욱 특징으로 한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, iRNA가 특정 부위 내의 임의의 부분에서, 전사물의 절단을 촉진하는 경우, iRNA는 RNA 전사물의 특정 부위 내를 표적으로 한다고 언급된다. 이러한 iRNA는 일반적으로, HDV 유전자 내의 선택된 서열에 인접하는 영역의 추가적 뉴클레오타이드 서열에 커플링된 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에서 제공되는 서열 중 하나의 적어도 약 15개의 연속 뉴클레오타이드를 포함할 것이다.
- [0222] 표적 서열은 일반적으로 약 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이이지만, 임의의 주어진 표적 RNA의 절단의 유도에 있어서, 이 범위의 특정 서열의 적합성에 큰 폭의 변화가 존재한다. 본 명세서에서 서술되는 다양한 소프트웨어 패키지 및 가이드라인이 임의의 주어진 유전자 표적의 최적의 표적 서열의 식별을 위한 지침을 제공하나, 표적 서열로서 작용할 수 있는 크기 범위의 서열의 확인을 위해, 주어진 크기(비제한적인 예로서, 21개의 뉴클레오타이드)의 "윈도우" 또는 "마스크"가 표적 RNA 서열 상에 문언적이거나 또는 비유적으로(예컨대 인 실리코 포함) 배치되는 경험적 접근 방식을 또한 취할 수 있다. 가능한 서열의 완전한 세트가 선택된 임의의 주어진 표적 크기에 대하여 확인될 때까지, 서열 "윈도우"를 초기 표적 서열 위치의 하나의 뉴클레오타이드 상류 또는 하류로 점진적으로 이동시킴으로써, 다음의 가능한 표적 서열을 확인할 수 있다. 최적으로 수행되는 이들 서열의 확인을 위해, (본 명세서에 기술되거나 또는 당업계에 공지된 바와 같은 분석을 이용한) 확인된 서열의 체계적 합성 및 시험과 결합한 이러한 과정에 의해, iRNA 제제에 의해 표적화되는 경우, 표적 유전자 발현의 최적의 억제를 매개하는 이들 RNA 서열을 확인할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 확인되는 서열이 효과적인 표적 서열을 나타내나, 동일하거나 또는 더 나은 억제 특성을 가지는 서열의 확인을 위

해, 주어진 서열의 하나의 뉴클레오타이드 상류 또는 하류로 점진적으로, "윈도우를 보행"시킴으로써, 억제 효율의 추가적 최적화가 달성될 수 있다는 것이 고려된다.

[0223] 또한, 예컨대 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에서 확인되는 임의의 서열에 있어서, 추가의 최적화가 뉴클레오타이드를 체계적으로 부가하거나 또는 제거하여, 더 길거나 또는 더 짧은 서열을 생성시키고, 그 지점으로부터 표적 RNA의 상향 또는 하향으로 크기가 더 길거나 더 짧은 윈도우를 보행함으로써 생성된 이러한 서열을 시험함으로써 달성될 수 있다는 것이 고려된다. 또한, 당업계에 알려져 있고 및/또는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 억제 분석에서의 이들 표적 서열을 기반으로 하는 iRNA의 효율성 시험과, 새로운 후보 표적의 생성을 위한 이러한 접근법을 커플링함으로써, 억제 효율의 추가적 향상이 초래될 수 있다. 또한, 이러한 최적화된 서열은 예를 들면, 본원에 기술되거나 당업계에 공지되어 있는 바와 같이 변형된 뉴클레오타이드의 도입, 오버행에의 부가 또는 변경, 또는 당업계에 공지되어 있고/있거나 본원에 논의된 바와 같은 다른 변형에 의해, 발현 억제체로서 분자를 추가로 최적화시킴으로써(예를 들면, 혈청 안정성 또는 순환 반감기의 증가, 열 안정성의 증가, 막횡단 전달의 향상, 특정 위치 또는 세포 유형으로의 표적화, 침묵화 경로 효소와의 상호작용의 증가, 엔도솜으로부터의 방출 증가) 조정될 수 있다.

[0224] 본 명세서에서 기술된 바와 같은 iRNA는 표적 서열에 대해 하나 이상의 미스매치를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 iRNA는 3개 이하의 미스매치를 포함한다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치를 포함하는 경우, 미스매치 영역이 상보성 영역의 중심에 위치하지 않는 것이 바람직하다. iRNA의 안티센스 가닥이 표적 서열에 대한 미스매치를 포함하는 경우, 미스매치가 상보성 영역의 5'- 또는 3'-말단 중 어느 하나로부터 마지막 5개의 뉴클레오타이드 내에 제한되는 것이 바람직하다. 예를 들면, 23개의 뉴클레오타이드 iRNA 제제에 있어서, HDV 유전자의 영역에 상보적인 가닥은 일반적으로, 중심 13개의 뉴클레오타이드 내에 임의의 미스매치를 포함하지 않는다. 본 명세서에서 개시되는 방법 또는 당업계에 공지된 방법을 이용하여, 표적 서열에 대한 미스매치를 포함하는 iRNA가 HDV 유전자의 발현의 억제에 효과적인지 여부를 결정할 수 있다. HDV 유전자의 발현의 억제에서, 미스매치를 가지는 iRNA의 효율에 대한 고려는, 특히, HDV 유전자의 특정 상보성 영역이 상기 모집단 내에, 다형성 서열 변화를 가지는 것으로 공지되어 있는 경우에 중요하다.

[0225] III. 본 발명의 변형된 iRNA

[0226] 일 구현예에서, 본 발명의 iRNA, 예컨대 dsRNA의 RNA는 변형되지 않으며, 예컨대 당업계에 공지되고, 본 명세서에서 기술되는 화학적 변형 및/또는 컨쥬게이션을 포함하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 iRNA, 예컨대 dsRNA의 RNA는, 안정성 또는 기타 유리한 특성을 향상시키기 위해, 화학적으로 변형된다. 본 발명의 특정 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 본 발명의 iRNA의 모든 뉴클레오타이드가 변형된다. "실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된" 본 발명의 iRNA는 대부분 변형되나, 완전히 변형되지는 않으며, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 변형되지 않은 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0227] 본 발명에서 특징으로 하는 핵산은, 그의 전체가 본 명세서에서 참조로서 포함되는 문헌["Current protocols in nucleic acid chemistry" Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기술된 것과 같은 당업계에 잘 확립된 방법에 의해, 합성 및/또는 변형될 수 있다. 변형에는, 예를 들면, 말단 변형, 예컨대 5'-말단 변형(인산화, 컨쥬게이션, 역위 결합(inverted linkages)) 또는 3'-말단 변형(컨쥬게이션, DNA 뉴클레오타이드, 역위 결합 등); 염기 변형, 예컨대 안정화 염기, 불안정화 염기 또는, 파트너의 연장된 레퍼토리와 염기 쌍을 이루는 염기로의 대체, 염기의 제거(무염기 뉴클레오타이드), 또는 컨쥬게이트된 염기; 당 변형(예컨대 2'-위치 또는 4'-위치) 또는 당의 대체; 및/또는 포스포디에스테르 결합의 변형 또는 대체를 비롯한 골격 변형이 포함된다. 본 명세서에서 기술되는 구현예에 유용한 iRNA 화합물의 특정 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 변형된 골격 또는 비천연 뉴클레오시드간 결합을 포함하는 RNA가 포함된다. 변형된 골격을 가지는 RNA에는, 이들 중, 골격 내에, 인 원자를 가지지 않는 것들이 포함된다. 본 명세서의 목적을 위해, 때때로 당업계에서 인용되는 바와 같이, 그들의 뉴클레오시드간 골격에 인 원자를 가지지 않는 변형된 RNA가 또한 올리고뉴클레오시드로 고려될 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 iRNA는 그의 뉴클레오시드간 골격 내에 인 원자를 가질 것이다.

[0228] 변형된 RNA 골격에는, 예를 들면, 정상적인 3'-5' 결합을 가지는 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트를 비롯한 메틸 및 다른 알킬 포스포네이트, 포스포네이트, 3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포르아미데이트를 비롯한 포스포르아미데이트, 티오노포스포르아미데이트, 티오

노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 보라노포스페이트, 이들의 2'-5'-결합 유사체 및, 뉴클레오시드 단위의 인접 쌍이 3'-5'에서 5'-3'로 또는 2'-5'에서 5'-2'로 연결되어 있는 반대 극성을 가지는 것이 포함된다. 다양한 염, 혼합 염 및 유리 산 형태도 또한 포함된다.

[0229] 상기의 인-포함 결합의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 그의 전체가 본 명세서에서 참조로 포함되는 미국 특허 제3,687,808호; 제4,469,863호; 제4,476,301호; 제5,023,243호; 제5,177,195호; 제5,188,897호; 제5,264,423호; 제5,276,019호; 제5,278,302호; 제5,286,717호; 제5,321,131호; 제5,399,676호; 제5,405,939호; 제5,453,496호; 제5,455,233호; 제5,466,677호; 제5,476,925호; 제5,519,126호; 제5,536,821호; 제5,541,316호; 제5,550,111호; 제5,563,253호; 제5,571,799호; 제5,587,361호; 제5,625,050호; 제6,028,188호; 제6,124,445호; 제6,160,109호; 제6,169,170호; 제6,172,209호; 제6,239,265호; 제6,277,603호; 제6,326,199호; 제6,346,614호; 제6,444,423호; 제6,531,590호; 제6,534,639호; 제6,608,035호; 제6,683,167호; 제6,858,715호; 제6,867,294호; 제6,878,805호; 제7,015,315호; 제7,041,816호; 제7,273,933호; 제7,321,029; 및 미국 특허 RE39464가 포함된다.

[0230] 변형된 RNA 골격 내에 인 원자를 포함하지 않는 변형된 RNA 골격은, 단쇄 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드 간 결합, 혼합 헤테로원자 및 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오시드 간 결합, 또는 하나 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로사이클릭 뉴클레오시드 간 결합에 의해 형성되는 골격을 가진다. 이들에는 (뉴클레오시드의 당 부분으로부터 부분적으로 형성되는) 모르폴리노 결합을 가지는 것들; 실록산 골격; 설파이드, 설파사이드 및 술폰 골격; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 알켄 함유 골격; 설파 메이트 골격; 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 골격; 설포네이트 및 설포아מיד 골격; 아מיד 골격; 및 기타 혼합 N, O, S 및 CH₂ 성분 부분을 가지는 것들이 포함된다.

[0231] 상기 올리고뉴클레오시드의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 그의 전체가 본 명세서에서 참조로 포함되는 미국 특허 제5,034,506호; 제5,166,315호; 제5,185,444호; 제5,214,134호; 제5,216,141호; 제5,235,033호; 제5,64,562호; 제5,264,564호; 제5,405,938호; 제5,434,257호; 제5,466,677호; 제5,470,967호; 제5,489,677호; 제5,541,307호; 제5,561,225호; 제5,596,086호; 제5,602,240호; 제5,608,046호; 제5,610,289호; 제5,618,704호; 제5,623,070호; 제5,663,312호; 제5,633,360호; 제5,677,437호; 및, 제5,677,439호가 포함된다.

[0232] 다른 구현예에서, 당 및 뉴클레오시드 간 결합 둘 모두, 즉, 뉴클레오티드 단위의 골격이 신규한 군으로 대체된 적절한 RNA 모방체가 iRNA에서 사용하기 위한 것으로 고려된다. 염기 단위는, 적절한 핵산 표적 화합물과의 혼성화를 위해 유지된다. 뛰어난 혼성화 특성을 가지는 것으로 밝혀진 이러한 올리고머 화합물 중 하나인 RNA 모방체는 펩티드 핵산(PNA)으로서 지칭된다. PNA 화합물의 경우, RNA의 당 골격은 아מיד 함유 골격, 특히, 아미노에틸글리신 골격에 의해 대체된다. 핵 염기는 보유되며, 골격의 아מיד 부분의 아자 질소 원자(aza nitrogen atom)에 직접적이거나 또는 간접적으로 결합한다. PNA 화합물의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제5,539,082호; 제5,714,331호; 및 제5,719,262호가 포함된다. 본 발명의 iRNA에서 사용하기에 적절한 추가적 PNA 화합물은, 예를 들면 문헌 [Nielsen et al., *Science*, 1991, 254, 1497-1500]에 개시되어 있다.

[0233] 본 발명에서 특징으로 하는 일부 구현예에는 포스포로티오에이트 골격을 가지는 RNA, 및 헤테로원자 골격, 특히 상기 인용된 미국 특허 제5,489,677호의 --CH₂--NH--CH₂--, --CH₂--N(CH₃)--O--CH₂--[메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 골격으로 알려짐], --CH₂--O--N(CH₃)--CH₂--, --CH₂--N(CH₃)--N(CH₃)--CH₂-- 및 --N(CH₃)--CH₂--CH₂--[여기서, 고유 포스포디에스테르 골격은 --O--P--O--CH₂--로서 제시됨] 및 상기 인용된 미국 특허 제5,602,240호의 아מיד 골격을 가지는 올리고뉴클레오시드가 포함된다. 일부 구현예에서, 본 발명에서 특징으로 하는 RNA는 상기 인용된 미국 특허 제5,034,506호의 모르폴리노 골격 구조를 가진다.

[0234] 변형된 RNA는 또한 하나 이상의 치환된 당 모이어티를 포함할 수 있다. 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA, 예컨대 dsRNA는 2'-위치에서, OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬 중 하나를 포함할 수 있으며, 여기서, 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환되거나 또는 치환되지 않은 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 또는 C₂ 내지 C₁₀ 알케닐 및 알키닐일 수 있다. 적절한 예시적 변형에는 O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂, 및 O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂가 포함되며, 여기서 n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 구현예에서, dsRNA는 2' 위치에서 하기 것들 중 하나를 포함한다: C₁ 내지 C₁₀ 저급 알킬,

치환된 저급 알킬, 알카릴, 아르알킬, 0-알카릴 또는 0-아르알킬, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알카릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단 기, 리포터 기, 인터칼레이터(intercalator), iRNA의 약동학적 특성의 개선을 위한 기 또는, iRNA의 약력학적 특성의 개선을 위한 기 및 유사한 특성을 가지는 기타 치환기. 일부 구현예에서, 변형에는 2'-메톡시에톡시(2'-O--CH₂CH₂OCH₃, 또한 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로 알려짐)(문헌[Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78:486-504]), 즉, 알콕시-알콕시 기가 포함된다. 또 다른 예시적 변형은 본 명세서 하기의 실시예에서 개시되는 바와 같이, 또한 2'-DMAOE로 알려진 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂ 기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(또한, 당업계에서 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE로 알려짐), 즉, 2'-O--CH₂--O--CH₂--N(CH₂)₂이다.

[0235] 다른 변형에는 2'-메톡시(2'-OCH₃), 2'-아미노프로폭시(2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂) 및 2'-플루오로(2'-F)가 포함된다. iRNA의 RNA 상의 다른 위치, 특히 2'-5' 결합 dsRNA에서 또는 3' 말단 뉴클레오타이드 상의 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오타이드의 5' 위치에서, 유사한 변형이 또한 이루어질 수 있다. iRNA는 또한 펜토푸라노실 당 대신에, 당 모방체, 예를 들어 사이클로부틸 모이어티를 가질 수 있다. 이중 일부는 일반적으로 본 출원에 속하는 것으로서, 이러한 변형된 당 구조의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 미국 특허 제4,981,957호; 제5,118,800호; 제5,319,080호; 제5,359,044호; 제5,393,878호; 제5,446,137호; 제5,466,786호; 제5,514,785호; 제5,519,134호; 제5,567,811호; 제5,576,427호; 제5,591,722호; 제5,597,909호; 제5,610,300호; 제5,627,053호; 제5,639,873호; 제5,646,265호; 제5,658,873호; 제5,670,633호; 및 제5,700,920호가 포함된다. 이들 특허의 각각의 전문은 본 명세서에서 참조로 포함된다.

[0236] iRNA는 또한 핵염기(당업계에서는 종종 간단히 "염기"로서 지칭됨) 변형 또는 치환을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "변형되지 않은" 또는 "천연" 핵염기에는 퓨린 염기 아데닌(A) 및 구아닌(G), 및 피리미딘 염기 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)이 포함된다. 변형된 핵염기에는 다른 합성 및 천연 핵염기, 예를 들어 테옥시-티민(dT), 5-메틸시토신(5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 크산틴, 히포크산틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 다른 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 다른 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-히드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 다른 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-데아자아데닌 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌이 포함된다. 추가의 핵염기에는 미국 특허 제3,687,808호에 기술된 것들, 문헌[Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P ed Wiley-VCH, 2008]에 기술된 것들; 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J L, ed John Wiley & Sons, 1990]에 기술된 것들, 문헌[Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]에 기술된 것들, 및 문헌[Sanghvi, Y S, Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289 내지 302, Crooke, S T and Lebleu, B, Ed, CRC Press, 1993]에 기술된 것들이 포함된다. 이들 핵염기 중 일부는 본 발명에서 특징으로 하는 올리고머 화합물의 결합 친화성의 증가에 특히 유용하다. 이들에는 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환된 퓨린, 예를 들어, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신이 포함된다. 5-메틸시토신 치환은 0.6 내지 1.2°C에 의해 핵산 듀플렉스 안정성을 증가시키는 것으로 밝혀졌으며(문헌[Sanghvi, Y S, Crooke, S T and Lebleu, B, Eds, dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp 276-278]), 더욱 특히, 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 조합되는 경우의 예시적 염기 치환이다.

[0237] 다른 변형된 핵염기뿐만 아니라, 상기 언급된 변형된 핵염기 중 일부의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서, 각각의 전문이 참조로 포함되는 전술된 미국 특허 제3,687,808호, 제4,845,205호; 제5,130,30호; 제5,134,066호; 제5,175,273호; 제5,367,066호; 제5,432,272호; 제5,457,187호; 제5,459,255호; 제5,484,908호; 제5,502,177호; 제5,525,711호; 제5,552,540호; 제5,587,469호; 제5,594,121, 제5,596,091호; 제5,614,617호; 제5,681,941호; 제5,750,692호; 제6,015,886호; 제6,147,200호; 제6,166,197호; 제6,222,025호; 제6,235,887호; 제6,380,368호; 제6,528,640호; 제6,639,062호; 제6,617,438호; 제7,045,610호; 제7,427,672호; 및 제7,495,088호가 포함된다.

[0238] iRNA의 RNA는 또한 하나 이상의 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다. "바이사이클릭 당"은 두 원자의 가교에 의해 변형된 푸라노실 고리이다. "바이사이클릭 뉴클레오타이드"("BNA")는 당 고리의 2개의 탄

소 원자를 결합시켜, 그로 인해, 바이사이클릭 고리계를 형성하는 가교를 포함하는 당 모이어티를 가지는 뉴클레오타이드이다. 특정 구현예에서, 가교는 당 고리의 4'-탄소 및 2'-탄소를 결합시킨다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 제제에는 하나 이상의 잠금 핵산(LNA)이 포함될 수 있다. 잠금 핵산은, 리보스 모이어티가 2' 및 4' 탄소를 결합시키는 가외의 가교를 포함하는 변형된 리보스 모이어티를 가지는 뉴클레오타이드이다. 달리 말하면, LNA는 4'-CH₂-O-2' 가교를 포함하는 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오타이드이다. 이러한 구조는 3'-엔도 입체구조에서, 리보스를 효과적으로 "잠근다(lock)". siRNA로의 잠금 핵산의 부가는 혈청에서 siRNA 안정성을 증가시키고, 표적의 효과를 감소시키는 것으로 밝혀졌다(문헌[Elmen, J et al., (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447]; 문헌[Mook, OR et al., (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843]; 문헌[Grunweller, A et al., (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193]). 본 발명의 폴리뉴클레오타이드에서 사용하기 위한 바이사이클릭 뉴클레오타이드의 예에는, 제한 없이 4' 및 2' 리보실 고리 원자 사이에 가교를 포함하는 뉴클레오타이드가 포함된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 안티센스 폴리뉴클레오타이드 물질에는, 4'에서 2' 가교를 포함하는 하나 이상의 바이사이클릭 뉴클레오타이드가 포함된다. 이러한 4'에서 2' 가교 바이사이클릭 뉴클레오타이드의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 4'-(CH₂)-O-2'(LNA); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2'(ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2'(또한, "구속된 에틸" 또는 "cEt"로 지칭됨) 및 4'-CH(CH₂CH₃)-O-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제7,399,845호 참조); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제8,278,283호 참조); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제8,278,425호 참조); 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(예컨대 미국 특허 공보 제2004/0171570 참조); 4'-CH₂-N(R)-O-2', 여기서, R은 H이며, C1-C12 알킬, 또는 보호기임(예컨대 미국 특허 제7,427,672호 참조); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'(예컨대 문헌[Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134] 참조); 및 4'-CH₂-C(=CH₂)-2'(및 그의 유사체; 예컨대 미국 특허 제8,278,426호 참조)이 포함된다. 상기 문헌은 각각 본 명세서에서, 그 전문이 참조로서 포함된다.

- [0239] 잠금 핵산 뉴클레오타이드의 제조를 교시하는 추가의 대표적 미국 특허 및 미국 특허 공보에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서, 그 전문이 참조로서 포함되는 미국 특허 제6,268,490호; 제6,525,191호; 제6,670,461호; 제6,770,748호; 제6,794,499호; 제6,998,484호; 제7,053,207호; 제7,034,133호; 제7,084,125호; 제7,399,845호; 제7,427,672호; 제7,569,686호; 제7,741,457호; 제8,022,193호; 제8,030,467호; 제8,278,425호; 제8,278,426호; 제8,278,283호; US 2008/0039618호; 및 US 2009/0012281호가 포함된다.
- [0240] 예를 들면, α-L-리보푸라노스 및 β-D-리보푸라노스를 포함하는 하나 이상의 입체화학적 당 입체구조를 가지는 임의의 상기 바이사이클릭 뉴클레오타이드가 제조될 수 있다(WO 99/14226호 참조).
- [0241] iRNA의 RNA는 또한 하나 이상의 구속된 에틸 뉴클레오타이드를 포함하도록 변형될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "구속된 에틸 뉴클레오타이드" 또는 "cEt"는 4'-CH(CH₃)-O-2' 가교를 포함하는 바이사이클릭 당 모이어티를 포함하는 잠금 핵산이다. 일 구현예에서, 구속된 에틸 뉴클레오타이드는, 본 명세서에서, "S-cEt"로서 지칭되는 S 입체구조이다.
- [0242] 본 발명의 iRNA는 또한 하나 이상의 "입체구조 제한된 뉴클레오타이드"("CRN")를 포함할 수 있다. CRN은 리보스의 C2' 및 C4' 탄소 또는 리보스의 C3 및 -C5' 탄소를 결합시키는 링커를 가지는 뉴클레오타이드 유사체이다. CRN은 리보스 고리를 안정한 입체구조로 잠그고, mRNA에 대한 혼성화 친화성을 증가시킨다. 상기 링커는, 안정성 및 친화성을 위한 최적의 위치에 산소가 배치되기에 충분한 길이이며, 이로서, 더욱 적은 리보스 고리 퍼커링(ribose ring puckering)이 초래된다.
- [0243] 상술한 CRN 중 일부의 제조를 교시하는 대표적 공보에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서, 각각의 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 공보 제2013/0190383호; 및 PCT 공보 WO 2013/036868호가 포함된다.
- [0244] 본 발명의 iRNA의 하나 이상의 뉴클레오타이드는 또한 히드록시메틸 치환된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. "히드록시메틸 치환된 뉴클레오타이드"는 또한 "잠금 해제 핵산"("UNA") 변형으로도 지칭되는 비사이클릭 2'-3'-seco-뉴클레오타이드이다.
- [0245] UNA의 제조를 교시하는 대표적 미국 공보에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 본 명세서에서, 각각의 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제8,314,227호; 및 미국 특허 공보 제2013/0096289호; 제2013/0011922호; 및 제2011/0313020호가 포함된다.
- [0246] RNA 분자 말단에 대한 가능한 안정화 변형에는 N-(아세틸아미노카프로일)-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6-NHAc), N-(카프로일-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6), N-(아세틸-4-히드록시프롤리놀(Hyp-NHAc), 티미딘-2'-O-데옥시티미딘(에테르), N-(아미노카프로일)-4-히드록시프롤리놀(Hyp-C6-아미노), 2-도코사노일-우리딘-3"-포스페이트, 역위

염기(inverted base) dT(idT) 및 다른 것들이 포함될 수 있다. 이러한 변형의 개시내용은 PCT 공보 WO 2011/005861호에서 찾아볼 수 있다.

[0247] 본 발명의 iRNA의 뉴클레오타이드의 다른 변형에는 5' 포스페이트 또는 5' 포스페이트 모방체, 예를 들어, RNAi 제제의 안티센스 가닥 상의 5'-말단 포스페이트 또는 포스페이트 모방체가 포함된다. 적합한 포스페이트 모방체는 예를 들어, 미국 특허 공보 2012/0157511호에 개시되어 있으며, 그의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0248] A. 본 발명의 모티프를 포함하는 변형된 iRNA

[0249] 본 발명의 특정 양태에서, 본 발명의 이중-가닥 RNAi 제제는, 예를 들면, 본 명세서에서, 전문이 참조로서 포함되는, 2012년 11월 16일자로 출원된 WO 2013/075035호에서 기술된 바와 같이 화학적으로 변형된 제제를 포함한다. 본 명세서 및 PCT 공보 WO 2013/075035호에서 제시된 바와 같이, 특히 절단 부위에서 또는 그 부근에서, RNAi 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥 내로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 도입시킴으로써, 뛰어난 결과를 얻을 수 있다. 일부 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 다르게는 완전히 변형될 수 있다. 이들 모티프의 도입은, 존재한다면, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 중단시킨다. RNAi 제제는 임의로, 예를 들면 센스 가닥 상의 GalNAc 유도체 리간드와 컨쥬게이트될 수 있다. 생성된 RNAi 제제는 뛰어난 유전자 침묵화 활성을 나타낸다.

[0250] 더욱 구체적으로, 놀랍게도, 이중-가닥 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥의 절단 부위에서 또는 그 부근에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 가지도록 완전히 변형된 경우, RNAi 제제의 유전자 침묵화 활성이 뛰어나게 향상되었음이 발견되었다.

[0251] 따라서, 본 발명은, 생체 내에서, 표적 유전자(즉, HDV 유전자)의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi 제제를 제공한다. RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. RNAi 제제의 각 가닥은 12 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이 범위일 수 있다. 예를 들면, 각각의 가닥은 14 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 17 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 25 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 27 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 17 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이, 17 내지 21개의 뉴클레오타이드 길이, 17 내지 19개의 뉴클레오타이드 길이, 19 내지 25개의 뉴클레오타이드 길이, 19 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이, 19 내지 21개의 뉴클레오타이드 길이, 21 내지 25개의 뉴클레오타이드 길이, 또는 21 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다.

[0252] 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 전형적으로, 또한 본 명세서에서, "RNAi 제제"로도 지칭되는 듀플렉스 이중 가닥 RNA("dsRNA")를 형성한다. RNAi 제제의 듀플렉스 영역은 12 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 예를 들면, 듀플렉스 영역은 14 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 27 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17 내지 19개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19 내지 25개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 21 내지 25개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 또는 21 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 또 다른 예에서, 듀플렉스 영역은 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 및 27개의 뉴클레오타이드 길이로부터 선택된다.

[0253] 일 구현예에서, RNAi 제제는 한쪽 또는 양쪽 가닥의 3'-말단, 5'-말단, 또는 양쪽 말단에, 하나 이상의 오버행 영역 및/또는 캡핑 기를 포함할 수 있다. 오버행은 1 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이, 예를 들면 2 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이, 1 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이, 2 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이, 1 내지 4개의 뉴클레오타이드 길이, 2 내지 4개의 뉴클레오타이드 길이, 1 내지 3개의 뉴클레오타이드 길이, 2 내지 3개의 뉴클레오타이드 길이, 또는 1 내지 2개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 오버행은, 한쪽 가닥이 다른 쪽보다 긴 결과이거나 또는 동일한 길이의 2개의 가닥이 엇갈려 있는 결과일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나 또는 그것은 표적화된 유전자 서열에 상보성일 수 있거나, 또는 또 다른 서열일 수 있다. 제1 및 제2 가닥은 또한, 예컨대 헤어핀을 형성하는 추가적 염기에 의해, 또는 다른 비염기 링커에 의해, 결합할 수 있다.

[0254] 일 구현예에서, RNAi 제제의 오버행 영역의 뉴클레오타이드 각각은 독립적으로, 이에 제한되는 것은 아니나, 변형된 2'-당, 예를 들어, 2-F, 2'-O메틸, 티미딘(T), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Teo), 2'-O-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸시티딘(m5Ceo), 및 그들의 임의의 조합을 포함하는 변형 또는 비변형 뉴클레오타이드일 수 있다. 예를 들면, 어느 한쪽 가닥의 어느 한 말단에 대한 오버행 서열이 TT일 수 있다. 오버행은 표적 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나 또는 표적화된 유전자 서열에 상보성일 수 있거나, 또는 또 다른 서열일 수 있다.

[0255] RNAi 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양쪽 가닥의 5'- 또는 3'- 오버행은 인산화될 수 있다. 일부 구현

예에서, 오버행 영역(들)은, 2개의 뉴클레오타이드 사이에 포스포로티오에이트를 가지는 2개의 뉴클레오타이드를 포함하며, 여기서, 2개의 뉴클레오타이드는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 일 구현예에서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 양쪽 가닥의 3'-말단에 존재한다. 일 구현예에서, 이러한 3'-오버행은 안티센스 가닥에 존재한다. 일 구현예에서, 이러한 3'-오버행은 센스 가닥에 존재한다.

[0256] RNAi 제제는, 그의 전체 안정성에 영향을 미치지 않고, RNAi의 간접 활성을 강화할 수 있는 단일의 오버행만을 포함할 수 있다. 예를 들면, 단일-가닥 오버행은 센스 가닥의 3'-말단에, 또는 대안적으로, 안티센스 가닥의 3'-말단에 위치할 수 있다. RNAi는 또한, 안티센스 가닥의 5'-말단(또는, 센스 가닥의 3'-말단)에 위치하거나 또는 그 반대인 블런트 말단을 가질 수 있다. 일반적으로, RNAi의 안티센스 가닥은 3'-말단에서 뉴클레오타이드 오버행을 가지며, 5'-말단은 블런트이다. 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 안티센스 가닥의 5'-말단의 비대칭 블런트 말단 및 안티센스 가닥의 3'-말단 오버행은 RISC 과정으로의 가이드 가닥 로딩을 돕는다.

[0257] 일 구현예에서, RNAi 제제는 19개 뉴클레오타이드 길이의 이중 말단 블런트머(bluntmer)이며, 여기서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 7, 8, 9에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0258] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제는 20개의 뉴클레오타이드 길이의 이중 말단 블런트머이며, 여기서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 8, 9, 10에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0259] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제는 21개의 뉴클레오타이드 길이의 이중 말단 블런트머이며, 여기서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

[0260] 일 구현예에서, RNAi 제제는 21개의 뉴클레오타이드 센스 가닥 및 23개의 뉴클레오타이드 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하며; 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하고, RNAi 제제의 한쪽 말단은 블런트인 반면, 다른 쪽 말단은 2개의 뉴클레오타이드 오버행을 포함한다. 바람직하게는, 2개의 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재한다.

[0261] 2개 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재하는 경우, 3개의 말단 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이고, 제3 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 옆의 쌍을 이루는 뉴클레오타이드이다. 일 구현예에서, RNAi 제제는 추가로 센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 3개의 말단 뉴클레오타이드 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 가진다. 일 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 내의 모든 뉴클레오타이드는 변형 뉴클레오타이드이다. 일 구현예에서, 각각의 잔기는, 예를 들어, 교대 모티프에서, 독립적으로, 2'-O-메틸 또는 3'-플루오로로 변형된다. 선택적으로, RNAi 제제는 리간드(바람직하게는 GalNAc₃)를 추가로 포함한다.

[0262] 일 구현예에서, RNAi 제제는 센스 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 25 내지 30개의 뉴클레오타이드 잔기 길이이며, 5' 말단 뉴클레오타이드(위치 1)에서 시작하여, 제1 가닥의 위치 1 내지 23은 적어도 8개의 리보뉴클레오타이드를 포함하고; 안티센스 가닥은 36 내지 66개 뉴클레오타이드 잔기 길이이며, 3' 말단 뉴클레오타이드에서 시작하여, 센스 가닥의 위치 1 내지 23과 쌍을 이루는 위치에서 적어도 8개의 리보뉴클레오타이드를 포함하여, 듀플렉스를 형성하며; 안티센스 가닥의 적어도 3' 말단 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않으며, 최대 6개의 연속 3' 말단 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않고, 이에 의해, 1 내지 6개의 뉴클레오타이드로 된 3' 단일 가닥 오버행을 형성하고; 안티센스 가닥의 5' 말단은 센스 가닥과 쌍을 이루지 않는 10 내지 30개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하여, 이에 의해, 10 내지 30개 뉴클레오타이드 단일 가닥 5' 오버행을 형성하고; 센스 및 안티센스 가닥이 최대 상보성을 위해 정렬되는 경우, 적어도 센스 가닥 5' 말단 및 3' 말단 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 이루어, 이에 의해, 센스 및 안티센스 가닥 간에 실질적으로 듀플렉스인 영역을 형성하며; 안티센스 가닥은, 이중 가닥 핵산이 포유동물 세포로 도입되는 경우, 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해, 적어도 19개의 리보뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 길이를 따라 표적 RNA에 충분히

상보적이고; 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 함유하며, 모티프 중 적어도 하나는 절단 부위에 또는 그 부근에 존재한다. 안티센스 가닥은 절단 부위에 또는 그 부근에 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함한다.

- [0263] 일 구현예에서, RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 여기서, RNAi 제제는 적어도 25개, 최대 29개의 뉴클레오타이드 길이를 가지는 제1 가닥, 및 5' 말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 가지는 최대 30개 뉴클레오타이드 길이를 가지는 제2 가닥을 포함하고; 제1 가닥의 3' 말단 및 제2 가닥의 5' 말단은 불런트 말단을 형성하며, 제2 가닥은 그의 3' 말단에서 제1 가닥 보다 1 내지 4개의 뉴클레오타이드가 더 길고, 듀플렉스 영역은 적어도 25개 뉴클레오타이드 길이의 영역이며, 제2 가닥은, RNAi 제제가 포유동물 세포 내로 도입되는 경우, 표적 유전자 발현을 감소시키기 위해, 제2 가닥 길이의 적어도 19개의 뉴클레오타이드를 따라, 표적 mRNA에 충분히 상보적이고, RNAi 제제의 다이스서 절단은 우선적으로, 제2 가닥의 3' 말단을 포함하는 siRNA를 초래하여, 그에 의해, 포유동물에서 표적 유전자의 발현을 감소시킨다. 선택적으로, RNAi 제제는 리간드를 추가로 포함한다.
- [0264] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함하며, 모티프 중 하나는 센스 가닥 내의 절단 부위에 존재한다.
- [0265] 일 구현예에서, RNAi 제제의 안티센스 가닥은 또한, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함할 수 있으며, 모티프 중 하나는 안티센스 가닥 내의 절단 부위 또는 그 부근에 존재한다.
- [0266] 17 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 RNAi 제제에 있어서, 안티센스 가닥의 절단 부위는 전형적으로 5'-말단으로부터 10, 11 및 12 위치 주변에 존재한다. 따라서, 3개의 동일한 변형의 모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 위치 10, 11, 12; 위치 11, 12, 13; 위치 12, 13, 14; 또는 위치 13, 14, 15에 존재할 수 있으며, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하여 계수하거나, 또는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하여 계수한다. 안티센스 가닥 내의 절단 부위는 또한, 5'-말단으로부터 RNAi의 듀플렉스 영역의 길이에 따라 변할 수 있다.
- [0267] RNAi 제제의 센스 가닥은, 가닥의 절단 부위에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 포함할 수 있으며; 안티센스 가닥은 가닥의 절단 부위에서 또는 그의 부근에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 가질 수 있다. 센스 가닥과 안티센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스를 형성하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드의 하나의 모티프와, 안티센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드의 하나의 모티프가 적어도 하나의 뉴클레오타이드 중첩을 갖도록, 즉, 센스 가닥 내의 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나가 안티센스 가닥 내의 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 적어도 하나와 염기 쌍을 형성하도록, 정렬될 수 있다. 대안적으로, 적어도 2개의 뉴클레오타이드가 중첩될 수 있거나, 또는 3개의 뉴클레오타이드 모두 중첩될 수 있다.
- [0268] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 1개 초과 모티프를 포함할 수 있다. 제1 모티프는 가닥의 절단 부위 또는 그 부근에 존재할 수 있으며, 다른 모티프는 윙(wing) 변형일 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "윙 변형"은, 동일한 가닥의 절단 부위 또는 그 부근의 모티프로부터 분리된, 가닥의 다른 부위에 존재하는 모티프를 지칭한다. 윙 변형은 제1 모티프에 인접해 있거나, 또는 하나 이상 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리된다. 모티프가 서로 바로 인접해 있는 경우, 모티프의 화학적 성질은 서로 구별되며, 모티프가 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리되어 있는 경우, 화학적 성질은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 2개 또는 그 초과 윙 변형이 존재할 수 있다. 예를 들어, 2개의 윙 변형이 존재하는 경우, 각각의 윙 변형은 절단 부위 또는 그 부근에 존재하는 제1 모티프에 대해 한쪽 말단에 또는 선도 모티프의 어느 하나의 측에 존재할 수 있다.
- [0269] 센스 가닥과 마찬가지로, RNAi 제제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 1개 초과 모티프를 포함할 수 있으며, 모티프 중 적어도 하나는 가닥의 절단 부위 또는 그 부근에 존재한다. 이러한 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥 상에 존재할 수 있는 윙 변형과 유사한 정렬로 하나 이상의 윙 변형을 또한 포함할 수 있다.
- [0270] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양쪽 말단에서 1 또는 2개의 제1 말단 뉴클레오타이드를 포함하지 않는다.
- [0271] 또 다른 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양쪽 말단에서 듀플렉스 영역 내에 1개 또는 2개의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오타이드를 포함하지 않는다.

다.

- [0272] RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 하나의 링 변형을 포함하는 경우, 링 변형은 듀플렉스 영역의 동일한 말단 상에 존재할 수 있으며, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드의 중첩을 가진다.
- [0273] RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 2개의 링 변형을 포함하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은, 하나의 가닥으로부터 2개의 변형이 각각 듀플렉스 영역의 한쪽 말단에 존재하고, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드의 중첩을 가지거나; 하나의 가닥으로부터 2개의 변형이 각각 듀플렉스 영역의 다른 쪽 말단에 존재하고, 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드 중첩을 가지거나; 하나의 가닥의 2개의 변형이 선도 모티프의 각 측에 존재하고, 듀플렉스 영역에서 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드의 중첩을 가지도록 정렬될 수 있다.
- [0274] 일 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥 내의 모든 뉴클레오타이드가 변형될 수 있다. 각각의 뉴클레오타이드는, 비결합 포스페이트 산소 중 하나 또는 둘 모두 및/또는 하나 이상의 결합 포스페이트 산소의 변경; 리보스 당의 구성성분, 예를 들어, 리보스 당의 2'-히드록실의 변경; 포스페이트 모이어티의 "테포스포" 링커로의 대규모 대체; 천연 발생 염기의 변형 또는 대체; 및 리보스-포스페이트 골격의 대체 또는 변형을 하나 또는 그 이상 포함할 수 있는 동일하거나 또는 상이한 변형에 의해, 변형될 수 있다.
- [0275] 핵산이 하위단위의 중합체이기 때문에, 핵산 내의 반복적 위치에서, 다수의 변형, 예를 들어, 염기, 또는 포스페이트 모이어티, 또는 포스페이트 모이어티의 비-결합 O의 변형이 발생된다. 일부 경우, 변형은 핵산의 모든 대상 위치에서 발생할 것이나, 많은 경우, 그렇지 않을 것이다. 예를 들어, 3' 또는 5' 말단 위치에서만 변형이 발생할 수 있으며, 가닥의 말단 영역, 예를 들어 말단 뉴클레오타이드 상의 위치, 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있다. 변형은 이중 가닥 영역, 단일 가닥 영역, 또는 두 영역 모두에서 발생할 수 있다. 변형은 RNA의 이중 가닥 영역에서만 발생할 수 있거나, 또는 RNA의 단일 가닥 영역에서만 발생할 수 있다. 예를 들어, 비결합 O 위치에서의 포스포로티오에이트 변형이 한쪽 또는 양쪽 말단에서만 발생할 수 있거나, 가닥의 말단 영역, 예를 들어, 말단 뉴클레오타이드 상의 위치 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있거나, 또는 이중 가닥 및 단일 가닥 영역, 특히 말단에서 발생할 수 있다. 5' 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.
- [0276] 예를 들어, 안정성을 향상시키기 위해, 단일 가닥 오버행, 예컨대 5' 또는 3' 오버행, 또는 양쪽 모두에서, 변형 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 대응물을 포함하거나 또는 오버행에서, 특정 염기를 포함하는 것이 가능할 수 있다. 예를 들어, 오버행에 퓨린 뉴클레오타이드를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 3' 또는 5' 오버행 내의 모든 염기 또는 그 일부가, 예를 들어, 본 명세서에서 기술되는 변형에 의해, 변형될 수 있다. 변형에는, 예를 들어, 당염기에 공지된 변형을 가지는 리보스 당의 2' 위치에서의 변형의 사용, 예를 들어, 핵염기의 리보당 대신에 변형된 데옥시리보뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 2'-O-메틸의 이용, 및 포스페이트 기에서의 변형, 예를 들어, 포스포로티오에이트 변형이 포함될 수 있다. 오버행은 표적 서열과 상동성일 필요가 없다.
- [0277] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔기는 독립적으로, LNA, CRN, cET, UNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-데옥시, 2'-히드록실 또는 2'-플루오로로 변형된다. 가닥은 1개 초과인 변형을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 잔기는 각각 독립적으로, 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다.
- [0278] 적어도 2개의 상이한 변형이 전형적으로, 센스 가닥 및 안티센스 가닥에 존재한다. 그들 2개의 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형, 또는 기타 변형일 수 있다.
- [0279] 일 구현예에서, N_a 및/또는 N_b 는 교대 패턴(alternating pattern)의 변형을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "교대 모티프"는 하나 이상의 변형을 가지는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 하나의 가닥의 교대 뉴클레오타이드에서 발생한다. 교대 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드 2개마다 하나, 또는 뉴클레오타이드 3개마다 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오타이드에 대한 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 "ABABABABABAB...", "AABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAB...", "AAABBBAAABBB..." 또는 "ABCABCABCABC..." 동일 수 있다.
- [0280] 교대 모티프에 포함되는 변형의 유형은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 예를 들어, A, B, C, D가 각각 뉴클레오타이드 상의 하나의 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 패턴, 즉 뉴클레오타이드 2개 마다의 변형은 동일할 수 있지만, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 각각 교대 모티프, 예컨대 "ABABAB...", "ACACAC...", "BDBDBD..." 또는

"CDCDCD..." 등 내의 몇몇의 가능한 변형으로부터 선택될 수 있다.

- [0281] 일 구현예에서, 본 발명의 RNAi 제제는, 안티센스 가닥의 교대 모티프의 변형 패턴에 비하여 이동된 센스 가닥의 교대 모티프의 변형 패턴을 포함한다. 이동은, 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 변형된 기가 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 다르게 변형된 기에 상응하도록 이루어질 수 있으며, 그 반대의 경우도 그러하다. 예를 들어, dsRNA 듀플렉스에서, 센스 가닥이 안티센스 가닥과 쌍을 이루는 경우, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "ABABAB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역 내의 가닥의 5'-3'으로부터 "BABABA"로 시작할 수 있다. 또 다른 예로서, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "AABBAABB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역 내의 가닥의 5'-3'으로부터 "BBAABBAA"로 시작하여, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의 변형 패턴의 완전하거나 또는 부분적인 이동이 존재하게 할 수 있다.
- [0282] 일 구현예에서, RNAi 제제는, 처음의 안티센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴에 비해 이동된 처음의 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴, 즉, 안티센스 가닥 상의 2'-F 변형 뉴클레오타이드와 염기 쌍을 이루는 센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 뉴클레오타이드 및 그 반대의 경우를 포함한다. 센스 가닥의 위치 1은 2'-F 변형으로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 위치 1은 2'-O-메틸 변형으로 시작할 수 있다.
- [0283] 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 도입시키면, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 존재하는 초기 변형 패턴이 중단된다. 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프를 센스 및/또는 안티센스 가닥에 도입함에 의한, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴의 중단은 놀랍게도, 표적 유전자에 대한 유전자 침묵화 활성을 향상시킨다.
- [0284] 일 구현예에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프가 임의의 가닥에 도입되는 경우, 모티프 다음의 뉴클레오타이드의 변형은 모티프의 변형과 상이한 변형이다. 예를 들어, 모티프를 포함하는 서열의 부분은 "...N_aYYN_b..."이며, 여기서, "Y"는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프의 변형을 나타내며, "N_a" 및 "N_b"는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY" 다음의 뉴클레오타이드의 변형을 나타내며, N_a 및 N_b는 동일하거나 또는 상이한 변형일 수 있다. 대안적으로, Y 변형이 존재하는 경우, N_a 및/또는 N_b는 존재하거나 또는 존재하지 않을 수 있다.
- [0285] RNAi 제제는 적어도 하나의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 추가로 포함할 수 있다. 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형은 가닥의 임의의 위치에서, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 양쪽 가닥의 임의의 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥 상의 모든 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있거나; 각각의 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 교대 패턴에서 발생할 수 있거나; 또는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 교대 패턴에서 뉴클레오타이드간 결합 변형 둘 모두를 포함할 수 있다. 센스 가닥 상의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥과 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 센스 가닥의 상의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥 상의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴에 비해 이동될 수 있다. 일 구현예에서, 이중-가닥 RNAi 제제는 6 내지 8개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 포함한다. 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 5'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합, 및 3'-말단에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 포함하며, 센스 가닥은 5'-말단 또는 3'-말단 중 어느 한쪽에 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 포함한다.
- [0286] 일 구현예에서, RNAi는 오버행 영역에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 포함한다. 예를 들어, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드 간에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 가지는 2개의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드간 결합 변형은 또한, 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 말단 뉴클레오타이드와 오버행 뉴클레오타이드를 결합하도록 이루어질 수 있다. 예를 들어, 적어도 2, 3, 4개 또는 모든 오버행 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 통해 결합될 수 있으며, 선택적으로, 오버행 뉴클레오타이드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오타이드와 오버행 뉴클레오타이드를 결합하는 추가의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재할 수 있다. 예를 들어, 3개의 말단 뉴클레오타이드 간에는 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이며, 제3 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오타이드이다. 이들 3개의 말단 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥의 3'-말단, 센스

가닥의 3'-말단, 안티센스 가닥의 5'-말단 및/또는 안티센스 가닥의 5' 말단에 존재할 수 있다.

- [0287] 일 구현예에서, 2개 뉴클레오타이드 오버행은 안티센스 가닥의 3'-말단에 존재하며, 3개의 말단 뉴클레오타이드 간에는 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재하고, 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이며, 제3 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 다음의 쌍을 이루는 뉴클레오타이드이다. 선택적으로, RNAi 제제는 센스 가닥의 5'-말단과 안티센스 가닥의 5'-말단 둘 모두에서 3개의 말단 뉴클레오타이드 간에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합을 추가로 가질 수 있다.
- [0288] 일 구현예에서, RNAi 제제는 듀플렉스 내에 표적과의 미스매치(들), 또는 그의 조합을 포함한다. 미스매치는 오버행 영역 또는 듀플렉스 영역에 발생할 수 있다. 염기 쌍은 해리 또는 용융을 촉진하는 그의 특성을 기반으로 하여 평가될 수 있다(예를 들어, 특정 쌍 형성의 회합 또는 해리의 자유 에너지에 있어서, 그와 매우 근사하거나 또는 유사한 분석이 또한 이용될 수 있으나, 가장 간단한 접근 방식은 개별 쌍 기준에서, 쌍을 시험하는 것임). 해리의 촉진이라는 관점에서, A:U는 G:C보다 바람직하며; G:U는 G:C보다 바람직하고; I:C는 G:C보다 바람직하다(I=이노신). 미스매치, 예를 들어, 비정규(non-canonical) 쌍형성 또는, 정규 쌍형성 이외의 것(본 명세서의 다른 부분에서 개시된 바와 같음)이 정규(A:T, A:U, G:C) 쌍형성보다 바람직하며; 보편적인 염기를 포함하는 쌍형성이 정규 쌍형성보다 바람직하다.
- [0289] 일 구현예에서, RNAi 제제는, 듀플렉스의 5' 말단에서 안티센스 가닥의 해리를 촉진하기 위해, 독립적으로, A:U, G:U, I:C, 및 미스매치 쌍, 예를 들어, 비정규 쌍형성 또는 정규 쌍형성 이외의 것 또는, 보편적인 염기를 포함하는 쌍형성의 군으로부터 선택되는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내에 처음의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 염기 쌍 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0290] 일 구현예에서, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 위치 1의 뉴클레오타이드는 A, dA, dU, U, 및 dT로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음 1, 2 또는 3개의 염기 쌍 중 적어도 하나는 AU 염기 쌍이다. 예를 들어, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 처음의 염기 쌍은 AU 염기 쌍이다.
- [0291] 또 다른 구현예에서, 센스 가닥에서의 3'-말단의 뉴클레오타이드는 데옥시-티민(dT)이다. 또 다른 구현예에서, 안티센스 가닥의 3'-말단에서의 뉴클레오타이드는 데옥시-티민(dT)이다. 일 구현예에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 3'-말단에 데옥시-티민 뉴클레오타이드, 예를 들어, 2개의 dT 뉴클레오타이드의 짧은 서열이 존재한다.
- [0292] 일 구현예에서, 센스 가닥 서열은 화학식 I로 표시될 수 있다:
- [0293] [화학식 I]
- [0294] $5' n_p\text{-}N_a\text{-(X X X)}_i\text{-}N_b\text{-}Y Y Y\text{-}N_b\text{-(Z Z Z)}_j\text{-}N_a\text{-}n_q 3'$
- [0295] 상기 식에서:
- [0296] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0297] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0298] N_a 는 각각 독립적으로 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 2개 이상의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 포함하며;
- [0299] N_b 는 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;
- [0300] n_p 및 n_q 는 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;
- [0301] 여기서, N_b 및 Y는 동일한 변형을 가지지 않으며;
- [0302] XXX, YYY 및 ZZZ는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다. 바람직하게는, YYY는 모든 2'-F 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0303] 일 구현예에서, N_a 및/또는 N_b 는 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0304] 일 구현예에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위 또는 그 부근에 존재한다. 예를 들어, RNAi 제제가 17 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 경우, YYY 모티프는 센스 가닥의 절단 부위 또는 그 부근에 존재할 수 있으며(예를 들어, 위치 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 또는 11, 12, 13

에서 발생할 수 있음), 5'-말단의 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하거나; 또는 선택적으로, 5'-말단의 듀플렉스 영역 내의 제1 뉴클레오티드 쌍에서 시작하여 계수한다.

- [0305] 일 구현예에서, i 는 1이고, j 는 0이거나, 또는 i 는 0이고, j 는 1이거나, 또는 i 및 j 는 둘 모두 1이다. 따라서, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0306] [화학식 Ib]
- [0307] $5' \text{ } n_{\text{p}}\text{-N}_{\text{a}}\text{-YYY-N}_{\text{b}}\text{-ZZZ-N}_{\text{a}}\text{-}n_{\text{q}} \text{ } 3'$;
- [0308] [화학식 Ic]
- [0309] $5' \text{ } n_{\text{p}}\text{-N}_{\text{a}}\text{-XXX-N}_{\text{b}}\text{-YYY-N}_{\text{a}}\text{-}n_{\text{q}} \text{ } 3'$; 또는
- [0310] [화학식 Id]
- [0311] $5' \text{ } n_{\text{p}}\text{-N}_{\text{a}}\text{-XXX-N}_{\text{b}}\text{-YYY-N}_{\text{b}}\text{-ZZZ-N}_{\text{a}}\text{-}n_{\text{q}} \text{ } 3'$.
- [0312] 센스 가닥이 화학식 Ib로 표시되는 경우, N_{b} 는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_{a} 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0313] 센스 가닥이 화학식 Ic로 표시되는 경우, N_{b} 는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_{a} 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0314] 센스 가닥이 화학식 Id로 표시되는 경우, N_{b} 는 각각 독립적으로, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 바람직하게는, N_{b} 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. N_{a} 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0315] 각각의 X, Y 및 Z는 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0316] 다른 구현예에서, i 는 0이고, j 는 0이고, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0317] [화학식 Ia]
- [0318] $5' \text{ } n_{\text{p}}\text{-N}_{\text{a}}\text{-YYY- } N_{\text{a}}\text{-}n_{\text{q}} \text{ } 3'$.
- [0319] 센스 가닥이 화학식 Ia로 표시되는 경우, N_{a} 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낼 수 있다.
- [0320] 일 구현예에서, RNA_i 의 안티센스 가닥 서열은 화학식 II로 표시될 수 있다:
- [0321] [화학식 II]
- [0322] $5' \text{ } n_{\text{q}}\text{'-N}_{\text{a}}\text{'-(Z'Z'Z')}_k\text{-N}_{\text{b}}\text{'-Y'Y'Y'-N}_{\text{b}}\text{'-(X'X'X')}_l\text{-N}_{\text{a}}\text{'-}n_{\text{p}} \text{ } 3'$
- [0323] 상기 식에서:
- [0324] k 및 l 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0325] p' 및 q' 은 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0326] 각각의 $N_{\text{a}}\text{'}$ 은 독립적으로 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;
- [0327] $N_{\text{b}}\text{'}$ 은 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내며;

- [0328] n_p 및 n_q 은 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내며;
- [0329] 여기서, N_b 및 Y 는 동일한 변형을 가지지 않으며;
- [0330] $X'X'X'$, $Y'Y'Y'$ 및 $Z'Z'Z'$ 각각은 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상에 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.
- [0331] 일 구현예에서, N_a 및/또는 N_b 는 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0332] $Y'Y'Y'$ 모티프는 안티센스 가닥의 절단 부위에 또는 그의 부근에 존재한다. 예를 들어, RNAi 제제가 17 내지 23개의 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 경우, $Y'Y'Y'$ 모티프는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; 또는 13, 14, 15에 존재할 수 있으며, 계수는 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하거나; 또는 선택적으로, 계수는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드에서 시작한다. 바람직하게는, $Y'Y'Y'$ 모티프는 위치 11, 12, 13에 존재한다.
- [0333] 일 구현예에서, $Y'Y'Y'$ 모티프는 모든 2'-OMe 변형된 뉴클레오티드이다.
- [0334] 일 구현예에서, k 는 1이고, l 는 0이거나, 또는 k 는 0이고, l 는 1이거나, 또는 k 및 l 은 둘 모두 1이다.
- [0335] 따라서, 안티센스 가닥은 하기의 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0336] [화학식 IIb]
- [0337] $5' n_q-N_a-Z'Z'Z'-N_b-Y'Y'Y'-N_a-n_p, 3'$;
- [0338] [화학식 IIc]
- [0339] $5' n_q-N_a-Y'Y'Y'-N_b-X'X'X'-n_p, 3'$; 또는
- [0340] [화학식 IID]
- [0341] $5' n_q-N_a-Z'Z'Z'-N_b-Y'Y'Y'-N_b-X'X'X'-N_a-n_p, 3'$.
- [0342] 안티센스 가닥이 화학식 IIb로 표시되는 경우, N_b 는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.
- [0343] 안티센스 가닥이 화학식 IIc로 표시되는 경우, N_b 는 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.
- [0344] 안티센스 가닥이 화학식 IID로 표시되는 경우, N_b 는 각각 독립적으로, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. 바람직하게는, N_b 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0345] 다른 구현예에서, k 는 0이고, l 는 0이고, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0346] [화학식 Ia]
- [0347] $5' n_p-N_a-Y'Y'Y'-N_a-n_q, 3'$.
- [0348] 안티센스 가닥이 화학식 IIa로 표시되는 경우, N_a 는 각각 독립적으로, 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.
- [0349] 각각의 X' , Y' 및 Z' 는 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

- [0350] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 뉴클레오티드는 독립적으로 LNA, CRN, UNA, cET, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-히드록실, 또는 2'-플루오로로 변형될 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 뉴클레오티드는 각각 독립적으로 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다. 각각의 X, Y, Z, X', Y' 및 Z'은 특히 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 나타낼 수 있다.
- [0351] 일 구현예에서, RNAi 제제의 센스 가닥은, 듀플렉스 영역이 21개의 뉴클레오티드인 경우, 가닥의 위치 9, 10 및 11에 존재하는 YYY 모티프를 포함할 수 있으며, 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하거나, 또는 선택적으로, 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 쌍을 이루는 제1 뉴클레오티드에서 시작하여 계수하고; Y는 2'-F 변형을 나타낸다. 센스 가닥은 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프를 링 변형으로서 추가로 포함할 수 있으며; XXX 및 ZZZ은 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.
- [0352] 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 가닥의 위치 11, 12 및 13에 존재하는 Y'Y'Y' 모티프를 포함할 수 있으며, 5'-말단으로부터 제1 뉴클레오티드에서 시작하여, 계수하거나, 또는 선택적으로, 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 제1 뉴클레오티드 쌍에서 시작하여, 계수하며; Y'는 2'-O-메틸 변형을 나타낸다. 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프를 링 변형으로서 추가로 포함하며; X'X'X' 및 Z'Z'Z'은 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.
- [0353] 상기 화학식 Ia, Ib, Ic 및 Id 중 어느 하나로 표시되는 센스 가닥은, 각각 화학식 IIa, IIb, IIc 및 IId 중 어느 하나로 표시되는 안티센스 가닥과 듀플렉스를 형성한다.
- [0354] 따라서, 본 발명의 방법에 이용하기 위한 RNAi 제제는, 각각의 가닥이 14 내지 30개의 뉴클레오티드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함할 수 있으며, RNAi 듀플렉스는 화학식 III으로 표시된다:
- [0355] [화학식 III]
- 센스: $5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$
 안티센스: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$
- [0356]
- [0357] 상기 식에서:
- [0358] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0359] p, p', q, 및 q'은 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0360] N_a 및 N_a' 는 각각 독립적으로, 0 내지 25개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내고, 각각의 서열은 적어도 2개의 상이한 변형된 뉴클레오티드를 포함하며;
- [0361] N_b 및 N_b' 는 각각 독립적으로 0 내지 10개의 변형 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타내며;
- [0362] n_p' , n_p , n_q' , 및 n_q 는 각각 존재하거나 존재하지 않을 수 있으며, 독립적으로 오버행 뉴클레오티드를 나타내고;
- [0363] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오티드 상의 3개의 동일한 변형의 하나의 모티프를 나타낸다.
- [0364] 일 구현예에서, i는 0이고, j는 0이거나; 또는 i는 1이고, j는 0이거나; 또는 i는 0이고, j는 1이거나; 또는 i 및 j는 둘 모두 0이거나; 또는 i 및 j 둘 모두 1이다. 또 다른 구현예에서, k는 0이고, l은 0이거나; 또는 k는 1이고, l은 0이거나; 또는 k는 0이고, l은 1이거나; 또는 k 및 l 둘 모두 0이거나; 또는 k 및 l은 둘 모두 1이다.
- [0365] RNAi 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예시적인 조합은 하기 화학식의 것들을 포함한다:
- [0366] [화학식 IIIa]
- $5' n_p - N_a - Y Y Y - N_a - n_q 3'$
 $3' n_p' - N_a' - Y'Y'Y' - N_a' - n_q' 5'$
- [0367]

- [0368] [화학식 IIIb]
- $$5' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_b \text{ } -Z \text{ } Z \text{ } Z \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$$
- $$3' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_b \text{ } -Z'Z'Z' \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 5'$$
- [0369]
- [0370] [화학식 IIIc]
- $$5' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -X \text{ } X \text{ } X \text{ } -N_b \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$$
- $$3' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -X'X'X' \text{ } -N_b \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 5'$$
- [0371]
- [0372] [화학식 IIId]
- $$5' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -X \text{ } X \text{ } X \text{ } -N_b \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_b \text{ } -Z \text{ } Z \text{ } Z \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$$
- $$3' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -X'X'X' \text{ } -N_b \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_b \text{ } -Z'Z'Z' \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 5'$$
- [0373]
- [0374] RNAi 제제가 화학식 IIIa로 표시되는 경우, N_a 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.
- [0375] RNAi 제제가 화학식 IIIb로 표시되는 경우, N_b 는 각각 독립적으로 1 내지 10개, 1 내지 7개, 1 내지 5개 또는 1 내지 4개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.
- [0376] RNAi 제제가 화학식 IIIc로 표시되는 경우, N_b , N_b' 은 각각 독립적으로 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a 는 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다.
- [0377] RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우, N_b , N_b' 은 각각 독립적으로 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 10개, 0 내지 7개, 0 내지 5개, 0 내지 4개, 0 내지 2개 또는 0개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a , N_a' 은 각각 독립적으로 2 내지 20개, 2 내지 15개, 또는 2 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 올리고뉴클레오티드 서열을 나타낸다. N_a , N_a' , N_b 및 N_b' 은 각각 독립적으로, 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0378] 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId에서 X, Y 및 Z 각각은 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0379] RNAi 제제가 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc, 및 IIId로 표시되는 경우, Y 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 Y' 뉴클레오티드 중 하나와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Y 뉴클레오티드 중 적어도 2개는 상응하는 Y' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성하거나; 또는 3개의 Y 뉴클레오티드 모두가 상응하는 Y' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성한다.
- [0380] RNAi 제제가 화학식 IIIb 또는 IIId로 표시되는 경우, Z 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 Z' 뉴클레오티드 중 하나와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, Z 뉴클레오티드 중 적어도 2개가 상응하는 Z' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성하거나; 또는 3개의 Z 뉴클레오티드 모두가 상응하는 Z' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성한다.
- [0381] RNAi 제제가 화학식 IIIc 또는 IIId로 표시되는 경우, X 뉴클레오티드 중 적어도 하나가 X' 뉴클레오티드 중 하나와 염기 쌍을 형성할 수 있다. 대안적으로, X 뉴클레오티드 중 적어도 2개가 상응하는 X' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성하거나; 또는 3개의 X 뉴클레오티드 모두가 상응하는 X' 뉴클레오티드와 염기 쌍을 형성한다.
- [0382] 일 구현예에서, Y 뉴클레오티드 상의 변형은 Y' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하고/거나, Z 뉴클레오티드 상의 변형은 Z' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하고/거나, X 뉴클레오티드 상의 변형은 X' 뉴클레오티드 상의 변형과 상이하다.
- [0383] 일 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이다. 또 다른 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p '은 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p '은 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오티드에 결합된다. 또

다른 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p '은 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p '은 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 결합되고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨주게이트된다(하기에서 기술됨). 또 다른 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIId로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p '은 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p '은 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 결합되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨주게이트된다.

[0384] 일 구현예에서, RNAi 제제가 화학식 IIIa로 표시되는 경우, N_a 변형은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형이고, n_p '은 0 초과이며, 적어도 하나의 n_p '은 포스포로티오에이트 결합을 통해 인접 뉴클레오타이드에 결합되고, 센스 가닥은 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 센스 가닥은 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체에 컨주게이트된다.

[0385] 일 구현예에서, RNAi 제제는 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId로 표시되는 적어도 2개의 듀플렉스를 포함하는 다량체이며, 듀플렉스는 링커에 의해 결합된다. 링커는 절단가능하거나 또는 비절단가능할 수 있다. 선택적으로, 다량체는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적으로 할 수 있거나; 또는 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적으로 할 수 있다.

[0386] 일 구현예에서, RNAi 제제는 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId로 표시되는 3, 4, 5, 6개 또는 그 초과 듀플렉스를 포함하는 다량체이며, 듀플렉스는 링커에 의해 결합된다. 링커는 절단가능하거나 또는 비절단가능할 수 있다. 선택적으로, 다량체는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적으로 할 수 있거나; 또는 듀플렉스 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적으로 할 수 있다.

[0387] 일 구현예에서, 화학식 III, IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId로 표시되는 2개의 RNAi 제제는 5' 말단에서 서로 결합하며, 3' 말단 중 하나 또는 둘 모두는 리간드에 선택적으로 컨주게이트된다. 제제 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 표적으로 할 수 있거나; 또는 제제 각각은 2개의 상이한 표적 부위에서 동일한 유전자를 표적으로 할 수 있다.

[0388] 다양한 공개문헌에, 본 발명의 방법에 이용될 수 있는 다량체 RNAi 제제가 개시되어 있다. 이러한 공개문헌에는, 본 명세서에서, 각각 그 전문이 참조로서 포함되는 WO2007/091269호, 미국 특허 제7858769호, WO2010/141511호, WO2007/117686호, WO2009/014887호 및 WO2011/031520호가 포함된다.

[0389] 하기에서 더욱 상세히 개시되는 바와 같이, RNAi 제제로의 하나 이상의 탄수화물 모이어티의 컨주게이션을 포함하는 RNAi 제제는 RNAi 제제의 하나 이상의 특성을 최적화할 수 있다. 많은 경우, 탄수화물 모이어티는 RNAi 제제의 변형된 하위 단위에 부착될 것이다. 예를 들어, dsRNA 제제의 하나 이상의 리보뉴클레오타이드 하위단위의 리보스 당은 또 다른 모이어티, 예를 들어, 탄수화물 리간드가 부착된 비-탄수화물(바람직하게는, 사이클릭) 담체로 대체될 수 있다. 하위단위의 리보스 당이 그와 같이 대체된 리보뉴클레오타이드 하위단위는 본 명세서에서, 리보스 대체 변형 하위단위(RRMS)로 지칭된다. 사이클릭 담체는 카르보사이클릭 고리계일 수 있으며, 즉, 모든 고리 원자가 탄소 원자이거나, 또는 헤테로사이클릭 고리계일 수 있으며, 즉, 하나 이상의 고리 원자가 헤테로 원자, 예컨대 질소, 산소, 황일 수 있다. 사이클릭 담체는 모노사이클릭 고리계일 수 있거나, 또는 2개 또는 그 초과 고리, 예를 들어, 융합 고리를 포함할 수 있다. 사이클릭 담체는 완전 포화 고리계일 수 있거나, 또는 그것은 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있다.

[0390] 리간드는 담체를 통해 폴리뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 담체는, (i) 적어도 하나의 "골격 부착점", 바람직하게는 2개의 "골격 부착점", 및 (ii) 적어도 하나의 "테더링(tethering) 부착점"을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "골격 부착점"은 작용기, 예를 들어 히드록실 기, 또는, 일반적으로 골격, 예를 들어, 리보핵산의 포스페이트, 또는 변형된 포스페이트, 예를 들어, 황 함유 골격으로의 담체의 혼입에 적절하며 이에 이용가능한 결합을 지칭한다. 일부 구현예에서, "테더링 부착점"(TAP)은, 선택된 모이어티와 결합하는(골격 부착점을 제공하는 원자와 구별되는) 사이클릭 담체의 구성 고리 원자, 예컨대 탄소 원자 또는 헤테로원자를 지칭한다. 모이어티는, 예를 들어, 탄수화물, 예를 들어 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당 및 다당류일 수 있다. 선택적으로, 선택된 모이어티는 개재 테더링(intervening tethering)에 의해 사이클릭 담체에 결합한다. 따라서, 사이클릭 담체는 종종 작용기, 예를 들어 아미노기를 포함하거나, 또는 일반적으로, 또 다른 화학적 엔

티티, 예를 들어 리간드의 구성 고리로의 혼입 또는 테더링에 적절한 결합을 제공할 것이다.

[0391] RNAi 제제는 담체를 통해 리간드에 컨쥬게이트될 수 있으며, 담체는 사이클릭 기 또는 비사이클릭 기일 수 있으며; 바람직하게는, 사이클릭 기는 피롤리딘, 피라졸리딘, 피라졸리딘, 이미다졸리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피페라지딘, [1,3]디옥솔란, 옥사졸리딘, 이속사졸리딘, 모르폴리딘, 티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 퀴녹살리딘, 피리다지노일, 테트라히드로푸릴 및 데칼린으로부터 선택되며; 바람직하게는, 비사이클릭 기는 세리놀 골격 또는 디에탄올아민 골격으로부터 선택된다.

[0392] 구체적인 특정 구현예에서, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 RNAi 제제는 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나에 열거된 제제의 군으로부터 선택되는 제제이다. 이들 제제는 리간드를 추가로 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 제제는 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 제제는 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1 또는 AD-70295.1로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0393] IV. 리간드에 컨쥬게이트된 iRNA

[0394] 본 발명의 iRNA의 RNA의 또 다른 변형에는, iRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키는 하나 이상의 리간드, 모이어티 또는 컨쥬게이트를 RNA에 화학적으로 결합시키는 것이 포함된다. 이러한 모이어티에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 지질 모이어티, 예를 들어 콜레스테롤 모이어티(문헌[Letsinger et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 6553-6556]), 콜산(문헌[Manoharan et al., *Bior Med Chem Lett*, 1994, 4:1053-1060]), 티오에테르, 예컨대 베릴-S-트리틸티올(문헌[Manoharan et al., *Ann NY Acad Sci*, 1992, 660:306-309]; 문헌[Manoharan et al., *Bior Med Chem Lett*, 1993, 3:2765-2770]), 티오콜레스테롤(문헌[Oberhauser et al., *Nucl Acids Res*, 1992, 20:533-538]), 지방족 사슬, 예컨대 도데칸디올 또는 운데실 잔기(문헌[Saison-Behmoaras et al., *EMBO J*, 1991, 10:1111-1118]; 문헌[Kabanov et al., *FEBS Lett*, 1990, 259:327-330]; 문헌[Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, 75:49-54]), 인지질, 예컨대 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-포스포네이트(문헌[Manoharan et al., *Tetrahedron Lett*, 1995, 36:3651-3654]; 문헌[Shea et al., *Nucl Acids Res*, 1990, 18:3777-3783]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(문헌[Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973]), 또는 아다만탄 아세트산(문헌[Manoharan et al., *Tetrahedron Lett*, 1995, 36:3651-3654]), 팔미틸 모이어티(문헌[Mishra et al., *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1264:229-237]), 또는 옥타데실아민 또는 헥사아미노-카르보닐옥시콜레스테롤 모이어티(문헌[Crooke et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 277:923-937])가 포함된다.

[0395] 일 구현예에서, 리간드는, 이것이 혼입되는 iRNA 제제의 분포, 표적화 또는 수명을 변경한다. 바람직한 구현예에서, 이러한 리간드가 존재하지 않는 중에 비해서, 리간드는 선택된 표적, 예를 들어, 분자, 세포 또는 세포 유형, 구획, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 신체 영역에 대해 향상된 친화성을 제공한다. 바람직한 리간드는 듀플렉스 핵산에서 듀플렉스 쌍형성에 관여하지 않을 것이다.

[0396] 리간드에는 천연 발생 물질, 예를 들어 단백질(예컨대, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 지질 단백질(LDL), 또는 글로불린); 탄수화물(예컨대 텍스트란, 풀루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 사이클로덱스트린, N-아세틸갈락토사민 또는 히알루론산); 또는 지질이 포함될 수 있다. 리간드는 또한, 재조합 또는 합성 분자, 예를 들어, 합성 중합체, 예컨대 합성 폴리아미노산일 수 있다. 폴리아미노산의 예에는 폴리리신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 폴리(L-락티드-코-글리콜리드) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수물 공중합체, N-(2-히드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체(HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체, 또는 폴리포스파진인 폴리아미노산이 포함된다. 폴리아민의 예에는 폴리에틸렌아민, 폴리리신(PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도펩티드-폴리아민, 펩티드모방체 폴리아민(peptidomimetic polyamine), 덴드리머 폴리아민(dendrimer polyamine), 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차 염, 또는 알파나선형 펩티드가 포함된다.

[0397] 리간드에는 또한 표적화 기, 예컨대 세포 또는 조직 표적화제, 예컨대 렉틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, 예컨대 신장 세포와 같은 특정 세포 유형과 결합하는 항체가 포함될 수 있다. 표적화 기는 감상선 자극 호르몬, 멜라노트로핀, 렉틴, 당단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토오스, 다가 갈락토오스, N-아세틸

-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노오스, 다가 푸코오스, 당화 폴리아미노산, 다가 갈락토오스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파르테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙 산, 폴레이트, 비타민 B12, 비타민 A, 비오틴 또는 RGD 펩티드 또는 RGD 펩티드 모방체일 수 있다.

[0398] 리간드의 다른 예에는 염료, 인터칼레이팅제(intercalating agent)(예컨대 아크리딘), 가교제(예컨대 소랄렌, 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린, 사피린), 폴리사이클릭 방향족 탄화수소(예컨대 페나진, 디하이드로 페나진), 인공 엔도뉴클레아제(예컨대 EDTA), 친유성 분자, 예컨대 콜레스테롤, 콜산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 제라닐옥시헥실 기, 헥사데실글리세롤, 보르네올, 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실 기, 팔미트산, 미리스트산, 03-(올레오일)리토콜산, 03-(올레오일)콜렌산(cholenic acid), 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진) 및 펩티드 컨쥬게이트(예컨대 안테나페디아 펩티드, Tat 펩티드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 메르캅토, PEG(예컨대 PEG-40K), MPEG, [MPEG]₂, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사성 표지 마커, 효소, 합텐(예컨대 비오틴), 수송/흡수 촉진제(예컨대 아스피린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예컨대 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 컨쥬게이트, 테트라아자마크로사이클의 Eu3+ 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP가 포함된다.

[0399] 리간드는 단백질, 예컨대 당단백질, 또는 펩티드, 예컨대 공동 리간드에 대해 특이적 친화성을 가지는 분자, 또는 항체, 예컨대 간 세포와 같은 특정 세포 유형에 결합하는 항체일 수 있다. 리간드에는 또한 호르몬 및 호르몬 수용체가 포함될 수 있다. 이들에는 또한 비-펩티드 중, 예를 들어, 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 보조 인자, 다가 락토오스, 다가 갈락토오스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노오스 또는 다가 푸코오스가 포함될 수 있다. 리간드는, 예를 들면, 지질 다당류, p38 MAP 키나제의 활성화제 또는 NF-κB의 활성화제일 수 있다.

[0400] 리간드는 예컨대 세포의 세포 골격을 파괴시킴으로써, 예컨대 세포의 미소관, 미세섬유 및/또는 중간 필라멘트를 파괴시킴으로써, iRNA 제제의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있는 물질, 예컨대 약물일 수 있다. 약물은, 예를 들어, 탁손, 빈크리스틴, 빈블라스틴(vinblastine), 사이토칼라신(cytochalasin), 노코다졸(nocodazole), 자플라키놀리데(japlakinolide), 라트룬쿨린 A(latrunculin A), 팔로이딘(phalloidin), 스윈홀리데 A(swinholide A), 인다노신(indanocine) 또는 미오세르빈(myoservin)일 수 있다.

[0401] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 iRNA에 부착되는 리간드는 약동학적 조절제(PK 조절제)로 작용한다. PK 조절제에는 친유성 기, 담즙 산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩티드, 단백질 결합체, PEG, 비타민 등이 포함된다. 예시적 PK 조절제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 콜레스테롤, 지방산, 콜산, 리토콜산, 디알킬글리세리드, 디아실글리세리드, 인지질, 스펅고지질, 나프록센(naproxen), 이부프로펜(ibuprofen), 비타민 E, 비오틴 등이 포함된다. 복수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오티드는 또한, 혈청 단백질에 결합하는 것으로 알려져 있으며, 따라서, 골격 내에, 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 짧은 올리고뉴클레오티드, 예컨대 약 5개의 염기, 10개의 염기, 15개의 염기 또는 20개의 염기의 올리고뉴클레오티드는 리간드(예컨대 PK 조절 리간드)로서, 본 발명에 적용가능하다. 또한, 본 명세서에서 개시되는 구현예에서, 혈청 성분(예컨대 혈청 단백질)과 결합하는 aptamer가 PK 조절 리간드로서 사용하기에 적합하다.

[0402] 본 발명의 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드는, 결합 분자의 올리고뉴클레오티드로의 부착으로부터 유래된 것과 같이, 펜던트 반응성 작용기를 보유하는 올리고뉴클레오티드를 사용함으로써, 합성될 수 있다(하기에서 기술됨). 이러한 반응성 올리고뉴클레오티드는 상업적으로 이용가능한 리간드, 다양한 보호기 중 임의의 것을 보유하는 합성된 리간드 또는 이에 부착된 결합 모이어티를 가지는 리간드와 직접적으로 반응할 수 있다.

[0403] 본 발명의 컨쥬게이트에 이용되는 올리고뉴클레오티드는 고상 합성의 잘 알려진 기술을 통해, 용이하게 통상적으로 제조할 수 있다. 이러한 합성 장비는, 예를 들어, 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems)(미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재)를 비롯한 다수의 판매 회사에 의해 판매된다. 당업계에 공지된 이러한 합성을 위한 기타 임의의 수단이 추가적으로 또는 대안적으로 사용될 수 있다. 또한, 포스포로티오에이트 및 알킬화 유도체와 같은 다른 올리고뉴클레오티드를 제조하기 위하여 유사 기술을 이용하는 것도 공지되어 있다.

[0404] 본 발명의 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오티드 및, 리간드-분자를 가지는 서열-특이적 결합 뉴클레오시드에 있어서, 올리고뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오시드는 표준 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 전구물질 또는, 결합 모이어티를 이미 가지고 있는 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드 컨쥬게이트 전구물질, 리간드 분자를 이미 가지고 있는 리간드-뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드-컨쥬게이트 전구물질 또는 비-뉴클레오시드 리간드를 가지는 빌딩 블록을 사용하여 적절한 DNA 합성기에서 조립될 수 있다.

- [0405] 결합 모이어티를 이미 가지고 있는 뉴클레오타이드-컨쥬게이트 전구물질을 이용하는 경우, 서열-특이적 결합 뉴클레오타이드의 합성이 전형적으로 완료된 후, 리간드 분자가 결합 모이어티와 반응하여, 리간드-컨쥬게이트된 올리고뉴클레오타이드가 형성된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 결합된 뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드 합성에 있어서, 상업적으로 이용가능하며 통상적으로 이용되는 표준 포스포르아미디트 및 비-표준 포스포르아미디트에 더하여, 리간드-뉴클레오타이드 컨쥬게이트로부터 유래된 포스포르아미디트를 이용하여 자동 합성기에 의해 합성된다.
- [0406] *A. 지질 컨쥬게이트*
- [0407] 일 구현예에서, 리간드 또는 컨쥬게이트는 지질 또는 지질-기반 분자이다. 이러한 지질 또는 지질 기반 분자는 바람직하게는, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민(HSA)과 결합한다. HSA 결합 리간드는 신체의 표적 조직, 예컨대 비-신장 표적 조직으로의 컨쥬게이트의 분포를 가능하게 한다. 예를 들어, 표적 조직은 간의 실질 세포를 비롯한 간일 수 있다. HSA와 결합할 수 있는 기타 분자가 또한 리간드로 이용될 수 있다. 예를 들어, 나프록센 또는 아스피린을 이용할 수 있다. 지질 또는 지질 기반 리간드는, (a) 컨쥬게이트의 분해에 대한 내성을 증가시키고/거나, (b) 표적 세포 또는 세포막으로의 표적화 또는 수송을 증가시키고/거나, (c) 혈청 단백질, 예컨대 HSA로의 결합을 조절하는 데 사용될 수 있다.
- [0408] 지질 기반 리간드는, 표적 조직으로의 컨쥬게이트의 결합의 억제, 예컨대 조절에 이용될 수 있다. 예를 들면, HSA에 더욱 강하게 결합하는 지질 또는 지질 기반 리간드는 신장으로 표적화될 가능성이 적을 것이며, 따라서, 신체로부터 제거될 가능성이 적다. HSA에 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질 기반 리간드는 신장으로의 컨쥬게이트의 표적화에 이용될 수 있다.
- [0409] 바람직한 구현예에서, 지질 기반 리간드는 HSA와 결합한다. 바람직하게는, 이것은, 컨쥬게이트가 바람직하게는 비-신장 조직으로 분포되도록 하기에 충분한 친화성으로 HSA와 결합한다. 그러나, HSA-리간드 결합이 반전될 수 없도록 친화성이 너무 강하지 않은 것이 바람직하다.
- [0410] 또 다른 바람직한 구현예에서, 지질 기반 리간드는, 컨쥬게이트가 바람직하게는 신장으로 분포되도록 하기 위해, HSA와 약하게 결합하거나 또는 전혀 결합하지 않는다. 신장 세포를 표적으로 하는 다른 모이어티가 또한, 지질 기반 리간드 대신에 사용되거나 또는 이에 더하여 사용될 수 있다.
- [0411] 또 다른 양태에서, 리간드는 모이어티, 예컨대 표적 세포, 예컨대 증식 세포에 의해 취해지는 비타민이다. 이들은, 예컨대 악성 또는 비-악성 유형, 예컨대 암 세포의 원치 않는 세포 증식을 특징으로 하는 장애의 치료에 특히 유용하다. 예시적인 비타민에는 비타민 A, E 및 K가 포함된다. 기타 예시적인 비타민에는 비타민 B, 예컨대 엽산, B12, 리보플라빈, 비오틴, 피리독살 또는, 표적 세포, 예를 들어, 간 세포에 의해 취해지는 비타민 또는 영양소가 포함된다. HSA 및 저밀도 지질 단백질(LDL)이 또한 포함된다.
- [0412] *B. 세포 침투제*
- [0413] 또 다른 양태에서, 리간드는 세포-침투제, 바람직하게는 나선형 세포-침투제이다. 바람직하게는, 침투제는 양친매성(amphipathic)이다. 예시적인 침투제는 tat 또는 안테노페디아와 같은 펩티드이다. 침투제가 펩티드인 경우, 그것은, 펩티드 모방체, 인버토머(invertomer), 비펩티드 또는 슈도펩티드 결합 및 D-아미노산의 이용을 포함하여, 변형될 수 있다. 나선형 침투제는, 바람직하게는 친유성 및 소수성 상을 가지는 알파-나선형 침투제가 바람직하다.
- [0414] 리간드는 펩티드 또는 펩티드 모방체일 수 있다. 펩티드 모방체(또한, 본 명세서에서, 올리고펩티드 모방체로 지칭됨)는, 천연 펩티드와 유사한 소정의 3차원 구조로 접힐 수 있는 분자이다. iRNA 제제로의 펩티드 및 펩티드 모방체의 부착은, 예를 들어, 세포 인식 및 흡수의 향상에 의해, iRNA의 약동학적 분포에 영향을 미칠 수 있다. 펩티드 또는 펩티드 모방체 모이어티는 약 5 내지 50개의 아미노산 길이, 예컨대 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 아미노산 길이일 수 있다.
- [0415] 펩티드 또는 펩티드 모방체는, 예를 들어, 세포 침투 펩티드, 양이온성 펩티드, 양친매성 펩티드 또는 소수성 펩티드(예컨대 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 구성됨)일 수 있다. 펩티드 모이어티는 덴드리머 펩티드, 구속된 펩티드 또는 가교성 펩티드일 수 있다. 또 다른 대안으로, 펩티드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(membrane translocation sequence)(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 펩티드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 1831) 을 가지는 RFGF이다. 소수성 MTS를 포함하는 RFGF 유사체(예컨대 아미노산 서열 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 1832))는 또한 표적화 모이어티일 수 있다. 펩티드 모이

어티는 세포막을 가로지르는 펩티드, 올리고뉴클레오티드 및 단백질을 포함하는 큰 극성 분자를 운반할 수 있는 "전달" 펩티드일 수 있다. 예를 들어, HIV Tat 단백질(**GRKKRRQRRPPQ (SEQ ID NO: 1833)**) 및 드로소필라 안테나페디아 단백질(**RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 1834)**)로부터의 서열이 전달 펩티드로서 작용할 수 있다는 것이 발견되었다. 펩티드 또는 펩티드 모방체는 파지-디스플레이 라이브러리 또는 1-비드-1-화합물(one-bead-one-compound)(OBOC) 조합 라이브러리로부터 확인되는 펩티드와 같이, 무작위 DNA 서열에 의해 인코딩될 수 있다(문헌[Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991]). 세포 표적화를 위해, 혼입된 단량체 단위를 통해, dsRNA 제제로 테더링된 펩티드 또는 펩티드 모방체의 예에는 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩티드 또는 RGD 모방체가 있다. 펩티드 모이어티는 약 5개의 아미노산 내지 약 40개의 아미노산 길이 범위일 수 있다. 펩티드 모이어티는, 안정성을 증가시키거나, 또는 입체구조적 특성을 유도하는 것과 같은 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기에서 개시되는 구조적 변형 중 임의의 것이 이용될 수 있다.

[0416] 본 발명의 조성물 및 방법에 이용되는 RGD 펩티드는 선형 또는 환형일 수 있으며, 특정 조직(들)으로의 표적화의 촉진을 위해, 변형, 예컨대 글리코실화 또는 메틸화될 수 있다. RGD-함유 펩티드 및 펩티드 모방체에는 합성 RGD 모방체뿐만 아니라 D-아미노산이 포함될 수 있다. RGD에 더하여, 인테그린 리간드를 표적으로 하는 다른 모이어티가 이용될 수 있다. 이러한 리간드의 바람직한 컨쥬게이트는 PECAM-1 또는 VEGF를 표적으로 한다.

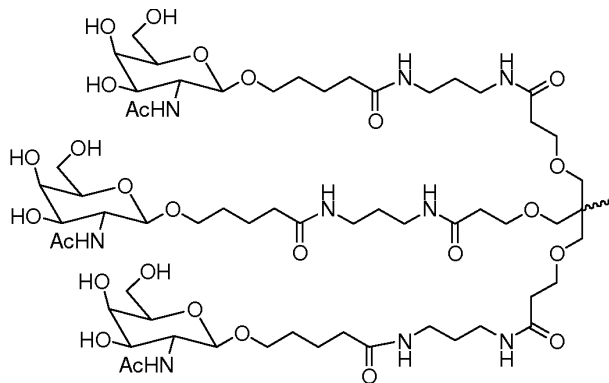
[0417] "세포 침투 펩티드"는 세포, 예컨대 박테리아 또는 진균 세포와 같은 미생물 세포, 또는 인간 세포와 같은 포유동물 세포를 침투할 수 있다. 미생물 세포-침투 펩티드는 예를 들어, α -나선 선형 펩티드(예컨대 LL-37 또는 세로핀 P1), 이황화 결합-함유 펩티드(예컨대 α -디펜신, β -디펜신 또는 박테네신(bactenecin)), 또는 1 또는 2개의 우세 아미노산만을 포함하는 펩티드(예컨대 PR-39 또는 인돌리시딘(indolicidin))일 수 있다. 세포 침투 펩티드는 또한 핵 국소화 신호(NLS)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포 침투 펩티드는, SV40 거대 T 항원의 NLS 및 HIV-1 gp41의 융합 펩티드 도메인으로부터 유래된 MPG와 같은 이분 양친매성 펩티드(bipartite amphipathic peptide)일 수 있다(문헌[Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003]).

[0418] C. 탄수화물 컨쥬게이트

[0419] 본 발명의 조성물 및 방법의 일부 구현예에 있어서, iRNA 올리고뉴클레오티드는 탄수화물을 추가로 포함한다. 탄수화물 컨쥬게이트된 iRNA는 본 명세서에서 개시되는 바와 같이, 생체 내 치료용으로 적합한 조성물뿐만 아니라 핵산의 생체 내 전달에 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 "탄수화물"은, 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 적어도 6개의 탄소 원자(선형, 분지형 또는 환형일 수 있음)를 가지는 하나 이상의 단당류 단위로 구성된 탄수화물 자체인 화합물; 또는, 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 적어도 6개의 탄소 원자(선형, 분지형 또는 환형일 수 있음)를 각각 가지는 하나 이상의 단당류 단위로 구성된 탄수화물 모이어티를 그의 일부로서 가지는 화합물을 지칭한다. 대표적인 탄수화물에는 당(약 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 단당류 단위를 포함하는 단당류, 이당류, 삼당류 및 올리고당) 및, 전분, 글리코젠, 셀룰로오스 및 다당류 검과 같은 다당류가 포함된다. 구체적 단당류에는 HDV 및 그 초과(예컨대 C6, C7 또는 C8) 당이 포함되며; 이당류 및 삼당류에는 2 또는 3개의 단당류 단위를 가지는 당(예컨대 C6, C7 또는 C8)이 포함된다.

[0420] 일 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 단당류이다. 일 구현예에서, 단당류는 하기와 같은 N-아세틸갈락토사민이다:

[0421] [화학식 II]

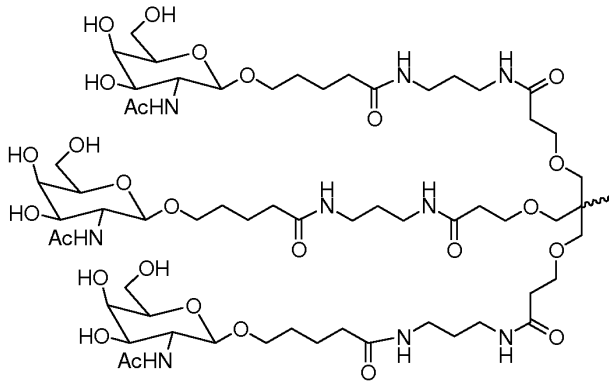


[0422]

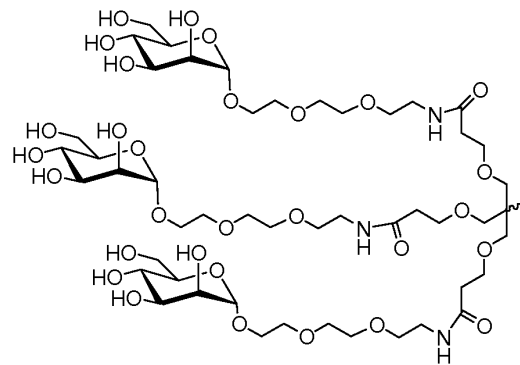
[0423] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 탄수화물 컨쥬게이트는 하기로 이루어진 군으

로부터 선택된다:

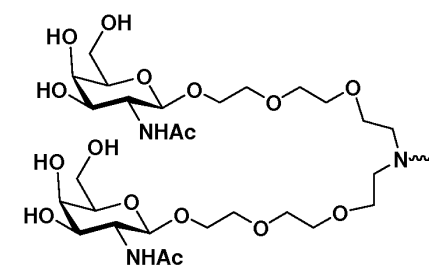
[화학식 II]



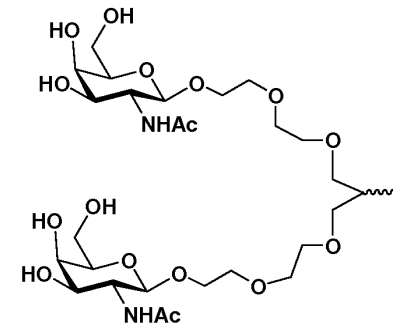
[화학식 III]



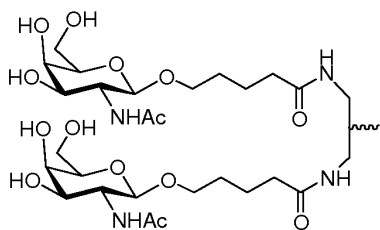
[화학식 IV]



[화학식 V]

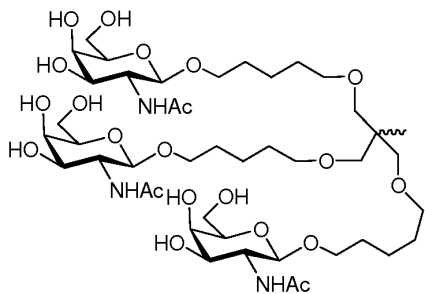


[화학식 VI]



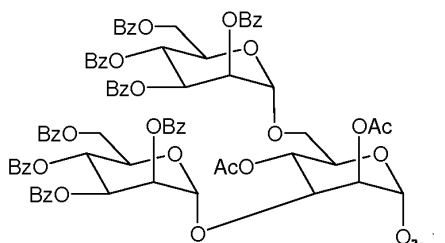
[0433]

[0434] [화학식 VII]



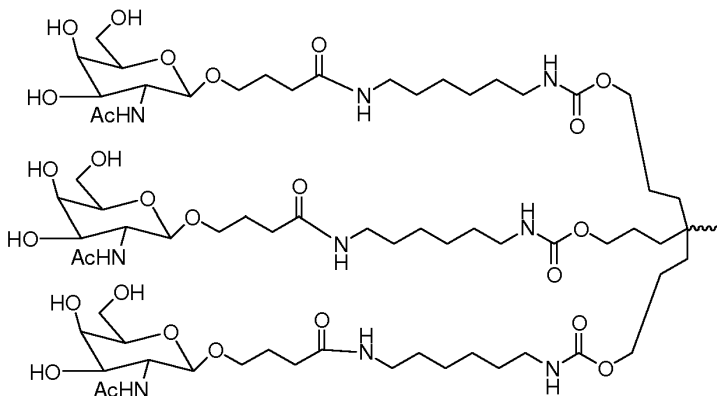
[0435]

[0436] [화학식 VIII]



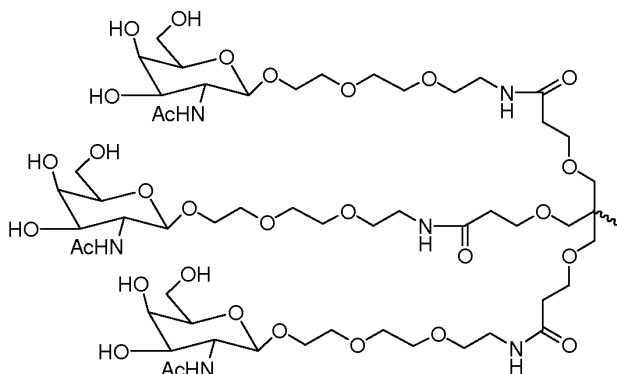
[0437]

[0438] [화학식 IX]



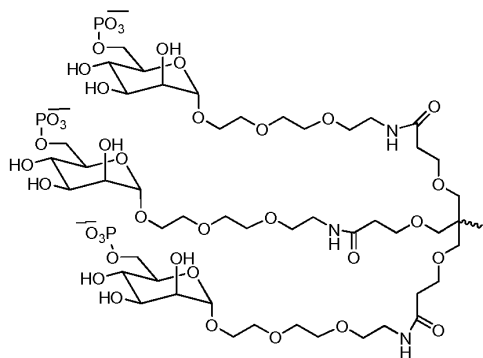
[0439]

[0440] [화학식 X]



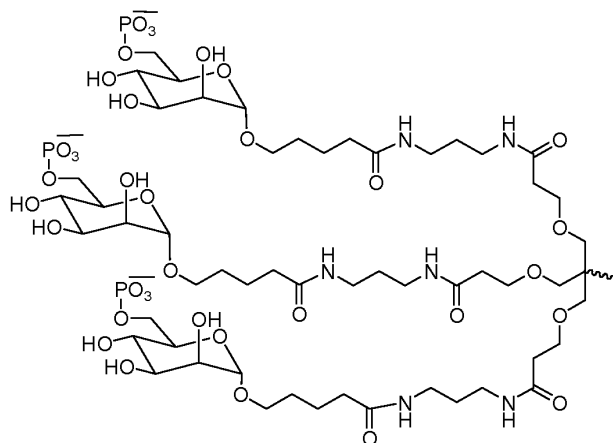
[0441]

[0442] [화학식 XI]



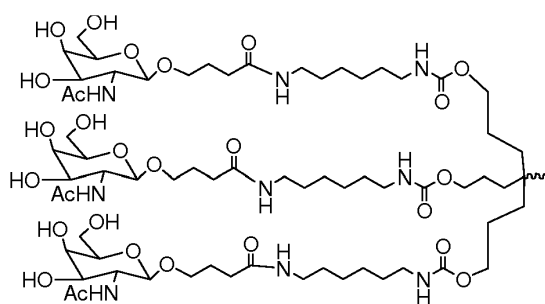
[0443]

[0444] [화학식 XII]



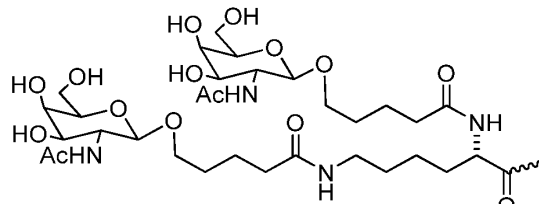
[0445]

[0446] [화학식 XIII]



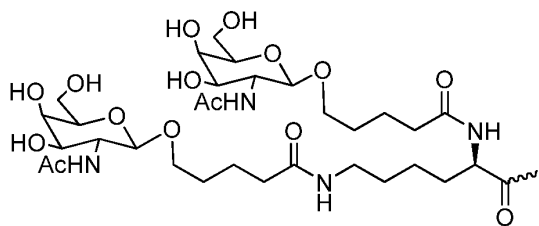
[0447]

[0448] [화학식 XIV]



[0449]

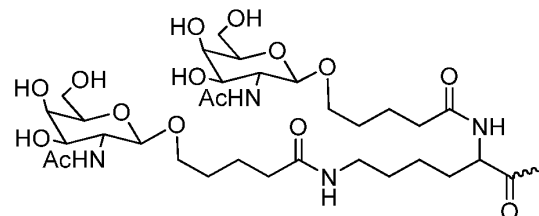
[0450] [화학식 XV]



[0451]

[0452]

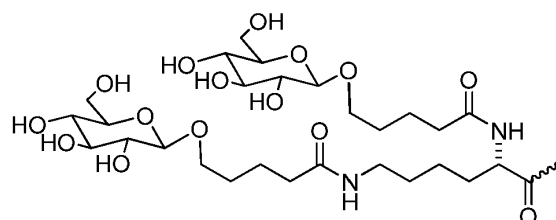
[화학식 XVI]



[0453]

[0454]

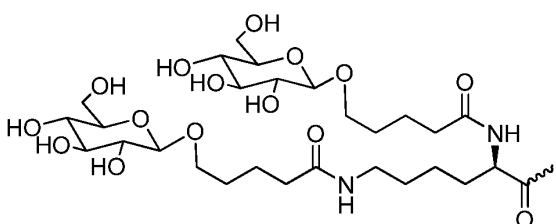
[화학식 XVII]



[0455]

[0456]

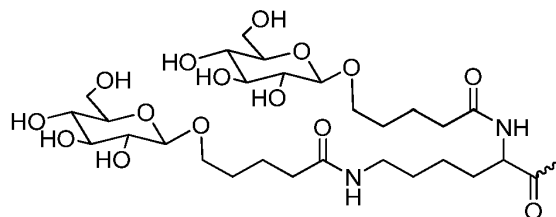
[화학식 XVIII]



[0457]

[0458]

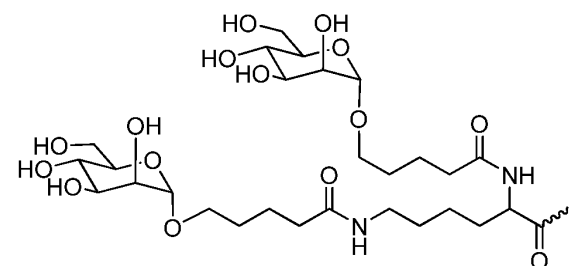
[화학식 XIX]



[0459]

[0460]

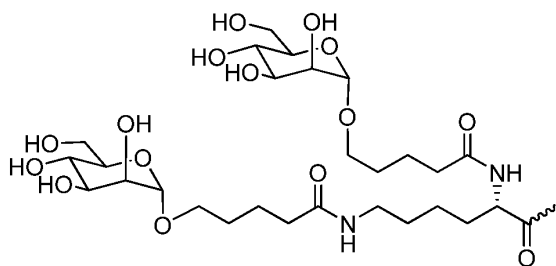
[화학식 XX]



[0461]

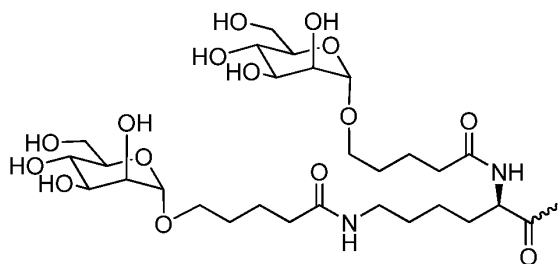
[0462]

[화학식 XXI]



[0463]

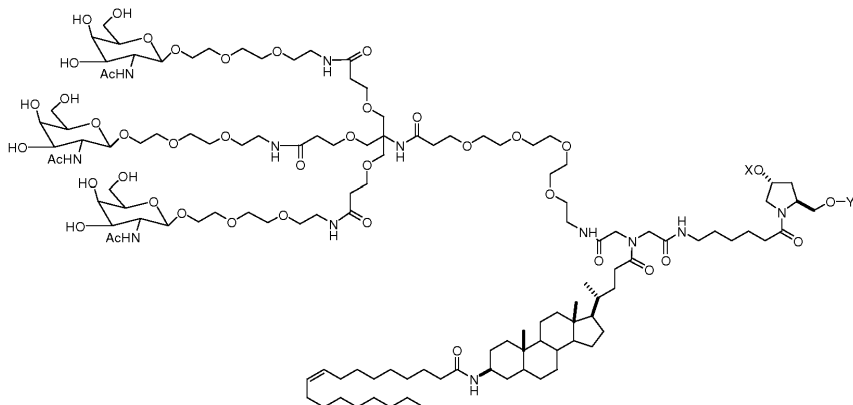
[0464] [화학식 XXII]



[0465]

[0466] 본 명세서에서 기술되는 구현예에서 사용하기 위한 또 다른 대표적 탄수화물 컨쥬게이트에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 하기의 것이 포함된다:

[0467] [화학식 XXIII]



[0468]

[0469] 상기 식에서, X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오타이드인 경우, 다른 하나는 수소이다.

[0470] 일부 구현예에서, 탄수화물 컨쥬게이트에는, 이에 제한되는 것은 아니나, PK 조절제 및/또는 세포 침투 펩티드와 같은, 전술된 바와 같은 하나 이상의 추가적 리간드가 추가로 포함된다.

[0471] D. 링커

[0472] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 개시되는 컨쥬게이트 또는 리간드는, 절단가능하거나 비-절단 가능할 수 있는 다양한 링커로 iRNA 올리고뉴클레오타이드에 부착될 수 있다.

[0473] 용어 "링커" 또는 "연결기"는, 화합물의 2개 부분을 연결시키는, 예를 들어, 화합물의 2개의 부분을 공유적으로 부착시키는 유기 모이어티를 의미한다. 링커는 전형적으로, 직접 결합 또는 산소 또는 황과 같은 원자, NR8, C(O), C(O)NH, SO, SO₂, SO₂NH 또는 원자 사슬, 예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 치환되거나 또는 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 또는 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 또는 치환되지 않은 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알키닐, 알키닐아릴알킬, 알키닐아릴알케닐, 알키닐아릴알키닐, 알킬헤테로아릴알킬, 알킬헤테로아릴알케닐, 알킬헤테로아릴알키닐, 알케닐헤테로아릴알킬, 알케닐헤테로아릴알케닐, 알케닐헤테로아릴알키닐, 알키닐헤테로아릴알킬, 알키닐헤테로아릴알케닐, 알키닐헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로사이클릴알킬, 알킬헤테로사이클릴알케닐, 알킬헤테로사이클릴알키닐

알키닐, 알케닐헥테로사이클릴알킬, 알케닐헥테로사이클릴알케닐, 알케닐헥테로사이클릴알키닐, 알키닐헥테로사이클릴알킬, 알키닐헥테로사이클릴알케닐, 알키닐헥테로사이클릴알키닐, 알킬아릴, 알케닐아릴, 알키닐아릴, 알킬헥테로아릴, 알케닐헥테로아릴, 알키닐헥테로아릴과 같은 단위를 포함하며, 여기서 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO₂, N(R8), C(O), 치환되거나 또는 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 또는 치환되지 않은 헥테로아릴, 치환되거나 또는 치환되지 않은 헥테로사이클릭에 의해 중단되거나 또는 종결될 수 있으며; R8은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족이다. 일 구현예에서, 링커는 약 1 내지 24개의 원자, 2 내지 24개, 3 내지 24개, 4 내지 24개, 5 내지 24개, 6 내지 24개, 6 내지 18개, 7 내지 18개, 8 내지 18개의 원자, 7 내지 17개, 8 내지 17개, 6 내지 16개, 7 내지 16개, 또는 8 내지 16개의 원자이다.

[0474] 절단가능한 연결기는, 세포 밖에서는 충분히 안정하지만, 표적 세포로 유입되는 경우, 절단되어, 링커가 고정하는 2개의 부분을 방출하는 것이다. 바람직한 구현예에서, 절단가능한 연결기는, 대상체의 혈액 내에서 또는 (예컨대 혈액 또는 혈청 내에서 발견되는 조건을 모방하거나 또는 그를 나타내도록 선택될 수 있는) 제2 기준 조건 하에서보다, 표적 세포 내에서 또는 (예컨대 세포내 조건을 모방하거나 또는 그를 나타내도록 선택될 수 있는) 제1 기준 조건하에서, 적어도 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 그 초과 또는 적어도 약 100배 더 빠르게 절단된다.

[0475] 절단가능한 연결기는 절단 물질, 예컨대 pH, 산화환원 전위 또는 분해 분자의 존재에 민감하다. 일반적으로, 절단 제제는 혈청 또는 혈액 내에서보다 세포 내에서 더 우세하거나 더 높은 수준 또는 활성으로 관찰된다. 이러한 분해 제제의 예에는, 예컨대 환원에 의해, 산화환원 절단가능 연결기를 분해할 수 있는, 세포 내에 존재하는 메르캅탄과 같은 산화 또는 환원 효소 또는 환원제를 비롯하여, 특정 기질에 대하여 선택되거나, 또는, 기질 특이성이 없는 산화환원제; 에스테라제; 엔도솜 또는 산성 환경을 생성할 수 있는 제제, 예컨대 5 이하의 pH를 초래하는 엔도솜 또는 제제; 일반 산으로 작용함으로써, 산 절단가능한 연결기를 가수분해하거나 또는 분해할 수 있는 효소, (기질 특이적일 수 있는) 펩티다제 및 포스파타제가 포함된다.

[0476] 이황화 결합과 같은 절단가능한 연결기는 pH에 민감할 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4인 반면, 세포 내 평균 pH는 이보다 다소 더 낮은 약 7.1 내지 7.3의 범위이다. 엔도솜은 5.5 내지 6.0의 범위의 더욱 산성인 pH를 가지며, 리소솜은 약 5.0의 좀 더 산성인 pH를 가진다. 일부 링커는 바람직한 pH에서 절단되는 절단가능한 연결기를 가짐으로써, 리간드로부터 세포 내측 또는 세포의 원하는 구획 내로 양이온성 지질을 방출할 것이다.

[0477] 링커는 특정 효소에 의해 절단될 수 있는 절단가능한 연결기를 포함할 수 있다. 링커 내로 혼입되는 절단가능한 연결기의 유형은 표적화되는 세포에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 간-표적화 리간드는, 에스테라기를 포함하는 링커를 통해, 양이온성 지질에 결합할 수 있다. 간 세포는 에스테라제가 풍부하며, 따라서, 링커는, 에스테라제가 풍부하지 않은 세포 유형 내에서보다 간 세포에서 더 효율적으로 절단될 것이다. 에스테라제가 풍부한 기타 세포-유형에는 폐, 신장 피질 및 고환 세포가 포함된다.

[0478] 펩티드 결합을 포함하는 링커는, 간 세포 및 윤활막 세포와 같이, 펩티다제가 풍부한 세포 유형을 표적으로 하는 경우에 이용될 수 있다.

[0479] 일반적으로, 후보 절단가능한 연결기의 적합성은, 후보 연결기를 절단하는 분해 제제(또는 조건)의 능력을 시험함으로써, 평가될 수 있다. 또한, 혈액 내에서 또는 기타 비표적 조직과 접촉하는 경우, 절단에 저항하는 후보 절단가능한 연결기의 능력을 시험하는 것이 바람직할 것이다. 따라서, 제1 조건이 표적 세포 내에서의 절단을 나타내도록 선택되고, 제2 조건이 기타 조직 또는 생물학적 유체, 예컨대 혈액 또는 혈청 내에서의 절단을 나타내도록 선택되는 것인 제1 조건 및 제2 조건 사이의 상대적 절단 민감성이 측정될 수 있다. 당해 평가는 무세포계에서, 세포내, 세포 배양액 내, 기관 또는 조직 배양액 내, 또는 전체 동물에서 수행될 수 있다. 무세포 또는 배양 조건에서, 초기 평가를 실시하고, 전체 동물에서의 추가 평가에 의해 확인하는 것이 유용할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 유용한 후보 화합물은, 혈액 또는 혈청(또는, 세포 외 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건하에서)에 비해서, 세포(또는, 세포 내 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건하에서)에서 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 약 100배 더 빨리 절단된다.

[0480] i. 산화환원 절단가능한 연결기

[0481] 일 구현예에서, 절단가능한 연결기는 산화 또는 환원시에 절단되는 산화환원 절단가능한 연결기이다. 환원적 절단가능한 연결기의 일 예에는 이황화 연결기(-S-S-)가 있다. 후보 절단가능 연결기가 적절한 "환원적으로 절단가능한 연결기"인지 또는, 예를 들면, 특정 iRNA 모이어티 및 특정 표적화 제제와 사용하기에 적절한지 여부를 결정하기 위해, 본 명세서에서 개시되는 방법을 살펴볼 수 있다. 예를 들어, 세포, 예컨대 표적 세포 내에서 관

찰될 수 있는 절단 속도를 모방하는, 당업계에서 알려진 시약을 이용한 기타 환원제, 또는 디티오프레이톨(DTT)과의 인큐베이션에 의해, 후보를 평가할 수 있다. 또한, 혈액 또는 혈청 조건을 모방하도록 선택된 조건 하에서, 후보를 평가할 수 있다. 한가지 경우, 후보 화합물은 혈액 내에서 최대 약 10% 절단된다. 다른 구현예에서, 유용한 후보 화합물은, 혈액(또는, 세포 외 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건하에서)과 비교하여, 세포 내(또는, 세포 내 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건)에서, 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 약 100배 더 빨리 분해된다. 세포 외 매질을 모방하도록 선택된 조건과 비교하여, 세포 내 매질을 모방하는 것으로 선택된 조건하에서, 표준 효소 동력학 분석을 이용하여, 후보 화합물의 절단 속도를 측정할 수 있다.

[0482] *ii. 포스페이트-기반 절단가능한 연결기*

[0483] 또 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 포스페이트-기반 절단가능한 연결기를 포함한다. 포스페이트-기반 절단가능한 연결기는, 포스페이트 기를 분해하거나 또는 가수분해하는 제제에 의해 절단된다. 세포에서, 포스페이트 기를 절단하는 제제의 예에는 세포 내 포스파타제와 같은 효소가 있다. 포스페이트-기반 연결기의 예에는 $-O-P(O)(OR_k)-O-$, $-O-P(S)(OR_k)-O-$, $-O-P(S)(SR_k)-O-$, $-S-P(O)(OR_k)-O-$, $-O-P(O)(OR_k)-S-$, $-S-P(O)(OR_k)-S-$, $-O-P(S)(OR_k)-S-$, $-S-P(S)(OR_k)-O-$, $-O-P(O)(R_k)-O-$, $-O-P(S)(R_k)-O-$, $-S-P(O)(R_k)-O-$, $-S-P(S)(R_k)-O-$, $-S-P(O)(R_k)-S-$, $-O-P(S)(R_k)-S-$ 가 있다. 바람직한 구현예는 $-O-P(O)(OH)-O-$, $-O-P(S)(OH)-O-$, $-O-P(S)(SH)-O-$, $-S-P(O)(OH)-O-$, $-O-P(O)(OH)-S-$, $-S-P(O)(OH)-S-$, $-O-P(S)(OH)-S-$, $-S-P(S)(OH)-O-$, $-O-P(O)(H)-O-$, $-O-P(S)(H)-O-$, $-S-P(O)(H)-O-$, $-S-P(S)(H)-O-$, $-S-P(O)(H)-S-$, $-O-P(S)(H)-S-$ 이다. 바람직한 구현예는 $-O-P(O)(OH)-O-$ 이다. 이들 후보들은 전술된 것과 유사한 방법을 사용하여, 평가할 수 있다.

[0484] *iii. 산 절단가능한 연결기*

[0485] 또 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 산 절단가능한 연결기를 포함한다. 산 절단가능한 연결기는, 산성 조건 하에서 절단되는 연결기이다. 바람직한 구현예에서, 산 절단가능한 연결기는 약 6.5 또는 그 미만(예컨대 약 6.0, 5.75, 5.5, 5.25, 5.0 또는 그 미만)의 pH를 가지는 산성 환경에서 또는, 일반 산으로 작용할 수 있는 효소와 같은 제제에 의해 절단된다. 세포에서, 엔도솜 및 리소솜과 같은 특이적으로 낮은 pH 세포 기관은 산 절단가능한 연결기의 절단 환경을 제공할 수 있다. 산 절단가능한 연결기의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 히드라존, 에스테르 및 아미노산의 에스테르가 포함된다. 산 절단가능한 기는 일반식 $-C=NN-$, $C(O)O$, 또는 $-OC(O)$ 을 가질 수 있다. 바람직한 구현예는, 에스테르(알콕시 기)의 산소에 부착된 탄소가 아릴기, 치환된 알킬기 또는 삼차 알킬기, 예를 들어 디메틸 펜틸 또는 t-부틸인 경우이다. 이들 후보들은 전술된 것과 유사한 방법을 이용하여, 평가할 수 있다.

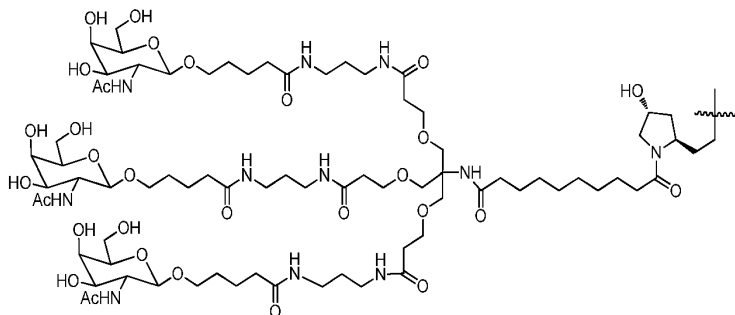
[0486] *iv. 에스테르-기반 연결기*

[0487] 또 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 에스테르-기반 절단가능 연결기를 포함한다. 에스테르-기반 절단가능한 연결기는 세포 내에서 에스테라제 및 아미다제와 같은 효소에 의해 절단된다. 에스테르-기반 절단가능한 연결기의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기의 에스테르가 포함된다. 에스테르 절단가능한 연결기는 일반식 $-C(O)O-$, 또는 $-OC(O)-$ 을 가진다. 이들 후보들은 전술된 것과 유사한 방법을 사용하여, 평가할 수 있다.

[0488] *v. 펩티드-기반 절단기*

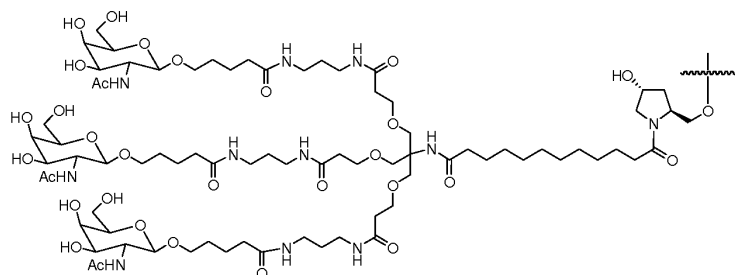
[0489] 또 다른 구현예에서, 절단가능한 링커는 펩티드-기반 절단가능한 연결기를 포함한다. 펩티드-기반 절단가능한 연결기는 세포 내에서 펩티다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 절단된다. 펩티드-기반 절단가능한 연결기는, 아미노산 사이에 형성되어, 올리고펩티드(예를 들어, 디펩티드, 트리펩티드 등) 및 폴리펩티드를 생성시키는 펩티드 결합이다. 펩티드-기반 절단가능한 기는 아마이드 기($-C(O)NH-$)를 포함하지 않는다. 아마이드 기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사이에 형성될 수 있다. 펩티드 결합은, 아미노산 사이에 형성되어, 펩티드 및 단백질을 생성시키는 아마이드 결합의 특수 유형이다. 펩티드 기반 절단기는 일반적으로, 아미노산 사이에 형성되어, 펩티드 및 단백질을 생성시키는 펩티드 결합(즉, 아마이드 결합)에 한정되며, 전체 아마이드 작용기가 포함되지 않는다. 펩티드-기반 절단가능한 연결기는 일반식 $-NHCH(RA)C(O)NHCH(RB)C(O)-$ 를 가지며, 여기서 RA 및 RB는 2개의 인접 아미노산의 R 기이다. 이들 후보들은 전술된 것과 유사한 방법을 이용하여, 평가할 수 있다.

[0490] 일 구현예에서, 본 발명의 iRNA는 링커를 통해 탄수화물에 컨쥬게이트된다. 본 발명의 조성물 및 방법의 링커와 의 iRNA 탄수화물 컨쥬게이트의 비제한적 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 하기의 것이 포함된다:



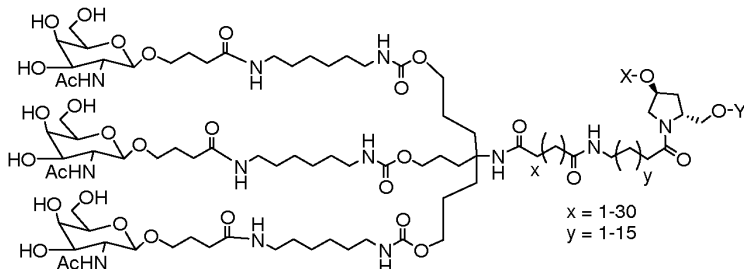
[0492] ... 0,

[0493] [화·학식 XXV]



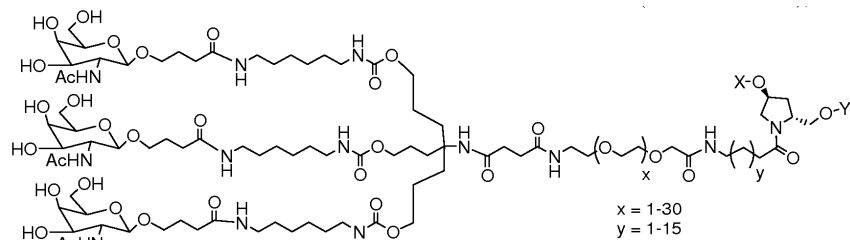
[0494]

[0495] [화학식 XXVI]



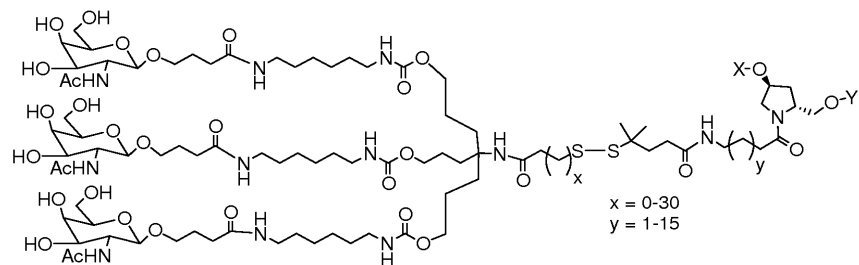
[0496]

[0497] [화학식 XXVII]



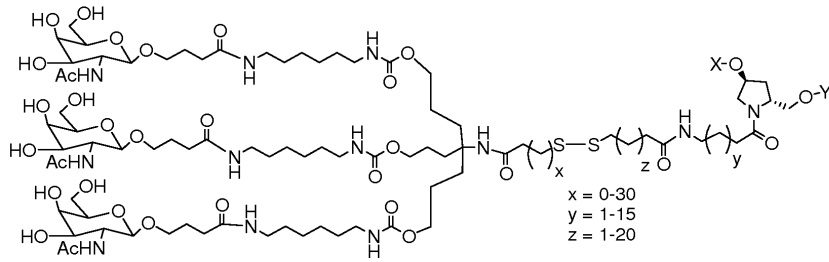
[0498]

[0499] [화학식 XXVIII]



[0500]

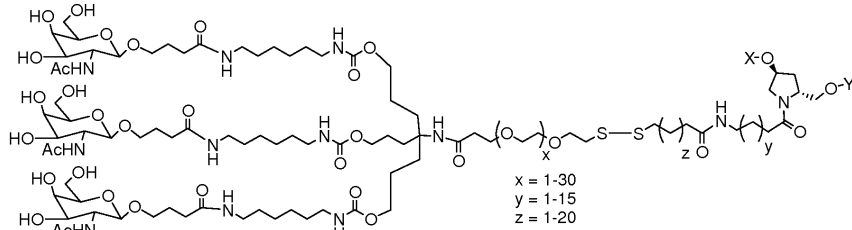
[0501] [화학식 XXIX]



[0502]

[0503]

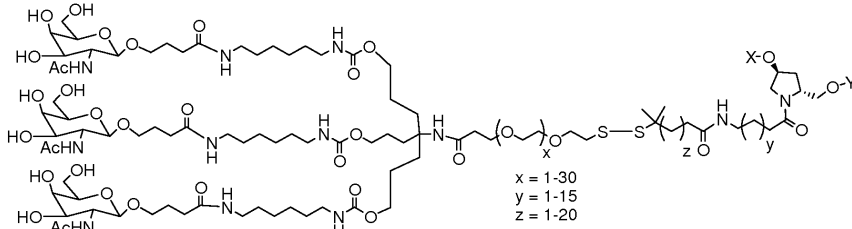
[화학식 XXX]



[0504]

[0505]

[화학식 XXXI]



[0506]

[0507]

상기 식에서, X 또는 Y 중 하나가 올리고뉴클레오타이드인 경우, 다른 하나는 수소이다.

[0508]

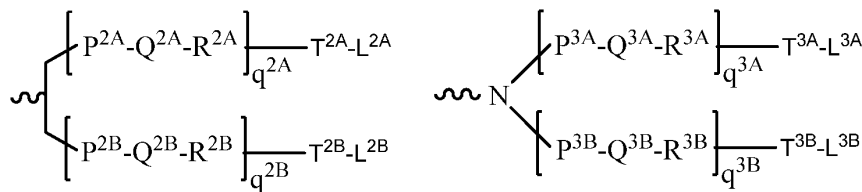
본 발명의 조성물 및 방법의 특정 구현예에서, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 "GalNAc"(N-아세틸갈락토사민) 유도체이다.

[0509]

일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 화학식 XXXII 내지 화학식 XXXV 중 어느 하나에 제시된 구조의 군으로부터 선택되는 2가 또는 3가 분지형 링커에 컨쥬게이트된다:

[0510]

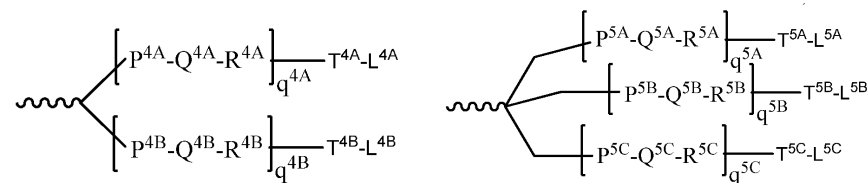
[화학식 XXXII] [화학식 XXXIII]



[0511]

[0512]

[화학식 XXXIV] [화학식 XXXV]



[0513]

[0514]

상기 식에서:

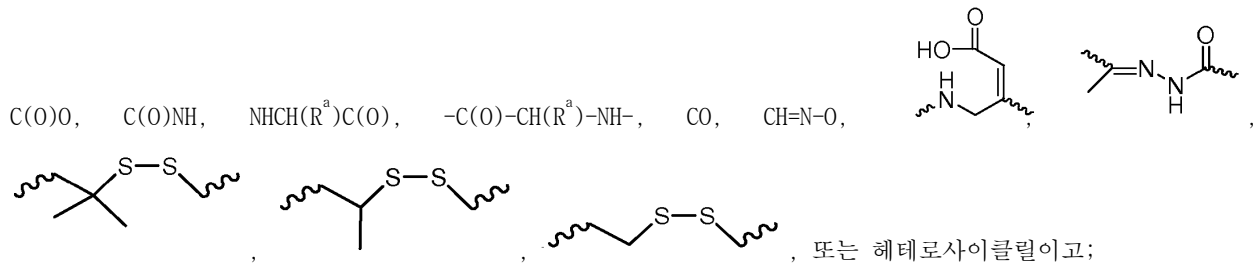
[0515]

q2A, q2B, q3A, q3B, q4A, q4B, q5A, q5B 및 q5C는 각각의 경우 독립적으로 0 내지 20을 나타내며, 반복 단위는 동일하거나 또는 상이할 수 있고;

[0516] P^{2A} , P^{2B} , P^{3A} , P^{3B} , P^{4A} , P^{4B} , P^{5A} , P^{5B} , P^{5C} , T^{2A} , T^{2B} , T^{3A} , T^{3B} , T^{4A} , T^{4B} , T^{4A} , T^{5B} , T^{5C} 는 각각의 경우 각각 독립적으로, 존재하지 않거나, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2 , CH_2NH 또는 CH_2O 이며;

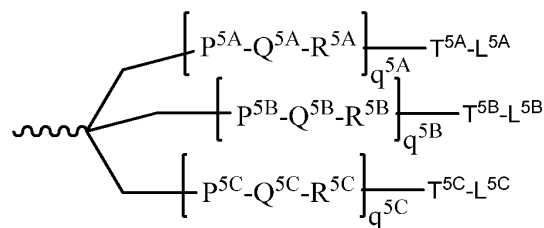
[0517] Q^{2A} , Q^{2B} , Q^{3A} , Q^{3B} , Q^{4A} , Q^{4B} , Q^{5A} , Q^{5B} , Q^{5C} 는 각각의 경우 독립적으로 존재하지 않거나, 알킬렌, 치환된 알킬렌이고, 여기서, 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2 , $N(R^N)$, $C(R')=C(R'')$, $C\equiv C$ 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 중단되거나 또는 종결될 수 있으며;

[0518] R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} 는 각각의 경우 각각 독립적으로 존재하지 않거나, NH, O, S, CH_2 ,



[0519] L^{2A} , L^{2B} , L^{3A} , L^{3B} , L^{4A} , L^{4B} , L^{5A} , L^{5B} 및 L^{5C} 는 리간드를 나타내며; 즉 각각의 경우 각각 독립적으로 단당류(예컨대 GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당, 또는 다당류를 나타내고; R^a 는 H 또는 아미노산 측쇄이다. 3가 컨쥬게이트 GalNAc 유도체, 예를 들어, 화학식 XXXV의 것은, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제와 이용하기에 특히 유용하다:

[0520] [화학식 XXXV]



[0521]

[0522] 상기 식에서, L^{5A} , L^{5B} 및 L^{5C} 는 단당류, 예를 들어 GalNAc 유도체를 나타낸다.

[0523] 적절한 2가 및 3가 분지형 링커 기 컨쥬게이트 GalNAc 유도체의 예에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 화학식 II, VII, XI, X, 및 XIII로서 상기에서 인용된 구조가 포함된다.

[0524] RNA 컨쥬게이트의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 그의 전체가 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국 특허 제4,828,979호; 제4,948,882호; 제5,218,105호; 제5,525,465호; 제5,541,313호; 제5,545,730호; 제5,552,538호; 제5,578,717, 5,580,731호; 제5,591,584호; 제5,109,124호; 제5,118,802호; 제5,138,045호; 제5,414,077호; 제5,486,603호; 제5,512,439호; 제5,578,718호; 제5,608,046호; 제4,587,044호; 제4,605,735호; 제4,667,025호; 제4,762,779호; 제4,789,737호; 제4,824,941호; 제4,835,263호; 제4,876,335호; 제4,904,582호; 제4,958,013호; 제5,082,830호; 제5,112,963호; 제5,214,136호; 제5,082,830호; 제5,112,963호; 제5,214,136호; 제5,245,022호; 제5,254,469호; 제5,258,506호; 제5,262,536호; 제5,272,250호; 제5,292,873호; 제5,317,098호; 제5,371,241호; 제5,391,723호; 제5,416,203호; 제5,451,463호; 제5,510,475호; 제5,512,667호; 제5,514,785호; 제5,565,552호; 제5,567,810호; 제5,574,142호; 제5,585,481호; 제5,587,371호; 제5,595,726호; 제5,597,696호; 제5,599,923호; 제5,599,928호 및 제5,688,941호; 제6,294,664호; 제6,320,017호; 제6,576,752호; 제6,783,931호; 제6,900,297호; 제7,037,646호; 제8,106,022호가 포함된다.

[0525] 주어진 화합물 내의 모든 위치가 균일하게 변형될 필요는 없으며, 사실상, 상술한 변형 중 하나를 초과하는 것이 단일 화합물 내 또는, 심지어 iRNA 내의 단일 뉴클레오타이드에 혼입될 수 있다. 본 발명에는 또한 키메라 화합물인 iRNA 화합물이 포함된다.

- [0526] 본 발명의 맥락상, "키메라" iRNA 화합물 또는 "키메라"는, 각각이 적어도 하나의 단량체 단위, 즉, dsRNA 화합물의 경우, 뉴클레오티드로 구성된 2개 또는 그 초과로 화학적으로 구별되는 영역을 포함하는 iRNA 화합물, 바람직하게는, dsRNA이다. 이들 iRNA는 전형적으로, iRNA에 뉴클레아제 분해에 대한 내성의 증가, 세포 흡수의 증가 및/또는 표적 핵산에 대한 결합 친화성의 증가가 부여되도록, RNA가 변형된 적어도 하나의 영역을 포함한다. iRNA의 추가적 영역은 RNA:DNA 또는 RNA:RNA 혼성체를 절단할 수 있는 효소에 대한 기질로 작용할 수 있다. 예로서, RNase H는, RNA:DNA 듀플렉스의 RNA 가닥을 절단하는 세포 엔도뉴클레아제이다. 따라서, RNase H의 활성화에 의해, RNA 표적의 절단이 초래되고, 따라서, 유전자 발현의 iRNA의 억제 효율이 현저히 향상된다. 결과적으로, 동일한 표적 영역에 혼성화하는 포스포로티오에이트 대옥시 dsRNA에 비해서, 키메라 dsRNA가 사용되는 경우, 더 짧은 iRNA에 의해, 유사한 결과를 종종 얻을 수 있다. RNA 표적의 절단은 겔 전기영동 및 필요한 경우, 당업계에 공지된 관련 핵산 혼성화 기술에 의해 통상적으로 검출될 수 있다.
- [0527] 특정한 경우, iRNA의 RNA는 비-리간드 기에 의해 변형될 수 있다. iRNA의 활성화, 세포 분포 또는 세포 흡수를 향상시키기 위해, 다수의 비-리간드 분자가 iRNA에 컨주게이트되었으며, 이러한 컨주게이트 수행 절차는 과학 문헌에서 입수할 수 있다. 이러한 비-리간드 모이어티에는 지질 모이어티, 예를 들어, 콜레스테롤(문헌[Kubo, T et al., *Biochem Biophys Res Comm*, 2007, 365(1):54-61]; 문헌[Letsinger et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86:6553]), 콜산(문헌[Manoharan et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 1994, 4:1053]), 티오에테르, 예컨대 핵실-S-트리틸티올(문헌[Manoharan et al., *Ann NY Acad Sci*, 1992, 660:306]; 문헌[Manoharan et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 1993, 3:2765]), 티오펜(문헌[Oberhauser et al., *Nucl Acids Res*, 1992, 20:533]), 지방족 사슬, 예컨대 도데칸디올 또는 운데실 잔기(문헌[Saison-Behmoaras et al., *EMBO J*, 1991, 10:111]; 문헌[Kabanov et al., *FEBS Lett*, 1990, 259:327]; 문헌[Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, 75:49]), 인지질, 예컨대 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸암모늄 1,2-디-O-헥사데실-rac-글리세로-3-H-포스포네이트(문헌[Manoharan et al., *Tetrahedron Lett*, 1995, 36:3651]; 문헌[Shea et al., *Nucl Acids Res*, 1990, 18:3777]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(문헌[Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969]), 또는 아다만탄 아세트산(문헌[Manoharan et al., *Tetrahedron Lett*, 1995, 36:3651]), 팔미틸 모이어티(문헌[Mishra et al., *Biochim Biophys Acta*, 1995, 1264:229]), 또는 옥타데실아민 또는 핵실아미노-카르보닐-옥시콜레스테롤 모이어티(문헌[Crooke et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 277:923])가 포함된다. 이러한 RNA 컨주게이트의 제조를 교시하는 대표적인 미국 특허가 상기에 열거되어 있다. 전형적 컨주게이트 프로토콜에는, 서열의 하나 이상의 위치에서 아미노링크를 보유하는 RNA의 합성이 포함된다. 그 후, 아미노기를, 적절한 커플링 시약 또는 활성화 시약을 이용하여, 컨주게이션되는 분자와 반응시킨다. 컨주게이션 반응은, 고체 지지체에 여전히 결합되어 있는 RNA를 이용하거나 또는, RNA의 절단 후 용액 상(phase)에서 수행할 수 있다. HPLC에 의한 RNA 컨주게이트의 정제에 의해, 전형적으로 순수한 컨주게이트가 제공된다.
- [0528] **V. 본 발명의 iRNA의 전달**
- [0529] 본 발명의 iRNA의 세포, 예컨대 인간 대상체와 같은 대상체(예컨대 HDV 감염과 관련된 질환, 장애 또는 병증)을 가지는 대상체와 같은 이를 필요로 하는 대상체) 내의 세포로의 전달은 다수의 상이한 방법으로 달성될 수 있다. 예를 들면, 전달은, 시험관 내 또는 생체 내에서, 세포를 본 발명의 iRNA와 접촉시킴으로써 수행될 수 있다. 생체 내 전달은 또한, iRNA, 예컨대 dsRNA를 포함하는 조성물을 대상체에 투여함으로써 직접 수행될 수 있다. 대안적으로, 생체 내 전달은, iRNA를 인코딩하고 그의 발현을 유도하는 하나 이상의 벡터를 투여함으로써, 간접적으로 수행될 수 있다. 이러한 대안은 하기에 추가로 논의된다.
- [0530] 일반적으로, (시험관 내 또는 생체 내에서) 핵산 분자를 전달하는 임의의 방법이 본 발명의 iRNA와 사용하기 위해 채용될 수 있다(예컨대 본 명세서에서 그 전문이 참조로 포함되는, 문헌[Akhtar S. and Julian RL., (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5): 139-144] 및 WO94/02595호 참조). 생체 내 전달에 있어서, iRNA 분자 전달을 위해 고려되는 인자에는, 예를 들면, 전달 분자의 생체 안정성, 비-특이적 효과의 억제 및 표적 조직 내의 전달 분자의 축적이 포함된다. iRNA의 비-특이적인 효과는, 국소 투여, 예를 들면, 조직으로의 직접 주입 또는 이식 또는 제조물의 국소 투여에 의해 최소화될 수 있다. 치료 부위로의 국소 투여는 제제의 국소 농도를 최대화하고, 달리는, 제제에 의해 유해할 수 있거나, 또는 제제를 분해할 수 있는 전신 조직으로의 제제의 노출을 제한하며, 더욱 소량의 iRNA 분자의 총 투여량이 투여될 수 있도록 한다. 다수의 연구에 의해, iRNA가 국소 투여되는 경우, 유전자 생성물의 성공적인 녹다운(knockdown)이 나타났다. 예를 들면, 시아노몰거스 원숭이에서, 유리체 내 주입(문헌[Tolentino, MJ., et al. (2004) *Retina* 24:132-138]) 및 마우스에서, 망막 하 주입(문헌[Reich, SJ., et al. (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216])에 의한 VEGF dsRNA의 안구 내 전달에 의해, 두 경우 모두, 연령 관련 황반 변성의 실험적 모델에서 신혈관 신생이 억제되는 것으로 밝혀졌다. 또한, 마우스에서, dsRNA의 직접적

인 종양 내 주입에 의해, 종양 용적이 감소하고(문헌[Pille, J, et al. (2005) *Mol. Ther.* 11:267-274]), 종양 보유 마우스의 생존이 연장될 수 있다(문헌[Kim, WJ., et al. (2006) *Mol. Ther.* 14:343-350]; 문헌[Li, S., et al. (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523]). RNA 간섭에 의해, 직접 주입에 의한 CNS로의 국소 전달(문헌[Dorn, G, et al. (2004) *Nucleic Acids* 32:e49]; 문헌[Tan, PH, et al. (2005) *Gene Ther* 12:59-66]; 문헌[Makimura, H, et al. (2002) *BMC Neurosci* 3:18]; 문헌[Shishkina, GT, et al. (2004) *Neuroscience* 129:521-528]; 문헌[Thakker, ER, et al. (2004) *Proc Natl Acad Sci USA* 101:17270-17275]; 문헌[Akaneya, Y, et al. (2005) *J Neurophysiol* 93:594-602]) 및 비강 내 투여에 의한 폐로의 국소 전달(문헌[Howard, KA, et al. (2006) *Mol Ther* 14:476-484]; 문헌[Zhang, X, et al. (2004) *J Biol Chem* 279:10677-10684]; 문헌[Bitko, V, et al. (2005) *Nat Med* 11:50-55])이 또한 성공적인 것으로 밝혀졌다. 질환 치료를 위한 iRNA의 전신 투여에 있어서, RNA는 변형되거나, 또는, 대안적으로, 약물 전달 시스템을 이용하여 전달될 수 있으며; 두 가지 방법 모두, 생체 내에서, 엔도뉴클레아제 및 엑소뉴클레아제에 의한 dsRNA의 급속한 분해를 억제하는 작용을 한다. RNA 또는 약제학적 담체의 변형은 또한 iRNA 조성물의 표적 조직으로의 표적화를 가능하게 할 수 있으며, 원치 않는 표적의 효과를 회피할 수 있게 한다. iRNA 분자는, 세포 흡수를 향상시키고, 분해를 억제하기 위해, 콜레스테롤과 같은 친유성 기로의 화학적 컨쥬게이션에 의해 변형될 수 있다. 예를 들면, 친유성 콜레스테롤 모이어티에 컨쥬게이트된 ApoB에 대해 유도된 iRNA를 마우스에 전신 주입하였으며, 간 및 빈 창자 둘 모두에서, apoB mRNA의 녹다운이 초래되었다(문헌[Soutschek, J., et al. (2004) *Nature* 432:173-178]). iRNA의 압타머로의 컨쥬게이션은 전립선암 마우스 모델에서, 종양 성장을 억제하고, 종양 퇴화를 매개하는 것이 밝혀졌다(문헌[McNamara, JO., et al. (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015]). 대안적 구현예에서, iRNA는 나노입자, 덴드리머, 중합체, 리포솜 또는 양이온성 전달 시스템과 같은 약물 전달 시스템을 이용하여 전달될 수 있다. 양전하의 양이온성 전달 시스템은 iRNA 분자(음전하)의 결합을 용이하게 하고, 또한, 음전하를 띠는 세포막에서의 상호작용을 향상시켜, 세포에 의한 iRNA의 효율적인 흡수를 가능하게 한다. 양이온 지질, 덴드리머 또는 중합체는 iRNA에 결합될 수 있거나, 또는 iRNA를 내포하는 소낭 또는 미셀(micelle)을 형성하도록, 유도될 수 있다(예컨대 문헌[Kim SH., et al. (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116] 참조). 소낭 또는 미셀의 형성은, 전신 투여되는 경우, iRNA의 분해를 추가로 억제한다. 양이온성 iRNA 복합체의 제조 및 투여 방법은 완전히 당업자의 능력 내이다(예컨대 본 명세서에서, 그 전문이 참조로서 포함되는 문헌[Sorensen, DR., et al. (2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766]; 문헌[Verma, UN., et al. (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300]; 문헌[Arnold, AS et al. (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205] 참조). iRNA의 전신 전달에 유용한 약제 전달 시스템의 일부 비제한 예에는 DOTAP(상기 문헌[Sorensen, DR., et al. (2003)]; 상기 문헌[Verma, UN., et al. (2003)]), 올리고펙타민, "고체 핵산 지질 입자"(문헌[Zimmermann, TS., et al. (2006) *Nature* 441:111-114]), 카르디올리핀(문헌[Chien, PY., et al. (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328]; 문헌[Pal, A., et al. (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091]), 폴리에틸렌이민(문헌[Bonnet ME., et al (2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of print]; 문헌[Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659]), Arg-Gly-Asp(RGD) 펩티드(문헌[Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487]) 및 폴리아미도아민(문헌[Tomalia, DA., et al. (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67]; 문헌[Yoo, H., et al. (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804])이 포함된다. 일부 구현예에서, iRNA는 전신 투여를 위해, 사이클로덱스트린과 복합체를 형성한다. iRNA 및 사이클로덱스트린의 약제학적 조성물 및 투여 방법은, 본 명세서에서 그 전문이 참조로 포함되는 미국 특허 제7,427,605호에서 찾아 볼 수 있다.

[0531] A. 본 발명의 iRNA를 인코딩하는 벡터

[0532] HDV 유전자를 표적으로 하는 iRNA는, DNA 또는 RNA 벡터로 삽입된 전사 단위로부터 발현될 수 있다(예컨대 문헌[Couture, A, et al., *TIG.* (1996), 12:5-10]; Skillern, A., et al., 국제 PCT 공보 WO 00/22113호, Conrad, 국제 PCT 공보 WO 00/22114호, 및 Conrad, 미국 특허 제6,054,299호 참조). 발현은, 사용된 특정 작제물 및 표적 조직 또는 세포 유형에 따라, 일시적(수 시간 내지 수 주)일 수 있거나, 또는 지속적(수 주 내지 수개월 또는 그 초과)일 수 있다. 이들 트랜스유전자는, 통합(integrating) 또는 비통합 벡터일 수 있는 선형 작제물, 원형 플라스미드, 또는 바이러스 벡터로서 도입될 수 있다. 트랜스유전자는 또한, 염색체 외 플라스미드로서 유전될 수 있도록 작제될 수 있다(문헌[Gassmann, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292]).

[0533] iRNA의 각각의 가닥 또는 가닥들은 발현 벡터 상의 프로모터로부터 전사될 수 있다. 2개의 개별 가닥들이 발현되어, 예를 들어, dsRNA가 생성되는 경우, 2개의 개별 발현 벡터는 표적 세포로 (예컨대 트랜스펙션 또는 감염에 의해) 동시 도입될 수 있다. 대안적으로, dsRNA의 각각의 개별 가닥은, 둘 모두 동일한 발현 플라스미드 상에 위치하는 프로모터에 의해 전사될 수 있다. 일 구현예에서, dsRNA는, 링커 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 결

합된 역 반복(inverted repeat) 폴리뉴클레오티드로서 발현되어, dsRNA가 스템 및 루프 구조를 갖게 한다.

- [0534] iRNA 발현 벡터는 일반적으로 DNA 플라스미드 또는 바이러스 벡터이다. 진핵 세포와 양립가능한 발현 벡터, 바람직하게는 척추동물 세포와 양립가능한 발현 벡터는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, iRNA의 발현을 위한 재조합 작제물의 생성에 이용할 수 있다. 진핵 세포 발현 벡터는 당업계에 잘 공지되어 있으며, 다수의 상업적 공급원으로부터 구할 수 있다. 전형적으로, 원하는 핵산 절편의 삽입을 위한 용이한 제한 부위를 포함하는 이러한 벡터가 제공된다. iRNA 발현 벡터의 전달은, 정맥 내 또는 근육 내 투여에 의하거나, 환자로 부터 외식(explantation)된 표적 세포로의 투여 후, 상기 대상체로의 재도입에 의해, 또는 원하는 표적 세포로의 도입을 가능하게 하는 기타 임의의 수단에 의해, 전신적으로 이루어질 수 있다.
- [0535] iRNA 발현 플라스미드는 양이온성 지질 담체(예컨대 올리고펙타민) 또는 비양이온성 지질 기반 담체(예컨대 Transit-TKOTM)와의 복합체로서 표적 세포로 트랜스펙션될 수 있다. 일주일 또는 그 초과 기간 동안, 표적 RNA의 상이한 영역을 표적으로 하는 iRNA-매개 녹다운을 위한 다수의 지질 트랜스펙션이 또한 본 발명에 의해 고려된다. 벡터의 숙주 세포로의 성공적 도입은 다양한 공지 방법을 이용하여 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 일시적 트랜스펙션이 리포터, 예를 들어 녹색 형광 단백질(GFP)과 같은 형광 마커에 의해, 신호화될 수 있다. 생체 외의 세포의 안정된 트랜스펙션은, 하이그로마이신 B 내성과 같이, 특정 환경 인자(예컨대 항생제 및 약물)에 내성을 가지는 트랜스펙션된 세포를 제공하는 마커를 이용하여 확보될 수 있다.
- [0536] 본 명세서에 기술된 방법 및 조성물에 의해, 사용될 수 있는 바이러스 벡터 시스템에는, 이에 제한되는 것은 아니나, (a) 아데노바이러스 벡터; (b) 이에 제한되는 것은 아니나, 렌티바이러스 벡터, 몰로니 설치류 백혈병 바이러스 등을 비롯한 레트로바이러스 벡터; (c) 아데노 관련 바이러스 벡터; (d) 단순 포진 바이러스 벡터; (e) SV 40 벡터; (f) 폴리오마 바이러스 벡터; (g) 유두종 바이러스 벡터; (h) 피코르나바이러스 벡터; (i) 수두 바이러스 벡터, 예컨대 오르토폭스(orthopox), 예를 들어 우두 바이러스 벡터 또는 조류두, 예컨대 카나리아 수두 또는 계두; 및 (j) 헬퍼(helper)-종속 또는 무력화(gutless) 아데노바이러스가 포함된다. 복제-결함 바이러스가 또한 유리할 수 있다. 상이한 벡터가 세포 계층으로 혼입되거나 또는 혼입되지 않을 것이다. 작제물은, 필요에 따라, 트랜스펙션을 위한 바이러스 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 작제물은, 에피솜 복제가 가능한 벡터, 예컨대 EPV 및 EBV 벡터로 혼입될 수 있다. iRNA의 재조합 발현을 위한 작제물은 일반적으로, 표적 세포에서 iRNA의 발현을 확보하기 위해, 조절 요소, 예컨대 프로모터, 인핸서 등을 요구할 것이다. 벡터 및 작제물에 있어서, 고려되는 다른 양태가 하기에서 추가로 개시된다.
- [0537] iRNA의 전달에 유용한 벡터는 원하는 표적 세포 또는 조직 내에서 iRNA의 발현에 충분한 조절 요소(프로모터, 인핸서 등)를 포함할 것이다. 구성성 또는 조절/유도성 발현을 제공하기 위해, 조절 요소를 선택할 수 있다.
- [0538] iRNA의 발현은, 예를 들어, 특정 생리학적 조절제, 예컨대 순환 글루코스 수준 또는 호르몬에 민감한 유도성 조절 서열을 이용함으로써, 정밀하게 조절될 수 있다(문헌[Docherty et al., 1994, *FASEB J.* 8:20-24]). 세포 내 또는 포유동물에서, dsRNA 발현의 조절에 적절한 이러한 유도성 발현 시스템은, 예를 들면, 엑디손, 에스트로겐, 프로게스테론, 테트라사이클린, 화학적 이량체화 유도제 및 이소프로필-베타-D1-티오갈락토피라노사이드(IPTG)에 의한 조절을 포함한다. 당업자는 iRNA 트랜스유전자의 의도된 이용을 기반으로 하여, 적절한 조절/프로모터 서열을 선택할 수 있을 것이다.
- [0539] iRNA를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 바이러스 벡터를 이용할 수 있다. 예를 들면, 레트로바이러스 벡터를 이용할 수 있다(문헌[Miller et al., *Meth. Enzymol.* 217:581-599 (1993)] 참조). 이들 레트로바이러스 벡터는 바이러스 계층의 올바른 패키징 및 숙주 세포 DNA로의 통합에 필요한 구성성분을 포함한다. iRNA를 인코딩하는 핵산 서열을, 환자로의 핵산의 전달을 용이하게 하는 하나 이상의 벡터로 클로닝한다. 레트로바이러스 벡터에 대한 더욱 상세한 정보는, 예를 들면, 줄기 세포를 화학요법에 대해 더욱 내성이 되도록 하기 위하여, 조절 줄기 세포로 mdrl 유전자를 전달하는 레트로바이러스 벡터를 이용하는 것에 대해 기술하는 문헌[Boesen et al., *Biotherapy* 6:291-302 (1994)]에서 찾을 수 있다. 유전자 요법에서 레트로바이러스 벡터의 사용을 예시하는 기타 문헌에는 문헌[Clowes et al., *J Clin Invest* 93:644-651 (1994)]; 문헌[Kiem et al., *Blood* 83:1467-1473 (1994)]; 문헌[Salmons and Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993)]; 및 문헌[Grossman and Wilson, *Curr Opin in Genetics and Devel* 3:110-114 (1993)]이 있다. 사용이 고려되는 렌티바이러스 벡터에는, 예를 들면, 본 명세서에서 참조로서 포함되는 미국 특허 제6,143,520호; 제5,665,557호; 및 제5,981,276호에 개시된 HIV 기반 벡터가 포함된다.
- [0540] 본 발명의 iRNA의 전달에 사용하기 위한 아데노바이러스가 또한 고려된다. 아데노바이러스는, 예컨대 유전자를 호흡 상피에 전달하기 위한, 특히 매력적인 비히클이다. 아데노바이러스가 호흡 상피에 천연적으로 감염되는 경

우, 이들에 의해, 가벼운 질환이 야기된다. 아데노바이러스 기반 전달 시스템의 다른 표적에는 간, 중추 신경계, 내피 세포 및 근육이 있다. 아데노바이러스는 비분할 세포를 감염시킬 수 있는 이점을 가진다. 문헌[Kozarsky and Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993)]은 아데노바이러스 기반 유전자 요법의 평가를 나타내고 있다. 문헌[Bout et al., *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994)]은 레서스 원숭이의 호흡 상피에 유전자를 전달하기 위한, 아데노바이러스 벡터의 용도를 입증하였다. 유전자 요법에서 아데노바이러스의 다른 사용 사례는 문헌[Rosenfeld et al., *Science* 252:431-434 (1991)]; 문헌[Rosenfeld et al., *Cell* 68:143-155 (1992)]; 문헌[Mastrangeli et al., *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993)]; PCT 공보 WO94/12649호; 및 문헌[Wang, et al., *Gene Therapy* 2:775-783 (1995)]에서 찾아 볼 수 있다. 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA의 발현에 적절한 AV 벡터, 재조합 AV 벡터의 작제 방법 및 상기 벡터의 표적 세포로의 전달 방법은 문헌[Xia H et al. (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010]에 기술되어 있다.

[0541] 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터가 또한 본 발명의 iRNA의 전달에 사용될 수 있다(문헌[Walsh et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300 (1993)]; 미국 특허 제5,436,146호). 일 구현예에서, iRNA는, 예를 들어, U6 또는 H1 RNA 프로모터, 또는 거대세포바이러스(CMV) 프로모터를 가지는 재조합 AAV 벡터로부터 2개의 개별적 상보성 단일 가닥 RNA 분자로서 발현될 수 있다. 본 발명에서 특성화되는 dsRNA의 발현에 적절한 AAV 벡터, 재조합 AV 벡터의 작제 방법 및 벡터의 표적 세포로의 전달 방법은 그의 전문이 본 명세서에서 참조로 포함되는 문헌[Samulski R et al. (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101]; 문헌[Fisher K J et al. (1996), *J. Virol.* 70: 520-532]; 문헌[Samulski R et al. (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826]; 미국 특허 제5,252,479호; 미국 특허 제5,139,941호; 국제 특허 출원 WO 94/13788; 및 국제 특허 출원 WO 93/24641에 기술되어 있다.

[0542] 본 발명의 iRNA 전달에 적절한 다른 바이러스 벡터에는 수두 바이러스, 예를 들어 우두 바이러스, 예를 들면, 변형된 바이러스 양카라(MVA) 또는 NYVAC와 같은 약독화된 우두, 계두 또는 카나리아 수두와 같은 조류두가 있다.

[0543] 바이러스 벡터의 지향성(tropism)은 벡터를 다른 바이러스의 외피 단백질을 다른 표면 항원으로 슈도타이핑(pseudotyping)하거나, 필요에 따라, 상이한 바이러스 캡시드 단백질을 교체함으로써, 변형될 수 있다. 예를 들면, 렌티바이러스 벡터는 수포성 구내염 바이러스(VSV), 광견병, 에볼라, 모콜라 등의 표면 단백질로 슈도타이핑될 수 있다. AAV 벡터는, 벡터를 상이한 캡시드 단백질 혈청형을 발현하도록 조작(engineering)함으로써, 상이한 세포를 표적으로 하도록 할 수 있으며; 예컨대 본 명세서에서, 그 전문이 참조로서 포함되는 문헌[Rabinowitz J E et al. (2002), *J Virol* 76:791-801]을 참조한다.

[0544] 벡터의 약제학적 제조물은 허용가능한 희석제 중의 벡터를 포함할 수 있거나, 또는 유전자 전달 비히클이 매립되어 있는 서방성 매트릭스를 포함할 수 있다. 대안적으로, 완전한 유전자 전달 벡터가, 재조합 세포, 예컨대 레트로바이러스 벡터로부터 손상되지 않고 생성될 수 있는 경우, 약제학적 제조물은, 유전자 전달 시스템을 생성하는 하나 이상의 세포를 포함할 수 있다.

[0545] VI. 본 발명의 약제학적 조성물

[0546] 본 발명은 또한, 본 발명의 iRNA를 포함하는 약제학적 조성물 및 제형을 포함한다. 일 구현예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 iRNA 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에서 제공된다. iRNA를 포함하는 약제학적 조성물은, HDV 유전자의 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 이러한 약제학적 조성물은 전달 방식을 기반으로 제형화된다. 일 예는 비경구 전달을 통해, 예컨대 피하, 근육내(IM), (SC) 또는 정맥 내(IV) 전달에 의해, 전신 투여용으로 제형화되는 조성물이다. 다른 예는, 예컨대 연속 펌프 주입에 의한 것과 같은 뇌로의 주입에 의한 뇌실질로의 직접 전달을 위해 제형화되는 조성물이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 HDV 유전자의 발현의 억제에 충분한 투여량으로 투여될 수 있다.

[0547] 일 구현예에서, 본 발명의 iRNA 제제는 중량-기반의 용량으로서 대상체에게 투여된다. "중량-기반의 용량"(예를 들어, mg/kg의 용량)은 대상체의 체중에 따라 변경될 iRNA 제제의 용량이다. 또 다른 구현예에서, iRNA 제제는 고정 용량으로 대상체에게 투여된다. "고정 용량"(예를 들어, mg의 용량)은 iRNA 제제의 1회 용량이 임의의 특정 대상체-관련 인자, 예를 들어, 체중과 무관하게, 모든 대상체에 대하여 사용되는 의미이다. 특정 일 구현예에서, 고정 용량의 본 발명의 iRNA 제제는 사전결정된 체중 또는 연령에 기반한다.

[0548] 일반적으로, 본 발명의 iRNA의 적당한 용량은 일당 수여자의 체중 kg당 약 0.001 내지 약 200.0 밀리그램의 범위일 것이며, 일반적으로 일당 체중 kg당 약 1 내지 50 mg의 범위일 것이다. 예를 들면, dsRNA는 단일 용량당 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 10 mg/

kg, 약 20 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 40 mg/kg, 또는 약 50 mg/kg으로 투여될 수 있다.

[0549] 예를 들면, dsRNA는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0550] 다른 구현예에 있어서, dsRNA는 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.25 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kg, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 내지 약 45 mg/kg, 약 0.25 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/kg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kg, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.1 내지 약 40 mg/kg, 약 0.25 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kg, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 내지 약 30 mg/kg, 약 0.25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/kg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kg, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 내지 약 20 mg/kg, 약 0.25 내지 약 20 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kg, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0551] 예를 들면, dsRNA는 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0552] 다른 구현예에 있어서, dsRNA는 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kg, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/kg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kg, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg, 약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약

20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kg, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/kg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kg, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kg, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에 있어서, dsRNA는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여된다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0553] 예를 들면, 대상체에는 iRNA의 단일의 치료량, 예컨대 약 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.375, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.525, 0.55, 0.575, 0.6, 0.625, 0.65, 0.675, 0.7, 0.725, 0.75, 0.775, 0.8, 0.825, 0.85, 0.875, 0.9, 0.925, 0.95, 0.975, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 약 50 mg/kg이 피하, 근육내 또는 정맥내 투여될 수 있다. 인용된 값에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0554] 일부 구현예에 있어서, 대상체에는 예를 들어, 다중 용량의 iRNA의 치료량, 예를 들어, 용량 약 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.375, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.525, 0.55, 0.575, 0.6, 0.625, 0.65, 0.675, 0.7, 0.725, 0.75, 0.775, 0.8, 0.825, 0.85, 0.875, 0.9, 0.925, 0.95, 0.975, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 약 50 mg/kg이 예를 들어, 피하, 근육내 또는 정맥내로 투여된다. 다중-용량 섭생법은 예를 들어, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일 이상 동안, 치료량의 iRNA의 매일의 투여를 포함할 수 있다.

[0555] 다른 구현예에 있어서, 대상체에는 예를 들어, 반복 용량의 iRNA의 치료량, 예를 들어, 용량 약 0.1, 0.125, 0.15, 0.175, 0.2, 0.225, 0.25, 0.275, 0.3, 0.325, 0.35, 0.375, 0.4, 0.425, 0.45, 0.475, 0.5, 0.525, 0.55, 0.575, 0.6, 0.625, 0.65, 0.675, 0.7, 0.725, 0.75, 0.775, 0.8, 0.825, 0.85, 0.875, 0.9, 0.925, 0.95, 0.975, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 약 50 mg/kg이 예를 들어, 피하, 근육내 또는 정맥내로 투여된다. 반복-용량

섭생법은 정기적으로, 예를 들어, 격일로, 3일마다, 4일마다, 주 2회, 주 1회, 격주로 또는 월 1회로의, 치료량의 iRNA의 투여를 포함할 수 있다.

[0556] 특정 구현예에 있어서, 예를 들어, 본 발명의 조성물이 본원에 기술된 바와 같은 dsRNA 및 지질을 포함하는 경우에, 대상체에는 치료량의 iRNA, 예를 들어, 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 9.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이 투여될 수 있다. 열거된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이도 본 발명의 일부로 고려된다.

[0557] 예를 들어, dsRNA는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9 또는 약 10 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 열거된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이도 본 발명의 일부로 고려된다.

[0558] 본 발명의 특정 구현예에서, 예를 들어, 이중-가닥 RNAi 제제가 제제의 절단 부위에 또는 절단 부위 부근에 이러한 하나의 모티프, 6개의 포스포로티오에이트 결합 및 리간드를 포함하는 변형(예를 들어, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프)을 포함하는 경우, 이러한 제제는 약 0.01 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg의 용량으로 투여된다. 상기 인용된 값 및 범위에 중간인 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도되며, 예를 들어, RNAi 제제는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.45 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0559] 예를 들어, RNAi 제제, 예를 들어, 약제학적 조성물에서 RNAi 제제는 약 0.01 mg/kg, 0.0125 mg/kg, 0.015 mg/kg, 0.0175 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.0225 mg/kg, 0.025 mg/kg, 0.0275 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.0325 mg/kg, 0.035 mg/kg, 0.0375 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.0425 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.0475 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.0525 mg/kg, 0.055 mg/kg, 0.0575 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.0625 mg/kg, 0.065 mg/kg, 0.0675 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.0725 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.0775 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.0825 mg/kg, 0.085 mg/kg, 0.0875 mg/kg, 0.09 mg/kg, 0.0925 mg/kg, 0.095 mg/kg, 0.0975 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.125 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.175 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.225 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.275 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.325 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.375 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.425 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.475 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 상기 인용된 값에 중간인 값도 본 발

명의 부분으로 의도된다.

- [0560] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예를 들어, 약 100 mg 내지 약 850 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 750 mg, 약 100 mg 내지 약 700 mg, 약 100 mg 내지 약 650 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 550 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 850 mg, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 750 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 200 mg 내지 약 650 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 200 mg 내지 약 550 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 850 mg, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 약 300 mg 내지 약 750 mg, 약 300 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 650 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 약 300 mg 내지 약 550 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 850 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 약 400 mg 내지 약 700 mg, 약 400 mg 내지 약 650 mg, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 약 400 mg 내지 약 550 mg 또는 약 400 mg 내지 약 500 mg의 고정 용량으로 투여된다.
- [0561] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg 또는 약 900 mg의 고정 용량으로 투여된다.
- [0562] 약제학적 조성물은 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 및 21, 22, 23, 24, 또는 약 25분과 같은 일정 시간 동안, 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 정기적 체계로, 예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 초과 기간 동안, 매주, 격주(즉, 2주마다)로 반복 투여될 수 있다. 초기 치료 섭생법 후, 상기 치료는 덜 빈번한 체계로 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안의 매주 또는 격주 투여 후, 6개월 또는 1년 또는 그 초과 기간 동안, 월 1회 반복 투여될 수 있다.
- [0563] 약제학적 조성물은 매일 1회 투여될 수 있거나, 또는 iRNA는, 하루종일 적절한 간격으로 2, 3 또는 그 초과 횟수의 하위 투여량으로 또는 심지어 연속 주입 또는 방출 조절 제형을 통한 전달을 이용하여 투여될 수 있다. 이러한 경우, 각각의 하위 투여량에 포함된 iRNA는, 일일 총 투여량을 달성하기 위해, 그에 상응하게 더욱 소량이어야 한다. 투여량 단위는 또한, 예컨대 수일 동안, iRNA의 지속 방출을 제공하는 통상의 지속 방출 제형을 이용하여, 수일 동안의 전달을 위해 배합될 수 있다. 지속 방출 제형은 당업계에 잘 공지되어 있으며, 특정 부위에서의 제제의 전달을 위해 특히 유용하며, 예컨대 본 발명의 제제와 함께 사용될 수 있다. 이 구현예에서, 투여량 단위는 상응하는 복수의 일일 투여량을 포함한다.
- [0564] 다른 구현예에서, 약제학적 조성물의 단일 투여량은, 후속 투여량이 3, 4 또는 5일 이하의 간격, 또는 1, 2, 3 또는 4주 이하의 간격으로 투여되도록, 장기 지속될 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 단일 용량의 본 발명의 약제학적 조성물은 주 1회 투여된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 단일 용량의 본 발명의 약제학적 조성물은 2개월마다 투여된다. 본 발명의 일부 구현예에서, 단일 용량의 본 발명의 약제학적 조성물은 개월마다 1회, 2개월마다 1회 또는 분기별로 1회(즉, 3개월마다) 투여된다.
- [0565] 당업자는, 이에 제한되는 것은 아니나, 질환 또는 장애의 중증도, 선행 치료, 대상체의 일반적 건강 상태 및/또는 연령 및 존재하는 기타 질환을 비롯한 특정 인자가 대상체의 효과적 치료에 필요한 투여량 및 시기에 영향을 줄 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 치료학적 유효량의 조성물을 이용한 대상체의 치료에는 단일 치료 또는 일련의 치료가 포함될 수 있다. 본 발명에 의해 포괄되는 개별 iRNA의 효과적 투여량 및 생체 내 반감기의 추산은, 본 명세서의 다른 부분에서 기술된 바와 같이, 적합한 동물을 사용한 생체 내 시험을 기반으로 하거나 또는 통상의 방법론을 이용하여, 행해질 수 있다.
- [0566] 본 발명의 약제학적 조성물은, 국소 또는 전신 치료의 필요 여부 및 치료 부위에 따라, 다양한 방식으로 투여될 수 있다. (예컨대 경피 패치에 의한) 국소, 폐, 예컨대 분무기에 의한 것을 비롯한 것으로서, 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기(insufflation); 기관삽관, 비강 내, 표피 및 경피, 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다. 비경구 투여에는 정맥 내, 동맥 내, 피하, 복막 내 또는 근육 내 주입 또는 주사; 피하층(subdermal), 예컨대 이식 장치를 통하거나; 또는 두개 내, 예컨대 뇌실질 내, 척수강 내 또는 뇌실 내 투여가 포함된다.
- [0567] iRNA는 간(예컨대 간의 간세포)과 같은 특정 조직을 표적으로 하는 방식으로 전달될 수 있다.
- [0568] 국소 투여를 위한 약제학적 조성물 및 제형에는 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말이 포함될 수 있다. 통상의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다. 코팅 콘돔, 장갑 등이 또한 유용할 수 있다. 적절한 국소 제형에는, 본 발명에서 특징으로 하는

iRNA가 국소 전달 제제 예를 들어 지질, 리포솜, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드, 킬레이트화제 및 계면활성제와 혼합되어 있는 것들이 포함된다. 적절한 지질 및 리포솜에는 중성(예컨대 디올레오일포스파티딜 DOPE 에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜 콜린 DMPC, 디스테아롤리포스파티딜 콜린), 음성(예컨대 디미리스토일포스파티딜 글리세롤 DMPG) 및 양이온성(예컨대 디올레오일테트라메틸아미노프로필 DOTAP 및 디올레오일포스파티딜 에탄올아민 DOTMA)이 포함된다. 본 발명에서 특징으로 하는 iRNA는 리포솜 내에 캡슐화될 수 있거나, 또는 복합체, 특히 양이온 리포솜을 형성할 수 있다. 대안적으로, iRNA는 지질, 특히 양이온성 지질로 복합체화될 수 있다. 적절한 지방산 및 에스테르에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 아라키돈산, 올레산, 에이코사노산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 C₁₋₂₀ 알킬 에스테르(예컨대 가소프로필미리스테이트 IPM), 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염)가 포함된다. 본 명세서에서, 참조로서 포함되는 미국 특허 제 6,747,014호에 국소 제형에 대해, 상세히 개시되어 있다.

[0569] A. 막 분자 조립체를 포함하는 iRNA 제형

[0570] 본 발명의 조성물 및 방법에 사용하기 위한 iRNA는 전달을 위해, 막 분자 조립체, 예컨대 리포솜 또는 미셀 내에 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "리포솜"은, 하나 이상의 이중 층, 예컨대 하나의 이중 층 또는 복수의 이중 층 내에 배열된 양친매성 지질로 구성된 소낭을 지칭한다. 리포솜에는, 친유성 물질로부터 형성된 막 및 수성 내부를 가지는 단일 층상 또는 다중 층상 소낭이 포함된다. 상기 수성 부분은 iRNA 조성물을 포함한다. 상기 친유성 제제는, 일부 예의 경우, 그러할 수 있다 할지라도, 전형적으로는 iRNA 조성물을 포함하지 않는 수성 외부로부터 수성 내부를 분리한다. 리포솜은 작용 부위로의 활성 성분의 수송 및 전달에 유용하다. 리포솜 막이 생체 막과 구조적으로 유사하기 때문에, 리포솜이 조직에 적용되는 경우, 리포솜 이중 층은 세포막 이중 층과 융합된다. 리포솜과 세포의 합체가 진행됨에 따라, iRNA를 포함하는 내부 수성 내용물이 세포로 전달되며, 여기서, iRNA는 표적 RNA와 특이적으로 결합할 수 있고, iRNA를 매개할 수 있다. 일부 경우, 리포솜은 또한, 예컨대 iRNA를 특정 세포 유형으로 유도하기 위해, 특이적으로 표적화된다.

[0571] iRNA 제제를 포함하는 리포솜은 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 일 실시예에서, 리포솜의 지질 성분은, 미셀이 지질 구성성분으로 형성되도록 세정제에 용해된다. 예를 들면, 지질 성분은 양친매성 양이온성 지질 또는 지질 컨쥬게이트일 수 있다. 상기 세정제는 높은 임계 미셀 농도를 가질 수 있으며, 비이온성일 수 있다. 예시적 세정제에는 콜레이트, CHAPS, 옥틸글루코시드, 데옥시콜레이트 및 라우로일 사르코신이 포함된다. 그 후, iRNA 제제 제조물을, 지질 성분을 포함하는 미셀에 첨가한다. 상기 지질의 양이온 기는 iRNA 제제와 상호작용하고, iRNA 제제 주위에 응축되어, 리포솜이 형성된다. 응축 후, 세정제를, 예컨대 투석에 의해 제거하여, iRNA 제제의 리포솜 제조물을 생성시킨다.

[0572] 필요에 따라, 응축 반응 동안, 응축을 보조하는 담체 화합물이, 예컨대조질 첨가에 의해 첨가될 수 있다. 예를 들면, 상기 담체 화합물은 핵산 이외의 중합체(예컨대 스페르민 또는 스페르미딘)일 수 있다. 또한, pH를 조절하여 응축을 보조할 수 있다.

[0573] 전달 비히클의 구조적 구성성분으로서 폴리뉴클레오티드/양이온 지질 복합체를 혼입하는 안정한 폴리뉴클레오티드 전달 비히클의 생성 방법은, 예컨대 그의 전체가 본 명세서에서 참조로 포함되는 WO 96/37194호에 추가로 기술되어 있다. 리포솜 형성은 또한, 문헌[Felgner, P L et al., *Proc Natl Acad Sci, USA* 8:7413-7417, 1987]; 미국 특허 제4,897,355호; 미국 특허 제5,171,678호; 문헌[Bangham, et al. *M Mol Biol* 23:238, 1965]; 문헌[Olson, et al. *Biochim Biophys Acta* 557:9, 1979]; 문헌[Szoka, et al. *Proc Natl Acad Sci* 75: 4194, 1978]; 문헌[Mayhew, et al. *Biochim Biophys Acta* 775:169, 1984]; 문헌[Kim, et al. *Biochim Biophys Acta* 728:339, 1983]; 및 문헌[Fukunaga, et al. *Endocrinol* 115:757, 1984]에 기술된 예시적인 방법의 하나 이상의 양태를 포함할 수 있다. 전달 비히클로서 사용하기에 적당한 크기의 지질 응집체의 제조를 위한 통상 사용 기술에는 초음파처리 및 동결-해동 플러스 압출이 포함된다(예컨대 문헌[Mayer, et al. *Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986] 참조). 일정한 소형(50 nm 내지 200 nm)의 비교적 균일한 응집체를 원하는 경우, 미세유동화를 사용할 수 있다(문헌[Mayhew, et al. *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984]). 이들 방법은 iRNA 제제 제조물을 리포솜으로 패키징하는 데 간편하게 채택된다.

[0574] 리포솜은 2개의 광범위한 종류에 속한다. 양이온성 리포솜은 양전하를 띠는 리포솜이며, 이것은 음전하를 띠는 핵산 분자와 상호작용하여 안정한 복합체를 형성한다. 양전하를 띠는 핵산/리포솜 복합체는 음전하를 띠는 세포 표면과 결합하고, 엔도솜에 내재화된다. 엔도솜 내의 산성 pH로 인해, 리포솜이 파열되고, 그 내용물이 세포의

세포질로 방출된다(문헌[Wang et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985]).

- [0575] pH-민감성이거나 또는 음전하를 띠는 리포솜은, 핵산과 복합체화하기 보다는 핵산을 포획한다. 핵산 및 지질은 비슷한 전하를 띠므로, 복합체를 형성하기 보다는 반발력이 발생한다. 그럼에도 불구하고, 일부 핵산은 이들 리포솜의 수성 내부에 포획된다. pH-민감성 리포솜은, 배양시, 세포 단일 층으로 티미딘 키나제 유전자를 인코딩하는 핵산을 전달하는데 이용되어 왔다. 외인성 유전자의 발현을 표적 세포에서 검출하였다(문헌[Zhou et al., *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274]).
- [0576] 하나의 중요한 유형의 리포솜 조성물로는 천연-유래 포스파티딜콜린 이외의 인지질이 포함된다. 중성 리포솜 조성물은, 예를 들어, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포솜 조성물은 일반적으로 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되고, 음이온성 융합성 리포솜은 주로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 다른 유형의 리포솜 조성물은, 예를 들면, 대두 PC 및 계란 PC와 같은 포스파티딜콜린(PC)으로부터 형성된다. 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.
- [0577] 시험관 내 및 생체 내에서 리포솜을 세포로 도입하는 다른 방법의 예에는 문헌[미국 특허 제5,283,185호; 미국 특허 제5,171,678호; WO 94/00569호; WO 93/24640호; WO 91/16024호; 문헌[Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994]; 문헌[Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993]; 문헌[Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992]; 문헌[Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993]; 및 문헌[Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992]이 포함된다.
- [0578] 또한, 비이온성 리포솜 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템을, 피부로의 약제의 전달에서의 그 유용성을 측정하기 위해, 조사하였다. 마우스 피부의 진피로 사이클로스포린-A를 전달하기 위해, Novasome™ I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 Novasome™ II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포솜 제형을 사용하였다. 그 결과에 따르면, 이러한 비이온성 리포솜 시스템이 사이클로스포린-A의 피부의 다른 층으로의 침착을 촉진시키는데 효과적이라는 것을 시사한다(문헌[Hu et al. *S.T.P. Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466]).
- [0579] 리포솜에는 또한 "입체적으로 안정한" 리포솜이 포함되며, 본 명세서에서 사용되는 상기 용어는, 하나 이상의 특수 지질을 포함하는 리포솜으로서, 하나 이상의 특수 지질이 리포솜에 혼입되는 경우, 이러한 특수 지질이 결합된 리포솜에 비해서, 순환 수명의 향상이 초래되는 리포솜을 지칭한다. 입체적으로 안정한 리포솜의 예로는, 리포솜의 소낭-형성 지질 부분의 일부가, (A) 모노시알로강글리오시드 G_{M1} 과 같은 하나 이상의 당지질을 포함하거나, 또는 (B) 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티와 같은 하나 이상의 친수성 중합체에 의해, 유도체화된 것들이 있다. 임의의 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 적어도, 강글리오시드, 스핑고미엘린 또는 PEG-유도체화 지질을 포함하는 입체적으로 안정한 리포솜에 있어서, 이러한 입체적으로 안정한 리포솜의 향상된 순환 반감기는 세망내피계통(RES)의 세포로의 섭취의 감소로부터 유래한다는 것이, 당업계에 주지되어 있다(문헌[Allen et al., *FEBS Letters*, 1987, 223, 42]; 문헌[Wu et al., *Cancer Research*, 1993, 53, 3765]).
- [0580] 하나 이상의 당지질을 포함하는 다양한 리포솜이 당업계에 공지되어 있다. 문헌[Papahadjopoulos et al. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64)]은, 리포솜의 혈액 반감기를 향상시키는 모노시알로강글리오시드 G_{M1} , 갈락토세레브로시드 설페이트 및 포스파티딜리노시톨의 능력을 보고하였다. 이러한 시험 결과는 문헌[Gabizon et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949)]에 의해 상세히 설명되었다. 둘 모두 Allen et al.에 의한 미국 특허 제4,837,028호 및 국제 특허 출원 WO 88/04924호는 (1) 스핑고미엘린 및 (2) 강글리오시드 G_{M1} 또는 갈락토세레브로시드 설페이트 에스테르를 포함하는 리포솜을 기술한다. 미국 특허 제5,543,152호(Webb 등)는 스핑고미엘린을 포함하는 리포솜을 기술한다. 1,2-sn-디미리스토일포스파티딜콜린을 포함하는 리포솜은 WO 97/13499호(Lim 등)에 기술되어 있다.
- [0581] 일 구현예에서, 양이온성 리포솜이 사용된다. 양이온성 리포솜은 세포막으로 융합할 수 있는 이점을 가진다. 비-양이온성 리포솜은 비록 원형질막과 효율적으로 융합할 수 없다고 하더라도, 생체 내에서 대식세포에 의해 섭취되며, iRNA 제제를 대식세포로 전달하는 데 이용될 수 있다.
- [0582] 리포솜의 다른 이점에는 하기의 것들이 포함된다: 천연 인지질로부터 수득된 리포솜은 생화합성 및 생분해성이 고; 리포솜에는 광범위한 물 및 지질 용해성 약제가 혼입될 수 있으며; 리포솜은 그 내부 격실에 캡슐화된 iRNA 제제를 물질 대사 및 분해로부터 보호할 수 있다(문헌[Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245]). 리포솜 제형의 제조에 있어서 중요한 고려사항은 리포

좀의 지질 표면 전하, 소낭 크기 및 수성 용적이다.

- [0583] 핵산과 자발적으로 상호작용하여, 지질-핵산 복합체를 형성하고, 조직 배양 세포의 세포막의, 음전하를 띠는 지질과 융합함으로써, iRNA 제제의 전달을 초래하는 소형 리포좀의 형성에 있어서, 양전하를 띠는 합성 양이온성 지질인 N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)가 사용된다(예컨대 DOTMA 및 그의 DNA와의 사용에 대한 설명을 위해, 문헌[Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987] 및 미국 특허 제4,897,355호 참조).
- [0584] DOTMA 유사체인 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로판(DOTAP)은 인지질과 조합하여 DNA-복합 소낭을 형성하는 데 사용될 수 있다. LipofectinTM (Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)은, 음전하를 띠는 폴리뉴클레오티드와 자발적으로 상호작용하여, 복합체를 형성하는, 양전하를 띠는 DOTMA 리포좀을 포함하는 것으로서, 살아 있는 조직 배양 세포로, 고도의 음이온성 핵산을 전달하는데, 효과적인 제제이다. 충분한 양전하를 띠는 리포좀이 이용되는 경우, 생성된 복합체의 순 전하 역시 양전하이다. 이러한 방식으로 제조된 양전하를 띠는 복합체는 음전하를 띠는 세포 표면에 자발적으로 부착되고, 원형질막과 융합된 후, 예를 들면 조직 배양 세포로 기능성 핵산을 효과적으로 전달한다. 또 다른 상업적으로 구할 수 있는 양이온성 지질인, 1,2-비스(올레오일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로판("DOTAP")(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)은, 올레오일 모이어티가 에테르 결합보다는 에스테르에 의해 결합한다는 점에서 DOTMA와 다르다.
- [0585] 보고된 다른 양이온성 지질 화합물에는, 예를 들어, 두 가지 유형의 지질 중 하나에 컨쥬게이트되고, 5-카르복시스페르밀글리신 디옥타올레오일아미드("DOGS")(TransfectamTM, Promega, Madison, Wisconsin) 및 디팔미토일 포스파티딜에탄올아민 5-카르복시스페르밀-아미드("DPPES")와 같은 화합물을 포함하는 카르복시스페르민을 포함하는 다양한 모이어티들에 컨쥬게이트된 것들이 포함된다(예컨대 미국 특허 제5,171,678호 참조).
- [0586] 또 다른 양이온성 지질 컨쥬게이트에는, DOPE와 조합되어 리포좀으로 제형화되는, 콜레스테롤("DC-Chol")과 지질의 유도체화가 포함된다(문헌[Gao, X. 및 Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280, 1991] 참조). 폴리리신과 DOPE의 컨쥬게이트에 의해 제조되는 리포폴리리신이 혈청의 존재하에, 트랜스펙션에 효과적인 것으로 보고되어 있다(문헌[Zhou, X. et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991]). 특정 세포주에서, 컨쥬게이트된 양이온성 지질을 포함하는 이들 리포좀은 DOTMA-함유 조성물보다 낮은 독성을 나타내며, 더욱 효과적인 트랜스펙션을 제공한다고 언급되고 있다. 기타 상업적으로 입수가능한 양이온성 지질 생성물에는 DMRIE 및 DMRIE-HP(Vical, La Jolla, California) 및 리포펙타민(DOSPA)(Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)이 포함된다. 올리고뉴클레오티드의 전달에 적합한 기타 양이온성 지질이 WO 98/39359호 및 WO 96/37194호에 기술되어 있다.
- [0587] 리포좀 제형은 국소 투여에 특히 적합하며, 리포좀은 다른 제형보다 다수의 이점을 제공한다. 이러한 이점에는, 투여 약제의 높은 전신 흡수율과 관련된 부작용의 감소, 원하는 표적에서의 투여 약제의 축적의 증가 및 피부로 iRNA 제제를 투여하는 능력이 포함된다. 일부 구체예에서, 리포좀은 iRNA 제제를 상피 세포로 전달하고, 또한, iRNA 제제의 피부 조직, 예컨대 피부로의 투과를 향상시키기 위해, 이용된다. 예를 들면, 리포좀은 국소적으로 적용될 수 있다. 리포좀으로 제형화되는 약제의 피부로의 국소 전달이 보고되었다(예컨대 문헌[Weiner et al., *Journal of Drug Targeting*, 1992, vol 2,405-410 and du Plessis et al., *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265]; 문헌[Mannino, R J and Fould-Fogerite, S, *Biotechniques* 6:682-690, 1988]; 문헌[Itani, T et al. *Gene* 56:267-276 1987]; 문헌[Nicolau, C et al. *Meth Enz* 149:157-176, 1987]; 문헌[Straubinger, R M and Papahadjopoulos, D *Meth Enz* 101:512-527, 1983]; 문헌[Wang, C Y and Huang, L, *Proc Natl Acad Sci USA* 84:7851-7855, 1987] 참조).
- [0588] 또한, 비이온성 리포좀 시스템, 특히, 비이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 시스템을, 피부로의 약제의 전달에서의 그 유용성을 측정하기 위해, 조사하였다. 노바솜(Novasome) I(글리세틸 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 노바솜 II(글리세틸 디스테아레이트/ 콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비이온성 리포좀 제형은 마우스 피부의 표피로 약제를 전달하는데 사용하였다. iRNA 제제를 가지는 이러한 제형은 피부 장애를 치료하는데 유용하다.
- [0589] iRNA를 포함하는 리포좀은 고도로 변형 가능하게 제조될 수 있다. 이러한 변형 가능성은, 리포좀이 상기 리포좀의 평균 반경보다 더 작은 기공을 통해, 투과될 수 있도록 한다. 예를 들면, 트랜스퍼솜(transfersome)은 일종의 변형 가능한 리포좀이다.
- [0590] 트랜스퍼솜은, 표면 엣지 활성화제(surface edge activator), 일반적으로 계면활성제를 표준 리포좀 조성물에

첨가함으로써 제조될 수 있다. iRNA 제제를 포함하는 트랜스퍼솜은, 예를 들면, iRNA 제제를 피부의 각질 세포로 전달하기 위해, 감염에 의해 피하로 전달될 수 있다. 무손상 포유 동물의 피부를 통과하기 위해, 지질 소낭은, 적절한 경피 구배의 영향하에, 각각이 50 nm 미만의 직경을 가지는 일련의 미세 기공들을 통해, 통과되어야 한다. 또한, 지질 특성으로 인해, 이들 트랜스퍼솜은 자가-최적화(예컨대 피부 기공의 형상으로서의 적응), 자가-복구할 수 있으며, 빈번한 경우, 단편화되지 않으면서, 그의 표적에 도달할 수 있고, 종종 자가-부하할 수 있다.

[0591] 본 발명에 적용 가능한 기타 제형이 예를 들어, PCT 공보 WO 2008/042973호에 기술되어 있으며, 그의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0592] 트랜스퍼솜은 다른 유형의 리포솜이며, 고도로 변형 가능한 지질 응집체이고, 약제 전달 비히클로서, 매력적인 후보이다. 트랜스퍼솜은 고도로 변형가능 하여, 소적보다 더 작은 기공을 통해, 용이하게 투과할 수 있는 지질 소적으로 기술할 수 있다. 트랜스퍼솜은, 이들이 사용되는 환경에 맞게 조정될 수 있으며, 예컨대 그들은 자가-최적화하고(피부 내의 기공의 형상으로 적응됨), 자가-복구하며, 빈번한 경우, 단편화되지 않으면서, 그의 표적에 도달하고, 종종 자가-부하한다. 트랜스퍼솜 제조에서, 표면 엷지-활성화제, 일반적으로는 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가하는 것이 가능하다. 트랜스퍼솜은 피부에 혈청 알부민을 전달하는데 이용되어 왔다. 혈청 알부민의 트랜스퍼솜-매개 전달은 혈청 알부민을 포함하는 용액의 피하 주입으로서, 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0593] 계면활성제는, 에멀전(마이크로에멀전 포함) 및 리포솜과 같은 제형에서, 광범위한 용도를 발견한다. 다른 다수 유형의 천연 및 합성 계면활성제 양자의 특성을 분류하여, 서열화하기 위한 가장 통상적인 방법은 친수성/친유성 균형(HLB)을 사용하는 것이다. 친수성 기(또한, "헤드(head)"로서 알려짐)의 특성은, 제형에 사용되는 다른 계면활성제의 범주화를 위해, 가장 유용한 수단을 제공한다(문헌[Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285]).

[0594] 계면활성제 분자가 이온화되지 않는 경우, 이것은 비이온성 계면활성제로 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약제학적 생체물 및 화장품에서 광범위한 용도를 발견하며, 광범위한 pH 값으로 사용할 수 있다. 일반적으로, 그 HLB 값은 그 구조에 따라 2 내지 약 18의 범위이다. 비이온성 계면활성제에는 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르 및 에톡시화 에스테르와 같은 비이온성 에스테르가 포함된다. 지방 알코올 에톡실레이트, 프로폭시화 알코올 및 에톡시화/프로폭시화 블록 중합체와 같은 비이온성 알칸올아미드 및 에테르가 또한 이러한 종류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 종류 중 가장 일반적인 멤버이다.

[0595] 물에 용해되거나 분산되는 경우, 계면활성제 분자가 음전하를 띠면, 상기 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제에는 카복실레이트, 예를 들어 비누, 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아마이드, 황산의 에스테르, 예를 들어 알킬 설페이트 및 에톡시화 알킬 설페이트, 설포네이트, 예를 들어 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포석시네이트 및 포스페이트가 포함된다. 음이온성 계면활성제 종류 중 가장 중요한 멤버는 알킬 설페이트 및 비누이다.

[0596] 물에 용해되거나 분산되는 경우, 계면활성제 분자가 양전하를 보유한다면, 상기 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제에는 4차 암모늄 염 및 에톡시화 아민이 포함된다. 4차 암모늄 염은 이 종류 중 가장 많이 이용되는 멤버이다.

[0597] 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하 중 어느 하나를 보유하는 능력을 가지는 경우, 상기 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 계면활성제에는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 포스파티드가 포함된다.

[0598] 의약 제품, 제형 및 에멀전에서의 계면활성제의 사용이 검토되었다(문헌[Rieger, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285]).

[0599] 본 발명의 방법에 사용되는 iRNA는 또한 미셀 제형으로 제공될 수 있다. 본 명세서에서, "미셀"은, 분자의 모든 소수성 부분이 내부로 향하여, 친수성 부분이 주위의 수상과 접촉되는 구형 구조로, 양친매성 분자가 배열되는 특정 유형의 분자 조립체로서 정의된다. 상기 환경이 소수성인 경우, 반대 배열로 존재한다.

[0600] 경피막을 통한 전달에 적합한 혼합 미셀 제형은, siRNA 조성물, 알칼리 금속 C₈-C₂₂ 알킬 설페이트 및 미셀 형성 화합물의 수용액을 혼합함으로써 제조할 수 있다. 예시적인 미셀 형성 화합물에는 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약제학적으로 허용 가능한 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리

놀렌산, 모노올레인, 모노올리에이트, 모노라우레이트, 보라지유, 달맞이꽃유, 멘톨, 트리히드록시 옥소 콜라닐 글리신 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 리신, 폴리리신, 트리올레인, 폴리옥시 에틸렌 에테르 및 그의 유사체, 폴리도카놀 알킬 에테르 및 그의 유사체, 케노테옥시콜산염, 테옥시콜산염, 및 그의 혼합물이 포함된다. 미셀 형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트와 동시에 또는 그의 첨가 후, 첨가될 수 있다. 혼합 미셀은, 더 작은 크기의 미셀을 제공하기 위해, 실질적으로 임의의 방식이나, 격렬한 혼합 방식으로, 구성요소를 혼합함으로써, 형성될 것이다.

- [0601] 한 가지 방법에서, siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 포함하는 제1 미셀 조성물을 제조한다. 그 후, 제1 미셀 조성물이 적어도 3개의 미셀 형성 화합물과 혼합되어, 혼합 미셀 조성물이 형성한다. 또 다른 방법에서, siRNA 조성물, 알칼리 금속 알킬 설페이트 및 하나 이상의 미셀 형성 화합물을 혼합한 후, 잔여 미셀 형성 화합물을 격렬히 혼합하면서 첨가하여, 미셀 조성물을 제조한다.
- [0602] 페놀 및/또는 m-크레졸을 상기 혼합 미셀 조성물에 첨가하여 상기 제형을 안정화시키고, 박테리아 성장으로부터 보호할 수 있다. 대안적으로, 페놀 및/또는 m-크레졸은 미셀 형성 성분과 함께 첨가할 수 있다. 혼합 미셀 조성물 형성 후에, 글리세린과 같은 등장화제를 또한 첨가할 수 있다.
- [0603] 미셀 제형을 분무로서 전달하기 위해서, 상기 제형을 에어로졸 디스펜서(aerosol dispenser)에 넣을 수 있으며, 이 디스펜스에 추진제(propellant)로 충전한다. 가압 하에, 상기 추진제는 디스펜스 내에서 액체 형태이다. 수상 및 추진제 상이 하나가 되도록, 즉, 한가지 상만이 존재하도록, 성분 비율을 조정한다. 2가지의 상이 존재하는 경우, 내용물의 일부를 예컨대 계량 밸브를 통해, 분산시키기 전에, 디스펜스를 흔들어 줄 필요가 있다. 약제학적 제제의 분산 용량이 계량밸브로부터 미세한 분무상으로 추진된다.
- [0604] 추진제는 수소-함유 클로로플루오로탄소, 수소-함유 플루오로탄소, 디메틸 에테르 및 디에틸 에테르가 포함될 수 있다. 특정 구현예에서, HFA 134a(1,1,1,2 테트라플루오로에탄)를 사용할 수 있다.
- [0605] 필수 성분의 특정 농도는 비교적 간단한 실험에 의해 측정할 수 있다. 구강을 통한 흡수에서, 많은 경우, 주입을 통한 투여량 또는 위장관을 통한 투여를 예컨대 적어도 2배 또는 3배 증가시키는 것이 바람직하다.
- [0606] B. 지질 입자
- [0607] 본 발명의 iRNA, 예컨대 dsRNA는 지질 제형, 예컨대 LNP, 또는 다른 핵산-지질 입자 내에 완전히 캡슐화될 수 있다.
- [0608] 본 명세서에서 사용되는 용어 "LNP"는 안정한 핵산-지질 입자를 지칭한다. LNP는 전형적으로, 입자의 응집(예컨대 PEG-지질 컨주게이트)을 억제하는 양이온성 지질, 비양이온성 지질, 및 지질을 포함한다. LNP는, 이들이 정맥 내(i.v.) 주입 후, 순환 수명의 연장을 나타내고, 원위(예컨대 투여 부위로부터 물리적으로 분리된 부위)에 축적되는 것으로 인해, 전신 적용에 극히 유용하다. LNP는 PCT 공보 WO 00/03683에 설명된 바와 같은 캡슐화된 응축화제-핵산 복합체를 포함하는 "pSPLP"를 포함한다. 본 발명의 입자는 전형적으로 약 50 nm 내지 약 150 nm, 더욱 전형적으로는 약 60 nm 내지 약 130 nm, 더욱 전형적으로는 약 70 nm 내지 약 110 nm, 가장 전형적으로는 약 70 nm 내지 약 90 nm의 평균 직경을 가지며, 실질적으로 비독성이다. 또한, 본 발명의 핵산-지질 입자 내에 존재하는 경우, 핵산은 수용액 내에서, 뉴클레아제에 의한 분해에 대해 내성이 있다. 핵산-지질 입자 및 그 제조 방법은 예컨대 미국 특허 제5,976,567호; 제5,981,501호; 제6,534,484호; 제6,586,410호; 제6,815,432호; 미국 공보 제2010/032412호 및 PCT 공보 WO 96/40964에 기술되어 있다.
- [0609] 일 구현예에서, 지질 대 약제의 비율(질량/질량 비율)(예컨대 지질 대 dsRNA 비율)은 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위 내일 것이다. 전술된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부로 고려된다.
- [0610] 양이온성 지질은, 예를 들면, N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드(DDAB), N-(1-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTAP), N-(1-(2,3-디올레일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA), N,N-디메틸-2,3-디올레일옥시)프로필아민(DODMA), 1,2-딜리놀에일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,2-딜리놀에닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLenDMA), 1,2-딜리놀에일카르바모일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-C-DAP), 1,2-딜리놀레이옥시-3-(디메틸아미노)아세톡시프로판(DLin-DAC), 1,2-딜리놀레이옥시-3-모르폴리노프로판(DLin-MA), 1,2-딜리놀레오일-3-디메틸아미노프로판(DLinDAP), 1,2-딜리놀에틸티오-3-디메틸아미노프로판(DLin-S-DMA), 1-리놀레오일-2-리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-2-DMA), 1,2-딜리놀에일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TMA.Cl), 1,2-딜리놀레오일-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TAP.Cl), 1,2-딜리놀에일옥시-3-(N-메틸피페라지

노)프로판(DLin-MPZ), 또는 3-(N,N-딜리놀에일아미노)-1,2-프로판디올(DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디올(DOAP), 1,2-딜리놀에일옥소-3-(2-N,N-디메틸아미노)에톡시프로판(DLin-EG-DMA), 1,2-딜리놀에일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 2,2-딜리놀에일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA) 또는 그의 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-히드록시도데실)아미노)에틸)(2-히드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔에디일)디도데칸-2-올(Tech G1), 또는 그의 혼합물일 수 있다. 양이온성 지질은, 입자 내에 존재하는 총 지질의 약 20 몰% 내지 약 50 몰% 또는 약 40 몰%를 포함할 수 있다.

[0611] 또 다른 구현예에서, 지질-siRNA 나노입자의 제조에, 화합물 2,2-딜리놀에일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란을 이용할 수 있다. 2,2-딜리놀에일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란의 함성은, 본 명세서에서 참조로 포함되는 2008년 10월 23일자 출원된 미국 특허 가출원 제61/107,998호에 기술되어 있다.

[0612] 일 구현예에서, 지질-siRNA 입자는, 63.0 ± 20 nm의 입자 크기 및 0.027 siRNA/지질 비율을 가지는 40% 2,2-딜리놀에일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란: 10% DSPC: 40% 콜레스테롤: 10% PEG-C-DOMG(몰%)를 포함한다.

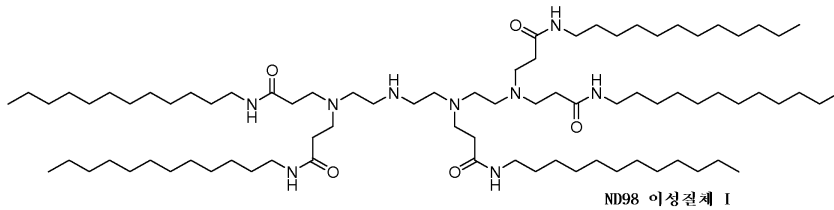
[0613] 이온화성/비양이온성 지질은, 이에 제한되는 것은 아니나, 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트(DOPE-말), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 16-0-모노메틸 PE, 16-0-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일- 포스파티딜에탄올아민(SOPE), 콜레스테롤, 또는 그의 혼합물을 비롯한 음이온성 지질 또는 중성 지질일 수 있다. 콜레스테롤이 포함되는 경우, 비양이온 지질은, 입자 내에 존재하는 총 지질의 약 5 몰% 내지 약 90 몰%, 약 10 몰%, 또는 약 58 몰%일 수 있다.

[0614] 입자의 응집을 억제하는 컨쥬게이트 지질은, 예를 들면, 제한 없이, PEG-디아실글리세롤(DAG), PEG-디아킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라미드(Cer), 또는 그의 혼합물을 비롯한 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질일 수 있다. PEG-DAA 컨쥬게이트는, 예를 들면, PEG-디라우틸옥시프로필(Ci₂), PEG-디미리스틸옥시프로필(Ci₄), PEG-디팔미틸옥시프로필(Ci₆), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필(Ci₈)일 수 있다. 입자의 응집을 억제하는 컨쥬게이트 지질은, 입자 내에 존재하는 총 지질의 0 몰% 내지 약 20 몰% 또는 약 2 몰%일 수 있다.

[0615] 일부 구현예에서, 상기 핵산-지질 입자는, 입자 내에 존재하는 총 지질의 예컨대 약 10 몰% 내지 약 60 몰% 또는 약 48 몰%의 콜레스테롤을 추가로 포함한다.

[0616] 일 구현예에서, 지질-dsRNA 나노입자(즉, LNP01 입자)의 제조를 위해, 리피도이드(lipidoid) ND98·4HCl(MW 1487)(본 명세서에서 참조로 포함되는 2008년 3월 26일자 출원된 미국 특허 출원 제12/056,230호 참조), 콜레스테롤(Sigma-Aldrich), 및 PEG-세라미드 C16(Avanti Polar Lipids)을 이용할 수 있다. ND98, 133 mg/ml; 콜레스테롤, 25 mg/ml, PEG-세라미드 C16, 100 mg/ml과 같은 각각의 에탄올 중 원액을 제조할 수 있다. ND98, 콜레스테롤, 및 PEG-세라미드 C16 원액을 그 후, 예컨대 42:48:10의 몰 비율로 조합할 수 있다. 조합 지질 용액을, 최종 에탄올 농도가 약 35 내지 45%이고, 최종 아세트산 나트륨 농도가 약 100 내지 300 mM이 되도록 수성 dsRNA(예컨대 pH 5의 아세트산 나트륨 중)와 혼합할 수 있다. 혼합시, 지질-dsRNA 나노입자가 전형적으로 자발적으로 형성된다. 원하는 입자 크기 분포에 따라, 생성된 나노입자 혼합물을, 예를 들면, Lipex Extruder(Northern Lipids, Inc)와 같은 열 배럴 압출기(thermobarrel extruder)를 이용하여, 폴리카보네이트 막(예컨대 100 nm 컷-오프(cut-off))을 통해, 압출시킬 수 있다. 일부 경우, 압출 단계는 생략할 수 있다. 예를 들면, 투석 또는 접선 유동 여과(tangential flow filtration)에 의해, 에탄올 제거 및 완충액 동시 교환을 달성할 수 있다. 완충액은, 예를 들면, 약 pH 7, 예컨대 약 pH 6.9, 약 pH 7.0, 약 pH 7.1, 약 pH 7.2, 약 pH 7.3, 또는 약 pH 7.4의 인산염 완충 식염수(PBS)와 교환할 수 있다.

[0617] [화학식 1]



[0618]

[0619] LNP01 제형은, 예컨대 본 명세서에서 참조로 포함되는 국제 출원 공보 WO 2008/042973에 기술되어 있다.

[0620] 추가의 예시적 지질-dsRNA 제형이 표 1에 기술된다.

표 1.

	이온화가능/양이온 지질	양이온 지질/비양이온 지질/콜레스테롤/PEG-지질 컨쥬게이트 지질:siRNA 비
SNALP-1	1,2-디리놀레닐옥사-N,N-디메틸아미노프로판 (DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 지질:siRNA ~ 7:1
2-XTC	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DPPC/콜레스테롤/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 지질:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 6:1
LNP06	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 지질:siRNA ~ 11:1
LNP07	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5.

[0621]

		지질:sirNA ~ 6:1
LNP08	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸- [1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 지질:sirNA ~ 11:1
LNP09	2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸- [1,3]-디옥솔란 (XTC)	XTC/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:sirNA 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디 ((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-다에닐)테트라하 이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5- 아민 (ALN100)	ALN100/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:sirNA 10:1
LNP11	(6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타- 6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미 노)부타노에이트 (MC3)	MC-3/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:sirNA 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데 실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노) 에틸)피페라진-1-일)에틸라잔디일)디도테 칸-2-올 (Tech G1)	Tech G1/DSPC/콜레스테롤/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:sirNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:sirNA: 33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 지질:sirNA: 11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GaINAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 지질:sirNA: 11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5

[0622]

		지질:sirNA: 7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:sirNA: 10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 지질:sirNA: 12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 지질:sirNA: 8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 지질:sirNA: 10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:sirNA: 7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 지질:sirNA: 10:1

[0623]

- [0624] DSPC: 디스테아로일포스파티딜콜린
- [0625] DPPC: 디팔미토일포스파티딜콜린
- [0626] PEG-DMG: PEG-디디미리스토일 글리세롤(C14-PEG, 또는 PEG-C14)(평균 분자량 2000의 PEG)
- [0627] PEG-DSG: PEG-디스티릴 글리세롤(C18-PEG, 또는 PEG-C18)(평균분자량 2000의 PEG)
- [0628] PEG-cDMA: PEG-카바모일-1,2-디미리스틸옥시프로필아민(평균 분자량 2000의 PEG)
- [0629] SNALP(1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA)) 함유 제형은 본 명세서에서 참조로 포함되는 2009년 4월 15일자 출원된 국제출원 공개 WO2009/127060에 기술되어 있다.
- [0630] XTC 함유 제형은 예컨대, 그 전체 내용이 본 명세서에서 참조로 포함되는 PCT 공보 WO2010/088537호에 기술되어 있다.
- [0631] MC3 함유 제형은 예컨대, 그 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함되는 2010년 6월 10일에 출원된 미국 특허 공개 제2010/0324120호에 기술되어 있다.
- [0632] ALNY-100 함유 제형은 예컨대, 그 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함되는 PCT 공보 WO 2010/054406호에 기술되어 있다.
- [0633] C12-200 함유 제형은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 PCT 공보 WO 2010/129709호에 기술되어 있다.
- [0634] 경구 투여용 조성물 및 제형에는 분말 또는 과립, 마이크로미립자, 나노미립자, 물 또는 비수성 배지의 현탁액 또는 용액, 캡슐, 젤 캡슐, 향낭, 정제 또는 미니정제가 포함된다. 증점제, 향미제, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제가 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 경구 제형은, 본 발명에서 특징으로 하는 dsRNA가 하나 이상의 투과성 향상 계면활성제 및 킬레이트화제와 함께 투여되는 경구 제형이다. 적절한 계면활성제에는 지방산 및/또는 그의 에스테르 또는 염, 담즙산 및/또는 그의 염이 포함된다. 적절한 담즙산/염에는 케노데옥시콜산(CDCA) 및 우르소데옥시케노데옥시콜산(UDCA), 콜산, 데하이드로콜산, 데옥시콜산, 글루콜산, 글리콜산, 글리코데옥시콜산, 타우로콜산, 타우로데옥시콜산, 소듐 타우로-24,25-디하이드로-푸시데이트 및 소듐 글리코디하이드로푸시데이트가 포함된다. 적당한 지방산에는 아라키돈산, 운데칸 산, 올레산, 라우르산, 카프릴산, 카프르산, 미리스탄산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인, 디라우린, 글리세릴 1-모노카프레이트, 1-도데실아자사이클로펜탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 또는 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염(예컨대 나트륨)이 포함된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 담즙산/염과 조합된 지방산/염과 같은 침투성 향상제의 조합물이 이용된다. 예시적인 한가지 조합물에는 라우르산, 카프르산 및 UDCA의 나트륨 염이 있다. 추가의 투과성 향상제에는 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르가 포함된다. 본 발명의 특징을 이루는 DsRNA는, 분무 건조 입자를 비롯한 과립 형태로 경구적으로 전달될 수 있거나, 또는 복합체화되어, 마이크로 또는 나노입자를 형성할 수 있다. DsRNA 복합화제에는 폴리아미노산; 폴리이민; 폴리아크릴레이트; 폴리알킬아크릴레이트, 폴리옥세탄, 폴리알킬시아노아크릴레이트; 양이온화된 젤라틴, 알부민, 전분, 아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 전분; 폴리알킬시아노아크릴레이트; DEAE-유도체화 폴리이민, 폴루란, 셀룰로오스 및 전분이 포함된다. 적절한 복합화제에는 키토산, N-트리메틸키토산, 폴리-L-리신, 폴리히스티딘, 폴리오르니틴, 폴리스페르민, 프로타민, 폴리비닐피리딘, 폴리티오디에틸아미노메틸에틸렌 P(TDAE), 폴리아미노스티렌(예컨대 p-아미노), 폴리(메틸시아노아크릴레이트), 폴리(에틸시아노아크릴레이트), 폴리(부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소부틸시아노아크릴레이트), 폴리(이소헥실시아노아크릴레이트), DEAE-메타크릴레이트, DEAE-헥실아크릴레이트, DEAE-아크릴아미드, DEAE-알부민 및 DEAE-텍스트란, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리헥실아크릴레이트, 폴리(D,L-락트산), 폴리(DL-락틱-코-글리콜산(PLGA), 알기네이트, 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)이 포함된다. dsRNA의 경구 제형 및 그의 제조물은, 본 명세서에서 참조로 포함되는 미국 특허 제6,887,906호, 미국 공보 제20030027780호 및 미국 특허 제6,747,014호에 상세히 기술되어 있다.
- [0635] 비경구, (뇌로의) 실질세포 내, 척수강 내, 뇌실 내 또는 간 내 투여용 조성물 및 제형은, 완충액, 희석제, 및 이에 제한되는 것은 아니나, 투과성 향상제, 담체 화합물 및 기타 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 같은 기타 적절한 첨가제를 또한 포함할 수 있는 살균 수용액을 포함할 수 있다.
- [0636] 본 발명의 약제학적 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 용액, 에멀전 및 리조솜-함유 제형을 포함한다. 이들 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 기성 액체(preformed liquid), 자가-유화 고체 및 자가-유화 반고체를 포함하는 다양한 구성성분으로부터 생성시킬 수 있다. 간 암종과 같은 간 장애의 치료시, 간을 표적으로 하

는 제형이 특히 바람직하다.

- [0637] 단위 투여량 형태로 간편하게 제공될 수 있는, 본 발명의 약제학적 제형은 의약품 산업 분야에 잘 공지되어 있는 종래 기술에 따라 제조할 수 있다. 이러한 기술에는, 활성 구성요소와 약제학적 담체(들) 또는 부형제(들)를 결합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로, 상기 제형은 활성 구성요소를 액체 담체 또는 미분화 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 밀접하게 결합시킨 다음, 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써, 제조한다.
- [0638] 본 발명의 조성물은, 이에 제한되는 것은 아니나, 정제, 캡슐, 젤 캡슐, 액체 시럽, 연질 젤, 좌약 및 관장제와 같은 임의의 다양한 가능한 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 수성, 비수성 또는 혼합 배지 중의 현탁액으로 제형화될 수 있다. 수성 현탁액은, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 비롯하여, 현탁액의 점성을 증가시키는 제제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 현탁액은 또한 안정화제를 포함할 수 있다.
- [0639] C. 추가 제형
- [0640] i. 에멀전
- [0641] 본 발명의 조성물은 에멀전으로 제조 및 제형화될 수 있다. 에멀전은, 일반적으로 직경이 0.1 μm 를 초과하는 소적의 형태로, 하나의 액체를 또 다른 액체에 분산시킨 전형적 이중 시스템이다(예컨대 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004], 문헌[Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988], 문헌[Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988], 문헌[Marcel Dekker, Inc, New York, NY, Volume 1, p 245]; 문헌[Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988], 문헌[Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 2, p 335]; 문헌[Higuchi et al., in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton, Pa, 1985, p 301] 참조). 에멀전은 종종, 서로 밀접하게 혼합 및 분산된 2가지의 비혼성 액체 상을 포함하는 2 상제이다. 일반적으로, 에멀전은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 종류 중 어느 하나일 수 있다. 수상이 벌크유상(bulk oily phase)으로 세분되고, 극미 소적으로서 분산되는 경우, 생성된 조성물은 유중수(w/o) 에멀전으로 불린다. 대안적으로, 유상이 벌크 수성상으로 세분되고, 극미 소적으로서 분산되는 경우, 생성된 조성물은 수중유(o/w) 에멀전으로 불린다. 에멀전은, 수상, 유상 또는 개별 상으로서 그 자체 중 어느 하나의 용액으로서 존재할 수 있는 활성 약제 및 분산 상에 더하여, 추가의 성분을 포함할 수 있다. 유화제, 안정화제, 염료 및 향산화제와 같은 약제학적 부형제는 또한, 필요에 따라, 에멀전에 존재할 수 있다. 약제학적 에멀전은 또한, 예를 들면, 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 에멀전의 경우에서와 같이, 2개를 초과하는 상으로 구성된 다상 에멀전(multiple emulsion)일 수 있다. 이러한 복합체 제형은 종종, 단순 2 상 에멀전이 제공하지 않는 특정 이점을 제공한다. o/w 에멀전의 개별 유성 소적이 작은 물방울(water droplet)을 둘러싸는 다상 에멀전은 w/o/w 에멀전을 구성한다. 마찬가지로, 연속 유상 내에서, 안정화된 물의 소구체에 둘러싸인 유성 소적의 시스템은 o/w/o 에멀전을 제공한다.
- [0642] 에멀전은 열역학적 안정성이 거의 없거나 또는 전혀 없는 것을 특징으로 한다. 종종, 에멀전의 분산 또는 불연속적 상은 외부 또는 연속 상으로 잘 분산되며, 제형의 점성 또는 유화제 수단을 통해, 이러한 형태로 유지된다. 에멀전의 상 중 어느 하나는, 에멀전-스타일 연고 베이스 및 크림의 경우와 같이, 반고체 또는 고체일 수 있다. 에멀전을 안정화시키는 다른 수단은, 에멀전의 상 중 어느 하나로 혼입될 수 있는 유화제의 이용을 수반한다. 유화제는 4개의 범주: 합성 계면활성제, 천연발생 유화제, 흡수 베이스 및 미세 분산 고체로 광범위하게 분류될 수 있다(예컨대 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199] 참조).
- [0643] 또한, 표면 활성제로 알려진 합성 계면활성제는 에멀전 제형에서 광범위한 용도가 발견되었으며, 하기 문헌에서 검토되었다(예컨대 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 285]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), Marcel Dekker, Inc, New York, NY, 1988, volume 1, p 199] 참조). 계면활성제는 전형적으로 양친매성이며, 친수성 및 소수성 부분을 포함한다. 계면활성제의 친수성 대 소수성의 비율은 친수성/친유성 균형(HLB)으

로 지칭되며, 제형의 제조시, 계면활성제의 범주화와 및 선택에서, 중요한 수단이다. 계면활성제는 친수성 기의 특성을 기반으로 하여, 상이한 종류로 분류될 수 있다: 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성(예컨대 문헌 [Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004], 문헌[Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 285] 참조).

[0644] 에멀전 제형에 사용되는 천연발생 유화제에는 라놀린, 밀랍, 인지질, 레시틴 및 아카시아가 포함된다. 흡수 베이스는 친수성을 가지며, 이에 따라, 이들은 물을 흡수하여, w/o 에멀전을 형성하나, 무수 라놀린 및 친수성 광유(petrolatum)와 같이, 이들의 반고체 조도(consistency)를 유지할 수 있다. 세분 고체는 또한, 특히 계면활성제와의 조합물 및 점성 제조물에서, 양호한 유화제로서 사용되어 왔다. 이들은 극성 무기 고체, 예를 들어 중금속 수산화물, 비팽창성 점토, 예를 들어 벤토나이트, 아타풀자이트, 헥토라이트, 고령토, 몬모릴로나이트, 콜로이드성 알루미늄 실리케이트 및 콜로이드성 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 안료 및 비극성 고체, 예를 들어 탄소 또는 글리세릴 트리스테아레이트가 포함된다.

[0645] 매우 다양한 비유화 제제가 또한 에멀전 제형에 포함되며, 에멀전의 특성에 기여한다. 이들에는 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알코올, 지방 에스테르, 보습제, 친수성 콜로이드, 보존제 및 항산화제가 포함된다(문헌 [Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 335]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199]).

[0646] 친수성 콜로이드 또는 수성콜로이드는 천연발생 검 및 합성 중합체, 예를 들어 다당류(예를 들면, 아카시아, 한천, 알긴산, 카라기난, 구아 검, 카라야 검 및 트라가칸트), 셀룰로오스 유도체(예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스 및 카르복시프로필셀룰로오스) 및 합성 중합체(예를 들면, 카르보머, 셀룰로오스 에테르 및 카르복시비닐 중합체)가 포함된다. 이들은, 물에서 분산되거나 또는 팽창되어, 분산 상의 소적 주위에 강한 계면 필름을 형성하고, 외부 상의 점성을 증가시킴으로써, 에멀전을 안정화시키는 콜로이드성 용액을 형성한다.

[0647] 에멀전이 종종 미생물의 성장을 용이하게 지원할 수 있는 다양한 성분, 예를 들어 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 인지질을 포함하기 때문에, 이들 제형은 종종 보존제를 포함한다. 에멀전 제형에 포함되는 통상적으로 사용되는 보존제에는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 4차 암모늄 염, 염화 벤잘코늄, p-히드록시벤조산의 에스테르 및 붕산이 포함된다. 항산화제 역시, 제형의 열화 억제에 위해, 에멀전 제형에 통상적으로 첨가되는 것이다. 사용 항산화제는 자유 라디칼 스캐빈저, 예를 들어 토코페롤, 알킬 갈레이트, 부틸화 히드록시안니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 또는 환원제, 예를 들어 아스코르브산 및 소듐 메타비설파이트 및 항산화 상승제, 예를 들어 시트르산, 타르타르산 및 레시틴일 수 있다.

[0648] 피부, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀전 제형의 적용 및 그의 제조법이 문헌에서 검토되었다(예를 들어, 문헌 [Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199] 참조). 경구 전달을 위한 에멀전 제형은 제형의 용이성 뿐만 아니라 흡수 및 생물학적 이용능력 관점으로부터의 효과 때문에 매우 광범위하게 사용되어 왔다(예를 들면 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 245]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 199] 참조). 미네랄 오일 베이스 완하제, 유용성 비타민 및 고지방 영양제가 o/w 에멀전으로서 통상적으로 경구 투여되는 물질들이다.

[0649] *ii. 마이크로에멀전*

[0650] 본 발명의 일 구현예에서, iRNA 및 핵산의 조성물은 마이크로에멀전으로 제형화된다. 마이크로에멀전은, 단일 광학적 등방성이며, 열역학적으로 안정한 액체 용액인 물, 오일 및 친양쪽성 제제의 시스템으로 정의될 수 있다(예컨대 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York,

NY, volume 1, p 245] 참조). 전형적인 마이크로에멀전은, 우선 오일을 수성 계면활성제 용액에 분산시킨 후, 일반적으로, 중간 사슬 길이 알코올로서, 제4 구성성분의 충분한 양을 첨가하여, 투명 시스템을 형성함으로써, 제조되는 시스템이다. 따라서, 마이크로에멀전은 또한 표면 활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화되는 2종의 비혼성 액체의 열역학적으로 안정한 등방성의 맑은 분산액으로 기술되어 있다(문헌[Leung and Shah, in: Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems, Rosoff, M, Ed, 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215]). 마이크로에멀전은 통상적으로, 오일, 물, 계면활성제, 공계면활성제 및 전해질을 포함하는 3 내지 5종의 구성성분의 조합을 통해, 제조된다. 마이크로에멀전이 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 유형인지의 여부는 사용된 오일 및 계면활성제의 특성 및, 계면활성제 분자의 극성 헤드 및 탄화수소 꼬리의 구조 및 기하학적인 패키징에 의존한다(문헌[Schott, in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton, Pa, 1985, p 271]).

[0651] 상 다이어그램(phase diagram)을 활용한 현상학적 접근법이 광범위하게 연구되어 왔으며, 마이크로에멀전의 제형화 방법에 대한 방대한 지식을 당업자에게 제공하였다(예를 들어, 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV, Popovich NG, and Ansel HC, 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed), New York, NY]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 245]; 문헌[Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds), 1988, Marcel Dekker, Inc, New York, NY, volume 1, p 335] 참조). 종래의 에멀전에 비해, 마이크로에멀전은, 자발적으로 형성되는 열역학적으로 안정한 소적의 제형시, 수 불용성 약제가 가용화되는 이점을 제공한다.

[0652] 마이크로에멀전의 제조에 사용되는 계면활성제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트(ML310), 테트라글리세롤 모노올리에이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올리에이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올리에이트(PO500), 데카글리세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글리세롤 모노올리에이트(MO750), 데카글리세롤 세퀴올리에이트(SO750), 데카글리세롤 데카올리에이트(DA0750)가 단독 또는 공계면활성제와 조합하여 포함된다. 공계면활성제, 일반적으로 단쇄 알코올, 예를 들어 에탄올, 1-프로판올 및 1-부탄올은, 계면활성제 분자들 사이에 생성된 빈 공간으로 인해, 계면활성제 필름을 투과하고, 그 결과, 결함이 있는 필름이 생성됨으로써, 계면 유동성을 증가시키는 작용을 한다. 그러나, 마이크로에멀전은 공계면활성제를 사용함이 없이 제조될 수 있으며, 무알코올 자가-유화 마이크로에멀전 시스템이 당업계에 공지되어 있다. 수상은 전형적으로는, 이에 제한되는 것은 아니나, 물, 약제 수용액, 글리세롤, PEG300, PEG400, 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜 유도체일 수 있다. 유상에는, 이에 제한되는 것은 아니나, Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, 지방산 에스테르, 중간 사슬(C8-C12) 모노, 디, 및 트리-글리세리드, 폴리옥시에틸화 글리세릴 지방산 에스테르, 지방 알코올, 폴리글리콜화 글리세리드, 포화 폴리글리콜화 C8-C10 글리세리드, 식물성유 및 규소수지유가 포함될 수 있다.

[0653] 마이크로에멀전은 약제 가용화 및 약제 흡수의 향상의 관점에서 특히 관심을 받고 있다. 펩티드를 비롯하여, 약제의 경구적 생물학적 이용 가능성을 향상시키기 위한 지질 기반 마이크로에멀전(o/w 및 w/o 둘 모두)이 제안되었다(예컨대 문헌[미국 특허 제6,191,105호; 제7,063,860호; 제7,070,802호; 제7,157,099호; 문헌[Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390]; 문헌[Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205] 참조). 마이크로에멀전은 약제 가용화의 개선, 효소적 가수분해로부터의 약제의 보호, 막 유동성 및 침투성에서 계면활성제-유도 변경으로 인한 약제 흡수의 가능한 향상, 제조의 용이성, 고체 투여 형태의 경구 투여 용이성, 임상 효과의 개선 및 독성의 감소의 이점을 제공한다(예컨대 문헌[미국 특허 제6,191,105호; 제7,063,860호; 제7,070,802호; 제7,157,099호; 문헌[Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385]; 문헌[Ho et al., J Pharm Sci, 1996, 85, 138-143] 참조). 종종, 마이크로에멀전은, 주위 온도에서 그 구성성분이 함께 적용되는 경우, 자발적으로 형성될 수 있다. 이는, 열불안정성 약제, 펩티드 또는 iRNA의 제형시, 특히 유리할 수 있다. 마이크로에멀전은 또한, 화장품 및 약제학적 적용의 양 분야에서, 활성 구성성분의 경피 전달에 효과적이었다. 본 발명의 마이크로에멀전 조성물 및 제형은, iRNA 및 핵산의 국소 세포성 섭취를 개선시킬뿐만 아니라, 위장관으로부터 iRNA 및 핵산의 전신 흡수의 증가를 촉진할 것으로 예측된다.

[0654] 본 발명의 마이크로에멀전은 또한, 제형의 특성을 개선시키고, 본 발명의 iRNA 및 핵산의 흡수를 향상시키기 위해, 추가적 구성성분 및 첨가제, 예를 들어 소르비탄 모노스테아레이트(Grill 3), 라브라솔(Labrasol), 및 투과성 향상제를 포함할 수 있다. 본 발명의 마이크로에멀전에서 사용되는 투과성 향상제는 5종의 광범위한 범주-

-계면활성제, 지방산, 담즙산 염, 킬레이트화제 및 비킬레이트화 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92]). 각각의 이들 종류는 상기에서 논의되었다.

[0655] *iii. 마이크로입자*

[0656] 본 발명의 iRNA 제제는 입자, 예컨대 마이크로입자로 혼입될 수 있다. 마이크로입자는 분무-건조에 의해 생성될 수 있으나, 동결 건조, 증발, 유동층 건조, 진공 건조 또는 이들 기술의 조합을 비롯한 기타 방법에 의해서도, 생성될 수 있다.

[0657] *iv. 투과성 향상제*

[0658] 일 구현예에서, 본 발명에서는, 동물의 피부에 핵산, 특히 iRNA를 효과적으로 전달하기 위해, 다양한 투과성 향상제가 사용된다. 대부분의 약제는 이온 및 비이온의 양자 형태로 용액 내에 존재한다. 그러나 일반적으로 단지 지질 용해성 또는 친유성 약제만이 세포막을 용이하게 통과한다. 통과해야 하는 막을 투과성 향상제로 처리한 경우, 심지어 비친유성 약제가 세포막을 통과할 수 있다는 것이 발견되었다. 세포막을 통과한 비친유성 약제의 확산을 지원하는 것에 더하여, 투과성 향상제는 또한 친유성 약제의 투과성을 향상시킨다.

[0659] 투과성 향상제는 5종의 광범위한 범주, 즉, 계면활성제, 지방산, 담즙산 염, 킬레이트화제 및 비킬레이트화 비계면활성제 중 하나에 속하는 것으로 분류될 수 있다(예를 들어, 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p92] 참조). 상기에서 언급된 투과성 향상제의 각 종류들은 하기에 더 상세히 개시된다.

[0660] 계면활성제(또는 "표면 활성제")는, 수용액에 용해되는 경우, 용액의 표면 장력 또는, 수용액과 또 다른 액체 사이의 계면 장력을 감소시켜, 점막을 통한 iRNA의 흡수의 향상이 초래되는 화학적 성분이다. 담즙산 염 및 지방산에 더하여, 이들 투과성 향상제에는, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌-20-세틸 에테르(예컨대 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p92] 참조); 및 수소를 플루오르로 치환한 화합물 에멀전, 예를 들어 FC-43(문헌[Takahashi et al., J Pharm Pharmacol, 1988, 40, 252])이 포함된다.

[0661] 투과성 향상제로서 작용하는 다양한 지방산 및 이들의 유도체에는, 예를 들어, 올레산, 라우르산, 카프르산(n-데카노산), 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 디카프레이트, 트리카프레이트, 모노올레인(1-모노올레오일-rac-글리세롤), 디라우린, 카프릴산, 아라키돈산, 글리세롤 1-모노카프레이트, 1-도데실아자 사이클로헥탄-2-온, 아실카르니틴, 아실콜린, 그의 C1-20 알킬 에스테르(예컨대 메틸, 이소프로필 및 t-부틸), 및 그의 모노 및 디글리세리드(즉, 올리에이트, 라우레이트, 카프레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 리놀리에이트 등)이 포함된다(예컨대 문헌[Touitou, E, et al. Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p92]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[El Hariri et al., J Pharm Pharmacol, 1992, 44, 651-654] 참조).

[0662] 담즙의 생리학적 역할에는 지질 및 지용성 비타민의 분산 및 흡수의 촉진에 포함된다(예컨대 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Brunton, Chapter 38 in: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed, Hardman et al. Eds, McGraw-Hill, New York, 1996, pp 934-935] 참조). 다양한 천연 담즙산 염 및 이들의 합성 유도체는 투과성 향상제로서 작용한다. 따라서, 용어 "담즙산염"에는 그의 임의의 합성 유도체뿐만 아니라, 담즙의 임의의 천연 발생 구성성분이 포함된다. 적절한 담즙산 염에는, 예를 들면, 콜산(또는, 그의 약제학적으로 허용 가능한 나트륨염, 소듐 콜레이트), 디하이드로콜산(소듐 디하이드로콜레이트), 데옥시콜산(소듐 데옥시콜레이트), 글루콜산(소듐 글루콜레이트), 글리콜산(소듐 글리콜레이트), 글리코데옥시콜산(소듐 글리코데옥시콜레이트), 타우로콜산(소듐 타우로콜레이트), 타우로데옥시콜산(소듐 타우로데옥시콜레이트), 케노데옥시콜산(소듐 케노데옥시콜레이트), 우르소데옥시콜산(UDCA), 소듐 타우로-24,25-디하이드로-푸시테이트(STDHF), 소듐 글리코디하이드로푸시테이트 및 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르(POE)가 포함된다(예컨대 문헌[Malmsten, M Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]; 문헌[Swinyard, Chapter 39 In: Remington's

Pharmaceutical Sciences, 18th Ed, Gennaro, ed, Mack Publishing Co, Easton, Pa, 1990, pages 782-783]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[Yamamoto et al., J Pharm Exp Ther, 1992, 263, 25]; 문헌[Yamashita et al., J Pharm Sci, 1990, 79, 579-583] 참조).

[0663] 본 발명과 관련하여 사용되는 바와 같은 킬레이트화제는, 금속 이온과 복합체를 형성함으로써, 용액으로부터 금속 이온을 제거하여, 점막을 통한 iRNA의 흡수의 향상을 초래하는 화합물로 정의될 수 있다. 본 발명에서 투과성 향상제로서 그 용도와 관련하여, 킬레이트화제는, 대부분 특성화되어 있는 DNA 뉴클레아제가 촉매작용을 위해, 2가 금속 이온을 필요로 하며, 따라서 킬레이트화제에 의해 억제되므로, 또한, DNase 억제제로서 작용하는 추가 이점을 가진다(Jarrett, J. Chromatogr., 1993, 618, 315-339). 적절한 킬레이트화제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 디소듐 에틸렌디아민테트라아세트레이트(EDTA), 시트르산, 살리실레이트(예컨대 소듐 살리실레이트, 5-메톡시살리실레이트 및 호모바닐레이트), 콜라겐의 N-아실 유도체, 라우레스-9 및 베타-디케톤의 N-아미노 아실 유도체(엔아민)가 포함된다(예컨대 문헌[Katdare, A et al., Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006]; 문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]; 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33]; 문헌[Buur et al., J Control Rel, 1990, 14, 43-51] 참조).

[0664] 본 명세서에서 사용되는 비킬레이트화 비계면활성제 투과성 향상 화합물은, 킬레이트화제로서 또는 계면활성제로서 현저하지 않은 활성이 입증되었으나, 그럼에도 불구하고, 소화관 점막을 통한 iRNA의 흡수를 향상시키는 화합물로 정의될 수 있다(예컨대 문헌[Muranishi, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33] 참조). 이러한 종류의 투과성 향상제에는, 예를 들어, 불포화 사이클릭 요소, 1-알킬- 및 1-알케닐아자사이클로-알칸온 유도체(문헌[Lee et al., Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, page 92]); 및 비스테로이드성 항염증제, 예를 들어 디클로페낙 소듐, 인도메타신 및 페닐부타존(문헌[Yamashita et al., J. Pharm. Pharmacol., 1987, 39, 621-626])이 포함된다.

[0665] 세포 수준에서 iRNA의 흡수를 향상시키는 제제가 또한 본 발명의 기타 약제학적 조성물에 첨가될 수 있다. 예를 들면, 양이온 지질, 예를 들어 리포펙틴(Junichi 등, 미국 특허 제5,705,188호), 양이온 글리세롤 유도체, 및 폴리양이온 분자, 예를 들어 폴리아민(Lollo 등, PCT 출원 WO 97/30731)이 또한 dsRNA의 세포성 섭취를 향상시키는 것으로 알려져 있다. 상업적으로 입수할 수 있는 트랜스펙션 시약의 예에는, 예를 들면, 다른 것들 중에서, Lipofectamine™(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), Lipofectamine 2000™(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), 293fectin™(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), Cellfectin™(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), DMRIE-C™(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), FreeStyle™ MAX(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), Lipofectamine™ 2000 CD(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), Lipofectamine™(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), iRNA MAX(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), Oligofectamine™(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), Optifect™(인비트로젠; 캘리포니아, 칼스배드), X-tremeGENE Q2 트랜스펙션 시약(Roche; Grenzacherstrasse, 스위스), DOTAP 리포솜 트랜스펙션 시약(Grenzacherstrasse, 스위스), DOSPER 리포솜 트랜스펙션 시약(Grenzacherstrasse, 스위스), 또는 Eugene(Grenzacherstrasse, 스위스), Transfectam® 시약(Promega; 위스콘신, 마디슨), TransFast™ 트랜스펙션 시약(Promega; 위스콘신, 마디슨), Tfx™-20 시약(Promega; 위스콘신, 마디슨), Tfx™-50 시약(Promega; 위스콘신, 마디슨), DreamFect™(OZ Biosciences; Marseille, 프랑스), EcoTransfect(OZ Biosciences; Marseille, 프랑스), TransPass^a D1 트랜스펙션 시약(New England Biolabs; Ipswich, MA, 미국), LyoVec™/LipoGen™(Invitrogen; 미국 캘리포니아 산디에고), PerFectin 트랜스펙션 시약(Genlantis; 미국 캘리포니아 산디에고), NeuroPORTER 트랜스펙션 시약(Genlantis; 미국 캘리포니아 산디에고), GenePORTER 트랜스펙션 시약(Genlantis; 미국 캘리포니아 산디에고), GenePORTER 2 트랜스펙션 시약(Genlantis; 미국 캘리포니아 산디에고), Cytofectin 트랜스펙션 시약(Genlantis; 미국 캘리포니아 산디에고), BaculoPORTER 트랜스펙션 시약(Genlantis; 미국 캘리포니아 산디에고), TroganPORTER™ 트랜스펙션 시약(Genlantis; 미국 캘리포니아 산디에고), RiboFect(Bioline; 미국 메사추세츠 타운톤), PlasFect(Bioline; 미국 메사추세츠 타운톤), UniFECTOR(B-Bridge International; 미국 캘리포니아 마운테인 뷰우), SureFECTOR(B-Bridge International; 미국 캘리포니아 마운테인 뷰우), 또는 HiFect™(B-가코 국제, Mountain View, CA, 미국)이 포함된다.

[0666] 투여 핵산의 투과성을 향상시키기 위해, 글리콜, 예를 들어 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜, 피콜, 예를 들어 2-피콜, 아존 및 테르펜, 리모넨 및 멘톤을 비롯한 기타 제제가 사용될 수 있다.

[0667] v. 담체

- [0668] 본 발명의 특정 조성물은 또한 제형 중에 담체 화합물을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 "담체 화합물" 또는 "담체"라 함은 핵산 또는 그의 유사체를 지칭할 수 있으며, 이것은 비활성(즉, 그 자체로 생물학적 활성을 갖지 않음)이지만, 예를 들면, 생물학적으로 활성인 핵산을 분해하거나 또는 순환으로부터 생물학적 활성인 핵산을 제거하는 것을 촉진함으로써, 생물학적 활성을 갖는 핵산의 생물학적 이용가능성을 감소시키는 생체내 프로세스에 의해, 핵산으로 인식된다. 핵산과 담체 화합물의 동시 투여는, 즉 전형적으로 후자의 물질이 과잉인 것은, 아마도 공통의 수용체에 대하여 담체 화합물과 핵산 사이의 경쟁에 기인하여, 간, 신장 또는 다른 체외 순환 레저보아(extracirculatory reservoirs)에서 회수되는 핵산의 양의 실질적인 감소를 초래할 수 있다. 예를 들면, 간장 조직에서의 부분적인 포스포로티오에이트 dsRNA의 회수는 폴리이노신산, 텍스트란 설페이트, 폴리티티드산 또는 4-아세트아미도-4'이소티오시아노-스틸벤-2,2'-디설폰산과 동시투여되는 경우체 감소될 수 있다(문헌[Miyao et al., DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121]; 문헌[Takakura et al., DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183]).
- [0669] vi. 부형제
- [0670] 담체 화합물과는 대조적으로, "약제학적 담체" 또는 "부형제"는 약제학적으로 허용 가능한 용매, 현탁제 또는, 하나 이상의 핵산을 동물에 전달하기 위한 임의의 기타 약리학적 비활성인 비히클이다. 부형제는 액체 또는 고체일 수 있으며, 핵산과 소정의 약제학적 조성물의 다른 성분이 조합되는 경우, 원하는 벌크, 점조도 등이 제공되도록 고려하여 계획된 투여 방식으로 선택될 수 있다. 대표적인 약제학적 담체로서는, 이에 제한되는 것은 아니나, 결합제(예컨대 미리 젤라틴화한 옥수수 전분(maize starch), 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 등); 충전제(예컨대 락토오스 및 기타 당류, 미세결정성 셀룰로오스, 펙틴, 젤라틴, 칼슘 설페이트, 에틸 셀룰로오스, 폴리아크릴레이트 또는 칼슘 수소 포스페이트 등); 윤활제(예컨대 스테아르산 마그네슘, 활석, 이산화규소, 콜로이드성 이산화 규소, 스테아르산, 스테아린산 금속염, 수소화 식물성유, 옥수수 전분(corn starch), 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산 나트륨, 아세트산 나트륨 등); 붕해제(예컨대 전분, 소듐 전분 글리콜레이트 등); 및 습윤제(예컨대 소듐 라우릴 설페이트 등)가 포함된다.
- [0671] 핵산과 유해하게 반응하지 않는, 비경구 이외의 투여에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제가 또한 본 발명의 조성물을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 적절한 약제학적으로 허용 가능한 담체에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산 마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등이 포함된다.
- [0672] 핵산의 국소 투여를 위한 제형에는 살균 및 비살균 수용액, 알코올과 같은 통상적 용매의 비수용액 또는, 액체 또는 고체 오일 베이스의 핵산 용액이 포함될 수 있다. 상기 용액에는 또한 완충액, 희석제 및 기타 적절한 첨가제가 포함될 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비경구 이외의 투여에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 부형제가 사용될 수 있다.
- [0673] 적절한 약제학적으로 허용 가능한 부형제에는, 이에 제한되는 것은 아니나, 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스, 아밀로오스, 스테아르산 마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등이 포함된다.
- [0674] vii. 기타 성분
- [0675] 본 발명의 조성물은, 약제학적 조성물에서 종래 발견되는 기타 부가 성분을 당업계에 확립된 사용 수준에서 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 상기 조성물은, 예를 들면, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 항염증제와 같은 화합성인 추가의 약학적 활성 제제를 포함할 수 있거나, 또는, 염료, 향미제, 보존제, 항산화제, 불투명화제(opacifier), 증점제 및 안정화제와 같이, 본 발명의 조성물의 다양한 투여 형태의 물리적 제형에 유용한 추가적 제제를 포함할 수 있다. 그러나, 첨가시, 이러한 제제는, 본 발명의 조성물의 구성성분의 생물학적 활성을 과도하게 간섭해서는 안 된다. 상기 제형은 살균될 수 있으며, 바람직한 경우, 상기 제형의 핵산(들)과 유해하게 반응하지 않는 것으로서, 예컨대 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유효제, 삼투압에 영향을 주기 위한 염, 완충액, 착색제, 향미 및/또는 방향 물질 등과 같은 보조제와 혼합될 수 있다.
- [0676] 수성 현탁액은, 예를 들면, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 비롯한 것으로서, 현탁액의 점성을 증가시키는 제제를 포함할 수 있다. 상기 현탁액은 또한 안정화제를 포함할 수 있다.
- [0677] 일부 구현예에서, 본 발명에서 특성화되는 약제학적 조성물은 (a) 하나 이상의 iRNA 화합물 및 (b) 비-iRNA 메커니즘에 의해 기능하고, HDV 감염을 치료하는데 유용한 하나 이상의 제제를 포함한다. 그러한 제제의 예는 바이러스 복제를 방해함으로써 HDV 및/또는 HBV를 억제하거나 파괴하는 것을 목표로 하는 항바이러스제; 및 인간

면역계가 바이러스에 대한 방어를 시작하는 것을 돕는 것을 목표로 하는 면역 조절제를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 대조적으로, 면역 조절제, 예를 들어, 바이러스 및 바이러스 항원의 발현 증진, 및 T-림프구 기능의 억제제를 유도하는 코르티코스테로이드 또는 아데닌 아라비노시드, 아시클로버 또는 디데옥시이노신은 만성 B형 간염 및/또는 만성 D형 간염의 치료에 유리하지 않다. 적합한 제제는 하기에 더욱 상세히 논의되어 있다.

[0678] 이러한 화합물의 독성 및 치료학적 효능은, 예컨대 LD50(집단 내 50%의 치사량) 및 ED50(집단 내 50%의 치료학적 유효량)의 측정을 위해, 세포 배양액 또는 실험 동물에서, 약제학적 표준 절차에 의해 측정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 투여량 비율이 치료 지수이며, 이는 비율 LD50/ED50으로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다.

[0679] 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간 사용을 위한 투여량 범위의 제형화에 이용될 수 있다. 본 발명의 특징을 이루는 조성물의 투여량은, 일반적으로, 독성이 거의 없거나 또는 전혀 없는 것으로서, ED50을 포함하는 범위의 순환 농도 내에 존재한다. 상기 투여량은 이용 투여 형태 및 사용 투여 경로에 따라, 이 범위 내에서 변화될 수 있다. 본 발명의 특징을 이루는 방법에 사용되는 임의의 화합물에서, 치료학적 유효량은 우선 세포 배양 분석으로부터 추산될 수 있다. 투여량은, 동물 모델에서, 화합물 또는, 필요에 따라, 세포 배양에서 측정된 바와 같은 IC50(즉, 증상의 절반-최대 억제(half-maximal inhibition)를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는, 표적 서열의 폴리펩티드 생성물의 순환 혈장 농도 범위가 달성(예컨대 감소된 농도의 폴리펩티드를 달성)되도록, 계산될 수 있다. 이러한 정보는, 인간에서 유용한 투여량을 더욱 정확하게 측정하는데 이용될 수 있다. 혈장 수준은, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0680] 상기에서 논의된 바와 같은 그의 투여법에 더하여, 본 발명의 특징을 이루는 iRNA는 HDV 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정의 치료에 효과적인 기타 공지 물질과 조합하여, 투여될 수 있다. 어쨌든, 투여 의사는, 본 명세서에서 개시되었거나 또는 당업계에 공지된 표준 효능 척도를 이용하여, 관찰 결과를 기반으로 한 iRNA의 투여량 및 투여 일정을 조정할 수 있다.

[0681] VII. 본 발명의 방법

[0682] 본 발명은 iRNA 제제를 포함하는 조성물 또는 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 벡터를 HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환, 장애 및/또는 병증을 갖거나, HDV-관련 질환, 장애 및/또는 병증(예를 들어, CHB)이 발생하는 경향이 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 및 예방 방법을 제공한다.

[0683] 본 발명의 방법은 HDV 감염을 갖는 대상체, 예를 들어, HDV 유전자 발현 및/또는 HDV 복제의 감소로 이익을 얻을 대상체를 치료하는데 유용하다. 일 양태에서, 본 발명은 HDV로 감염된 대상체에서의 B형 간염 바이러스 ccc DNA의 수준의 감소 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 HDV로 감염된 대상체에서의 HDV 항원, 예를 들어, HBsAg 및/또는 HBeAg의 수준의 감소 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 HDV로 감염된 대상체에서의 HDV의 바이러스 부하의 감소 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 HDV로 감염된 대상체에서의 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및/또는 아스파르트산염 아미노트랜스퍼라제(AST)의 수준의 감소 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 HDV로 감염된 대상체에서의 항-HDV 항체의 수준의 증가 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 HDV 감염을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 HDV-관련 질환, 예를 들어, 급성 D형 간염; B형 간염 바이러스 감염, 급성 B형 간염, 급성 전격 D형 간염; 만성 D형 간염; 간 섬유증; 말기 간 질환; 간세포 암종을 갖는 대상체의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 치료 방법(및 용도)은 치료적 유효량의, HDV 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제 또는 HDV 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물 또는 HDV 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 본 발명의 벡터를 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0684] 일 양태에서, 본 발명은 HDV 감염을 갖는 대상체에서의 적어도 하나의 증상의 예방 방법을 제공한다.

[0685] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어, HDV 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체를 치료하기 위한 치료적 유효량의 본 발명의 iRNA 제제의 용도를 제공한다.

[0686] 추가의 양태에서, 본 발명은 대상체, 예를 들어, HDV 유전자 발현 및/또는 HDV 복제의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체, 예를 들어, HDV 유전자 발현, 예를 들어, HDV-관련 질환의 감소로 이익을 얻을 장애를 갖는 대상체의 치료용 약제의 제조에서의 HDV 유전자를 표적으로 하는 본 발명의 iRNA 제제, 예를 들어, dsRNA 또는 HDV 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제를 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0687] 다른 양태에서, 본 발명은 HDV 유전자 발현 및/또는 HDV 복제의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 장애를 앓고

있는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하기 위한 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA의 용도를 제공한다.

- [0688] 추가의 양태에서, 본 발명은 HDV 유전자 발현 및/또는 HDV 복제의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 장애, 예를 들어, HDV-관련 질환을 앓고 있는 대상체에서 적어도 하나의 증상을 예방하기 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 iRNA 제제의 용도를 제공한다.
- [0689] 일 구현예에서, HDV를 표적으로 하는 iRNA 제제는 dsRNA 제제가 대상체에게 투여되는 경우 예를 들어, 대상체의 세포, 조직, 혈액 또는 기타 조직 또는 유체에서 하나 이상의 HDV 유전자의 발현, HDV 항원 수준 및/또는 HDV 바이러스 부하 수준이 적어도 약 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%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 62%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 이상 감소되도록 HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환을 갖는 대상체에게 투여된다.
- [0690] 일 구현예에서, HDV를 표적으로 하는 iRNA 제제는 dsRNA 제제가 대상체에게 투여되는 경우 예를 들어, 대상체의 세포, 조직, 혈액 또는 기타 조직 또는 유체에서 항-HDV 항체의 수준이 적어도 약 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%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 62%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 적어도 약 99% 이상 증가되도록 HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환을 갖는 대상체에게 투여된다.
- [0691] 본 발명의 방법 및 용도는 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76 또는 약 80시간 동안 표적 HDV 유전자의 발현이 감소되도록 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 표적 HDV 유전자의 발현은 연장된 기간, 예를 들어, 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7일 이상, 예를 들어, 약 1주, 2주, 3주 또는 약 4주 이상 동안 감소된다.
- [0692] 본 발명의 방법 및 용도에 따른 dsRNA의 투여는 HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환을 갖는 환자에서 그러한 질환 또는 장애의 중증도, 증후, 증상 및/또는 마커의 감소를 초래할 수 있다. 이러한 맥락에서 "감소"는 그러한 수준의 통계적으로 유의미한 감소를 의미한다. 감소는 예를 들어, 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 약 100%일 수 있다.
- [0693] 예를 들어, 질환의 진행, 질환의 완화(remission), 증상의 중증도, 통증의 감소, 삶의 질, 치료 효과의 유지에 필요한 의약품의 투여량, 질환 마커의 수준 또는, 예방 대상 또는 치료되는 소정의 질환에 적절한 기타 임의의 측정 가능한 파라미터의 측정에 의해, 질환의 치료 또는 예방 효능을 평가할 수 있다. 이러한 파라미터 중 임의의 하나 또는 임의의 파라미터의 조합의 측정에 의한 치료 또는 예방 효능의 모니터링은 당업자의 능력 내일 것이다. 예를 들면, CHB의 치료 효능은, 예를 들어 바이러스 부하량 및 트랜스아미나제 수준의 주기적 모니터링에 의해, 평가할 수 있다. 초기 측정치와 이후 측정치의 비교에 의해, 의료진에, 치료가 효과적인지 여부에 대한 지표가 제공된다. 이러한 파라미터 중 임의의 하나 또는 임의의 파라미터의 조합의 측정에 의한 치료 또는 예방 효능의 모니터링은 당업자의 능력 내일 것이다. HDV를 표적으로 하는 iRNA 표적 또는 그의 약제학적 조성물의 투여와 관련하여, HDV 관련 질환"에 대해 효과적"이라는 것은, 임상적으로 적절한 방식의 투여가, 적어도 통계적으로 유의미한 비율의 환자에서, 증상의 개선, 치유, 질환의 완화, 생존 기간의 연장, 삶의 질의 개선, 또는, HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환 및 관련 원인의 치료에 능숙한 의료진에 의해, 일반적으로 긍정적인 것으로 인식되는 기타 효과와 같은 유리한 효과를 초래한다는 것을 나타낸다.
- [0694] 질환 상태의 하나 이상의 파라미터에서, 통계적으로 유의미한 개선이 존재하거나 또는, 그 외에는 예상되는 증상의 발생 또는 악화가 실패한 경우, 치료 또는 예방 효과는 명백하다. 예로서, 질환의 측정 가능한 파라미터의 적어도 10% 및 바람직하게는 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 초과에 우호적인 변화는 효과적인 치료의 지표일 수 있다. 또한, 당업계에 공지된 바와 같이, 소정 질환의 실험 동물 모델을 이용하여, 소정의 iRNA 약제 또는 상기 약제의 제형의 효능을 판단할 수 있다. 실험 동물 모델의 이용시, 마커 또는 증상의 통계적으로 유의미한 감소가 관찰되는 경우, 치료 효과가 명백하다.
- [0695] iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.01 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg,

0.15 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.55 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.65 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.9 mg/kg, 0.95 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.2 mg/kg, 2.3 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.5 mg/kg dsRNA, 2.6 mg/kg dsRNA, 2.7 mg/kg dsRNA, 2.8 mg/kg dsRNA, 2.9 mg/kg dsRNA, 3.0 mg/kg dsRNA, 3.1 mg/kg dsRNA, 3.2 mg/kg dsRNA, 3.3 mg/kg dsRNA, 3.4 mg/kg dsRNA, 3.5 mg/kg dsRNA, 3.6 mg/kg dsRNA, 3.7 mg/kg dsRNA, 3.8 mg/kg dsRNA, 3.9 mg/kg dsRNA, 4.0 mg/kg dsRNA, 4.1 mg/kg dsRNA, 4.2 mg/kg dsRNA, 4.3 mg/kg dsRNA, 4.4 mg/kg dsRNA, 4.5 mg/kg dsRNA, 4.6 mg/kg dsRNA, 4.7 mg/kg dsRNA, 4.8 mg/kg dsRNA, 4.9 mg/kg dsRNA, 5.0 mg/kg dsRNA, 5.1 mg/kg dsRNA, 5.2 mg/kg dsRNA, 5.3 mg/kg dsRNA, 5.4 mg/kg dsRNA, 5.5 mg/kg dsRNA, 5.6 mg/kg dsRNA, 5.7 mg/kg dsRNA, 5.8 mg/kg dsRNA, 5.9 mg/kg dsRNA, 6.0 mg/kg dsRNA, 6.1 mg/kg dsRNA, 6.2 mg/kg dsRNA, 6.3 mg/kg dsRNA, 6.4 mg/kg dsRNA, 6.5 mg/kg dsRNA, 6.6 mg/kg dsRNA, 6.7 mg/kg dsRNA, 6.8 mg/kg dsRNA, 6.9 mg/kg dsRNA, 7.0 mg/kg dsRNA, 7.1 mg/kg dsRNA, 7.2 mg/kg dsRNA, 7.3 mg/kg dsRNA, 7.4 mg/kg dsRNA, 7.5 mg/kg dsRNA, 7.6 mg/kg dsRNA, 7.7 mg/kg dsRNA, 7.8 mg/kg dsRNA, 7.9 mg/kg dsRNA, 8.0 mg/kg dsRNA, 8.1 mg/kg dsRNA, 8.2 mg/kg dsRNA, 8.3 mg/kg dsRNA, 8.4 mg/kg dsRNA, 8.5 mg/kg dsRNA, 8.6 mg/kg dsRNA, 8.7 mg/kg dsRNA, 8.8 mg/kg dsRNA, 8.9 mg/kg dsRNA, 9.0 mg/kg dsRNA, 9.1 mg/kg dsRNA, 9.2 mg/kg dsRNA, 9.3 mg/kg dsRNA, 9.4 mg/kg dsRNA, 9.5 mg/kg dsRNA, 9.6 mg/kg dsRNA, 9.7 mg/kg dsRNA, 9.8 mg/kg dsRNA, 9.9 mg/kg dsRNA, 9.0 mg/kg dsRNA, 10 mg/kg dsRNA, 15 mg/kg dsRNA, 20 mg/kg dsRNA, 25 mg/kg dsRNA, 30 mg/kg dsRNA, 35 mg/kg dsRNA, 40 mg/kg dsRNA, 45 mg/kg dsRNA, 또는 약 50 mg/kg dsRNA이 대상체에 투여될 수 있다. 전술된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부로 간주된다.

[0696] 특정 구현예에서, 예를 들면, 본 발명의 조성물에, 본 명세서에서 개시된 바와 같은 dsRNA 및 지질이 포함되는 경우, iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 1.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg, 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 3 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 3.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 4.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 6.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 7.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 8.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 9 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 9.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이 대상체에 투여될 수 있다. 전술된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부로 간주된다.

[0697] 예를 들면, dsRNA는 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 또는 약 10 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다. 전술된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부로 간주된다.

[0698] 다른 구현예에서, 예를 들면, 본 발명의 조성물에, 본 명세서에서 개시된 바와 같은 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민이 포함되는 경우, iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/kg, 약 0.25 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 내지 약 50 mg/kg, 약 0.75 내지 약 50 mg/kg, 약 1 내지 약 50 mg/kg, 약 1.5 내지 약 50 mg/kg, 약 2 내지 약 50 mg/kg, 약 2.5 내지 약 50 mg/kg, 약 3 내지 약 50 mg/kg, 약 3.5 내지 약 50 mg/kg, 약 4 내지 약 50 mg/kg, 약 4.5 내지 약 50 mg/kg, 약 5 내지 약 50 mg/kg, 약 7.5 내지 약 50 mg/kg, 약 10 내지 약 50 mg/kg, 약 15 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 20 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 25 내지 약 50 mg/kg, 약 30 내지 약 50 mg/kg, 약 35 내지 약 50 mg/kg, 약 40 내지 약 50 mg/kg, 약 45 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 내지 약 45 mg/kg, 약 0.25 내지 약 45 mg/kg, 약 0.5 내지 약 45 mg/kg, 약 0.75 내지 약 45 mg/kg, 약 1 내지 약 45 mg/kg, 약 1.5 내지 약 45 mg/kg, 약 2 내지 약 45 mg/kg, 약 2.5 내지 약 45 mg/kg, 약 3 내지 약 45 mg/kg, 약 3.5 내지 약 45 mg/kg, 약 4 내지 약 45 mg/kg, 약 4.5 내지 약 45 mg/kg,

약 5 내지 약 45 mg/kg, 약 7.5 내지 약 45 mg/kg, 약 10 내지 약 45 mg/kg, 약 15 내지 약 45 mg/kg, 약 20 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 25 내지 약 45 mg/kg, 약 30 내지 약 45 mg/kg, 약 35 내지 약 45 mg/kg, 약 40 내지 약 45 mg/kg, 약 0.1 내지 약 40 mg/kg, 약 0.25 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 내지 약 40 mg/kg, 약 0.75 내지 약 40 mg/kg, 약 1 내지 약 40 mg/kg, 약 1.5 내지 약 40 mg/kg, 약 2 내지 약 40 mg/kg, 약 2.5 내지 약 40 mg/kg, 약 3 내지 약 40 mg/kg, 약 3.5 내지 약 40 mg/kg, 약 4 내지 약 40 mg/kg, 약 4.5 내지 약 40 mg/kg, 약 5 내지 약 40 mg/kg, 약 7.5 내지 약 40 mg/kg, 약 10 내지 약 40 mg/kg, 약 15 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 20 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 25 내지 약 40 mg/kg, 약 30 내지 약 40 mg/kg, 약 35 내지 약 40 mg/kg, 약 0.1 내지 약 30 mg/kg, 약 0.25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.5 내지 약 30 mg/kg, 약 0.75 내지 약 30 mg/kg, 약 1 내지 약 30 mg/kg, 약 1.5 내지 약 30 mg/kg, 약 2 내지 약 30 mg/kg, 약 2.5 내지 약 30 mg/kg, 약 3 내지 약 30 mg/kg, 약 3.5 내지 약 30 mg/kg, 약 4 내지 약 30 mg/kg, 약 4.5 내지 약 30 mg/kg, 약 5 내지 약 30 mg/kg, 약 7.5 내지 약 30 mg/kg, 약 10 내지 약 30 mg/kg, 약 15 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 20 내지 약 30 mg/kg, 약 25 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 내지 약 20 mg/kg, 약 0.25 내지 약 20 mg/kg, 약 0.5 내지 약 20 mg/kg, 약 0.75 내지 약 20 mg/kg, 약 1 내지 약 20 mg/kg, 약 1.5 내지 약 20 mg/kg, 약 2 내지 약 20 mg/kg, 약 2.5 내지 약 20 mg/kg, 약 3 내지 약 20 mg/kg, 약 3.5 내지 약 20 mg/kg, 약 4 내지 약 20 mg/kg, 약 4.5 내지 약 20 mg/kg, 약 5 내지 약 20 mg/kg, 약 7.5 내지 약 20 mg/kg, 약 10 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 15 내지 약 20 mg/kg의 투여량이 대상체에 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물에는, 본 명세서에서 개시된 바와 같은 dsRNA 및 N-아세틸갈락토사민이 포함되는 경우, 약 10 내지 약 30 mg/kg의 dsRNA의 치료량이 대상체에 투여될 수 있다. 전술된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부로 간주된다.

[0699]

예를 들면, iRNA의 치료량, 예를 들어 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 31, 32, 33, 34, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 약 50 mg/kg이 대상체에 투여될 수 있다. 전술된 범위 및 길이의 중간 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부로 간주된다.

[0700]

본 발명의 특정 구현예에서, 예를 들면, 이중-가닥 RNAi 제제가 제제의 절단 부위에 또는 절단 부위 부근에 이러한 하나의 모티프, 6개의 포스포로티오에이트 결합 및 리간드를 포함하는 변형(예를 들면, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 하나 이상의 모티프)을 포함하는 경우, 이러한 제제는 약 0.01 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.01 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.02 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.03 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.03 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.04 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg, 약 0.04 mg/kg 내지 약 0.06 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.4 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.3 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.2 mg/kg, 약 0.05 내지 약 0.1 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.09 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.08 mg/kg 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.07 mg/kg의 용량으로 투여된다. 상기 인용된 값 및 범위의 중간 값 및 범위도 본 발명의 부분으로 의도되며, 예를 들어, RNAi 제제는 약 0.015 mg/kg 내지 약 0.45 mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0701]

예를 들어, RNAi 제제, 예를 들어, 약제학적 조성물에서 RNAi 제제는 약 0.01 mg/kg, 0.0125 mg/kg, 0.015 mg/kg, 0.0175 mg/kg, 0.02 mg/kg, 0.0225 mg/kg, 0.025 mg/kg, 0.0275 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.0325 mg/kg, 0.035

mg/kg, 0.0375 mg/kg, 0.04 mg/kg, 0.0425 mg/kg, 0.045 mg/kg, 0.0475 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.0525 mg/kg, 0.055 mg/kg, 0.0575 mg/kg, 0.06 mg/kg, 0.0625 mg/kg, 0.065 mg/kg, 0.0675 mg/kg, 0.07 mg/kg, 0.0725 mg/kg, 0.075 mg/kg, 0.0775 mg/kg, 0.08 mg/kg, 0.0825 mg/kg, 0.085 mg/kg, 0.0875 mg/kg, 0.09 mg/kg, 0.0925 mg/kg, 0.095 mg/kg, 0.0975 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.125 mg/kg, 0.15 mg/kg, 0.175 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.225 mg/kg, 0.25 mg/kg, 0.275 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.325 mg/kg, 0.35 mg/kg, 0.375 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.425 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.475 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 상기 인용된 값의 중간 값도 본 발명의 부분으로 의도된다.

[0702] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 약 100 mg 내지 약 900 mg, 예를 들어, 약 100 mg 내지 약 850 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 750 mg, 약 100 mg 내지 약 700 mg, 약 100 mg 내지 약 650 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 550 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 850 mg, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 750 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 200 mg 내지 약 650 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 200 mg 내지 약 550 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 850 mg, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 약 300 mg 내지 약 750 mg, 약 300 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 650 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 약 300 mg 내지 약 550 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 850 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg 내지 약 750 mg, 약 400 mg 내지 약 700 mg, 약 400 mg 내지 약 650 mg, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 약 400 mg 내지 약 550 mg 또는 약 400 mg 내지 약 500 mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0703] 일부 구현예에서, RNAi 제제는 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 525 mg, 약 550 mg, 약 575 mg, 약 600 mg, 약 625 mg, 약 650 mg, 약 675 mg, 약 700 mg, 약 725 mg, 약 750 mg, 약 775 mg, 약 800 mg, 약 825 mg, 약 850 mg, 약 875 mg 또는 약 900 mg의 고정 용량으로 투여된다.

[0704] iRNA는 일정 시간, 예를 들어 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 약 25분의 시간 동안, 정맥 내 주입에 의해, 투여될 수 있다. 정기적 체계로, 예를 들어, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월 또는 그 초과 기간 동안, 매주, 격주(즉, 2주마다)로 반복 투여될 수 있다. 초기 치료 섭생 후, 치료는 감소된 횟수 체계로 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안의 매주 또는 격주 투여 후, 6개월 또는 1년 또는 그 초과 기간 동안, 월 1회 반복 투여될 수 있다.

[0705] iRNA의 투여는, 예를 들어, 환자의 세포, 조직, 혈액, 소변 또는 다른 구획에서, 혈청 및/또는 간 HDV DNA의 존재, 혈청 및/또는 간 HDV 항원의 존재를 적어도 약 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%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 적어도 약 99% 또는 그 초과로, 예를 들어, 분석의 검출 수준 미만까지 감소시킬 수 있다.

[0706] 최대 투여량의 iRNA가 투여되기 전에, 더 소량의 투여량, 예를 들어 5% 투입량이 환자에 투여될 수 있고, 알레르기 반응과 같은 부작용에 대해 모니터링될 수 있다. 또 다른 실시예에서, 환자는, 사이토카인(예컨대 TNF-알파 또는 INF-알파) 수준의 증가와 같은 원치 않는 면역 자극 효과에 대해, 모니터링될 수 있다.

[0707] HDV의 치료 방법은 당업계에 알려져 있는 임의의 방법을 사용하는 HBV의 치료를 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, HBV의 치료 방법은 iRNA 화합물, 예를 들어, 본원에 제공되는 HBV 유전자를 표적으로 하는 iRNA 제제의 투여를 포함한다.

[0708] HDV 발현에 대한 억제 효과로 인해, 본 발명에 따른 조성물 또는 그로부터 제조된 약제학적 조성물은 삶의 질을 향상시킬 수 있다.

[0709] 본 발명의 iRNA는, 변형 또는 비변형된 iRNA 제제가 "유리 iRNA"로서, 수성 용매 또는 적절한 완충 용매에 직접 현탁된 "네이키드(naked)" 형태로 투여될 수 있다. 유리 iRNA는 약제학적 조성물의 부재 하에 투여된다. 유리 iRNA는 적절한 완충 용액 내에 존재할 수 있다. 상기 완충 용액은 아세트이트, 시트레이트, 프롤라민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 완충 용액은 인산염 완충 식염수(PBS)이다. iRNA를 포함하는 완충 용액의 pH 및 삼투압농도는, 대상체에 투여되기에 적절한 것으로 조정될 수 있다.

- [0710] 대안적으로, 본 발명의 iRNA는 약제학적 조성물, 예를 들어 dsRNA 리포솜 제형으로 투여될 수 있다.
- [0711] HDV 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체이다.
- [0712] HDV 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체의 치료는 치료적 및 예방적 처치를 포함한다.
- [0713] 본 발명은 다른 약제 및/또는 다른 치료 방법, 예를 들어, 알려져 있는 약제 및/또는 알려져 있는 치료 방법, 예를 들어, 이들 장애를 치료하기 위해 현재 사용되는 것들과 병용하여, HDV 유전자 발현의 감소 및/또는 억제로 이익을 얻을 대상체, 예를 들어, HDV-관련 질환을 갖는 대상체를 치료하기 위한, 방법 및 iRNA 제제 또는 그 의 약제학적 조성물의 용도를 추가로 제공한다.
- [0714] 예를 들어, HDV를 표적으로 하는 제1 RNAi 제제 또는 제1 및 제2 RNAi 제제가 투여된 대상체에는 HBV를 표적으로 하는 하나 이상의 iRNA 제제 및/또는 비-iRNA 메커니즘에 의해 기능하고, HBV 및/또는 HDV 감염의 치료에 유용한 하나 이상의 제제가 추가로 투여될 수 있다. 예시적인 제제는 예를 들어, T-세포 헬퍼 활성의 증진, B 림프구의 성숙, T-세포 억제제의 억제 및 HLA I형 발현의 증진에 의해 면역계를 자극시키는 면역 조절제를 포함한다. 적합한 면역 조절제는 항바이러스, 면역조절 및 항증식 효과를 포함하는 다양한 특성을 갖는 인터페론을 포함한다.
- [0715] 예를 들어, 만성 B형 간염을 위한 현재의 치료는 인터페론 요법이다. 인터페론 요법은 적어도 6개월 동안 HBV 감염, 상승된 간 효소(AST 및 ALT) 및 그들의 혈 중에 활발히 분열하는 바이러스(HBeAg 및/또는 HBV DNA 양성 시험)가 문서화된 대상체에게 시행된다. 인터페론- α 요법은 만성 B형 간염, 간 효소의 정상화 및 활성 감염에 대한 3개의 마커(HBeAg, HBV DNA 및 HBsAg)의 소실이 있는 대상체의 35%에서 장기간 지속되는 질환의 관해를 생성한다. 급성 HBV 감염, 말기 간경화증 또는 기타 주요 의학적 문제가 있는 대상체는 전형적으로 인터페론으로 치료되지 않는다.
- [0716] 또한, HBV-관련 간경화증이 있는 환자에 대한 인터페론 요법은 특히 더 많은 양의 혈청 HBV DNA가 있는 환자에서 간세포 암종(HCC) 비율을 유의미하게 감소시킨다. HBeAg-양성 대상성 간경화증이 있는 환자에서, 인터페론 요법 후의 바이러스학적 및 생화학적 관해는 생존 개선과 관련이 있다. 만성 HBV 감염이 있는 환자에서, 인터페론- α 로의 처리 후의 HBeAg의 제거는 개선된 임상적 결과와 관련이 있다.
- [0717] 치료법의 표준 기간은 16주로 여겨진다. 표준 섭생법의 마지막에 낮은 수준의 바이러스 복제를 나타내는 환자는 연장된 치료로 가장 큰 이익을 얻는다.
- [0718] 따라서, 일부 구현예에서, 하나 이상의 HDV 유전자를 표적으로 하는 iRNA는 예를 들어, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 HDV-관련 질환의 치료에 유용한 제제와 병용하여 투여된다.
- [0719] 예를 들어, HDV 발현의 감소로 이익을 얻을 대상체, 예를 들어, HDV-관련 질환을 갖는 대상체를 치료하는데 적합한 추가의 치료제 및 치료 방법은 HDV 게놈의 상이한 부분을 표적으로 하는 iRNA 제제, 항바이러스제, 뉴클레오타이드 유사체, 뉴클레오시드 유사체, 역전사효소 억제제(예를 들어, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF), 테노포비르 알라페나미드, 라미부딘, 아데포비르 디포복실, 엔테카비르(ETV), 텔비부딘, AGX-1009, 엠트리시타빈(emtricitabine), 클레부딘(clevudine), 리토나비르(ritonavir), 디피복실(dipivoxil), 로부카비르(lobucavir), 팜비르(famvir), FTC, N-아세틸-시스테인(NAC), PC1323, 테라딤(theradigm)-HBV, 티모신-알파 및 간시클로버(ganciclovir)), 면역 자극제(예를 들어, 폐결핵 인터페론 알파 2a(PEG-IFN- α 2a), 인터페론 알파-2b, 재조합 인간 인터류킨-7 및 톨-유사 수용체 7(TLR7) 효능제), 치료적 백신(예를 들어, GS-4774, DV-601 및 TG1050), 바이러스 진입 억제제(예를 들어, 미르클루텍스), HbsAg의 분비 또는 방출을 억제하는 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, REP 9AC), 캡시드 억제제(예를 들어, Bay41-4109 및 NVR-1221), cccDNA 억제제(예를 들어, IHVR-25) 또는 HDV-관련 질환을 치료하기 위한 다른 치료제 및/또는 절차, 예를 들어, 간 이식, 화학요법, 이들 중 임의의 것의 조합을 포함한다.
- [0720] 특정 구현예에서, 하나 이상의 HDV 유전자를 표적으로 하는 제1 iRNA 제제는 HDV 게놈의 상이한 부분을 표적으로 하는 제2 iRNA 제제와 병용 투여된다. 예를 들어, 제1 RNAi 제제는 이중-가닥 영역을 형성하는 제1 센스 가닥 및 제1 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 제1 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 제1 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드이며, 상기 제1 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨주게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이며; 제2 RNAi 제제는 이중-가닥 영역을 형성하는 제2 센스 가닥 및 제2 안티센스 가닥을 포함하며, 제2 센스 가닥의 실

질적으로 모든 뉴클레오티드 및 제2 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드이며, 제2 센스 가닥은 3'-말단에 부착된 리간드에 컨주게이트되며, 리간드는 분지형 2가 또는 3가 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체이며; 제1 센스 가닥은 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오티드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하며, 제1 안티센스 가닥은 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오티드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하며; 제2 센스 가닥은 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오티드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열) 중 어느 하나를 포함하며, 제2 안티센스 가닥은 표 11, 표 12, 표 31 및 표 32 중 어느 하나의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오티드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열) 중 어느 하나를 포함한다.

[0721] 일 구현예에서, 제1 및 제2 센스 가닥은 각각 독립적으로 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로부터의 센스 서열(또는 이들 뉴클레오티드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0722] 다른 구현예에서, 제1 및 제2 안티센스 가닥은 각각 독립적으로 AD-70260.1, AD-70232.1, AD-70249.1, AD-70244.1, AD-70272.1, AD-70228.1, AD-70255.1, AD-70278.1, AD-70295.1, AD-67200.1, AD-67211.1, AD-67199.1, AD-67202.1, AD-67208.1, AD-67210.1, AD-70259.1, AD-70267.1, AD-70272.1, AD-70271.1, AD-70268.1, AD-70269.1, AD-70232.1, AD-70256.1, AD-70257.1 또는 AD-70275.1로부터의 안티센스 서열(또는 이들 뉴클레오티드 서열과 그의 전체 길이에 걸쳐 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0723] 일 구현예에서, 제1 및 제2 센스 가닥의 모든 뉴클레오티드 및 제1 및 제2 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오티드는 변형을 포함한다.

[0724] 일 구현예에서, 변형된 뉴클레오티드 중 적어도 하나는 3'-말단 데옥시-티민(dT) 뉴클레오티드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-플루오로 변형된 뉴클레오티드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오티드, 잠금 뉴클레오티드, 잠금 해제 뉴클레오티드, 입체구조 제한된 뉴클레오티드, 구속된 에틸 뉴클레오티드, 무염기 뉴클레오티드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오티드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오티드, 2'-하이드록실-변형된 뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오티드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오티드, 모르폴리노 뉴클레오티드, 포스포르아미데이트, 비천연 염기 포함 뉴클레오티드, 테트라하이드로피란 변형된 뉴클레오티드, 1,5-안하이드로핵시톨 변형된 뉴클레오티드, 사이클로핵세닐 변형된 뉴클레오티드, 포스포리토에이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오티드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오티드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0725] 제1 또는 제1 및 제2 RNAi 제제가 투여된 대상체에는 HBV를 표적으로 하는 하나 이상의 iRNA 제제, 항바이러스제, 역전사효소 억제제(예를 들어, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(TDF), 테노포비르 알라페나미드, 라미부딘, 아데포비르 디피복실, 엔테카비르(ETV), 텔비부딘 및 AGX-1009), 면역 자극제(예를 들어, 폐결화 인터페론 알파 2a(PEG-IFN- α 2a), 인터페론 알파-2b, 재조합 인간 인터류킨-7 및 톨-유사 수용체 7(TLR7) 효능제), 치료적 백신(예를 들어, GS-4774, DV-601 및 TG1050), 바이러스 진입 억제제(예를 들어, 미르클루텍스), HbsAg의 분비 또는 방출을 억제하는 올리고뉴클레오티드(예를 들어, REP 9AC), 캡시드 억제제(예를 들어, Bay41-4109 및 NVR-1221), cccDNA 억제제(예를 들어, IHVR-25) 또는 HBV-관련 질환을 치료하기 위한 다른 치료제 및/또는 절차, 예를 들어, 간 이식, 화학요법, 이들 중 임의의 것의 조합이 추가로 투여될 수 있다.

[0726] 일 구현예에서, 본 발명의 방법은 역전사효소 억제제를 HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 방법은 역전사효소 억제제 및 면역 자극제를 HDV 감염 및/또는 HDV-관련 질환을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0727] iRNA 제제 및 추가의 치료제 및/또는 치료는 동시에 및/또는 동일한 조합으로, 예를 들어, 비경구적으로 투여될

수 있거나, 추가의 치료제는 개별 조성물의 일부로서 또는 개별 시간에 및/또는 당업계에 알려져 있거나 본 명세서에 기재된 다른 방법에 의해 투여될 수 있다.

[0728] 또한, 본 발명은 세포에서 HDV 발현을 감소하고/거나 억제하기 위한, 본 발명의 iRNA 제제 및/또는 본 발명의 iRNA 제제를 함유하는 조성물의 이용 방법을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 HDV 유전자 발현을 감소하고/거나 억제하는데 사용하기 위한, 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 세포에서 HDV 유전자 발현을 감소하고/거나 억제하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물의 용도가 제공된다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포에서 HDV 복제를 감소하고/거나 억제하는데 사용하기 위한, 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 세포에서 HDV 복제를 감소하고/거나 억제하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 iRNA 및/또는 본 발명의 iRNA를 포함하는 조성물의 용도가 제공된다. 방법 및 용도는 세포를 본 발명의 iRNA, 예를 들어, dsRNA와 접촉시키고, HDV 유전자의 mRNA 전사물의 분해를 수득하기에 충분한 시간 동안 세포를 유지시켜, 이에 의해, 세포에서 HDV 유전자의 발현을 억제하거나, HDV 복제를 억제하는 것을 포함한다.

[0729] 유전자 발현의 감소는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 평가할 수 있다. 예를 들면, HDV의 발현의 감소는, 당업자에게 익숙한 방법, 예를 들어, 노던 블로팅, qRT-PCR을 사용하여, HDV의 mRNA 발현 수준을 측정하고/거나, 웨스턴 블로팅, 면역학적 기술, 유세포 분석법, ELISA와 같은, 당업자에게 익숙한 방법을 사용하여, HDV의 단백질 수준을 측정하고/거나, HDV의 생물학적 활성을 측정함으로써, 측정할 수 있다.

[0730] 본 발명의 방법 및 용도에서, 세포는 시험관내 또는 생체내에서 접촉될 수 있으며, 즉, 세포는 대상체 내에 존재할 수 있다.

[0731] 본 발명의 방법을 사용한 치료에 적합한 세포는 HDV 유전자를 발현하는 임의의 세포, 예를 들어, HDV로 감염된 세포 또는 HDV 게놈 또는 HDV 유전자의 일부를 포함하는 발현 벡터를 포함하는 세포일 수 있다. 본 발명의 방법 및 용도에 사용하기에 적합한 세포는 포유류 세포, 예컨대, 영장류 세포(예컨대, 인간 세포 또는 비인간 영장류 세포, 예컨대, 원숭이 세포 또는 침팬지 세포), 비영장류 세포(예컨대, 소 세포, 돼지 세포, 낙타 세포, 라마 세포, 말 세포, 염소 세포, 토끼 세포, 양 세포, 햄스터, 기니 피그 세포, 고양이 세포, 개 세포, 랫트 세포, 마우스 세포, 사자 세포, 호랑이 세포, 곰 세포 또는 버팔로 세포), 조류 세포(예컨대, 오리 세포 또는 거위 세포) 또는 고래 세포일 수 있다. 일 구현예에 있어서, 세포는 인간 세포, 예컨대, 인간 간 세포이다.

[0732] HDV 유전자 발현은 세포에서 적어도 약 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%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 약 100%, 즉, 분석의 검출 수준 미만으로 억제될 수 있다.

[0733] HDV 복제는 세포에서 적어도 약 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%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 약 100%, 즉, 분석의 검출 수준 미만으로 억제될 수 있다.

[0734] 본 발명의 생체 내 방법 및 용도는 iRNA를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 수 있으며, iRNA는 치료받는 포유류의 HDV 유전자의 RNA 전사물의 적어도 일부에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 치료받는 유기체가 인간인 경우, 조성물을 이들에 제한되는 것은 아니나, 피하, 정맥 내, 경구, 복강 내, 또는 두개 내(예컨대 심실 내, 뇌 실질 내, 및 막내), 근육 내, 경피, 기도(에어로졸), 비강, 직장, 및 국소(구강 및 설하 포함)를 비롯한 비경구 경로를 포함하는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의하여 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 피하 주사에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 다른 구현예에서, 조성물은 근육내 주사에 의해 투여된다.

[0735] 일부 구현예에서는, 데포 주입(depot injection)을 통해 투여된다. 데포 주입은 연장 시간 동안 일정한 방식으로 iRNA를 방출할 수 있다. 따라서, 데포 주입은, 바람직한 효과, 예컨대 바람직한 HDV의 억제 또는 치료학적 또는 예방학적 효과를 획득하는 데 필요한 투여 횟수를 감소시킬 수 있다. 데포 주입은 또한, 더욱 일정한 혈청

농도를 제공할 수 있다. 데포 주입은 피하 주입 또는 근육 내 주입을 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 데포 주입은 피하 주입이다.

[0736] 일부 구현예에서는, 펌프를 통해 투여된다. 상기 펌프는 외부 펌프 또는 외과적으로 이식된 펌프일 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 펌프는 피하 이식 삼투 펌프이다. 다른 구현예에서, 상기 펌프는 투입 펌프이다. 투입 펌프는 정맥 내, 피하, 동맥, 또는 경막 외용으로 사용될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 투입 펌프는 피하용 투입 펌프이다. 다른 구현예에서, 상기 펌프는, iRNA를 간에 전달하는 외과적 이식 펌프이다.

[0737] 투입 방식은, 바람직한 것이 국소 처리인지 또는 전신 처리인지 여부 및, 처리 영역을 기반으로 하여, 선택될 수 있다. 표적화의 향상을 위해, 투여 경로 및 위치가 선택될 수 있다.

[0738] 일 양태에서, 본 발명은 또한 포유동물, 예컨대 인간에서, HDV 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한, 포유동물에서, HDV 유전자의 발현의 억제에 사용하기 위한 것으로서, 포유동물의 HDV 유전자 세포를 표적으로 하는 iRNA, 예컨대 dsRNA를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은, 포유동물에서, HDV 유전자의 발현을 억제하는 의약품의 제조에서, 포유동물의 HDV 유전자 세포를 표적으로 하는 iRNA, 예컨대 dsRNA의 용법을 제공한다.

[0739] 상기 방법 및 용법은, 포유동물, 예컨대 인간에, 포유동물의 HDV 유전자 세포를 표적으로 하는 iRNA, 예컨대 dsRNA를 포함하는 조성물을 투여하는 단계 및, HDV 유전자의 mRNA 전사체의 분해가 획득되기에 충분한 시간 동안, 상기 포유동물을 유지시켜, 상기 포유동물에서, HDV 유전자의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0740] 유전자 발현의 감소는, 본 명세서에서 개시된 바와 같은 qRT-PCR과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해, iRNA가 투여된 대상체의 말초 혈액 샘플에서, 평가할 수 있다. 단백질 생성의 감소는, 본 명세서에서 개시된 바와 같은 ELISA 또는 웨스턴 블로팅과 같은 방법 및 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 평가할 수 있다. 일 구현예에서, 천자 간 생검 샘플(puncture liver biopsy sample)은 HDV 유전자 및/또는 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 조직 물질로서 기능한다. 또 다른 구현예에서, 혈액 샘플은 HDV 유전자 및/또는 단백질 발현의 감소를 모니터링하기 위한 조직 물질로서 기능한다.

[0741] 일 구현예에서, iRNA 제제의 투여 후, 생체 내 표적의 RISC 매개 절단에 대한 검증을, 5'-RACE 또는, 당업계에 공지된 바와 같은 변형 프로토콜을 수행하여, 실시한다(문헌[Lasham A et al., (2010) Nucleic Acid Res, 38 (3) p-e19])(문헌[Zimmermann et al. (2006) Nature 441: 111-4]).

[0742] 본 발명은 하기의 실시예에 의해 추가로 예시되며, 하기의 실시예는 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 본 명세서에 언급된 모든 참조문헌, 특허 및 특허 출원 공보의 전체 내용 및 도면 및 서열 목록은 본원에 참조로 포함된다.

[0743] 실시예

[0744] 실시예 1. iRNA 합성

[0745] 시약 공급처

[0746] 시약 공급처가 구체적으로 본원에 제공되지 않는 경우, 이러한 시약은 분자 생물학에 응용하기 위한 품질/순도 표준으로, 분자 생물학을 위한 임의의 시약의 공급처로부터 수득될 수 있다.

[0747] 전사물

[0748] siRNA 설계

[0749] HBV를 표적으로 하는 siRNA 설계의 선택은 2가지 주요 인자에 의해 추진된다: a) 효력 및 b), 모든 알려져 있는 혈청형(A 내지 H)의 다수의 공개 HBV 서열의 90% 초과와 커버리지 분율로 거의 완벽한 일치율을 갖는 siRNA를 사용하기 위한 요망. siRNA 선택을 위한 좌표를 NCBI HBV 참조 게놈 서열 NC_003977.1(GenBank 수탁 번호 GI:21326584(SEQ ID NO:1))과 비교하여 결정하였다. SEQ ID NO:1의 역 상보물은 SEQ ID NO:2에 제공되어 있다. 표면 항원(HbSag) 및 HBV 중합효소를 코딩하는 HBV 게놈의 2개의 인접 영역 상에 집중된 다양한 2'-O-메틸 및 2'-플루오로 치환 패턴을 포함하는 구조-활성 변형을 함유하는 제1 세트의 siRNA를 설계하고, 합성하고, 시험관 내에서 스크리닝하였다. HbSag 및 중합효소에 더하여 X 유전자를 코딩하는 SEQ ID NO:1의 위치 1581 내지 1599에 특히 주의하여, 추가의 표적 영역을 표적으로 하는 제2 세트의 siRNA를 설계하고, 합성하고, 스크리닝하였다.

- [0750] B형 간염 바이러스 게놈 DNA의 서열, 완전한 서열, 분리주 22Y04HCC(GenBank 수탁 번호 GI: 3582357) 및 그의 역 상보물은 각각 SEQ ID NO: 3 및 4에 제공되어 있다.
- [0751] 비변형된 HBV 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 3, 표 14, 표 24 및 표 27에 나타나 있다.
- [0752] 변형된 HBV 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 4, 표 6, 표 15, 표 25 및 표 28에 나타나 있다.
- [0753] *siRNA 합성*
- [0754] HBV siRNA 서열을 고체 지지체 매개의 포스포르아미디트 화학물질을 사용하여 머메이드(Mermaid) 192 합성기(바이오오토메이션(BioAutomation))에서 1 μmol 규모로 합성하였다. 고체 지지체는 맞춤형 GalNAc 리간드가 로딩된 포어 제어형 유리(500 Å) 또는 범용 고체 지지체(에이엠 바이오케미컬(AM biochemical))였다. 보조 합성 시약, 2'-F 및 2'-O-메틸 RNA 및 테옥시 포스포르아미디트를 써모-피셔(Thermo-Fisher)(미국 위스콘신주 밀워키 소재) 및 혼진(Hongene)(중국)으로부터 취득하였다. 상응하는 포스포르아미디트를 사용하여 2'F 2'-O-메틸, GNA(글리콜 핵산), 5' 포스페이트 및 무염기 변형을 도입하였다. 3' GalNAc 컨주게이트된 단일 가닥의 합성을 GalNAc 변형된 CPG 지지체 상에서 수행하였다. 맞춤형 CPG 범용 고체 지지체를 안티센스 단일 가닥의 합성을 위해 사용하였다. 모든 포스포르아미디트(아세트오니트릴 중 100 mM)를 위한 커플링 시간은 활성화제로서 5-에틸티오-1H-테트라졸(ETT)(아세트오니트릴 중 0.6 M)을 사용하여 5분이었다.
- [0755] 무수 아세트오니트릴/피리딘(1:1 v/v) 중 3-((디메틸아미노-메틸리덴)아미노)-3H-1,2,4-디티아졸-3-티온(DDTT, 켈진스(Chemgenes)(미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재)로부터 취득)의 50 mM 용액을 사용하여 포스포로티오에이트 결합을 생성하였다. 산화 시간은 3분이었다. DMT 기의 최종의 제거("DMT 오프(off)")와 함께 모든 서열을 합성하였다.
- [0756] 고체상 합성의 완료시에, 올리고리보뉴클레오타이드를 고체 지지체로부터 절단하고, 60°C에서 20분 동안 200 μL 의 수성 메틸아민 시약을 사용하여 밀봉된 96 웰 플레이트에서 탈보호시켰다. 절단 및 탈보호 단계의 마지막에, 합성 플레이트가 실온이 되게 하고, 1 mL의 아세트오니트릴:에탄올 혼합물(9:1)의 첨가에 의해 침전시켰다. 플레이트를 2시간 동안 -80°C로 냉각시키고, 다중 채널 피펫의 도움을 받아, 상청액을 조심히 경사분리하였다. 올리고뉴클레오타이드 펠렛을 20 mM NaOAc 완충제 중에 재현탁화시키고, A905 자동시료추출기(autosampler) 및 Frac 950 분획 수집기가 구비된 AKTA 퓨리파이어 시스템(Purifier System)에서 5 mL HiTrap 크기 배제 컬럼(지이 헬스케어(GE Healthcare))을 사용하여 탈염시켰다. 탈염된 시료를 96-웰 플레이트에서 수집하였다. 각 서열로부터의 시료를 LC-MS에 의해 분석하여 아이덴티티를 확인하고, UV(260 nm)에 의해 정량화하고, 선택된 시료의 세트를 IEX 크로마토그래피에 의하여 순도를 결정하였다.
- [0757] HBV 단일 가닥의 어닐링을 테칸(Tecan) 액체 취급 로봇에서 수행하였다. 센스 및 안티센스 단일 가닥의 등몰 혼합물을 조합하고, 96 웰 플레이트에서 어닐링시켰다. 상보적인 단일 가닥을 조합한 후에, 96-웰 플레이트를 단단히 밀봉하고 100°C에서 10분 동안 오븐에서 가열하고, 2 내지 3시간의 기간에 걸쳐 천천히 실온이 되게 하였다. 각 듀플렉스의 농도를 1X PBS에서 10 μM 로 정규화시켰다.
- [0758] **실시예 2. siRNA 듀플렉스의 시험관내 스크리닝**
- [0759] *세포 배양 및 트랜스펙션*
- [0760] Cos7 세포(ATCC, 미국 버지니아주 머내서스 소재)를 10% FBS가 보충된 DMEM(ATCC) 중에 5% CO₂의 분위기에서 37°C에서 거의 컨플루언스까지 성장시킨 다음, 트립신처리에 의해 플레이트로부터 방출시켰다. 대략 1.1 kb의 HBV 게놈 서열을 함유하는 psiCHECK2 플라스미드에서 생성된 듀얼-글로(Dual-Glo)[®] 루시퍼라제 작제물을 리포펙타민 2000(인비트로젠(Invitrogen), 미국 캘리포니아주 칼사배드 소재, 카탈로그 번호 11668-019)을 사용하여 대략 15×10^4 개의 세포 내로 트랜스펙션시켰다. 96 웰 플레이트의 각 웰에 있어서, 0.2 μL 의 리포펙타민을 14.8 μL 의 Opti-MEM 중 10 ng의 플라스미드 벡터에 첨가하고, 실온에서 15분 동안 복합체화되게 하였다. 그 다음, 혼합물을 세포에 첨가하고, 이를 80 μL 의 신선한 완전 배지에서 재현탁화시켰다. 대략 24시간 후에, 배지를 제거하고, 세포를 siRNA로 다시 트랜스펙션시켰다. 각 siRNA를 siRNA에 대하여 완벽한 일치를 가졌던 psiCHECK2-HBV 벡터로 이전에 트랜스펙션된 세포 내로 트랜스펙션시켰다. 96-웰 플레이트에서, 웰마다 14.8 μL 의 Opti-MEM + 0.2 μL 의 리포펙타민 RNAiMax(인비트로젠, 미국 캘리포니아주 칼사배드 소재, 카탈로그 번호 13778-150)를 웰마다 5 μL 의 siRNA 듀플렉스로 첨가함으로써 siRNA 트랜스펙션을 수행하고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음, 혼합물을 siRNA 서열과 완벽한 일치를 가졌던 psiCHECK2-HBV 플라스미드로 이전에 트랜스펙션된 세포에 첨가하였다. 세포를 24시간 동안 인큐베이션시킨 다음, 루시퍼라제를 측정하였다.

- [0761] 단일 용량 실험을 10 nM 및 0.01 nM 최종 듀플렉스 농도에서 수행하였다.
- [0762] 듀얼-글로[®] 루시퍼라제 분석
- [0763] siRNA를 트랜스펙션시킨 후 24시간에, 반딧불이(트랜스펙션 대조군) 및 레닐라(HBV 표적 서열에 융합됨) 루시퍼라제를 측정하였다. 먼저, 배지를 세포로부터 제거하였다. 그 다음, 배양 배지 부피와 동일한 75 μ l의 듀얼-글로[®] 루시퍼라제 시약을 각 웰에 첨가하고, 혼합함으로써 반딧불이 루시퍼라제 활성을 측정하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션시킨 다음, 발광(500 nm)을 스펙트라맥스(Spectramax)(몰레큘라 디바이스즈(Molecular Devices))에서 측정하여, 반딧불이 루시퍼라제 신호를 검출하였다. 75 μ l의 실온의 듀얼-글로[®] 스톱(Stop) 앤드 글로[®] 시약을 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 10 내지 15분 동안 인큐베이션시킨 다음, 다시 발광을 측정하여, 레닐라 루시퍼라제 신호를 결정함으로써 레닐라 루시퍼라제 활성을 측정하였다. 듀얼-글로[®] 스톱 앤드 글로[®] 시약으로 반딧불이 루시퍼라제 신호를 켜치시키고, 레닐라 루시퍼라제 반응에 대하여 발광을 유지한다. 레닐라(HBV) 신호를 각 웰 내의 반딧불이(대조군) 신호에 대하여 정규화시킴으로써 siRNA 활성을 결정하였다. 그 다음, siRNA 활성의 세기를 siRNA로 처리되지 않거나, 비-표적화 siRNA로 처리된 동일한 벡터로 트랜스펙션된 세포와 비교하여 평가하였다. 모든 트랜스펙션을 n=2 이상에서 행하였다.
- [0764] 본질적으로 동일한 방법을 사용하여 HDV에 대하여 표적화된 siRNA를 스크리닝하였다.
- [0765] 표 5는 표기된 HBV iRNA로 트랜스펙션된 Cos7 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 보여준다. 데이터는 음성 대조군에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현된다.

표 2. 핵산 서열 표현에 사용되는 뉴클레오타이드 단량체의 약어. 이들 단량체가 올리고 뉴클레오타이드에 존재하는 경우, 5'-3'-포스포 디에스테르 결합에 의해 서로 결합되는 것이 이해될 것이다.

약어	뉴클레오타이드(들)
A	아데노신-3'-포스페이트
Af	2'-플루오로아데노신-3'-포스페이트
Afs	2'-플루오로아데노신-3'-포스포로티오에이트
As	아데노신-3'-포스포로티오에이트
C	시티딘-3'-포스페이트
Cf	2'-플루오로시티딘-3'-포스페이트
Cfs	2'-플루오로시티딘-3'-포스포로티오에이트
Cs	시티딘-3'-포스포로티오에이트
G	구아노신-3'-포스페이트
Gf	2'-플루오로구아노신-3'-포스페이트
Gfs	2'-플루오로구아노신-3'-포스포로티오에이트
Gs	구아노신-3'-포스포로티오에이트
T	5'-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tf	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
Tfs	2'-플루오로-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
Ts	5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
U	우리딘-3'-포스페이트
Uf	2'-플루오로우리딘-3'-포스페이트
Ufs	2'-플루오로우리딘 -3'-포스포로티오에이트
Us	우리딘 -3'-포스포로티오에이트
N	임의의 뉴클레오타이드(G, A, C, T 또는 U)
a	2'-O-메틸아데노신-3'-포스페이트
as	2'-O-메틸아데노신-3'- 포스포로티오에이트
c	2'-O-메틸시티딘-3'-포스페이트
cs	2'-O-메틸시티딘-3'- 포스포로티오에이트
g	2'-O-메틸구아노신-3'-포스페이트
gs	2'-O-메틸구아노신-3'- 포스포로티오에이트
t	2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스페이트
ts	2'-O-메틸-5-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
u	2'-O-메틸우리딘-3'-포스페이트
us	2'-O-메틸우리딘-3'-포스포로티오에이트
s	포스포로티오에이트 결합
L96	N-[트리스(GalNAc-알킬)-아미도테카노일]-4-하이드록시프롤리놀 Hyp-(GalNAc-알킬)3
(dt)	데옥시-터민
Y34	2'-하이드록시메틸-테트라하이드로푸란-4-메톡시-3-포스페이트(무염기 2'-OMe 푸라노스)
Y44	2'-하이드록시메틸-테트라하이드로푸란-5-포스페이트
(Agn)	아데노신-글리콜 핵산(GNA)
(Tgn)	티미딘-글리콜 핵산(GNA) S-이성질체
(Cgn)	시티딘-글리콜 핵산(GNA)
P	포스페이트
VP	비닐-포스페이트

[0766]

표 3. HBV dsRNA의 비변형 셀스 및 안티셀스 가닥 서열

뉴클레오타이드 명칭	셀스 올리고 명칭	셀스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티셀스 올리고 명칭	안티셀스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	NC_003977.1 내의 위치
AD-61522.2	A-123463.2	AGUUAUUGGAUGAUGUGGUA	121	A-123464.2	UACCAUAUUAUUAUUAUUAUUA	556	731_753
AD-61547.2	A-123487.2	GGAGUGUGUGCGGCGUUAUA	122	A-123488.2	UAAACCGCCGACACAUCCAG	557	373_395
AD-63938.2	A-127896.1	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	123	A-127897.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	558	250_272
AD-63939.2	A-127909.1	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	124	A-127906.3	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	559	250_272
AD-63940.2	A-127917.1	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	125	A-127906.11	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	560	250_272
AD-63940.3	A-127917.4	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	126	A-127906.19	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	561	250_272
AD-63941.2	A-127905.8	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	127	A-127925.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	562	250_272
AD-63942.2	A-127933.1	UCGUGUGGACUUCUCUA	128	A-127934.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGU	563	252_274
AD-63943.2	A-127944.2	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	129	A-127942.2	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	564	250_272
AD-63945.2	A-127910.1	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	130	A-127906.4	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	565	250_272
AD-63946.2	A-127918.1	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	131	A-127906.12	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	566	250_272
AD-63947.2	A-127905.9	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	132	A-127926.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	567	250_272
AD-63948.2	A-127935.1	GUUGUGGACUUCUCUA	133	A-127936.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGU	568	254_276
AD-63949.2	A-127944.3	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	134	A-127906.14	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	569	250_272
AD-63950.2	A-127900.1	UCGUGUGGACUUCUCUAU	135	A-127901.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGU	570	252_274
AD-63951.2	A-127911.1	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	136	A-127906.5	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	571	250_272
AD-63952.2	A-127905.2	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	137	A-127919.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	572	250_272
AD-63953.2	A-127905.10	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	138	A-127927.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	573	250_272
AD-63955.2	A-127945.1	ACUCGUGUGGACUUCUCUA	139	A-127940.3	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	574	250_272
AD-63956.2	A-127902.1	UCGUGUGGACUUCUCUA	140	A-127903.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGU	575	252_274

AD-63957.2	A-127912.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	141	A-127906.6	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	576	250_272
AD-63958.2	A-127905.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	142	A-127920.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	577	250_272
AD-63959.2	A-127905.11	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	143	A-127928.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	578	250_272
AD-63960.2	A-126619.2	UAUUCUAGGUACAA	144	A-127938.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	579	254_276
AD-63961.2	A-127945.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	145	A-127942.3	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	580	250_272
AD-63962.2	A-127902.2	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	146	A-127904.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	581	252_274
AD-63963.2	A-127913.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	147	A-127906.7	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	582	250_272
AD-63964.2	A-127905.4	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	148	A-127921.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	583	250_272
AD-63965.2	A-127905.12	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	149	A-127929.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	584	250_272
AD-63966.2	A-127939.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	150	A-127940.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	585	250_272
AD-63967.2	A-127945.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	151	A-127906.15	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	586	250_272
AD-63968.2	A-127905.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	152	A-127906.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	587	250_272
AD-63968.2	A-127905.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	153	A-127906.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	588	250_272
AD-63968.4	A-127905.15	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	154	A-127906.17	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	589	250_272
AD-63968.5	A-127905.17	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	155	A-127906.18	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	590	250_272
AD-63969.2	A-127914.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	156	A-127906.8	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	591	250_272
AD-63970.2	A-127905.5	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	157	A-127922.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	592	250_272
AD-63971.2	A-127905.13	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	158	A-127930.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	593	250_272
AD-63972.2	A-127941.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	159	A-127942.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	594	250_272
AD-63973.2	A-127946.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	160	A-127947.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	595	250_272
AD-63975.2	A-127915.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	161	A-127906.9	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	596	250_272
AD-63976.2	A-127905.6	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	162	A-127923.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	597	250_272
AD-63977.2	A-127917.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	163	A-127931.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	598	250_272
AD-63978.2	A-127943.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	164	A-127906.13	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	599	250_272

AD-63979.2	A-127908.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	165	A-127906.2	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	600	250_272
AD-63980.2	A-127916.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	166	A-127906.10	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	601	250_272
AD-63981.2	A-127905.7	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	167	A-127924.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	602	250_272
AD-63982.2	A-127917.3	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	168	A-127932.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	603	250_272
AD-63983.2	A-127944.1	ACUCGUGGAGACUUCUCUCA	169	A-127940.2	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	604	250_272
AD-63985.2	A-127961.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	170	A-127956.4	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	605	254_276
AD-63986.2	A-127969.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	171	A-127956.12	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	606	254_276
AD-63987.2	A-127955.9	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	172	A-127977.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	607	254_276
AD-63988.2	A-127986.1	UGGACUUCUCUCAAUUU	173	A-127987.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	608	258_280
AD-63989.2	A-127996.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	174	A-127992.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	609	254_276
AD-63990.2	A-127950.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUU	175	A-127951.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCUU	610	256_278
AD-63991.2	A-127962.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	176	A-127956.5	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	611	254_276
AD-63992.2	A-127955.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	177	A-127970.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	612	254_276
AD-63993.2	A-127955.10	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	178	A-127978.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	613	254_276
AD-63994.2	A-127984.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	179	A-127988.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCAC	614	256_278
AD-63995.2	A-127996.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	180	A-127993.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	615	254_276
AD-63996.2	A-127952.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	181	A-127953.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCUU	616	256_278
AD-63997.2	A-127963.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	182	A-127956.6	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	617	254_276
AD-63999.2	A-127955.11	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	183	A-127979.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	618	254_276
AD-64000.2	A-127986.2	UGGACUUCUCUCAAUUU	184	A-127989.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACC	619	258_280
AD-64001.2	A-127996.3	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	185	A-127994.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	620	254_276
AD-64002.2	A-127952.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	186	A-127954.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCUU	621	256_278
AD-64003.2	A-127964.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	187	A-127956.7	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	622	254_276
AD-64004.2	A-127955.4	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	188	A-127972.1	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	623	254_276

AD-64005.2	A-127955.12	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	189	A-127980.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	624	254_276
AD-64006.2	A-127990.1	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	190	A-127991.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	625	254_276
AD-64007.2	A-127996.4	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	191	A-127995.2	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	626	254_276
AD-64008.2	A-127955.1	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	192	A-127956.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	627	254_276
AD-64008.2	A-127955.1	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	193	A-127956.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	628	254_276
AD-64008.4	A-127955.15	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	194	A-127956.14	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	629	254_276
AD-64009.2	A-127965.1	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	195	A-127956.8	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	630	254_276
AD-64010.2	A-127955.5	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	196	A-127973.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	631	254_276
AD-64011.2	A-127955.13	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	197	A-127981.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	632	254_276
AD-64012.2	A-127990.2	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	198	A-127992.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	633	254_276
AD-64013.2	A-127997.1	GUUGGAGACTTCUCUCAAUUU	199	A-127998.1	AAUUGAGAGAAAGTCCACCACGA	634	254_276
AD-64014.2	A-127957.1	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	200	A-127958.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	635	254_276
AD-64015.2	A-127966.1	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	201	A-127956.9	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	636	254_276
AD-64016.2	A-127955.6	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	202	A-127974.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	637	254_276
AD-64017.2	A-127968.2	GUUGGAGACUTCUCUCAAUUU	203	A-127982.1	AAUUGAGAGAAAGTCCACCACGA	638	254_276
AD-64018.2	A-127990.3	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	204	A-127993.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	639	254_276
AD-64019.2	A-127959.1	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	205	A-127956.2	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	640	254_276
AD-64020.2	A-127967.1	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	206	A-127956.10	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	641	254_276
AD-64021.2	A-127955.7	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	207	A-127975.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	642	254_276
AD-64022.2	A-127968.3	GUUGGAGACUTCUCUCAAUUU	208	A-127983.1	AAUUGAGAGAAAGTCCACCACGA	643	254_276
AD-64023.2	A-127990.4	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	209	A-127994.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	644	254_276
AD-64024.2	A-127960.1	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	210	A-127956.3	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	645	254_276
AD-64025.2	A-127968.1	GUUGGAGACUTCUCUCAAUUU	211	A-127956.11	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	646	254_276
AD-64026.2	A-127955.8	GUUGGAGACUUCUCUCAAUUU	212	A-127976.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	647	254_276

[0771]

AD-64027.2	A-127984.1	GGUGGACUUCUCUCAUUU	213	A-127985.1	AAUUGAGAGAAGUCCACCAC	648	256_278
AD-64028.2	A-127990.5	GUUGGACUUCUCUCAUUU	214	A-127995.1	AAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	649	254_276
AD-64272.2	A-128001.2	GUGCACUUCGCUUCACUCUG	215	A-128002.2	CAGAGUGAAGCGAAGUUGCACAC	650	1577_1599
AD-64274.1	A-128363.1	GUUGACAAAAUCCUCACAAU	216	A-128364.1	AUUGUGAGGAUUUUUGUCAACAA	651	215_237
AD-64275.1	A-128377.1	UUGUGACAAAAUCCUCACAA	217	A-128378.1	UUGUGAGGAUUUUUGUCAACAAAG	652	214_236
AD-64276.1	A-128393.1	GGUGGACUUCUCUCAUUUA	218	A-128394.1	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	653	256_278
AD-64277.1	A-128407.1	UCUUUUGGAGUGUGAUUCGA	219	A-128408.1	UCGAAUCCACACUCCAAAAAGACA	654	2259_2281
AD-64277.1	A-128407.1	UCUUUUGGAGUGUGAUUCGA	220	A-128408.1	UCGAAUCCACACUCCAAAAAGACA	655	2259_2281
AD-64278.1	A-128423.1	ACUGUUCAAAGCCUCCAAAGCUA	221	A-128424.1	UAGCUUGGAGGCGUUGAACAAAGAC	656	1857_1879
AD-64279.1	A-128435.1	UCUGCCGAUCCAUACUGCGGA	222	A-128436.1	UCCGCAGUAUGGAUCCGCAGAGG	657	1255_1277
AD-64280.1	A-128379.1	AUGUGUCGCGGCUUUUAUA	223	A-128380.1	UAUAAAAACGCCGCAGACACAUC	658	375_397
AD-64281.1	A-128395.1	CCCCGUCUGGCUUCUCAUA	224	A-128396.1	UAUGAGAAAGGCACAGACGGGAG	659	1545_1567
AD-64282.1	A-128409.1	GCCUAAUACUUCUCUUGUUAU	225	A-128410.1	AUGAACAAAGAGAUUAGCGAG	660	1831_1853
AD-64283.1	A-128425.1	UCUAGACUCGUGGUGGACUUC	226	A-128426.1	GAAGUCCACCACGAGUCUAGACU	661	245_267
AD-64284.1	A-128437.1	CUGCCGAUCCAUACUGCGGA	227	A-128438.1	UUCCGCAGUAUGGAUCCGCAGAG	662	1256_1278
AD-64285.1	A-128365.1	UUUUUCUUGUGACAAAAUA	228	A-128366.1	UAUUUUUGUCAACAAAGAAAAACC	663	207_229
AD-64286.1	A-128381.1	AUCUUCUUGUUGGUUCUUA	229	A-128382.1	UAGAAAGAACCAACAAAGAGAUGA	664	426_448
AD-64289.1	A-128367.1	GUUUUUCUUGUUGACAAAAU	230	A-128368.1	AUUUUUGUCAACAAAGAAAAACC	665	206_228
AD-64290.1	A-128383.1	CUGCCUAAUACUUCUUGUA	231	A-128384.1	UAACAAAGAGAUUAGGCAGAG	666	1829_1851
AD-64291.1	A-128399.1	UCCUCACAAUACCAACAGAGUA	232	A-128400.1	UACUCUGUGGAUUGUGAGGAUU	667	226_248
AD-64292.1	A-128413.1	CUUGUUGACAAAAUCCUCAA	233	A-128414.1	UUGAGGAUUUUUGUCAACAAGAA	668	212_234
AD-64293.1	A-128439.1	GCACUUUUUCACUCUGCCU	234	A-128440.1	AGGCAGAGUGUAAAAAGUUGCAU	669	1814_1836
AD-64294.1	A-128369.1	GGGAACAAGAGCUACAGCAUA	235	A-128370.1	UAUGCUUAGCUUUGUCCCAA	670	2828_2850
AD-64295.1	A-128385.1	CGUGGUGGACUUCUCUCAUUU	236	A-128386.1	AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG	671	253_275

[0772]

AD-64297.1	A-128415.1	CUGCUGCUAUGCCUCAUCUUA	237	A-128416.1	UAAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGA	672	411_433
AD-64298.1	A-128427.1	GUUGGAUGUGUCUGCGGCGUU	238	A-128428.1	AACGCCGACAGACACAUCCAACGA	673	370_392
AD-64299.1	A-128441.1	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUA	239	A-128442.1	UAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	674	405_427
AD-64300.1	A-128371.1	UUCUUGUUGACAAAAUCCUA	240	A-128372.1	UAGGAUUUUUGUCAACAAGAAAA	675	210_232
AD-64302.1	A-128417.1	UAUAUGGAUGAUGUGGUUAUUA	241	A-128418.1	UAUAACCAUUAUUAUUAUUAAC	676	734_756
AD-64303.1	A-128429.1	UUAUCCUGCUGUAUGCCUC	242	A-128430.1	GAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	677	405_427
AD-64304.1	A-128443.1	GUACAUUCGCUUACCUUA	243	A-128444.1	UAGAGGUAGAGCGAAGUACACAC	678	1577_1599
AD-64305.1	A-128373.1	UUGACAAAAUCCUCACAAUA	244	A-128374.1	UAUUGUGAGGAUUUUUGUCAAACA	679	216_238
AD-64307.1	A-128403.1	AAGCCUCCAAGCUGUGCCUUA	245	A-128404.1	UAAAGGCACAGCUUGGAGGCUUGA	680	1864_1886
AD-64308.1	A-128419.1	CCUUAUUAUCCUGCUGCUAUA	246	A-128420.1	UAUAGCAGCAGGAUGAAGAGGAA	681	401_423
AD-64309.1	A-128431.1	CCUGCUGCUAUGCCUCUUAU	247	A-128432.1	AAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGAU	682	410_432
AD-64310.1	A-128375.1	CAUCUUCUUGUUGGUUUCUUA	248	A-128376.1	AGAAGAACCACAAAGAAAGAUAG	683	425_447
AD-64311.1	A-128391.1	CCGUCUGGCUUUCUUAUUA	249	A-128392.1	UAGAUAGAGGACACAGACGGGG	684	1547_1569
AD-64312.1	A-128405.1	CCUCAUCUUCUUGUUGGUUA	250	A-128406.1	AGAACCACAAAGAAAGAUAGAGCA	685	422_444
AD-64313.1	A-128421.1	CCACCAAUUGCCCUUAUUAUA	251	A-128422.1	UAAGAUAUGGGCAUUUGUGGUC	686	2298_2320
AD-64314.1	A-128433.1	GCUCUUGCUGCAUCCAUAUUA	252	A-128434.1	AGUAUGGAUUGGCAAGAGAGCCA	687	1250_1272
AD-64315.1	A-128363.2	GUUGACAAAAUCCUCACAAU	253	A-128445.1	AUUGAGGAUUUUUGUCAACAA	688	215_237
AD-64316.1	A-128377.2	UGUUGACAAAAUCCUCACAA	254	A-128453.1	UUGAGGAUUUUUGUCAACAAAG	689	214_236
AD-64317.1	A-128393.2	GGUGGACUUCUCUCAAUUUA	255	A-128461.1	UAAAAUUGAGAGAAAGUCCACCAC	690	256_278
AD-64318.1	A-128407.2	UCUUUUGGAGUGUGGAUUGCA	256	A-128469.1	UCGAAUCCACACUCCAAAAAGACA	691	2259_2281
AD-64318.1	A-128407.2	UCUUUUGGAGUGUGGAUUGCA	257	A-128469.1	UCGAAUCCACACUCCAAAAAGACA	692	2259_2281
AD-64319.1	A-128423.2	ACUGUUAAGCCUCCAAAGCA	258	A-128477.1	UAGCUUGGAGGCUUGAACAGAC	693	1857_1879
AD-64320.1	A-128435.2	UCUGCCGAUCCAUACUGCGGA	259	A-128483.1	UCCGCAUUAUGGAUCCGACAGAGG	694	1255_1277
AD-64321.1	A-123463.3	AGUUUAUUGGAUGAUGUGGUA	260	A-128446.1	UACCACAUAUCCAUUAUAAACUGA	695	731_753

[0773]

AD-64322.1	A-128379.2	AUGUGUCUGCGGCUUUUAUA	261	A-128454.1	UUAUAAAAGCGCGCAGACACAUC	696	375_397
AD-64323.1	A-128395.2	CCCCGUCUGGCUUUCUAUA	262	A-128462.1	UAUGAGAAAGGCACAGACGGGAG	697	1545_1567
AD-64324.1	A-128409.2	GCCUAAUACUUCUUGUUAU	263	A-128470.1	AUGAACAAAGAGAUUAAGCGAG	698	1831_1853
AD-64325.1	A-128425.2	UCUAGACUCGUGGUGGACUUC	264	A-128478.1	GAAGUCCACCAAGAGUUAAGU	699	245_267
AD-64326.1	A-128437.2	CUGCCGAUCCAUACUGCGGAA	265	A-128484.1	UUCGCGAGUUAUGGAUCGGCAGAG	700	1256_1278
AD-64328.1	A-128381.2	AUCUUCUUGUUGUUCUUA	266	A-128455.1	UAGAAGAACCAACAAGAAAGUA	701	426_448
AD-64330.1	A-128411.2	UUUCUCAUUAUUAAGGGA	267	A-128471.1	UCCCUAGAAAUAUAGAGAAAU	702	263_285
AD-64331.1	A-127905.16	ACUCGUGGUGGACUUCUUA	268	A-127907.2	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	703	250_272
AD-64332.1	A-128001.3	GUGCACUUCGCUACCUUG	269	A-128485.1	CAGAGGUGAAGCGAAGUCCACAC	704	1577_1599
AD-64333.1	A-128367.2	GUUUUUCUUGUAGACAAAUAU	270	A-128448.1	AUUUUUGUCAACAAGAAAACCC	705	206_228
AD-64334.1	A-128383.2	CUGCCUAAUUAUUCUUGUA	271	A-128456.1	UAACAAGAGAUUAAGGCAGAG	706	1829_1851
AD-64335.1	A-128399.2	UCCUCACAAUACACAGUA	272	A-128464.1	UACUCUGUGGUUAUUGAGGAUU	707	226_248
AD-64336.1	A-128413.2	CUUGUUGACAAAAUCCUAA	273	A-128472.1	UUGAGGAUUUUUGUCAACAAGAA	708	212_234
AD-64337.1	A-127955.16	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	274	A-127958.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACACGA	709	254_276
AD-64338.1	A-128439.2	GCAACUUUUUCACUCUGCCU	275	A-128486.1	AGGCAGAGGUGAAAAAGUUGCAU	710	1814_1836
AD-64339.1	A-128369.2	GGGAACAAGAGCUACAGCAUA	276	A-128449.1	UAUGCUGUAGCUUUGUUCCAA	711	2828_2850
AD-64341.1	A-128401.2	UCAUCUUCUUGUUGUUA	277	A-128465.1	UAAGAACAACAAGAAAGAGG	712	424_446
AD-64342.1	A-128415.2	CUGCUGCUAUGCCUACUUA	278	A-128473.1	UAAGAUAGAGGCAUAGCAGCAGGA	713	411_433
AD-64343.1	A-128427.2	GUUGGAUGUGUCUGCGGCUU	279	A-128479.1	AACGCCGACAGACAUCCAAACGA	714	370_392
AD-64344.1	A-128441.2	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUA	280	A-128487.1	UAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	715	405_427
AD-64345.1	A-128371.2	UUCUUGUUGACAAAAUCCUA	281	A-128450.1	UAGGAUUUUUGUACAAGAAAA	716	210_232
AD-64347.1	A-123487.3	GGAUUGUUGCGCGGUUA	282	A-128466.1	UAAAACGCCCGCAGACAUCCAG	717	373_395
AD-64348.1	A-128417.2	UAUUGGAUGAUGUGGUUAUA	283	A-128474.1	UAAUACCAACAUCAUCCAUUAAC	718	734_756
AD-64349.1	A-128429.2	UUCAUCCUGCUGCUAUGCCUC	284	A-128480.1	GAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	719	405_427

[0774]

AD-64350.1	A-128443.2	GUACAUUCGUUACCUUA	285	A-128488.1	UAGAGGUAGGCGAAGUGCACAC	720	1577_1599
AD-64351.1	A-128373.2	UUAGACAAAAUCCUCACAAUA	286	A-128451.1	UAUUGUGAGGAUUUUUGUCAACA	721	216_238
AD-64352.1	A-128389.2	CCAAGUGUUUGUGACGAAA	287	A-128459.1	UUUGCGUACGCAACACUUGGCA	722	1174_1196
AD-64352.1	A-128389.2	CCAAGUGUUUGUGACGAAA	288	A-128459.1	UUUGCGUACGCAACACUUGGCA	723	1174_1196
AD-64353.1	A-128403.2	AAGCCUCCAAGUGUGCUUA	289	A-128467.1	UAAGGCACAGCUUGGAGGCUUGA	724	1864_1886
AD-64354.1	A-128419.2	CCUUCUACUCCUGUGCUUA	290	A-128475.1	UAUAGCAGCAGGAUAGAGAGGAA	725	401_423
AD-64355.1	A-128431.2	CCUGUGCUAUGCCUACUUA	291	A-128481.1	AAGAUAGAGCAUAGCAGCAGGAU	726	410_432
AD-64356.1	A-128375.2	CAUCUUCUUGUUGGUUUCU	292	A-128452.1	AGAAGAACCAACAAGAAAGAUAG	727	425_447
AD-64357.1	A-128391.2	CCGUCUGUGCCUUCUCACUA	293	A-128460.1	UAGAUAGAAAGGCACAGCGGG	728	1547_1569
AD-64358.1	A-128405.2	CCUCAUCUUCUUUGUGGUUCU	294	A-128468.1	AGAACCACAAAGAAGAUAGAGGCA	729	422_444
AD-64359.1	A-128421.2	CCACCAAUGCCCUACUUA	295	A-128476.1	UAAGAUAGGGGAUUUGUGGUUC	730	2298_2320
AD-64360.1	A-128433.2	GCUCUCUGCCGAUCCAUACU	296	A-128482.1	AGU AUGAUUCGCGAGAGAGCCA	731	1250_1272
AD-64700.1	A-129379.1	ACUCGUGGUGTACUUCUCUA	297	A-127906.26	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	732	250_272
AD-64701.1	A-127905.20	ACUCGUGGUGGACUUCUCUA	298	A-129387.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	733	250_272
AD-64702.1	A-127905.28	ACUCGUGGUGGACUUCUCUA	299	A-129395.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	734	250_272
AD-64703.1	A-129376.2	ACUCGUGGUGGACUUCACUA	300	A-129385.5	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	735	250_272
AD-64704.1	A-129381.3	ACUCGUGGUGTACUUCACUA	301	A-129389.6	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	736	250_272
AD-64705.1	A-129380.1	ACUCGUGGUGTACUUCACUA	302	A-127906.27	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	737	250_272
AD-64706.1	A-127905.21	ACUCGUGGUGGACUUCUCUA	303	A-129388.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	738	250_272
AD-64707.1	A-127905.29	ACUCGUGGUGGACUUCUCUA	304	A-129396.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	739	250_272
AD-64708.1	A-129382.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUA	305	A-129385.6	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	740	250_272
AD-64709.1	A-129373.4	ACUCGUGGUGGACUUCUCUA	306	A-129391.2	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	741	250_272
AD-64710.1	A-129373.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUA	307	A-127906.20	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	742	250_272
AD-64711.1	A-129381.1	ACUCGUGGUGTACUUCACUA	308	A-127906.28	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	743	250_272

AD-64712.1	A-127905.22	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	309	A-129389.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	744	250_272
AD-64713.1	A-127905.30	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	310	A-129397.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	745	250_272
AD-64714.1	A-129384.2	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	311	A-129385.7	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	746	250_272
AD-64715.1	A-129376.4	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	312	A-129391.3	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	747	250_272
AD-64716.1	A-129374.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	313	A-127906.21	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	748	250_272
AD-64717.1	A-129382.1	ACUCGUGGTGGACUUCUCUCA	314	A-127906.29	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	749	250_272
AD-64718.1	A-127905.23	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	315	A-129390.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	750	250_272
AD-64719.1	A-127917.5	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	316	A-129385.2	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	751	250_272
AD-64720.1	A-129381.2	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	317	A-129385.8	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	752	250_272
AD-64721.1	A-129382.4	ACUCGUGGTGGACUUCUCUCA	318	A-129391.4	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	753	250_272
AD-64722.1	A-129375.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	319	A-127906.22	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	754	250_272
AD-64723.1	A-129383.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	320	A-127906.30	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	755	250_272
AD-64725.1	A-127917.6	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	321	A-129398.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	756	250_272
AD-64726.1	A-129373.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	322	A-129389.2	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	757	250_272
AD-64727.1	A-129384.4	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	323	A-129391.5	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	758	250_272
AD-64728.1	A-129376.1	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	324	A-127906.23	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	759	250_272
AD-64729.1	A-129384.1	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	325	A-127906.31	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	760	250_272
AD-64730.1	A-127905.25	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	326	A-129392.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	761	250_272
AD-64731.1	A-129399.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	327	A-129385.3	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	762	250_272
AD-64732.1	A-129376.3	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	328	A-129389.3	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	763	250_272
AD-64733.1	A-129381.4	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	329	A-129391.6	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	764	250_272
AD-64734.1	A-129377.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	330	A-127906.24	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	765	250_272
AD-64735.1	A-127905.18	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	331	A-129385.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	766	250_272
AD-64736.1	A-127905.26	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	332	A-129393.1	UGAGAGAAGTCCACCACGAGUCU	767	250_272

[0775]

[0776]

AD-64737.1	A-129399.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	333	A-129398.2	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	768	250_272
AD-64738.1	A-129382.3	ACUCGUGGTGGACUUCUCUCA	334	A-129389.4	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	769	250_272
AD-64739.1	A-129378.1	ACUCGUGGUGGACUUCGUCUCA	335	A-127906.25	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	770	250_272
AD-64740.1	A-127905.19	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	336	A-129386.1	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	771	250_272
AD-64741.1	A-127905.27	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	337	A-129394.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	772	250_272
AD-64742.1	A-129373.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	338	A-129385.4	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	773	250_272
AD-64743.1	A-129384.3	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	339	A-129389.5	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	774	250_272

AD-61522.2	A-123463.2	AGUUUAUUGGAUGAUGUGGUA	340	A-123464.2	UACCACAUCAUCCAUUAUACUGA	775	731_753
AD-61547.2	A-123487.2	GG AUGUGUCUGCGGCGUUA	341	A-123488.2	UAAAACGCCGCAGACACAUCCAG	776	373_395
AD-63938.2	A-127896.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	342	A-127897.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	777	250_272
AD-63939.2	A-127909.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	343	A-127906.3	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	778	250_272
AD-63940.2	A-127917.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	344	A-127906.11	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	779	250_272
AD-63941.2	A-127905.8	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	345	A-127925.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	780	250_272
AD-63942.2	A-127933.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	346	A-127934.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGU	781	252_274
AD-63943.2	A-127944.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	347	A-127942.2	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	782	250_272
AD-63945.2	A-127910.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	348	A-127906.4	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	783	250_272
AD-63946.2	A-127918.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	349	A-127906.12	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	784	250_272
AD-63947.2	A-127905.9	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	350	A-127926.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	785	250_272
AD-63948.2	A-127935.1	GUGGUGGACUUCUCUCA	351	A-127936.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGA	786	254_276
AD-63949.2	A-127944.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	352	A-127906.14	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	787	250_272
AD-63950.2	A-127900.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCAU	353	A-127901.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAU	788	252_274

AD-63951.2	A-127911.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	354	A-127906.5	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	789	250_272
AD-63952.2	A-127905.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	355	A-127919.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	790	250_272
AD-63953.2	A-127905.10	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	356	A-127927.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	791	250_272
AD-63955.2	A-127945.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	357	A-127940.3	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	792	250_272
AD-63956.2	A-127902.1	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	358	A-127903.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	793	252_274
AD-63957.2	A-127912.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	359	A-127906.6	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	794	250_272
AD-63958.2	A-127905.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	360	A-127920.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	795	250_272
AD-63959.2	A-127905.11	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	361	A-127928.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	796	250_272
AD-63960.2	A-126619.2	UAUUUCUAGGGUACAA	362	A-127938.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	797	254_276
AD-63961.2	A-127945.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	363	A-127942.3	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	798	250_272
AD-63962.2	A-127902.2	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	364	A-127904.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	799	252_274
AD-63963.2	A-127913.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	365	A-127906.7	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	800	250_272
AD-63964.2	A-127905.4	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	366	A-127921.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	801	250_272
AD-63965.2	A-127905.12	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	367	A-127929.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	802	250_272
AD-63966.2	A-127939.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	368	A-127940.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	803	250_272
AD-63967.2	A-127945.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	369	A-127906.15	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	804	250_272
AD-63968.2	A-127905.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	370	A-127906.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	805	250_272
AD-63968.4	A-127905.15	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	371	A-127906.17	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	806	250_272
AD-63968.5	A-127905.17	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	372	A-127906.18	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	807	250_272
AD-63969.2	A-127914.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	373	A-127906.8	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	808	250_272
AD-63970.2	A-127905.5	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	374	A-127922.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	809	250_272
AD-63971.2	A-127905.13	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	375	A-127930.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	810	250_272
AD-63972.2	A-127941.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	376	A-127942.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	811	250_272
AD-63973.2	A-127946.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	377	A-127947.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	812	250_272

[0777]

AD-63975.2	A-127915.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	378	A-127906.9	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	813	250_272
AD-63976.2	A-127905.6	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	379	A-127923.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	814	250_272
AD-63977.2	A-127917.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	380	A-127931.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	815	250_272
AD-63978.2	A-127943.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	381	A-127906.13	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	816	250_272
AD-63979.2	A-127908.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	382	A-127906.2	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	817	250_272
AD-63980.2	A-127916.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	383	A-127906.10	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	818	250_272
AD-63981.2	A-127905.7	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	384	A-127924.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	819	250_272
AD-63982.2	A-127917.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	385	A-127932.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	820	250_272
AD-63983.2	A-127944.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	386	A-127940.2	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	821	250_272
AD-63985.2	A-127961.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	387	A-127956.4	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGACGA	822	254_276
AD-63986.2	A-127969.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	388	A-127956.12	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGACGA	823	254_276
AD-63987.2	A-127955.9	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	389	A-127977.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGACGA	824	254_276
AD-63988.2	A-127986.1	UGGACUUCUCUCAAUUU	390	A-127987.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	825	258_280
AD-63989.2	A-127996.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	391	A-127992.2	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGACGA	826	254_276
AD-63990.2	A-127950.1	GUGGACUUCUCUCAAUUUUU	392	A-127951.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACU	827	256_278
AD-63991.2	A-127962.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	393	A-127956.5	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGACGA	828	254_276
AD-63992.2	A-127955.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	394	A-127970.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGACGA	829	254_276
AD-63993.2	A-127955.10	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	395	A-127978.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGACGA	830	254_276
AD-63994.2	A-127984.2	GUGGACUUCUCUCAAUUU	396	A-127988.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	831	256_278
AD-63995.2	A-127996.2	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	397	A-127993.2	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGACGA	832	254_276
AD-63996.2	A-127952.1	GUGGACUUCUCUCAAUUU	398	A-127953.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACU	833	256_278
AD-63997.2	A-127963.1	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	399	A-127956.6	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGACGA	834	254_276
AD-63999.2	A-127955.11	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	400	A-127979.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGACGA	835	254_276
AD-64000.2	A-127986.2	UGGACUUCUCUCAAUUU	401	A-127989.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	836	258_280

[0778]

AD-64001.2	A-127996.3	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	402	A-127994.2	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	837	254_276
AD-64002.2	A-127952.2	GGUGGACUUCUCUCAUUU	403	A-127954.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCUCU	838	256_278
AD-64003.2	A-127964.1	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	404	A-127956.7	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	839	254_276
AD-64004.2	A-127955.4	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	405	A-127972.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	840	254_276
AD-64005.2	A-127955.12	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	406	A-127980.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	841	254_276
AD-64006.2	A-127990.1	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	407	A-127991.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	842	254_276
AD-64007.2	A-127996.4	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	408	A-127995.2	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	843	254_276
AD-64008.2	A-127955.1	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	409	A-127956.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	844	254_276
AD-64008.4	A-127955.15	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	410	A-127956.14	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	845	254_276
AD-64009.2	A-127965.1	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	411	A-127956.8	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	846	254_276
AD-64010.2	A-127955.5	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	412	A-127973.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	847	254_276
AD-64011.2	A-127955.13	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	413	A-127981.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	848	254_276
AD-64012.2	A-127990.2	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	414	A-127992.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	849	254_276
AD-64013.2	A-127997.1	GUGGUGGACTTCUCUCAUUU	415	A-127998.1	AAAUGAGAGAAAGTCCACCACGA	850	254_276
AD-64014.2	A-127957.1	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	416	A-127958.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	851	254_276
AD-64015.2	A-127966.1	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	417	A-127956.9	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	852	254_276
AD-64016.2	A-127955.6	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	418	A-127974.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	853	254_276
AD-64017.2	A-127968.2	GUGGUGGACUTCUCUCAUUU	419	A-127982.1	AAAUGAGAGAAAGTCCACCACGA	854	254_276
AD-64018.2	A-127990.3	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	420	A-127993.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	855	254_276
AD-64019.2	A-127959.1	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	421	A-127956.2	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	856	254_276
AD-64020.2	A-127967.1	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	422	A-127956.10	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	857	254_276
AD-64021.2	A-127955.7	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	423	A-127975.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	858	254_276
AD-64022.2	A-127968.3	GUGGUGGACUTCUCUCAUUU	424	A-127983.1	AAAUGAGAGAAAGTCCACCACGA	859	254_276
AD-64023.2	A-127990.4	GUGGUGGACUUCUCUCAUUU	425	A-127994.1	AAAUGAGAGAAAGUCCACCACGA	860	254_276

AD-64024.2	A-127960.1	GUUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	426	A-127956.3	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	861	254_276
AD-64025.2	A-127968.1	GUUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	427	A-127956.11	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	862	254_276
AD-64026.2	A-127955.8	GUUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	428	A-127976.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	863	254_276
AD-64027.2	A-127984.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUU	429	A-127985.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	864	256_278
AD-64028.2	A-127990.5	GUUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	430	A-127995.1	AAAUUGAGAGAAGUCCACCACGA	865	254_276
AD-64272.2	A-128001.2	GUUCACUUCGCUUCACCUUG	431	A-128002.2	CAGAGGUGAAGGGAAGUGACAC	866	1577_1599
AD-64274.1	A-128363.1	GUUGACAAAAUCCUCACAAU	432	A-128364.1	AUUGAGGAGUUUUGUCAACAA	867	215_237
AD-64275.1	A-128377.1	UGUUGACAAAAUCCUCACAA	433	A-128378.1	UUUGAGGAGUUUUGUCAACAAG	868	214_236
AD-64276.1	A-128393.1	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	434	A-128394.1	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	869	256_278
AD-64277.1	A-128407.1	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	435	A-128408.1	UCGAAUCCACACUCCAAAAAGACA	870	2259_2281
AD-64278.1	A-128407.1	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	436	A-128408.1	UCGAAUCCACACUCCAAAAAGACA	871	2259_2281
AD-64278.1	A-128423.1	ACUGUUCAGCCUCCAGCUA	437	A-128424.1	UAGCUUGGAGGCUUGAACAGAC	872	1857_1879
AD-64279.1	A-128435.1	UCUGCCGUAUCCAUACUGCGGA	438	A-128436.1	UCCGCAGUAUGGAUCCGCAGAGG	873	1255_1277
AD-64280.1	A-128379.1	AUGUGUCUGCGCGGUUUUAUA	439	A-128380.1	UAUAAAAAGCCGCAGACACAUCC	874	375_397
AD-64281.1	A-128395.1	CCCCGUCUGUGCCUUCUCAUA	440	A-128396.1	UAUGAGAAAGGCACAGACGGGGAG	875	1545_1567
AD-64282.1	A-128409.1	GCCUAAUUAUCUUCUUGUUCAU	441	A-128410.1	AUGAACAAAGAGAGUAUUAAGCGAG	876	1831_1853
AD-64283.1	A-128425.1	UCUAGACUUGGUGGAGACUUC	442	A-128426.1	GAAGUCCACCAGGAGUUAAGACU	877	245_267
AD-64284.1	A-128437.1	CUGCCGAUCCAUACUCCGGAA	443	A-128438.1	UUCGCCAGUAUUGGAUCCGCAGAG	878	1256_1278
AD-64285.1	A-128365.1	UUUUUCUUGUUGACAAAAUA	444	A-128366.1	UAUUUUUGUCAACAAAGAAAAACC	879	207_229
AD-64286.1	A-128381.1	AUCUCUCUUGUGGUUCUCUA	445	A-128382.1	UAGAAAGAACCAACAAAGAAAGUA	880	426_448
AD-64289.1	A-128367.1	GUUUUUUCUUGUUGACAAAAAU	446	A-128368.1	AUUUUUGUCAACAAAGAAAAACCC	881	206_228
AD-64290.1	A-128383.1	CUGCCUAUAUACUUCUUGUUA	447	A-128384.1	UAACAAAGAGAGUAUUAAGGAGAG	882	1829_1851
AD-64291.1	A-128399.1	UCCUCACAAUACACAGAGUA	448	A-128400.1	UACUCUGUGGUUAUUGAGAGGAUU	883	226_248
AD-64292.1	A-128413.1	CUUGUUGACAAAAAUCCUCA	449	A-128414.1	UUUGAGGAUUUUUUGUCAACAAGAA	884	212_234

[0780]

[0781]

AD-64293.1	A-128439.1	GCAACUUIUUCACCUUCGCCU	450	A-128440.1	AGGCAGAGGUGAAAAAGUUGCAU	885	1814_1836
AD-64294.1	A-128369.1	GGGAACAAGAGCUACAGCAUA	451	A-128370.1	UAUGCUGUAGCUCUUGUCCCAA	886	2828_2850
AD-64295.1	A-128385.1	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	452	A-128386.1	AAUUGAGAGAAAGUCCACACAG	887	253_275
AD-64297.1	A-128415.1	CUGCUGCAUAGCCUACUUA	453	A-128416.1	UAAGAUAGAGGCUAUAGCAGCAGGA	888	411_433
AD-64298.1	A-128427.1	GUUGGAUGUGUCUGCGCGGUU	454	A-128428.1	AACGCCGACAGACAUCCAACGA	889	370_392
AD-64299.1	A-128441.1	UUCAUCCUGCUGUAUCCUA	455	A-128442.1	UAGGCAUAGCAGCAGGUAUAAAGA	890	405_427
AD-64300.1	A-128371.1	UUUUUUUUGACAAAAUCCUA	456	A-128372.1	UAGGAUUUUUUGUCAAACAAAAA	891	210_232
AD-64302.1	A-128417.1	UAUAUUGGAUGAUGUGUAUA	457	A-128418.1	UAAUACACAUCAUCCAUAAAC	892	734_756
AD-64303.1	A-128429.1	UUCAUCCUGCUGUAUCCUC	458	A-128430.1	GAGGCAUAGCAGCAGGUAUAAAGA	893	405_427
AD-64304.1	A-128443.1	GUGCAUUCGCUUACCUUA	459	A-128444.1	UAGAGGUGAAGCGAAAGUGCACAC	894	1577_1599
AD-64305.1	A-128373.1	UUGACAAAAUCCUACAAUA	460	A-128374.1	UAUUGUAGGUAUUUUUGUCAACA	895	216_238
AD-64307.1	A-128403.1	AAGCCUCCAAAGUGGCCUUA	461	A-128404.1	UAAGGCACAGCUUGGAGGCUUGA	896	1864_1886
AD-64308.1	A-128419.1	CCUUAUCCUUGCUGCUUA	462	A-128420.1	UAUAGCAGCAGGAUUAAGAGGAA	897	401_423
AD-64309.1	A-128431.1	CCUGCUGCUAUGCCUACUUA	463	A-128432.1	AAGAUAGGCAUAGCAGCAGGAU	898	410_432
AD-64310.1	A-128375.1	CAUUAUUAUUGUUGGUUUAU	464	A-128376.1	AGAAGAACCAACAAAGAAUGAG	899	425_447
AD-64311.1	A-128391.1	CCGUCUGUGCCUUAUUAUUA	465	A-128392.1	UAGAUAGAAAGGCACAGACGGGG	900	1547_1569
AD-64312.1	A-128405.1	CCUCAUUAUUGUUGGUUAU	466	A-128406.1	AGAACCAACAAAGAAUGAGGCA	901	422_444
AD-64313.1	A-128421.1	CCACCAAUUUGCCUUAUUA	467	A-128422.1	UAAGAUAGGGGCAUUGGUUGUUC	902	2298_2320
AD-64314.1	A-128433.1	GCUCUUGCCGAUCCAUUA	468	A-128434.1	AGUAUGGAUCCGACAGGAGCCA	903	1250_1272
AD-64315.1	A-128363.2	GUUGACAAAAAUCCUACAAU	469	A-128445.1	AUUGUAGGAUUUUUGUCAACAA	904	215_237
AD-64316.1	A-128377.2	UGUUGACAAAAAUCCUACAA	470	A-128453.1	UUUGAGGAUUUUUGUCAACAAAG	905	214_236
AD-64317.1	A-128393.2	GGUGGACUUAUUAUUUA	471	A-128461.1	UAAAAUUGAGAGAAAGUCCACCAC	906	256_278
AD-64318.1	A-128407.2	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	472	A-128469.1	UCGAUCCACACUCCAAAAAGACA	907	2259_2281
AD-64318.1	A-128407.2	UCUUUUGGAGUGUGGAUUCGA	473	A-128469.1	UCGAUCCACACUCCAAAAAGACA	908	2259_2281

AD-64319.1	A-128423.2	ACUUUCAAAGCCUCCAAGCUA	474	A-128477.1	UAGCUUGGAGGCUUGAACAAGAC	909	1857_1879
AD-64320.1	A-128435.2	UCUGCCGAUCCAACUGCGGA	475	A-128483.1	UCCGCGAUUGGAUUCGCGAGAGG	910	1255_1277
AD-64321.1	A-123463.3	AGUUUAUUGGAUGAUGUGGUA	476	A-128446.1	UACCACAUCAUCCAUUAACUGA	911	731_753
AD-64322.1	A-128379.2	AUGUGUCUGCGCGGUUUUAUA	477	A-128454.1	UAUAAAAACGCCGACACAUCC	912	375_397
AD-64323.1	A-128395.2	CCCCGUCUGGCGCUUCUCAUA	478	A-128462.1	UAUGAGAAAGGCACAGCGGGAG	913	1545_1567
AD-64324.1	A-128409.2	GCCUAAUUAUCUUCUUGUUCAU	479	A-128470.1	AUGAACAAAGAGAUUAUAGCGAG	914	1831_1853
AD-64325.1	A-128425.2	UCUAGACUUGUGGUGACUUC	480	A-128478.1	GAAGUCCACCAGGAGUUAAGACU	915	245_267
AD-64326.1	A-128437.2	CUGCCGAUCCAACUGCGGAA	481	A-128484.1	UUCCGCGAUUGGAUCCGCGAGAG	916	1256_1278
AD-64328.1	A-128381.2	AUCUUCUUGUGGUUCUUCUA	482	A-128455.1	UAGAAGAAACCAACAAGAAAGUA	917	426_448
AD-64330.1	A-128411.2	UUCUCUCAUUUUUUAAGGGGA	483	A-128471.1	UCCCCUAGAAAAUUUGAGAGAGU	918	263_285
AD-64331.1	A-127905.16	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	484	A-127907.2	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	919	250_272
AD-64332.1	A-128001.3	GUGCACUUCGCUUACCUUCUG	485	A-128485.1	CAGAGGUGAAGCGAAGUUGACAC	920	1577_1599
AD-64333.1	A-128367.2	GUUUUUCUUGUGACAAAAAU	486	A-128448.1	AUUUUUGUCAACAAGAAAAACCC	921	206_228
AD-64334.1	A-128383.2	CUGCCUAAUUAUCUUCUUGUUA	487	A-128456.1	UAACAAGAGAUUAUAGGCGAGAG	922	1829_1851
AD-64335.1	A-128399.2	UCCUCACAAUACACACAGAGUA	488	A-128464.1	UACUCUGUGGUUAUUGAGAGAUU	923	226_248
AD-64336.1	A-128413.2	CUUGUUGACAAAAAUCCUCA	489	A-128472.1	UUAGGGAUUUUUUGUCAACAAGAA	924	212_234
AD-64337.1	A-127955.16	GUGGUGGACUUCUCUCAAUUU	490	A-127958.2	AAAUUGAGAGAAAGUCCACCACGA	925	254_276
AD-64338.1	A-128439.2	GCAACUUUUUACCUUGCCU	491	A-128486.1	AGGAGAGGUGAAAAAGUUGCAU	926	1814_1836
AD-64339.1	A-128369.2	GGGAACAAGAGCUACAGCAUA	492	A-128449.1	UAUGCUGUAGCUUUGUUCUCCAA	927	2828_2850
AD-64341.1	A-128401.2	UCAUCUUCUUGUUGGUUCUUA	493	A-128465.1	UAAGAACCACAAAGAAAGAUAGG	928	424_446
AD-64342.1	A-128415.2	CUGCUGCUAUGCCUACUUA	494	A-128473.1	UAAGAUAGAGGCUAUAGCAGCAGGA	929	411_433
AD-64343.1	A-128427.2	GUUGGAUGUGUGUGCGCGGUU	495	A-128479.1	AACGCCGACAGACACAUCCAACGA	930	370_392
AD-64344.1	A-128441.2	UUCAUCCUGUGCUAUGCCUA	496	A-128487.1	UAGGCAUAGCAGCAGGAUGAAGA	931	405_427
AD-64345.1	A-128371.2	UUUUGUUGACAAAAAUCCUA	497	A-128450.1	UAGGAUUUUUUGUCAACAAGAAAA	932	210_232

AD-64347.1	A-123487.3	GGAUUGUGUCGCGGCUUUA	498	A-128466.1	UAAACGCCGACAGACACAUCCAG	933	373_395
AD-64348.1	A-128417.2	UAUAUGGAUGAUGUGUAUA	499	A-128474.1	UAAUACCCACAUCAUCCAUAAAC	934	734_756
AD-64349.1	A-128429.2	UUCAUCCUGUGCUAUGCCUC	500	A-128480.1	GAGGCAUAGCAGCAGGAGUGAAAG	935	405_427
AD-64350.1	A-128443.2	GUCAUUCGCUUACCUUA	501	A-128488.1	UAGAGGUGAAGCGAAAGUGACAC	936	1577_1599
AD-64351.1	A-128373.2	UUACAAAAAUCCUACAUA	502	A-128451.1	UAUUGAGGAUUUUUGUCAACA	937	216_238
AD-64352.1	A-128389.2	CCAAUGUUUGCUGAGCGAAA	503	A-128459.1	UUUGGCUACGAAACACUUGGCA	938	1174_1196
AD-64352.1	A-128389.2	CCAAUGUUUGCUGAGCGAAA	504	A-128459.1	UUUGGCUACGAAACACUUGGCA	939	1174_1196
AD-64353.1	A-128403.2	AAGCCUCCAAAGCUGGCUUA	505	A-128467.1	UAAGGCACAGCUUGGAGGCUUA	940	1864_1886
AD-64354.1	A-128419.2	CCUCUUCAUCCUGCUGCUUA	506	A-128475.1	UAUAGCAGCAGGAUGAAGAGGAA	941	401_423
AD-64355.1	A-128431.2	CCUGCUGCUAUGCCUACUUA	507	A-128481.1	AAGAUGAGGCAUAGCAGCAGGAU	942	410_432
AD-64356.1	A-128375.2	CAUCUUCUUUGGUUUCUUA	508	A-128452.1	AGAAGAACCAACAAAGAAAGAG	943	425_447
AD-64357.1	A-128391.2	CCGUCUGGCCUUCUUAUA	509	A-128460.1	UAGAGAGAGAGGACAGACGGGG	944	1547_1569
AD-64358.1	A-128405.2	CCUCAUCUUCUUGUUGGUUA	510	A-128468.1	AGAACCACAAAGAAAGAGAGGCA	945	422_444
AD-64359.1	A-128421.2	CCACCAAUCCCCCUAUAUA	511	A-128476.1	UAAGAUAGGGGCAUUGGUGGUC	946	2298_2320
AD-64360.1	A-128433.2	GCUCUCUGCCGACUCCAUUA	512	A-128482.1	AGUUGGAUCCGGCAGAGGAGCCA	947	1250_1272
AD-64700.1	A-129379.1	ACUCGUGGUGTACUUCUUA	513	A-127906.26	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	948	250_272
AD-64701.1	A-127905.20	ACUCGUGGUGGACUUCUUA	514	A-129387.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	949	250_272
AD-64702.1	A-127905.28	ACUCGUGGUGGACUUCUUA	515	A-129395.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	950	250_272
AD-64703.1	A-129376.2	ACUCGUGGUGGACUUCUUA	516	A-129385.5	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	951	250_272
AD-64704.1	A-129381.3	ACUCGUGGUGTACUUCUUA	517	A-129389.6	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	952	250_272
AD-64705.1	A-129380.1	ACUCGUGGUGTACUUCUUA	518	A-127906.27	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	953	250_272
AD-64706.1	A-127905.21	ACUCGUGGUGGACUUCUUA	519	A-129388.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	954	250_272
AD-64707.1	A-127905.29	ACUCGUGGUGGACUUCUUA	520	A-129396.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	955	250_272
AD-64708.1	A-129382.2	ACUCGUGGUGGACUUCUUA	521	A-129385.6	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	956	250_272

[0783]

AD-64709.1	A-129373.4	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	522	A-129391.2	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	957	250_272
AD-64710.1	A-129373.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	523	A-127906.20	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	958	250_272
AD-64711.1	A-129381.1	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	524	A-127906.28	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	959	250_272
AD-64712.1	A-127905.22	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	525	A-129389.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	960	250_272
AD-64713.1	A-127905.30	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	526	A-129397.1	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	961	250_272
AD-64714.1	A-129384.2	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	527	A-129385.7	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	962	250_272
AD-64715.1	A-129376.4	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	528	A-129391.3	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	963	250_272
AD-64716.1	A-129374.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	529	A-127906.21	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	964	250_272
AD-64717.1	A-129382.1	ACUCGUGGTGGACUUCUCUCA	530	A-127906.29	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	965	250_272
AD-64718.1	A-127905.23	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	531	A-129390.1	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	966	250_272
AD-64719.1	A-127917.5	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	532	A-129385.2	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	967	250_272
AD-64720.1	A-129381.2	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	533	A-129385.8	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	968	250_272
AD-64721.1	A-129382.4	ACUCGUGGTGGACUUCUCUCA	534	A-129391.4	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	969	250_272
AD-64722.1	A-129375.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	535	A-127906.22	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	970	250_272
AD-64723.1	A-129383.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	536	A-127906.30	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	971	250_272
AD-64725.1	A-127917.6	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	537	A-129398.1	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	972	250_272
AD-64726.1	A-129373.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	538	A-129389.2	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	973	250_272
AD-64727.1	A-129384.4	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	539	A-129391.5	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	974	250_272
AD-64728.1	A-129376.1	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	540	A-127906.23	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	975	250_272
AD-64729.1	A-129384.1	ACUCGUGGTGGACUUCACUCA	541	A-127906.31	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	976	250_272
AD-64730.1	A-127905.25	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	542	A-129392.1	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	977	250_272
AD-64731.1	A-129399.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCUCA	543	A-129385.3	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	978	250_272
AD-64732.1	A-129376.3	ACUCGUGGUGGACUUCACUCA	544	A-129389.3	UGAGAGAAAGUCCACACGAGUCU	979	250_272
AD-64733.1	A-129381.4	ACUCGUGGTGTACUUCACUCA	545	A-129391.6	UGAGAGAAAGTCCACACGAGUCU	980	250_272

[0784]

AD-64734.1	A-129377.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	546	A-127906.24	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	981	250_272
AD-64735.1	A-127905.18	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	547	A-129385.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	982	250_272
AD-64736.1	A-127905.26	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	548	A-129393.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	983	250_272
AD-64737.1	A-129399.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	549	A-129398.2	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	984	250_272
AD-64738.1	A-129382.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	550	A-129389.4	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	985	250_272
AD-64739.1	A-129378.1	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	551	A-127906.25	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	986	250_272
AD-64740.1	A-127905.19	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	552	A-129386.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	987	250_272
AD-64741.1	A-127905.27	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	553	A-129394.1	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	988	250_272
AD-64742.1	A-129373.2	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	554	A-129385.4	UGAGAGAAAGTCCACCACGAGUCU	989	250_272
AD-64743.1	A-129384.3	ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	555	A-129389.5	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	990	250_272

표 4. HBV dsRNA의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-61522.2	A-123463.2	AfsgsUfuAfuAfuGfGfAfuGfaUfgUfgGfuAfL96	991	A-123464.2	usAfscCfaCfaUfcAfuecAfuAfuAfaCfugsga	1210
AD-61547.2	A-123487.2	GfsgsAfuGfuGfuCUUfGfcGfgCfGfUfuUfuAfL96	992	A-123488.2	usAfsaAfaCfaCfcGfcGfcagAfcAfcAfuCfcsang	1211
AD-63938.2	A-127896.1	Y44ACUCGUGGUGGACUUCUCCA	993	A-127897.1	UGAGAGAAAGUCCACCACGAGUCU	1212
AD-63939.2	A-127909.1	ascsucGfuGfgUfgGfGfaCfuecUfcuecL96	994	A-127906.3	usGfsaGfaGfaAfgUfecaCfcAfcGfaGfucsu	1213
AD-63940.2	A-127917.1	ascsucguguggdGacnue(Tgn)uecL96	995	A-127906.11	usGfsaGfaGfaAfgUfecaCfcAfcGfaGfucsu	1214
AD-63940.3	A-127917.4	ascsucguguggdGacnue(Tgn)uecL96	996	A-127906.19	usGfsaGfaGfaAfgUfecaCfcAfcGfaGfucsu	1215
AD-63941.2	A-127905.8	AfscsUfcGfuGfgUfgGfGfaCfuUfcUfcAfL96	997	A-127925.1	usGfsaGfagaAfgucecAfcAfcGfucsu	1216
AD-63942.2	A-127933.1	uscsGfuGfgUfgGfGfaCfuUfcUfcAfL96	998	A-127934.1	usGfsaGfaGfaAfgUfecaCfcAfcGfagsgu	1217

[illegible]

[illegible]

AD-63992.2	A-127955.2	GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1047	A-127970.1	asAfsaUfuGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1266
AD-63993.2	A-127955.10	GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1048	A-127978.1	asAfsaungafafCfaagUfcCfaccacsgsa	1267
AD-63994.2	A-127984.2	gsUfgGfaCtuUfcUfcUfcAfaUfuUfl.96	1049	A-127988.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfaCfcscsc	1268
AD-63995.2	A-127996.2	gsusggugagUfuUfcucaauml.96	1050	A-127993.2	asAfsAfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1269
AD-63996.2	A-127952.1	Y44gsUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1051	A-127953.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcscsu	1270
AD-63997.2	A-127963.1	gsusggugGfaCtuUfcucaauml.96	1052	A-127956.6	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1271
AD-63999.2	A-127955.11	GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1053	A-127979.1	asAfsaUfuGfaGfaagUfcCfaccacsgsa	1272
AD-64000.2	A-127986.2	usgsGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1054	A-127989.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaagUfcCfascsc	1273
AD-64001.2	A-127996.3	gsusggugagUfuUfcucaauml.96	1055	A-127994.2	asAfsAfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1274
AD-64002.2	A-127952.2	Y44gsUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1056	A-127954.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcscsu	1275
AD-64003.2	A-127964.1	gsusggugagUfuUfcucaauml.96	1057	A-127956.7	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1276
AD-64004.2	A-127955.4	GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1058	A-127972.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaccacsgsa	1277
AD-64005.2	A-127955.12	GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1059	A-127980.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaccacsgsa	1278
AD-64006.2	A-127990.1	gsusGfgugGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1060	A-127991.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1279
AD-64007.2	A-127996.4	gsusggugagUfuUfcucaauml.96	1061	A-127995.2	asAfsAfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1280
AD-64008.2	A-127955.1	GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1062	A-127956.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1281
AD-64008.2	A-127955.1	GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1063	A-127956.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1282
AD-64008.4	A-127955.15	GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1064	A-127956.14	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1283
AD-64009.2	A-127965.1	gsusggugagUfuUfcucaauml.96	1065	A-127956.8	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1284
AD-64010.2	A-127955.5	GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1066	A-127973.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaccAfcsgsa	1285
AD-64011.2	A-127955.13	GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1067	A-127981.1	asAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaccacsgsa	1286
AD-64012.2	A-127990.2	gsusGfgugGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1068	A-127992.1	asAfsAfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1287
AD-64013.2	A-127997.1	gsusggugagUfuUfcucaauml.96	1069	A-127998.1	asAfsAfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcacsgsa	1288
AD-64014.2	A-127957.1	Y44GfsusGfgUfgGfaCtuUfcUfcAfaUfuUfl.96	1070	A-127958.1	PasAfsaUfuGfaGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1289

AD-64015.2	A-127966.1	gsusguggaCnlfucenc(Agn)annul.96		1071	A-127956.9	asAfsalFutGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1290
AD-64016.2	A-127955.6	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcAfaUfuUfl.96		1072	A-127974.1	asAfsaumGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1291
AD-64017.2	A-127968.2	gsusguggaCufTencuc(Agn)annul.96		1073	A-127982.1	asdA saunngagagaagdTccaccsgsa	1292
AD-64018.2	A-127990.3	gsusGfugGfaCfUfUfcUfcAfaUfuml.96		1074	A-127993.1	asAfsAfsutGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1293
AD-64019.2	A-127959.1	gsusglUfgGfaCfUfUfcUfcAfaUfufl.96		1075	A-127956.2	asAfsalFutGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1294
AD-64020.2	A-127967.1	gsusguggaCufTencuc(Agn)annul.96		1076	A-127956.10	asAfsalFutGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1295
AD-64021.2	A-127955.7	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcAfaUfuUfl.96		1077	A-127975.1	asAfsalFungaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1296
AD-64022.2	A-127968.3	gsusguggaCufTencuc(Agn)annul.96		1078	A-127983.1	PsadA saunngagagaagdTccaccsgsa	1297
AD-64023.2	A-127990.4	gsusGfgusGfaCfUfUfcUfcAfaUfuml.96		1079	A-127994.1	asAfsAflFutGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1298
AD-64024.2	A-127960.1	gsusglUfgGfaCfUfUfcUfcAfaUfuUfl.96		1080	A-127956.3	asAfsalFutGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1299
AD-64025.2	A-127968.1	gsusguggaCufTencuc(Agn)annul.96		1081	A-127956.11	asAfsalFutGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1300
AD-64026.2	A-127955.8	GfsusGfgUfgGfaCfUfUfcUfcAfaUfuUfl.96		1082	A-127976.1	asAfsalFungaGfaagagUfcCfaCfcAfcsgsa	1301
AD-64027.2	A-127984.1	gsugUfgGfaCfUfUfcUfcAfaUfuUfl.96		1083	A-127985.1	asAfsalFutGfaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1302
AD-64028.2	A-127990.5	gsusGfugGfaCfUfUfcUfcAfaUfuml.96		1084	A-127995.1	asAfsAflFungaGfaGfaagUfcCfaCfcAfcsgsa	1303
AD-64272.2	A-128001.2	GfsusGfcAfcUfcUfcGfGfUfcAfcCfuGfl.96		1085	A-128002.2	csAfsagAfgGfucGfaAfgagAfaGfufGfAfcscsc	1304
AD-64274.1	A-128363.1	GfsusUfgAfcAfaAfaAfaCfUfcAfaUfl.96		1086	A-128364.1	asUfsuGfufGfaGfGfaAfmulUfuGfufAfaCfsasa	1305
AD-64275.1	A-128377.1	UfsgsUfuGfaCfaAfaAfaUfcCfaCfaAfl.96		1087	A-128378.1	usUfsaAfgUfgGfaUfumlUfuUfcAfaCfaasag	1306
AD-64276.1	A-128393.1	GfsgsUfgGfaCfufUfUfcUfcAfaUfuAfl.96		1088	A-128394.1	usAfsaAfuUfuGfaGfagaAfgUfcCfaCfcscsc	1307
AD-64277.1	A-128407.1	UfsgsUfufufGfaAfgUfgUfgGfaUfufAfl.96		1089	A-128408.1	usCfsgAfaUfcCfaCfaCufCfaAfaAfaCfascsa	1308
AD-64277.1	A-128407.1	UfsgsUfufufGfaAfgUfgUfgGfaUfufAfl.96		1090	A-128408.1	usCfsgAfaUfcCfaCfaCufCfaAfaAfaCfascsa	1309
AD-64278.1	A-128423.1	AfsgsUfgUfufCfaAfgCfCfUfcCfaAfaCfuAfl.96		1091	A-128424.1	usAfsGctulUfgGfaGfagcufUfgAfaAfaAfcscsa	1310
AD-64279.1	A-128435.1	UfsgsUfgCfcGfaUfUfCfCfaUfufGfGfAfl.96		1092	A-128436.1	usCfscGfcAfgUfaUfugaUfcGfGfGfAfcscsg	1311
AD-64280.1	A-128379.1	AfsusGfufGfufCfGfGfGfUfufuAfaAfl.96		1093	A-128380.1	usAfsuAfaAfaCfGfcCfcAfgAfcAfaAfcscsc	1312
AD-64281.1	A-128395.1	CfsgsCfcCfufCfuGfufGfCfUfUfcAfaAfl.96		1094	A-128396.1	usAfsuGfaGfaAfgGfcafcAfgAfcGfGfGfscag	1313

AD-64282.1	A-128409.1	GfsesCfuAfaUfcAUFfCfuCfuUfgUfuCfuAfuU.96	1095	A-128410.1	asUfsgAfaCfaAfgAfauGfaUfuAfgCfsgasg	1314
AD-64283.1	A-128425.1	UfscsUfaGfaCfuCfGfuUfgCfuGfGfAfcUfuCfu.96	1096	A-128426.1	gsAfsaGfuCfcAfcCfaagAfgUfuUfaGfscsu	1315
AD-64284.1	A-128437.1	CfsusGfcCfGfAfuCfCfAfuAfcUfgCfGfAfu.96	1097	A-128438.1	usUfscCfGfAfuAfuGfAfuGfAfuCfGfCfcAfgsasg	1316
AD-64285.1	A-128365.1	UfscsUfuUfcUfuGfuUfuUfgAfaAfaAfuAfu.96	1098	A-128366.1	usAfsuUfuUfuGfuCfaacAfaGfaAfaAfascc	1317
AD-64286.1	A-128381.1	AfsusCfuUfcUfuGfuUfuUfgCfuUfuCfuAfu.96	1099	A-128382.1	usAfsaGfaGfaAfcCfaacAfaGfaAfgAfuGsa	1318
AD-64289.1	A-128367.1	GfsusUfuUfuCfuUfgUfuGfuUfuGfaAfaAfu.96	1100	A-128368.1	asUfsuUfuUfgUfuAfaAfaAfaAfaAfcscsc	1319
AD-64290.1	A-128383.1	CfsusGfcCfuAfaUfcAfuCfuCfuUfgUfuAfu.96	1101	A-128384.1	usAfsaCfaAfaAfgAfuAfuGfuUfuAfgGfcAfgsasg	1320
AD-64291.1	A-128399.1	UfscsCfuCfaCfaAfuAfuAfcCfaCfaGfaCfuAfu.96	1102	A-128400.1	usAfsaUfcUfgUfgGfuUfuUfgUfgAfgGfasusu	1321
AD-64292.1	A-128413.1	CfsusUfgUfuGfaCfaAfaAfuAfuCfuCfuAfu.96	1103	A-128414.1	usUfsgAfgGfaUfuUfuUfuUfuUfuUfuAfaAfgsasa	1322
AD-64293.1	A-128439.1	GfsesAfaCfuUfuUfuUfuUfuUfuUfgCfcUfu.96	1104	A-128440.1	asGfsgCfaGfaGfgUfgaAfaAfaAfgUfuGfcsasu	1323
AD-64294.1	A-128369.1	GfsgsGfaAfaAfaGfaGfCfuCfaGfaAfuAfu.96	1105	A-128370.1	usAfsuGfcUfgUfuGfCfuUfuGfCfuUfuCfcsasa	1324
AD-64295.1	A-128385.1	CfsgstUfgCfuGfgAfcUfuCfuCfuCfuAfuUfu.96	1106	A-128386.1	asAfsuUfgAfgAfgAfaAfuAfuAfuAfuAfgCfcsasg	1325
AD-64297.1	A-128415.1	CfsusGfcUfgCfuAfuUfgCfuCfuUfuAfu.96	1107	A-128416.1	usAfsaGfaUfgAfgGfcauAfgCfaGfcAfgsgsa	1326
AD-64298.1	A-128427.1	GfsusUfgGfaUfgUfgUfuUfgCfuGfuUfu.96	1108	A-128428.1	asAfsaGfcCfGfCfaGfaCfuUfuCfaAfcsgsa	1327
AD-64299.1	A-128441.1	UfscsCfuUfcCfuGfCfuUfgCfuAfuGfcCfuAfu.96	1109	A-128442.1	usAfsaGfaUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuAfgsasg	1328
AD-64300.1	A-128371.1	UfscsCfuUfgUfuGfaAfuAfuAfuAfuUfuCfuAfu.96	1110	A-128372.1	usAfsaUfaCfuAfuUfuUfuUfuUfuUfuAfaAfasasa	1329
AD-64302.1	A-128417.1	UfscsUfaUfgUfgGfaUfgAfuGfuGfuUfuAfuAfu.96	1111	A-128418.1	usAfsaUfaCfuAfuUfuUfuUfuUfuUfuAfaUfasasc	1330
AD-64303.1	A-128429.1	UfscsCfuUfcCfuGfCfuUfgCfuAfuGfcCfuCfu.96	1112	A-128430.1	gsAfsaGfaAfuAfuAfgCfaagAfgGfaUfgAfasgasa	1331
AD-64304.1	A-128443.1	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfuAfuCfuAfuAfu.96	1113	A-128444.1	usAfsaGfgGfuGfaAfgCfaAfgCfaGfuGfcAfcscsc	1332
AD-64305.1	A-128373.1	UfscsGfaCfaAfaAfaAfuUfuCfuCfaAfaAfuAfu.96	1114	A-128374.1	usAfsuUfgUfgAfgGfaUfuUfuUfuUfuUfuAfasasa	1333
AD-64307.1	A-128403.1	AfsasGfcCfuCfcAfaAfgCfuUfgCfuUfuAfu.96	1115	A-128404.1	usAfsaGfgCfaCfaGfcAfggaUfgAfaGfaGfcsasa	1334
AD-64308.1	A-128419.1	CfscsUfuUfuCfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfu.96	1116	A-128420.1	usAfsuAfgCfaGfcAfggaUfgAfaGfaGfcsasa	1335
AD-64309.1	A-128431.1	CfscsUfgCfuGfcUfaUfuUfgCfuUfuAfuUfu.96	1117	A-128432.1	asAfsaAfuGfaGfgCfaUfuUfgAfaGfaGfcsasu	1336
AD-64310.1	A-128375.1	CfsasUfcUfuCfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfu.96	1118	A-128376.1	asGfsaAfgAfaCfcAfaAfaAfaAfaAfaUfgsasg	1337

[illegible]

[illegible]

AD-64700.1	A-129379.1	asesnuegugagdTacnu(Cgn)neucal.96	1167	A-127906.26	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1386
AD-64701.1	A-127905.20	AfscsUfcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1168	A-129387.1	PusgsagagagdTccadCcacgagusesu	1387
AD-64702.1	A-127905.28	AfscsUfcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1169	A-129395.1	usGsagadCaaguccadCcacgagusesu	1388
AD-64703.1	A-129376.2	asesnuegugagdGacumcdAcucal.96	1170	A-129385.5	usdGsagagagagdTccadCcacgagusesu	1389
AD-64704.1	A-129381.3	asesnuegugagdTgdTacumcdAcucal.96	1171	A-129389.6	usdGsagadCaaguccadCcacgagusesu	1390
AD-64705.1	A-129380.1	asesnuegugagdTacumcdAcucal.96	1172	A-127906.27	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1391
AD-64706.1	A-127905.21	AfscsUfcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1173	A-129388.1	usdGsadGagaaguccadCcacgagusesu	1392
AD-64707.1	A-127905.29	AfscsUfcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1174	A-129396.1	usgsagadCaagdTccadCcacgagusesu	1393
AD-64708.1	A-129382.2	asesnuegugagdTgdGacumc(Tgn)neucal.96	1175	A-129385.6	usdGsagagagagdTccadCcacgagusesu	1394
AD-64709.1	A-129373.4	asesnuegugagdGacnu(Cgn)neucal.96	1176	A-129391.2	usdGsagadCaagdTccadCcacgagusesu	1395
AD-64710.1	A-129373.1	asesnuegugagdGacnu(Cgn)neucal.96	1177	A-127906.20	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1396
AD-64711.1	A-129381.1	asesnuegugagdTgdTacumcdAcucal.96	1178	A-127906.28	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1397
AD-64712.1	A-127905.22	AfscsUfcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1179	A-129389.1	usdGsagadCaaguccadCcacgagusesu	1398
AD-64713.1	A-127905.30	AfscsUfcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1180	A-129397.1	PusgsagadGaagdTccadCcacgagusesu	1399
AD-64714.1	A-129384.2	asesnuegugagdTgdGacumcdAcucal.96	1181	A-129385.7	usdGsagagagagdTccadCcacgagusesu	1400
AD-64715.1	A-129376.4	asesnuegugagdGacumcdAcucal.96	1182	A-129391.3	usdGsagadCaagdTccadCcacgagusesu	1401
AD-64716.1	A-129374.1	asesnuegugagdGacumc(Cgn)neucal.96	1183	A-127906.21	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1402
AD-64717.1	A-129382.1	asesnuegugagdTgdGacumc(Tgn)neucal.96	1184	A-127906.29	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1403
AD-64718.1	A-127905.23	AfscsUfcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1185	A-129390.1	usdGsagagadAgnuccadCcacgagusesu	1404
AD-64719.1	A-127917.5	asesnuegugagdGacumc(Tgn)neucal.96	1186	A-129385.2	usdGsagagagagdTccadCcacgagusesu	1405
AD-64720.1	A-129381.2	asesnuegugagdTgdTacumcdAcucal.96	1187	A-129385.8	usdGsagagagagdTccadCcacgagusesu	1406
AD-64721.1	A-129382.4	asesnuegugagdTgdGacumc(Tgn)neucal.96	1188	A-129391.4	usdGsagadCaagdTccadCcacgagusesu	1407
AD-64722.1	A-129375.1	asesnuegugagdGacumcY34neucal.96	1189	A-127906.22	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1408
AD-64723.1	A-129383.1	asesnuegugagdCdAcumc(Tgn)neucal.96	1190	A-127906.30	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfusesu	1409

AD-64725.1	A-127917.6	asesnucgugugdgGacnuc(Tgn)ucual.96	1191	A-129398.1	PusdGisagagaagdTccadCcacgaguscusu	1410
AD-64726.1	A-129373.3	asesnucgugugdgGacnuc(Cgn)ucual.96	1192	A-129389.2	usdGisagadCaaguccadCcacgaguscusu	1411
AD-64727.1	A-129384.4	asesnucgugugdTgdGacnucdAcnucal.96	1193	A-129391.5	usdGisagadCaagdTccadCcacgaguscusu	1412
AD-64728.1	A-129376.1	asesnucgugugdgGacnucdAcnucal.96	1194	A-127906.23	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1413
AD-64729.1	A-129384.1	asesnucgugugdTgdGacnucdAcnucal.96	1195	A-127906.31	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1414
AD-64730.1	A-127905.25	AfscsUfjcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1196	A-129392.1	usGisagagaagdTccadCcacgaguscusu	1415
AD-64731.1	A-129399.1	Y34asesnucgugugdgGacnuc(Tgn)ucual.96	1197	A-129385.3	usdGisagagaagdTccadCcacgaguscusu	1416
AD-64732.1	A-129376.3	asesnucgugugdgGacnucdAcnucal.96	1198	A-129389.3	usdGisagadCaaguccadCcacgaguscusu	1417
AD-64733.1	A-129381.4	asesnucgugugdTgdTacnucdAcnucal.96	1199	A-129391.6	usdGisagadCaagdTccadCcacgaguscusu	1418
AD-64734.1	A-129377.1	asesnucgugugdgGacnucdAcnucal.96	1200	A-127906.24	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1419
AD-64735.1	A-127905.18	AfscsUfjcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1201	A-129385.1	usdGisagagaagdTccadCcacgaguscusu	1420
AD-64736.1	A-127905.26	AfscsUfjcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1202	A-129393.1	usdGisagagaagdTccadCcacgaguscusu	1421
AD-64737.1	A-129399.2	Y34asesnucgugugdgGacnuc(Tgn)ucual.96	1203	A-129398.2	PusdGisagagaagdTccadCcacgaguscusu	1422
AD-64738.1	A-129382.3	asesnucgugugdTgdGacnuc(Tgn)ucual.96	1204	A-129389.4	usdGisagadCaaguccadCcacgaguscusu	1423
AD-64739.1	A-129378.1	asesnucgugugdgGacnucdAcnucal.96	1205	A-127906.25	usGfsaGfaGfaAfgUfccaCfcAfcGfaGfuscusu	1424
AD-64740.1	A-127905.19	AfscsUfjcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1206	A-129386.1	usgsagagaagdTccadCcacgaguscusu	1425
AD-64741.1	A-127905.27	AfscsUfjcGfnGfgUfGfGfaCfntUfcUfcAfl.96	1207	A-129394.1	usGisagagaagdTccadCcacgaguscusu	1426
AD-64742.1	A-129373.2	asesnucgugugdgGacnuc(Cgn)ucual.96	1208	A-129385.4	usdGisagagaagdTccadCcacgaguscusu	1427
AD-64743.1	A-129384.3	asesnucgugugdTgdGacnucdAcnucal.96	1209	A-129389.5	usdGisagadCaaguccadCcacgaguscusu	1428

[0794]

표 5. 듀얼-글로 루시퍼라제® 분석을 사용한 HBV 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별번호	10nM 평균	0.1nM 평균	10nM SD	0.1nM_SD
AD-63938.2	0.12	ND	0.01	ND
AD-63950.2	0.38	ND	0.04	ND
AD-63956.2	0.31	ND	0.02	ND
AD-63962.2	0.16	ND	0.03	ND
AD-63968.2	0.56	ND	0.10	ND
AD-63968.2	0.79	ND	0.09	ND
AD-63979.2	0.54	ND	0.02	ND
AD-63939.2	0.51	ND	0.01	ND
AD-63945.2	0.54	ND	0.08	ND
AD-63951.2	0.60	ND	0.03	ND
AD-63957.2	0.57	ND	0.02	ND
AD-63963.2	0.91	ND	0.06	ND
AD-63969.2	0.92	ND	0.02	ND
AD-63975.2	0.83	ND	0.01	ND
AD-63980.2	0.77	ND	0.01	ND
AD-63940.2	0.77	ND	0.06	ND
AD-63946.2	0.60	ND	0.10	ND
AD-63952.2	0.48	ND	0.04	ND
AD-63958.2	0.51	ND	0.01	ND
AD-63964.2	0.58	ND	0.04	ND
AD-63970.2	0.69	ND	0.07	ND
AD-63976.2	0.63	ND	0.04	ND
AD-63981.2	0.60	ND	0.04	ND
AD-63941.2	0.56	ND	0.09	ND
AD-63947.2	0.55	ND	0.08	ND
AD-63953.2	0.56	ND	0.06	ND
AD-63959.2	0.51	ND	0.03	ND
AD-63965.2	0.55	ND	0.03	ND
AD-63971.2	0.65	ND	0.02	ND
AD-63977.2	0.88	ND	0.01	ND
AD-63982.2	0.73	ND	0.07	ND
AD-63942.2	0.32	ND	0.09	ND
AD-63948.2	0.57	ND	0.09	ND
AD-63960.2	0.92	ND	0.05	ND
AD-63966.2	0.85	ND	0.06	ND
AD-63972.2	0.82	ND	0.06	ND
AD-63978.2	0.83	ND	0.02	ND
AD-63983.2	0.89	ND	0.02	ND

[0795]

듀플렉스 식별번호	10nM 평균	0.1nM 평균	10nM SD	0.1nM_SD
AD-63943.2	0.86	ND	0.04	ND
AD-63949.2	0.76	ND	0.02	ND
AD-63955.2	0.82	ND	0.02	ND
AD-63961.2	0.83	ND	0.07	ND
AD-63967.2	0.86	ND	0.03	ND
AD-63973.2	0.86	ND	0.03	ND
AD-63990.2	0.27	ND	0.07	ND
AD-63996.2	0.29	ND	0.06	ND
AD-64002.2	0.30	ND	0.11	ND
AD-64008.2	0.28	ND	0.05	ND
AD-64008.2	0.34	ND	0.07	ND
AD-64014.2	0.30	ND	0.03	ND
AD-64019.2	0.36	ND	0.04	ND
AD-64024.2	0.27	ND	0.03	ND
AD-63985.2	0.28	ND	0.06	ND
AD-63991.2	0.33	ND	0.02	ND
AD-63997.2	0.47	ND	0.07	ND
AD-64003.2	0.69	ND	0.06	ND
AD-64009.2	0.91	ND	0.03	ND
AD-64015.2	0.69	ND	0.09	ND
AD-64020.2	0.81	ND	0.06	ND
AD-64025.2	0.77	ND	0.06	ND
AD-63986.2	0.28	ND	0.05	ND
AD-63992.2	0.44	ND	0.04	ND
AD-64004.2	0.45	ND	0.04	ND
AD-64010.2	0.37	ND	0.05	ND
AD-64016.2	0.48	ND	0.05	ND
AD-64021.2	0.39	ND	0.03	ND
AD-64026.2	0.30	ND	0.02	ND
AD-63987.2	0.20	ND	0.02	ND
AD-63993.2	0.33	ND	0.02	ND
AD-63999.2	0.36	ND	0.05	ND
AD-64005.2	0.45	ND	0.11	ND
AD-64011.2	0.39	ND	0.08	ND
AD-64017.2	0.84	ND	0.06	ND
AD-64022.2	0.81	ND	0.03	ND
AD-64027.2	0.38	ND	0.05	ND
AD-63988.2	0.37	ND	0.04	ND
AD-63994.2	0.23	ND	0.01	ND
AD-64000.2	0.29	ND	0.00	ND

[0796]

듀플렉스 식별번호	10nM 평균	0.1nM 평균	10nM SD	0.1nM_SD
AD-64006.2	0.40	ND	0.04	ND
AD-64012.2	0.45	ND	0.17	ND
AD-64018.2	0.65	ND	0.07	ND
AD-64023.2	0.53	ND	0.07	ND
AD-64028.2	0.52	ND	0.07	ND
AD-63989.2	0.47	ND	0.04	ND
AD-63995.2	0.81	ND	0.03	ND
AD-64001.2	0.83	ND	0.04	ND
AD-64007.2	0.87	ND	0.04	ND
AD-64013.2	0.88	ND	0.03	ND
AD-64289.1	0.276	ND	0.009	ND
AD-64333.1	0.208	ND	0.015	ND
AD-64285.1	0.324	ND	0.034	ND
AD-64300.1	0.225	ND	0.005	ND
AD-64345.1	0.102	ND	0.090	ND
AD-64292.1	0.288	ND	0.232	ND
AD-64336.1	0.199	ND	0.056	ND
AD-64275.1	0.287	ND	0.185	ND
AD-64316.1	0.297	ND	0.024	ND
AD-64274.1	0.209	ND	0.033	ND
AD-64315.1	0.199	ND	0.002	ND
AD-64305.1	0.360	ND	0.035	ND
AD-64351.1	0.281	ND	0.014	ND
AD-64291.1	0.725	ND	0.005	ND
AD-64335.1	0.478	ND	0.020	ND
AD-64283.1	0.917	ND	0.018	ND
AD-64304.1	0.937	ND	0.050	ND
AD-64325.1	0.446	ND	0.223	ND
AD-64350.1	0.934	ND	0.055	ND
AD-63968.4	0.748	ND	0.008	ND
AD-64331.1	0.294	ND	0.038	ND
AD-64008.4	0.416	ND	0.028	ND
AD-64337.1	0.318	ND	0.049	ND
AD-64295.1	0.415	ND	0.034	ND
AD-64276.1	0.453	ND	0.073	ND
AD-64317.1	0.203	ND	0.040	ND
AD-64330.1	0.313	ND	0.030	ND
AD-64298.1	0.797	ND	0.007	ND
AD-64343.1	0.667	ND	0.020	ND
AD-61547.2	0.637	ND	0.019	ND

[0797]

듀플렉스 식별번호	10nM 평균	0.1nM 평균	10nM SD	0.1nM_SD
AD-64347.1	0.418	ND	0.066	ND
AD-64280.1	0.754	ND	0.092	ND
AD-64322.1	0.407	ND	0.013	ND
AD-64308.1	0.720	ND	0.055	ND
AD-64354.1	0.315	ND	0.034	ND
AD-64303.1	0.815	ND	0.150	ND
AD-64349.1	0.447	ND	0.030	ND
AD-64299.1	0.831	ND	0.007	ND
AD-64344.1	0.404	ND	0.009	ND
AD-64309.1	0.856	ND	0.005	ND
AD-64355.1	0.498	ND	0.040	ND
AD-64297.1	0.895	ND	0.024	ND
AD-64342.1	0.508	ND	0.006	ND
AD-64312.1	0.590	ND	0.034	ND
AD-64358.1	0.425	ND	0.044	ND
AD-64341.1	0.223	ND	0.119	ND
AD-64310.1	0.301	ND	0.064	ND
AD-64356.1	0.336	ND	0.024	ND
AD-64286.1	0.611	ND	0.012	ND
AD-64328.1	0.317	ND	0.043	ND
AD-61522.2	0.447	ND	0.008	ND
AD-64321.1	0.237	ND	0.009	ND
AD-64302.1	0.523	ND	0.020	ND
AD-64348.1	0.208	ND	0.003	ND
AD-64352.1	0.343	ND	0.224	ND
AD-64352.1	0.567	ND	0.015	ND
AD-64314.1	0.920	ND	0.044	ND
AD-64360.1	0.778	ND	0.029	ND
AD-64279.1	0.882	ND	0.034	ND
AD-64320.1	0.589	ND	0.017	ND
AD-64284.1	0.696	ND	0.119	ND
AD-64326.1	0.552	ND	0.009	ND
AD-64281.1	0.921	ND	0.019	ND
AD-64323.1	0.715	ND	0.097	ND
AD-64311.1	0.815	ND	0.030	ND
AD-64357.1	0.549	ND	0.001	ND
AD-64272.2	0.965	ND	0.024	ND
AD-64332.1	0.548	ND	0.013	ND
AD-64293.1	0.837	ND	0.013	ND
AD-64338.1	0.597	ND	0.031	ND

[0798]

듀플렉스 식별번호	10nM 평균	0.1nM 평균	10nM SD	0.1nM_SD
AD-64290.1	0.489	ND	0.026	ND
AD-64334.1	0.368	ND	0.003	ND
AD-64282.1	0.767	ND	0.009	ND
AD-64324.1	0.726	ND	0.077	ND
AD-64278.1	0.951	ND	0.077	ND
AD-64319.1	0.895	ND	0.029	ND
AD-64307.1	0.890	ND	0.065	ND
AD-64353.1	0.567	ND	0.500	ND
AD-64277.1	0.416	ND	0.019	ND
AD-64277.1	0.839	ND	0.058	ND
AD-64318.1	0.613	ND	0.042	ND
AD-64318.1	0.768	ND	0.042	ND
AD-64313.1	0.698	ND	0.062	ND
AD-64359.1	0.441	ND	0.081	ND
AD-64294.1	0.563	ND	0.066	ND
AD-64339.1	0.486	ND	0.044	ND
AD-63968.5	0.57	0.72	0.07	0.03
AD-63940.3	0.81	0.83	0.11	0.03
AD-64710.1	0.79	0.85	0.12	0.04
AD-64716.1	0.73	0.85	0.08	0.01
AD-64722.1	0.67	0.80	0.06	0.02
AD-64728.1	0.74	0.87	0.06	0.05
AD-64734.1	0.78	0.83	0.08	0.05
AD-64739.1	0.73	0.85	0.07	0.02
AD-64700.1	0.54	0.75	0.13	0.02
AD-64705.1	0.67	0.79	0.15	0.04
AD-64711.1	0.57	0.83	0.13	0.04
AD-64717.1	0.72	0.83	0.13	0.02
AD-64723.1	0.83	0.87	0.12	0.01
AD-64729.1	0.74	0.87	0.08	0.07
AD-64735.1	0.73	0.89	0.05	0.04
AD-64740.1	0.89	0.88	0.05	0.07
AD-64701.1	0.88	0.84	0.07	0.05
AD-64706.1	0.71	0.88	0.12	0.05
AD-64712.1	0.81	0.86	0.13	0.07
AD-64718.1	0.84	0.89	0.16	0.01
AD-64730.1	0.88	0.89	0.02	0.04
AD-64736.1	0.80	0.88	0.10	0.05
AD-64741.1	0.85	0.83	0.06	0.05
AD-64702.1	0.87	0.93	0.02	0.06

[0799]

듀플렉스 식별번호	10nM 평균	0.1nM 평균	10nM SD	0.1nM_SD
AD-64707.1	0.95	0.88	0.05	0.08
AD-64713.1	0.90	0.85	0.08	0.03
AD-64719.1	0.80	0.89	0.09	0.09
AD-64725.1	0.70	0.84	0.09	0.03
AD-64731.1	0.82	0.87	0.04	0.08
AD-64737.1	0.76	0.84	0.09	0.08
AD-64742.1	0.76	0.85	0.09	0.03
AD-64703.1	0.79	0.88	0.05	0.02
AD-64708.1	0.83	0.82	0.08	0.06
AD-64714.1	0.75	0.85	0.12	0.03
AD-64720.1	0.61	0.81	0.17	0.04
AD-64726.1	0.75	0.83	0.07	0.02
AD-64732.1	0.86	0.84	0.14	0.10
AD-64738.1	0.80	0.90	0.04	0.02
AD-64743.1	0.75	0.85	0.12	0.04
AD-64704.1	0.67	0.78	0.16	0.02
AD-64709.1	0.83	0.86	0.16	0.03
AD-64715.1	0.87	0.88	0.09	0.04
AD-64721.1	0.77	0.82	0.12	0.06
AD-64727.1	0.75	0.85	0.14	0.02
AD-64733.1	0.67	0.81	0.14	0.03

[0800]

[0801]

실시예 3. 추가의 iRNA 듀플렉스의 합성 및 시험관내 스크리닝

[0802]

HBV 게놈을 표적으로 하는 추가의 iRNA 분자를 상기 기재된 바와 같이 합성하였다. 추가의 변형된 HBV 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 6에 나타나 있다.

[0803]

이들 듀플렉스의 단일 용량 스크린을 HepG2.215 및 Hep3B 세포 내로 듀플렉스를 트랜스펙션시키고, 상기 기재된 바와 같이 반딧불이(트랜스펙션 대조군) 및 레닐라(HBV 표적 서열에 융합) 루시퍼라제를 측정함으로써 수행하였다. HepG2.2.15 세포에서의 분석의 결과는 표 7에 나타나 있으며, Hep3B 세포에서의 분석의 결과는 표 8에 제공되어 있다.

표 6. HBV dsRNA의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

등록번호 작품번호	세스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-63369	usesguGfgUfGfGfaemCfuUfeual.96	1429	PusGfsagaGfiaAfGfucaCfcAfcagasu	1458
AD-63381	usesgnGfgUfGfGfaemueual.96	1430	PusGfsagaGfiaAfGfucaCfcAfcagasu	1459
AD-63962	Y44uscsGfuGfgUfGfGfaCfuUfeUfcAFY44	1431	PusGfsaGfiaGfaAfGfUfcCfaCfcAfcGfasu	1460
AD-63938	Y44ACUCUGUGGAGACUUCUCA	1432	UGAGAGAAGUCCACCACGAGUCU	1461
AD-65561	usesguGfgUfGfGfaemCfuUfeual.96	1433	UfisGfsagaGfiaAfGfucaCfcAfcagasu	1462
AD-65566	usesgnGfgUfGfGfaemueual.96	1434	UfisGfsagaGfiaAfGfucaCfcAfcagasu	1463
AD-63944	Y44ucGuGGAcumenucAusuY44	1435	UfGfiagAfgAfAfGUfccaCfCAfcAusu	1464
AD-63968	AfscsUfcGfuGfgUfGfGfaCfuUfeUfcAfL96	1436	usGfsaGfiaGfaAfGUfccaCfcAfcGfuscu	1465
AD-65406	usesguGfgUfGfGfaemCfuUfeual.96	1437	usGfsagaGfiaAfGfucaCfcAfcagasu	1466
AD-65396	asesueguGfgUfGfGfaemueual.96	1438	usGfsagaGfaagucaCfcAfcgagusu	1467
AD-65427	gsusgcacUfuCfGfCfmcacueual.96	1439	PusAfsgagGfugaagcgAfafGfugcacusu	1468
AD-65573	gsusgcacUfuCfGfCfmcacCfCfueal.96	1440	UfisAfsgagGfuGfAfagcgAfafGfugcacase	1469
AD-65432	gsesaeUfncGfCfmcacCfueal.96	1441	PusAfsgagGfuGfAfagcgAfafGfugcase	1470
AD-64332	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuChuGfl.96	1442	PesAfsgaAfGfGfuGfaAfgecAfafGfuGfcAfcsase	1471
AD-64322	AfsusGfuGfchuGfCfGfGfCfuUfuAfuaAfL.96	1443	PusAfssuAfafAfafCfGfCfegcAfafAfcAfuscse	1472
AD-64272	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuChuGfl.96	1444	csAfisgAfGfGfuGfaAfgecAfafGfuGfcAfcsase	1473
AD-65583	gsesacmuedCmucae(C'gn)ueual.96	1445	usdAsgagdGungagcdAaugucsusu	1474
AD-63994	gsGsUfgGfaCUUfUfcUfcUfcAfafUfuUfl.96	1446	PasAfssaUfuGfaGfaGfangUfcCfaCfcsase	1475
AD-65370	csgsnugnGfgAfCUfucnuUfCfaauul.96	1447	asAfssungAfafAfGfaagnCfcafcagcsasg	1476
AD-65265	gsusggngGfaCUUfUfcUfuceaaunul.96	1448	asAfssaUfugagaGfaagUfcCfaocAfcsasa	1477
AD-65407	csgsnugnGfgAfCUfucnuUfCfaauul.96	1449	asAfssungAfafAfafafagnCfcafcagcsasg	1478

뉴클레오타이드 번호	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-64027	gsgsUfgGfGfAcfUfUfcUfcAfAfuUfUfL96	1450	asAfsaUfuGfaGfaGfAagUfcCfAcfCsase	1479
AD-65266	gsusggugGfAcfUfUfcucuCfAumunL96	1451	asAfsaUfugagaGfangUfcCfaccAfcsgha	1480
AD-65389	usgsgudGgucdTcucuaaaunL96	1452	asdAsmugagagdAagudCcaccasusu	1481
AD-64008	GfsusGfGfUfgGfAcfUfUfcUfcAfAfuUfUfL96	1453	asAfsaUfuGfaGfaGfAagUfcCfAcfCsgha	1482
AD-65377	csgsuggndGgucdTcucuaaaunL96	1454	asdAsmugagagdAagudCcaccagsesu	1483
AD-65409	gsgsuggaChufUfcUfcucaAfUfuumalL96	1455	PusAfaaaaUfuGfAfAgagaAfGUfccaccsasc	1484
AD-65403	gsgsuggaChufUfcUfcucaAfUfuumalL96	1456	usAfaaaaUfuGfAfAgagaAfGUfccaccsasc	1485
AD-65385	usgsgacuatdTcucaaaaunL96	1457	usdAaaaaungadGagadAguccasusu	1486

표 7. 듀얼-글로 루시퍼라제[®] 분석을 사용한 HepG2.2.15 세포에서의 HBV 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별번호	PORF-1_A	PORF-1_B	SORF-2_A	SORF-2_B
AD-65369	0.1875	0.042	0.0446	0.3018
AD-65381	0.086	0.249	0.1008	0.553
AD-63962	0.4838	0.3475	0.2237	0.5258
AD-63938	0.3587	2.1213	0.0501	1.1434
AD-65561	0.1076	0.3801	0.0718	0.6897
AD-65566	0.4127	0.3211	0.185	11.1161
AD-63944	0.9489	0.7098	0.393	0.2771
AD-63968	IC50 부제	IC50 부제	1.8788	IC50 부제
AD-65406	3.3749	18.8396	3.8204	2.2662
AD-65396	IC50 부제	6.8758	3.7382	4.2157
AD-65427	0.0089	0.0181	0.0066	0.015
AD-65573	0.0174	0.0332	0.0029	0.0227
AD-65432	0.0211	0.0593	0.0112	0.0366
AD-64332	0.0268	0.0329	0.0624	0.0217
AD-64322	0.0963	0.1077	0.0992	0.0963
AD-64272	0.0773	0.1199	0.0763	0.093
AD-65583	0.1624	0.2228	0.1568	0.1496
AD-63994	0.7019	0.1467	0.0832	0.0385
AD-65370	0.2404	0.7916	0.3952	0.1964
AD-65265	0.2255	0.5008	0.2893	0.318
AD-65407	0.9533	0.261	0.4254	0.1121
AD-64027	0.7692	0.5887	0.5208	0.5697
AD-65266	3.4109	0.5055	0.8532	0.3658
AD-65389	0.9172	0.6514	0.4915	0.2872
AD-64008	1.2738	0.7865	1.9519	0.808
AD-65377	0.6052	1.6	24.9403	0.6065
AD-65409	1.8304	1.6479	0.104	0.0557
AD-65403	12.1516	0.667	1.006	0.233
AD-65385	IC50 부제	IC50 부제	IC50 부제	IC50 부제

[0806]

표 8. 듀얼-글로 루시페라제® 분석을 사용한 Hep3B 세포에서의 HBV 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별번호	PORF-1_A	PORF-1_B
AD-65369	0.0982	0.0508
AD-65381	0.2392	0.1097
AD-63962	0.0769	0.0706
AD-63938	0.039	0.0111
AD-65561	0.6316	0.6931
AD-65566	0.2747	0.5331
AD-63944	0.1317	0.0566
AD-63968	0.4374	0.8811
AD-65406	1.4961	1.2573
AD-65396	1.9971	0.9952
AD-65427	0.0234	0.006
AD-65573	0.0346	0.0334
AD-65432	0.0352	0.2664
AD-64332	0.0221	0.4541
AD-64322	0.1743	0.1616
AD-64272	0.1885	0.6699
AD-65583	0.1241	8.1611
AD-63994	3.3623	5.2897
AD-65370	0.2281	IC50 부재
AD-65265	IC50 부재	7.3426
AD-65407	0.1404	1.3833
AD-64027	27.1417	1.1832
AD-65266	IC50 부재	IC50 부재
AD-65389	IC50 부재	IC50 부재
AD-64008	IC50 부재	IC50 부재
AD-65377	IC50 부재	IC50 부재
AD-65409	1.8065	3.436
AD-65403	0.5113	18.0359
AD-65385	IC50 부재	IC50 부재

[0807]

[0808]

이들 듀플렉스의 서브셋을 또한 2가지 분석, 트리토숨 안정성 분석 및 시토줄 안정성 분석을 사용하여, 시험관 내 안정성에 대하여 분석하였다.

[0809]

트리토숨 안정성 분석을 위하여, 랫트 간 트리토숨(제노테크(Xenotech) 맞춤형 제품 PR14044)을 실온으로 해동시키고, 20 mM 시트르산나트륨 pH 5.0 완충제 중에 0.5 유닛/ml 산 포스파타제로 희석시켰다. 미세원심분리 튜브에서 100 μ l의 0.5 유닛/ml 산 포스파타제 트리토숨을 25 μ l의 0.4 mg/ml의 siRNA 시료와 혼합하고, 37℃ 및 300 rpm으로 설정된 에펜도르프(eppendorf) 썬믹서(Thermomixer)에서 24시간 동안 인큐베이션시킴으로써 제24시간 시료를 제조하였다. 24시간의 인큐베이션 후에, 300 μ l의 페노메넥스(Phenomenex) 용해 로딩 완충제(카탈로그 번호 ALO-8498) 및 12.5 μ l의 0.4 mg/ml의 내부 표준 siRNA를 각 시료에 첨가하였다. 100 μ l의 0.5 유닛/ml 산 포스파타제 트리토숨을 25 μ l의 0.4 mg/ml의 siRNA 시료, 300 μ l의 페노메넥스 용해 로딩 완충제 및 12.5 μ l의 0.4 mg/ml의 내부 표준 siRNA와 혼합함으로써 제0시간 시료를 제조하였다. siRNA를 페노메넥스 클라리티(Clarity) OTX 스타터 키트(카탈로그 번호 KSO-8494)를 사용하여 제24시간 시료 및 제0시간 시료로부터 추출하였다. 시료를 추출한 후에, 그들을 미세원심분리 튜브로 옮기고, 랩콘코 센트리베이프 컨센트레이터(Labconco CentriVap Concentrator)(카탈로그 번호 7810010)를 사용하여 건조시켰다. 그 다음, 시료를 500 μ l의 뉴클레아제 미함유 물을 사용하여 재현탁화시켰다. 50 μ l의 각 시료를 아질런트 테크놀로지스 6130 사중극자 LC/MS와 함께 아질런트 테크놀로지스 1260 인피니티 바이너리(Infinity Binary) LC에서 진행하였다. 쿼터너리 펌프(quaternary pump) 방법을 하기의 시간표를 사용하여 0.400 ml/분으로 12.20분 동안 진행하였다:

시간 함수	파라미터
0.20	5% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP), 95% 완충제 B (100% 메탄올)
2.50	5% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP), 95% 완충제 B (100% 메탄올)
3.00	100% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP)

[0810]

[0811]

바이너리 펌프 방법을 하기의 시간표를 사용하여 0.700 ml/분으로 12.20분 동안 진행하였다:

시간 함수	파라미터
0.00	100% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP)
0.40	100% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP)
10.00	60% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP), 40% 완충제 B (100% ACN)
10.10	100% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP)
12.20	100% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP)

[0812]

[0813]

좌측 및 우측 컬럼 둘 모두를 75.00℃로 설정하였다. UV 신호를 260 nm 파장에서 측정하였다. 각 가닥의 잔류 백분율을 하기의 식을 사용하여 계산하였다:

[0814]

잔류 가닥% = $100 * (\text{피크 면적}_{\text{제24시간 가닥}} / \text{피크 면적}_{\text{제0시간 가닥}} * (\text{피크 면적}_{\text{제24시간 표준}} / \text{피크 면적}_{\text{제0시간 표준}}))$.

[0815]

시토줄 안정성 분석을 위하여, 암컷 랫트 간 시토줄(제노테크 카탈로그 번호 R1500.C)을 실온으로 해동시키고, 50mM 트리스 완충제: HCl pH 7.4, 5 mM MgCl₂ 중에 1 mg/ml로 희석하였다. 미세원심분리 튜브에서 100 μ l의 1 mg/ml 시토줄을 25 μ l의 0.4 mg/ml siRNA 시료와 혼합하고, 37℃ 및 300 rpm으로 설정된 에펜도르프 써모믹서에서 24시간 동안 인큐베이션시킴으로써 제24시간 시료를 제조하였다. 24시간의 인큐베이션 후에, 300 μ l의 페노메넥스 용해 로딩 완충제(카탈로그 번호 ALO-8498) 및 12.5 μ l의 0.4 mg/ml 내부 표준 siRNA를 각 시료에 첨가하였다. 100 μ l의 1 mg/ml 시토줄을 25 μ l의 0.4 mg/ml siRNA 시료, 300 μ l의 페노메넥스 용해 로딩 완충제 및 12.5 μ l의 0.4 mg/ml 내부 표준 siRNA와 혼합함으로써 제0시간 시료를 제조하였다. siRNA를 페노메넥스 클래리티 OTX 스타터 키트(카탈로그 번호 KSO-8494)를 사용하여 제24시간 시료 및 제0시간 시료로부터 추출하였다. 시료를 추출한 후에, 그들을 미세원심분리 튜브로 옮기고, 랩콘코 센트리베이프 컨센트레이터(카탈로그 번호 7810010)를 사용하여 건조시켰다. 그 다음, 시료를 500 μ l의 뉴클레아제 미함유 물을 사용하여 재현탁화시켰다. 50 μ l의 각 시료를 아질런트 테크놀로지스 6130 사중극자 LC/MS와 함께 아질런트 테크놀로지스 1260 인피니티 바이너리 LC에서 진행하였다. 쿼터너리 펌프 방법을 하기의 시간표를 사용하여 0.400 ml/분으로 12.20분 동안 진행하였다:

시간 함수	파라미터
0.20	5% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP), 95% 완충제 B (100% 메탄올)
2.50	5% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP), 95% 완충제 B (100% 메탄올)
3.00	100% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP)

[0816]

[0817]

바이너리 펌프 방법을 하기의 시간표를 사용하여 0.700 ml/분으로 12.20분 동안 진행하였다:

시간 함수 파라미터	
시간 함수	파라미터
0.00	100% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP)
0.40	100% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP)
10.00	60% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP), 40% 완충제 B (100% ACN)
10.10	100% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP)
12.20	100% 완충제 A(16mM TEA 200mM HFIP)

[0818]

[0819]

좌측 및 우측 컬럼 둘 모두를 75.00℃로 설정하였다. UV 신호를 260 nm 파장에서 측정하였다. 각 가닥의 잔류 백분율을 하기의 식을 사용하여 계산하였다:

[0820]

잔류 가닥% = $100 * (\text{피크 면적}_{\text{제24시간 가닥}} / \text{피크 면적}_{\text{제0시간 가닥}} * (\text{피크 면적}_{\text{제24시간 표준}} / \text{피크 면적}_{\text{제0시간 표준}}))$.

[0821]

제24시간 트리토솜 안정성 분석의 결과는 표 9에 제공되어 있으며, 제24시간 시토줄 안정성 분석의 결과는 표 10에 제공되어 있다.

표 9. 제24시간 트리토슘 안정성 분석.

관류 안티센스%	관류 센스%	듀플렉스 식별번호
		AD-65369
87.59	72.43	AD-65381
		AD-63962
		AD-63938
		AD-65561
67.59	82.48	AD-65566
		AD-63944
30.52	34.98	AD-63968
		AD-65406
		AD-65396
115.17	79.61	AD-65427
43.00	76.84	AD-65573
		AD-65432
		AD-64332
		AD-64322
129.69	128.59	AD-64272
		AD-65583
		AD-63994
		AD-65370
		AD-65265
100.30	119.85	AD-65407
		AD-64027
		AD-65266
		AD-65389
94.06	110.90	AD-64008
98.63	127.48	AD-65377
105.06	119.88	AD-65409
117.55	104.30	AD-65403
		AD-65385

[0822]

표 10. 제24시간 시토줄 안정성 분석.

잔류 안티센스%	잔류 센스%	듀플렉스 식별번호
		AD-65369
67.78	22.42	AD-65381
		AD-63962
		AD-63938
		AD-65561
55.89	15.26	AD-65566
		AD-63944
88.39	46.94	AD-63968
		AD-65406
		AD-65396
89.50	66.35	AD-65427
69.01	41.47	AD-65573
		AD-65432
		AD-64332
		AD-64322
96.77	78.00	AD-64272
		AD-65583
		AD-63994
		AD-65370
		AD-65265
64.46	24.10	AD-65407
		AD-64027
		AD-65266
		AD-65389
35.39	26.39	AD-64008
79.98	66.50	AD-65377
86.24	74.25	AD-65409
60.45	62.41	AD-65403
		AD-65385

[0823]

[0824]

실시예 4. HDV를 표적으로 하는 iRNA 듀플렉스의 합성 및 시험관내 스크리닝

[0825]

HDV를 표적으로 하는 iRNA 설계의 선택을 2가지 주요 인자에 의해 추진하였다: a) 효력 및 b), 모든 알려져 있는 계통군(I 내지 VIII 또는 1 내지 8)의 다수의 공개 HDV 서열의 90% 초과 커버리지 분율로 거의 완벽한 일치율을 갖는 siRNA를 사용하기 위한 요망. 그러나, 다양한 HDV 계통군의 구성원과 소형 게놈 간의 낮은 보존 수준으로 인하여, 다수의 HDV 계통군을 효율적으로 표적으로 하는 서열의 선택은 어려웠다. 다양한 HDV 계통군 1 내지 8에 대한 예시적인 서열은 SEQ ID NO: 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41 및 43에 제공되어 있다. 그들의 역 상보물은 SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 및 44에 제공되어 있다.

[0826]

HDV 게놈을 표적으로 하는 iRNA 분자를 상기 기재된 바와 같이 합성하였다. 비변형 HDV 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 11에 나타나 있으며, 변형된 HDV 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 12에 나타나 있다. 상기 기재된 듀얼-글로 루시퍼라제® 분석을 사용한 이들 제제의 단일 용량 스크린의 결과는 표 13에 나타나 있다.

표 11. HDV dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

뉴클레오타이드 명칭	센스 가닥	안티센스 가닥	계통군	센스 서열	안티센스 서열	SEQ ID NO 센스/안티센스
AD-45013.1	A-94349.1	A-94350.1	HDV1	ACGAGGAAGGGCCUCGAGAdTdT	CUCGAGGGCCUUCUUCGUpdT	45/46
AD-45019.1	A-94351.1	A-94352.1	HDV1	CGAAGGAAGGGCCUCGAGAdTdT	UCUCGAGGGCCUUCUUCGUpdT	47/48
AD-45025.1	A-94353.1	A-94354.1	HDV1	GAAAGGAAGGGCCUCGAGAAAdTdT	UUCUCGAGGGCCUUCUUCUpdT	49/50
AD-45036.1	A-94357.1	A-94358.1	HDV1	AGGAAGGGCCUCGAGAACAdTdT	UGUUCUCGAGGGCCUUCUUCUpdT	51/52
AD-45041.1	A-94359.1	A-94360.1	HDV1	GGAAAGGGCCUCGAGAACAAAdTdT	UUGUUCUCGAGGGCCUUCUUCUpdT	53/54
AD-45046.1	A-94361.1	A-94362.1	HDV1	GAAAGGGCCUCGAGAACAAAdTdT	CUUGUUCUCGAGGGCCUUCUpdT	55/56
AD-45051.1	A-94363.1	A-94364.1	HDV1	GGGGUUGUAAACCCCCUCGAdTdT	UCGAGGGGUUUCACACCCCCUpdT	57/58
AD-45014.1	A-94365.1	A-94366.1	HDV1	GGGUUGUAAACCCCCUCGAAAdTdT	UUCGAGGGGUUUCACACCCCCUpdT	59/60
AD-45020.1	A-94367.1	A-94368.1	HDV1	GGUUGUAAACCCCCUCGAAAdTdT	CUUCGAGGGGUUUCACACCCCCUpdT	61/62
AD-45026.1	A-94369.1	A-94370.1	HDV1	UGUGAAACCCCCUCGAAAGGUAdTdT	ACCUUCGAGGGGUUUCACAdTdT	63/64
AD-45032.1	A-94371.1	A-94372.1	HDV2	AAAUCCCUUGGCUUGGGAAAdTdT	UUCCCCAGCCAGGGAUUUUpdT	65/66
AD-45042.1	A-94375.1	A-94376.1	HDV2	AAUCCCUUGGCUUGGGAAACAdTdT	UGUUCCCCAGCCAGGGAUUUpdT	67/68
AD-45047.1	A-94377.1	A-94378.1	HDV2	AUCCCUUGGCUUGGGAAACAUdTdT	AUGUUCCCCAGCCAGGGAUUUpdT	69/70
AD-45015.1	A-94381.1	A-94382.1	HDV2	AAGAGCGGGUUCACCGACAdTdT	UGUCGGUGAACCCGCUUUUpdT	71/72
AD-45021.1	A-94383.1	A-94384.1	HDV2	AGAGCGGGUUCACCGACAAAdTdT	UUGUCGGUGAACCCGCUUUUpdT	73/74
AD-45027.1	A-94385.1	A-94386.1	HDV2	GAGCGGUUCACCGACAAAGAdTdT	CUUGUCGGUGAACCCGCUUpdT	75/76
AD-45033.1	A-94387.1	A-94388.1	HDV2	GCGGUUCACCGACAAAGAdTdT	UCCUUGUCGGUGAACCCGCUUpdT	77/78
AD-45038.1	A-94389.1	A-94390.1	HDV2	CGGUUCACCGACAAAGGAdTdT	CUCCUUGUCGGUGAACCCGCUUpdT	79/80
AD-45043.1	A-94391.1	A-94392.1	HDV2	GGGUUCACCGACAAAGGAdTdT	UCUCCUUGUCGGUGAACCCCUUpdT	81/82

[0827]

[illegible]

표 12. HDV dsRNA의 변형된 섀스 및 안티섀스 가닥 서열

뉴클레오타이드 명칭	섀스 가닥	안티섀스 가닥	계통군	섀스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티섀스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-45013.1	A-94349.1	A-94350.1	HDV1	AcGAAGGAAGGcccccGAGdTsdT	1487	CUCGAGGGCCUUCUUCGUdTsdT	1525
AD-45019.1	A-94351.1	A-94352.1	HDV1	cGAAGGAAGGcccccGAGdTsdT	1488	UUCGAGGGCCUUCUUCGUdTsdT	1526
AD-45025.1	A-94353.1	A-94354.1	HDV1	GAAGGAAGGcccccGAGAAAdTsdT	1489	UUCUCGAGGGCCUUCUUCdTsdT	1527
AD-45036.1	A-94357.1	A-94358.1	HDV1	AGGAAGGcccccGAGAAcAdTsdT	1490	UGUUCUCGAGGGCCUUCUdTsdT	1528
AD-45041.1	A-94359.1	A-94360.1	HDV1	GGAAAGGcccccGAGAAcAdTsdT	1491	UUGUUCUCGAGGGCCUUCdTsdT	1529
AD-45046.1	A-94361.1	A-94362.1	HDV1	GAAAGGcccccGAGAAcAAGdTsdT	1492	CUUUGUUCGAGGGCCUUCdTsdT	1530
AD-45051.1	A-94363.1	A-94364.1	HDV1	GGGGuGuGAAcccccccGAdTsdT	1493	UUCGAGGGGUUcAcACCCdTsdT	1531
AD-45014.1	A-94365.1	A-94366.1	HDV1	GGGuGuGAAcccccccGAdTsdT	1494	UUCGAGGGGUUcAcACCCdTsdT	1532
AD-45020.1	A-94367.1	A-94368.1	HDV1	GGuGuGAAcccccccGAAGdTsdT	1495	CUUCGAGGGGUUcAcACCCdTsdT	1533
AD-45026.1	A-94369.1	A-94370.1	HDV1	uGuGAAcccccccGAAGdTsdT	1496	ACCUUCGAGGGGUUcAcAdTsdT	1534
AD-45032.1	A-94371.1	A-94372.1	HDV2	AAAAnucccuGGGuGGGGAAAdTsdT	1497	UUCCCcAGCcAGGAUUUUdTsdT	1535
AD-45042.1	A-94375.1	A-94376.1	HDV2	AAnucccuGGGuGGGGAAcAdTsdT	1498	UGUUCCcAGCcAGGAUUdTsdT	1536
AD-45047.1	A-94377.1	A-94378.1	HDV2	AnucccuGGGuGGGGAAcAdTsdT	1499	AUGUUCCcAGCcAGGAUUdTsdT	1537
AD-45015.1	A-94381.1	A-94382.1	HDV2	AAGAcGGGGuAccGAcAdTsdT	1500	UGUCGGUGAACCCCGCUUUdTsdT	1538
AD-45021.1	A-94383.1	A-94384.1	HDV2	AGAcGGGGuAccGAcAdTsdT	1501	UUGUCGGUGAACCCCGCUdTsdT	1539
AD-45027.1	A-94385.1	A-94386.1	HDV2	GAGcGGGGuAccGAcAAGdTsdT	1502	CUUGUCGGUGAACCCCGCUdTsdT	1540
AD-45033.1	A-94387.1	A-94388.1	HDV2	GcGGGGuAccGAcAAGGAdTsdT	1503	UCCUUGUCGGUGAACCCCGdTsdT	1541
AD-45038.1	A-94389.1	A-94390.1	HDV2	cGGGGuAccGAcAAGGAdTsdT	1504	CUCCUUGUCGGUGAACCCGdTsdT	1542
AD-45043.1	A-94391.1	A-94392.1	HDV2	GGGGuAccGAcAAGGAdTsdT	1505	UCUCCUUGUCGGUGAACCCdTsdT	1543

[0829]

뉴클레오타이드 명칭	센스 가닥	안티센스 가닥	게통균	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-45048.1	A-94393.1	A-94394.1	HDV2	GGmucAecGAcAAGGAGAGdTsdT	1506	CUUCUUCUUCGGUGAACCCdTsdT	1544
AD-45053.1	A-94395.1	A-94396.1	HDV2	GGGAGGGACuGGAcAucAGdTsdT	1507	CUGAUGUcAGUCCCUCCCTsdT	1545
AD-45016.1	A-94397.1	A-94398.1	HDV3	GGGuAGAGGAAGGAAGAdTsdT	1508	UUUUUCCUUUCCUcAACCCTsdT	1546
AD-45022.1	A-94399.1	A-94400.1	HDV3	GAGGcGGGAcAcAGAAAGAdTsdT	1509	UCUUUUGUGGUCCGCCUCdTsdT	1547
AD-45028.1	A-94401.1	A-94402.1	HDV3	AcAGAAAGGAAGGccendTsdT	1510	AGGGCCUUCCUUUcUUGUdTsdT	1548
AD-45034.1	A-94403.1	A-94404.1	HDV3	GAAGAAGAGGAaAuccGGAdTsdT	1511	UCCGGAGUUCCUcUUUcUUCdTsdT	1549
AD-45039.1	A-94405.1	A-94406.1	HDV3	cAGGGAuGAcGAcGAAAGAdTsdT	1512	UCUUUCGUcGUcAUCCCUcGdTsdT	1550
AD-45044.1	A-94407.1	A-94408.1	HDV3	GGGAuGAcGAcGAAAGAdTsdT	1513	UCUUUUCGUcGUcAUCCCTsdT	1551
AD-45049.1	A-94409.1	A-94410.1	HDV3	GGAuGAcGAcGAAAGAdTsdT	1514	UUUUUUUcGUcGUcAUCCCTsdT	1552
AD-45054.1	A-94411.1	A-94412.1	HDV3	ccuGGGGGuGuGAaAeccAAdTsdT	1515	UUUGGUUcAcACCCcAGGdTsdT	1553
AD-45017.1	A-94413.1	A-94414.1	HDV3	cuGGGGGuGuGAaAeccAAdTsdT	1516	AUUUGGUUcAcACCCcAGdTsdT	1554
AD-45023.1	A-94415.1	A-94416.1	HDV3	ccmnncccGAaAcGGGAGAdTsdT	1517	UCUCCGUUCGGGAAAGGdTsdT	1555
AD-45035.1	A-94419.1	A-94420.1	HDV3	GAaCGGAGAGGGGAcAdTsdT	1518	UCGAUCCCUUCCCUUcUdTsdT	1556
AD-45040.1	A-94421.1	A-94422.1	HDV3	AcGGGAGAGGGGAcAdTsdT	1519	UGUCGAUCCCUUCCCUUcUdTsdT	1557
AD-45050.1	A-94425.1	A-94426.1	HDV3	AGAGGGGAcAcAuccGAdTsdT	1520	UCCGAUGUcGAUCCCUUcUdTsdT	1558
AD-45055.1	A-94427.1	A-94428.1	HDV3	GGGGAcAcAuccGAGGAdTsdT	1521	UCCUcGGAUUcGAUCCCUcUdTsdT	1559
AD-45018.1	A-94429.1	A-94430.1	HDV3	GGGAcAcAuccGAGGAdTsdT	1522	UUUUcGGAUUcGAUCCCUcUdTsdT	1560
AD-45024.1	A-94431.1	A-94432.1	HDV3	AcAuccGAGGAaAeccAGAdTsdT	1523	UGUUUUUUUcUCCGGAUUGdTsdT	1561
AD-45030.1	A-94433.1	A-94434.1	HDV3	GGAaAeccAGcAGnncccAdTsdT	1524	AUGGGAACUcGUcGGGUUCCCTsdT	1562

[0830]

표 13. 듀얼-검로 루시퍼라제[®] 분석을 사용한 HBV 단일 용량 스크린

듀플렉스 명칭	10nM 평균 KD	0.1nM 평균 KD	센스 가닥	안티센스 가닥	계통군
AD-45013.1	0.564	0.885	A-94349.1	A-94350.1	HDV1
AD-45019.1	0.238	0.749	A-94351.1	A-94352.1	HDV1
AD-45025.1	0.203	0.747	A-94353.1	A-94354.1	HDV1
AD-45036.1	0.557	0.865	A-94357.1	A-94358.1	HDV1
AD-45041.1	0.710	0.865	A-94359.1	A-94360.1	HDV1
AD-45046.1	0.849	0.937	A-94361.1	A-94362.1	HDV1
AD-45051.1	0.863	0.909	A-94363.1	A-94364.1	HDV1
AD-45014.1	0.556	0.883	A-94365.1	A-94366.1	HDV1
AD-45020.1	0.860	0.949	A-94367.1	A-94368.1	HDV1
AD-45026.1	0.793	0.847	A-94369.1	A-94370.1	HDV1
AD-45032.1	0.569	0.878	A-94371.1	A-94372.1	HDV2
AD-45042.1	0.913	0.928	A-94375.1	A-94376.1	HDV2
AD-45047.1	0.593	0.858	A-94377.1	A-94378.1	HDV2
AD-45015.1	0.615	0.948	A-94381.1	A-94382.1	HDV2
AD-45021.1	0.856	0.903	A-94383.1	A-94384.1	HDV2
AD-45027.1	1.001	0.934	A-94385.1	A-94386.1	HDV2
AD-45033.1	0.926	0.939	A-94387.1	A-94388.1	HDV2
AD-45038.1	0.838	0.876	A-94389.1	A-94390.1	HDV2
AD-45043.1	0.721	0.949	A-94391.1	A-94392.1	HDV2
AD-45048.1	0.873	0.927	A-94393.1	A-94394.1	HDV2
AD-45053.1	0.415	0.826	A-94395.1	A-94396.1	HDV2
AD-45016.1	0.634	0.917	A-94397.1	A-94398.1	HDV3
AD-45022.1	0.943	0.900	A-94399.1	A-94400.1	HDV3
AD-45028.1	0.817	0.914	A-94401.1	A-94402.1	HDV3
AD-45034.1	0.601	0.890	A-94403.1	A-94404.1	HDV3
AD-45039.1	0.931	0.888	A-94405.1	A-94406.1	HDV3
AD-45044.1	0.912	0.905	A-94407.1	A-94408.1	HDV3
AD-45049.1	0.976	0.980	A-94409.1	A-94410.1	HDV3
AD-45054.1	0.929	0.896	A-94411.1	A-94412.1	HDV3
AD-45017.1	0.977	0.974	A-94413.1	A-94414.1	HDV3
AD-45023.1	0.887	0.878	A-94415.1	A-94416.1	HDV3
AD-45035.1	0.915	0.928	A-94419.1	A-94420.1	HDV3
AD-45040.1	1.671	0.934	A-94421.1	A-94422.1	HDV3
AD-45050.1	0.878	0.963	A-94425.1	A-94426.1	HDV3
AD-45055.1	0.926	0.873	A-94427.1	A-94428.1	HDV3
AD-45018.1	0.912	0.976	A-94429.1	A-94430.1	HDV3
AD-45024.1	0.873	0.884	A-94431.1	A-94432.1	HDV3
AD-45030.1	0.909	0.937	A-94433.1	A-94434.1	HDV3

실시예 5: HBV에 표적화된 추가의 siRNA 듀플렉스의 합성 및 스크리닝

HBV 게놈을 표적으로 하는 추가의 iRNA 분자를 상기 기재된 바와 같이 설계하고 합성하였다. 추가의 비변형된 HBV 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 14에 나타나 있으며, 변형된 HBV 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 15에 나타나 있다.

표 14. HBV dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 식별번호	센스 식별번호	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 식별번호	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-65381	A-130366.9	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	1563	A-131904.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	1574
AD-66019	A-130366.9	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	1564	A-131904.1	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	1575
AD-65375	A-130366.9	UCGUGGUGGACUUCUCUCA	1565	A-130364.7	UGAGAGAAGUCCACCACGAUU	1576
AD-65427	A-130441.7	GUGCACUUCGCUUACCCUCUA	1566	A-131905.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU	1577
AD-66110	A-130441.7	GUGCACUUCGCUUACCCUCUA	1567	A-131905.1	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU	1578
AD-65421	A-130441.7	GUGCACUUCGCUUACCCUCUA	1568	A-130442.6	UAGAGGUGAAGCGAAGUGCACUU	1579
AD-65407	A-130371.12	CGUGGUGGACUUCUCUCAAUU	1569	A-130372.5	AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCAG	1580
AD-65377	A-130384.4	CGUGGUGGUCTUCUCUAAAAUU	1570	A-130748.3	AAUUGAGAGAAGUCCACCAGCUU	1581
AD-65409	A-130388.15	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	1571	A-131906.1	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	1582
AD-66111	A-130388.15	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	1572	A-131906.1	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	1583
AD-65403	A-130388.15	GGUGGACUUCUCUCAAUUUUA	1573	A-130389.4	UAAAAUUGAGAGAAGUCCACCAC	1584

[0834]

표 16. 듀얼-글로 루시페라제[®] 분석을 사용한 Cos7 세포에서의 HBV 단일 용량 일차 스크린

	듀얼 루시페라제 일차 스크린				
	제24시간에 남아 있는 전령%				DRC ED50
듀플렉스 식별번호	50 nM	STDEV	1 nM	STDEV	(nM)
AD-65381	9.3	0.24	15.6	0.77	0.019
AD-66019	ND	ND	ND	ND	ND
AD-65375	24.2	0.36	71.4	0.69	ED50 부재
AD-65427	28.8	1.60	41.0	1.73	0.117
AD-66110	ND	ND	ND	ND	ND
AD-65421	47.6	3.49	85.5	4.76	ED50 부재
AD-65407	14.3	0.52	25.3	2.11	0.038
AD-65377	21.8	0.31	37.9	1.12	0.130
AD-65409	9.5	0.41	13.2	0.71	0.013
AD-66111	ND	ND	ND	ND	ND
AD-65403	12.6	0.50	37.2	2.31	0.069

ND - 행하지 않음

[0837]

[0838]

또한, 이들 듀플렉스를 상기 기재된 바와 같이, 듀얼-글로[®] 루시페라제 분석을 사용하여 바이러스 RNA의 침묵화를 위한 용량 반응에 대하여 분석하였다. 이들 분석을 위해 사용되는 듀플렉스의 용량은 50 nM, 8.333333333 nM, 1.388888889 nM, 0.231481481 nM, 0.038580247 nM, 0.006430041 nM, 0.001071674 nM, 0.000178612 nM, 2.97687×10^{-5} nM, 4.96145×10^{-6} nM, 8.26909×10^{-7} nM 및 1.37818×10^{-7} nM이었으며, 이는 12개의 용량에 걸쳐 50 nM에서 시작한 듀플렉스의 1 대 6 희석을 나타낸다. 표기된 HBV iRNA로 트랜스펙션된 Cos7 세포에서의 이러한 스크린의 결과는 표 17에 나타나 있다. 데이터는 제24시간에 음성 대조군에 비하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현되어 있다.

표 17. 듀얼-검출 루시퍼라제[®] 분석을 사용한 Cos7 세포에서의 용량 반응 스크린

듀얼 루시퍼라제 HBV 리포터 세포									
제24시간의 IC50(nM)									
듀플렉스 식별번호	분석 1	분석 2	분석 3	분석 4	분석 5	분석 6	분석 7	평균 ¹	Sidev
AD-65381	0.019	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.019	
AD-66019	ND	0.021	0.021	0.016	0.026	0.019	0.031	0.022	0.005
AD-65375	UD	0.215	0.149	0.081	0.246	0.138	0.276	0.184	0.074
AD-65407	0.038	0.045	0.051	0.021	0.050	0.056	0.068	0.047	0.015
AD-65377	0.130	0.029	0.046	0.087	0.096	0.146	0.090	0.089	0.042
AD-65409	0.013	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.013	
AD-66111	ND	0.018	0.013	0.012	0.018	0.021	0.033	0.019	0.007
AD-65403	0.069	0.044	0.033	0.039	0.042	0.046	0.062	0.048	0.013
AD-65427	0.017	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.117	
AD-66110	ND	0.238	0.296	0.145	0.157	0.161	ND	0.199	0.065
AD-65421	UD	1.219	1.385	2.254	0.799	2.906	ND	1.713	0.852

¹3번의 5 내지 7개의 생물학적 반복검증 실행으로부터의 평균
ND – 행하지 않음

[0839]

[0840]

또한, 이들 듀플렉스의 시험관내 효능 및 효력을 분석하였다. 특히, 트랜스펙션된 HepG2.2.15 및 Hep3B 세포 용해물에서의 바이러스 RNA의 침묵화 및 HepG2.2.15 세포 상청액에서의 HBsAg의 침묵화를 위한 듀플렉스의 용량 반응을 결정하였다. 세포를 50 nM 내지 1×10^{-7} nM 범위의 12개의 개별 용량의 듀플렉스로 트랜스펙션시키고, 트랜스펙션 후 72시간에, 바이러스 RNA의 수준을 프라이머/프로브 쌍을 사용하여 결정하여, P ORF 및/또는 S ORF를 검출하였다. ELISA 분석을 사용하여 HBsAg의 수준을 결정하였다.

[0841]

표기된 듀플렉스를 사용한 HepG2.2.15 세포에서의 P ORF 바이러스 RNA 침묵화의 결과가 표 18에 제공되어 있다. 표기된 듀플렉스를 사용한 HepG2.2.15 세포에서의 S ORF 바이러스 RNA 침묵화의 결과는 표 19에 제공되어 있다. HepG2.2.15 세포에서의 HBsAg 침묵화의 결과는 표 20에 제공되어 있다.

[0842]

표기된 듀플렉스를 사용한 Hep3B 세포에서의 P ORF 바이러스 RNA 침묵화의 결과는 표 21에 제공되어 있다.

표 18. HepG2.2.15 세포에서의 용량 반응 스크린

HepG2.2.15 세포에서의 바이러스 RNA 침묵화							
P-ORF 프라이머/프로브 세트							
제72시간의 IC50(nM)							
듀플렉스 식별번호	분석 개괄				적용된 분석		
					분석 1	분석 2	분석 3
AD-65381	0.079	0.208	ND	ND	ND	ND	ND
AD-66019	ND	ND	0.265	0.010	0.022	0.032	0.023
AD-65375	12.3	UD	UD	UD	0.172	0.257	0.672
AD-65407	0.247	1.0	0.365	0.109	0.069	0.103	0.095
AD-65377	1.3	UD	4.9	UD	0.842	0.838	0.615
AD-65409	0.436	1.0	ND	ND	ND	ND	ND
AD-66111	ND	ND	0.456	0.030	50	0.294	ND
AD-65403	9.2	10.4	3.4	UD	0.114	0.384	1.0
AD-65427	0.007	0.018	ND	ND	ND	ND	ND
AD-66110	ND	ND	0.012	0.053	0.016	0.010	0.021
AD-65421	0.069	0.091	0.034	0.006	0.002	0.003	0.007

ND – 행하지 않음

[0843]

표 19. HepG2.2.15 세포에서의 용량 반응 스크린

HepG2.2.15 세포에서의 바이러스 RNA 검출 S-ORF 프라이머/프로브 세트 제72시간의 IC50(nM)								
듀플렉스 식별번호	분석 개발				최적화된 분석			
					분석 1	분석 2	분석 3	
AD-65381	0.252	0.215	ND	ND	ND	ND	ND	
AD-66019	ND	ND	0.245	0.011	0.009	0.016	0.005	
AD-65375	45	UD	UD	UD	0.124	0.048	0.056	
AD-65407	0.232	0.645	0.577	0.015	0.021	0.023	0.016	
AD-65377	1.4	8.6	UD	UD	0.575	0.483	0.117	
AD-65409	0.433	0.242	ND	ND	ND	ND	ND	
AD-66111	ND	ND	2.1	0.455	ND	0.416	ND	
AD-65403	0.997	0.670	0.668	UD	0.074	0.270	1.1	
AD-65427	0.008	0.018	ND	ND	ND	ND	ND	
AD-66110	ND	ND	0.022	0.050	0.035	0.038	0.020	
AD-65421	0.083	0.097	0.046	0.003	0.003	0.005	0.001	

ND – 행하지 않음

[0844]

표 20. HepG2.2.15 세포에서의 용량 반응 스크린

HBsAg ELISA IC50 (nM)	
듀플렉스 식별번호	분석 1
AD-65381	ND
AD-66019	0.105
AD-65375	1.2
AD-65407	0.102
AD-65377	2.9
AD-65409	ND
AD-66111	0.018
AD-65403	0.064

[0845]

AD-65427	ND
AD-66110	0.002
AD-65421	0.008

[0846]

ND – 행하지 않음

표 21. Hep3B 세포에서의 용량 반응 스크린

듀플렉스 식별번호	Hep3B 세포 스크린		
	DRC ED50 P-ORF 프라이머/프로브 세트		
	P-ORF 시행 1	P-ORF 시행 2	조합
AD-65381	0.239	0.110	0.194
AD-66019	ND	ND	ND
AD-65375	ND	ND	ND
AD-65427	0.023	0.006	0.018
AD-66110	ND	ND	ND
AD-65421	ND	ND	ND
AD-65407	0.140	1.383	0.527
AD-65377	ED50 부재	ED50 부재	ED50 부재
AD-65409	1.807	3.436	2.905
AD-66111	ND	ND	ND
AD-65403	0.511	18.036	5.013

ND – 행하지 않음

[0847]

[0848]

또한 이들 듀플렉스를 상기 기재된 바와 같이, 2가지 분석, 트리토솜 안정성 분석 및 시토졸 안정성 분석을 사용하여 시험관내 안정성에 대하여 분석하였다. 이들 분석의 결과는 표 22에 제공되어 있다.

표 22. 제24시간 트리토솜 및 시토줄 안정성 분석.

듀플렉스 식별번호	시험관내 대사 안정성 24시간 인큐베이션시에 남아 있는 모체%			
	엔도-리소솜		시토줄	
	AS %	SS %	AS %	SS %
AD-65381	88	72	68	22
AD-66019	ND	ND	ND	ND
AD-65375	ND	ND	ND	ND
AD-65407	100	120	64	24
AD-65377	99	127	80	67
AD-65409	105	120	86	74
AD-66111	ND	ND	ND	ND
AD-65403	ND	ND	ND	ND
AD-65427	115	80	89	66
AD-66110	ND	ND	ND	ND
AD-65421	ND	ND	ND	ND

[0849]

[0850]

또한, 이들 듀플렉스의 다양한 조합의 용량 반응 스크린을 HepG2.215 세포에서 수행하였다. 이들 분석을 위해 사용되는 듀플렉스의 용량은 50 nM, 8.333333333 nM, 1.388888889 nM, 0.231481481 nM, 0.038580247 nM, 0.006430041 nM, 0.001071674 nM, 0.000178612 nM, 2.97687×10^{-5} nM, 4.96145×10^{-6} nM, 8.26909×10^{-7} nM 및 1.37818×10^{-7} nM이었으며, 이는 12개의 용량에 걸쳐 50 nM에서 시작한 듀플렉스의 1 대 6 희석을 나타낸다. 이들 듀플렉스의 트랜스펙션 후 72시간에, 상기 기재된 바와 같이, 바이러스 RNA(P ORF 및 S ORF)의 수준 및 분비된 HBsAg의 수준을 결정하였다. 이들 분석의 결과는 표 23에 제공되어 있다.

표 23. HepG2.2.15 세포에서의 제72시간 HBV 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별번호	S-ORF2 IC50_A (nM)	S-ORF2 IC50_B (nM)	S-ORF2 IC50_조합 (nM)	P-ORF1 IC50_A (nM)	P-ORF1 IC50_B (nM)	P-ORF1 IC50_조합 (nM)	S Ag ELISA ED50 (nM)
AD-66019/AD-66110	0.0091	0.0017	0.0038	0.0213	0.002	0.0076	0.007482
AD-66019/AD-65421	0.0438	0.2371	0.0131	0.0367	0.0106	0.0204	0.026398
AD-65375/AD-66110	0.0832	1.0896	0.193	0.0377	0.2348	0.2022	0.004174
AD-65375/AD-65421	0.084	0.0475	0.0708	0.0566	0.0388	0.0371	0.030822
AD-65407/AD-66110	0.0387	0.001	0.0083	0.0402	0.0018	0.0116	0.010172
AD-65407/AD-65421	0.0686	0.0062	0.0225	0.0711	0.0177	0.0396	0.066556
AD-65377/AD-66110	0.0634	0.8267	0.6269	0.0477	0.073	0.0618	0.01435
AD-65377/AD-65421	0.1461	0.0468	0.1372	0.1207	0.0088	0.0451	0.03419
AD-66111/AD-66110	0.0382	0.0094	0.0161	0.0292	0.0027	0.0088	0.013155
AD-66111/AD-65421	0.1628	0.0919	0.1579	0.1297	0.0396	0.0722	0.026889
AD-65403/AD-66110	0.0499	0.0094	0.0444	0.0383	0.0164	0.0348	0.003783
AD-65403/AD-65421	0.1011	0.0007	0.0208	0.1118	0.0031	0.0297	0.014569

실시예 6. HBV를 표적으로 하는 추가의 siRNA 듀플렉스의 합성 및 시험관내 스크리닝

HBV 게놈의 X ORF를 표적으로 하는 추가의 iRNA 분자를 상기 기재된 바와 같이 설계하고 합성하였다. 추가의 비 변형된 HBV 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 24에 나타나 있다. 추가의 변형된 HBV 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 25에 나타나 있다.

표 24. IBV dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 식별번호	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리 고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-65776	A-131859.1	UGUGCACUUCGCUUACCCUCU	1607	A-131860.1	AGAGGUGAAGCGAAAGUGCACACG	1653
AD-65782	A-131877.1	UGCACUUCGCUUACCCUCUGA	1608	A-131878.1	UCAGAGGUGAAGCGAAAGUGCACA	1654
AD-65792	A-131865.1	GUUGCACUUCGCUUACCCUA	1609	A-131866.1	UAGGUGAAGCGAAAGUGCACACGG	1655
AD-65781	A-131861.1	CGUGGCACUUCGCUUACCCU	1610	A-131862.1	AGGUGAAGCGAAAGUGCACACGGU	1656
AD-64304	A-128443.6	GUGCACUUCGCUUACCCUCUA	1611	A-128444.5	UAGAGGUGAAGCGAAAGUGCACAC	1657
AD-65771	A-131857.1	CCGUGUGCACUUCGCUUACACA	1612	A-131858.1	UGUGAAGCGAAAGUGCACACGGUC	1658
AD-65758	A-131867.1	CACUUCGCUUACCCUCUGCAA	1613	A-131868.1	UUGCAGAGGUGAAGCGAAAGUGCA	1659
AD-65777	A-131875.1	ACUUCGCUUACCCUCUGCACA	1614	A-131876.1	UGUGCAGAGGUGAAGCGAAAGUGC	1660
AD-61567	A-123525.2	GGCUGUAGGCAUAAUUGGUA	1615	A-123526.2	UACCAAUUUAUUGCCUACAGCCUC	1661
AD-65772	A-131873.1	UUCGCUUACCCUCUGCAGGUA	1616	A-131874.1	UACGUGCAGAGGUGAAGCGAAAGU	1662
AD-65767	A-131871.1	UCGCUUACCCUCUGCAGGUA	1617	A-131872.1	UGACGUGCAGAGGUGAAGCGAAAG	1663
AD-65763	A-131869.1	CUUCGCUUACCCUCUGCACGU	1618	A-131870.1	ACGUGCAGAGGUGAAGCGAAAGUG	1664
AD-64281	A-128395.3	CCCCGUCUGUGCCUUCUCAUA	1619	A-128396.2	UAUGAGAAGGCACAGACGGGGAG	1665
AD-64311	A-128391.3	CCGUCUGUGCCUUCUCAUCUA	1620	A-128392.2	UAGAUGAGAAGGCACAGACGGGG	1666
AD-65790	A-131837.1	CCAGCACCAUGCAACUUUUA	1621	A-131838.1	UAAAAAGUUGCAUGGUGCUGGUG	1667
AD-65761	A-131841.1	CACCAGCACCAUGCAACUUUU	1622	A-131842.1	AAAAGUUGCAUGGUGCUGGUGCG	1668
AD-65786	A-131849.1	CACCAUGCAACUUUUUACCCU	1623	A-131850.1	AGGUGAAAAAGUUGCAUGGUGCU	1669
AD-65785	A-131835.1	CAAUGUCAACGACCGACCCUA	1624	A-131836.1	UAAAGGUCGGUCGUGGACAUUGCA	1670
AD-65787	A-131863.1	CGCUUACCCUCUGCAGGUCGA	1625	A-131864.1	UCGACGUGCAGAGGUGAAGCGAA	1671

[0854]

뉴클레오타이드 번호	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-65770	A-131845.1	ACCUUGAGGCAUACUUCAAAAG	1626	A-131846.1	CUUUGAAGUAUGCCUCAAGGUCG	1672
AD-65766	A-131843.1	CCGACCUUGAGGCAUACUUCA	1627	A-131844.1	UGAAGUAUGCCUCAAGGUCGGUC	1673
AD-61555	A-123521.2	GACCUUGAGGCAUACUUCAAA	1628	A-123522.2	UUUGAAGUAUGCCUCAAGGUCGG	1674
AD-65762	A-131855.1	ACCGACCUUGAGGCAUACUUA	1629	A-131856.1	UAAAGUAUGCCUCAAGGUCGGUCG	1675
AD-65755	A-131827.1	UCGCAUGGAGACCAACCGUGAA	1630	A-131828.1	UUCACGGUGGUCUCCAUUGCAGCG	1676
AD-65788	A-131811.1	UUACAUAAGAGGACUCUUGGA	1631	A-131812.1	UCCAAGAGUCCUCUUAUGUAAGA	1677
AD-65768	A-131803.1	UCUACAUAAGAGGACUCUUA	1632	A-131804.1	UAAAGAGUCCUCUUAUGUAAGACC	1678
AD-61561	A-123523.2	ACUCAAAGACUGUUUGUUUA	1633	A-123524.2	UAAACAAACAGUCUUUUGAAGUAU	1679
AD-65764	A-131801.1	UACUCAAAGACUGUUUGUUU	1634	A-131802.1	AAACAAACAGUCUUUUGAAGUAUG	1680
AD-65753	A-131799.1	AUACUCAAAGACUGUUUGUUU	1635	A-131800.1	AAACAAACAGUCUUUUGAAGUAUGC	1681
AD-65765	A-131817.1	UUGUUUAAAAGACUGGGAGGAA	1636	A-131818.1	UUCUCCCAAGUCUUUAAAACAAAC	1682
AD-65769	A-131819.1	GCAUACUCAAAGACUGUUUA	1637	A-131820.1	UAAACAGUCUUUUGAAGUAUGCCU	1683
AD-65759	A-131815.1	CAAAGACUGUUUGUUUAAAGA	1638	A-131816.1	UCUUUAAACAAACAGUCUUUGAA	1684
AD-65774	A-131831.1	AGACUGUUUGUUUAAAGACUA	1639	A-131832.1	UAGUCUUUAAACAAACAGUCUUU	1685
AD-65778	A-131807.1	GUUUGUUUAAAGACUGGGAGA	1640	A-131808.1	UCUCCCAAGUCUUUAAACAAACAG	1686
AD-65773	A-131805.1	GGGGGAGGAGAUUAGAUUAAA	1641	A-131806.1	UUUAAUCUAAAUCCUCCUCCCAA	1687
AD-65789	A-131825.1	GGGGGAGGAGAUUAGAUUAAAAG	1642	A-131826.1	CUUUAAUCUAAAUCCUCCUCCCA	1688
AD-65783	A-131809.1	GUUGGGGAGGAGAUUAGAUU	1643	A-131810.1	AAUCUAAUCCUCCUCCUCCCAACUC	1689
AD-65754	A-131813.1	UUGGGGAGGAGAUUAGAUUA	1644	A-131814.1	UAAUCUAAUCCUCCUCCUCCCAACU	1690
AD-65779	A-131821.1	GGGAGGAGAUUAGAUUAAAGA	1645	A-131822.1	UCUUUAAUCUAAAUCCUCCUCCCC	1691
AD-65791	A-131851.1	UUAGAUUAAAGGUCUUUGUA	1646	A-131852.1	UUACAAAGACCUUUUAAUCUAAUC	1692
AD-65760	A-131829.1	UAGAUUAAAGGUCUUUGUACU	1647	A-131830.1	AGUACAAAGACCUUUUAAUCUAAU	1693
AD-65784	A-131823.1	AUUAGAUUAAAGGUCUUUGUA	1648	A-131824.1	UACAAAGACCUUUUAAUCUAAUCU	1694

[0855]

듀플렉스 식별번호	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리 고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-65757	A-131853.1	GAGGAGAUUAGAUAUAAAGGUA	1649	A-131854.1	UACCUUUAAUCUAAUUCUCCUCCC	1695
AD-65775	A-131847.1	GGACUCUUGGACUCUCUGCAA	1650	A-131848.1	UUGCAGAGAGUCCAAAGAGUCCUC	1696
AD-65780	A-131833.1	ACUCUUGGACUCUCUGCAAUA	1651	A-131834.1	UAUUGCAGAGAGUCCAAAGAGUCC	1697
AD-65756	A-131839.1	AGAUUAAAGGUCUUUGUACUA	1652	A-131840.1	UAGUACAAAGACCUUUAAUUCUAA	1698

표 25. HBV dsRNA의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 식별번호	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리 고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-65776	A-131859.1	UfsgsUfgCfaCfuUfCfGfcUfuCfaCfcUfcUfL96	1699	A-131860.1	asGfsaGfgUfgAfaGfcgaAfgUfgCfaCfascsg	1745
AD-65782	A-131877.1	UfsgsCfaCfuUfcGfCfuUfuCfaCfcUfcUfgAfL96	1700	A-131878.1	usCfsaGfaGfgUfgAfagcGfaAfgUfgCfascsa	1746
AD-65792	A-131865.1	GfsusGfuGfcAfcUfUfCfGcCfuUfcAfcCfuAfL96	1701	A-131866.1	usAfsGgGfuGfaAfgCfgaGfuGfcAfcAfcsgsg	1747
AD-65781	A-131861.1	CfsgsUfgUfgCfaCfuUfUfcGfcUfuCfaCfcUfL96	1702	A-131862.1	asGfsgUfgAfaGfcGfaagUfgCfaCfaCfsgsu	1748
AD-64304	A-128443.6	GfsusGfcAfcUfuCfGfCfuUfcAfcCfuAfL96	1703	A-128444.5	usAfsGgAfgGfuGfaAfgcAfaGfuGfcAfcasac	1749
AD-65771	A-131857.1	CfscsGfuGfuGfcAfcUfuCfGcCfuUfcAfcAfL96	1704	A-131858.1	usGfsuGfaAfgCfGafaguGfcAfcAfcGfsgusc	1750
AD-65758	A-131867.1	CfsasCfuUfcGfcUfUfCfAfcUfcUfgCfaAfL96	1705	A-131868.1	usUfsgCfaGfaGfgUfgaaGfcGfaAfgUfgscsa	1751
AD-65777	A-131875.1	AfscsUfuCfGcCfuUfCfAfcCfuCfuGfcAfcAfL96	1706	A-131876.1	usGfsuGfcAfgAfgGfugaAfgCfGafafgugsc	1752

등록번호 식별번호	생스 올리고 명칭	생스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티생스 올리고 명칭	안티생스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-61567	A-123525.2	GfsgsCfuGfuAfaGfCfAfuAfaAfuUfgGfuAfl96	1707	A-123526.2	usAfsaCfaAfuUfuAfuGcCfuAfaAfaCfcsusc	1753
AD-65772	A-131873.1	UfsusCfGcfuUfcAfCfCfuCfuGfCfAfcGfuAfl96	1708	A-131874.1	usAfsaCfuGfCfAfaAfguGfaAfgCfGfAfsusg	1754
AD-65767	A-131871.1	UfsesGfCfuCfuCfCfUfcUfgCfaCfGfUfcAfl96	1709	A-131872.1	usGfsaCfGfUfgCfAfgaggUfgAfaGfCfGfsasg	1755
AD-65763	A-131869.1	CfsusUfcGfCfuCfaCfCfUfcUfgCfaCfGfUfl96	1710	A-131870.1	asCfsgUfgCfAfgaGfGfugAfaGfCfGfaAfgsug	1756
AD-64281	A-128395.3	CfsgsCfCfuCfuGfUfGfCfuUfcUfcAfuAfl96	1711	A-128396.2	usAfsaGfaGfaAfgGfCacAfgAfcGfGfGfsasg	1757
AD-64311	A-128391.3	CfsgsGfuCfuGfuGfCfCfuUfcUfcAfuCfuAfl96	1712	A-128392.2	usAfsaGfuGfaGfaAfgGcAfaAfgcAfcGfGfGfsug	1758
AD-65790	A-131837.1	CfsgsAfgCfaCfaAfuGfCfAfuCfuUfuAfl96	1713	A-131838.1	usAfsaAfaAfaUfuGfcauGfUfgCfuGfGfsusg	1759
AD-65761	A-131841.1	CfsgsCfCfCfaCfCfAfuGfCfAfuCfuUfl96	1714	A-131842.1	asAfsaAfgUfuGfCfAfuGfUfgCfuGfUfgscsg	1760
AD-65786	A-131849.1	CfsgsCfCfuGfCfAfuCfuUfuCfaCfUfl96	1715	A-131850.1	asGfsgUfgAfaAfaAfguuGfCfuGfUfgscsu	1761
AD-65785	A-131835.1	CfsgsAfuGfuCfaAfcGfGfCfCfGfCfUfuAfl96	1716	A-131836.1	usAfsaGfGfUfcGfGfUfcgUfgAfuUfgscsa	1762
AD-65787	A-131863.1	CfsgsCfuUfcAfcCfUfCfuGfCfAfcGfuCfGfAfl96	1717	A-131864.1	usCfsgAfcGfuGfCfAfgagGfuGfaAfgCfGfsasa	1763
AD-65770	A-131845.1	AfsesCfuUfgAfgGfCfAfuAfcUfuCfaAfaGfl96	1718	A-131846.1	esUfsuUfgAfaGfuAfuGcCfuCfaAfaGfGfGfscsg	1764
AD-65766	A-131843.1	CfsgsGfaCfCfuGfAfgGfCfaUfaCfuUfcAfl96	1719	A-131844.1	usGfsaAfgUfaUfgCfGcAfaGfGfUfcGfGfsusc	1765
AD-61555	A-123521.2	GfsgsCfCfuGfuGfGfCfAfuCfuUfcAfaAfl96	1720	A-123522.2	usUfsuGfaAfaUfaUfgccUfcAfaGfGfUfgscsg	1766

[0857]

등록번호	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	안테나 패턴	안테나 패턴	SEQ ID NO:
AD-65762	131855.1	1721	AfscsCfjgAfcCfuUfGfAfGfGfcAfuAfcUfuAflL96	usAfsaGfuAfuGfcCfucaAfgGfuCfjgGfscsg	1767
AD-65755	131827.1	1722	UfscsGfcAfuGfjgAfGfAfcCfaCfcGfuGfaAflL96	usUfscAfcGfjgUfjgGfucuCfcAfuGfcGfscsg	1768
AD-65788	131811.1	1723	UfscsAfcAfuAfaGfAfGfGfcAfcUfcUfuGfjgAflL96	usCfscAfaGfaGfuCfcUfcUfuAfuGfuAfasgsa	1769
AD-65768	131803.1	1724	UfscsUfuAfcAfuAfaGfAfGfGfcAfcUfcUfuAflL96	usAfsaGfaGfuCfcUfcUfuAfuGfuAfaGfscsc	1770
AD-61561	123523.2	1725	AfscsUfuCfaAfaGfAfCfuGfuUfuGfuUfuAflL96	usAfsaAfcAfaAfcAfgueUfuUfjgAfaGfusasu	1771
AD-65764	131801.1	1726	UfscsCfuUfcAfaAfcAfaGfAfCfuGfuUfuUfjgAflL96	asAfsaCfaAfaCfaGfucUfuGfaAfgUfscsg	1772
AD-65753	131799.1	1727	AfscsAfcUfuCfaAfaGfAfCfuGfuUfuGfuUfuL96	asAfsaAfaAfcAfgUfcUfcUfuAfuGfuAfgsc	1773
AD-65765	131817.1	1728	UfscsGfuUfuAfaAfcAfaGfAfCfuGfuUfuAflL96	usUfscCfuCfcCfaGfucUfuAfaAfcAfasasc	1774
AD-65769	131819.1	1729	GfscsAfuAfcUfuCfaAfaGfAfCfuGfuUfuAflL96	usAfsaAfcAfgUfcUfcUfuAfuGfuAfgscsu	1775
AD-65759	131815.1	1730	CfscsAfaGfaCfuGfuUfuGfuUfuAfaAfgAflL96	usCfscUfuAfaAfcAfaaAfgUfcUfuUfjgsasa	1776
AD-65774	131831.1	1731	AfscsAfcUfjgUfuUfGfUfuUfaAfaGfaCfuAflL96	usAfsaUfcUfuUfaAfaCfaCfaGfuCfususu	1777
AD-65778	131807.1	1732	GfscsUfuGfuUfuAfaAfcAfaGfAfCfuGfuUfuAflL96	usCfscCfcCfaGfuCfuAfaAfcAfaAfcscsg	1778
AD-65773	131805.1	1733	GfscsGfjgGfaGfjgAfGfAfuUfaGfaUfuAflL96	usUfscAfaUfcUfaAfuCfcUfcCfcCfcsasa	1779
AD-65789	131825.1	1734	GfscsGfjgAfGfGfaGfAfUfuAfgAfuUfaAflL96	esUfscUfaAfuCfuAfaUfcUfcCfcCfcsasa	1780

[0858]

듀플렉스 식별번호	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리 고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD- 65783	A- 131809.1	GfsusUfgGfgAfgAfgGfaUfuAfgAfuUfl.96	1735	A-131810.1	asAfsuCfuAfaUfcUfcuUfcCfcCfcAfcusc	1781
AD- 65754	A- 131813.1	UfsusGfgGfgGfaGfgAfgAfuUfaGfaUfuAfl.96	1736	A-131814.1	usAfsaUfcUfaAfuCfuUfcCfcCfcAfasesu	1782
AD- 65779	A- 131821.1	GfsgsGfaGfgAfgAfuUfaGfaUfuAfaAfgAfl.96	1737	A-131822.1	usCfsuUfuAfaUfcUfaauCfuCfcUfcCfcscsc	1783
AD- 65791	A- 131851.1	UfsusAfgAfuUfaAfaAfgGfgUfcUfuUfgUfaAfl.96	1738	A-131852.1	usUfsaCfaAfaGfaCfcuUfaAfuCfuAfasusc	1784
AD- 65760	A- 131829.1	UfsasGfaUfuAfaAfgGfgCfuUfuGfuAfcUfl.96	1739	A-131830.1	asGfsuAfcAfaAfgAfcuUfuAfaUfcUfasasu	1785
AD- 65784	A- 131823.1	AfsusUfaGfaUfuAfaAfgGfgCfuUfuGfuAfl.96	1740	A-131824.1	usAfsaAfaAfgAfcCfuUfaUfcUfaAfuscus	1786
AD- 65757	A- 131853.1	GfsasGfgAfgAfuUfaAfgGfaUfuAfaAfgGfuAfl.96	1741	A-131854.1	usAfsaCfuUfuAfaUfcuAfuCfuCfcUfcscsc	1787
AD- 65775	A- 131847.1	GfsgsAfcUfcUfuGfgAfcUfcUfcUfgCfaAfl.96	1742	A-131848.1	usUfsgCfaGfaGfaGfuUfcAfaGfaCfcusc	1788
AD- 65780	A- 131833.1	AfscsUfcUfuGfgAfcUfcUfcUfgCfaAfuAfl.96	1743	A-131834.1	usAfsuUfgCfaGfaGfaGfuCfcAfaGfaGfuscsc	1789
AD- 65756	A- 131839.1	AfsgsAfuUfaAfaGfgGfgUfcUfuUfgUfaCfuAfl.96	1744	A-131840.1	usAfsuUfaCfaAfaGfaUfuUfaAfuCfusasa	1790

[0859]

[0860]

이러 듀플렉스의 단일 용량 스크린을 상기 기재된 듀얼-글로[®] 루시퍼라제 분석을 사용하여 1 nm 및 50 nm에서 Cos7 세포에서 수행하였다. 분석의 결과는 표 26에 제공되어 있다.

표 26. 듀얼-클로 루시퍼라제® 분석을 사용한 HBV 단일 용량 스크린

듀플렉스 식별번호	50 nM	STDEV	1 nM	STDEV
AD-65776	20.11	4.21	40.79	1.89
AD-65782	26.31	3.10	61.07	9.16
AD-65792	43.31	5.24	61.09	6.02
AD-65781	25.77	3.66	39.63	2.87
AD-64304	18.87	1.26	29.72	3.37
AD-65771	17.16	1.78	37.55	2.20
AD-65758	31.74	8.26	65.77	11.05
AD-65777	59.76	11.15	77.63	5.14
AD-61567	17.69	5.29	26.45	5.66
AD-65772	58.07	9.67	75.66	4.92
AD-65767	29.65	1.60	39.64	4.36
AD-65763	25.10	5.77	47.78	9.99
AD-64281	39.07	6.80	51.46	4.19
AD-64311	20.51	1.96	37.80	3.53
AD-65790	50.41	7.00	70.30	1.95
AD-65761	13.30	4.38	21.14	3.49
AD-65786	12.45	3.51	22.62	0.33
AD-65785	36.87	6.04	51.49	4.18
AD-65787	27.97	5.73	48.18	7.65
AD-65770	22.67	5.39	41.48	8.52
AD-65766	31.44	3.35	50.25	0.45
AD-61555	18.43	10.83	22.61	0.57
AD-65762	18.87	4.86	34.94	4.81
AD-65755	47.03	9.38	83.19	9.68
AD-65788	35.85	10.13	58.07	4.78
AD-65768	24.02	2.49	28.55	2.53
AD-61561	8.11	1.29	14.26	2.27
AD-65764	16.89	3.99	29.10	1.03
AD-65753	19.10	2.87	29.79	5.26
AD-65765	55.40	10.72	76.93	8.79
AD-65769	19.24	4.47	23.18	2.54

듀플렉스 식별번호	50 nM	STDEV	1 nM	STDEV
AD-65759	48.86	4.81	87.31	13.75
AD-65774	102.27	12.33	100.79	3.24
AD-65778	64.39	2.60	80.67	2.59
AD-65773	72.64	7.87	80.80	4.83
AD-65789	73.59	4.35	94.72	3.32
AD-65783	54.41	7.15	84.46	4.32
AD-65754	62.51	4.12	102.63	21.42
AD-65779	47.40	7.51	76.20	2.05
AD-65791	12.09	0.70	19.19	3.46
AD-65760	13.50	4.84	25.37	2.09
AD-65784	19.84	1.27	31.04	3.49
AD-65757	22.66	3.97	24.50	5.81
AD-65775	47.78	3.30	58.81	3.05
AD-65780	29.10	2.87	42.85	2.73
AD-65756	10.49	1.62	19.95	2.58

이들 분석에 기초하여, HBV X ORF 내의 5개의 위치(GenBank 수탁 번호 NC_003977.1의 뉴클레오타이드 1551, 1577, 1580, 1806 및 1812)를 표적으로 하는 RNAi 제제를 선도물질 최적화를 위해 선택하고, 추가의 제제를 설계하고 합성하였다. 이들 추가의 제제를 상기 기재된 바와 같은 시험관내 분석에서 평가하였다. HBV X ORF를 표적으로 하는 추가의 비변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 27에 나타나 있다. HBV X ORF를

표적으로 하는 추가의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열의 상세한 목록은 표 28에 나타나 있다.

[0864]

또한, 이들 iRNA 체제를 AAV-HBV 마우스 모델을 사용하여 생체내 효능에 대하여 평가하였다(예를 들어, 문헌 [Yang, et al. (2014) Cell and Mol Immunol 11:71] 참조). 이러한 마우스 모델은 복제가능한 HBV 게놈을 지니는 재조합 아데노-연관 바이러스(AAV)로의 감염 후에, 지속되는 HBV 바이러스혈증을 나타낸다. 이들 마우스에서의 HBV 유전자의 간 발현은 인간에서 HBV 감염을 모방하며, 이들 마우스는 유의미한 간 염증 및 간 손상을 나타내며, 이는 증가된 ALT 수준, 섬유증 및 지방증에 의해 나타난다.

[0865]

이들 AAV-HBV 마우스에는 단일의 3 mg/kg 용량의 AD-66808, AD-66809, AD-66810, AD-66811, AD-66812, AD-66813, AD-66814, AD-66815, AD-66816 및 AD-66817을 피하 투여하고, 사전-투여, 그리고 투여 후 14/15일에 HBsAg의 수준을 동물의 혈청에서 결정하였다. 이들 실험의 결과는 표 29에 제공되어 있으며, HBsAg의 혈청 수준이 단일의 이들 체제의 투여 후에 감소되는 것이 입증된다. 또한, 표 29는 동일한 RNAi 체제에 대하여, 상기 기재된 바와 같이, 듀얼-글로[®] 루시퍼라제 분석을 사용하여 표기된 HBV iRNA로 트랜스팩션된 Cos7 세포에서의 단일 용량 스크린의 결과를 제공한다. 데이터는 제24시간에 음성 대조군과 비교하여 남아 있는 mRNA의 백분율로 표현된다.

표 27. 비변형 HBV X ORF 센스 및 안티센스 서열.

듀플렉스 식별번호	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-66808	GUCUGGCCUUCUCAUCUA	1791	UAGAUGAGAAAGGCACAGACUU	1801
AD-66809	GUCUGGCCUUCUCAUCUA	1792	UAGAUGAGAGAAAGGCACAGACUU	1802
AD-66810	GUGGACUUCGCUUCACA	1793	UGUGAAGCGAAAGUGCACACUU	1803
AD-66811	GUGGACUUCGCUUCACA	1794	UGUGAAGCGAAAGUGCACACUU	1804
AD-66812	UGUGACUUCGCUUCACCUCU	1795	AGAGGUGAAGCGAAGUGCACAUU	1805
AD-66813	UGUGACUUCGCUUCACCUCU	1796	AGAGGUGAAGCGAAGUGCACAUU	1806
AD-66814	CACCAGCACCAUGCAACUUUU	1797	AAAAGUUGCAUGGUGCUGGUGUU	1807
AD-66815	CACCAGCACCAUGCAACUUUU	1798	AAAAGUUGCAUGGUGCUGGUGUU	1808
AD-66816	CACCAUGCAACUUUUUACCU	1799	AGGUGAAAAAGUUGCAUGGUGUU	1809
AD-66817	CACCAUGCAACUUUUUACCU	1800	AGGUGAAAAAGUUGCAUGGUGUU	1810

[0866]

표 28. 변형된 HBV X ORF 센스 및 안티센스 서열.

듀플렉스 식별번호	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-66808	gsuscuGfuGfCfCfucucacualL96	1811	usAfsgauGfaGfAfaagcAfcAfgacsusu	1821
AD-66809	gsuscuGfuGfCfCfucucacualL96	1812	UfsAfsgauGfaGfAfaagcAfcAfgacsusu	1822
AD-66810	gsusguGfcAfCfUfuegcuncacalL96	1813	usGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu	1823
AD-66811	gsusguGfcAfCfUfuegcuncacalL96	1814	UfsGfsugaAfgCfGfaaguGfcAfcacsusu	1824
AD-66812	usgsugcaCfuUfCfGfucacaccuculL96	1815	asGfsaggUfgAfAfaagcAfgUfgcacasusu	1825
AD-66813	usgsugcaCfuUfCfGfucacaccuculL96	1816	AfsGfsaggUfgAfAfaagcAfgUfgcacasusu	1826
AD-66814	csasccagCfaCfCfAfugcaacummulL96	1817	asAfsaagUfuGfCfauggUfgCfuggugsusu	1827
AD-66815	csasccagCfaCfCfAfugcaacummulL96	1818	AfsAfsaagUfuGfCfauggUfgCfuggugsusu	1828
AD-66816	csasccauGfcAfAfCffununcacaculL96	1819	asGfsugAfaAfAfaagunGfcAfuggugsusu	1829
AD-66817	csasccauGfcAfAfCffununcacaculL96	1820	AfsGfsugAfaAfAfaagunGfcAfuggugsusu	1830

[0867]

표 29.

위치 (# vRNA ¹)	듀플렉스 식별번호	시험관내 IC ₅₀ Luc HBV (nM)	Log ₁₀ HBsAg KD 생체내 @3 mg/kg
1551 (4)	AD-66808	0.187	2.4
	AD-66809	0.014	1.46
1577 (4)	AD-66810	0.290	1.7
	AD-66811	0.029	1.3
1580 (4)	AD-66812	0.795	2.19
	AD-66813	0.074	>>1.14
1806 (4)	AD-66814	0.0002	1.5
	AD-66815	0.0001	>>1.56
1812 (4)	AD-66816	0.047	1.61
	AD-66817	0.0001	1.60

¹ 침묵화된 바이러스 RNA의 수

실시예 6. iRNA 듀플렉스의 생체내 스크리닝

선도 iRNA 제제의 서브셋을 상기 기재된 AAV-HBV 마우스 모델을 사용하여 생체내 효능에 대하여 평가하였다. AAV-HBV 마우스에게 단일의 3 mg/kg 용량의 AD-66019, AD-65375, AD-65047, AD-65377, AD-66111, AD-65421 또는 AD-66110을 투여하였으며, 사전-투여, 그리고 투여 후 5일 및 10일에 동물의 혈청에서 HBsAg의 수준을 결정하였다. 대조군으로서, AAV-HBV 마우스에게 마우스/랫트 트랜스티레틴(mrTTR)을 표적으로 하는 3 mg/kg 용량의 dsRNA를 투여하였다. 이들 실험의 결과는 이들 제제의 단일의 투여 후에 HBsAg의 혈청 수준이 감소되는 것을 입증하였다.

제5일 및 제10일에 남아 있는 사전-투여 HBsAg의 백분율을 단일의 3 mg/kg 용량의 투여 후에 이들 동물에서 결정하였다. 투여 후 5일 및 10일 둘 모두에 HBsA의 유의미한 감소가 적어도 AD-65375, AD-65403, AD-65407, AD-65421, AD-66019 및 AD-66111에서 관찰되었다.

적어도 부분적으로, 상기 기재된 시험관내 및 생체내 분석의 결과에 기초하여, 3개의 HBV RNA를 침묵화시키는 AD-65403 및 X 유전자를 침묵화시키는 AD-66810을 HBV의 단일요법 또는 병용 요법에 사용하기 위하여 추가의 분석을 위하여 선택하였다.

HBV 감염의 AAV-HBV 마우스 모델에서, 단일의 3 mg/kg 용량의 AD-65403이 HBsAg의 강력하고 특이적인 knockdown을 달성하였다. 특히, 단일의 3 mg/kg 피하 용량의 AD-65403은 HBsAg 수준의 최대 3.9 log₁₀ 감소를 달성하며, 단일 투여 후 5 내지 10일에 1.8 log₁₀의 평균 HBsAg 감소를 달성하였다.

HBV 감염의 AAV-HBV 마우스 모델에서, 단일의 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 9 mg/kg 용량의 AD-66810이 특히 더 높은 용량의 AD-66810에서 HBsAg의 강력하고 특이적인 knockdown을 달성하였다.

HBV 감염의 AAV-HBV 마우스 모델에서, 3주간 주마다 3 mg/kg 용량으로 투여된 AD-66810이 4개월 초과 기간 동안 HBsAg의 강력하고 특이적인 knockdown을 달성하였다.

실시예 7. HDV를 표적으로 하는 추가의 iRNA 듀플렉스의 시험관내 스크리닝

시험관내 스크리닝:

psiCHECK2- HDV-계놈	GCGATCGCCATGGGCCAATTCCGAGCGAAGAGTCCGCGGGGGAAGGATCAGTGCCCGAGAGG GGTAAAGTGGTAAAGAGTATTGGAACGCCGAGGAGATGTCTCCCAAGAGGCCAAAAGAGAA TACAAGAGTCGGAAGCTTTCCTCCATAACGCTGGAGACATCTCGAAGGGGAAAGAGGACAGA TGGAAGAGAAGGGGGGGCCCCCGATCCGAAAGGCCGACGCCCAAGTTTGAGAGGCACTC CGGCCGAAGGTTGAGAACACAGAGGGAGGAACACACTCGGAGATGAGCAGAGAAATCACC TCCAGAGGACCCCTTCAGCGAACAGAGGCGCTTCGAGCGGTAGGAGTAAGGCCATAGCGATA GGAGAGATGCTAGGAGTAGGGGGAGACCGAAGCGAGGAGGAAAGCAAGAAAGCAACGGGG CTAGCCGGTGGGTGTTCCGCCCCCGAGAGGGGACGAGTGAGGCTTATCCCGGGGAACTCGA CTTATCGTCCCATCTAGCGGGACCCCGGACCCCTTCGAAAGTGACCGGAGGGGGTGCTGG GAACACCGGGGACCAAGTGGAGCCATGGGATGCCCCCTCCCGATGCTCGATTCCGACTCCCCC CCAAGGGTCCGCCAGGAATGGCGGGACCCCACTTCGAGGGTCCGCTTCCATCCTTTCTTA CCTGATGGCCGGCATGGTCCAGCCTCCTCGCTGGCGCCGGCTGGGCAACATTCCGAGGGGA CCGTCCCTCGGTAATGGCGAATGGGACCCACAAATCTCTCTAGATTCCGATAGAGAATCGA GAGAAAGTGGCTCTCCCTTAGCCATCCGATGGACGTGCGTCTCCTTCGGATGCCAGGT CGGACCGCGAGGAGGTGGAGATGCCATGCCGACCCGAAGAGGAAAGAAGGACGCGAGACGGT GAACCTGTGAGTGGAAACCCGCTTTATCTAGTGGGACGACAACTCTGGGGAGAGAAGGGTG GATCGGATGGGAAGAGTATATCTATGGGAATCCCGGGTTCTCTTATGTCCAGCCCCCTCC CCCGTCGAGCGAAGGGGGACTCCGGGACTCCTTGATGCTGGGGACGAAGCCGCCCCCGGG CGCTCCCTCGATCCGCCCTTCGAGGGGGTTCACACCCCAACCCGCGGGCCGGCTACTCTTC TTTTCTTTCTCGTCTTCCCGGGTCAACCTTCCGAGTTCTCTTCTCTCTCTTCTGCTCAGG CTCTTCTCTCCCGGCTAGCTGCTTCTTCTTGTCTTCGAGGGCTTCTTCTGTCGGTGATC CTGCTCTCTCCGTGCTGATCTCTCCCTGAGAGGCTCTTCTAGGCGCGGAGTCTATCT CCATCTGGTCCGTCGGGCCCTCTTCGCGGGGGAGCCCCCTCTCCATCCCTGTCTTCTTT CCGAGAATTCCTTTGATGTTTCCAGCCAGGGATTTTCGACCTCAAGTTTCTTGATCTTCTT CTTTGTCTTCCGGAGATCCCTCTCGAGTTCTCCGCTTTCTTTCTTCCACTCACCCTTCT CGAGAATATCTTCTTCCATCGCGCTTCTTCTTCAACTCGGACCGGCTATCTCGACAAGA GGCGCGAGTCTCAGTGCTCTTACTCTTTTCTGATAAAGAGGAGACTGCTGGAATCGCCGCC CAAGTTCCGAGCGGCCGC (SEQ ID NO: 1836)
psiCHECK2- HDV- 안티게놈 핫 스팟 (hot spot)	GCGATCGCGAAGACAAAGAAGAAGATCAAGAACTTGAGGTGAAAATCCCTGGCTGGGAAA CATCAAAGGAATTCTCGGAAGAAGGACAGGGATGGCGGCCGC (SEQ ID NO: 1837)
psiCHECK2- HDV-계놈 핫 스팟	GCGATCGCCATCCCTGTCTTCTTTCCGAGAATTCCTTGATGTTTCCAGCCAGGGATTTT CGACCTCAAGTTTCTTGATCTTCTTTTGTCTTCGCGGCCGC (SEQ ID NO: 1838)

[0885]

표 31. HDV dsRNA의 비변형 센스 및 안티센스 가닥 서열

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-67176.1	A-134242.1	UCCCAAGAAGGCCAAAAGAGA	1839	A-134243.1	UCUCUUUUGGCCUUCUUGGGAGA	2017
AD-67177.1	A-134244.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUU	1840	A-134245.1	AAAGAAAGAAAGAUCAAGAAACUUG	2018
AD-67178.1	A-134246.1	UCUUUUUCUGAAUAAAGAGGAGA	1841	A-134247.1	UCUCCUCUUUAUCAGAAAAAGAGU	2019
AD-67179.1	A-134248.1	AGUGGUAAAGAGAUUUGGAAA	1842	A-134249.1	UUUCCAAUACUCUUUACCCACUUU	2020
AD-67180.1	A-134250.1	CUCAGUUUCUUGAUCUUCUU	1843	A-134251.1	AAGAAAGAUCAAGAAACUUUGAGGU	2021
AD-67181.1	A-134252.1	AAGGCCAAAAGAGAAUACAAA	1844	A-134253.1	UUUGUAUUCUCUUUUUGGCCUUCU	2022
AD-67182.1	A-134254.1	GACCUCAGUUUCUUGAUCUU	1845	A-134255.1	AAGAUCAAAGAAACUUGAGGUUGA	2023
AD-67183.1	A-134256.1	AGGCCAAAAGAGAAUACAAGA	1846	A-134257.1	UCUUUGUAUUCUCUUUUUGGCCUUC	2024
AD-67184.1	A-134258.1	CGAUAGAGAAUCGAGAGAAAA	1847	A-134259.1	UUUUCUCUCGAAUUCUCUAUCGGA	2025
AD-67185.1	A-134260.1	GAUAGAGAAUCGAGAGAAAAAG	1848	A-134261.1	CUUUUCUCUCGAAUUCUCUAUCGG	2026
AD-67186.1	A-134262.1	ACCCACAAAUCUCUCUAGAUU	1849	A-134263.1	AAUCUAGAGAGAUUUUGGGGUCC	2027
AD-67187.1	A-134264.1	GGAUUGGAAAGAGUAUUAUCCUA	1850	A-134265.1	UAGGAUAUACUCUUCUCCAUCCGA	2028
AD-67188.1	A-134266.1	CCGAUAGAGAAUCGAGAGAAA	1851	A-134267.1	UUUCUCUCGAAUUCUCUAUCGGAA	2029
AD-67189.1	A-134268.1	UCCGAUAGAGAAUCGAGAGAA	1852	A-134269.1	UUUCUCGAAUUCUCUAUCGGAAU	2030
AD-67190.1	A-134270.1	UGAGUGGAAACCCGCUUUAUU	1853	A-134271.1	AAUAAAAGCGGGUUUCCACUCACA	2031
AD-67191.1	A-134272.1	CCUUCUUUCCGAGAAUCCUU	1854	A-134273.1	AAGGAUUUCUCGGAAAGAGGAC	2032
AD-67192.1	A-134274.1	CUGAGAGUGGAAACCCGCUUU	1855	A-134275.1	AAAGCGGGUUUCCACUCACAGGU	2033
AD-67193.1	A-134276.1	GACCCACAAAUCUCUAGAU	1856	A-134277.1	AUCUAGAGAGAUUUUGGGGUCC	2034
AD-67194.1	A-134278.1	GCUGGGAACAACAAGGAAU	1857	A-134279.1	AUUCUUUUGAUGUUUCCAGCCA	2035
AD-67195.1	A-134280.1	ACAGUUUGGAAAGGCUCUAAGGAG	1858	A-134281.1	UGUCAACCUUCCGAGUUCUUCUU	2036

[0886]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-67196.1	A-134282.1	AAGGAGGAGGAAACGAGUCCGA	1859	A-134283.1	UUUCCUCCUCCUUGCUCAGGCUCU	2037
AD-67197.1	A-134284.1	UCUCCUCUUUAUCAGAAAAGA	1860	A-134285.1	UCUUUUUCUGAUAAAAGAGGAGACU	2038
AD-67198.1	A-134286.1	UCCAGCAGUCUCCUCUUUAUA	1861	A-134287.1	UAUAAAAGAGGAGACUGCUGGACU	2039
AD-67199.1	A-134288.1	AAAGAAAGAGAUAUCAAAGAAACU	1862	A-134289.1	AGUUUCUUUGAUUUUUUUUUUUUGU	2040
AD-67200.1	A-134290.1	AAGAAAGAGAUCAAGAAACUU	1863	A-134291.1	AAGUUUCUUUGAUUUUUUUUUUUUG	2041
AD-67201.1	A-134292.1	GAGGUCGAAAUAUCCUUGGCUA	1864	A-134293.1	UAGCCAGGGAUUUUUCGACCUCAA	2042
AD-67202.1	A-134294.1	CCCUGCUGGGAAACAUCAAA	1865	A-134295.1	UUUGAUGUUUUUCCAGCCAGGGAU	2043
AD-67203.1	A-134296.1	CUGGCUGGGAAACAUCAAAAGA	1866	A-134297.1	UCUUUGAUGUUUUUCCAGCCAGGG	2044
AD-67204.1	A-134298.1	UGGCUGGGAAACAUCAAAAGGA	1867	A-134299.1	UCCUUUGAUGUUUUUCCAGCCAGG	2045
AD-67205.1	A-134300.1	GGCUGGGAAACAUCAAAAGGAA	1868	A-134301.1	UUCCUUUGAUGUUUUUCCAGCCAG	2046
AD-67206.1	A-134302.1	UCAAAAGGAAUUCUCGGAAAGA	1869	A-134303.1	UCUUUCCGAGAAUUCUUUUGAUG	2047
AD-67207.1	A-134304.1	UGGGAACAUCAAAAGGAAUUA	1870	A-134305.1	UAAUUCCUUUGAUUUUUUCCAGC	2048
AD-67208.1	A-134306.1	GGAAACAUCAAAAGGAAUUCUA	1871	A-134307.1	UAGAAUUCUUUUUGAUUUUCCCA	2049
AD-67209.1	A-134308.1	GAAACAUCAAAAGGAAUUCUCA	1872	A-134309.1	UGAGAAUUCUUUUUGAUUUUCC	2050
AD-67210.1	A-134310.1	AAACAUCAAAAGGAAUUCUCGA	1873	A-134311.1	UCGAGAAUUCUUUUUGAUUUUCC	2051
AD-67211.1	A-134312.1	CAUCAAGGAAUUCUCGGAAA	1874	A-134313.1	UUUCCGAGAAUUCUUUUUGAUUU	2052
AD-67212.1	A-134314.1	AAAGGAAUUCUCGGGAAAGAAA	1875	A-134315.1	UUUCUUUCCGAGAAUUCUUUUGA	2053
AD-67213.1	A-134316.1	AAGGAAUUCUCGGGAAAGAAA	1876	A-134317.1	UCUUCUUUCCGAGAAUUCUUUUG	2054
AD-67214.1	A-134320.1	GGCCUUCGAGAAACAAGAAAGAA	1877	A-134321.1	UUCUUUCUUUGUUCUCGAGGGCCUU	2055
AD-67215.1	A-134322.1	GCCUUCGAGAAACAAGAAAGAAA	1878	A-134323.1	UUUCUUUCUUUGUUCUCGAGGGCCU	2056
AD-67216.1	A-134324.1	CCUUCGAGAAACAAGAAAGAAA	1879	A-134325.1	UCUUCUUUCUUUGUUCUCGAGGGCC	2057

[0887]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-67217.1	A-134326.1	GGAAAGGAAAAAGAGAGUAGA	1880	A-134327.1	UCUACUCUCUUUUUCCUUCCUC	2058
AD-67218.1	A-134328.1	AAGGAAAAAGAGAGUAGCCGA	1881	A-134329.1	UCGGCUACUCUCUUUUUCCUUUC	2059
AD-67219.1	A-134330.1	GGGGUGUGAACCCCUCCGAA	1882	A-134331.1	UUCGAGGGGUUCACACCCCCAA	2060
AD-67220.1	A-134332.1	GGGUGUAGACCCCUCCGAA	1883	A-134333.1	UCUUCGAGGGGUUCACACCCCC	2061
AD-67250.1	A-134346.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUU	1884	A-134347.1	AAAGAAAGAAUACAAGAAACUUG	2062
AD-67251.1	A-134348.1	UCUUUCUGAUAAAGAGGAGA	1885	A-134349.1	UCUCCUCUUUAUCAGAAAAAGAGU	2063
AD-67252.1	A-134350.1	AGUGGUAAGAGUAUUGGAAA	1886	A-134351.1	UUUCCAAUACUCUUUACCAUUU	2064
AD-67253.1	A-134352.1	CUCAAGUUCUUGAUCUUCUU	1887	A-134353.1	AAGAAAGAAUACAAGAAACUUGAGGU	2065
AD-67254.1	A-134354.1	AAGGCCAAAAAGAGAAUACAAA	1888	A-134355.1	UUUGUAUUCUCUUUUUGGCCUUCU	2066
AD-67255.1	A-134358.1	AGGCCAAAAAGAGAAUACAAAG	1889	A-134359.1	UCUUGUAUUCUCUUUUUGGCCUUC	2067
AD-67256.1	A-134360.1	CGAUAGAGAAUCGAGAGAAAAA	1890	A-134361.1	UUUUCUCUCGAAUUCUCUAUCGGA	2068
AD-67257.1	A-134362.1	GAUAGAGAAUCGAGAGAAAAAG	1891	A-134363.1	CUUUUCUCUCGAAUUCUCUAUCGG	2069
AD-67258.1	A-134364.1	ACCCACAAUUCUCUAGAUU	1892	A-134365.1	AAUCUAGAGAGAUUUUGGGGUCC	2070
AD-67259.1	A-134366.1	GGAUGGGAAGAGUAUAUCCUA	1893	A-134367.1	UAGGAUAUACUCUUUCCCAUCCGA	2071
AD-67260.1	A-134368.1	CCGAUAGAGAAUCGAGAGAAA	1894	A-134369.1	UUUCUCUCGAAUUCUCUAUCGGAA	2072
AD-67261.1	A-134370.1	UCCGAUAGAGAAUCGAGAGAAA	1895	A-134371.1	UUUCUCGAAUUCUCUAUCGGAAU	2073
AD-67262.1	A-134372.1	UGAGUGGAAACCCGCUUUAUU	1896	A-134373.1	AAUAAAGCGGGUUUCCACUCACA	2074
AD-67263.1	A-134374.1	CCUUCUUUCCGAGAAUUCUUU	1897	A-134375.1	AAGGAUUUCUCGGAAAGAAAGGAC	2075
AD-67264.1	A-134376.1	CUGUGAGUGGAAACCCGCUUU	1898	A-134377.1	AAAGCGGGUUUCCACUCACAGGU	2076
AD-67265.1	A-134378.1	GACCCACAAAUUCUCUAGAU	1899	A-134379.1	AUCUAGAGAGAAUUUGGGGUCCC	2077
AD-67266.1	A-134380.1	GCUGGGAAACAUCAAAGGAAU	1900	A-134381.1	AUUCCUUUGAUGUUUCCCAAGCCA	2078

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-67267.1	A-134382.1	ACAGUUGGAAAGGCUC AAGGAG	1901	A-134383.1	UGUCAACCUUCCGAGAUUCCUCU	2079
AD-67268.1	A-134384.1	AAGGAGGAGGAAACGAGUCCGA	1902	A-134385.1	UUCUCCUCCUUGCUCAGGCUCU	2080
AD-67269.1	A-134386.1	UCUCCUCUUUAUCAGAAAAGA	1903	A-134387.1	UCUUUUCUGAUAAAGAGAGACU	2081
AD-67270.1	A-134388.1	UCCAGCAGUCUCCUCUUUAUA	1904	A-134389.1	UAUAAAGAGGAGACUGCUGGACU	2082
AD-67271.1	A-134390.1	AAAGAAAGAGAUCAAGAAACU	1905	A-134391.1	AGUUUCUUGAUUCUUCUUCUUGU	2083
AD-67272.1	A-134392.1	AAGAAAGAGAUCAAGAAACUU	1906	A-134393.1	AAGUUUCUUGAUUCUUCUUCUUG	2084
AD-67273.1	A-134394.1	GAGGUCGAAAUCUCCUGGCUA	1907	A-134395.1	UAGCCAGGGAUUUUCGACCUCAA	2085
AD-67274.1	A-134396.1	CCUUGGCUUGGAAACAUCAAA	1908	A-134397.1	UUUGAUUUUCCAGCCAGGGAU	2086
AD-67275.1	A-134398.1	CUGGCUUGGAAACAUCAAAAGA	1909	A-134399.1	UCUUUGAUUUUCCAGCCAGGG	2087
AD-67276.1	A-134400.1	UGGCUUGGAAACAUCAAAAGGA	1910	A-134401.1	UCCUUUGAUUUUCCAGCCAGG	2088
AD-67277.1	A-134402.1	GGCUGGGAACAUCAAAAGGAA	1911	A-134403.1	UUCUUUGAUUUUCCAGCCAG	2089
AD-67278.1	A-134404.1	UCAAAAGGAAUUCUCGGAAAGA	1912	A-134405.1	UCUUUCCGAGAAUUCUUUGAUG	2090
AD-67279.1	A-134406.1	UGGGAACAUCAAAAGGAAUUA	1913	A-134407.1	UAAUUCCUUUGAUUGUUUCCCA	2091
AD-67280.1	A-134408.1	GGAAACAUCAAAAGGAAUUCUA	1914	A-134409.1	UAGAAUCCUUUGAUUGUUUCCCA	2092
AD-67281.1	A-134410.1	GAAACAUCAAAAGGAAUUCUCA	1915	A-134411.1	UGAGAAUCCUUUGAUUGUUUCCC	2093
AD-67282.1	A-134414.1	CAUCAAAAGGAAUUCUCGGAAA	1916	A-134415.1	UUUCCGAGAAUUCUUUGAUUGU	2094
AD-67283.1	A-134416.1	AAAGGAAUUCUCGGAAAGAAA	1917	A-134417.1	UUUCUUUCCGAGAAUUCUUUGA	2095
AD-67284.1	A-134418.1	AAGGAAUUCUCGGAAAGAAAAGA	1918	A-134419.1	UCUUCUUUCCGAGAAUUCUUUG	2096
AD-67285.1	A-134420.1	ACGAAGGAAAGGCCUUCGAGAA	1919	A-134421.1	UUCUCGAGGGCCUUCUUCGUCG	2097
AD-67286.1	A-134422.1	GGCCUUCGAGAAACAAGAGAA	1920	A-134423.1	UUCUUUCUUGUUUCGAGGGCCU	2098
AD-67287.1	A-134424.1	GCCUUCGAGAAACAAGAGAA	1921	A-134425.1	UUUCUUUCUUGUUUCGAGGGCCU	2099

[0889]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-67288.1	A-134426.1	CCCUCGAGAACAAAGAAAGA	1922	A-134427.1	UCUUCUUCUUGUUCUCGAGGGCC	2100
AD-67289.1	A-134428.1	GGAAAGGAAAAAGAGAGUAGA	1923	A-134429.1	UCUACUCUUCUUCUUCUUCUUC	2101
AD-67290.1	A-134430.1	AAGGAAAAGAGAGUAGCCGA	1924	A-134431.1	UCGGCUACUCUUCUUCUUCUUC	2102
AD-67291.1	A-134432.1	GGGGUGUGAACCCCUUCGAA	1925	A-134433.1	UUCGAGGGGGUUCACACCCCAA	2103
AD-67292.1	A-134434.1	GGGUGUGAACCCCUUCGAAAGA	1926	A-134435.1	UCUUCGAGGGGGUUCACACCC	2104
AD-70224.1	A-141079.1	AAACUUGAGGUCGAAAAUA	1927	A-141080.1	UAUUUCGACCCUCAAAGUUUU	2105
AD-70225.1	A-141081.1	AAACUUGAGGUCGAAAAUA	1928	A-141082.1	UAUUUCGACCCUCAAAGUUUU	2106
AD-70226.1	A-141083.1	AAACUUGAGGUCGAAAAUA	1929	A-141084.1	UAUUUCGACCCUCAAAGUUUU	2107
AD-70227.1	A-141085.1	AAACUUGAGGUCGAAAAUA	1930	A-141084.1	UAUUUCGACCCUCAAAGUUUU	2108
AD-70228.1	A-141086.1	AGAAACUUGAGGUCGAAAAUA	1931	A-141087.1	UAUUUCGACCCUCAAAGUUUCU	2109
AD-70229.1	A-141090.1	GAUCAAGAAACUUGAGGUA	1932	A-141091.1	UACCUCAAAGUUCUUGAUCUU	2110
AD-70230.1	A-141092.1	GAUCAAGAAACUUGAGGUA	1933	A-141093.1	UACCUCAAAGUUCUUGAUCUU	2111
AD-70231.1	A-141094.1	GAUCAAGAAACUUGAGGUA	1934	A-141093.1	UACCUCAAAGUUCUUGAUCUU	2112
AD-70232.1	A-141095.1	AAGAUCAGAAACUUGAGGUA	1935	A-141096.1	UACCUCAAAGUUCUUGAUCUU	2113
AD-70233.1	A-141097.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1936	A-141098.1	UCGACCCUCAAAGUUCUUGAUU	2114
AD-70234.1	A-141097.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1937	A-141099.1	UCGACCCUCAAAGUUCUUGAUU	2115
AD-70235.1	A-141100.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1938	A-141101.1	UCGACCCUCAAAGUUCUUGAUU	2116
AD-70236.1	A-141102.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1939	A-141103.1	UCGACCCUCAAAGUUCUUGAUU	2117
AD-70237.1	A-141104.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1940	A-141103.1	UCGACCCUCAAAGUUCUUGAUU	2118
AD-70238.1	A-141105.1	UCAAGAAACUUGAGGUCGA	1941	A-141106.1	UCGACCCUCAAAGUUCUUGA	2119
AD-70239.1	A-141107.1	AAGAUCAGAAACUUGAGA	1942	A-141108.1	UCUCAAGUUCUUGAUCUUUU	2120

[0890]

뉴클레오타이드 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	인터센스 올리고 명칭	인터센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	
AD-70240.1	A-141107.1	AAGAUCAAAGAAACUUGAGA	A-141109.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUUU	2121
AD-70241.1	A-141110.1	AAGAUCAAAGAAACUUGAGA	A-141111.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUUU	2122
AD-70242.1	A-141112.1	AAGAUCAAAGAAACUUGAGA	A-141113.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUUU	2123
AD-70243.1	A-141114.1	AAGAUCAAAGAAACUAGAGA	A-141113.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUUU	2124
AD-70244.1	A-141115.1	AGAAAGAUCAAGAAACUUGAGA	A-141116.1	UCUCAAGUUUCUUGAUCUUCU	2125
AD-70245.1	A-141117.1	CAUCAAAAGGAUUUCUCGGA	A-141118.1	UCCGAGAAUCCUUUUGAUGUU	2126
AD-70246.1	A-141119.1	CAUCAAAAGGAUUUCUCGGA	A-141120.1	UCCGAGAAUCCUUUUGAUGUU	2127
AD-70247.1	A-141121.1	CAUCAAAAGGAUUUCUCGGA	A-141122.1	UCCGAGAAUCCUUUUGAUGUU	2128
AD-70248.1	A-141123.1	CAUCAAAAGGAUUUCUCGGA	A-141122.1	UCCGAGAAUCCUUUUGAUGUU	2129
AD-70249.1	A-141124.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCGGA	A-141125.1	UCCGAGAAUCCUUUUGAUGUU	2130
AD-70250.1	A-141126.1	AUCAAGAAACUUGAGGUCA	A-141127.1	UGACCUCAAGUUUCUUGAUUU	2131
AD-70251.1	A-141126.1	AUCAAGAAACUUGAGGUCA	A-141128.1	UGACCUCAAGUUUCUUGAUUU	2132
AD-70252.1	A-141129.1	AUCAAGAAACUUGAGGUCA	A-141130.1	UGACCUCAAGUUUCUUGAUUU	2133
AD-70253.1	A-141131.1	AUCAAGAAACUUGAGGUCA	A-141132.1	UGACCUCAAGUTUCUUGAUUU	2134
AD-70254.1	A-141133.1	AUCAAGAAACUUGACGUCA	A-141132.1	UGACCUCAAGUTUCUUGAUUU	2135
AD-70255.1	A-141134.1	AGAUCAAAGAAACUUGAGGUCA	A-141135.1	UGACCUCAAGUUUCUUGAUCU	2136
AD-70256.1	A-141136.1	GAAGAUCAAGAAACUUGAA	A-141137.1	UUCAAGUUUCUUGAUCUUCUU	2137
AD-70257.1	A-141138.1	GAAGAUCAAGAAACUUGAA	A-141139.1	UUCAAGUUUCUUGAUCUUCUU	2138
AD-70258.1	A-141140.1	GAAGAUCAAGAAACUUGAA	A-141141.1	UUCAAGUUUCUTGAUCUUCUU	2139
AD-70259.1	A-141142.1	GAAGAUCAAGAAACUUGAA	A-141141.1	UUCAAGUUUCUTGAUCUUCUU	2140
AD-70260.1	A-141143.1	AAGAAGAUCAAGAAACUUGAA	A-141144.1	UUCAAGUUUCUUGAUCUUCUU	2141

[0891]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-70261.1	A-141145.1	CAAGGAAUUCUCGGAAG	1964	A-141146.1	CUUCCGAGAAUCCUUUGAU	2142
AD-70262.1	A-141145.1	CAAGGAAUUCUCGGAAG	1965	A-141147.1	CUUCCGAGAAUCCUUUGAU	2143
AD-70263.1	A-141148.1	CAAGGAAUUCUCGGAAG	1966	A-141149.1	CUUCCGAGAAUCCUUUGAU	2144
AD-70264.1	A-141150.1	CAAGGAAUUCUCGGAAG	1967	A-141151.1	CUUCCGAGAAUCCUUUGAU	2145
AD-70265.1	A-141152.1	CAAGGAAUUCUCGGAAG	1968	A-141151.1	CUUCCGAGAAUCCUUUGAU	2146
AD-70266.1	A-141153.1	AUCAAGGAAUUCUGGAAAG	1969	A-141154.1	CUUCCGAGAAUCCUUUGAU	2147
AD-70267.1	A-141155.1	CAAGAAACUUGAGGUCGAA	1970	A-141156.1	UUCGACCUCAGUUUCUUGAU	2148
AD-70268.1	A-141155.1	CAAGAAACUUGAGGUCGAA	1971	A-141157.1	UUCGACCUCAGUUUCUUGAU	2149
AD-70269.1	A-141158.1	CAAGAAACUUGAGGUCGAA	1972	A-141159.1	UUCGACCUCAGUUUCUUGAU	2150
AD-70270.1	A-141160.1	CAAGAAACUUGAGGUCGAA	1973	A-141161.1	UUCGACCUCAGUUUCUUGAU	2151
AD-70271.1	A-141162.1	CAAGAAACUUGAGGTCGAA	1974	A-141161.1	UUCGACCUCAGUUUCUUGAU	2152
AD-70272.1	A-141163.1	AUCAAGAAACUUGAGGUCGAA	1975	A-141164.1	UUCGACCUCAGUUUCUUGAU	2153
AD-70273.1	A-141165.1	GAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1976	A-141166.1	AAGUUUCUUGAUUCUUCUU	2154
AD-70274.1	A-141165.1	GAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1977	A-141167.1	AAGUUUCUUGAUUCUUCUU	2155
AD-70275.1	A-141168.1	GAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1978	A-141169.1	AAGUUUCUUGAUUCUUCUU	2156
AD-70276.1	A-141170.1	GAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1979	A-141171.1	AAGUUUCUUGATCUUCUUCUU	2157
AD-70277.1	A-141172.1	GAAGAAAGAUCAAGAAACUU	1980	A-141171.1	AAGUUUCUUGATCUUCUUCUU	2158
AD-70278.1	A-141173.1	AAGAAAGAUCAAGAAACUU	1981	A-141174.1	AAGUUUCUUGAUUCUUCUU	2159
AD-70279.1	A-141175.1	GGAAACAUCAAAGGAUUA	1982	A-141176.1	UAAUCCUUUGAUUUCUU	2160
AD-70280.1	A-141175.1	GGAAACAUCAAAGGAUUA	1983	A-141177.1	UAAUCCUUUGAUUUCUU	2161
AD-70281.1	A-141178.1	GGAAACAUCAAAGGAUUA	1984	A-141179.1	UAAUCCUUUGAUUUCUU	2162

[0892]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-70282.1	A-141180.1	GGAAACAUCAAAAGGAAUUA	1985	A-141181.1	UAAUUCUUUGAUGUUUCUU	2163
AD-70283.1	A-141182.1	GGAAACAUCAAAAGGAAUUA	1986	A-141183.1	UAAUUCUUUGAUGUUUCUU	2164
AD-70284.1	A-141184.1	UGGGAACAUCAAAAGGAAUUA	1987	A-141185.1	UAAUUCUUUGAUGUUUCUA	2165
AD-70285.1	A-134288.1	AAAGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1988	A-141186.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUGU	2166
AD-70286.1	A-141187.1	AAAGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1989	A-141188.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUGU	2167
AD-70287.1	A-141189.1	AAAGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1990	A-141190.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUGU	2168
AD-70288.1	A-141191.1	AAAGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1991	A-141190.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUGU	2169
AD-70289.1	A-141192.1	AAAGAAAGAAGAUCAAGAAACU	1992	A-141193.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUU	2170
AD-70290.1	A-141194.1	AGAAAGAAAGAUCAAGAAACU	1993	A-141195.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUU	2171
AD-70291.1	A-141194.1	AGAAAGAAAGAUCAAGAAACU	1994	A-141196.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUU	2172
AD-70292.1	A-141197.1	AGAAAGAAAGAUCAAGAAACU	1995	A-141198.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUU	2173
AD-70293.1	A-141199.1	AGAAAGAAAGAUCAAGAAACU	1996	A-141200.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUU	2174
AD-70294.1	A-141201.1	AGAAAGAAAGAUCAAGAAACU	1997	A-141200.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUU	2175
AD-70295.1	A-141202.1	AGAAAGAAAGAUCAAGAAACU	1998	A-141203.1	AGUUUCUUGAUCUUCUUCUUUU	2176
AD-70296.1	A-141204.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	1999	A-141205.1	UGAGAAUUCUUUGAUGUUUU	2177
AD-70297.1	A-141204.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	2000	A-141206.1	UGAGAAUUCUUUGAUGUUUU	2178
AD-70298.1	A-141207.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	2001	A-141208.1	UGAGAAUUCUUUGAUGUUUU	2179
AD-70299.1	A-141209.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	2002	A-141210.1	UGAGAAUUCUTUGAUGUUUU	2180
AD-70300.1	A-141211.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	2003	A-141210.1	UGAGAAUUCUTUGAUGUUUU	2181
AD-70301.1	A-141212.1	AACAUCAAAAGGAUUUCUCA	2004	A-141213.1	UGAGAAUUCUUUGAUGUUUU	2182
AD-70302.1	A-141214.1	AGGAAUUCUCGGAAGAAAGAAA	2005	A-141215.1	UUUCUUUCCGAGAAUUCUUUU	2183

[0893]

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'에서 3')	SEQ ID NO:
AD-70303.1	A-141214.1	AGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2006	A-141216.1	UUUCUUUCCGAGAAUUCUUUU	2184
AD-70304.1	A-141217.1	AGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2007	A-141218.1	UUUCUUUCCGAGAAUUCUUUU	2185
AD-70305.1	A-141219.1	AGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2008	A-141220.1	UUUCUUUCCGAGAAUUCUUUU	2186
AD-70306.1	A-141221.1	AGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2009	A-141220.1	UUUCUUUCCGAGAAUUCUUUU	2187
AD-70307.1	A-141222.1	AAAGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2010	A-141223.1	UUUCUUUCCGAGAAUUCUUUU	2188
AD-70308.1	A-141224.1	AAAGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2011	A-141225.1	UCUUUCCGAGAAUUCUUUUUU	2189
AD-70309.1	A-141224.1	AAAGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2012	A-141226.1	UCUUUCCGAGAAUUCUUUUUU	2190
AD-70310.1	A-141227.1	AAAGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2013	A-141228.1	UCUUUCCGAGAAUUCUUUUUU	2191
AD-70311.1	A-141229.1	AAAGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2014	A-141230.1	UCUUUCCGAGAAUUCUUUUUU	2192
AD-70312.1	A-141231.1	AAAGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2015	A-141230.1	UCUUUCCGAGAAUUCUUUUUU	2193
AD-70313.1	A-141232.1	UCAAAGGAAUUCUCGGAAAGAAA	2016	A-141233.1	UCUUUCCGAGAAUUCUUUUUGA	2194

표 32. HDV dsRNA의 변형된 센스 및 안티센스 가닥 서열

뉴클레오타이드 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'3')	SEQ ID NO:
AD-67176.1	A-134242.1	uscscacGfaAfGfGfcaaaagagaL96	2195	A-134243.1	usCfsucuUfunggcccUfcUfugggagssa	2373
AD-67177.1	A-134244.1	asgsuuucUfuGfAfUfcuucuuuuL96	2196	A-134245.1	asAfsagaAfgaagaucAfaGfaaacusug	2374
AD-67178.1	A-134246.1	uscuuuuCfuGfAfUfaaagaggagaL96	2197	A-134247.1	usCfsuccUfcuuuauCfGfAfaaagagssu	2375
AD-67179.1	A-134248.1	asgsugguAfaAfGfAfguaauaggaaL96	2198	A-134249.1	usUfsuccAfauacucuUfuAfccacususu	2376

듀플렉스 명칭	세스 올리고 명칭	세스 서열(5'3')	SEQ ID NO:	안티세스 올리고 명칭	안티세스 서열(5'3')	SEQ ID NO:
AD-67180.1	A-134250.1	csuscaagUfuUfCfUfugaucuucuuL96	2199	A-134251.1	asAfsгааGfaucaagaAfaCfuugagsgsu	2377
AD-67181.1	A-134252.1	asasggccAfaAfAfGfagaauacaalL96	2200	A-134253.1	usUfsuguAfucucuuUfuGfgccuucsu	2378
AD-67182.1	A-134254.1	gsascucAfaGfUfUfucuucauL96	2201	A-134255.1	asAfsgauCfaagaaacUfuGfagguccsca	2379
AD-67183.1	A-134256.1	asgsccaAfaAfGfAfgauacaagalL96	2202	A-134257.1	usCfsuugUfauucucuUfuUfgccuusc	2380
AD-67184.1	A-134258.1	csgsauagAfgAfAfUfCfagagaaaalL96	2203	A-134259.1	usUfsuucUfucugauuCfuCfuaucsgsa	2381
AD-67185.1	A-134260.1	gsasuagaGfaAfUfCfagagaaaaL96	2204	A-134261.1	esUfsuuuUfucucgauUfcUfcauucsgsg	2382
AD-67186.1	A-134262.1	ascsccacAfaAfUfCfucucuaauL96	2205	A-134263.1	asAfsucuAfgagagauUfuGfuggguscsc	2383
AD-67187.1	A-134264.1	gsgsauagGfaAfGfAfguaauaccuaL96	2206	A-134265.1	usAfsgggaUfaucucuUfcCfcaucscgsa	2384
AD-67188.1	A-134266.1	csccgauaGfaGfAfAfucgagagaaalL96	2207	A-134267.1	usUfsucuUfucgauucUfcUfaucgggsasa	2385
AD-67189.1	A-134268.1	usccgauAfgAfGfAfAucgagagaaL96	2208	A-134269.1	usUfscucUfcgauucuCfuAfucgggsasu	2386
AD-67190.1	A-134270.1	usgsaugGfaAfAfCfCfagauuuauL96	2209	A-134271.1	asAfsuaaAfgcggguUfcCfcaucscsa	2387
AD-67191.1	A-134272.1	csccuucuUfuCfCfGfagaauccuuL96	2210	A-134273.1	asAfsaggAfuucucggAfaAfgaaggasc	2388
AD-67192.1	A-134274.1	csusguagGfuGfGfAfaaccgcuuL96	2211	A-134275.1	asAfsagcGfgguuuccAfcUfcacagsgsu	2389
AD-67193.1	A-134276.1	gsasccaCfaAfAfUfucucuaualL96	2212	A-134277.1	asUfscuaGfagagauUfgUfgggucscsc	2390
AD-67194.1	A-134278.1	gsccuggAfaAfCfAfuaaaggaaL96	2213	A-134279.1	asUfsuccUfugagauUfuCfccagcsca	2391
AD-67195.1	A-134280.1	ascsaguuGfgAfAfGfGfucuaaggagL96	2214	A-134281.1	usGfsucaAfcuuccgAfgUfucucusu	2392
AD-67196.1	A-134282.1	asasggagGfaGfGfAfaagaguccalL96	2215	A-134283.1	usUfscuUfcuccuugCfuCfagguccscu	2393
AD-67197.1	A-134284.1	uscsuccuCfuUfUfAfucaaaaagalL96	2216	A-134285.1	usCfsuuuUfcugauaaAfgAfggagascu	2394
AD-67198.1	A-134286.1	usccagcAfgUfCfUfucuuuauL96	2217	A-134287.1	usAfsuaaAfgagagagaCfuCfucgggascu	2395
AD-67199.1	A-134288.1	asasagaaGfaAfGfAfucaagaaaculL96	2218	A-134289.1	asGfsuuuUfugauucuUfcUfucuuusgu	2396
AD-67200.1	A-134290.1	asasgaagAfaGfAfUfcaagaaacuuL96	2219	A-134291.1	asAfsguuUfcuuuauCfuCfuucuuusug	2397

[illegible]

뉴클레오타이드 서열 (5'→3')	센스 올리고 명칭	센스 서열 (5'→3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열 (5'→3')	SEQ ID NO:
AD-67251.1	A-134348.1	Y44UCUUUUUCUGAUAAAAGAGGAGa	2241	A-134349.1	UCUCCUCUUUAUCACAGAAAAAGAGu	2419
AD-67252.1	A-134350.1	Y44AGUGGUAAAAGAGAUUUGGAAa	2242	A-134351.1	UUUCCAAUACUCUUUACCAUu	2420
AD-67253.1	A-134352.1	Y44CUCAAAGUUUCUUGAUCUUCu	2243	A-134353.1	AAGAAAGAUCAAGAAACUUGAGGu	2421
AD-67254.1	A-134354.1	Y44AAGGCCAAAAGAGAAUACAAa	2244	A-134355.1	UUUGUAUUUCUUUUUGGCCUUCu	2422
AD-67255.1	A-134358.1	Y44AGGCCAAAAGAGAAUACAAa	2245	A-134359.1	UCUUGUAUUUCUUUUUGGCCUUC	2423
AD-67256.1	A-134360.1	Y44CGAUAGAGAAUCCGAGAAAAa	2246	A-134361.1	UUUUCUCUCGAAUUCUCUAUCGGa	2424
AD-67257.1	A-134362.1	Y44GAUAGAGAAUCCGAGAAAAg	2247	A-134363.1	CUUUUCUCUCGAAUUCUCUAUCGG	2425
AD-67258.1	A-134364.1	Y44ACCCACAAAUCUCUCUAGAuu	2248	A-134365.1	AAUCUAGAGAGAUUUGUGGGUCC	2426
AD-67259.1	A-134366.1	Y44GGAUGGGAAAGAGUAUAUCCUa	2249	A-134367.1	UAGGAUAUAUCUUUCCCAUCCGa	2427
AD-67260.1	A-134368.1	Y44CCGAUAGAGAAUCCGAGAGAAa	2250	A-134369.1	UUUCUCUCGAAUUCUCUAUCCGGA	2428
AD-67261.1	A-134370.1	Y44UCCGAUAGAGAAUCCGAGAGAA	2251	A-134371.1	UUUCUCUCGAAUUCUCUAUCCGAAu	2429
AD-67262.1	A-134372.1	Y44UGAGUGGAAACCCGCUUUAUu	2252	A-134373.1	AAUAAAAGCGGUUUUCCACUCACa	2430
AD-67263.1	A-134374.1	Y44CCUUCUUUCCGAGAAUUCUu	2253	A-134375.1	AAGGAAUUCUCGGAAGAAAGAGGAc	2431
AD-67264.1	A-134376.1	Y44CUGUGAGUGGAAACCCGCUUu	2254	A-134377.1	AAAGCGGUUUUCCACUCACAGGu	2432
AD-67265.1	A-134378.1	Y44GACCCACAAUUCUCUAGAu	2255	A-134379.1	AUCUAGAGAGAUUUGUGGGUCCc	2433
AD-67266.1	A-134380.1	Y44GCUGGGAAACAUCUAAAGGAuu	2256	A-134381.1	AUUCCUUUGAUUUUCCAGCCCa	2434
AD-67267.1	A-134382.1	Y44ACAGUUGGAAAGGCUCAGGAg	2257	A-134383.1	UGUCAACCUUCCGAGUUCUUCUu	2435
AD-67268.1	A-134384.1	Y44AAGGAGGAGGAACGAGUCCGa	2258	A-134385.1	UUCUCCUCCUUGCUCAGGCUc	2436
AD-67269.1	A-134386.1	Y44UCUCCUUCUUUAUCAGAAAAa	2259	A-134387.1	UCUUUUCUGAUAAAAGAGGAGACu	2437
AD-67270.1	A-134388.1	Y44UCCAGCAGUCUCCUUCUUUAUa	2260	A-134389.1	UAUAAAAGAGGAGACUGCUGGACu	2438
AD-67271.1	A-134390.1	Y44AAAAGAAAGAAAGAUCAAGAAAAc	2261	A-134391.1	AGUUUCUUUGAUUCUUUCUUUUGu	2439

[0897]

뉴클레오스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열(5'3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열(5'3')	SEQ ID NO:
AD-67272.1	A-134392.1	Y44AAGAAGAAAGAUCAAGAAACUu	2262	A-134393.1	AAGUUUCUUUGAUUCUUCUUCUUUg	2440
AD-67273.1	A-134394.1	Y44GAGGUCGAAAAUCCCCUGGCUa	2263	A-134395.1	UAGCCAGGGAUUUUCGACCUCAa	2441
AD-67274.1	A-134396.1	Y44CCCUGGCUGGGAAACAUCUAAa	2264	A-134397.1	UUUGAUUUUCCAGCCAGCGGAu	2442
AD-67275.1	A-134398.1	Y44CUGGCUGGGAAACAUCUAAAGa	2265	A-134399.1	UCUUUGAUUUUCCAGCCAGCGGg	2443
AD-67276.1	A-134400.1	Y44UGGCUGGGAAACAUCUAAAGGa	2266	A-134401.1	UCCUUUGAUUUUCCAGCCAGCGAg	2444
AD-67277.1	A-134402.1	Y44GGCUGGGAACAUCUAAAGGAa	2267	A-134403.1	UUCUUUGAUUUUCCAGCCAGCCAg	2445
AD-67278.1	A-134404.1	Y44UCAAAAGGAUUUCUCGGAAAGa	2268	A-134405.1	UCUUCCGAGAAUUCCUUUGAUg	2446
AD-67279.1	A-134406.1	Y44UGGGAACAUCUAAAGGAUUUa	2269	A-134407.1	UAAUUCCUUUGAUUUUCCCAgC	2447
AD-67280.1	A-134408.1	Y44GGAACAUCUAAAGGAUUUCUa	2270	A-134409.1	UAGAAUUCCUUUGAUUUUCCCA	2448
AD-67281.1	A-134410.1	Y44GAAACAUCUAAAGGAUUUCUa	2271	A-134411.1	UGAGAAUCCUUUGAUUUUCCc	2449
AD-67282.1	A-134414.1	Y44CAUCAAAAGGAUUUCUCGGAa	2272	A-134415.1	UUUCCGAGAAUCCUUUGAUUu	2450
AD-67283.1	A-134416.1	Y44AAAGGAUUUCUCGGAAGAAa	2273	A-134417.1	UUUCUUUCCGAGAAUCCUUUGa	2451
AD-67284.1	A-134418.1	Y44AAGGAUUUCUCGGAAGAAGa	2274	A-134419.1	UCUUUUUCCGAGAAUCCUUUg	2452
AD-67285.1	A-134420.1	Y44ACGAAGGAAGGCCUCCGAGa	2275	A-134421.1	UUCUCGAGGCCUUCUUCGUCg	2453
AD-67286.1	A-134422.1	Y44GGCCUCCGAGAACAAAGAAa	2276	A-134423.1	UUCUUUUUUUUCUGAGGGCCUu	2454
AD-67287.1	A-134424.1	Y44GCCCUCGAGAACAAAGAAa	2277	A-134425.1	UUUCUUUUUUUCUGAGGGCCu	2455
AD-67288.1	A-134426.1	Y44CCCUCGAGAACAAAGAAAGa	2278	A-134427.1	UCUUUUUUUUUCUGAGGGCCc	2456
AD-67289.1	A-134428.1	Y44GGAAGGAAGAAAGAGAGUAGa	2279	A-134429.1	UCUACUCUUUUUUUCCUUUCCUc	2457
AD-67290.1	A-134430.1	Y44AAGGAAGAAAGAGAGUAGCCGa	2280	A-134431.1	UCGGCUACUCUUUUUUUCCUUUc	2458
AD-67291.1	A-134432.1	Y44GGGGGUGUAGAACCCCUCCGa	2281	A-134433.1	UUCGAGGGGUGUACACACCCCAa	2459
AD-67292.1	A-134434.1	Y44GGGUGUAGAACCCCUCCGAAGa	2282	A-134435.1	UCUUCGAGGGGUGUACACACCCCc	2460

[0898]

뉴클레오타이드 서열(5'→3')	SEQ ID NO	안티센스 올리고 명칭	안티센스 올리고 서열(5'→3')	SEQ ID NO
AD-70224.1	A-141079.1	asasac UfuGfAfGfGucgaaauaL96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2461
AD-70225.1	A-141081.1	asasacuGfAfGfGucgaaauaL96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2462
AD-70226.1	A-141083.1	asasacuGfAfGfGucgaaauaL96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2463
AD-70227.1	A-141085.1	asasacuGfAfGfGucgaaauaL96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2464
AD-70228.1	A-141086.1	asGfsaacuGfAfGfGucgaaauaL96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2465
AD-70229.1	A-141090.1	gsasucuaGfAfAfacuugagual96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2466
AD-70230.1	A-141092.1	gsasucuaGfAfAfacuugagual96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2467
AD-70231.1	A-141094.1	gsasucuaGfAfAfacuugagual96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2468
AD-70232.1	A-141095.1	asAfsucaGfAfAfacuugagual96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2469
AD-70233.1	A-141097.1	uscsaaGfAfAfAfacuugagual96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2470
AD-70234.1	A-141099.1	uscsaaGfAfAfAfacuugagual96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2471
AD-70235.1	A-141100.1	uscsaaGfAfAfAfacuugagual96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2472
AD-70236.1	A-141102.1	uscsaaGfAfAfAfacuugagual96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2473
AD-70237.1	A-141104.1	uscsaaGfAfAfAfacuugagual96	usAfsuuUfcgaccucAfaGfuuuusu	2474
AD-70238.1	A-141105.1	usCfsaagaAfaCfuugagadCucgaL96	usCfsaagaAfaCfuugagadCucgaL96	2475
AD-70239.1	A-141107.1	asasgaUfcAfAfGfaacuugagual96	usCfsaagaAfaCfuugagadCucgaL96	2476
AD-70240.1	A-141109.1	asasgaUfcAfAfGfaacuugagual96	usCfsaagaAfaCfuugagadCucgaL96	2477
AD-70241.1	A-141110.1	asasgaUfcAfAfGfaacuugagual96	usCfsaagaAfaCfuugagadCucgaL96	2478
AD-70242.1	A-141112.1	asasgaUfcAfAfGfaacuugagual96	usCfsaagaAfaCfuugagadCucgaL96	2479
AD-70243.1	A-141114.1	asasgaUfcAfAfGfaacuugagual96	usCfsaagaAfaCfuugagadCucgaL96	2480
AD-70244.1	A-141115.1	asGfsaagaGfAfAfGfaacuugagual96	usCfsaagaAfaCfuugagadCucgaL96	2481

등록번호	명칭	생스 올리고 명칭	생스 서열(5'3')	SEQ ID NO:	생스 올리고 명칭	생스 서열(5'3')	SEQ ID NO:
AD-70245.1		A-141117.1	csasucAfaAfGfGfaauncucggal.96	2304	A-141118.1	usCfscgaGfaauncuUfuGfaugssu	2482
AD-70246.1		A-141119.1	csasucaaAfGfGfaauncucggal.96	2305	A-141120.1	usCfscggaagauncuUfuGfaugssu	2483
AD-70247.1		A-141121.1	csasucaaAfGfGfaauncucggal.96	2306	A-141122.1	usCfscggaagauncdCuUfugaugssu	2484
AD-70248.1		A-141123.1	csasucaaAfGfGfaaunc(Tgm)cggaal.96	2307	A-141122.1	usCfscggaagauncdCuUfugaugssu	2485
AD-70249.1		A-141124.1	asAfscucaaaAfGfGfaaUfuCfucggga	2308	A-141125.1	usCfscggaagaUfuCfcuUfuGfaugssu	2486
AD-70250.1		A-141126.1	asuscaAfGfAfAfAfcuugaggucal.96	2309	A-141127.1	usGfiaccUfcAfAfAfguuuUfuUfugausu	2487
AD-70251.1		A-141126.1	asuscaAfGfAfAfAfcuugaggucal.96	2310	A-141128.1	usGfiaccUfcaaguuuUfuUfugausu	2488
AD-70252.1		A-141129.1	asuscaagAfAfAfcuugaggucal.96	2311	A-141130.1	usGfiaccucaaguuUfuUfugausu	2489
AD-70253.1		A-141131.1	asuscaagAfAfAfcuugaggucal.96	2312	A-141132.1	usGfiaccucaagudTfuCfuugausu	2490
AD-70254.1		A-141133.1	asuscaagAfAfAfcuugadCgucal.96	2313	A-141132.1	usGfiaccucaagudTfuCfuugausu	2491
AD-70255.1		A-141134.1	asGfsaucaagAfAfAfcuUfgAfggucsa	2314	A-141135.1	usGfiaccucaAfGfUfuUfuUfugausu	2492
AD-70256.1		A-141136.1	gsasagAfUfCfAfAfAfgaaacungaal.96	2315	A-141137.1	usUfscaaGfuuuucungAfUfCfuucsu	2493
AD-70257.1		A-141138.1	gsasagauCfAfAfAfgaaacungaal.96	2316	A-141139.1	usUfscaaaguuuucungAfUfCfuucsu	2494
AD-70258.1		A-141140.1	gsasagauCfAfAfgaaacungaal.96	2317	A-141141.1	usUfscaguuuucudTgAfucuuuucsu	2495
AD-70259.1		A-141142.1	gsasagauCfAfAfgaaac(Tgm)ugaal.96	2318	A-141141.1	usUfscaguuuucudTgAfucuuuucsu	2496
AD-70260.1		A-141143.1	asAfsgaagauCfAfAfgaAfAfcuugasa	2319	A-141144.1	usUfscaguuUfcUfugAfUfCfuucsu	2497
AD-70261.1		A-141145.1	csasaagGfaAfUfUfucuggaagL.96	2320	A-141146.1	csUfuucCfGfAfGfaauUfcUfugssu	2498
AD-70262.1		A-141145.1	csasaagGfaAfUfUfucuggaagL.96	2321	A-141147.1	csUfuucCfGfagaauUfcUfugssu	2499
AD-70263.1		A-141148.1	csasaaggaAfUfUfucuggaagL.96	2322	A-141149.1	csUfuuccgagaauUfcUfugssu	2500
AD-70264.1		A-141150.1	csasaaggaAfUfUfucuggaagL.96	2323	A-141151.1	csUfuuccgagaadTfuCfuuuuugssu	2501
AD-70265.1		A-141152.1	csasaaggaAfUfUfucugCaaagL.96	2324	A-141151.1	csUfuuccgagaadTfuCfuuuuugssu	2502

[illegible]

듀플렉스 명칭	세스 올리고 명칭	세스 시열(5'3'	SEQ ID NO:	안티세스 올리 고 명칭	안티세스 시열(5'3'	SEQ ID NO:
AD-70287.1	A-141189.1	asasagaagaAfgAfucaagaacul.96	2346	A-141190.1	asGfsuuuuuugaudCuUfcuucuuusgsu	2524
AD-70288.1	A-141191.1	asasagaagaAfgAfucaag(Agn)aacul.96	2347	A-141190.1	asGfsuuuuuugaudCuUfcuucuuusgsu	2525
AD-70289.1	A-141192.1	asAfsagaagaAfgAfucAfaGfaacsu	2348	A-141193.1	asGfsuuuuuGfaUfcuUfcUfcuusu	2526
AD-70290.1	A-141194.1	asgsaaGfaAfGfAfucaagaacul.96	2349	A-141195.1	asGfsuuuChuUfGfaucUfcUfcuusu	2527
AD-70291.1	A-141194.1	asgsaaGfaAfGfAfucaagaacul.96	2350	A-141196.1	asGfsuuuChuugaucUfcUfcuusu	2528
AD-70292.1	A-141197.1	asgsaagaAfGfAfucaagaacul.96	2351	A-141198.1	asGfsuuuuuugaucUfcUfcuusu	2529
AD-70293.1	A-141199.1	asgsaagaAfgAfucaagaacul.96	2352	A-141200.1	asGfsuuuuuugaudCuUfcuucuuusu	2530
AD-70294.1	A-141201.1	asgsaagaAfgAfucaag(Agn)aacul.96	2353	A-141200.1	asGfsuuuuuugaudCuUfcuucuuusu	2531
AD-70295.1	A-141202.1	asGfsaagaAfgAfucaagGfaAfacsu	2354	A-141203.1	asGfsuuuuuGfaUfcUfcUfcUfcusu	2532
AD-70296.1	A-141204.1	asascaUfcAfAfAfggaauucual.96	2355	A-141205.1	usGfsagaAfuUfcfcuuuGfaUfguuusu	2533
AD-70297.1	A-141204.1	asascaUfcAfAfAfggaauucual.96	2356	A-141206.1	usGfsagaAfuucuuuGfaUfguuusu	2534
AD-70298.1	A-141207.1	asascaucAfAfAfggaauucual.96	2357	A-141208.1	usGfsagaauucuuuGfaUfguuusu	2535
AD-70299.1	A-141209.1	asascaucAfaAfggaauucual.96	2358	A-141210.1	usGfsagaauucudTuGfauguusu	2536
AD-70300.1	A-141211.1	asascaucAfaAfggaau(Tgn)ucual.96	2359	A-141210.1	usGfsagaauucudTuGfauguusu	2537
AD-70301.1	A-141212.1	asAfscaucAfaAfggaUfuCfucsa	2360	A-141213.1	usGfsagaauCfcUfuUfGfaUfgusu	2538
AD-70302.1	A-141214.1	asgsaAfuUfcUfcUfcggaagaal.96	2361	A-141215.1	usUfsucUfuCfCfagagaAfuUfccusu	2539
AD-70303.1	A-141214.1	asgsaAfuUfcUfcUfcggaagaal.96	2362	A-141216.1	usUfsucUfuccgagaAfuUfccusu	2540
AD-70304.1	A-141217.1	asgsaauUfcUfcUfcggaagaal.96	2363	A-141218.1	usUfsucuuuccgagaAfuUfccusu	2541
AD-70305.1	A-141219.1	asgsaauUfcUfcggaagaal.96	2364	A-141220.1	usUfsucuuuccgadGaAfuuccusu	2542
AD-70306.1	A-141221.1	asgsaauUfcUfcggaal(Agn)gaal.96	2365	A-141220.1	usUfsucuuuccgadGaAfuuccusu	2543
AD-70307.1	A-141222.1	asAfsagaauUfcUfcgGfaAfaagaasa	2366	A-141223.1	usUfsucuuuccGfGfagaAfuUfccusu	2544

[0902]

[0903]

듀플렉스 명칭	센스 올리고 명칭	센스 서열 (5'3')	SEQ ID NO:	안티센스 올리고 명칭	안티센스 서열 (5'3')	SEQ ID NO:
AD-70308.1	A-141224.1	asasagGfaAfuUfcucggaaagaL96	2367	A-141225.1	usCfsuuuCfcGfAfgaauUfcCfuususu	2545
AD-70309.1	A-141224.1	asasagGfaAfuUfcucggaaagaL96	2368	A-141226.1	usCfsuuuCfcgagaauUfcCfuususu	2546
AD-70310.1	A-141227.1	asasaggaAfuUfcucggaaagaL96	2369	A-141228.1	usCfsuuuuccgagaauUfcCfuususu	2547
AD-70311.1	A-141229.1	asasaggaAfuUfcucggaaagaL96	2370	A-141230.1	usCfsuuuuccgagadAuUfcuuususu	2548
AD-70312.1	A-141231.1	asasaggaAfuUfcucgg(Agn)aaagaL96	2371	A-141230.1	usCfsuuuuccgagadAuUfcuuususu	2549
AD-70313.1	A-141232.1	usCfsaaaggaAfuUfcuCfGfGaaagsa	2372	A-141233.1	usCfsuuuuccGfGfAfauUfcCfuuuugsa	2550

표 33. 안티게놈 및 게놈 작제물에 대한 Cos7 세포에서의 HDV 단일 용량 스크린

듀플렉스	10nM 평균 안티게놈	1nM 평균 안티게놈	0.1nM 평균 안티게놈	10nM 평균 게놈	1nM 평균 게놈	0.1nM 평균 게놈	10nM SD 안티게놈	1nM SD 안티게놈	0.1nM SD 안티게놈	10nM SD 게놈	1nM SD 게놈	0.1nM SD 게놈
AD-67176.1	79.3		89.6	59.9		77.2	22.9		3.4	9.10		20.6
AD-67177.1	101.5		99.1	39.3		83.6	39.7		14.9	10.76		28.7
AD-67178.1	99.6		97.4	90.5		86.7	12.0		20.1	40.51		41.6
AD-67179.1	84.8		88.6	63.2		81.3	12.1		15.2	19.52		28.2
AD-67180.1	77.7		108.6	41.0		93.2	15.1		26.8	13.25		33.6
AD-67181.1	169.3		92.9	47.9		92.3	6.2		8.9	8.51		25.0
AD-67182.1	62.1		102.6	43.6		86.3	11.4		22.0	12.92		28.7
AD-67183.1	89.3		105.0	65.4		99.2	13.9		14.7	4.65		34.1

듀플렉스	10nM 평균 안티게놈	1nM 평균 안티게놈	0.1nM 평균 안티게놈	10nM 평균 게놈	1nM 평균 게놈	0.1nM 평균 게놈	10nM SD 안티게놈	1nM SD 안티게놈	0.1nM SD 안티게놈	10nM SD 게놈	1nM SD 게놈	0.1nM SD 게놈
AD-67184.1	49.9		102.4	96.4		102.7	10.6		16.4	25.05		20.7
AD-67185.1	87.1		87.7	80.9		81.0	23.9		4.5	18.19		19.7
AD-67186.1	102.4		109.4	81.7		82.6	20.2		12.7	12.49		4.9
AD-67187.1	72.0		93.2	87.7		95.4	7.4		11.1	13.69		23.2
AD-67188.1	68.1		110.5	127.7		97.3	12.8		14.9	18.70		26.5
AD-67189.1	84.3		95.9	104.7		98.9	16.9		15.0	23.72		26.2
AD-67190.1	104.5		115.3	110.5		101.5	2.7		7.2	24.53		5.1
AD-67191.1	72.9		99.8	72.8		92.2	8.4		8.1	21.61		14.0
AD-67192.1	124.2		106.4	96.4		113.5	25.6		18.2	22.27		36.9
AD-67193.1	91.3		105.3	105.2		121.4	12.8		21.7	25.63		41.9
AD-67194.1	39.4		84.8	97.5		105.9	9.0		3.1	12.31		32.6
AD-67195.1	90.1		110.7	87.5		98.7	11.7		10.4	20.22		11.7
AD-67196.1	75.5		107.9	102.1		85.5	3.6		5.5	2.71		14.3
AD-67197.1	68.8		98.6	80.2		96.0	5.3		13.5	15.68		23.1
AD-67198.1	49.5		101.2	106.2		111.0	2.7		12.7	20.42		15.9
AD-67199.1	27.1		72.4	162.7		87.3	4.9		11.4	23.09		21.3
AD-67200.1	24.1		76.7	128.5		114.2	4.0		4.2	13.53		24.3
AD-67201.1	58.1		88.6	100.1		86.0	9.9		17.3	26.61		24.4
AD-67202.1	30.3		92.1	107.3		110.5	4.1		13.6	27.71		17.9
AD-67203.1	55.3		99.6	109.7		99.8	4.0		8.0	28.27		26.2
AD-67204.1	71.6		101.4	111.1		107.5	7.7		12.0	49.72		29.2

[0904]

듀플렉스	10nM 평균 안티게놈	1nM 평균 안티게놈	0.1nM 평균 안티게놈	10nM 평균 게놈	1nM 평균 게놈	0.1nM 평균 게놈	10nM SD 안티게놈	1nM SD 안티게놈	0.1nM SD 안티게놈	10nM SD 게놈	1nM SD 게놈	0.1nM SD 게놈
AD-67205.1	54.2		95.4	89.3		90.2	6.4		14.7	17.80		24.2
AD-67206.1	52.4		89.9	106.9		103.8	12.6		7.0	19.47		36.2
AD-67207.1	57.6		99.4	102.6		109.5	11.1		21.9	9.58		9.6
AD-67208.1	31.2		89.5	87.4		102.7	3.5		8.9	15.91		27.3
AD-67209.1	47.1		90.6	97.8		78.5	6.3		10.7	18.03		25.7
AD-67210.1	31.7		95.4	96.2		92.8	1.8		14.4	14.11		28.7
AD-67211.1	25.4		79.8	110.2		93.4	6.5		9.5	23.84		27.4
AD-67212.1	32.2		93.9	90.7		67.7	4.9		5.8	22.15		23.4
AD-67213.1	49.2		97.7	97.4		75.5	5.2		9.6	17.73		25.9
AD-67214.1	56.8		92.7	97.8		99.4	9.6		10.1	20.89		21.4
AD-67215.1	39.0		99.2	92.1		95.4	11.3		5.5	6.57		11.4
AD-67216.1	57.1		94.3	91.2		87.5	12.6		11.9	18.27		25.2
AD-67217.1	63.4		101.4	90.0		96.2	2.1		10.7	15.73		25.7
AD-67218.1	65.8		97.3	91.1		86.6	10.3		7.1	11.42		21.2
AD-67219.1	77.3		100.4	83.9		89.8	1.7		7.8	18.81		40.2
AD-67220.1	78.8		102.2	87.6		77.8	15.2		7.9	7.96		11.5
AD-67250.1	85.3		92.4	29.0		74.3	4.4		11.6	3.72		22.8
AD-67251.1	90.2		104.3	101.9		91.7	25.6		18.0	25.07		12.2
AD-67252.1	99.6		108.6	59.6		64.9	8.2		3.6	18.48		13.7
AD-67253.1	50.0		94.6	32.9		73.5	3.3		15.8	14.44		18.2
AD-67254.1	193.2		106.8	63.7		68.2	47.1		6.1	22.95		12.7

[0905]

듀플렉스	10nM 평균 안티게놈	1nM 평균 안티게놈	0.1nM 평균 안티게놈	10nM 평균 게놈	1nM 평균 게놈	0.1nM 평균 게놈	10nM SD 안티게놈	1nM SD 안티게놈	0.1nM SD 안티게놈	10nM SD 게놈	1nM SD 게놈	0.1nM SD 게놈
AD-67255.1	83.7		94.5	38.2		66.7	25.7		13.7	8.71		9.5
AD-67256.1	88.8		94.3	113.1		106.0	22.8		9.4	37.17		26.3
AD-67257.1	51.8		101.2	105.6		93.7	5.2		4.6	26.52		22.3
AD-67258.1	81.6		102.7	92.2		92.4	24.4		6.2	39.25		26.5
AD-67259.1	113.1		104.8	81.2		71.9	18.8		16.7	30.40		9.6
AD-67260.1	52.1		112.2	67.4		74.6	8.1		8.8	4.21		10.8
AD-67261.1	73.8		96.2	96.1		99.5	15.5		9.1	7.96		17.8
AD-67262.1	110.6		106.5	127.0		115.6	28.0		15.3	20.20		3.0
AD-67263.1	69.4		96.3	49.7		63.1	16.7		8.8	4.00		14.8
AD-67264.1	180.6		104.6	100.1		94.9	43.2		22.3	37.56		10.7
AD-67265.1	122.5		117.0	119.1		99.4	23.3		19.7	13.26		18.6
AD-67266.1	24.3		59.3	115.8		83.6	1.0		3.8	34.70		14.0
AD-67267.1	83.4		113.8	92.6		82.7	13.9		11.8	26.19		10.6
AD-67268.1	99.2		101.2	81.0		94.9	14.9		11.1	21.50		22.4
AD-67269.1	42.9		81.7	179.2		86.0	6.6		6.5	50.94		13.2
AD-67270.1	33.9		85.7	125.2		85.6	5.9		10.8	24.45		12.7
AD-67271.1	29.6		53.4	156.0		115.8	8.9		10.9	27.82		27.2
AD-67272.1	13.4		46.3	136.9		128.4	2.3		4.4	23.52		30.3
AD-67273.1	15.9		57.5	105.1		82.1	4.6		4.4	26.59		13.3
AD-67274.1	25.8		60.4	86.8		93.4	2.0		10.2	14.89		22.4
AD-67275.1	46.5		75.4	131.1		94.3	12.3		9.5	46.37		18.0

[0906]

듀플렉스	10nM 평균 안티게놈	1nM 평균 안티게놈	0.1nM 평균 안티게놈	10nM 평균 게놈	1nM 평균 게놈	0.1nM 평균 게놈	10nM SD 안티게놈	1nM SD 안티게놈	0.1nM SD 안티게놈	10nM SD 게놈	1nM SD 게놈	0.1nM SD 게놈
AD-67276.1	20.8		59.4	87.7		88.0	2.2		4.4	10.78		18.2
AD-67277.1	17.2		49.5	93.4		92.4	2.3		4.7	44.06		19.4
AD-67278.1	25.1		61.3	131.5		94.8	8.4		6.8	30.75		10.0
AD-67279.1	21.9		78.3	111.7		126.9	4.8		10.8	19.15		15.0
AD-67280.1	32.8		78.1	154.7		109.4	4.3		9.1	52.47		29.4
AD-67281.1	32.8		60.0	163.7		110.1	2.4		9.0	20.60		8.6
AD-67282.1	19.3		47.6	129.1		109.7	4.8		9.1	18.16		21.2
AD-67283.1	34.5		71.8	193.2		112.4	14.0		1.1	66.11		10.7
AD-67284.1	51.2		76.9	126.9		94.1	5.2		7.9	40.77		26.8
AD-67285.1	17.3		68.6	66.9		110.7	1.9		10.7	26.05		25.3
AD-67286.1	29.5		85.5	87.3		125.7	5.8		10.7	13.51		30.7
AD-67287.1	33.1		83.5	84.9		98.8	12.2		22.2	33.27		12.9
AD-67288.1	14.4		75.1	73.3		109.2	6.5		5.2	15.93		16.1
AD-67289.1	38.8		66.4	97.9		102.0	15.6		7.9	22.42		19.0
AD-67290.1	20.9		81.2	89.6		112.4	4.8		9.3	11.83		8.4
AD-67291.1	47.8		100.0	107.1		95.2	4.7		19.7	16.82		9.3
AD-67292.1	99.9		99.3	129.3		136.5	22.7		20.8	39.06		58.4
AD-70224.1	46.5	68.6	94.0	99.6	113.6	103.5	10.2	8.7	2.5	13.9	6.9	10.0
AD-70225.1	49.1	76.2	88.9	129.9	107.0	87.1	7.2	0.8	5.3	45.3	6.1	10.0
AD-70226.1	65.3			105.4			8.0			23.9		
AD-70227.1	37.7	58.7	84.3	173.3	111.4	101.7	8.2	3.2	5.1	15.5	6.2	5.5

[0907]

듀플렉스	10nM 평균 안티게놈	1nM 평균 안티게놈	0.1nM 평균 안티게놈	10nM 평균 게놈	1nM 평균 게놈	0.1nM 평균 게놈	10nM SD 안티게놈	1nM SD 안티게놈	0.1nM SD 안티게놈	10nM SD 게놈	1nM SD 게놈	0.1nM SD 게놈
AD-70228.1	102.4	120.8	107.9	46.3	52.2	82.3	10.7	5.7	14.3	11.4	2.5	3.6
AD-70229.1	32.0	65.6	96.9	92.1	107.2	89.6	3.5	0.1	1.9	6.8	25.7	5.5
AD-70230.1	36.7	66.7	99.2	91.8	100.1	91.9	3.9	11.4	13.6	8.2	14.9	12.5
AD-70231.1	26.7	62.6	86.3	97.3	93.9	122.5	4.0	5.2	2.4	25.6	2.7	35.5
AD-70232.1	16.1	35.2	74.5	40.1	33.3	73.9	2.7	2.7	0.9	15.0	6.5	10.9
AD-70233.1	24.8	71.7	96.0	91.8	106.4	96.2	1.6	1.0	1.2	10.4	9.2	0.5
AD-70234.1	29.6	63.0	90.2	89.4	102.5	99.9	5.1	0.1	3.5	8.5	3.4	6.3
AD-70235.1	35.4	84.5	104.2	66.6	101.9	97.8	10.5	4.2	9.7	13.0	1.2	6.2
AD-70236.1	39.4	64.8	95.2	86.3	88.3	94.0	3.7	3.0	0.6	5.7	3.8	6.7
AD-70237.1	22.1	49.4	83.8	96.2	90.3	87.6	2.5	0.1	1.7	19.1	9.4	2.8
AD-70238.1	26.5	61.4	91.8	60.9	72.9	82.7	1.6	0.8	6.7	6.8	5.4	1.9
AD-70239.1	73.7			99.1			8.4			20.7		
AD-70240.1	80.0			82.4			11.0			8.3		
AD-70241.1	82.5			107.4			2.1			21.9		
AD-70242.1	69.5			90.2			4.7			28.9		
AD-70243.1	33.5	57.4	102.5	109.3	106.4	80.7	3.5	1.2	8.2	20.7	17.0	2.8
AD-70244.1	78.5	93.3	99.9	22.6	29.3	85.9	6.2	1.8	4.5	4.2	5.0	12.2
AD-70245.1	44.7	71.2	83.2	109.7	91.5	98.5	3.3	2.4	1.5	15.1	3.9	8.9
AD-70246.1	42.1	79.0	104.6	97.2	99.0	97.0	1.0	4.9	13.5	25.8	4.7	6.9
AD-70247.1	60.3			75.2			6.5			6.8		
AD-70248.1	20.9	45.2	82.2	86.5	121.9	98.2	2.1	6.9	3.8	10.0	3.5	2.4

[0908]

듀플렉스	10nM 평균 안티게놈	1nM 평균 안티게놈	0.1nM 평균 안티게놈	10nM 평균 게놈	1nM 평균 게놈	0.1nM 평균 게놈	10nM SD 안티게놈	1nM SD 안티게놈	0.1nM SD 안티게놈	10nM SD 게놈	1nM SD 게놈	0.1nM SD 게놈
AD-70249.1	72.4	93.6	96.7	39.9	38.5	81.3	4.2	6.7	1.5	13.1	7.4	10.1
AD-70250.1	35.0	72.9	97.5	81.7	91.4	89.8	3.6	3.1	16.8	8.5	2.0	5.2
AD-70251.1	47.2	71.8	92.6	87.6	101.5	105.3	5.5	6.5	0.8	15.2	1.3	11.8
AD-70252.1	55.7			76.2			6.7			6.1		
AD-70253.1	61.5			68.8			3.9			16.5		
AD-70254.1	30.0	65.2	93.1	83.1	92.0	111.6	0.8	1.4	2.6	9.8	15.2	0.8
AD-70255.1	65.0	89.1	90.4	32.6	50.7	92.0	5.2	1.6	2.6	6.9	8.8	2.0
AD-70256.1	17.9	45.9	89.0	107.7	126.3	95.6	2.3	0.6	6.6	17.1	24.6	5.3
AD-70257.1	19.7	41.8	78.1	129.4	104.7	96.7	3.8	0.7	3.3	28.2	16.6	3.9
AD-70258.1	25.9	51.4	83.8	120.5	104.3	77.0	2.6	3.8	8.2	25.8	0.2	7.1
AD-70259.1	15.0	26.0	70.3	131.5	117.4	100.5	1.7	0.2	4.0	16.7	3.8	1.0
AD-70260.1	21.9	43.2	85.4	44.7	39.3	103.6	4.3	1.3	6.4	9.1	0.9	6.7
AD-70261.1	83.1			82.1			4.2			10.7		
AD-70262.1	85.6			81.5			7.2			13.1		
AD-70263.1	92.8			116.9			4.7			50.7		
AD-70264.1	82.3			120.8			5.5			53.7		
AD-70265.1	38.1	72.2	95.2	130.9	98.6	90.5	4.1	1.7	3.1	29.9	0.8	12.6
AD-70266.1	85.8			90.3			11.3			19.5		
AD-70267.1	15.0	27.8	66.1	123.5	122.8	103.0	1.3	1.7	2.8	15.5	4.1	8.8
AD-70268.1	15.8	30.3	78.2	116.7	123.1	103.6	2.0	1.8	1.8	22.7	6.9	5.3
AD-70269.1	16.0	27.9	71.1	106.9	99.8	99.2	1.7	1.7	0.6	19.5	9.4	26.9

[0909]

듀플렉스	10nM 평균 안티게놈	1nM 평균 안티게놈	0.1nM 평균 안티게놈	10nM 평균 게놈	1nM 평균 게놈	0.1nM 평균 게놈	10nM SD 안티게놈	1nM SD 안티게놈	0.1nM SD 안티게놈	10nM SD 게놈	1nM SD 게놈	0.1nM SD 게놈
AD-70270.1	26.1	54.7	89.1	108.8	102.8	93.4	4.5	4.4	10.6	31.1	1.6	14.2
AD-70271.1	15.3	26.8	62.8	115.4	125.0	106.9	3.3	2.3	4.3	13.5	6.9	3.7
AD-70272.1	15.1	33.3	82.3	53.3	31.4	70.3	2.7	2.1	11.2	15.0	5.3	12.4
AD-70273.1	26.8	49.5	85.2	150.6	133.9	111.2	4.9	6.4	2.1	36.0	0.4	0.6
AD-70274.1	23.2	36.5	87.3	177.6	123.0	109.8	2.8	0.5	0.6	27.1	2.2	21.5
AD-70275.1	20.0	43.9	76.1	178.4	151.1	103.7	4.1	4.7	3.0	32.2	10.4	8.1
AD-70276.1	32.1	43.6	84.1	183.4	130.6	103.7	1.8	2.3	2.1	14.9	12.2	5.0
AD-70277.1	29.7	33.8	73.2	213.9	140.7	109.2	6.4	4.9	2.8	20.5	8.8	9.7
AD-70278.1	25.2	41.4	73.6	57.8	56.0	95.3	5.9	1.1	5.7	12.1	2.6	4.7
AD-70279.1	79.8			135.6			7.4			22.9		
AD-70280.1	100.4			162.0			14.5			17.5		
AD-70281.1	82.2			161.7			13.1			10.6		
AD-70282.1	105.1			116.2			5.3			16.9		
AD-70283.1	64.4			134.4			7.7			23.3		
AD-70284.1	95.4			106.1			11.0			5.3		
AD-70285.1	91.6			119.4			11.6			7.9		
AD-70286.1	84.0			110.3			8.8			21.6		
AD-70287.1	89.9			96.7			4.4			7.5		
AD-70288.1	29.1	74.0	89.9	199.1	132.5	110.7	5.8	7.8	2.7	58.5	26.6	2.8
AD-70289.1	32.7	44.4	84.5	77.7	60.0	76.8	5.3	1.4	2.6	11.4	5.7	1.4
AD-70290.1	102.0			102.6			13.6			17.4		

[0910]

듀플렉스	10nM 평균 안티게놈	1nM 평균 안티게놈	0.1nM 평균 안티게놈	10nM 평균 게놈	1nM 평균 게놈	0.1nM 평균 게놈	10nM SD 안티게놈	1nM SD 안티게놈	0.1nM SD 안티게놈	10nM SD 게놈	1nM SD 게놈	0.1nM SD 게놈
AD-70291.1	100.7			110.1			8.5			24.6		
AD-70292.1	76.7			131.9			5.2			20.2		
AD-70293.1	99.7			131.7			5.8			29.7		
AD-70294.1	103.1			124.4			5.4			35.4		
AD-70295.1	101.8			125.9			6.3			10.4		
AD-70296.1	104.3			106.8			11.1			11.9		
AD-70297.1	105.2			105.8			6.0			38.9		
AD-70298.1	103.1			99.9			5.0			19.1		
AD-70299.1	108.1			100.9			12.9			24.6		
AD-70300.1	109.6			80.5			13.3			8.3		
AD-70301.1	99.4			97.2			7.0			11.0		
AD-70302.1	101.9			104.6			17.2			27.3		
AD-70303.1	77.1			133.0			6.4			27.0		
AD-70304.1	119.5			108.7			12.4			10.3		
AD-70305.1	91.1			115.5			8.2			22.6		
AD-70306.1	103.7			140.3			15.5			19.8		
AD-70307.1	75.4			98.0			3.8			14.0		
AD-70308.1	105.5			136.1			7.7			30.9		
AD-70309.1	109.5			92.8			23.5			14.6		
AD-70310.1	111.6			109.7			11.5			27.1		
AD-70311.1	101.8			111.5			10.2			25.1		

[0911]

듀플렉스	10nM 평균 안티게놈	1nM 평균 안티게놈	0.1nM 평균 안티게놈	10nM 평균 게놈	10nM SD 안티게놈	1nM SD 안티게놈	0.1nM SD 안티게놈	10nM SD 게놈	1nM SD 게놈	0.1nM SD 게놈
AD-70312.1	113.8			91.0	8.3			26.1		
AD-70313.1	114.8			76.9	10.0			13.1		

[0912]

표 34. Cos7 세포에서의 용량 반응 스크린

듀플렉스	안티게놈, IC50 nM	게놈, IC50 nM	안티게놈 핫 스팟, IC50 nM	게놈 핫 스팟, IC50 nM
AD-67176.1	달성되지 않음	달성되지 않음		
AD-67177.1	달성되지 않음	달성되지 않음		
AD-67180.1	달성되지 않음	3124.5		
AD-67181.1	달성되지 않음	>10000		
AD-67182.1	달성되지 않음	>10000		
AD-67199.1	288.0	달성되지 않음		
AD-67200.1	466.2	달성되지 않음		
AD-67202.1	>10000	달성되지 않음		
AD-67208.1	달성되지 않음	달성되지 않음		
AD-67210.1	>10000	달성되지 않음		
AD-67211.1	1100.8	달성되지 않음		
AD-70228.1			달성되지 않음	23.0
AD-70232.1	405.4	5002.4	33.7	9.0
AD-70238.1			273.9	122.4
AD-70244.1		1589.9	달성되지 않음	14.7
AD-70249.1		2377.2	2376.2	13.1
AD-70255.1			3082.4	26.1
AD-70259.1	173.2			
AD-70260.1	419.2	7185.0	50.3	8.7
AD-70266.1			달성되지 않음	476.4
AD-70267.1	185.7			
AD-70268.1	174.6			
AD-70269.1	267.6			
AD-70271.1	119.6			
AD-70272.1	364.8	3400.4	30.2	22.2
AD-70274.1	258.8			
AD-70277.1	190.6			
AD-70278.1			57.1	30.6
AD-70284.1			달성되지 않음	4670.5
AD-70289.1			달성되지 않음	달성되지 않음
AD-70295.1			61.8	39.4
AD-70301.1			달성되지 않음	달성되지 않음
AD-70307.1			2329.6	379.0
AD-70313.1			달성되지 않음	달성되지 않음

[0913]

[0914]

균등물

[0915]

당업자는 단지 통상적인 실험을 이용하여 본 명세서에서 기술되는 특정의 구현예 및 방법에 대한 다수의 균등물을 인식하거나 또는 이를 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 하기 특허청구범위의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> HEPATITIS D VIRUS (HDV) IRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 121301-02820

<150> 62/137,464

<151> 2015-03-24

<150> 62/077,799

<151> 2014-11-10

<150> 62/077,672

<151> 2014-11-10

<160> 2552

<170> KopatentIn 3.0

<210> 1

<211> 3215

<212> DNA

<213> Hepatitis B virus

<400> 1

ctccacaaca ttccaccaag ctctgctaga tcccagagtg aggggcctat attttcctgc 60

tgggtggctcc agttccggaa cagtaaacc tgttccgact actgcctcac ccatacgtc 120

aatcttctcg aggactgggg accctgcacc gaacatggag agcacaacat caggattcct 180

aggaccctcg ctctgtttac aggcgggggtt tttcttgttg acaagaatcc tcacaatacc 240

acagagtcta gactcgtggt ggacttctct caattttcta gggggagcac ccacgtgtcc 300

tggccaaaat tcgcagtcce caacctccaa tcactcacca acctctgtc ctccaacttg 360

tcctggctat cgctggatgt gtctgcggcg tttatcata ttcctcttca tcctgtctgt 420

atgcctcacc ttttgttgg ttcttctgga ctaccaaggt atgttgcccg ttgtcctct 480

acttccagga acatcaacta ccagcacggg accatgcaga acctgcacga ttcctgtctca 540

aggaacctct atgtttccct ctgtgtgtg tacaaaacct tcggacggaa actgcacttg 600

tattccacc ccatcatctt gggttttcgc aagattccta tgggagtggt cctcagtcgg 660

tttctcctgg ctcatgttac tagtgccatt tgttcagtgg ttcgtagggc tttccccac 720

tgtttggctt tcagctatat ggatgatgtg gtattggggg ccaagtctgt acaacatctt 780

gagtcctctt ttacctctat taccaatttt cttttgtctt tgggtataca ttggaacctt 840

aataaaacca aacgttgggg ctactccctt aacttcatgg gatatgtaat tggaagtgg 900

ggtactttac cgcaggaaca tattgtacaa aaactcaagc aatgttttcg aaaattgcct 960

glaaatagac ctattgattg gaaagtatgt caaagaattg tgggtctttt gggttttgc 1020

gcccccttta cacaatgtgg ctatcctgcc ttgatgcctt tatatgcatg tatacaatct 1080

aagcaggctt tcactttctc gccaaacttac aaggcctttc tgtgtaaaca atatctaaac 1140

ctttaccccg ttgcccggca acggtcaggt ctctgccaag tgtttgtga cgcaaccccc 1200

acgggttggg gcttggccat aggccatcgg cgcacgtgtg gaacctttgt ggctcctctg 1260

ccgatccata ctgcggaact cctagcagct tgttttgctc gcagccggtc tggagcgaaa	1320
cttatcgga cgcacaactc agttgtcctc tctcggaat acacctcctt tccatggctg	1380
ctaggetgtg ctgccaactg gatcctgcgc gggacgtcct ttgtctacgt cccgtcggcg	1440
ctgaatcccg cggacgaccc gtctcggggc cgtttgggcc tctaccgtcc cttcttcat	1500
ctgccgttcc ggccgaccac ggggcgcacc tctctttacg cggctcctcc gtctgtcct	1560
tctcatctgc cggaccgtgt gcacttcgtc tcacctctgc acgtagcatg gagaccaccg	1620
tgaacccca ccaggtcttg cccaaggtct tacacaagag gactcttgga ctctcagcaa	1680
tgtcaacgac cgaccttgag gcatacttca aagactgttt gtttaaagac tgggaggagt	1740
tggggaggga gattaggtta aaggcttttg tactaggagg ctgtaggcat aaattggtct	1800
gttcaccage accatgcaac ttttccct ctgcctaac atctcatgtt catgtcctac	1860
tgttcaagcc tccaagctgt gccttgggtg gctttggggc atggacattg acccgataa	1920
agaatttgga gcttctgtgg agttactctc tttttgcct tctgacttct ttccttctat	1980
tcgagatctc ctgcacaccg cctctgctct gtatcgggag gccttagagt ctccggaaca	2040
ttgttaccct caccatacag cactcaggca agctattctg tgttgggtg agttgatgaa	2100
tctggccacc tgggtgggaa gtaatttgga agaccagca tccagggaat tagtagtcag	2160
ctatgtcaat gtaatatgg gcctaaaaat tagacaacta ttgtggttcc acatttcctg	2220
ccttactttt ggaagagaaa ctgtccttga gtatttgggtg tcttttgag tgtggattcg	2280
cactcctccc gtttacagac caccaaatgc ccctatctta tcaacacttc cggaaactac	2340
tgttggtaga cgacgaggca ggtcccttag aagaagaact ccctcgctc gcagacgaag	2400
gtctcaatcg ccgcgtcgca gaagatctca atctcgggaa tctcaatgtt agtatccctt	2460
ggactcataa ggtgggaaac tttactgggc tttattcttc tactgtacct gtctttaatc	2520
ctgattggaa aactccctcc tttctcaca ttcatttaca ggaggacatt attaatagat	2580
gtcaacaata tgtgggcct ctgacagtta atgaaaaag gagattaaaa ttaattatgc	2640
ctgctaggtt ctatcctaac cttaccaaat atttgcctt ggacaaagc attaaaccgt	2700
attatcctga atatgcagtt aatcattact tcaaaactag gcattattta catactctgt	2760
ggaaggctgg cattctatat aagagagaaa ctacacgcag cgcctcattt tgtgggtcac	2820
catattcttg ggaacaagag ctacagcatg ggaggttggc cttccaaacc tcgacaaggc	2880
atggggacga atctttctgt tccaatcct ctgggattct ttcccgatca ccagttggac	2940
cctgcgttcg gagccaactc aaacaatcca gattgggact tcaaccccaa caaggatcac	3000

tggccagagg caaatcaggt aggagcggga gcatttggtc cagggttcac cccaccacac 3060

ggaggccttt tggggtggag ccttcaggct cagggcataat tgacaacact gccagcagca 3120

cctcctcctg cctccaccaa tcggcagtca ggaagacagc ctactcccat ctctccacct 3180

ctaagagaca gtcacctca ggccatgcag tggaa 3215

<210> 2

<211> 3215

<212> DNA

<213> Hepatitis B virus

<400> 2

ttccactgca tggcctgagg atgactgtct cttagagggtg gagagatggg agtaggctgt 60

cttctcgact gccgattggt ggaggcagga ggagggtctg ctggcagtgt tgtcaatatg 120

ccctgagcct gagggctcca ccccaaaagg cctccgtgtg gtggggtgaa ccctggacca 180

aatgctcccg ctctacctg atttgctctt ggccagtgat ccttgttggg gttgaagtcc 240

caatctggat tgtttgagtt ggctccgaac gcagggtcca actggtgatc gggaaagaat 300

cccagaggat tgggaacaga aagattcgtc cccatgcctt gtcgaggttt ggaagaccaa 360

cctcccatgc ttagctcttt gttcccaaga atatggtgac ccacaaaatg aggcgtgctg 420

tgtagtttct ctcttatata gaatgccagc cttccacaga gtatgtaaat aatgcctagt 480

tttgaagtaa tgattaactg catattcagg ataatacggg ttaatgcctt tgtccaaggg 540

caaatatttg gtaaggttag gatagaacct agcaggcata attaatttta atctcctttt 600

ttcattaact gtcagagggc ccacatatig ttgacatcta ttaataatgt cctcctgtaa 660

atgaatgtga ggaaggagg gagttttcca atcaggatta aagacaggta cagtagaaga 720

ataaagccca gtaaagtctt ccaccttatg agtccaaggg ataactaat tgagattccc 780

gagattgaga tcttctgcga cgcggcgatt gagaccttcg tctgagggc gagggagtct 840

ttcttctagg ggacctgcct cgctgtctaa caacagtagt ttccggaagt gttgataaga 900

taggggcatt tgggtggtctg taagcgggag gtagtgcgaat ccacactcca aaagacacca 960

aatactcaag gacagtttct cttccaaaag taaggcagga aatgtgaaac cacaatagtt 1020

gtctaatttt taggcccata ttaacattga catagctgac tactaattcc ctggatgctg 1080

ggctcttcaa attacttccc acccagggtg ccagattcat caactcacc caacacagaa 1140

tagcttgctt gagtgcgtga tgggtgagggt aacaatgttc cggagactct aaggcctccc 1200

gatacagagc agaggcgggtg tcgaggagat ctgcaataga aggaaagaag tcagaaggca 1260

aaaaagagag taactccaca gaagctccaa attctttata cgggtcaatg tccatgcccc 1320

aaagccaccc aaggcacagc ttggaggcctt gaacagtagg acatgaacat gagatgatta	1380
ggcagagggg aaaaagttgc atgggtgctgg tgaacagacc aatttatgcc tacagcctcc	1440
tagtacaag acctttaacc taatctctc ccccaactcc tcccagtctt taaacaaaca	1500
gtctttgaag taigcctcaa ggtcggtcgt tgacattgct gagagtccaa gagtctcttt	1560
gtgtaagacc ttgggcaaga cctggtgggc gttcacggtg gtctccatgc tacgtgcaga	1620
ggtgaagcga agtgcacacg gtccggcaga tgagaaggca cagacgggga gaccgcgtaa	1680
agagaggtgc gccccgtggt cggccggaac ggcagatgaa gaaggggacg gtagaggccc	1740
aaacggcccc gagacgggtc gtccgaggga ttcagcgccg acgggacgta gacaaaggac	1800
gtcccgcgca ggatccagtt ggcagcacag cctagcagcc atggaaagga ggtgtatttc	1860
cgagagagga caactgagtt gtcggttccg ataagtttcg ctccagaccg gctgcgagca	1920
aaacaagctg ctaggagttc cgagtagtgg atcgccagag gagccacaaa ggttcacgc	1980
atgcgccgat ggcctatggc caagcccaa cccgtggggg ttgcgtcagc aaacacttgg	2040
cagagacctg accgttgccg ggcaacgggg taaaggttta gatattgttt acacagaaag	2100
gccttgaag ttggcgagaa agtgaaagcc tgcttagatt gtatacatgc atataaaggc	2160
atcaaggcag gatagccaca ttgtgtaaaa ggggcagcaa agcccaaaag acccacaatt	2220
ctttgacata ctttccaatc aataggtcta ttacaggca attttcgaaa acattgcttg	2280
agtttttgta caatatgttc ctgcggtaaa gtacccaac ttccaattac atatcccatg	2340
aagttaaggg agtagcccaa acgtttggtt ttattagggt tcaaatgtat acccaaagac	2400
aaaagaaaat tggtaataga ggtaaaaagg gactcaagat gttgtacaga ctitggcccc	2460
aataccacat catccatata gctgaaagcc aaacagtggg ggaaagccct acgaaccact	2520
gaacaaatgg cactagtaaa ctgagccagg agaaacggac tgaggccac tcccatagga	2580
atcttgcgaa agcccaggat gatgggatgg gaatacaagt gcagtttccg tccgaaggtt	2640
ttgtacagca acaagaggga aacatagagg ttcttgagc aggaatcgtg caggttctgc	2700
atggtcccgt gctggtagtt gatgttctg gaagtagagg acaaacgggc aacatacctt	2760
ggtagtccag aagaaccaac aagaagatga ggcatagcag caggatgaag aggaatatga	2820
taaaacgccg cagacacatc cagcgatagc caggacaagt tggaggacaa gaggttggtg	2880
agtgatitga ggttggggac tgcgaatttt ggccaggaca cgtgggtgct cccctagaa	2940
aattgagaga agtccaccac gagtctagac tctgtggtat tgtgaggatt ctgtcaaca	3000
agaaaaacc cgcctgtaac acgagcaggg gtccataggaa tcctgatgtt gtgctctcca	3060

tgttcgggtgc agggtcacca gtcctcgaga agattgacga tatgggtgag gcagtagtcg	3120
gaacagggtt tactgttccg gaactggagc caccagcagg aaaatatagg cccctcactc	3180
tggtgatctag cagagcttgg tggaatgttg tggag	3215
<210> 3	
<211> 3215	
<212> DNA	
<213> Hepatitis B virus	
<220><221> modified_base	
<222> (2768)..(2768)	
<223> a, c, t, g, unknown or other	
<400> 3	
ctccaccaca ttccaccaag ctctgctaca cccagagta aggggcctat actttcctgc	60
tggtggctcc agttccggaa cagtaaacc tgttccgact actgcctctc ccatactgc	120
aatcttctcg aggactgggg accctgcacc gaacatggag aacacaacat caggattcct	180
aggaccctg ctctgtttac aggcgggggtt tttcttgttg acaagaatcc tcacaatacc	240
acagagtcta gactcgttgt ggacttctct caattttcta gggggagcac ccacgtgtcc	300
tggtccaaat tcgcagtccc caacctccaa tcactacca acctcttgtc ctccaatttg	360
tcctggctat cgctggatgt gtctgcggcg tttatcata ttctcttca tcctgtgtct	420
atgcctcacc ttcttgttgg ttcttctgga ctaccaagg atgttgccg tttgtcctct	480
acttcagga acatcaacta ccagcacggg accatgcaag acctgcacga ttctgtctca	540
aggcacctct atgtttcctt cttgttctg tacaaaacct tcggacggaa actgcacttg	600
tattcccatc ccatcatcct gggctttcgc aagattccta tgggagtggg cctcagtccg	660
tttctcctgg ctcaatttac tagtgccatt tgttcagtgg ttcttagggc tttccccac	720
tgtttggctt tcagttatat ggatgatgtg gtattggggg ccaagtctgt acaacatctt	780
gagtcctttt ttaccgtgtg taccaatttt cttttgtctt tgggtataca ttgaacctt	840
aataaaacca aacgttgggg ttactccctt aacttcatgg gatatgtaat tggagttgg	900
ggtactttac cgcaagacca tattgtacta aaaatcaagc aatgttttcg aaaactgcct	960
gtaaatagac ctattgattg gaaagtatgt cagagaattg tgggtctttt gggctttgct	1020
gcccccttta cacaatgttg ctatcctgcc ttaatgcctt tataatgatg tatacaatct	1080
aagcaggctt tcaatttctc gccaaattac aaggcctttc tgtgtaaca atatctgaac	1140
ctttaccccg ttgccccgca acggtcaggt ctctgccaag tgtttgctga cgcaaccccc	1200

actggatggg gcttggctat tggccatcgc cgcattcgtg gaacctttgt ggctcctctg 1260
ccgatccata ctgcggaact cctagcagct tgttttctc gcagccggtc tggagcgaaa 1320
ctgatcggaa cggacaactc tgttgttctc tctcggaaat acacctcctt tccatggctg 1380
ctagggtgtg ctgccaactg gatcctgcgc gggacgtcct ttgtttacgt cccgtcggcg 1440

ctgaatcccg cggacgaccc atctcggggc cgtttgggtc tctaccgtcc ctttcttcat 1500
ctgccgttcc ggccgaccac ggggcgcacc tctctttacg cggctcctcc gtctgtgcct 1560
tctcatctgc cggaccgtgt gcacttcgtc tcacctctgc acgtcgcatt gagaccaccg 1620
tgaacccca ccaggtcttg cccaaggtct tatataagag gactcttgga ctctcagcaa 1680
tgtcaacgac cgaccttgag gcatacttca aagactgttt gttaaaggac tgggaggagt 1740
tggggggagg gattaggta atgatctttg tactaggagg ctgtaggcat aaattggtct 1800
gttcaccagc accatgcaac tttttcacct ctgcctaate atctcatgtt catgtcctac 1860

tgttcaagcc tccaagctgt gccttgggtg gctttaggac atggacattg accatataa 1920
agaatttga gcttctgtgg agttactctc tttttgcct tctgactttt ttccttctat 1980
tcgagatctc ctgcacaccg cctctgctct gtatcgggag gccttagagt ctccggaaca 2040
ttgttacct caccatacag cactcagaca agccattctg tgttgggtg agttgatgaa 2100
tctggccacc tgggtgggaa gtaatttga agaccagca tccagggaat tagtagtcag 2160
ctatgtcaat gtaatatgg gcctaaaaat cagacaacta ctgtggttcc acatttctg 2220
tcttactttt ggaagagaaa ctgttcttga gtatttgggtg tcttttgag tgtggattcg 2280

cactcctcct gcttacagac catcaaatgc cctatctta tcaacacttc cggaaactac 2340
tgttgttaga cgacgaggca ggtccctag aagaagaact cctcgcctc gcagacgaag 2400
gtctcaatcg ccgcgtcgca gaagatctca atctcgggaa cctcaatgtt agtatccctt 2460
ggactcataa ggtgggaaac tttactgggc tttattcttc tactgtacct gtctttaatc 2520
ctgagtggca aactccctct tttctcata ttcatctgca ggaggacatt attaatagat 2580
gtcaacaata tgtgggcctt cttacagtta atgaaaaag gagattaaaa ttaattatgc 2640
ctgctagggt ctatcctaac cttaccaa atttgcctt ggacaaaggc attaaacct 2700

attatccgga acatgcagtt aatcattact tcaaaactag gcattattta catactctgt 2760
ggaaggcngg cattctatat aagagagaaa ctacacgcag cgcctcattt tgtgggtcac 2820
catattcttg ggaacaagag ctacagcatg ggaggtttgt cttccaaacc tcgacaaggc 2880
atggggacaa atctttctgt tccaatcct ctgggattct ttcccgatca ccagttggac 2940
cctgcgttcg gagccaactc aaacaatcca gattgggact tcaaccccaa caaggatcac 3000
tggccagagg caatcaggt aggagcggga gcattcgggc cagggttcac cccaccacac 3060

ggcgggtcttt tggggtggag ccctcaggct cagggcacat tgacaacagt gccagtagca 3120

cctcctcctg cctccaccaa tcggcagtca ggaagacagc ctactcccat ctctccacct 3180

ctaagagaca gtcatectca ggccatgcag tggaa 3215

<210> 4

<211> 3215

<212> DNA

<213> Hepatitis B virus

<220><221> modified_base

<222> (448)..(448)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 4

ttccactgca tggcctgagg atgactgtct cttagagggtg gagagatggg agtaggctgt 60

cttcttgact gccgattggt ggaggcagga ggagggtgcta ctggcactgt tgtcaatgtg 120

ccctgagcct gagggctcca ccccaaaaga ccgccgtgtg gtggggtgaa ccctggcccc 180

aatgctcccc ctctacctg atttgctctt ggccagtgat ccttgttggg gttgaagtcc 240

caatctggat tgtttgagtt ggctccgaac gcagggtcca actggtgatc gggaaagaat 300

cccagaggat tgggaacaga aagatttgtc cccatgcctt gtcgaggttt ggaagaccaa 360

cctcccatgc tgiagtcttt gttcccaaga atatggtgac ccacaaatg aggcgctgcg 420

tgtagtctt ctcttatata gaatgccngc cttccacaga gtatgtaaat aatgcctagt 480

tttgaagtaa tgattaactg catgttccgg ataatatggt ttaatgcctt tgtccaaggg 540

caaatatttg gtaaggttag gatagaacct agcaggcata attaatttta atctcctttt 600

ttcattaact gtaagagggc ccacatattg ttgacatcta ttaataatgt cctcctgcaa 660

atgaatatga ggaaaagagg gagtttgcca ctccaggatta aagacaggta cagtagaaga 720

ataaagccca gtaaagtctt ccaccttatg agtccaaggg atactaacat tgaggttccc 780

gagattgaga tcttctgcga cgcggcgatt gagaccttcg tctgcgaggc gagggagttc 840

ttcttctagg ggacctgcct cgtcgtctaa caacagtagt ttccggaagt gttgataaga 900

taggggcatt tgatggtctg taagcaggag gagtgcgaat ccacactcca aaagacacca 960

aatactcaag aacagtttct cttccaaaag taagacagga aatgtgaaac cacagtagtt 1020

gtctgatttt taggcccata ttaacattga catagctgac tactaattcc ctggatgctg 1080

ggtcttccaa attacttccc acccaggtgg ccagattcat caactcacc caacacagaa 1140

tggcttgtct gagtgcgtga tggtaggtg aacaatgttc cggagactct aaggcctccc 1200

gatacagagc agaggcgggtg tgcaggagat ctgcaataga aggaaaaaag tcagaaggca 1260
 aaaaagagag taactccaca gaagctccaa attctttata tgggtcaatg tccatgtcct 1320
 aaagccacc aaggcacagc ttggaggctt gaacagtagg acatgaacat gagatgatta 1380
 ggcagagggtg aaaaagtgtc atgggtgctgg tgaacagacc aatttatgcc tacagcctcc 1440

tagtacaag atcattaacc taatctctc ccccaactcc tcccagtcct taaacaaca 1500
 gtctttgaag tatgcctcaa ggctcggtcgt tgacattgct gagagtccaa gagtcctctt 1560
 atataagacc ttgggcaaga cctgggtgggc gttcacgggtg gtctccatgc gacgtgcaga 1620
 ggtgaagcga agtgcacacg gtccggcaga tgagaaggca cagacgggga gaccgcgtaa 1680
 agagagggtgc gccccgtggt cgcccggaac ggcagatgaa gaaggggacg gtagagaccc 1740
 aaacggcccc gagatgggtc gtccgcggga ttcagcgccg acgggacgta aacaaggac 1800
 gtcccgcga ggatccagtt ggcagcacac cctagcagcc atggaaagga ggtgtatttc 1860

cgagagagaa caacagagtt gtccgttccg atcagtttcg ctccagaccg gctgcgagca 1920
 aaacaagctg ctaggagttc cgcagtatgg atcggcagag gagccacaaa ggttccacgc 1980
 atgcggcgtg ggccaatagc caagcccat ccagtggggg ttgcgtcagc aaacacttgg 2040
 cagagacctg accgttgcg ggcaacgggg taaaggttca gatattgttt acacagaaag 2100
 gccttgaag ttggcgagaa agtgaaagcc tgcttagatt gtatacatgc atataaaggc 2160
 attaaggcag gatagccaca ttgtgtaaaa ggggcagcaa agcccaaaag acccacaatt 2220
 ctctgacata ctttccaatc aataggtcta ttacaggca gttttcgaaa acattgcttg 2280

attttagta caatatggtc ttgcggtaaa gtacccaac ttccaattac atateccatg 2340
 aagttaagg agtaaccca acgtttggtt ttattagggt tcaaatgtat acccaagac 2400
 aaaagaaat tggtaacagc ggtaaaaagg gactcaagat gttgtacaga cttggcccc 2460
 aataccacat catccatata actgaaagcc aaacagtggg ggaaagccct acgaaccact 2520
 gaacaaatgg cactagtaaa ctgagccagg agaaacggac tgaggccac tcccatagga 2580
 atcttgcaa agcccaggat gatgggatgg gaatacaagt gcagtttccg tccgaagggt 2640
 ttgtacagca acaagaggga aacatagagg tgccttgagc aggaatcgtg caggtcttgc 2700

atggtcccgt gctggtagtt gatgttctg gaagtagagg acaaacgggc aacatacctt 2760
 ggtagtcag aagaaccaac aagaagatga ggcatagcag caggatgaag aggaatatga 2820
 taaaacgcc cagacacatc cagcgatagc caggacaaat tggaggacaa gaggttggtg 2880
 agtgattgga ggttggggac tgcgaatttt ggccaggaca cgtgggtgct cccctagaa 2940
 aattgagaga agtccaccac gagtctagac tctgtggtat tgtgaggatt cttgtcaaca 3000
 agaaaaacc cgctgtaac acgagcagg gtccataggaa tcctgatgtt gtgttctcca 3060

tggttcggtgc agggtcacca gtcctcgaga agattgacga tatgggagag gcagtagtcg 3120

gaacagggtt tactgttccg gaactggagc caccagcagg aaagtatagg ccccttactc 3180

tggggtgtag cagagcttgg tggaatgtgg tggag 3215

<210> 5

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 5

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 6

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 6

ugagagaagu ccaccagau u 21

<210> 7

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 7

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 8

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 8

uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 9

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 9

cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 10

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400>

> 10

aaugagaga aguccaccag cag 23

<210> 11

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 11

gguggacuuc ucucauuuuu a 21

<210> 12

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400>

12

uaaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 13

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 13

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 14

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 14

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 15

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 15

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 16

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 16

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 17

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 17

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 18

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 18

uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<

210> 19

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 19

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 20

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 20

uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210>

> 21

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 21

cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 22

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 22

aaugagaga aguccaccag cag 23

<210>

23

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 23

cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 24

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 24

aaugagaga aguccaccag cag 23

<210> 25

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 25

gguggacuuc ucucauuuu a 21

<210> 26

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 26
 uaaaauugag agaaguccac cac 23
 <210> 27
 <
 211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 27
 gguggacuuc ucucauuuuu a 21
 <210> 28
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 28
 uaaaauugag agaaguccac cac 23
 <210> 29
 <211
 > 1678
 <212> DNA
 <213> Hepatitis delta virus
 <400> 29
 atgggccgca gttcccgacg aggagcccg c aagtgggagg atcagccacc ggaggggaca 60
 cgatgccaaa gagtggggga aatctcgca gggaaatccc aagaaggtcg agaagtctca 120
 agagacgagg ggggaccccc gagacgctgg agacgcccg gaacaaggaa acagaacaag 180
 gtacggtaga aaagagcgag cctcccgata cgagtttgcc aggacctatc aagtttgag 240
 tcatccgggc ctaaggtag aatagaacac cgggggtga tccaccagga gatgaacgga 300
 gaaatcacct ccagaggacc cttcagcga acagaagaga ctcacctga taggagcaag 360
 gccatagcga tggggggaga tgctaggagt cggaggagac cgaagcgagg aggaaagcaa 420

agaaagcaac ggggctagcg agtggatgtt ccgcccccg agggggccga gtgaggctta	480
tcccggggat cgggcgtcgc cccacatag cggaccccag gacccttcc gaacgagggg	540
gacggtcctt gaactccag gggacccatg gagccgtggg aatccccaga cctcccttct	600
ccacactcct tccccctgc ggggcccccc cataagatgg cgagatctcc actcattggg	660
tccgtcgtcc atctcctttt cttacctttg gccggcatgg tcccagcctc ctcgtcggcg	720
ccggccgggc aacattccga ggggaccgtc cctcggtaat ggcgatggg acccagaaat	780
ctcctttgat tcccaaagag aatcaggaga aaactggctc tcccttagcc atccgagtgg	840
acgtctgtcc tcttcggat gccaggtcg gaccgcgggg aggtggagat gccatgccga	900
cccgaagagg aaaggaagga cacggacgcg aaccgtgagt ggaaccctcg atcctttatt	960
ggggggtaca ctcgaggagt ggaaggcggg gaggaggggg ctgagggcta acctacggaa	1020
attctgagt tcccctggtg tccaggccgt cccctctccg agtgaaggga gactccggga	1080
ctcctagcat gctggggacg aaccgcctc cgggcgtcc cctcgacct ccgtcgaggg	1140
ggttcacatc cccaaccgc gggccggcta ctctctttc cttctctcg tcttctcgg	1200
tcaaccttcg aagtctctt tcttctctcc tctgaggtc cttccctccc gaggagagct	1260
gtttcttctt gtctccagg gccttcttc ttcggtgatc ccgtctctcc tgttcggtga	1320
acctcccgg gtgtttctc tcttaggtc cggagtcgac ctccatctga tccgtcctgg	1380
ctctcttcgc cgggggagct cctccccgt ccttgctttt tcttattatt ctcggatgt	1440
ttcccagcca ggggttgacc tctcaagtc tcttgatagt cttgttgacc ttccggaggt	1500
ccctctcgag ctctctctt cttctcttg catcgatcca cttccgagt gtctctctc	1560
tccccttccg ggtctctc gaatcgggca ggtcatcct cgattgcggg cggcggctct	1620
gagaactctt atcttctgc ttagaagagg agtctcctgg acgccccgc cggtcggg	1678
<210> 30	
<211> 1678	
<212> DNA	
<213> Hepatitis delta virus	
<400> 30	
cccgaccggg cggggcgtcc aggagactcc tcttctaagc aggaagataa gatttctcag	60
gaccgccgcc cgcaatcgag gatgagcctg cccgattcga ggagaccccg gaaggggaga	120
gaagagacac tcgaaagtg gatcgatgca agaagaagaa aggaggagct cgagagggac	180
ctccggaagg tcaacaagac tatcaagaga cttgaggagg acaaccctg gctgggaaac	240
atccgaggaa taataagaaa agacaaggac ggggaggagg ctccccggc gaagagagcc	300

aggacggatc agatggaggt cgactccgga cctaggaaga ggaaacaccc gggagggttc	360
accgaacagg agagacggga tcaccaaga aggaaggccc tggagaacaa gaagaagcag	420
ctctcctcgg gaggggaagga cctcagcagg gaggaagaag aggaacttcg aaggttgacc	480
gaggaagacg agagaaggga aagaagagta gccggcccg cgggttgggga tgtgaacccc	540
ctcgacggag gtccgagggg agcgcccgga ggcgggttcg tccccagcat gctaggagtc	600
ccggagtctc ctttcaactcg gagagggggac ggcctggaca ccagggggaac tcaggaattt	660
ccgtaggtta gccctcagcc cctcctccc cgcttccac tcctcgatg tacccccaa	720
taaaggatcg agggttccac tcacggttcg cgtccgtgc cttcctttcc tcttcgggtc	780
ggcatggcat ctccacctcc ccgcggtccg acctgggcat ccgaaggagg acagacgtcc	840
actcgatgg ctaagggaga gccagttttc tcctgattct ctttgggaat caaaggagat	900
ttctgggtcc cattcgccat taccaggga cgtccctc ggaatgttc ccggccggcg	960
ccgacagga ggctgggacc atgccggcca aagtaagaa aaggagatgg acgacggacc	1020
caatgagtgg agatctgcc atcttatggg ggggccccgc aggggggaag gagtgtggag	1080
aaggagggtc tggggattcc cacggctcca tgggtccct gggagttaa ggaccgtccc	1140
cctcgttcgg aagggtcct ggggtccgct atgtggggc gaccccgat ccccgggata	1200
agcctcactc ggccccctcg gggggcggaa catccactcg ctgccccgt tgctttcttt	1260
gtttctctc tcgttcggt ctctccgac tcctagcate tcccccatc gctatggcct	1320
tgctctatc gaggggagtc tcttctgttc gctgaagggg tcctctggag gtgatttctc	1380
cgttcactc ctggtggatc accccccgt gttctattct acctagggc ccggtgact	1440
ccaaacttga taggtcctgg caaactcgt tcgggaggct cgctcttttc taccgtacct	1500
tgttctgttt cttgttccc gggcgtctcc agcgtctcg ggtcccccc tcgtctcttg	1560
agacttctcg accttcttgg gatttccctc gcgagattc cccactctt tggcatcgtg	1620
tccccctcgg tggctgatcc tccacttgc gggctcctcg tcgggaactg cggcccat	1678
<210> 31	
<211> 1683	
<212> DNA	
<213> Hepatitis delta virus	
<400> 31	
atgagccgca tgccgggcgg gagggacgag gtcggggaag gggagacccc gaggaggatc	60
tccagctaaa gagtggagga aatctcgga agcttcccc aagaagaact gggacgtctt	120
caagaaggag gagatttccc gaaagctgga gactcgcgga atttcattca agaagaaggt	180

aacggagaaa ggagcgggcc tcccgatccg agtgggtccac ggcgatcaa gtttgagtc 240

 atccggccga agggttgaga tgaccacag tcgggtgatc caccaggagg gtggaggaga 300
 gaccacctcc agaggacccc ttcagcgaac agaagagctc cctcctccgg agagagaaga 360
 ccatagcgat agggggagat gctaggagta ggaggcgacc gaagcgaggg gaaagttaa 420
 gaaagcaacg gggttagcga gtggatgttc cccccccag cgggtccgag tgaggcctat 480
 cccggggatc ggtgaatcgt cccggaatgg ggactccgag ggccccttc gaagtacgg 540
 ggggggggtca ctaggaacac tgggtccag tggatccgtg ggactacct ctccacctc 600
 ccaacacact cttcccccc tgcggggctt ccccataaga tggcaggaac ccactcattg 660

 ggggtccgtg ttccattctt tcttaccttg tggccggcat ggtcccagcc tcctcgtgg 720
 cgccggttg gcaacattcc gaggggaccg tcctcggta atggcgaatg ggaccagaa 780
 ctctctctag attcccagag agaatcgaga gaaaactggc tctcccttag ccatccgagt 840
 ggacgttcgt cctcctacgg atgccagggt cggaccgca ggaggtggag atgcatgcc 900
 gaccgaaga gaaagaaga actcggacgc gaaccgtgag tggaaacctg atcctttatt 960
 ggggagtaca ctgaggagt ggaaggcgtt gttggggggg agatgggctt acctacggga 1020
 atccctgggt cccctgatg tccagtcct ccccgctccg agagaaggga gactccgaa 1080

 ctctgccat ttgaggacg aagccgccac cgggcgtcc cctcggacct cctctggagg 1140
 ggttcacatc cccaaccgc gggcggcta ctctctttt ccttcctcg tcttcacgg 1200
 tcagcttct gagttcctt tcttctcct tgcctaggat ctttcctccc gcggagagct 1260
 gcttcttctt gttctcagg gccttcctt tgcgtgatc ctccctctcc ttgtcgtga 1320
 acccgctctt gtgaggctc tcccagggt cggagtcgac ctccatctga tccgtccggg 1380
 gcctcttcgc cgggggagcc cctccccgt ctttccttt tctgattatt ccgacgatgt 1440
 tcccagcca gggattttct tctcagatt tcttgatgt cttcctggtc ttccgagat 1500

 cttctcag ctctccgcc ttttccttg ctgtgatcca tttctcagg gtctctccc 1560
 ttgttccct tctctctc ctcgtcctgg attggctcat tctcagtcg ggcgagggtc 1620
 ctcatctc tctattctt cttttgaaa gaggagactg ctggacaaa cggcgaacc 1680
 ggg 1683
 <210> 32
 <211> 1683
 <212> DNA
 <213> Hepatitis delta virus
 <400> 32

cccggttcgg gcgtttggtc cagcagtcct cttttcaaa aagaaagaat agagagaact 60
 gaggaccctc gcccacctg agaatgagcc aatccgagac gaggagagga cgaaggggaa 120

 caagggagga gaccctcgag aaatggatca cagcaaggaa aaaggcggag gagctcgaga 180
 aagatctccg gaagaccagg aagaccatca agaaactcga ggaagaaaat ccctggctgg 240
 ggaacatcgt cggaataatc agaaaaggga aggacgggga gggggctccc ccggcgaaga 300
 ggccccggac ggatcagatg gaggtcgact ccggacctgg gaagaggcct cacaagagcg 360
 ggttcaccga caaggagagg gaggatcacc gcagaaggaa ggccctcgag aacaagaaga 420
 agcagctctc cgcgggagga aagatcctca gcaaggagga agaagaggaa ctcagaaggc 480
 tgaccgatga agacgaggaa aggaaaagaa gtagtagccgg cccgcgggtt ggggatgtga 540

 accctccag aggaggtccg aggggagcgc ccggtggcgg cttcgtccct caaatggcag 600
 gatttccgga gtctcccttc tctcggacgg gggagggact ggacatcagg gggaccagg 660
 gattcccgta ggtaagccca tctccccccc aacaacgcct tccactcctc gagtgtactc 720
 cccaataaag gatcagggtt ccaactcacgg ttcgcgtccg agttcttctt tctcttcgg 780
 gtcggcatgg catctecacc tctcgcgggt ccgacctggg catccgtagg aggacgaacg 840
 tccactcgga tggctaaggg agagccagt tttctctgat tctctctggg aatctagaga 900
 gatttctggg tccatttcgc cattaccgag ggacgggtccc ctcggaatgt tgcccagccg 960

 gcgccagcga ggaggctggg accatgccgg ccacaaggta agaaagaatg gaacagcggga 1020
 ccccaatgag tgggttctct ccatcttatg gggaagcccc gcagggggga aggagtgtgt 1080
 tgggagggtg gagagggtag tcccacggat ccaactggacc ccagtgttcc tagtgacccc 1140
 cccccgtcac ttcggaaggg gccctcggag tcccattcc gggacgattc accgatcccc 1200
 gggataggcc tcaactcgca ccgctggggg gtggaacatc cactcgctag ccccgttgct 1260
 ttctttactt tccccctgc ttcggtcgcc tctactcct agcatctccc cctatcgcta 1320
 tggctttctc tctccggagg agggagctct tctgttcgt gaaggggtcc tctggaggtg 1380

 gtctctctc caccctcctg gtggatcacc cgaactgtggg tcatctcaac cttcggccg 1440
 gatgactcca aacttgatac gccgtggacc actcggatcg ggaggcccg tcctttctcc 1500
 gttacattt tcttgaatga aattccgca gtctccagct ttcgggaaat ctctccttc 1560
 ttgagagcgt cccagttctt cttgggggaa gctttccgag atttctcca ctctttagct 1620
 ggagatcctc ctcggggtct ccccttcccc gacctcgtcc ctcccgccg gcattcggt 1680
 cat 1683

<210> 33

<211> 1677

<212> DNA

<213> Hepatitis delta virus

<400> 33

tgggccgctt ccggcaaggg ggtccgaaat cgagagcggg ggagaactcc cgagagttag	60
gagaagaaag agggcgaaaa ttctcggacg gatcccccac gctcccaaca gaggaagaga	120
acaagataga ggagccccc cgacgctagc aaaccgtcgc gactggggag aggagtgggc	180
ggaagataga aacggagacc ccggtccgaa tgccaatcgg cagcaaaactc ctctggagtc	240
ctccgggccg aaaggagaaa actaccggcg gaggtgacg caccgggagt tgaacggaca	300
agccacatcc agaggacccc ttccgccaac agaagaccct ggtaccggga gggaatagcc	360
catagtacaa ggggagatgc taggagtcgg aggaagccag aacgactgag aaagcaaaga	420

gagcaacggg gctagccacc ggggtgttcca tccatgggat cgggtccgag ttaggttat	480
cccgggggtg acgcctcggc ctttcttag catcggaac cggggcccc tcccaggaat	540
gggaacaggg ggagatcgac cggggcccg caggaccgat ggagtcccc caccatccct	600
tccggacgaa aactggtccc gataggggca ccacaaatag gatggcaaaa ggggactctc	660
gggtccgtcg ttccatcctt ttcttacctc gtggccggca tggccccagc ctctcgctg	720
gcgccggctg ggcaacgac cgaggagct actctctcg agaatcggca aatggggccc	780
ctcgctcgta ttccgagag gagacgagaa ggaggtggat ctccctttgc catccgaggg	840

agctacgctc tcttacgga tgcccaggtc ggaccgagc gaggtggaga tccatgccg	900
accgaagag gaaaggagga cacggacgac aaaccgtgag ttctattgcc cttattgtt	960
gggtgcaccc tgggaccagc taatacccgg ggggagggcg ggtaaacca tactatggga	1020
actgtcgggt tctcggatg tcatccctc ctccgttcg ggaaggggg gactccgaa	1080
ctccctgcag gctgggcacg aagccccac cgggcgtcc cctcggggg ccgtccattg	1140
ggttcacacc ccaggtcgc gggccggctg ttcttcttc tcttcgtcg tcatccctgg	1200
ccagcctccg gatttctct tcttctctt ggctgaggtg ctttccccct ccggccagtt	1260

gtttcttctt gtctccagg gccttcttc ttctgtggtc ccgctctcc tggtcggtga	1320
acccctggc cttgggttcc ctcccaggtc cggaaatcac ctccatggtt tctgcctcg	1380
gcctcttcgc cgggggcgtc ccgtcttcgt ctttcttct tctcaacagt ccaacgacgt	1440
tccctagcca ggggttctca tctcaagtt tcttgatctt cttgttggt cggcggagat	1500
ccttctcgag ctttcgctg ttcttcttt cctctacca ctgttcgagg atctctctc	1560
tctcttcca ggtcagcctt gcgacggtt ggctcatcct gagaccgggg agcttcgacg	1620

atctcttattc tctcctaagg aggaaggagc tctcgaacgc ccccccggt cctcgga 1677

<210> 34

<211> 1677

<212> DNA

<213> Hepatitis delta virus

<400> 34

tccgaggagc cgggggggcg ttcgagagct ccttctctct taggagagat aagagatcgt 60
cgaagctccc cggctctcagg atgagccaaa ccgtcgcaag gctgacctcg aaggagagag 120
aggagatcct cgaacagtgg gtagaggaaa ggaagaacag gcgaaagctc gagaaggatc 180
tccggcgagc caacaagaag atcaagaaac ttgaggatga gaacccttg ctagggaacg 240
tcgttggaact gttgagaagg aagaaggacg aagacggagc gcccccgcg aagaggccga 300
ggcaggaaac catggaggtt gattccggac ctgggaggaa acccaaggcc agggggttca 360

ccgaccagga gaggcgggac cacagaagaa ggaaggccct ggagaacaag aagaagcaac 420
tggccggagg gggaaagcac ctacagcaag aggaagaaga ggaactccgg aggttgccca 480
gggatgacga cgaagagaa agaagaacag ccggcccgcg acctgggggt gtgaacccaa 540
tggacggccc gccgaggga gcgcccgtg ggggtctctg gccagcctg caggagattc 600
cggagtcctc cttttccga acgggagagg ggatcgacat ccgaggaacc cagcagttcc 660
catagtattg gtttaccct cctcccccg ggtattactg ggtcccagg tgcacccaac 720
aataaagggc aatagaactc acggtttgtc gtccgtgtcc tctttctc ttcgggtcgg 780

catgggatct ccacctctc gcggtccgac ctgggcatcc gtaaggagag cgtagctccc 840
tcggatggca aaggagatc cactctctc tcgtctctc tcggagatac gagcgagggg 900
ccccatttgc cgattctga gaggagtagc tcctcggat cgttgcccag ccggcggcag 960
cgaggaggct ggggccatgc cggccacgag gtaagaaaag gatggaacga cggaccgag 1020
agtccccctt tgccatccta ttgtgggtgc ccctatcggg accagtttct gtccggaagg 1080
gatggtgggg gaactccatc gggctctgcg ggccccggc gatctcccc tgttccatt 1140
cctgggaggg ggccccggat tccgatgcta aggaagggcc gaggcgtcac ccccgggata 1200

agcctcactc ggcaccgac ccatggatgg aacaccgggt ggctagcccc gttgtctct 1260
ttgttttctc agtcgttctg gcttctccg actcctagca tctccccctg tactatgggc 1320
tattccctcc cggtaaccagg gtcttctgtt cgccgaagg gtcctctgga tgtggcttgt 1380
ccgttcaact ccgggtggat caccctccgc cggtagtttt ctcttttcgg cccggaggac 1440
tccagaggag ttgtctgccg attggcattc ggaccggggt ctccgtttct atcttccgcc 1500

cactctcttc ccagtcgcgcg acggtttgct agcgtcgtgg gggctcctct atcttgttct 1560
cttctctgtg tgggagcttg ggggatccgt ccgagaattt tcgccctctt ttttctcca 1620

actctcgga gttctccccc gctctcgatt tcggaccccc ttgccggaag cggccca 1677

<210> 35
<211> 1676
<212> DNA
<213> Hepatitis delta virus
<400> 35

gatgggccac agtgcgcacg aagaggccgc aggtgggagg atcagccacc ggagaggac 60
gcgatggtag agtggaggaa agttcggaag gggatcccaa gaggatcact cgagattcaa 120
gaggtgagga gggatccccg agacgctgga ggaacgccgg gaaaaagaaa agaaggcaag 180
agattggtag aaaagagcga gcctcccgat acgagtttgc caggacctat caagtttga 240
gtcatccggc ccgtagggga gaatagaaca ccggggggtg atccaccagg agaagtagcg 300

gagaaccac ctccagagga ccccttctgc gaacagaaaa gctcttcccc ctcgaggagta 360
gggccgtagc gatgggaggg gatgctagga gttgggagaa accgaagcga ggaggaaagc 420
aaagaaagca acggggctag cgagtggatg ttctctccc cgaaggtccc gagttaggct 480
tatccggggg atcgccctcc gctctccat ggtggatcca ggacccccga aaggaggggg 540
gtgggccttg gacctccggg aaccatggga tccgtggagt acccgggcca tcccccttc 600
cacactcctt cccccctgcg gggccccccc ataagatggc gagaaatcca ctcatgggtc 660
cgtcgtccat ctctttctta ccttttggcc ggcatggtcc cagcctcttc gttggcgccg 720

gccgggcaac attccgaagg ggaccgtccc tcggtaatgg cgaatgggac ccagaactct 780
ccttagcttc caaaagagaa gcaggagaaa actggctctc ccttagccat ccgagtggac 840
gtccgtctc cticggatgc ccaggtcgga ccccgaggag gtggagatgc catgccgacc 900
cgaagaggaa gaagaggaca cggacgcgaa ccgtgagtgg aacctcgat cctttattgg 960
ggggtacact cgaggagtgg aaggcgggga gaggggcgcc cagggtcaac ctacggaaat 1020
ccctgtgttc ctcgatgtc caggccgtcc cctcttctag agaagggaga ctccggaact 1080
ccttccatgg ttgggacgaa gccgccaccg ggcgtctccc tcggagctcc ctcgaggggg 1140

ttcacatccc caaccgcgg gccggctact cttcttcccc ttctctctgc ttcttcggtt 1200
aacttccgaa gttctcttc ctctccctg ctgaggacct ttccccgga ggaaagctgc 1260
ttttcttgt tctccagggc ctctctctt cggtaggtccc gcctctctg ttcggtgaac 1320
cctccgggt gttctctctt cctaggtccg gactcgacct ccatctgac cgtcctggct 1380

ctcttcgccg ggggagctcc ctcccatcc ttgtccttc ttattattcc tcgtagttc 1440
cccagccagg gattgtctc ctcgagtctc ttgagattct tgttgatctt ccggagctcc 1500
ttctcgagtt cctcctttct tcttcttcca tcgatccact tcccagtggt ctcttctctc 1560

ccctccgga ctctcctcgc atcgactgg ctcattctcg aagagggcgg acggtccga 1620
gaacttctat cttcctgctt agaagaggag tctctgggac gcctccgcc actcgg 1676

<210> 36
<211> 1676
<212> DNA
<213> Hepatitis delta virus
<400> 36

ccgagtgggc ggaggcgtcc cagagactcc tcttctaagc aggaagatag aagttctcgg 60
gaccgtccgc cctcttcgaa gatgagccag tccgatgcga ggagagtccg gagggggaga 120
gaagagacac tcgggaagtg gatcgatgga agaagaagaa aggaggaact cgagaaggag 180
ctccggaaga tcaacaagaa tctcaagaga ctcgaggagg acaatccctg gctggggaac 240

atccgaggaa taataagaaa ggacaaggat ggggaggagg ctccccggc gaagagagcc 300
aggacggatc agatggaggt cgactccgga cctaggaaga ggaaacaccc gggagggttc 360
accgaacagg agaggcggga ccaccgaaga aggaaggccc tggagaacaa gaaaaagcag 420
ctttctcgc ggggaaaggt cctcagcagg gaggaggaag aggaacttcg gaagttaacc 480
gaagaagacg agagaaggga aagaagagta gccggccgc gggttgggga tgtgaacccc 540
ctcgaggag ctccgagggg agcgcccggt ggcggttcg tccaacat ggaaggagtt 600
ccgagtctc cttctctag aagaggggac ggcttgaca tccaggaac acagggattt 660

ccgtaggttg accctgggcg cccctctccc cgccttcac tctcgagtg tacccccaa 720
taaaggatcg aggttccac tcacggttcg cgtccgtgc ctctcttcc tcttcgggtc 780
ggcatggcat ctccactcc tcggggtccg acctgggcat ccgaaggagg acggacgtcc 840
actcgatgg ctaaggaga gccagttttc tctgcttct cttttggaag ctaaggagag 900
ttctgggtcc cattcgccat taccgaggga cgtccctt cggaatgtg cccggccggc 960
gccaacgagg aggtcgggac catgccggc aaaaggtgaa aaagagatgg acgacggacc 1020
catgagtgga ttctcgcga tcttatggg gggcccgca ggggggaagg agtgtggaga 1080

aggggatggc ccgggtactc cacggatccc atggttccc gaggtccaag gccaccccc 1140
ctcctttcgg ggtcctgga tccacatgg aggagcggag gccgatcccc gggataagcc 1200
tcactcggga ccttcgggga gaggaacatc cactcgctag cccgttgct ttctttgctt 1260

tctctctcgc ttcggtttct cccaactcct agcatccct cccatcgcta cggccctact	1320
cccagagggg aagagctttt ctgttcgcag aaggggtcct ctggaggtgg gttctccgct	1380
acttctctcg gtggatcacc ccccggtgtt ctattctccc ctacgggccg gatgactcca	1440
aacttgatag gtccctggcaa actcgtatcg ggaggctcgc tctttctac caatctcttg	1500
ccttcttttc tttttccgg cgttctctca gcgtctcggg gatccctcct cacctcttga	1560
atctcgagtg atcctcttgg gatecccttc cgaactttcc tccactctac catcgctec	1620
ctctccggtg gctgatactc ccacctgcgg cctcttcgtc ggcaactgtgg cccatc	1676
<210> 37	
<211> 1689	
<212> DNA	
<213> Hepatitis delta virus	
<400> 37	
atgggcctcg tgccgaggaa ggtccggaga aggaggagtc aggacccca agggggctcc	60
aagcaaagag tgggagatcc tgggggaatg tctcccaaga agaaccaggg gacgacctca	120
agaagaggag ytttcccaaa cgccggtgga gcatcgggga acaaggaaac aggagaggga	180
acggtagaaa agagcagctc ctcccaatcc gaggggcccc ggactctca gctctggagt	240
cctccgacct gtgaagtcca ggttctccgc gcaggagggc agccaccgga aaagaacgga	300
aaaatcacct ccagaggacc ctttcarcga acaaagaagc gagctgggac gccaggatga	360
ggccmtagcg ataggaggag atgctaggag tgggcggcga ccaaagcgag gagcgaaaga	420
aagaaagcaa cggggctagc gagtggatgt tccgcctccc cggggccccc agtgaggctt	480
atcccgggga actcggccaa gcccgggaat gactggttcc cacggctcca cttccaaaag	540
gaggagcggg tggacttga acatgagggg ccagtccagt ccgtgggaat tgccccggac	600
ctcccgatct ccacactcct tccccctgc gggccccca ataagatggt aagaaccac	660
ccactggggt ccgacgtccc caccctttct tacctgtggc cggcatgttc ccagcctcct	720
cgctggcgcc ggtctgggcaa cattccgagg ggaccgtccc tcggtaatgg cgaatgggac	780
ccagaactct ctccagggtc ccagagagaa ccgagagaaa actggctctc ccttagccat	840
ccgagtggac gtctgtctc cttcggtatgc ccaggtcgga ccgcggggag gtggagatgc	900
catgccgacc cgaagaggaa agaaggactc ggacgcgaac ccgtgagtgg aaccttaatc	960
ctttattggg gactacactc gaggagtga aggcggggag gggggtcccg ggtttacca	1020
cgggaaactgc tggcccccc tcacgtccag tccatctccc gtcttgaga agggagactc	1080
gggaacwccy agcattcgag ggacaaagcc gccccgggc gctccctcg gaggtccctc	1140

gggtgggttc acatcccaaa cccgcgggcc ggctactctt ctttccctct gctcgtcttc 1200
cttggtaaac ctcccgagtt cctcttcttc ctctttgctg aggaccttgc ctcccgccgc 1260
cagctgtttc ttcttgttct cgagggcctt ccttcttcgg tgatcccgtc ttccctgtc 1320
ggtgaagtct cccgcgcgag tcctcttctt agggccggaa tcgacctcca tctgatcygt 1380
ccgggggtctc ttcgaggag gcgtccctc cccgtccttc cttttctta ttattccgac 1440

gatgttcccc agccagggat trtcatctc gagttttctg atggtcctcc tggccttcg 1500
gagccttctc tcgagatcct ccgcatcttt tcttgcttgg acccacttct cgagggtttc 1560
ctctcttct cccctccgag acttcttcga ttcgactgg ctcatcttcg gaaaaggggg 1620
cgcgccgctc tgttctctta tcttctgtt gaaagaggag acagcttgcc gcctgcccc 1680
agctccgag 1689

<210> 38

<211> 1682

<212> DNA

<213> Hepatitis delta virus

<400> 38

ctcggagctg ggggcaggcg gcaagctgtc tcctctttca acaggaagat aagagaacag 60

acgccccgc ccccttttcc gaagatgagc cagtccgaat cgaagaagtc tcggagggga 120
ggaagagagg aaacctcga gaagtgggtc caagcaagaa aagatgcgga ggatctcgag 180
agaaggctcc ggaaggccag gaggaccatc aagaaactcg aggatgaaat ccctggctgg 240
ggaacatcgt cggaataata agaaaaggga aggacgggga gggagcgcct ccctcgaaga 300
gaccccgagc gatcagatgg aggtcgattc cggccctaag aagaggactc gcgcgggaga 360
cttcaccgac agggaaagac gggatcacg aagaaggaag gccctcgaga acaagaagaa 420
acagctggcg gcgggaggca aggtcctcag caaggaggaa gaagaggaa tcgggaggtt 480

gaccaaggaa gacgagcaga gggaaagaag agtagccggc ccgcgggttg gggatgtgaa 540
cccacccgag ggacctcga ggggagcgc cgggggcggc tttgtccctc gaatgctggg 600
ttcccgagtc tcctttctcc aggacgggag atggactgga cgtgaggggg gaccagcagt 660
tcccgtgggt aaacccggga cccccctcc cgccttcac tctcgagtg tactcccaaa 720
taaaggatta aggttccact cacgggttcg cgtccgagtc cttctttctt cttcgggtcg 780
gcatggcatc tcacctccc cgcgttcga cctgggcac cgaaggagga cagacgtcca 840
ctcgatggc taaggagag ccagttttct ctcggttctc tctgggaacc tggagagagt 900

tctgggtccc attcgccatt accgagggac ggtccctcg gaatgttgcc cagccggcgc 960

cagcaggag gctgggacca tgccggccac aggtaagaaa ggggtggggac gtcggacccc 1020
 agtgggtggg ttcttaccat cttattgggg ggcccgcagg ggggaaggag tgtggagatc 1080
 gggaggtccg gggcaattcc cacggactgg actggcccct catgttccaa gtccaccgcg 1140
 tcctcctttt ggaagtggag ccgtgggaac cagtcatcc ggggcttggc cgagttcccc 1200
 gggataagcc tcactcgggg ccccggggag gcggaacatc cactcgtag ccccggtgct 1260
 ttctttcttt cgctcctcgc ttgtgtgcc gccactcct agcatctcct cctatcgcta 1320

 ggcctcatcc tggcgtccca gctcgttct ttgttcgtga aggggtcctc tggaggtgat 1380
 ttttcgttc tttccgggtg gctgcctccc tgcgcggaga acctcgactt cacagggcgg 1440
 aggactccag agctgaggag tccggggccc ctcggattgg gaggagctgc tctttctac 1500
 cgttcctctt ccgttttctt tgttccccga tgctccaccg gcgtttggga aactcctctt 1560
 cttgaggtcg tcccctggtt cttcttggga gacattcccc gaggatctcc cactctttgc 1620
 ttggagcccc cttcggggtc ctgactcctc cttctccgga cttcctcgg cacgaggccc 1680
 at 1682

<210> 39

<211> 1683

<212> DNA

<213> Hepatitis delta virus

<400> 39

atgggccaag ttccgaacaa ggatccgcgg ggaggacgga tcacctcccg agaggggtaa 60
 gtcggtaaag agcattggaa cgtcggagat acaactccca agaaggaaaa aagagaaagc 120
 aagaagcga agaattcccc ataacgtag tgaaactcta ggaagggaaa agaggtgcga 180
 tggaaaaaga ggaggtgggc ctcccgatcc gaggggtccg gtggccaagt ttggaggaca 240
 ctccggcccc aagggttag gatccccag agggaggaag ccacacggag tagaacagag 300
 aaatcacctc cagaggacce cttcagcgaa cagaggggcg catcgcgaga gggagtagac 360

 catagcgatg ggaggggatg ctaggagtta ggggagaccg aagcaggag gaaagtaaag 420
 agagcagcgg ggctagtcgg tgggtgttcc gcccccgag aggggacgag tgaggcttat 480
 cccggggaat tcgacttate gtcccacat agcagagccc cggaccccct ttcaaagcga 540
 ccgagggggg tgactttgaa cattggggac cagtggagcc atgggatgct cctccgatt 600
 ccgccccaac tccttcccc ccaagggtcg ccaggaatg gcgggacccc actctgcagg 660
 gtccgcgttc catcctttct tacctgatgg ccggcatggt ccagacctcc tcgtggcg 720
 cggtgggca acattccgag gggaccgtcc cctcgtaat ggcaatggg acgcacaaat 780

ctctctagct tcccagagag aagcgagaga aaagtggctc tcccttggcc atccgagtgg 840
acgtacgtcc tccctcggat gccaggtcg gaccgcgagg aggtggagat gccatgccga 900
cccgaagagg aaagaaggac gcgagacgca aacctgtgag tggaaaccg ctttattcac 960
tggggtcgac aactctgggg agagaaggga gggtcggctg ggaagagtat atcccatggg 1020
aatccctggc tcccccttat gtccagtcct tccccggtcc gagcgaaggg ggactccggg 1080
actccttgcg tcttggggac gaagccgccc ccgggcgctc ccttcgatcc accttcgagg 1140
gggttcacac ccccaaccga cgggcccggct attcttcttt cctttttctc gtcttcctcg 1200

gtcaacctct taagtctctc ttctcctcc ctgctgaggc tttttcccc cgacgatagc 1260
tgcttctct tgttctcgag ggccttctt cgtcgggat cctgcctctc cttgtcgggtg 1320
aatcctcccc tgagaggcct ctctctaggt ccggcgtcta tctccatctg gtccatccgg 1380
agcttcttcg ccgggggtgc cccctctcca tctttatct tttttccgat tattcctttg 1440
atgtttccca gccagggatt gtcttctct agtttcttga ttttcttct taacttccgg 1500
aggtctctct cgagtctct taacttctt ctcccgctca cccactgctc gaggatgtct 1560
tccctcccc cgcggtcttt ctttcttctg gaccggctca tcttcgacta gaggcgacgg 1620

tcctcagtag tcttactctt ttctgtaaag aggagactgc tggccctgtc gccaagctc 1680
gag 1683

<210> 40

<211> 1683

<212> DNA

<213> Hepatitis delta virus

<400> 40

ctcgagcttg ggcgacagg ccagcagtct cctctttaca gaaaagagta agagtactga 60
ggaccgtcgc ctctagtcga agatgagccg gtccgaaaga aggaaagacc gcggggggag 120
ggaagacatc ctcgagcagt gggtagcggt aagaaagaag ttagaggaa tcgagagaga 180
cctccggaag ttaaagaaga aaatcaagaa actagaggaa gacaatccct ggctgggaaa 240

catcaaagga ataatcgga agaaggataa ggatggagag ggggcacccc cggcgaagaa 300
gtcccgatg gaccagatgg agatagacgc cggacctagg aagaggcctc tcaggggagg 360
attcaccgac aaggagaggc aggatcaccg acgaaggaag gccctcgaga acaagaggaa 420
gcagctatcg tcggggggaa agagcctcag caggaggagg gaagaggaa ttaagaggtt 480
gaccgaggaa gacgagaaaa gggaaagaag aatagccggc ccgtcggttg ggggtgtgaa 540
ccccctcgaa ggtggatcga ggggagcgcc cgggggcggc ttcgtccca gcatgcaagg 600

agtcccggag tcccccttcg ctccggaccgg ggagggactg gacataaggg gaagccaggg 660

 attcccatgg gatatactct tcccagccga cctcccttc tctcccaga gttgtcgacc 720
 ccagtgaata aagcgggttt ccactcacag gtttgcgtct cgcgtccttc tttcctcttc 780
 gggtcggcat ggcatctcca cctcctcgcg gtccgacctg ggcatccgaa ggaggacgta 840
 cgtccactcg gatggccaag ggagagccac ttttctctcg cttctctctg ggaagctaga 900
 gagatttgtg cgtcccatc gccattaccg aggggacggt cccctcggaa tgttgcccag 960
 ccggcgccag cgaggaggct gggaccatgc cgccatcag gtaagaaagg atggaacgcg 1020
 gaccctgcag agtgggggcc cgccattcct gggcgaccct tgggggggaa ggagtttggg 1080

 cggaatcggg aggagcatcc catggctcca ctggccccca atgttcaaag tcacccccct 1140
 cggctcgcttt gaaagggggg cgggggctct gctatgtggg gacgataagt cgaattcccc 1200
 gggataagcc tcactcgtcc cctctcgggg ggccggaacac ccaccgacta gccccctgc 1260
 tctctttact ttctcctcg cttcggcttc ccctaactcc tagcatcccc tcccatcgct 1320
 atggtctact cctctcgcg atgcgccct ctgttcgctg aaggggtcct ctggaggaga 1380
 tttctctgtt ctactccgtg tggcttctc cctctggggg atctcaacc cttcgggcgcg 1440
 gagtgtcctc caaacttggc caccgggacc ctccgatcgg gagggccacc tctcttttt 1500

 ccatcgacc tcttttccct tcttagagt tctactagct tatggggaat tcttccgctt 1560
 cttgctttct ctttttccct tcttgggagt tgtatctccg acgttccaat gctctttacc 1620
 gacttcccc tctcgggagg tgatccgtcc tcccccgga tcttgttcg gaacttgcc 1680
 cat 1683

 <210> 41
 <211> 1672
 <212> DNA
 <213> Hepatitis delta virus
 <400> 41

 atgagccaag tccgacgaag agtccggaga tgggagagga gagagacccc cgaggaggca 60
 aagtcgagag ggcggagaca ctctgaggag aggactccca agaggacaag aaggactcaa 120

 gatccgggaa cgaatcccca aaaccccggt aaagctcttg gaatgaggaa aacgggcggg 180
 atggtagaaa agagcgagcc tcccgattac gagattcccc tgaacttatt ggatctggag 240
 actccgacct taaggggtca aaggtaggac agggaggcaa tccaccagga gatttcggac 300
 aactcacctc cagaggacce cttcagcgaa cagaagagcc tgtcccgtc gaattgtccc 360
 glagcgatag gaggagatgc taggagtagg gagagaccgg tgcgagagag gcaagacaag 420

agagcagcgg ggctagcgag tggatgttcc gcccccggtt ggctccgagt gaggcctatc 480
ccggggaatt tggctawctt ccccaactag ccggtcccgg atccccttcc aratgaacgg 540

ggggactccg gcctctcggg gaatcggcgg ctccatgggtg aacccccgca gcccccaact 600
ccacactcct tccccccgcg gggcccccca tccaaagatg gaactccacc cctcagggtt 660
cgcyatccta cctttttctt acctttggcc ggcatgggtc cagcctcttc gctggcgccg 720
gctgggcaac attccgaggg gaccgtccct cggcaatggc gaatgggacc caagacctec 780
aagattccca gagagaatct ggaggtgact gggcactccc tttgcatcc gagtggacgt 840
tcgtcctcct tcggatgcc aggtcggacc acggggaggt ggagatgcca tgccgaccg 900
aagaggaaag aaggattcgg acgcaaact gtgagtggaa gttcgctctt tattgggggg 960

tacactcgag gagtggaaag cggggagggg gggtcggact aggtccctat ggaaactgtc 1020
ggtctcctcg gatgtcgagt ccctctcccg ttctggagaa gggggactcc gggacaccta 1080
gcagttgagg aacgaagccg cccccggcg ctcccctcgg tggctcctcg ggagggttca 1140
catcccaac ccgcgggcgg gctattcttc ttgtctttg ctctcatcg gcggtcaact 1200
tcctgagttc ctcttcttc tccttgctga gggactttcc tcctgaggac agctgcttct 1260
tcttgttctc gagggccttc ctctcgtcgt gagccgtct ctctcgtcg gtgaagcctc 1320
ccttgtaact cttttccct ggtccggagt cgacctccat ccgatctgtt cggggtctct 1380

tcgccggggg agtccctcc ccagtcgccga cctttccaat tattcctttg atgtttccca 1440
gccagggatt gtcgtctca agtttcttga tggctcttct tgtcttccgg agcctcctct 1500
cgagttcttc cgcgtcttcc ctgtctttg cccacttcca aagggtctcc tcccttccct 1560
tccgggatct ctctgtatcg gcgtggctca tctcggcaga ggcgggcgat cctcagttct 1620
cttactcttt tcttgaaaga ggagactgct ggacgctccg ccgtgtccga gc 1672

<210> 42
<211> 1668
<212> DNA
<213> Hepatitis delta virus
<400> 42

gctcggacac ggcggagcgt ccagcagtct cctctttcaa gaaaagagta agagaactga 60

ggatcggccg cctctgccga gatgagccac gccgatacga agagatcccg gaagggaagg 120
gaggagacc tttcgaagtg ggcaaagcaa gggaagacgc ggaagaactc gagaggaggc 180
tccggaagac aaagaagacc atcaagaaac ttgaggacga caatccctgg ctgggaaaca 240
tcaaaggaat aattggaaag gtcgggactg gggagggagc tccccggcg aagagacccc 300

gaacagatcg gatggaggtc gactccggac cagggaaaaa gagtaacaag ggaggcttca	360
ccgacgagga gagacgggct caccgacgaa ggaaggccct cgagaacaag aagaagcagc	420
tgtccgcagg aggaaagtcc ctcagcaagg aggaagaaga ggaactcagg aagttgaccg	480
ccgatgacga gcaaagagca agaagaatag cggcccgcg ggttggggat gtgaaccctc	540
ccgagggacc accgagggga gcgcccgggg gcggcttcgt tectcaactg ctagggtgcc	600
cggagtcccc ctctccaga acgggagagg gactcgacat ccgaggagac cgacagtttc	660
catagggacc tagtccgacc cccctcccc gccttcact cctcgagtgt acccccaat	720
aaagagcga cttccactca caggtttgcg tccgaatcct tcttctctct tcgggtcggc	780
atggcatctc cacttcccc tggtccgacc tgggcatccg aaggaggacg aacgtccact	840
cggatggcaa agggagtgcc cagtcacctc cagattctct ctgggaatct tggaggtctt	900
gggtccatt cgccattgcc gagggacggt cccctcggaa tgttcccag cgggcgccag	960
cgaggaggct gggaccatgc cggccaaagg taagaaaagg gtaggatgagc aacctgagg	1020
ggtggagttc catctttgga tggggggccc gcggggggga aggagtgtgg agtggggggc	1080
tgcgggggtt caccatggag ccgcccattc cccgagaggc cggagtcccc cgtttcattg	1140
gaaggggagc cgggaccggc tagttgggga agtagccaaa tccccggga taagcctcac	1200
tcggagccaa cggggggcgg aacatccact cgtagcccc gctgctctct tgtcttgct	1260
ctctcgacc ggtctctccc tactcttagc atctctctct atcgctacgg gacaattcga	1320
ccgggacagg ctcttctgtt cgctgaagg gtcctctgga ggtgagttgt ccgaaatctc	1380
ctggtggatt gcctccctgt cctacctttg accccttaag gtcggagtct ccagatccaa	1440
taagttcagg ggaatctcgt aatcgggagg ctcgctcttt tctaccatcc cggccgtttt	1500
cctcattcca agagctttac gcgcgttttg gggattcgtt cccgagctt gagtcctct	1560
tgtctcttg ggagtcctct cctcagagtg tctccgccct ctcgactttg cctcctcggg	1620
ggtctctctc ctctccatc tccgactct tcgtcggact tggctcat	1668
<210> 43	
<211> 1681	
<212> DNA	
<213> Hepatitis delta virus	
<400> 43	
atgggccacg aaccgacgaa gagtccgaag gtaggagaag gaggggcccc caaagggatt	60
cgaagctaaa gagtggagac acacgagaag ggaggtgtcc caagaggcg aggggaggtc	120
tcaaggagag gagggatccc cgagacgctg gagactcccg gaacaaggaa agtggggata	180

ggaaggtaga aaagagcgag cctcccgatc cgggattgcc ctgaacctat cgagtttga 240

gtcctccgag cwyagggttg aatggagcgc aggagaggga agccaccagg agccggagac 300

aagacacctc cagaggaccc cttcagcgaa cagaagagtc tatccccaga tgagaggacc 360

gtagccgagg gggagatgct aggagtaggg agagaccgaa gcgaggagga aagyaagaa 420

agcaacgggg ctagcaggag ggtgttccgc cccccggcgg ggccgagtga ggcttatccc 480

ggggaactcg gaccagtccc ggactgccgg ctccaggaat ccgttccaaa ggaccgaggg 540

taggacttgg agcaccgggg attccargca aacctatggt ggactccgtc ccccttctcc 600

acactcttc ccccccgggg ccccccata aaatggagaa cccactcta cagggtccgc 660

gccctcccc tticttacct gtggccggca tgggccagc ctctcgctg gcgccggctg 720

ggcaacattc cgaggggacc gtcccctcgg taatggcaga tgggaccga gcttcccccg 780

gacctctct tggggatcga gggggaaaaa gccggcactc ccttagccat ccgagtggac 840

gtccgtctc cticggatgc ccaggtcggg ccacggggag gtggagatgc catgccgacc 900

cgaagaggaa agaaggagac cggacgcaaa cctgtgagtg gaactctctt cttttattgg 960

ggggtacact cgaggagtgg aaggcgggga ggggggggcg gactctgtcc ctatggaaat 1020

tgctggtttc cctgacgtc cagtcacatc ccgtgtcttg agaacggaga ctccggaaca 1080

cctagcatcc tagggacaaa tccgccccg ggcgctcccc tcggacttcc tccgggaggg 1140

ttcacacccc catctcggg gccgctact cttctttccc ttctctgtc ttcctcggtc 1200

aacttctga gtctctctc ttctctcttg ctgaggctct tccctccgga ggatagtgc 1260

tttttttgt tctcagggc ctctctctt cggatgccc tctctctc gtcggtgaat 1320

cccccttc gactctctt ccccgaccg gactcaacct ccatctgac tgttcgggct 1380

ctcttcgac ggggagctc ctccccctc tcccccttc ttattattcc gaggatgtc 1440

cccagccagg gattgtctc ctcgagtctc ttgatgtcc tctctgtct cggatcttc 1500

ctctcagggt cctccagatc ttctcttgct tcgaccatt ttgtgagggt ctctcccg 1560

cctccccctc ggtttctctt cgaatcggac tggtctatct cggcgagggc ggcgacctc 1620

agtgtcttta ctcttcacga tagaaagg agactgtgg atgccccgc cgggtccgag 1680

c 1681

<210> 44

<211> 1677

<212> DNA

<213> Hepatitis delta virus

<400> 44

gctcggaccc gggcggggca tccagcagtc tcctctttct atcgtgaaga gtaagagcac 60
tgaggatcgc cgccctcgcc gagatgagcc agtccgattc gaagagaaac cgaaggggag 120
gacgggagga gaccctcaca aaatgggtcg aagcaaggaa agatctggag gacctcgaga 180
ggaagatccg gaagacgagg aggaccatca agaaactcga ggaggacaat ccctggctgg 240
ggaacatcct cggaataata agaaagggga aggaagggga gggagctccc ccgtcgaaga 300

gagcccgaac agatcagatg gaggttgact ccggtccggg gaagaagagt cgcagggggg 360
gattcaccga cgaggagagg agggatcacc gaagaaggaa ggccctcgag aacaagaaga 420
agcaactatc ctccggaggg aagagcctca gcaaggagga agaagaggaa ctcaggaagt 480
tgaccgagga agacgagaga agggaaagaa gagtagccgg cccgcaggat ggggggtgtga 540
accctcccgg aggaagtccg aggggagcgc cggggggcgg atttgtccct aggatgctag 600
gtgttcgga gtctccgttc tccagacacg gggatggact ggacgtcagg ggaaccagc 660
aatttcata gggacagagt ccgccccccc ctccccctt tccactctc gagtgtacct 720

cccaataaaa gaagagagtt ccaactcacag gtttgcgtcc ggtctcttc tttctcttc 780
gggtcggcat ggcatctcca cctccccgtg gtccgacctg ggcatccgaa ggaggacgga 840
cgtccactcg gatggctaag ggagtgccgg ctttttcccc ctcatcccc aagagaggat 900
ccgggggaag ctccgggtccc atctgccatt accgagggga cggccccctc ggaatgttc 960
ccagccggcg ccagcgagga ggctgggacc atcccgcca caggtaaagaa agggggaggg 1020
cgcggacctt gtagagtggg gttctccatt ttatgggggg gcccggggg ggaaggagt 1080
tgagaaaggg ggacggagtc caccatgggt ttgctggaat ccccggtgct ccaagtccta 1140

ccctcggtec ttiggaacgg attctggag ccggcagtc gggactggtc cgagttcccc 1200
gggataagcc tcaactcgcc ccgccggggg gcggaacacc ctctgctag ccccggtgct 1260
ttctttcttt cctctcgtc tcggctcttc cctactccta gcatctcccc ctcggtacg 1320
gtcctctcat ctggggatag actcttctgt tcgctgaagg ggtcctctgg aggtgtcttg 1380
tctccggctc ctggtggctt cctctcctg cgtccattc aacctgtc ggaggactcc 1440
aaactcgata ggttcagggc aatcccgat cgggaggctc gctctttct accttcctat 1500
ccccacttc ctgttcggg gagtctccag cgtctcgggg atccctctc tccttgagac 1560

ctcccctcgc cctcttggga caactccctt ctctgtgttc tccactctt agcttcgaat 1620
ccctttgggg gccctcctt ctctacctt cggactcttc gtcggttcgt ggcccat 1677

<210> 45

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 45

acgaaggaag gccucgagt t

21

<210> 46

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 46

cucgagggcc uccuucgut t

21

<210> 47

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 47

cgaaggaagg cccucgagat t

21

<210> 48
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 48
 ucucgagggc cuuccuucgt t 21

<210> 49
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 49
 gaaggaaggc ccucgagaat t 21

<210> 50
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 50

uucucgaggg ccuuccuuct t 21

<210> 51

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 51

aggaaggccc ucgagaacat t 21

<210> 52

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 52

uguucucgag ggccuuccut t 21

<210> 53

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 53

ggaaggcccu cgagaacaat t 21

<210> 54

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 54

uuguucucga gggccuucct t 21

<210> 55

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 55

gaaggcccuc gagaacaagt t 21

<210> 56

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 56

cuuguucucg agggccuuct t 21

<210> 57

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 57

ggggugugaa ccccucgat t 21

<210> 58

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 58

ucgagggggu ucacaccct t 21

<210> 59

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 59

gggugugaac cccucgaat t

21

<210> 60

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 60

uucgaggggg uucacacct t

21

<210> 61

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 61

ggugugaacc cccucgaagt t 21

<210> 62

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 62

cuucgagggg guucacacct t 21

<210> 63

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 63

ugugaacccc cucgaaggut t 21

<210> 64

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 64

accuucgagg gguucacat t 21

<210> 65

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 65

aaaaucccug gcuggggaat t 21

<210> 66

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 66

uuccccagcc agggauuuut t 21

<210> 67

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 67

aaucccuggc uggggaacat t 21

<210> 68

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 68

uguuucccag ccagggaaut t 21

<210> 69

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 69

aucccuggcu ggggaacaut t 21

<210> 70
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 70
 auguucccca gccagggaut t 21
 <210> 71
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 71
 aagagcgggu ucaccgacat t 21
 <210> 72
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 72

ugucggugaa cccgcucuut t

21

<210> 73

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 73

agagcggguu caccgacaat t

21

<210> 74

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 74

uugucgguga acccgcut t

21

<210> 75

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 75
 gagcggguuc accgacaagt t 21

<210> 76
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 76
 cuugucggug aaccgcuct t 21

<210> 77
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 77
 gcggguucac cgacaaggat t 21
 <210> 78
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 78
 uccuugucgg ugaacccgct t 21

<210> 79
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 79
 cgguucacc gacaaggagt t 21

<210> 80
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 80
 cuccuugucg gugaacccgt t 21

<210> 81

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 81

ggguucaccg acaaggagat t 21

<210> 82

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 82

ucuccuuguc ggugaaccct t 21

<210> 83

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 83
 gguucaccga caaggagagt t 21
 <210> 84
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 84
 cucuccuugu cggugaacct t 21
 <210> 85
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 85
 gggagggacu ggacaucagt t 21
 <210> 86
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 86

cugaugucca guccucucct t 21

<210> 87

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 87

ggguagagga aaggaagaat t 21

<210> 88

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 88

uucuuccuuu ccucuaccct t 21

<210> 89

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 89

gaggcgggac cacagaagat t

21

<210> 90

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 90

ucuucugugg ucccgccuct t

21

<210> 91

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 91

acagaagaag gaaggcccut t

21

<210> 92

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 92

agggccuucc uucuucugut t

21

<210> 93

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 93

gaagaagagg aacuccgat t

21

<210> 94

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 94

uccggaguuc cucuucuuct t 21

<210> 95

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 95

cagggaugac gacgaaagat t 21

<210> 96

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 96

ucuuucgucg ucaucccugt t 21

<210> 97

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 97

gggaugacga cgaaagagat t 21

<210> 98

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 98

ucucuuucgu cgucaucct t 21

<210> 99

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 99

ggaugacgac gaaagagaat t 21

<210> 100

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 100
uucucuuucg ucgucaucct t 21
<210> 101
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 101
ccugggggug ugaaccaat t 21
<210> 102
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 102

uuggguuac acccccaggt t 21
<210> 103
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 103

cugggggugu gaacccaaut t 21

<210> 104

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 104

auuggguuca cccccccagt t 21

<210> 105

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 105

ccuuuucccg aacgggagat t 21

<210> 106

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 106

ucucccgguuc gggaaaaggt t 21

<210> 107

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 107

gaacgggaga ggggaucgat t 21

<210> 108

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 108

ucgaucuccu cucccguauct t 21

<210> 109

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 109

acgggagagg ggauccgacat t 21

<210> 110

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 110

ugucgaucucc cucucccgut t 21

<210> 111

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 111
agagggauc gacauccgat t 21
<210> 112
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 112

ucggaugucg aucccccucut t 21
<210> 113
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 113
ggggaucgac auccgaggat t 21
<210> 114
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 114

uccucggaug ucgaucccct t 21

<210> 115

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 115

gggaucgaca uccgaggaat t 21

<210> 116

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 116

uuccucggau gucgauccct t 21

<210> 117

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 117

acauccgagg aaccagcat t 21

<210> 118

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 118

ugcugggguuc cucggaugut t 21

<210> 119

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 119
ggaacccagc aguucccaut t 21

<210> 120
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 120
augggaacug cuggguucct t 21

<210> 121
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 121
aguuaauagg augauguggu a 21

<210> 122
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 122

ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 123

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 123

acucguggug gacuucuc a 21

<210> 124

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 124

acucguggug gacuucuc a 21

<210> 125

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 125

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 126

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 126

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 127

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 127

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 128

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 128

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 129

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 129

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 130

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 130

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 131

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 131

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 132

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 132

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 133

<211> 17

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 133
 gugguggacu ucucuca 17
 <210> 134
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 134

 acucguggug gacuucuc a 21
 <210> 135
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 135
 ucguggugga cuucucucu u 21
 <210> 136
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 136

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 137

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 138

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 139

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 139

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 140

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 140

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 141

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 141

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 142

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 142

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 143

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 143

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 144

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 144

uauuuuccuag gguacaa

17

<210> 145

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 145

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 146

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 146

ucguggugga cuucucuca

19

<210> 147

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 147

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 148
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 148

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 149
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 149

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 150

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 151
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 151

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 152

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 153

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 154

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 155

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 156

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 157

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 157

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 158

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 159
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 159
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 160
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 160

 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 161
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 161
 acucguggug gacuuctcuc a 21
 <210> 162
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220
><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 162
acucguggug gacuucucuc a 21
<210> 163
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 163
acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 164
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 164
acucguggug gacuucucuc a 21
<210> 165
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 165

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 166

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 166

acucguggug gacuuctcuc a

21

<210> 167

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 167

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 168

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 168
acucguggug gacuuctcuc a 21
<210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 169
acucguggug gacuucucuc a 21
<210> 170
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 170
gugguggacu ucucucaauu u 21
<210> 171
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 171
gugguggacu ucucucaauu u 21
<210> 172
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 172

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 173

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 173

uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 174

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 174

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 175

gguggacuuc ucucaauuuu u 21

<210> 176

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 176

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 177

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 178

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 178

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 179

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 179
gguggacuuc ucucaauuu 19
<210> 180
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 180
gugguggacu ucucucauuu u 21
<210> 181
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 181
gguggacuuc ucucaauuu 19
<210> 182
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 182
gugguggacu ucucucauuu u 21
<210> 183
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 183

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 184

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 184

uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 185

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 186

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 186

gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 187

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 188

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 188

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 189

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 190

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 191

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 191

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 192

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 192

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 193

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 193

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 194

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 194

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 195

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 195

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 196

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 196

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 197

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 197

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 198

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 198

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 199

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 199

gugguggact tcucucaauu u

21

<210> 200

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 200

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 201

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 201

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 202

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 202

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 203

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 203

gugguggacu tcucucaauu u

21

<210> 204

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 204

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 205

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 205

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 206

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 206

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 207

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 207

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 208

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 208

gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 209

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 210

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 210

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 211

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 211

gugguggacu tcucucaauu u

21

<210> 212

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 212

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 213

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 213

gguggacuuc ucucaauuu

19

<210> 214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 214

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 215

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 215

gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 216

guugacaaaa auccucacaa u 21

<210> 217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 217

uguugacaaa aauccucaca a 21

<210> 218

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 218

gguggacuuc ucucauuuu a 21

<210> 219

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 219

ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 220

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 220

ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 221

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 221

acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 222

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 222

ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 223

augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 224

ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 225

gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 226

ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 227

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 227

cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 228

uuuuucuugu ugacaaaaau a 21

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 229

aucuucuugu ugguucuucu a 21
 <210> 230
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 230
 guuuuucuug uugacaaaaa u 21
 <210> 231
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 231
 cugccuaauc aucucuuguu a 21
 <210> 232
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 232
 uccucacaau accacagagu a 21
 <210> 233
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 233

cuuguugaca aaaauccuca a

21

<210> 234

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 234

gcaacuuuuu caccucugcc u

21

<210> 235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 235

gggaacaaga gcuacagcau a

21

<210> 236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 236

cgugguggac uucucucaau u

21

<210> 237

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 237

cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 238

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 238

guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 239

uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 240

uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 241

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 241

uauauggaug augugguauu a 21

<210> 242

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 242

uucauccugc ugcuaugccu c 21

<210> 243

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 243

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 244

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 244

uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 245

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 245

aagccuccaa gcugugccuu a 21

<210> 246

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 246

ccucuucauc cugcugcuau a 21

<210> 247

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 247

ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 248

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 248

caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 249

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 249

ccgucugugc cuucaucau a 21

<210> 250

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 250

ccucaucuuc uuguugguuc u 21

<210> 251

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 251

ccaccaaag cccuauuu a 21

<210> 252

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 252

gcuccucugc cgauccauu u 21

<210> 253

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 253

guugacaaa auccucaca u 21

<210> 254

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 254

uguugacaaa aauccucaca a 21

<210> 255

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 255

gguggacuuc ucucauuuu a

21

<210> 256

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 256

ucuuuuggag uguggauucg a

21

<210> 257

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 257

ucuuuuggag uguggauucg a

21

<210> 258

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 258

acuguucaag ccuccaagcu a

21

<210> 259

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 259

ucugccgauc cauacugcgg a

21

<210> 260

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 260

aguuauaugg augauguggu a

21

<210> 261

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 261

augugucugc ggcguuuuau a

21

<210> 262

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 262

ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 263

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 263

gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 264

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 264

ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 265

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 265

cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 266

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 266

aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 267

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 267

uucucucaau uuucuagggg a 21

<210> 268

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 268

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 269

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 269

gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 270

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 270

guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 271

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 271

cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 272

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 272

uccucacaau accacagagu a 21

<210> 273

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 273

cuuguugaca aaaauccuca a 21

<210> 274

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 274

gugguggacu ucucucauu u 21

<210> 275

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 275

gcaacuuuuu caccucugcc u 21

<210> 276

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 276

gggaacaaga gcuacagcau a 21

<210> 277

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 277

ucaucuucuu guugguucuu a

21

<210> 278

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 278

cugcugcuau gccucaucuu a

21

<210> 279

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 279

guuggaugug ucugcggcgu u

21

<210> 280

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 280

uucauccugc ugcuaugccu a

21

<210> 281

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 281

uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 282

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 282

ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 283

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 283

uauauggaug augugguauu a 21

<210> 284

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 284

uucauccugc ugcuauGCCU c 21

<210> 285

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 285

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 286

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 286

uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 287

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 287

ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 288

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 288

ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 289

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 289

aagccuccaa gcugugccuu a 21

<210> 290

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 290

ccucuucauc cugcugcuau a 21

<210> 291

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 291

ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 292

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 292

caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 293

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 293

ccgucugugc cuucaucau a 21

<210> 294

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 294

ccucaucuuc uuguugguuc u 21

<210> 295

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 295

ccaccaaag cccuauuu a 21

<210> 296

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 296

gcuccucugc cgaucuuac u 21

<210> 297

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 297

acucguggug tacuucuc a 21

<210> 298

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 298

acucguggug gacuucuc a 21

<210> 299

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 299

acucguggug gacuucuc a

21

<210> 300

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 300

acucguggug gacuucac a

21

<210> 301

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 301

acucguggtg tacuucac a

21

<210> 302

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 302

acucguggug tacuucacuc a 21

<210> 303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 303

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 304

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 304

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 305

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 305
acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 306
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 306
acucguggug gacuucucuc a 21
<210> 307
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 307
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 308
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 308

acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 309

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 309

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 310

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 310

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 311

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 311

acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 312

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 312

acucguggug gacuucacuc a

21

<210> 313

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 313

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 314

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 314

acucguggtg gacuuctcuc a

21

<210> 315

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 315

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 316

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 316

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 317

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 317

acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 318

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 318
acucguggtg gacuuctcuc a 21
<210> 319
<211> 20
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 319
acucguggug gacuuccuca 20
<210> 320
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 320
acucguggug gacuuctcuc a 21
<210> 321
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 321

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 322

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 322

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 323

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 323

acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 324

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 324
acucguggug gacuucacuc a 21
<210> 325
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 325
acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 326
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 326
acucguggug gacuucucuc a 21
<210> 327
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 327

acucguggug gacuutcuc a

21

<210> 328

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 328

acucguggug gacuucacuc a

21

<210> 329

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 329

acucguggtg tacuucacuc a

21

<210> 330

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 330

acucguggug gacuuccuc a 21

<210> 331

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 331

acucguggug gacuucuc a 21

<210> 332

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 332

acucguggug gacuucuc a 21

<210> 333

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 333

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 334

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 334

acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 335

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 335

acucguggug gacuucgcuc a 21

<210> 336

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 336

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 337

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 337

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 338

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 338

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 339

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 339

acucguggtg gacuucacuc a

21

<210> 340

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 340

aguuauaugg augauguggu a 21

<210> 341

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 341

ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 342

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 342

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 343

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 343

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 344

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 344
acucguggug gacuuctcuc a 21
<210> 345
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 345
acucguggug gacuucucuc a 21
<210> 346
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 346
ucguggugga cuucucuca 19
<210> 347
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 347

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 348

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 348

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 349

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 349

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 350

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 350

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 351

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 351

gugguggacu ucucua

17

<210> 352

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 352

acucguggug gacuucuc a

21

<210> 353

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 353

ucguggugga cuucucacau u

21

<210> 354

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 354

acucguggug gacuucuc a

21

<210> 355

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 355
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 356
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 356
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 357
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 357
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 358
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 358

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 359

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 359

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 360

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 360

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 361

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 361

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 362

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 362

uauuuuccuag gguacaa

17

<210> 363

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 363

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 364

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 364

ucguggugga cuucucuca

19

<210> 365

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 365

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 366

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 366

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 367

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 367

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 368

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 368

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 369

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 369

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 370

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 370

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 371

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 371

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 372

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 372

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 373

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 373

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 374

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 374

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 375

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 375

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 376

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 376

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 377

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 377

acucguggug gacuucuc a

21

<210> 378

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 378

acucguggug gacuuctc a

21

<210> 379

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 379

acucguggug gacuucuc a

21

<210> 380

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 380

acucguggug gacuuctcuc a

21

<210> 381

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 381

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 382

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 382

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 383

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 383

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 384

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 384

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 385

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 386

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 386

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 387

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 388

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 388

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 389

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 390

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 390

uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 391

gugguggacu ucucucauu u 21

<210> 392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 392

gguggacuuc ucucaauuuu u 21

<210> 393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 393

gugguggacu ucucucauu u 21

<210> 394

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 394

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 395

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 395

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 396

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 396

gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 397

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 398

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 398

gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 399

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 399

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 400

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 400

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 401

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 401
uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 402
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 402
gugguggacu ucucucauu u 21

<210> 403
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 403
gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 404
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 404
gugguggacu ucucucauu u 21

<210> 405
<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 405
 gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 406
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 406
 gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 407
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 407
 gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 408
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 408

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 409

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 409

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 410

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 410

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 411

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 411

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 412

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 413

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 413

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 414

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 415

gugguggact tcucucaauu u 21

<210> 416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 416

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 417

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 417

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 418

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 418

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 419

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 419

gugguggacu tcucucaauu u

21

<210> 420

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 420

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 421

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 421

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 422

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 422

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 423

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 423

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 424

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 424

gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 425

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 425

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 426

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 426

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 427

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 427

gugguggacu tcucucaauu u

21

<210> 428

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 428

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 429

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 429

gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 430

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 430

gugguggacu ucucucauu u 21

<210> 431

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 431

gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 432

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 432

guugacaaaa auccucacaa u 21

<210> 433

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 433

uguugacaaa aauccucaca a 21

<210> 434

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 434

gguggacuuc ucucauuuu a 21

<210> 435

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 435

ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 436

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 436

ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 437

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 437

acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 438

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 438

ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 439

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 439

augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 440

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 440

ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 441

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 441

gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 442

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 442

ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 443

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 443

cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 444

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 444

uuuuucuugu ugacaaaaau a

21

<210> 445

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 445

aucuucuugu ugguucuucu a

21

<210> 446

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 446

guuuuucuug uugacaaaaa u

21

<210> 447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 447

cugccuaauc aucucuuguu a

21

<210> 448

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 448

uccucacaa accacagagu a

21

<210> 449

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 449

cuuguugaca aaaauccuca a

21

<210> 450

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 450

gcaacuuuuu caccucugcc u

21

<210> 451

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 451

gggaacaaga gcuacagcau a 21

<210> 452

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 452

cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 453

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 453

cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 454

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 454

guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 455

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 455

uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 456

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 456

uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 457

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 457

uauauggaug augugguauu a 21

<210> 458

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 458

uucauccugc ugcuaugccu c 21

<210> 459
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 459
 gugcacuucg cuucaccucu a 21
 <210> 460
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 460
 uugacaaaaa uccucacaau a 21
 <210> 461
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 461
 aagccuccaa gcugugccuu a 21
 <210> 462
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 462

ccucuucauc cugcugcuau a 21

<210> 463

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 463

ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 464

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 464

caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 465

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 465

ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 466

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 466

ccucaucuuc uuguugguuc u

21

<210> 467

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 467

ccaccaaauug ccccuauuu a

21

<210> 468

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 468

gcuccucugc cgauccauac u

21

<210> 469

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 469

guugacaaaa auccucacaa u

21

<210> 470

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 470

uguugacaaa aauccucaca a

21

<210> 471

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 471

gguggacuuc ucucaauuuu a

21

<210> 472

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 472

ucuuuuggag uguggauucg a

21

<210> 473

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 473

ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 474

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 474

acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 475

ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 476

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 476

aguuauaugg augauguggu a 21

<210> 477

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 477

augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 478

ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 479

gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 480

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 480

ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 481
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 481
 cugccgaucc auacugcgga a 21
 <210> 482
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 482
 aucuucuugu ugguucuucu a 21
 <210> 483
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 483
 uucucucaau uuucuagggg a 21
 <210> 484
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 484

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 485

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 485

gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 486

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 486

guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 487

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 487

cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 488

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 488

uccucacaau accacagagu a

21

<210> 489

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 489

cuuguugaca aaaauccuca a

21

<210> 490

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 490

gugguggacu ucucucauu u

21

<210> 491

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 491

gcaacuuuuu caccucugcc u

21

<210> 492

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 492

gggaacaaga gcuacagcau a

21

<210> 493

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 493

ucaucuucuu guugguucuu a

21

<210> 494

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 494

cugcugcuau gccucaucuu a

21

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 495

guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 496

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 496

uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 497

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 497

uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 498

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 498

ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 499

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 499

uauauggaug augugguauu a 21

<210> 500

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 500

uucauccugc ugcuaugccu c 21

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 501

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 502

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 502

uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 503
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 503
 ccaaguguuu gcugacgcaa a 21
 <210> 504
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 504
 ccaaguguuu gcugacgcaa a 21
 <210> 505
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 505
 aagccuccaa gcugugccuu a 21
 <210> 506
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 506

ccucuucauc cugcugcuau a 21

<210> 507

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 507

ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 508

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 508

caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 509

ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 510

ccucaucuuc uuguugguuc u

21

<210> 511

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 511

ccaccaaauug ccccuauuu a

21

<210> 512

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 512

gcuccucugc cgauccauac u

21

<210> 513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 513

acucguggug tacuucucuc a 21

<210> 514

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 514

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 515

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 515

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 516

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 516

acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 517

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 517

acucguggtg tacuucacuc a

21

<210> 518

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 518

acucguggug tacuucacuc a

21

<210> 519

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 519

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 520

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 520
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 521
 <211> 21
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 521
 acucguggtg gacuuctcuc a 21
 <210> 522
 <211> 21
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 522

acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 523
 <211> 21
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 523

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 524

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 524

acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 525

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 525

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 526

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 526

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 527

acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 528

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 528

acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 529

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 529

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 530

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 530

acucguggtg gacuuctcuc a

21

<210> 531

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 531

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 532

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 532

acucguggug gacuuctcuc a

21

<210> 533

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 533

acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 534

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 534

acucguggtg gacuuctcuc a 21

<210> 535

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 535

acucguggug gacuuccuca 20

<210> 536

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 536

acucguggug gacuuctcuc a

21

<210> 537

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 537

acucguggug gacuuctcuc a

21

<210> 538

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 538

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 539

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 539

acucguggtg gacuucacuc a

21

<210> 540

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 540

acucguggug gacuucacuc a

21

<210> 541

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 541

acucguggtg gacuucacuc a

21

<210> 542

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 542

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 543

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 543

acucguggug gacuuctcuc a

21

<210> 544

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 544

acucguggug gacuucacuc a

21

<210> 545

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 545

acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 546

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 546

acucguggug gacuuccuc a 21

<210> 547

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 547

acucguggug gacuucuc a 21

<210> 548

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 548

acucguggug gacuucuc a 21

<210> 549
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 549
 acucguggug gacuuctcuc a 21
 <210> 550
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 550
 acucguggtg gacuuctcuc a 21
 <210> 551
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 551
 acucguggug gacuucgcuc a 21

<210> 552
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 552
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 553
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 553
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 554
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 554
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 555
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 555

acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 556

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 556

uaccacauca uccauauaac uga 23

<210> 557

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 557

uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 558

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 558

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 559
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 559
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 560
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 560

 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 561
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 561
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 562
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 562

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 563

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 563

ugagagaagu ccaccacgag u

21

<210> 564

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 564

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 565

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 565

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 566

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 566

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 567

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 568

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 568

ugagagaagu ccaccacga

19

<210> 569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 569

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 570

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 570

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 571
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 571

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 572
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 572

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 573
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 573
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 574
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 574
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 575
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 575
 ugagagaagu ccaccacgau u 21
 <210> 576
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 576
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 577
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 577

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 578

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 578

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 579

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 579

ugagagaagu ccaccacga 19

<210> 580

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 580

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 581

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 581

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 582

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 582

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 583

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 583

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 584

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 584

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 585

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 585

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 586

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 586

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 587

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 587

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 588

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 588

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 589

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 589

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 590

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 590

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 591

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 591

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 592

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 592

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 593
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 593

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 594
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 594

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 595
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 595

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 596

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 596

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 597

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 597

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 598

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 598

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 599

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 599

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 600

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 600

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 601

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 601

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 602

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 602
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 603
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 603
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 604
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 604
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 605
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 605
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 606
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 606

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 607

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 607

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 608

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 608

aaaauugagag aaguccacc 19

<210> 609

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 609

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 610

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 610

aaaauugagag aaguccaccu u

21

<210> 611

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 611

aaaauugagag aaguccacca cga

23

<210> 612

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 612

aaaauugagag aaguccacca cga

23

<210> 613

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 613

aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 614
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 614
 aaauugagag aaguccacca c 21
 <210> 615
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 615
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 616
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 616
 aaauugagag aaguccaccu u 21
 <210> 617
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 617

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 618

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 618

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 619

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 619

aaaauugagag aaguccacc 19

<210> 620

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 620

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 621

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 621

aaaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 622

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 622

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 623

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 624

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 624

aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 625
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 625
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 626
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 626
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 627
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 627
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 628
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 628

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 629

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 629

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 630

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 630

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 631

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 631

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 632

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 632

aaaauugagag aaguccacca cga

23

<210> 633

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 633

aaaauugagag aaguccacca cga

23

<210> 634

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 634

aaaauugagag aagtccacca cga

23

<210> 635

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 635

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 636

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 636

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 637

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 637

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 638

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 638

aaaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 639
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 639
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 640
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 640
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 641
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 641
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 642
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 642

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 643

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 643

aaaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 644

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 644

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 645

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 645

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 646
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 646
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 647
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 647
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 648
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 648
 aaauugagag aaguccacca c 21
 <210> 649
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 649

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 650

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 650

cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 651

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 651

auugugagga uuuuugucac caa 23

<210> 652

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 652

uugugaggau uuuuugucac aag 23

<210> 653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 653

uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 654

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 654

ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 655

ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 656

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 656

uagcuuggag gcuugaaca gac 23

<210> 657

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 657

uccgcaguau ggaucggcag agg

23

<210> 658

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 658

uauaaaacgc cgcagacaca ucc

23

<210> 659

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 659

uauagagaagg cacagacggg gag

23

<210> 660

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 660
 augaacaaga gaugauuagc gag 23
 <210> 661
 <211> 23
 <212> RNA

 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 661
 gaaguccacc acgagucuag acu 23
 <210> 662
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 662
 uuccgcagua uggaucggca gag 23
 <210> 663
 <211> 23
 <212> RNA

 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 663
 uauuuuuguc aacaagaaaa acc 23
 <210> 664
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 664

uagaagaacc aacaagaaga uga 23

<210> 665

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 665

auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 666

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 666

uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 667

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 667

uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 668

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 668

uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 669

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 669

aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 670

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 670

uauugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 671

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 671
aaugagaga aguccaccag cag 23
<210> 672
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 672
uaagaugagg cauagcagca gga 23
<210> 673
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 673
aacgccgcag acacauccaa cga 23
<210> 674
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 674
uaggcauagc agcaggauga aga 23
<210> 675
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 675

uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23

<210> 676

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 676

uaauaccaca ucauccauau aac 23

<210> 677

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 677

gaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 678

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 678

uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 679

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 679

uauugugagg auuuuuguca aca

23

<210> 680

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 680

uaaggcacag cuuggaggcu uga

23

<210> 681

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 681

uauagcagca ggaugaagag gaa

23

<210> 682

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 682

aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 683

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 683

agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 684

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 684

uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 685

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 685

agaaccaaca agaagaugag gca 23

<210> 686

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 686

uaagauaggg gcuuuuggug guc 23

<210> 687

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 687

aguauggauc ggcagaggag cca 23

<210> 688

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 688

auugugagga uuuuugucac caa 23

<210> 689

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 689

uugugaggau uuuugucac aag 23

<210> 690

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 690

uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 691

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 691

ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 692

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 692

ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 693

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 693

uagcuuggag gcuugaacaa gac 23

<210> 694

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 694

uccgcaguau ggaucggcag agg 23

<210> 695

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 695

uaccacauca uccauuaaac uga 23

<210> 696

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 696

uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 697

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 697

uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 698

augaacaaga gaugauuagc gag 23

<210> 699

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 699

gaaguccacc acgagucuag acu 23

<210> 700

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 700

uuccgcagua uggaucggca gag 23

<210> 701

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 701

uagaagaacc aacaagaaga uga

23

<210> 702

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 702

uccccuagaa aaugagaga agu

23

<210> 703

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 703

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 704

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 704

cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 705

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 705

auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 706

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 706

uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 707

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 707

uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 708

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 708

uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 709

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 709

aaaauagagag aaguccacca cga 23

<210> 710

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 710

aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 711

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 711

uauugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 712

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 712

uaagaaccaa caagaagaug agg

23

<210> 713

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 713

uaagaugagg cauagcagca gga

23

<210> 714

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 714

aacgccgcag acacauccea cga

23

<210> 715

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 715

uaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 716

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 716

uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23

<210> 717

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 717

uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 718

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 718

uaauaccaca ucauccauau aac 23

<210> 719

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 719

gaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 720

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 720

uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 721

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 721

uauugugagg auuuuuguca aca 23

<210> 722

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 722

uuugcgucag caaacacuug gca 23

<210> 723

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 723

uuugcgucag caaacacuug gca

23

<210> 724

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 724

uaaggcacag cuuggaggu uga

23

<210> 725

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 725

uauagcagca ggaugaagag gaa

23

<210> 726

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 726

aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 727

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 727

agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 728

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 728

uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 729

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 729

agaaccaaca agaagaugag gca 23

<210> 730

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 730
uaagauaggg gcuuuuggug guc 23
<210> 731
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 731
aguauggauc ggcagaggag cca 23
<210> 732
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 732
ugagagaagu ccaccagag ucu 23
<210> 733
<211> 23
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 733

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 734

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 734

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 735

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 735

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 736

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 736

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 737

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 737

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 738

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 738

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 739

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 739

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 740

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 740
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
<210> 741
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 741
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
<210> 742
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 742
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
<210> 743
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 743

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 744

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 744

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 745

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 745

ugagagaagt ccaccacgag ucu

23

<210> 746

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 746

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 747

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 747

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 748

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 748

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 749

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 749

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 750

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 750

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 751

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 751

ugagagaagt ccaccacgag ucu

23

<210> 752

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 752

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 753

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 753

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 754

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 754

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 755

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 755

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 756

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 756

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 757

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 757

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 758

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 758

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 759

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 759
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 760
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 760
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 761
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 761
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 762
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 762

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 763

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 763

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 764

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 764

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 765

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 765

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 766

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 766

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 767

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 767

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 768

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 768
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
<210> 769
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 769
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
<210> 770
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 770
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
<210> 771
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 771

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 772

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 772

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 773

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 773

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 774

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 774

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 775

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 775

uaccacauca uccauuaaac uga 23

<210> 776

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 776

uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 777

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 777

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 778

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 778

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 779

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 779

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 780

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 780

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 781

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 781

ugagagaagu ccaccacgag u

21

<210> 782

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 782

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 783

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 783

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 784

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 784

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 785

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 785

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 786

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 786

ugagagaagu ccaccacga 19

<210> 787

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 787

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 788

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 788

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 789

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 789

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 790

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 790

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 791

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 791

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 792

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 792

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 793
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 793
 ugagagaagu ccaccacgau u 21
 <210> 794
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 794
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 795
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 795
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 796
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 796

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 797

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 797

ugagagaagu ccaccacga 19

<210> 798

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 798

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 799

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 799

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 800

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 800

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 801

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 801

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 802

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 802

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 803

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 803

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 804

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 804

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 805

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 805

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 806

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 806

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 807

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 807

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 808

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 808

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 809

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 810

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 810

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 811

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 811

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 812

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 812

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 813

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 813

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 814

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 814

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 815

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 815

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 816

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 816

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 817

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 817

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 818

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 818

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 819

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 819

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 820

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 820

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 821

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 821

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 822

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 822

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 823

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 823

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 824

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 824

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 825

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 825
 aaauugagag aaguccacc 19

<210> 826
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 826
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 827
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 827
 aaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 828
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 828
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 829
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 829

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 830

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 830

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 831

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 831

aaaauugagag aaguccacca c 21

<210> 832

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 832

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 833

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 833
 aaaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 834
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 834
 aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 835
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 835
 aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 836
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 836	
aaaauugagag aaguccacc	19
<210> 837	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 837	
aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 838	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 838	
aaaauugagag aaguccaccu u	21
<210> 839	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 839	
aaaauugagag aaguccacca cga	23
<210> 840	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 840

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 841

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 841

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 842

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 842

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 843

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 843

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 844

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 844

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 845

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 845

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 846

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 846

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 847

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 847

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 848

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 848

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 849

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 849

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 850

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 850

aaaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 851

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 851

aaaauugagag aaguccacca cga

23

<210> 852

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 852

aaaauugagag aaguccacca cga

23

<210> 853

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 853

aaaauugagag aaguccacca cga

23

<210> 854

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 854

aaaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 855

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 855

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 856

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 856

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 857

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 857

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 858

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 858

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 859

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 859

aaaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 860

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 860

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 861

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 861

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 862

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 862

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 863

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 863

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 864

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 864

aaaauugagag aaguccacca c 21

<210> 865

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 865

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 866

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 866

cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 867

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 867

auugugagga uuuuugucac caa 23

<210> 868

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 868

uugugaggau uuugucaac aag 23

<210> 869

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 869

uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 870

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 870

ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 871

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 871

ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 872

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 872

uagcuuggag gcuugaacaa gac 23

<210> 873

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 873

uccgcaguau ggaucggcag agg 23

<210> 874

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 874

uauaaaacgc cgacagacaca ucc 23

<210> 875

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 875

uaugagaagg cacagacggg gag 23

<210> 876

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 876

augaacaaga gaugauuagc gag

23

<210> 877

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 877

gaaguccacc acgagucuag acu

23

<210> 878

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 878

uuccgcagua uggaucggca gag

23

<210> 879

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 879

uaauuuuguc aacaagaaaa acc

23

<210> 880
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 880

uagaagaacc aacaagaaga uga 23

<210> 881
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 881

auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 882
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 882

uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 883
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 883

uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 884

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 884

uugaggauuu uugucaaca gaa 23

<210> 885

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 885

aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 886

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 886

uaugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 887

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 887

aaauagagaga aguccaccag cag 23

<210> 888

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 888

uaagaugagg cauagcagca gga 23

<210> 889

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 889

aacgccgcag acacauccaa cga 23

<210> 890

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 890

uaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 891
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 891
 uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23
 <210> 892
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 892
 uauuaccaca ucauccauau aac 23
 <210> 893
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 893
 gaggcauagc agcaggauga aga 23
 <210> 894
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 894

uagaggugaa gcgaagugca cac

23

<210> 895

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 895

uauugugagg auuuuuguca aca

23

<210> 896

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 896

uaaggcacag cuuggaggcu uga

23

<210> 897

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 897

uauagcagca ggaugaagag gaa

23

<210> 898

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 898

aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 899

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 899

agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 900

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 900

uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 901

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 901

agaaccaaca agaagaugag gca 23

<210> 902

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 902

uaagauaggg gcuuuuggug guc 23

<210> 903
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 903

aguauggauc ggcagaggag cca 23

<210> 904
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 904

auugugagga uuuuugucaa caa 23

<210> 905
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 905
uugugaggau uuuugucaac aag 23
<210> 906
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 906

uaaaauugag agaaguccac cac 23
<210> 907
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 907

ucgaauccac acuccaaaag aca 23
<210> 908
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 908

ucgaauccac acuccaaaag aca 23
<210> 909
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 909

uagcuuggag gcuugaacaa gac 23

<210> 910

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 910

uccgcaguau ggaucggcag agg 23

<210> 911

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 911

uaccacauca uccauauaac uga 23

<210> 912

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 912

uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 913

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 913
 uaugagaagg cacagacggg gag 23
 <210> 914
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 914

 augaacaaga gaugauuagc gag 23
 <210> 915
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 915
 gaaguccacc acgagucuag acu 23
 <210> 916
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 916

uuccgcagua uggaucggca gag

23

<210> 917

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 917

uagaagaacc aacaagaaga uga

23

<210> 918

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 918

uccccuagaa aaugagaga agu

23

<210> 919

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 919

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 920

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 920

cagaggugaa gcgaagugca cac

23

<210> 921

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 921

auuuuuguca acaagaaaaa ccc

23

<210> 922

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 922

uaacaagaga ugauuaggca gag

23

<210> 923

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 923

uacucugugg uauugugagg auu

23

<210> 924

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 924

uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 925
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 925

aaaauagagag aaguccacca cga 23

<210> 926
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 926

aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 927
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 927
 uaugcuguag cucuuguucc caa 23
 <210> 928
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 928

 uaagaaccaa caagaagaug agg 23
 <210> 929
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 929
 uaagaugagg cauagcagca gga 23
 <210> 930
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 930

 aacgccgcag acacauccea cga 23
 <210> 931
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 931

uaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 932

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 932

uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23

<210> 933

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 933

uaaaacgccg cagacacauc cag 23

<210> 934

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 934

uaauaccaca ucauccauau aac 23

<210> 935

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 935

gaggcauagc agcaggauga aga 23

<210> 936

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 936

uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 937

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 937

uauugugagg auuuuuguca aca 23

<210> 938

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 938

uuugcgucag caaacacuug gca

23

<210> 939

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 939

uuugcgucag caaacacuug gca

23

<210> 940

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 940

uaaggcacag cuuggaggcu uga

23

<210> 941

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 941

uauagcagca ggaugaagag gaa

23

<210> 942

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 942

aagaugaggc auagcagcag gau

23

<210> 943

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 943

agaagaacca acaagaagau gag

23

<210> 944

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 944

uagaugagaa ggcacagacg ggg

23

<210> 945

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 945

agaaccaaca agaagaugag gca

23

<210> 946

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 946

uaagauaggg gcuuuuggug guc 23

<210> 947
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 947

aguauggauc ggcagaggag cca 23

<210> 948
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 948

ugagagaagu ccaccagag ucu 23

<210> 949
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 949

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 950

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 950

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 951

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 951

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 952

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 952
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 953
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 953
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 954
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 954
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 955
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 955
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 956

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 956

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 957

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 957

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 958

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 958

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 959

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 959

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 960

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 960

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 961

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 961

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 962

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 962
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
 <210> 963
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 963
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
 <210> 964
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 964
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 965
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 965

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 966

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 966

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 967

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 967

ugagagaagt ccaccacgag ucu

23

<210> 968

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 968

ugagagaagt ccaccacgag ucu

23

<210> 969

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 969

ugagagaagt ccaccacgag ucu

23

<210> 970

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 970

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 971

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 971

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 972

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 972

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 973

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 973

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 974

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 974

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 975

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 975

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 976

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 976

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 977

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 977

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 978

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 978

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 979

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 979

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 980

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221>

> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 980

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 981

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 981

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 982

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 982

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 983

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 983

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 984

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 984

ugagagaagt ccaccacgag ucu

23

<210> 985

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 985

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 986

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 986

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 987

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 987
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
<210> 988
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221>
> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 988
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
<210> 989
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 989
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 990
<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 990
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 991
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 991
 aguuauaugg augauguggu a 21

 <210> 992
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 992
 ggaugugucu gcggcguuuu a 21
 <210> 993
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 993

nacucguggu ggacuucucu ca

22

<210> 994

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 994

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 995

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 995

acucguggug gacuuctcuc a

21

<210> 996

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 996

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 997

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 997

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 998

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 998

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 999

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 999

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1000

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1000
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1001
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1001
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1002
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1002
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1003
 <211> 17
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1003
 gugguggacu ucucuca 17

<210> 1004
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1004
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1005
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
 <220><221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
 <400> 1005
 nucguggugg acuucucuca uun 23

<210> 1006
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1006
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1007

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1007

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1008

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1008

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1009

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1009

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1010

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 1010

nucguggugg acuucucuca n 21

<210> 1011

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1011

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1012

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1012

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1013

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1013

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1014

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1014

uauuuccuag gguacaa 17

<210> 1015

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1015

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1016

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 1016
nucguggugg acuucucuca n 21

<210> 1017
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1017
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1018
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1018
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1019
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1019
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1020
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1020
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1021
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1021
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1022
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1022
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1023
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1023
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 1024

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1024
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1025
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1025
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1026
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1026
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1027
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1027
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1028
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1028
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1029
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1029
acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1030
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1030
acucguggug gacuucucuc a 21
<210> 1031

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1031

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 1032

<211> 21

<212>

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1032

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1033

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1033

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 1034

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1034

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1035

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1035

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1036

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1036

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 1037

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1037

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1038

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1038

acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 1039

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1039

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1040

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1040

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1041

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1041

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1042

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1042

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1043

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1043

uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 1044

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1044

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 1045

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<220><221> modified_base

<222> (23)..(23)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 1045

ngguggacuu cucucaauuu uun

23

<210> 1046

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1046

gugguggacu ucucucaauu u

21

<210> 1047

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1047
gugguggacu ucucucaauu u 21
<210> 1048
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1048
gugguggacu ucucucaauu u 21
<210> 1049
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1049
gguggacuuc ucucaauuu 19
<210> 1050
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1050
gugguggacu ucucucaauu u 21
<210> 1051
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223>

> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 1051

ngguggacuu cucucaauuu n 21

<210> 1052

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1052

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1053

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1053

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1054

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1054

uggacuucuc ucaauuu 17

<210> 1055

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1055

gugguggacu ucucucauu u 21

<210> 1056

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 1056

ngguggacuu cucucaauuu n 21

<210> 1057

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1057

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1058

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1058

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1059

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1059

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1060

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1060

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1061

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1061

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1062

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1062

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1063

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1063

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1064

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1064
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1065
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1065
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1066
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1066
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1067
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1067
gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1068
<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1068
 gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1069
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1069
 gugguggact tcucucaauu u 21

<210> 1070
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
 <400> 1070
 ngugguggac uucucucaau uu 22
 <210> 1071
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1071

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1072

<211> 21

<212> RNA

<213>

Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1072

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1073

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1073

gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 1074

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1074

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1075

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1075

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1076

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1076

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1077

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1077

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1078

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1078

gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 1079

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1079

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1080

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1080

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1081

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1081

gugguggacu tcucucaauu u 21

<210> 1082

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1082

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1083

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1083

gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 1084

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1084

gugguggacu ucucucauu u 21

<210> 1085

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1085

gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 1086

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1086

guugacaaaa auccucaca u 21

<210> 1087

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1087

uguugacaaa aaucucaca a 21

<210> 1088

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1088
gguggacuuc ucucauuuu a 21

<210> 1089
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1089
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 1090
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1090
ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 1091
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1091
acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 1092
<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1092
 ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 1093
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1093
 augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 1094
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1094
 ccccgucugu gccuucucu a 21

<210> 1095
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1095

gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 1096

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1096

ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 1097

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1097

cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 1098

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1098

uuuuucuugu ugacaaaaau a 21

<210> 1099

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1099

aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 1100

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1100

guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 1101

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1101

cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 1102

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1102

uccucacaau accacagagu a 21

<210> 1103

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1103
 cuuguugaca aaaauccuca a 21
 <210> 1104
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1104
 gcaacuuuuu caccucugcc u 21
 <210> 1105
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1105
 gggaacaaga gcuacagcau a 21
 <210> 1106
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1106

cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 1107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1107

cugcugcuau gccucaucuu a 21

<210> 1108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1108

guuggaugug ucugcggcgu u 21

<210> 1109

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1109

uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 1110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1110
uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 1111
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1111
uauauggaug augugguauu a 21

<210> 1112
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1112
uucauccugc ugcuaugccu c 21

<210> 1113
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1113
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1114
<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1114
 uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 1115
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1115
 aagccuccaa gcugugccuu a 21

<210> 1116
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1116
 ccucuaucau cugcugcuau a 21

<210> 1117
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1117

ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 1118

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1118

caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 1119

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1119

ccgucugugc cuucaucau a 21

<210> 1120

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1120

ccucaucuuc uuguugguuc u 21

<210> 1121

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1121

ccaccaaauug ccccuauuu a 21

<210> 1122

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1122

gcuccucugc cgauccauuac u 21

<210> 1123

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1123

guugacaaaa auccucacaa u 21

<210> 1124

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1124

uguugacaaa aauccucaca a 21

<210> 1125

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1125

gguggacuuc ucucauuuu a 21

<210> 1126

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1126

ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 1127

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1127

ucuuuuggag uguggauucg a 21

<210> 1128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1128

acuguucaag ccuccaagcu a 21

<210> 1129

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1129

ucugccgauc cauacugcgg a 21

<210> 1130

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1130

aguuauaugg augauguggu a 21

<210> 1131

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1131

augugucugc ggcguuuuau a 21

<210> 1132

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1132
ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 1133
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1133
gccuaaucau cucuuguuca u 21

<210> 1134
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1134
ucuagacucg ugguggacuu c 21

<210> 1135
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1135
cugccgaucc auacugcgga a 21

<210> 1136
<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1136
 aucuucuugu ugguucuucu a 21

<210> 1137
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1137
 uucucucaau uuucuagggg a 21

<210> 1138
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1138
 acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1139
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1139

gugcacuucg cuucaccucu g 21

<210> 1140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1140

guuuuucuug uugacaaaaa u 21

<210> 1141

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1141

cugccuaauc aucucuuguu a 21

<210> 1142

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1142

uccucacaau accacagagu a 21

<210> 1143

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1143

cuuguugaca aaaauccuca a 21

<210> 1144

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1144

gugguggacu ucucucauu u 21

<210> 1145

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1145

gcaacuuuuu caccucugcc u 21

<210> 1146

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1146

gggaacaaga gcuacagcau a 21

<210> 1147

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1147
 ucaucuucuu guugguucuu a 21
 <210> 1148
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1148
 cugcugcuau gccucaucuu a 21

 <210> 1149
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1149
 guuggaugug ucugcggcgu u 21
 <210> 1150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1150

uucauccugc ugcuaugccu a 21

<210> 1151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1151

uucuuguuga caaaaauccu a 21

<210> 1152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1152

ggaugugucu gcggcguuuu a 21

<210> 1153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1153

uauauggaug augugguauu a 21

<210> 1154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1154
uucauccugc ugcuavgccu c 21

<210> 1155
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1155
gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1156
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1156
uugacaaaaa uccucacaau a 21

<210> 1157
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1157
ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 1158
<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1158
 ccaaguguuu gcugacgcaa a 21

<210> 1159
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1159
 aagccuccaa gcugugccuu a 21

<210> 1160
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1160
 ccucuaucau cugcugcuau a 21

<210> 1161
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1161

ccugcugcua ugccucaucu u 21

<210> 1162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1162

caucuucuug uugguucuuc u 21

<210> 1163

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1163

ccgucugugc cuucaucu a 21

<210> 1164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1164

ccucaucuuc uuguugguuc u 21

<210> 1165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1165

ccaccaaag cccuauuu a 21

<210> 1166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1166

gcuccucugc cgaucuuu u 21

<210> 1167

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1167

acucguggug tacuucuc a 21

<210> 1168

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1168

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1169

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1169

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1170

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1170

acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 1171

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400>

> 1171

acucguggtg tacuucacuc a 21

<210> 1172

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1172

acucguggug tacuucacuc a 21

<210> 1173

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1173

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1174

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1174

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1175

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1175

acucguggtg gacuuctcuc a

21

<210> 1176

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1176

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 1177

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1177

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 1178
 <211> 21
 <212>
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1178
 acucguggtg tacuucacuc a 21
 <210> 1179
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

 <400> 1179
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 1180
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1180
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 1181
 <211> 21
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1181

acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 1182

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1182

acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 1183

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1183

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1184

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1184

acucguggtg gacuuctcuc a

21

<210> 1185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1185

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 1186

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1186

acucguggug gacuuctcuc a

21

<210> 1187

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1187

acucguggtg tacuucacuc a

21

<210> 1188

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1188

acucguggtg gacuuctcuc a

21

<210> 1189

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (17)..(17)
 <223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-4-methoxy-3-phosphate
 (abasic 2'-OMe furanose)
 <400> 1189
 acucguggug gacuucncuc a 21

<210> 1190
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1190
 acucguggug gacuuctcuc a 21

<210> 1191
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1191
 acucguggug gacuuctcuc a 21
 <210> 1192
 <211> 21

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400
 > 1192
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 1193
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1193
 acucguggtg gacuucacuc a 21
 <210> 1194
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1194

acucguggug gacuucacuc a 21

<210> 1195

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1195

acucguggtg gacuucacuc a 21

<210> 1196

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1196

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1197

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-4-methoxy-3-phosphate
(abasic 2'-OMe furanose)

<400> 1197

nacucguggu ggacuuctcu ca

22

<210> 1198

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1198

acucguggug gacuucacuc a

21

<210> 1199

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1199

acucguggtg tacuucacuc a

21

<210> 1200

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1200
 acucguggug gacuucccuc a 21
 <210> 1201
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1201
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 1202
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1202
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 1203
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-4-methoxy-3-phosphate
 (abasic 2'-OMe furanose)
 <400> 1203
 nacucguggu ggacuuctcu ca 22
 <210> 1204
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1204
 acucguggtg gacuuctcuc a 21
 <210> 1205
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1205
 acucguggug gacuucguc a 21

<210> 1206
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1206
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 1207
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1207
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 1208
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1208
 acucguggug gacuucucuc a 21
 <210> 1209
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1209

acucguggtg gacuucacuc a

21

<210> 1210

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1210

uaccacauca uccauuaaac uga

23

<210> 1211

<211> 23

<212>

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1211

uaaaacgccg cagacacauc cag

23

<210> 1212

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1212
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1213
 <211> 23

 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1213
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1214
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1214
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1215
 <211>
 > 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1215
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1216
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1216

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1217

ugagagaagu ccaccacgag u 21

<210> 1218

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1218

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1219

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1219

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1220

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1220
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1221

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1221
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1222

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1222
 ugagagaagu ccaccacga 19
 <210> 1223

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1223
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1224
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1224
 ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1225

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1225
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1226
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1226
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1227

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1227

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1228

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1228

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1229

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1230

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1230

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1231

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1231

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1232

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1232

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1233

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1233

ugagagaagu ccaccacga 19

<210> 1234

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1234

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1235

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1236

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1236

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1237

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1237

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1238

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1238

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1239

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1239

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1240

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1240

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1241

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1241

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1242

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1242
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1243

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1243
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1244

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1244
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1245

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1245

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1246

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1246

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1247

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1247

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1248

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1248

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1249

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1249

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1250

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1250

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1251

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1251

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1252

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1252

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1253

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1253

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1254

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1254

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1255

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1255

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1256

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1256

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 1257

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1257

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 1258

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1258

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 1259

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1259

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1260

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1260

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1261

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1261

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1262

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1262

aaaauugagag aaguccacc 19

<210> 1263

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1263
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1264
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1264
 aaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 1265
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1265
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1266
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1266
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1267
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1267
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1268
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1268
 aaauugagag aaguccacca c 21

<210> 1269
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1269
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1270
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1270

aaaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 1271

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1271

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1272

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1272

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1273

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1273

aaaauugagag aaguccacc 19

<210> 1274

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1274

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1275

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1275

aaaauugagag aaguccaccu u 21

<210> 1276

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1276

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1277

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1277

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1278
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1278
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 1279
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1279
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 1280
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1280
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 1281
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1281
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1282
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1282
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1283
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1283
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1284
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1284
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1285
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1285
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1286
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1286
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1287
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1287
 aaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1288
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1288
 aaauugagag aagtccacca cga 23
 <210> 1289
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1289
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 1290
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1290
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 1291
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1291
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 1292
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1292

aaaauugagag aagtccacca cga 23

<210> 1293

<211> 23

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1293

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1294

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1294

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1295

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1295
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 1296
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1296
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 1297
 <211>
 > 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1297
 aaauugagag aagtccacca cga 23
 <210> 1298
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1298
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 1299

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1299

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1300

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1300

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1301

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1301

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1302

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1302
 aaauugagag aaguccacca c 21
 <210> 1303
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1303
 aaauugagag aaguccacca cga 23
 <210> 1304
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1304
 cagaggugaa gcgaagugca cac 23
 <210> 1305
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1305
 auugugagga uuuuugucac caa 23
 <210> 1306
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1306

uugugaggau uuuugucaac aag

23

<210> 1307

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1307

uaaaauugag agaaguccac cac

23

<210> 1308

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1308

ucgaauccac acuccaaaag aca

23

<210> 1309

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1309

ucgaauccac acuccaaaag aca

23

<210> 1310

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1310

uagcuuggag gcuugaacaa gac

23

<210> 1311

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1311

uccgcaguau ggaucggcag agg

23

<210> 1312

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1312

uaaaaaacgc cgcagacaca ucc

23

<210> 1313

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1313

uaugagaagg cacagacggg gag 23
 <210> 1314
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

 <400> 1314
 augaacaaga gaugauuagc gag 23
 <210> 1315
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1315
 gaaguccacc acgagucuag acu 23
 <210> 1316
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

 <400> 1316
 uuccgcagua uggaucggca gag 23
 <210> 1317
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1317

uauuuuuguc aacaagaaaa acc 23

<210> 1318

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1318

uagaagaacc aacaagaaga uga 23

<210> 1319

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1319

auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 1320

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1320

uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 1321

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1321

uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 1322

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1322

uugaggauuu uugucaacaa gaa 23

<210> 1323

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1323

aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 1324

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1324

uaugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 1325

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1325

aaugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1326

uaagaugagg cauagcagca gga 23

<210> 1327

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1327

aacgccgcag acacaucac cga 23

<210> 1328

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1328

uaggcauagc agcaggauga aga

23

<210> 1329

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1329

uaggauuuuu gucaacaaga aaa

23

<210> 1330

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1330

uaauaccaca ucauccauau aac

23

<210> 1331

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1331

gaggcauagc agcaggauga aga

23

<210> 1332

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1332

uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1333

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1333

uauugugagg auuuuuguca aca 23

<210> 1334

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1334

uaaggcacag cuuggaggcu uga 23

<210> 1335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1335

uauagcagca ggaugaagag gaa 23

<210> 1336
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1336
 aagaugaggc auagcagcag gau 23
 <210> 1337
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1337
 agaagaacca acaagaagau gag 23
 <210> 1338
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1338
 uagaugagaa ggcacagacg ggg 23
 <210> 1339
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1339

agaaccaaca agaaugag gca 23

<210> 1340

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1340

uaagauaggg gcuuuggug guc 23

<210> 1341

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1341

aguauggauc ggcagaggag cca 23

<210> 1342

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1342

auugugagga uuuuugucac caa 23

<210> 1343

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1343

uugugaggau uuuugucaac aag 23

<210> 1344

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1344

uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1345

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1345

ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 1346

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1346

ucgaauccac acuccaaaag aca 23

<210> 1347
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1347
 uagcuuggag gcuugaacaa gac 23
 <210> 1348
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1348
 uccgcaguau ggaucggcag agg 23
 <210> 1349
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1349
 uaccacauca uccauauaac uga 23
 <210> 1350
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1350

uauaaaaacgc cgcagacaca ucc

23

<210> 1351

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1351

uauagagaagg cacagacggg gag

23

<210> 1352

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1352

augaacaaga gaugauuagc gag

23

<210> 1353

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1353

gaaguccacc acgagucuag acu

23

<210> 1354

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1354

uuccgcagua uggaucggca gag

23

<210> 1355

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1355

uagaagaacc aacaagaaga uga

23

<210> 1356

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1356

uccccuagaa aaugagaga agu

23

<210> 1357

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1357

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 1358
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1358
 cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1359
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1359
 auuuuuguca acaagaaaaa ccc 23

<210> 1360
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1360
 uaacaagaga ugauuaggca gag 23

<210> 1361
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1361

uacucugugg uauugugagg auu 23

<210> 1362

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1362

uugaggauuu uugucaaca gaa 23

<210> 1363

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1363

aaaauagagag aaguccacca cga 23

<210> 1364

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1364

aggcagaggu gaaaaaguug cau 23

<210> 1365

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1365

uaugcuguag cucuuguucc caa 23

<210> 1366

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1366

uaagaaccaa caagaagaug agg 23

<210> 1367

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1367

uaaugagg cauagcagca gga 23

<210> 1368

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1368

aacgccgcag acacaucuaa cga 23

<210> 1369
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1369
 uaggcauagc agcaggauga aga 23
 <210> 1370
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

 <400> 1370
 uaggauuuuu gucaacaaga aaa 23
 <210> 1371
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1371
 uaaaacgccg cagacacauc cag 23
 <210> 1372
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1372

uaauaccaca ucauccauau aac

23

<210> 1373

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1373

gaggcauagc agcaggauga aga

23

<210> 1374

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1374

uagaggugaa gcgaagugca cac

23

<210> 1375

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1375

uauugugagg auuuuuguca aca

23

<210> 1376

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1376

uuugcgucag caaacacuug gca 23

<210> 1377

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1377

uuugcgucag caaacacuug gca 23

<210> 1378

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1378

uaaggcacag cuuggaggcu uga 23

<210> 1379

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1379

uauagcagca ggaugaagag gaa 23

<210> 1380
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1380
 aagaugaggc auagcagcag gau 23

<210> 1381
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1381
 agaagaacca acaagaagau gag 23

<210> 1382
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1382
 uagaugagaa ggcacagacg ggg 23

<210> 1383
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1383

agaaccaaca agaagaugag gca 23

<210> 1384

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1384

uaagauaggg gcuuuggug guc 23

<210> 1385

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1385

aguauggauc ggcagaggag cca 23

<210> 1386

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1386

ugagagaagu ccaccagag ucu 23

<210> 1387

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1387

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1388

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1388

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1389

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1389

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1390

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1390

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1391

<211> 23

<212>

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1391

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1392

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1392

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23


```

<210> 1393
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1393
ugagagaagt ccaccacgag ucu                23
<210> 1394
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
        oligonucleotide"
<400> 1394
ugagagaagt ccaccacgag ucu                23
<210> 1395
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

```

oligonucleotide"

<400> 1395

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1396

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1396

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1397

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1397

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1398

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1398

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1399

<211> 23

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1399

ugagagaagt ccaccacgag ucu

23

<210> 1400

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1400

ugagagaagt ccaccacgag ucu

23

<210> 1401

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1401
ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1402
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1402
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1403
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1403
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1404
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1404
ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
<210> 1405

<211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1405
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
 <210> 1406
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400
 > 1406
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
 <210> 1407
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1407
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
 <210> 1408
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1408
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1409
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1409
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23
 <210> 1410
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1410
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
 <210> 1411

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1411

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1412

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1412

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1413

<211> 23

<212>

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1413

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1414

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1414

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1415

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1415

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1416

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1416

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1417

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1417

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1418

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1418

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1419

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1419

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1420

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1420

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1421

<211> 23

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1421

ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1422

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1422
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23

<210> 1423
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1423
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1424
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1424
 ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1425
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1425
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
 <210> 1426
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1426
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
 <210> 1427
 <211> 23
 <212>
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1427
 ugagagaagt ccaccacgag ucu 23
 <210> 1428
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1428

ugagagaagu ccaccacgag ucu 23

<210> 1429

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1429

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1430

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1430

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1431

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223

> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 1431

nucguggugg acuucucuca n 21

<210> 1432

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 1432

nacucguggu ggacuucucu ca 22

<210> 1433

<211

> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1433

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1434

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1434

ucguggugga cuucucuca

19

<210> 1435

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<220><221> modified_base

<222> (23)..(23)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 1435

nucguggugg acuucucuca uun

23

<210> 1436

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1436

acucguggug gacuucucuc a

21

<210> 1437

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1437

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1438

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1438

acucguggug gacuucucuc a 21

<210> 1439

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1439

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1440

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1440

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1441

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1441
gcacuuugcu ucaccucua 19
<210> 1442
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1442
gugcacuugc cuucaccucu g 21
<210> 1443
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1443
augugucugc ggcguuuuau a 21
<210> 1444
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1444
gugcacuugc cuucaccucu g 21
<210> 1445
<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1445

gcacuucgcu ucaccucua

19

<210> 1446

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1446

gguggacuuc ucucaauuu

19

<210> 1447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1447

cgugguggac uucucucaau u

21

<210> 1448

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1448

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1449

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1449

cgugguggac uucucucaau u 21

<210> 1450

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1450

gguggacuuc ucucaauuu 19

<210> 1451

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1451

gugguggacu ucucucaauu u 21

<210> 1452

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1452

uggugguctu cucuaauu 19

<210> 1453

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1453

gugguggacu ucucuauu u 21

<210> 1454

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1454

cguggugguc tucucuauu u 21

<210> 1455

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1455

gguggacuuc ucucuuuuu a

21

<210> 1456

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1456

gguggacuuc ucucuuuuu a

21

<210> 1457

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1457

uggacuactc ucauuuuu

19

<210> 1458

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1458

ugagagaagu ccaccacgau u

21

<210> 1459

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1459

ugagagaagu ccaccacgau u

21

<210> 1460

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1460

ugagagaagu ccaccacgau u

21

<210> 1461

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1461

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 1462

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1462

ugagagaagu ccaccacgau u

21

<210> 1463

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1463

ugagagaagu ccaccacgau u

21

<210> 1464

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1464

ugagagaagu ccaccacgau u

21

<210> 1465

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1465

ugagagaagu ccaccacgag ucu

23

<210> 1466
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1466
 ugagagaagu ccaccacgau u 21
 <210> 1467
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1467
 ugagagaagu ccaccacgag uuu 23
 <210> 1468
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1468
 uagaggugaa gcgaagugca cuu 23
 <210> 1469
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1469

uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1470

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1470

uagaggugaa gcgaagugca c 21

<210> 1471

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1471

cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1472

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1472

uauaaaacgc cgcagacaca ucc 23

<210> 1473

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1473

cagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1474

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1474

uagaggugaa gcgaagugcu u 21

<210> 1475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1475

aaaauagagag aaguccacca c 21

<210> 1476

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1476

aaauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1477

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1477

aaaauugagag aaguccacca cga 23

<210> 1478

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1478

aaauugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1479

aaaauugagag aaguccacca c 21

<210> 1480

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1480

aaaauugagag aaguccacca cga

23

<210> 1481

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1481

aaauugagaga aguccaccu u

21

<210> 1482

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1482

aaaauugagag aaguccacca cga

23

<210> 1483

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1483

aaugagaga aguccaccag cuu 23

<210> 1484

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1484

uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1485

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1485

uaaaauugag agaaguccac cac 23

<210> 1486

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1486

uaaaaauugag agaaguccau u 21

<210> 1487

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1487

acgaaggaag gccucgagt t 21

<210> 1488

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1488

cgaaggaagg cccucgagat t 21

<210> 1489

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1489

gaaggaaggc ccucgagaat t 21

<210> 1490

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1490

aggaaggccc ucgagaacat t 21

<210> 1491

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1491

ggaaggcccu cgagaacaat t 21

<210> 1492

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400>

> 1492

gaaggcccuc gagaacaagt t 21

<210> 1493

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1493

ggggugugaa ccccucgat t 21

<210> 1494

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1494

gggugugaac ccccucgaat t 21

<210> 1495
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1495
 ggugugaacc ccucgaagt t 21
 <210> 1496
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1496
 ugugaacccc cucgaaggut t 21
 <210> 1497
 <211> 21
 <212>
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1497

aaaaucccug gcuggggaat t 21

<210> 1498

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1498

aaucccuggc ugagggaacat t 21

<210> 1499

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1499

aucccgccu ggggaacat t 21

<210> 1500

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1500

aagagcgggu ucaccgacat t 21

<210> 1501

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1501

agagcggguu caccgacaat t 21

<210> 1502

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400>

> 1502

gagcggguuc accgacaagt t 21

<210> 1503

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1503

gcggguucac cgacaaggat t 21

<210> 1504

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1504

cgguucacc gacaaggagt t 21

<210> 1505

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1505

ggguucaccg acaaggagat t 21

<210> 1506
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1506
 gguucaccga caaggagagt t 21
 <210> 1507
 <211> 21
 <212>
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1507
 gggaggagacu ggacaucaagt t 21
 <210> 1508
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1508

ggguagagga aaggaagaat t 21

<210> 1509

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1509

gaggcgggac cacagaagat t 21

<210> 1510

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1510

acagaagaag gaaggcccut t 21

<210> 1511

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1511

gaagaagagg aacuccggat t 21

<210> 1512

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400>

> 1512

cagggaugac gacgaaagat t 21

<210> 1513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1513

gggaugacga cgaaagagat t 21

<210> 1514

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1514

ggaugacgac gaaagagaat t

21

<210> 1515

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1515

ccugggggug ugaaccaat t

21

<210> 1516

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1516

cugggggugu gaaccaaut t

21

<210> 1517

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1517

ccuuuucccg aacgggagat t

21

<210> 1518

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1518

gaacgggaga ggggaucgat t

21

<210> 1519

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"
 <400> 1519
 acgggagagg ggaucgacat t 21

<210> 1520
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1520
 agaggggauc gacaucgat t 21
 <210> 1521
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1521
 ggggaucgac auccgaggat t 21
 <210> 1522
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400>

> 1522

gggaucgaca uccgaggaat t 21

<210> 1523

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1523

acaucgcagg aaccagcat t 21

<210> 1524

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1524

ggaaccagc aguucccaut t 21

<210> 1525

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1525

cucgagggcc uuccuucgt t 21

<210> 1526

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1526

ucucgagggc cuuccuucgt t 21

<210> 1527

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1527

uucucgaggg ccuuccuuct t 21

<210> 1528

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1528

uguucucgag ggccuucct t

21

<210> 1529

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1529

uuguucucga gggccuucct t

21

<210> 1530

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1530

cuuguucucg agggccuuct t 21

<210> 1531

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1531

ucgagggggu ucacaccct t 21

<210> 1532

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400>

> 1532

uucgaggggg uucacaccct t 21

<210> 1533

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1533

cuucgagggg guucacacct t 21

<210> 1534

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1534

accuucgagg ggguucacat t 21

<210> 1535

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1535

uuccccagcc agggauuuut t 21

<210> 1536

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1536

uguuucccag ccagggaaut t 21

<210> 1537

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1537

auguucccca gccagggaaut t 21

<210> 1538

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1538

ugucggugaa cccgcucuut t 21

<210> 1539
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1539
 uugucgguga acccgcut t 21

<210> 1540
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1540
 cuugucggug aaccgcuct t 21

<210> 1541
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1541

uccuugucgg ugaaccgcg t 21

<210> 1542

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400>

> 1542

cuccuugucg gugaaccgcg t 21

<210> 1543

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1543

ucuccuuguc ggugaaccct t 21

<210> 1544

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1544

cucuccuugu cggugaacct t 21

<210> 1545

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1545

cugaugucca guccucacct t 21

<210> 1546

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1546

uucuuuccuuu ccucuacct t 21

<210> 1547

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1547

ucuucugugg ucccgccuct t 21

<210> 1548

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1548

agggccuucc uucuucugut t 21

<210> 1549

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1549

uccggaguuc cucuucuuct t 21

<210> 1550
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1550
 uuuuucgucg ucaucccugt t 21
 <210> 1551
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1551
 ucucuucgu cgucauccct t 21
 <210> 1552
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"

<400

> 1552

uucucuuucg ucgucaucct t 21

<210> 1553

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1553

uuggguuac acccccaggt t 21

<210> 1554

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1554

auuggguuca cacccccagt t 21

<210> 1555

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1555

ucucccgguuc gggaaaaggt t 21

<210> 1556

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1556

ucgaucuccu cucccgguuct t 21

<210> 1557

<211> 21

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1557

ugucgaucucc cucuccgut t 21

<210> 1558

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1558

ucggaugucg aucccccucut t

21

<210> 1559

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1559

uccucggaug ucgaucccct t

21

<210> 1560

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1560

uuccucggau gucgauccct t

21

<210> 1561

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1561
 ugcugggguuc cucggaugut t 21
 <210> 1562
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400>
 > 1562
 augggaacug cuggguucct t 21
 <210> 1563
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1563
 ucguggugga cuucucuca 19
 <210> 1564

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1564

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1565

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1565

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1566

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1566

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1567

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1567
gugcacuucg cuucaccucu a 21
<210> 1568
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1568
gugcacuucg cuucaccucu a 21
<210> 1569
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1569
cgugguggac uucucucaau u 21
<210> 1570
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1570
cguggugguc tucucuaau u 21
<210> 1571

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1571

gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1572

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1572

gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1573

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1573

gguggacuuc ucucaauuuu a 21

<210> 1574

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1574
 ugagagaagu ccaccacgau u 21
 <210> 1575
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1575
 ugagagaagu ccaccacgau u 21
 <210> 1576
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1576
 ugagagaagu ccaccacgau u 21
 <210> 1577
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1577
 uagaggugaa gcgaagugca cuu 23
 <210> 1578
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1578

uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1579

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1579

uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1580

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1580

aaugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1581

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1581

aaugagaga aguccaccag cuu 23

<210> 1582

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1582

uaaaauugag agaaguccac cac

23

<210> 1583

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1583

uaaaauugag agaaguccac cac

23

<210> 1584

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1584

uaaaauugag agaaguccac cac

23

<210> 1585

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1585

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1586

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1586

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1587

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1587

ucguggugga cuucucuca 19

<210> 1588

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1588

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1589

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1589

gugcacuucg cuucaccucu a

21

<210> 1590

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1590

gugcacuucg cuucaccucu a

21

<210> 1591

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1591

cgugguggac uucucucaau u

21

<210> 1592

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1592

cguggugguc tucucuaauu u 21

<210> 1593

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1593

gguggacuuc ucucuaauuu a 21

<210> 1594

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1594

gguggacuuc ucucuaauuu a 21

<210> 1595

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1595

gguggacuuc ucucuaauuu a 21

<210> 1596

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1596

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1597

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1597

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1598

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1598

ugagagaagu ccaccacgau u 21

<210> 1599

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1599

uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1600

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1600

uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1601

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1601

uagaggugaa gcgaagugca cuu 23

<210> 1602

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1602

aaugagaga aguccaccag cag 23

<210> 1603

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1603

aaugagaga aguccaccag cuu

23

<210> 1604

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1604

uaaaauugag agaaguccac cac

23

<210> 1605

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1605

uaaaauugag agaaguccac cac

23

<210> 1606

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1606

uaaaauugag agaaguccac cac

23

<210> 1607

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 1607
 ugugcacuuc gcuucaccuc u 21
 <210> 1608
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 1608
 ugcacuuugc uucaccucug a 21
 <210> 1609
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 1609
 gugugcacuu cgcuucaccu a 21
 <210> 1610
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 1610

cgugugcacu ucgcucacc u 21

<210> 1611

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1611

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1612

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1612

ccgugugcac uucgcucac a 21

<210> 1613

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1613

cacuucgcuu caccucugca a 21

<210> 1614

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1614

acuucgcuuc accucugcac a 21

<210> 1615

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1615

ggcuguaggc auaaauggu a 21

<210> 1616

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1616

uucgcuucac cucugcacgu a 21

<210> 1617

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1617

ucgcuucacc ucugcacguc a 21

<210> 1618

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1618

cuucgcuuca ccucugcacg u 21

<210> 1619

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1619

ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 1620

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1620

ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 1621

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1621

ccagcaccau gcaacuuuuu a 21

<210> 1622

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1622

caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1623

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1623

caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1624

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1624

caaugucaac gaccgaccuu a 21

<210> 1625

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1625

cgcucaccu cugcacgucg a

21

<210> 1626

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1626

accuugaggc auacuucaaa g

21

<210> 1627

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1627

ccgaccuuga ggcauacuuc a

21

<210> 1628

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1628

gaccuugagg cauacuucaa a

21

<210> 1629

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1629

accgaccuug aggcauacuu a 21

<210> 1630

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1630

ucgcauggag accaccguga a 21

<210> 1631

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1631

uuacauaaga ggacucuugg a 21

<210> 1632

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1632

ucuuacauaa gaggacucu a 21

<210> 1633

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1633

acuucaaaga cuguuuguu a 21

<210> 1634

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1634

uacuucaaag acuguuuguu u 21

<210> 1635

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1635

auacuucaaa gacuguuugu u 21

<210> 1636

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1636

uuguuuuaag acugggagga a 21

<210> 1637

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1637

gcacuuuca aagacuguuu a 21

<210> 1638

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1638

caaagacugu uuguuuuaag a 21

<210> 1639

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1639

agacuguuug uuuaaagacu a 21

<210> 1640

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1640

guuuguuuuaa agacugggag a 21

<210> 1641

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1641

gggggaggag auuagauuaa a 21

<210> 1642

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1642

ggggaggaga uuagauuaaa g 21

<210> 1643

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1643

guugggggag gagauuagau u 21

<210> 1644

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1644

uugggggagg agauuagau a 21

<210> 1645

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1645

gggaggagau uagauuaag a 21

<210> 1646

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1646

uuagauuaaa ggucuuugua a 21

<210> 1647

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1647

uagauuaaag gucuuuguac u

21

<210> 1648

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1648

auuagauuaa aggucuuugu a

21

<210> 1649

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1649

gaggagauua gauuaaaggu a

21

<210> 1650

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1650

ggacucuugg acucucugca a

21

<210> 1651

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1651

acucuuggac ucucugcaau a

21

<210> 1652

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1652

agauuaaagg ucuuuguacu a

21

<210> 1653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1653

agaggugaag cgaagugcac acg

23

<210> 1654

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1654

ucagagguga agcgaagugc aca 23

<210> 1655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1655

uaggugaagc gaagugcaca cgg 23

<210> 1656

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1656

aggugaagcg aagugcacac ggu 23

<210> 1657

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1657

uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1658

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1658

ugugaagcga agugcacacg guc

23

<210> 1659

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1659

uugcagaggu gaagcgaagu gca

23

<210> 1660

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1660

ugugcagagg ugaagcgaag ugc

23

<210> 1661

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1661

uaccaauuuu ugccuacagc cuc

23

<210> 1662

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1662

uacgugcaga ggugaagcga agu 23

<210> 1663

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1663

ugacgugcag aggugaagcg aag 23

<210> 1664

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1664

acgugcagag gugaagcgaa gug 23

<210> 1665

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1665

uaugagaagg cacagacggg gag 23
 <210> 1666
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1666
 uagaugagaa ggcacagacg ggg 23
 <210> 1667
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1667
 uaaaaaguug cauggugcug gug 23
 <210> 1668
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1668
 aaaaguugca uggugcuggu gcg 23
 <210> 1669
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1669

aggugaaaaa guugcauggu gcu

23

<210> 1670

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1670

uaaggucggu cguugacauu gca

23

<210> 1671

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1671

ucgacugca gaggugaagc gaa

23

<210> 1672

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1672

cuuugaagua ugccucaagg ucg

23

<210> 1673

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1673

ugaaguaugc cucaaggucg guc 23

<210> 1674

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1674

uuugaaguau gccucaaggu cgg 23

<210> 1675

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1675

uaaguaugcc ucaaggucgg ucg 23

<210> 1676

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1676

uucacggugg ucuccaugcg acg 23

<210> 1677

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1677

uccaagaguc cucuuaugua aga 23

<210> 1678

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1678

uaagaguccu cuuauguaag acc 23

<210> 1679

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1679

uaaacaaca gucuugaag uau 23

<210> 1680

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1680

aaacaaacag ucuugaagu aug 23

<210> 1681

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1681

aacaaacagu cuugaagua ugc 23

<210> 1682

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1682

uuccucccag ucuuaaaca aac 23

<210> 1683

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1683

uaaacagucu uugaaguaug ccu 23

<210> 1684

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1684

ucuuuaaaca aacagucuuu gaa 23

<210> 1685

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1685

uagucuuuaa acaaacaguc uuu 23

<210> 1686

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1686

ucucccaguc uuuaaacaaa cag 23

<210> 1687

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1687

uuuaaucuaa ucuccucucc caa 23

<210> 1688

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1688

cuuuaaucua aucuccucucc cca 23

<210> 1689

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1689

aaucuaaucu ccucccccaa cuc 23

<210> 1690

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1690

uaaucuaauc uccuccccca acu 23

<210> 1691

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1691

ucuuuaaucu aaucuccucc ccc

23

<210> 1692

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1692

uuacaaagac cuuuaucauc auc

23

<210> 1693

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1693

aguacaaaga ccuuuaaucu aa

23

<210> 1694

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1694

uacaaagacc uuuaaucuaa ucu

23

<210> 1695

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1695
 uaccuuuaau cuaaucuccu ccc 23

<210> 1696

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1696
 uugcagagag uccaagaguc cuc 23

<210> 1697

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1697
 uauugcagag aguccaagag ucc 23

<210> 1698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1698

uaguacaaag accuuuaaau uaa 23

<210> 1699

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1699

ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1700

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1700

ugcacuucgc uucaccucug a 21

<210> 1701

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1701

gugugcacuu cgcuucaccu a 21

<210> 1702

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1702

cgugugcacu ucgcucacc u 21

<210> 1703

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1703

gugcacuucg cuucaccucu a 21

<210> 1704

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1704

ccgugugcac uucgcuucac a 21

<210> 1705

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1705

cacuucgcuu caccucugca a 21

<210> 1706

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1706

acuucgcuuc accucugcac a 21

<210> 1707

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1707

ggcuguaggc auaaaauuggu a 21

<210> 1708

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1708

uucgcuucac cucugcacgu a 21

<210> 1709

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1709

ucgcuucacc ucugcacguc a 21

<210> 1710

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1710

cuucgcuuca ccucgcacg u 21

<210> 1711

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1711

ccccgucugu gccuucucau a 21

<210> 1712

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1712

ccgucugugc cuucucaucu a 21

<210> 1713

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1713

ccagcaccau gcaacuuuuu a

21

<210> 1714

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1714

caccagcacc augcaacuuu u

21

<210> 1715

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1715

caccaugcaa cuuuuucacc u

21

<210> 1716

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1716

caaugucaac gaccgaccuu a

21

<210> 1717

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1717

cgcucacacu cugcagucg a 21

<210> 1718

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1718

accuugaggc auacucaaa g 21

<210> 1719

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1719

ccgaccuuga ggcauacuuc a 21

<210> 1720

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1720

gaccuugagg cauacuucaa a 21

<210> 1721

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1721

accgaccuug aggcauacuu a 21

<210> 1722

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1722

ucgcauggag accaccguga a 21

<210> 1723

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1723

uuacauaaga ggacucuugg a 21

<210> 1724

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1724

ucuuacauaa gaggacucu a 21

<210> 1725

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1725

acuucaaaga cuguuuguuu a 21

<210> 1726

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1726

uacuucaaag acuguuuguu u 21

<210> 1727

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1727

auacuucaaa gacuguuugu u 21

<210> 1728

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1728

uuguuuuaag acugggagga a 21

<210> 1729

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1729

gcacuuuca aagacuguuu a 21

<210> 1730

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1730

caaagacugu uuguuuuaag a 21

<210> 1731

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1731

agacuguuug uuuaaagacu a 21

<210> 1732

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1732

guuuguuuuaa agacugggag a 21

<210> 1733

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1733

gggggaggag auuagauuaa a 21

<210> 1734

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1734

ggggaggaga uuagauuaaa g 21

<210> 1735

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1735

guugggggag gagauuagau u

21

<210> 1736

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1736

uugggggagg agauuagauu a

21

<210> 1737

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1737

gggaggagau uagauuaag a

21

<210> 1738

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1738

uuagauuaaa ggucuuugua a

21

<210> 1739

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1739

uagauuaaag gucuuuguac u 21

<210> 1740

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1740

auuagauuaa aggucuuugu a 21

<210> 1741

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1741

gaggagauua gauuaaaggu a 21

<210> 1742

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1742

ggacucuugg acucucugca a 21

<210> 1743

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1743

acucuuggac ucucugcaau a 21

<210> 1744

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1744

agauuaaagg ucuuuguacu a 21

<210> 1745

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1745

agaggugaag cgaagugcac acg 23

<210> 1746

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1746

ucagagguga agcgaagugc aca 23

<210> 1747

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1747

uaggugaagc gaagugcaca cgg 23

<210> 1748

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1748

aggugaagcg aagugcacac ggu 23

<210> 1749

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1749

uagaggugaa gcgaagugca cac 23

<210> 1750

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1750

ugugaagcga agugcacacg guc 23

<210> 1751

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1751

uugcagaggu gaagcgaagu gca 23

<210> 1752

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1752

ugugcagagg ugaagcgaag ugc 23

<210> 1753

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1753

uaccaauuuu ugccuacagc cuc 23

<210> 1754

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1754

uacgugcaga ggugaagcga agu 23

<210> 1755

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1755

ugacgugcag aggugaagcg aag 23

<210> 1756

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1756

acgugcagag gugaagcgaa gug 23

<210> 1757

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1757

uauagagaagg cacagacggg gag

23

<210> 1758

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1758

uagaugagaa ggcacagacg ggg

23

<210> 1759

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1759

uaaaaaguug cauggugcug gug

23

<210> 1760

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1760

aaaaguugca uggugcuggu gcg

23

<210> 1761

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1761
 aggugaaaaa guugcauggu gcu 23

<210> 1762

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1762
 uaaggucggu cguugacauu gca 23

<210> 1763

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1763
 ugcacugca gaggugaagc gaa 23

<210> 1764

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1764

cuuugaagua ugccucaagg ucg 23

<210> 1765

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1765

ugaaguaugc cucaaggucg guc 23

<210> 1766

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1766

uuugaaguau gccucaaggu cgg 23

<210> 1767

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1767

uaaguaugcc ucaaggucgg ucg 23

<210> 1768

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1768

uucacggugg ucuccaugcg acg 23

<210> 1769

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1769

uccaagaguc cucuuaugua aga 23

<210> 1770

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1770

uaagaguccu cuuauguaag acc 23

<210> 1771

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1771

uaaacaaca gucuuugaag uau 23

<210> 1772

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1772

aaacaaacag ucuugaagu aug 23

<210> 1773

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1773

aacaaacagu cuugaagua ugc 23

<210> 1774

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1774

uuccucccag ucuuuaaaca aac 23

<210> 1775

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1775

uaaacagucu uugaaguaug ccu 23
 <210> 1776
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1776
 uuuuuuuaaca aacagucuuu gaa 23
 <210> 1777
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1777
 uagucuuuuaa acaaacaguc uuu 23
 <210> 1778
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1778
 ucucccaguc uuuaaacaaa cag 23
 <210> 1779
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1779

uuuaaucuaa ucuccucucc caa

23

<210> 1780

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1780

cuuuaaucua aucuccucucc cca

23

<210> 1781

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1781

aaucuaaucu ccucccccaa cuc

23

<210> 1782

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1782

uaaucuaauc uccuccccca acu

23

<210> 1783

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1783

ucuuuaaucu aaucuccucc ccc

23

<210> 1784

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1784

uuacaaagac cuuuaucau auc

23

<210> 1785

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1785

aguacaaaga ccuuuaucuu aa

23

<210> 1786

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1786

uacaaagacc uuuaaucuaa ucu 23

<210> 1787

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1787

uaccuuuaau cuaaucuccu ccc 23

<210> 1788

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1788

uugcagagag uccaagaguc cuc 23

<210> 1789

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1789

uauugcagag aguccaagag ucc 23

<210> 1790

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1790

uaguacaaag accuuuaauc uaa 23

<210> 1791

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1791

gucugugccu ucucaucua 19

<210> 1792

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1792

gucugugccu ucucaucua 19

<210> 1793

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1793

gugugcacuu cgcuucaca 19

<210> 1794

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1794

gugugcacuu cgcuucaca 19

<210> 1795

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1795

ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1796

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1796

ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1797

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1797

caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1798

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1798

caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1799

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1799

caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1800

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1800

caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1801

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1801

uagaugagaa ggcacagacu u

21

<210> 1802

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1802

uagaugagaa ggcacagacu u

21

<210> 1803

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1803

ugugaagcga agugcacacu u

21

<210> 1804

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1804

ugugaagcga agugcacacu u

21

<210> 1805

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 1805
 agaggugaag cgaagugcac auu 23
 <210> 1806
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 1806
 agaggugaag cgaagugcac auu 23
 <210> 1807
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 1807
 aaaaguugca uggugcuggu guu 23
 <210> 1808
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 1808

aaaaguugca uggugcuggu guu 23

<210> 1809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1809

aggugaaaaa guugcauggu guu 23

<210> 1810

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1810

aggugaaaaa guugcauggu guu 23

<210> 1811

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1811

gucugugccu ucucauca 19

<210> 1812

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1812

gucugugccu ucucauca 19

<210> 1813

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1813

gugugcacuu cgcuucaca 19

<210> 1814

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1814

gugugcacuu cgcuucaca 19

<210> 1815

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1815

ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1816

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1816

ugugcacuuc gcuucaccuc u 21

<210> 1817

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1817

caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1818

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1818

caccagcacc augcaacuuu u 21

<210> 1819

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1819

caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1820

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1820

caccaugcaa cuuuuucacc u 21

<210> 1821

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1821

uagaugagaa ggcacagacu u 21

<210> 1822

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1822

uagaugagaa ggcacagacu u 21

<210> 1823

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1823

ugugaagcga agugcacacu u

21

<210> 1824

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1824

ugugaagcga agugcacacu u

21

<210> 1825

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1825

agaggugaag cgaagugcac auu

23

<210> 1826

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1826

agaggugaag cgaagugcac auu

23

<210> 1827

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1827
 aaaaguugca uggugcuggu guu 23

<210> 1828

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1828
 aaaaguugca uggugcuggu guu 23

<210> 1829

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1829
 aggugaaaaa guugcauggu guu 23

<210> 1830

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1830

aggugaaaaa guugcauggu guu

23

<210> 1831

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
RFGF peptide"

<400>

1831

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

1 5 10 15

<210> 1832

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
RFGF analogue peptide"

<400> 1832

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 1833

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 1833

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

1 5 10

<210> 1834

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 1834

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

1 5 10 15

<210> 1835

<211> 1692

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 1835

gcgatgcct cgaacttggg cggcgagtcc agcagtctcc tctttatcag aaaagagtaa 60

gagcactgag gactgccgcc tcttctcgag atgagccggt ccgagttgaa gaagaagcgc 120

gatggaagag aagatattct cgagaagtgg gtgagtggaa gaaagaaagc ggaggaactc 180

gagagggatc tccggaagac aaagaagaag atcaagaaac ttgaggtcga aaatccctgg 240

ctgggaaaca tcaaaggaat tctcggaaaag aaggacaggg atggagaggg ggctcccccg 300

gcgaagaggg cccggacgga ccagatggag atagactccg ggcctaggaa gaggcctctc 360

aggggaggat tcaccgacag ggagaggcag gatcaccgac gaaggaaggc cctcgagaac 420

aagaagaagc agctagccgc gggagggaag agcctgagca aggaggagga agaggaactc 480

ggaaggttga cccgggaaga cgaggaaagg aaaagaagag tagccggccc gcgggttggg 540

ggtgtgaacc cctcgaagg cggatcgagg ggagcgcccg ggggcggctt cgtccccagc 600

atgcaaggag tcccggagtc ccccttcgct cggacggggg aggggctgga cataagagga 660

acccggggat tcccatagga tatactcttc ccatccgac cacccttctc tccccagagt 720

tgtcgtcccc agtgaataaa gcgggtttcc actcacaggt tcaccgtctc gcgtccttct 780

ttctcttctg ggtcggcatg gcatctccac ctctctcgcg tccgacctgg gcatccgaag 840

gaggacgcac gtccactcgg atggctaagg gagagccact tttctctcga ttctctatcg 900

gaatctagag agatttgtgg gtccattcgc ccattaccga ggggacggtc cctcggaaat 960

gttgcaccagc cggcgccagc gaggaggctg ggaccatgcc ggccatcagg taagaaagga 1020

tggaacgcgg accctgcaga gtgggggtccc gccattcctg ggcgaccctt ggggggggag 1080

tcggaatcga gcatcgggaa gggcatccca tggtccact ggtccccggt gttccagca 1140

ccccctccg tcaactttcga aggggggtccg gggtcccgt agatggggac gataagtcca 1200

gttccccggg ataagcctca ctctctccct ctcggggggc ggaacacca ccgctagcc 1260

ccgttgcttt ctttgctttc ctctctgcctt cggctctccc ctactcctag catctcctcc 1320

tatcgctatg gccttactcc taccgctcga agcgcctctg ttcgctgaag gggctcctctg 1380

gaggtgattt ctctgctcat ctccgagtgt gttcctccct ctggtgttct caacccttcg 1440

gccggagtgc tciccaaact tgggcgtcgg gcctttcgga tcgggggggc ccccccttct 1500

cttccatctg tctcttttcc ctttccgaga tgtctccagc gttatgggga aagcttccga 1560

ctcttgattt ctcttttggc cttcttggga gacatctcct cggcgttcca atactcttta 1620

ccactttacc ctctcgggc actgacctt cccccgcgga ctcttcgctc ggaattggcc 1680

catggcggcc gc 1692

<210> 1836

<211> 1692

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1836

gcgatcgcca tgggccaatt ccgagcgaag agtccgcggg ggaaggatca gtgcccgaga 60

ggggtaaaagt ggtaaagagt attggaacgc cgaggagatg tctccaaga aggccaaaag 120

agaatacaag agtcggaagc tttcccccata acgctggaga catctcgga ggggaaagag 180

gacagatgga agagaagggg gggccccccc gatccgaaag gcccgcgccc caagtttgga 240

gagcactccg gccgaagggt tgagaacacc agagggagga acacactcgg agatgagcag 300

agaaatcacc tcagaggac cccttcagcg aacagaggcg cttcgagcgg taggagtaag 360

gccatagcga taggaggaga tgctaggagt agggggagac cgaagcgagg aggaaagcaa 420

agaaagcaac ggggctagcc ggtgggtgtt ccgcccccg agaggggacg agtgaggctt 480

atcccgggga actcgactta tcgtcccat ctagcgggac cccggacccc cttcgaaagt 540

gaccggagggt ggtgctggga acaccgggga ccagtggagc catgggatgc cttcccgat 600

gctcgattcc gactcccc ccaagggtcg ccaggaatg gcgggacccc actctgcagg 660

gtccgcgttc catcctttct tacctgatgg ccggcatggt cccagcctcc tcgctggcgc 720

cggtgggca acattccgag gggaccgtcc cctcggtaat ggcaatggg acccacaat 780

ctctctagat tcgatagag aatcgagaga aaagtggctc tccttagcc atccgagtgg 840

acgtgcgtcc tccttcggat gccaggtcg gaccgcgagg aggtggagat gccatgccga 900

cccgaagagg aaagaaggac gcgagacggt gaacctgtga gtggaaaccc gctttattca 960
ctggggacga caactctggg gagagaaggg tggatcggat gggaagagta taccctatgg 1020
gaatccccgg gtctctctta tgtccagccc ctccccgctc cgagcgaagg gggactccgg 1080
gactccttgc atgtctggga cgaagccgcc cccgggcgct cccctcgatc cgccttcgag 1140

ggggttcaca cccccaaccc gcgggccggc tactcttctt ttcttttctt cgtcttcccg 1200
ggtcaacctt ccgagttcct ctctctctc cttgtcagg ctcttccctc ccgcggctag 1260
ctgtctcttc ttgttctcga gggccttctt tcgtcgggtga tctgcctct cctgtcgggt 1320
gaatcctccc ctgagaggcc tcttcttagg cccggagtct atctccatct ggtccgtccg 1380
ggccctcttc gccgggggag cccctctctc atccctgtcc ttctttccga gaattccttt 1440
gatgtttccc agccagggat ttctgacctc aagtttcttg atcttcttct ttgtcttccg 1500
gagatccctc tcgagttcct ccgttttctt tcttcactc acccattct cgagaatctc 1560

ttctcttcca tcgcgttct tcttcaactc ggaccggctc atctcgaca gaggcggcag 1620
tcctcagtgc tcttactctt ttctgataaa gaggagactg ctggactcgc cgcccaagtt 1680
cgaggcggcc gc 1692

<210> 1837

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1837

gcgatcgca agacaaagaa gaagatcaag aaacttgagg tcgaaaatcc ctggctggga 60
aacatcaaag gaattctcgg aaagaaggac agggatggcg gccgc 105

<210> 1838

<211> 105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 1838

gcgatcgcca tccctgtcct tctttccgag aattcctttg atgtttccca gccagggatt 60
 ttcgacctca agtttcttga tctttcttct tgtcttcgcg gccgc 105

<210> 1839
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1839

ucccaagaag gccaaaagag a 21

<210> 1840
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1840

aguuucuuga ucuucuucu u 21

<210> 1841
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1841

ucuuuucuga uaaagaggag a 21

<210> 1842
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1842

agugguaaag aguauuggaa a 21

<210> 1843

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1843

cucaaguuuc uugaucuucu u 21

<210> 1844

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1844

aaggccaaaa gagaauacaa a 21

<210> 1845

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1845

gaccucaagu uucuugaucu u 21

<210> 1846

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1846
 aggccaaaag agaauacaag a 21
 <210> 1847
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1847
 cgauagagaa ucgagagaaa a 21
 <210> 1848
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1848
 gauagagaa cagagaaaa g 21
 <210> 1849
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1849

acccacaaau cucucuagau u

21

<210> 1850

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1850

ggaugggaag aguauauccu a

21

<210> 1851

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1851

ccgauagaga aucgagagaa a

21

<210> 1852

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1852

uccgauagag aaucgagaga a

21

<210> 1853

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1853

ugaguggaaa cccgcuuuau u

21

<210> 1854

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1854

ccuucuuucc gagaauuccu u

21

<210> 1855

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1855

cugugagugg aaacccgcuu u

21

<210> 1856

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1856

gaccacaaa ucucucuaga u

21

<210> 1857

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1857

gcugggaaac aucaaaggaa u 21

<210> 1858
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1858

acaguuggaa ggcucaagga g 21

<210> 1859
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1859

aaggaggagg aacgaguccg a 21

<210> 1860
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1860
ucuccucuuu aucagaaaag a 21
<210> 1861
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1861

uccagcaguc uccucuuuau a 21
<210> 1862
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1862
aaagaagaag aucaagaaac u 21
<210> 1863
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1863

aagaagaaga ucaagaaacu u 21
<210> 1864
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1864

gaggucgaaa auccuggc a 21

<210> 1865

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1865

cccuggcugg gaaacaucaa a 21

<210> 1866

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1866

cuggcuggga aacaucaaag a 21

<210> 1867

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1867

uggcugggaa acaucaaagg a 21

<210> 1868

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1868
 ggcugggaaa caucaaagga a 21
 <210> 1869
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1869

 ucaaaggaau ucucggaaag a 21
 <210> 1870
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1870
 ugaggaaacau caaaggaaau a 21
 <210> 1871
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1871

ggaaacauca aaggaauucu a

21

<210> 1872

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1872

gaaacaucaa aggaauucuc a

21

<210> 1873

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1873

aaacaucaaa ggaaauucug a

21

<210> 1874

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1874

caucaaagga auucucggaa a

21

<210> 1875

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1875

aaaggaauuc ucggaagaa a

21

<210> 1876

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1876

aaggaauucu cggaaagaag a

21

<210> 1877

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1877

ggcccucgag aacaagaaga a

21

<210> 1878

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1878

gcccucgaga acaagaagaa a

21

<210> 1879

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1879

cccucgagaa caagaagaag a 21

<210> 1880
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1880

ggaaaggaaa agaagaguag a 21

<210> 1881
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1881

aaggaaaaga agaguagccg a 21

<210> 1882
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1882
 ggggguguga accccucga a 21
 <210> 1883
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1883
 gggugugaac cccucgaag a 21
 <210> 1884
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1884
 aguuucuuga ucuucuucu u 21
 <210> 1885
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1885
 uuuuuucuga uaaagaggag a 21
 <210> 1886
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1886

agugguaaag aguauuggaa a 21

<210> 1887

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1887

cucaaguuuc uugaucuucu u 21

<210> 1888

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1888

aaggccaaaa gagaauacaa a 21

<210> 1889

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1889

aggccaaaag agaauacaag a 21

<210> 1890

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1890
 cgauagagaa ucgagagaaa a 21
 <210> 1891
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1891

 gauagagaaau cgagagaaaa g 21
 <210> 1892
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1892
 acccacaauu cucucuagau u 21
 <210> 1893
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1893

ggaugggaag aguauauccu a

21

<210> 1894

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1894

ccgauagaga aucgagagaa a

21

<210> 1895

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1895

uccgauagag aaucgagaga a

21

<210> 1896

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1896

ugaguggaaa cccgcuuuau u

21

<210> 1897

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1897

ccuucuuucc gagaauuccu u

21

<210> 1898

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1898

cugugagugg aaacccgcuu u

21

<210> 1899

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1899

gaccacaaaa ucucucuaga u

21

<210> 1900

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1900

gcugggaaac aucaaaggaa u

21

<210> 1901

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1901

acaguuggaa ggcucaagga g 21

<210> 1902
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1902

aaggaggagg aacgaguccg a 21

<210> 1903
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1903

ucuccucuuu aucagaaaag a 21

<210> 1904
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1904
uccagcaguc uccucuuuau a 21

<210> 1905
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1905

aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 1906
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1906

aagaagaaga ucaagaaacu u 21

<210> 1907
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1907

gaggucgaaa aucccgugcu a 21

<210> 1908
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1908

cccuggcugg gaaacaucaa a 21

<210> 1909

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1909

cuggcuggga aacaucaaag a 21

<210> 1910

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1910

uggcugggaa acaucaaaagg a 21

<210> 1911

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1911

ggcugggaaa caucaaaagg a 21

<210> 1912

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1912

ucaaaggaau ucucggaag a 21

<210> 1913

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1913

ugggaaacau caaaggaauu a 21

<210> 1914

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1914

ggaaacauca aaggaauucu a 21

<210> 1915

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1915

gaaacaucaa aggaauucuc a

21

<210> 1916

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1916

caucaaagga auucucggaa a

21

<210> 1917

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1917

aaaggaauuc ucggaaagaa a

21

<210> 1918

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1918

aaggaauucu cggaagaag a

21

<210> 1919

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1919

acgaaggaag gccucgaga a

21

<210> 1920

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1920

ggcccucgag aacaagaaga a

21

<210> 1921

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1921

gccucgaga acaagaaga a

21

<210> 1922

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1922

cccucgagaa caagaagaag a

21

<210> 1923

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1923

ggaaaggaaa agaagaguag a 21

<210> 1924
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1924

aaggaaaaga agaguagccg a 21

<210> 1925
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1925

ggggguguga acccccucga a 21

<210> 1926
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1926
 gggugugaac cccucgaag a 21
 <210> 1927
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1927

 aaacuugagg ucgaaaaua 19
 <210> 1928
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1928
 aaacuugagg ucgaaaaua 19
 <210> 1929
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1929

 aaacuugagg ucgaaaaua 19
 <210> 1930
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1930

aaacuugagg ucgaaaaua 19

<210> 1931

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1931

agaaacuuga ggucgaaaau a 21

<210> 1932

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1932

gaucaagaaa cuugaggua 19

<210> 1933

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1933

gaucaagaaa cuugaggua 19

<210> 1934

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1934
 gaucaagaaa cuugaggua 19
 <210> 1935
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1935

 aagaucaaga aacuugaggu a 21
 <210> 1936
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1936
 ucaagaaacu ugaggucga 19
 <210> 1937
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1937

ucaagaaacu ugaggucga

19

<210> 1938

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1938

ucaagaaacu ugaggucga

19

<210> 1939

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1939

ucaagaaacu ugaggucga

19

<210> 1940

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1940

ucaagaaacu ugagcucga

19

<210> 1941

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1941

ucaagaaacu ugaggucga

19

<210> 1942

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1942

aagaucaaga aacuugaga

19

<210> 1943

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1943

aagaucaaga aacuugaga

19

<210> 1944

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1944

aagaucaaga aacuugaga

19

<210> 1945

<211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1945

aagaucaaga aacuugaga 19

<210> 1946
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1946

aagaucaaga aacuagaga 19

<210> 1947
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1947

agaagaucaa gaaacuugag a 21

<210> 1948
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1948
caucaaagga auucucgga 19
<210> 1949
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1949

caucaaagga auucucgga 19
<210> 1950
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1950
caucaaagga auucucgga 19
<210> 1951
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><
221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1951
caucaaagga auuctcgga 19
<210> 1952

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1952

aacaucaaag gaauucucgg a 21

<210> 1953

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1953

aucaagaaac uugagguca 19

<210> 1954

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1954

aucaagaaac uugagguca 19

<210> 1955

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1955
 aucaagaaac uugagguca 19
 <210> 1956
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1956
 aucaagaaac uugagguca 19
 <210> 1957
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1957
 aucaagaaac uugacguca 19
 <210> 1958
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1958
 agaucaagaa acuugagguc a 21
 <210> 1959
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1959

gaagaucaag aaacuugaa 19

<210> 1960

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1960

gaagaucaag aaacuugaa 19

<210> 1961

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1961

gaagaucaag aaacuugaa 19

<210> 1962

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1962

gaagaucaag aaactugaa 19

<210> 1963

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1963

aagaagauca agaaacuuga a 21

<210> 1964

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1964

caaaggaauu cucggaaag 19

<210> 1965

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1965

caaaggaauu cucggaaag 19

<210> 1966

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1966
caaaggaauu cucggaag 19

<210> 1967
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1967
caaaggaauu cucggaag 19

<210> 1968
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1968
caaaggaauu cucgcaaag 19

<210> 1969
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1969
aucaaaggaa uucucggaaa g 21

<210> 1970
<211> 19

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1970
 caagaaacuu gaggucgaa 19

<210> 1971
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1971
 caagaaacuu gaggucgaa 19

<210> 1972
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1972
 caagaaacuu gaggucgaa 19

<210> 1973
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1973

caagaaacuu gaggucgaa 19

<210> 1974

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1974

caagaaacuu gaggtcgaa 19

<210> 1975

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1975

aucaagaaac uugaggucga a 21

<210> 1976

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1976

gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 1977

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1977

gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 1978

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1978

gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 1979

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1979

gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 1980

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1980

gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 1981

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1981

aagaagaaga ucaagaaacu u 21

<210> 1982

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1982

ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 1983

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1983

ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 1984

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1984

ggaaacauca aaggaauua

19

<210> 1985

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1985

ggaaacauca aaggaauua

19

<210> 1986

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1986

ggaaacauca aaggaauua

19

<210> 1987

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1987

ugggaacau caaaggaauu a

21

<210> 1988

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1988

aaagaagaag aucaagaaac u

21

<210> 1989

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1989

aaagaagaag aucaagaaac u

21

<210> 1990

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1990

aaagaagaag aucaagaaac u

21

<210> 1991

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1991

aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 1992

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1992

aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 1993

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1993

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 1994

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1994

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 1995

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1995

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 1996

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1996

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 1997

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1997

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 1998

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1998

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 1999

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1999

aacaucaaag gaauucua 19

<210> 2000

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2000

aacaucaaag gaauucua 19

<210> 2001

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2001

aacaucaaag gaauucua 19

<210> 2002

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2002

aacaucaaag gaauucuca 19

<210> 2003

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2003

aacaucaaag gaautcuca 19

<210> 2004

<211> 19

<212>

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2004

aacaucaaag gaauucuca 19

<210> 2005

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2005

aggaauucuc ggaaagaaa 19

<210> 2006

<211> 19

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2006
 aggaauucuc ggaaagaaa 19
 <210> 2007
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2007
 aggaauucuc ggaaagaaa 19
 <210> 2008
 <211
 > 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2008
 aggaauucuc ggaaagaaa 19
 <210> 2009
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2009
 aggaauucuc ggaaagaaa 19

<210> 2010

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2010

aaaggaauuc ucggaaagaa a

21

<210> 2011

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2011

aaaggaauuc ucggaaaga

19

<210> 2012

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2012

aaaggaauuc ucggaaaga

19

<210> 2013

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2013

aaaggaauuc ucggaaaga 19

<210> 2014

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2014

aaaggaauuc ucggaaaga 19

<210> 2015

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2015

aaaggaauuc ucggaaaga 19

<210> 2016

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2016

ucaaaggaau ucucgaaag a 21

<210> 2017

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2017

ucucuuuugg ccuucuuggg aga 23

<210> 2018

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2018

aaagaagaag aucaagaaac uug 23

<210> 2019

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2019

ucuccucuuu aucagaaaag agu 23

<210> 2020

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2020

uuuccaaauac uuuuaccac uuu 23

<210> 2021

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2021

aagaagauca agaaacuuga ggu 23

<210> 2022

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2022

uuuguauucu cuuuuggccu ucu 23

<210> 2023

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2023

aagaucaaga aacuugaggu cga 23

<210> 2024

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2024

ucuuguauuc ucuuuuggcc uuc 23

<210> 2025

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2025

uuuucucucg auucucuauc gga 23

<210> 2026

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2026

cuuuucucuc gauucucuauc cg 23

<210> 2027

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2027

aaucuagaga gauuuguggg ucc 23

<210> 2028

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2028

uaggauauac ucuucccauc cga 23

<210> 2029

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2029

uuucucucga uucucuaucg gaa 23

<210> 2030

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2030

uucucucgau ucucuaucgg aa 23

<210> 2031

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2031

aaauaaagcgg guuuccacuc aca 23

<210> 2032

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2032

aaggaaauucu cggaaagaag gac

23

<210> 2033

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2033

aaagcggguu uccacucaca ggu

23

<210> 2034

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2034

aucuagagag auuugugggu ccc

23

<210> 2035

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2035

auuccuuuga uguuucccag cca 23

<210> 2036

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2036

ugucaaccuu ccgaguuccu cuu 23

<210> 2037

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2037

uuccuccucc uugcucaggc ucu 23

<210> 2038

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2038

ucuuuucuga uaaagaggag acu 23

<210> 2039

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2039

uauaaagagg agacugcugg acu 23

<210> 2040

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2040

aguuucuuga ucuucuucu ugu 23

<210> 2041

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2041

aaguuuucug aucuucuucu uug 23

<210> 2042

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2042

uagccaggga uuuucgaccu caa 23

<210> 2043

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2043

uuugauguuu cccagccagg gau 23

<210> 2044

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2044

ucuuugaugu uucccagcca ggg 23

<210> 2045

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2045

uccuuugaug uuucccagcc agg 23

<210> 2046

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2046

uuccuuugau guuucccagc cag 23

<210> 2047

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2047

ucuuuccgag aaauccuuug aug 23

<210> 2048

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2048

uaauuccuuu gauguuuccc agc 23

<210> 2049

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2049

uagaauuccu uugauguuuc cca 23

<210> 2050

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2050

ugagaaaucc uuugauguuu ccc 23

<210> 2051

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2051

ucgagaaauuc cuuugauguu ucc 23

<210> 2052

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2052

uuuccgagaa uuccuuugau guu 23

<210> 2053

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2053

uuucuuuccg agaauuccuu uga 23

<210> 2054

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2054

ucuucuuucc gagaauuccu uug

23

<210> 2055

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2055

uucuucuugu ucucgagggc cuu

23

<210> 2056

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2056

uuucuucuug uucucgaggg ccu

23

<210> 2057

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2057

ucuucuucuu guucucgagg gcc 23

<210> 2058

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2058

ucuacucuuc uuuuccuuuc cuc 23

<210> 2059

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2059

ucggcuacuc uucuuuuccu uuc 23

<210> 2060

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2060

uucgaggggg uucacacccc caa 23

<210> 2061

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2061

ucuucgaggg gguucacacc ccc 23

<210> 2062

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2062

aaagaagaag aucaagaaac uug 23

<210> 2063

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2063

ucuccucuuu aucagaaaag agu 23

<210> 2064

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2064

uuuccaaauac uuuuaccac uuu 23

<210> 2065
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2065
 aagaagauca agaaacuuga ggu 23
 <210> 2066

 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2066
 uuuguauucu cuuuuggccu ucu 23
 <210> 2067
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2067
 ucuuguauuc ucuuuuggcc uuc 23
 <210> 2068

 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2068

uuuucucucg auucucuauc gga 23

<210> 2069

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2069

cuuuucucuc gauucucuau cgg 23

<210> 2070

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2070

aaucuagaga gauuuguggg ucc 23

<210> 2071

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2071

uaggauauac ucuuccauc cga 23

<210> 2072

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2072

uuucucugga uucucuaucg gaa 23

<210> 2073

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2073

uucucucgau ucucuaucgg aa 23

<210> 2074

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2074

aaauaaagcgg guuuccacuc aca 23

<210> 2075

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2075

aaggaauucu cggaagaag gac 23

<210> 2076

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2076

aaagcggguu uccacucaca ggu

23

<210> 2077

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2077

aucuagagag auuugugggu ccc

23

<210> 2078

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2078

auuccuuuga uguuucccag cca

23

<210> 2079

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2079

ugucaaccuu ccgaguuccu cuu 23

<210> 2080

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2080

uuccuccucc uugcucaggc ucu 23

<210> 2081

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2081

ucuuuucuga uaaagaggag acu 23

<210> 2082

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2082

uauaaagagg agacugcugg acu 23

<210> 2083

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2083

aguuucuuga ucuucuucu ugu 23

<210> 2084

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2084

aaguucuug aucuucuucu uug 23

<210> 2085

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2085

uagccaggga uuuucgaccu caa 23

<210> 2086

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2086

uuugauguuu cccagccagg gau 23

<210> 2087
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2087
 uuuuugaugu uuuccagcca ggg 23
 <210> 2088

 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2088
 uuuuugaug uuuccagcc agg 23
 <210> 2089
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2089
 uuccuuugau guuucccagc cag 23
 <210> 2090

 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2090

ucuuuccgag aaauccuuug aug 23

<210> 2091

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2091

uaauuccuuu gauguuucc agc 23

<210> 2092

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2092

uagaauuccu uugauguuc cca 23

<210> 2093

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2093

ugagaauucc uuugauguu ccc 23

<210> 2094

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2094

uuuccgagaa uuccuugau guu 23

<210> 2095

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2095

uuucuuuccg agaauuccuu uga 23

<210> 2096

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2096

ucuucuuucc gagaauuccu uug 23

<210> 2097

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2097

uucucgaggg ccuuccuucg ucg 23

<210> 2098

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2098

uucuucuugu ucucgagggc cuu

23

<210> 2099

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2099

uuucuucuug uucucgaggg ccu

23

<210> 2100

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2100

ucuucuucuu guucugagg gcc

23

<210> 2101

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2101

ucuacucuuc uuuuccuuuc cuc 23

<210> 2102

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2102

ucggcuacuc uucuuuuuccu uuc 23

<210> 2103

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2103

uucgaggggg uucacacccc caa 23

<210> 2104

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2104

ucuucgaggg gguucacacc ccc 23

<210> 2105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2105

uauuuucgac cucaaguuuu u 21

<210> 2106

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2106

uauuuucgac cucaaguuuu u 21

<210> 2107

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2107

uauuuucgac ctcaaguuuu u 21

<210> 2108

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2108

uauuuucgac ctcaaguuuu u 21

<210> 2109

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2109

uauuuucgac cucaaguuuc u 21

<210> 2110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2110

uaccucaagu uucuugaucu u 21

<210> 2111

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2111

uaccucaagu utcuugaucu u 21

<210> 2112

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2112

uaccucaagu utcuugaucu u 21

<210> 2113

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2113

uaccucaagu uucuugaucu u 21

<210> 2114

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2114

ucgaccucaaa guuucuugau u 21

<210> 2115

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2115

ucgaccucaa guuucuugau u 21

<210> 2116

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2116

ucgaccucaa guuucuugau u 21

<210> 2117

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2117

ucgaccucaa gtuucuugau u 21

<210> 2118

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2118

ucgaccucaa gtuucuugau u 21

<210> 2119

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2119

ucgaccucaa guuucuuga 19

<210> 2120

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2120

ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2121

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2121

ucucaaguuu cuugaucuuu u

21

<210> 2122

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2122

ucucaaguuu cuugaucuuu u

21

<210> 2123

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2123

ucucaaguuu ctugaucuuu u

21

<210> 2124

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2124

ucucaaguuu ctugaucuuu u 21

<210> 2125

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2125

ucucaaguuu cuugaucuuc u 21

<210> 2126

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2126

uccgagaauu ccuuugaugu u 21

<210> 2127

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2127

uccgagaauu ccuuugaugu u 21

<210> 2128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2128
 uccgagaaau ccuuugaugu u 21

<210> 2129
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2129
 uccgagaaau ccuuugaugu u 21

<210> 2130
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2130
 uccgagaaau ccuuugaugu u 21

<210> 2131
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2131
 ugaccucaag uuucuugauu u 21

<210> 2132
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2132
 ugaccucaag uuucuugauu u 21

<210> 2133
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2133
 ugaccucaag uuucuugauu u 21

<210> 2134
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2134
 ugaccucaag utucuugauu u 21

<210> 2135
 <211> 21
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2135

ugaccucaag utucuugauu u 21

<210> 2136

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2136

ugaccucaag uuucuugauc u 21

<210> 2137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2137

uucaaguuuc ugaucuucu u 21

<210> 2138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2138

uucaaguuuc uugaucuucu u 21

<210> 2139

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2139

uucaaguuuc utgaucuucu u 21

<210> 2140

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2140

uucaaguuuc utgaucuucu u 21

<210> 2141

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2141

uucaaguuuc uugaucuucu u 21

<210> 2142

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2142

cuuuccgaga auuccuuuga u 21

<210> 2143

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2143

cuuuccgaga auuccuuuga u 21

<210> 2144

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2144

cuuuccgaga auuccuuuga u 21

<210> 2145

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2145

cuuuccgaga atuccuuuga u

21

<210> 2146

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2146

cuuuccgaga atuccuuuga u

21

<210> 2147

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2147

cuuuccgaga auuccuuuga u

21

<210> 2148

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2148

uucgaccuca aguuucuuga u

21

<210> 2149

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2149

uucgaccuca aguuucuuga u

21

<210> 2150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2150

uucgaccuca aguuucuuga u

21

<210> 2151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2151

uucgaccuca aguuucuuga u

21

<210> 2152
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 2152
 uucgaccuca aguuucuuga u 21
 <210> 2153
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 2153
 uucgaccuca aguuucuuga u 21
 <210> 2154
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 2154
 aaguuuucuug aucuucuucu u 21
 <210> 2155
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2155

aaguuuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2156

aaguuuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2157

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2157

aaguuuucuug atcuucuucu u 21

<210> 2158

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2158

aaguuucuug atcuucuucu u 21

<210> 2159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2159

aaguuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2160

uaauuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2161

uaauuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2162

uaauuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2163

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2163

uaauuccuuu gauguuuccu 20

<210> 2164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2164

uaauuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2165

uaauuccuuu gauguuuccc a 21

<210> 2166

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2166

aguuucuuga ucuucuucuu ugu 23

<210> 2167

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2167

aguuucuuga ucuucuucuu ugu 23

<210> 2168

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2168

aguuucuuga ucuucuucuu ugu 23

<210> 2169

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2169

aguuucuuga ucuucuucuu ugu

23

<210> 2170

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2170

aguuucuuga ucuucuucuu u

21

<210> 2171

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2171

aguuucuuga ucuucuucuu u

21

<210> 2172

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2172

aguuucuuga ucuucuucuu u

21

<210> 2173

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2173

aguuucuuga ucuucuucu u

21

<210> 2174

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2174

aguuucuuga ucuucuucu u

21

<210> 2175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2175

aguuucuuga ucuucuucu u

21

<210> 2176

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2176

aguuucuuga ucuucuucu

19

<210> 2177
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

 <400> 2177
 ugagaaaucc uuugauguuu u 21
 <210> 2178
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2178
 ugagaaaucc uuugauguuu u 21
 <210> 2179
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

 <400> 2179
 ugagaaaucc uuugauguuu u 21
 <210> 2180
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2180

ugagaaaucc utugauguuu u 21

<210> 2181

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2181

ugagaaaucc utugauguuu u 21

<210> 2182

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2182

ugagaaaucc uuugauguu 19

<210> 2183

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2183

uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2184

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2184

uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2185

uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2186

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2186

uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2187

uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2188

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2188

uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2189

ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2190

ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2191
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2191
 uuuuuccgag aaauccuuuu u 21
 <210> 2192
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2192
 uuuuuccgag aaauccuuuu u 21
 <210> 2193
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2193
 uuuuuccgag aaauccuuuu u 21
 <210> 2194
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 2194
ucuuuccgag aaauccuuug a 21

<210> 2195
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2195
ucccaagaag gccaaaagag a 21

<210> 2196
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2196
aguuucuuga ucuucuucu u 21

<210> 2197
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2197
ucuuuucuga uaaagaggag a 21

<210> 2198
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2198
 agugguaaag aguauuggaa a 21

<210> 2199
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2199
 cucaaguuuc uugaucuucu u 21

<210> 2200
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2200
 aaggccaaaa gagaauacaa a 21

<210> 2201
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2201
 gaccucaagu uucuugaucu u 21
 <210> 2202

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2202
 aggccaaaag agaauacaag a 21

<210> 2203
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2203
 cgauagagaa ucgagagaaa a 21

<210> 2204
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2204
 gauagagaau cgagagaaaa g 21

<210> 2205
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 2205
 acccacaauu cucucuagau u 21

<210> 2206
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2206
 ggaugggaag aguauauccu a 21

<210> 2207
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2207
 ccgauagaga aucgagagaa a 21

<210> 2208
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2208
 uccgauagag aaucgagaga a 21

<210> 2209
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2209

ugaguggaaa cccgcuuuau u 21

<210> 2210

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2210

ccuucuuucc gagaauuccu u 21

<210> 2211

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2211

cugugagugg aaacccgcuu u 21

<210> 2212

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2212

gaccacaaa ucucucuaga u 21

<210> 2213

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2213

gcugggaaac aucaaaggaa u 21

<210> 2214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2214

acaguuggaa ggcucaagga g 21

<210> 2215

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2215

aaggaggagg aacgaguccg a 21

<210> 2216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2216

ucuccucuuu aucagaaaag a 21

<210> 2217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2217

uccagcaguc uccucuuuau a 21

<210> 2218

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2218

aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 2219

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2219

aagaagaaga ucaagaaacu u 21

<210> 2220

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2220
gaggucgaaa auccucggcu a 21

<210> 2221
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2221
cccuggcugg gaaacaucaa a 21
<210> 2222
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2222
cuggcuggga aacaucaaag a 21

<210> 2223
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2223
uggcugggaa acaucaaagg a 21
<210> 2224
<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2224
 ggcugggaaa caucaaagga a 21

<210> 2225
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2225
 ucaaaggaau ucucggaag a 21

<210> 2226
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2226
 ugggaacau caaaggaaau a 21

<210> 2227
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2227

ggaacauca aaggaauucu a 21

<210> 2228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2228

gaaacaucaa aggaauucuc a 21

<210> 2229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2229

aaacaucaaa ggaauucug a 21

<210> 2230

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2230

caucaaagga auucucggaa a 21

<210> 2231

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2231

aaaggaauuc ucggaaagaa a 21

<210> 2232

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2232

aaggaauucu cggaagaag a 21

<210> 2233

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2233

ggcccucgag aacaagaaga a 21

<210> 2234

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2234

gcccucgaga acaagaagaa a 21

<210> 2235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2235

cccucgagaa caagaagaag a 21

<210> 2236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2236

ggaaaggaaa agaagaguag a 21

<210> 2237

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2237

aaggaaaaga agaguagccg a 21

<210> 2238

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2238

ggggguguga acccccucga a

21

<210> 2239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2239

gggugugaac cccucgaag a

21

<210> 2240

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2240

naguuucuug aucuucuucu uu

22

<210> 2241

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2241

nucuuuucug auaaagagga ga 22

<210> 2242

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2242

nagugguaaa gagauugga aa 22

<210> 2243

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2243

ncucaaguuu cuugaucuuc uu 22

<210> 2244

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2244

naaggccaaa agagaauaca aa 22

<210> 2245

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2245

naggccaaaa gagaauacaa ga 22

<210> 2246

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2246

ncgauagaga aucgagagaa aa 22

<210> 2247

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
<400> 2247
ngauagagaa ucgagagaaa ag 22
<210> 2248
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
<400> 2248
naccacaaa ucucucuaga uu 22
<210> 2249
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2249
nggaugggaa gaguaaucc ua 22
<210> 2250
<211> 22

```

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
<400> 2250
nccgauagag aaucgagaga aa 22
<210> 2251
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
<400> 2251
nuccgauaga gaaucgagag aa 22
<210> 2252
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2252

```

nugaguggaa acccgcuuaa uu 22

<210> 2253

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2253

nccuucuuuc cgagaauucc uu 22

<210> 2254

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2254

ncugugagug gaaacccgcu uu 22

<210> 2255

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2255

ngaccacaa aucucucuag au

22

<210> 2256

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2256

ngcugggaaa caucaaagga au

22

<210> 2257

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2257

nacaguugga aggcucaagg ag

22

<210> 2258

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2258

naaggaggag gaacgagucc ga 22

<210> 2259

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2259

nucuccucuu uaucagaaaa ga 22

<210> 2260

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2260

nuccagcagu cuccucuuua ua 22

<210> 2261

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2261

naaagaagaa gaucaagaaa cu

22

<210> 2262

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2262

naagaagaag aucaagaaac uu

22

<210> 2263

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2263

ngaggucgaa aaucccuggc ua

22

<210> 2264
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2264
 ncccuggcug ggaacauca aa 22

<210> 2265
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2265
 ncuggcuggg aaacaucaa ga 22

<210> 2266
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2266

nuggcuggga aacaucaaag ga 22

<210> 2267

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2267

nggcugggaa acaucaaagg aa 22

<210> 2268

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2268

nucaaaggaa uucucggaaa ga 22

<210> 2269

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic


```

        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
<400> 2269
nugggaaaca ucaaaggaau ua                22
<210> 2270
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2270
nggaaacauc aaaggaauuc ua                22
<210> 2271
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
<400> 2271
ngaacauca aaggaauuc ca                22
<210> 2272
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

```

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2272

ncaucaaagg aaucucgga aa

22

<210> 2273

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2273

naaaggaaau cucgaaaga aa

22

<210> 2274

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2274

naaggaaau ucgaaagaa ga

22

<210> 2275

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2275

nacgaaggaa ggcccucgag aa 22

<210> 2276

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2276

nggcccucga gaacaagaag aa 22

<210> 2277

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2277
ngcccucgag aacaagaaga aa 22
<210> 2278
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220>
><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
<400> 2278
ncccucgaga acaagaagaa ga 22
<210> 2279
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate
<400> 2279
nggaaaggaa aagaagagua ga 22
<210> 2280
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2280

naaggaaaag aagaguagcc ga 22

<210> 2281

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2281

ngggggugug aacccccucg aa 22

<210> 2282

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> 2-hydroxymethyl-tetrahydrofuran-5-phosphate

<400> 2282

ngggugugaa cccccucgaa ga 22

<210> 2283

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2283

aaacuugagg ucgaaaaua 19

<210> 2284

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2284

aaacuugagg ucgaaaaua 19

<210> 2285

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2285

aaacuugagg ucgaaaaua 19

<210> 2286

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2286

aaacuugagg ucgaaaaua 19

<210> 2287

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2287

agaaacuuga ggucgaaaau a 21

<210> 2288

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2288

gaucaagaaa cuugaggua 19

<210> 2289

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2289

gaucaagaaa cuugaggua 19

<210> 2290

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2290
gaucaagaaa cuugaggua 19

<210> 2291
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2291
aagaucaaga aacuugaggu a 21

<210> 2292
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2292
ucaagaaacu ugaggucga 19

<210> 2293
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2293
ucaagaaacu ugaggucga 19

<210> 2294
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2294

ucaagaaacu ugaggucga

19

<210> 2295

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2295

ucaagaaacu ugaggucga

19

<210> 2296

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2296

ucaagaaacu ugagcucga

19

<210> 2297

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2297

ucaagaaacu ugaggucga 19

<210> 2298

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2298

aagaucaaga aacuugaga 19

<210> 2299

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2299

aagaucaaga aacuugaga 19

<210> 2300

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2300

aagaucaaga aacuugaga 19

<210> 2301

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2301

aagaucaaga aacuugaga 19

<210> 2302

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2302

aagaucaaga aacuagaga 19

<210> 2303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2303

agaagaucaa gaaacuugag a 21

<210> 2304

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2304

caucaaagga auucucgga 19

<210> 2305

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2305

caucaaagga auucucgga

19

<210> 2306

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2306

caucaaagga auucucgga

19

<210> 2307

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2307

caucaaagga auuctcgga

19

<210> 2308

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2308

aacaucaaag gaauucucgg a 21

<210> 2309

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2309

aucaagaaac uugagguca 19

<210> 2310

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2310

aucaagaaac uugagguca 19

<210> 2311

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2311

aucaagaaac uugagguca 19

<210> 2312

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2312

aucaagaaac uugagguca 19

<210> 2313

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2313

aucaagaaac uugacguca 19

<210> 2314

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2314

agaaucaagaa acuugagguc a 21

<210> 2315

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2315

gaagaucaag aaacuugaa

19

<210> 2316

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2316

gaagaucaag aaacuugaa

19

<210> 2317

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2317

gaagaucaag aaacuugaa

19

<210> 2318

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2318

gaagaucaag aaactugaa 19

<210> 2319

<211> 21

<212

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2319

aagaagauca agaaacuuga a 21

<210> 2320

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2320

caaaggaauu cucggaaag 19

<210> 2321

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2321

caaaggaauu cucggaaag 19

<210> 2322

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2322

caaaggaauu cucggaag 19

<210> 2323

<211

> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2323

caaaggaauu cucggaag 19

<210> 2324

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2324

caaaggaauu cucgcaaag 19

<210> 2325

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2325

aucaaaggaa uucucggaaa g	21
<210> 2326	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 2326	
caagaaacuu gaggucgaa	19
<210> 2327	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 2327	
caagaaacuu gaggucgaa	19
<210> 2328	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 2328	
caagaaacuu gaggucgaa	19
<210> 2329	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2329

caagaaacuu gaggucgaa

19

<210> 2330

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2330

caagaaacuu gaggtcgaa

19

<210> 2331

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2331

aucaagaaac uugaggucga a

21

<210> 2332

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2332

gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 2333

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2333

gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 2334

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2334

gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 2335

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2335

gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 2336

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2336

gaagaagauc aagaaacuu 19

<210> 2337

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2337

aagaagaaga ucaagaaacu u 21

<210> 2338

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2338

ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 2339

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2339

ggaaacauca aaggaauua 19

<210> 2340

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2340

ggaaacauca aaggaauua

19

<210> 2341

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2341

ggaaacauca aaggaauua

19

<210> 2342

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2342

ggaaacauca aaggaauua

19

<210> 2343

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2343

ugggaaacau caaaggaauu a

21

<210> 2344

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2344

aaagaagaag aucaagaaac u

21

<210> 2345

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2345

aaagaagaag aucaagaaac u

21

<210> 2346

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2346

aaagaagaag aucaagaaac u

21

<210> 2347

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2347

aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 2348

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2348

aaagaagaag aucaagaaac u 21

<210> 2349

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2349

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2350

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2350

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2351

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2351

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2352

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2352

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2353

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2353

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2354

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2354

agaagaagau caagaaacu 19

<210> 2355
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2355
 aacaucaaag gaauucua 19
 <210> 2356
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2356
 aacaucaaag gaauucua 19
 <210> 2357
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2357
 aacaucaaag gaauucua 19
 <210> 2358
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2358

aacaucaaag gaauucua 19

<210> 2359

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2359

aacaucaaag gaautcuca 19

<210> 2360

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2360

aacaucaaag gaauucua 19

<210> 2361

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2361

aggaaauucuc ggaaagaaa 19

<210> 2362
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2362
 aggaauucuc ggaaagaaa 19
 <210> 2363
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2363
 aggaauucuc ggaaagaaa 19
 <210> 2364
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2364
 aggaauucuc ggaaagaaa 19
 <210> 2365
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 2365

aggaauucuc ggaagaaa

19

<210> 2366

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2366

aaaggaauuc ucggaaagaa a

21

<210> 2367

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2367

aaaggaauuc ucggaaaga

19

<210> 2368

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2368

aaaggaauuc ucggaaaga

19

<210> 2369

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2369
 aaaggaaauuc ucggaaaga 19

<210> 2370
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2370
 aaaggaaauuc ucggaaaga 19

<210> 2371
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2371
 aaaggaaauuc ucggaaaga 19

<210> 2372
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2372
 ucaaaggaau ucucgaaag a 21
 <210> 2373

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2373
 ucucuuuugg ccuucuuggg aga 23

<210> 2374
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2374
 aaagaagaag aucaagaaac uug 23

<210> 2375
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2375
 ucuccucuuu aucagaaaag agu 23

<210> 2376
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 2376
uuuccaaauac uuuuaccac uuu 23

<210> 2377
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2377
aagaagauca agaaacuuga ggu 23

<210> 2378
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2378
uuuguauucu cuuuuggccu ucu 23

<210> 2379
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2379
aagaucaaga aacuugaggu cga 23

<210> 2380
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2380

ucuuguauuc uuuuuuggcc uuc 23

<210> 2381

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2381

uuuucucucg auucucuauc gga 23

<210> 2382

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2382

cuuuucucuc gauucucuauc cgg 23

<210> 2383

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2383

aaucuagaga gauuuguggg ucc 23

<210> 2384

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2384

uaggauauac ucuucccauc cga 23

<210> 2385

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2385

uuucucucga uucucuaucg gaa 23

<210> 2386

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2386

uucucucgau ucucuaucgg aa 23

<210> 2387

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2387

aaauaaagcgg guuuccacuc aca

23

<210> 2388

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2388

aaggaaauucu cggaaagaag gac

23

<210> 2389

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2389

aaagcggguu uccacucaca ggu

23

<210> 2390

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2390

aucuagagag auuugugggu ccc

23

<210> 2391

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2391
auuccuuuga uguuucccag cca 23

<210> 2392
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2392
ugucaaccuu ccgaguuccu cuu 23

<210> 2393
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2393
uuccuccucc uugcucaggc ucu 23

<210> 2394
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2394
ucuuuucuga uaaagaggag acu 23

<210> 2395
<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2395
 uauaaagagg agacugcugg acu 23

<210> 2396
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2396
 aguuucuuga ucuucuucu ugu 23

<210> 2397
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2397
 aaguuuucug aucuucuucu uug 23

<210> 2398
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2398

uagccaggga uuuucgaccu caa 23

<210> 2399

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2399

uuugauguuu cccagccagg gau 23

<210> 2400

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2400

ucuuugaugu uucccagcca ggg 23

<210> 2401

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2401

uccuuugaug uuucccagcc agg 23

<210> 2402

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2402

uuccuuugau guuucccagc cag 23

<210> 2403

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2403

ucuuuccgag aaauccuuug aug 23

<210> 2404

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2404

uaauuccuuu gauguuucc agc 23

<210> 2405

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2405

uagaauuccu uugauguuuc cca 23

<210> 2406

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2406

ugagaaaucc uuugauguu ccc 23

<210> 2407

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2407

ucgagaauc cuugauguu ucc 23

<210> 2408

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2408

uuuccgagaa uuccuuugau guu 23

<210> 2409

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2409

uuucuuuccg agaauuccuu uga 23

<210> 2410

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2410

ucuucuuucc gagaauuccu uug 23

<210> 2411

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2411

uucuuucuugu ucucgagggc cuu 23

<210> 2412

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2412

uuucuuucuug uucucgaggg ccu 23

<210> 2413

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2413

ucuucuucuu guucucgagg gcc

23

<210> 2414

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2414

ucuacucuuc uuuuccuuuc cuc

23

<210> 2415

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2415

ucggcuacuc uucuuuuccu uuc

23

<210> 2416

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2416

uucgaggggg uucacacccc caa

23

<210> 2417

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2417
 ucuucgaggg gguucacacc ccc 23

<210> 2418
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2418
 aaagaagaag aucaagaaac uug 23

<210> 2419
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2419
 ucuccucuuu aucagaaaag agu 23

<210> 2420
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2420

uuuccaaauac uuuuaccac uuu 23

<210> 2421

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2421

aagaagauca agaaacuuga ggu 23

<210> 2422

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2422

uuuguauucu cuuuuggccu ucu 23

<210> 2423

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2423

ucuuguauuc uuuuuggcc uuc 23

<210> 2424

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2424

uuuucucucg auucucuauc gga 23

<210> 2425

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2425

uuuucucuc gauucucuauc cgg 23

<210> 2426

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2426

aaucuagaga gauuuguggg ucc 23

<210> 2427

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2427

uaggauauac ucuucccauc cga 23

<210> 2428

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2428
 uuucucucga uucucuaucg gaa 23
 <210> 2429
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2429
 uucucucgau ucucuaucgg aau 23

 <210> 2430
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2430
 aauaaagcgg guuuccacuc aca 23
 <210> 2431
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2431

aaggaaauucu cggaagaag gac 23

<210> 2432

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2432

aaagcggguu uccacucaca ggu 23

<210> 2433

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2433

aucuagagag auuugugggu ccc 23

<210> 2434

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2434

auuccuuuga uguuuccag cca 23

<210> 2435

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2435

ugucaaccuu ccgaguuccu cuu

23

<210> 2436

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2436

uuccuccucc uugcucaggc ucu

23

<210> 2437

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2437

ucuuuucuga uaaagaggag acu

23

<210> 2438

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2438

uauaaagagg agacugcugg acu

23

<210> 2439

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2439
 aguuucuuga ucuucuucu ugu 23

<210> 2440
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2440
 aaguuuucuug aucuucuucu uug 23

<210> 2441
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2441
 uagccaggga uuuucgaccu caa 23

<210> 2442
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2442

uuugauguuu cccagccagg gau 23

<210> 2443

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2443

ucuuugaugu uucccagcca ggg 23

<210> 2444

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2444

uccuuugaug uuucccagcc agg 23

<210> 2445

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2445

uuccuuugau guuucccagc cag 23

<210> 2446

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2446

ucuuuccgag aaauccuuug aug

23

<210> 2447

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2447

uaauuccuuu gauguuucc agc

23

<210> 2448

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2448

uagaauuccu uugauguuuc cca

23

<210> 2449

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2449

ugagaauucc uuugauguuu ccc

23

<210> 2450

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2450

uuuccgagaa uuccuuugau guu 23

<210> 2451

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2451

uuucuuuccg agaauuccuu uga 23

<210> 2452

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2452

ucuucuuucc gagaauuccu uug 23

<210> 2453

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2453

uucucgaggg ccuuccuucg ucg 23

<210> 2454

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2454

uucuucuugu ucucgagggc cuu 23

<210> 2455

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2455

uuucuucuug uucucgaggg ccu 23

<210> 2456

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2456

ucuucuucuu guucugagg gcc 23

<210> 2457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2457

ucuacucuuc uuuuccuuuc cuc

23

<210> 2458

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2458

ucggcuacuc uucuuuuccu uuc

23

<210> 2459

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2459

uucgaggggg uucacacccc caa

23

<210> 2460

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2460

ucuucgaggg gguucacacc ccc

23

<210> 2461

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2461
 uauuuucgac cucaaguuuu u 21

<210> 2462
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2462
 uauuuucgac cucaaguuuu u 21

<210> 2463
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

 oligonucleotide"
 <400> 2463
 uauuuucgac ctcaaguuuu u 21
 <210> 2464
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2464
uauuuucgac ctcaaguuuu u 21
<210> 2465
<211> 21
<212
> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2465
uauuuucgac cucaaguuuc u 21
<210> 2466
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2466
uaccucaagu uucuugaucu u 21
<210> 2467
<211> 21

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2467

uaccucaagu utcuugaucu u 21

<210> 2468

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2468

uaccucaagu utcuugaucu u 21

<210> 2469

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2469

uaccucaagu uucuugaucu u 21

<210> 2470

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2470

ucgaccucaa guuucuugau u 21

<210> 2471

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2471

ucgaccucaa guuucuugau u 21

<210> 2472

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2472

ucgaccucaa guuucuugau u 21

<210> 2473

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2473

ucgaccucaa gtuucuugau u 21

<210> 2474

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2474

ucgaccucaa gtuucuugau u 21

<210> 2475

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2475

ucgaccucaa guuucuuga 19

<210> 2476

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2476

ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2477

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2477

ucucaaguuu cuugaucuuu u

21

<210> 2478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2478

ucucaaguuu cuugaucuuu u

21

<210> 2479

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2479

ucucaaguuu ctugaucuuu u

21

<210> 2480

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400

> 2480

ucucaaguuu ctugaucuuu u 21

<210> 2481

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2481

ucucaaguuu cuugaucuuu u 21

<210> 2482

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2482

uccgagaauu ccuuugaugu u 21

<210> 2483

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2483

uccgagaauu ccuuugaugu u 21

<210> 2484

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2484

uccgagaauu ccuuugaugu u

21

<210> 2485

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2485

uccgagaauu ccuuugaugu u

21

<210> 2486

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2486

uccgagaauu ccuuugaugu u

21

<210> 2487

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2487
 ugaccucaag uuucuugauu u 21

<210> 2488
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2488
 ugaccucaag uuucuugauu u 21

<210> 2489
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 2489
 ugaccucaag uuucuugauu u 21

<210> 2490
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2490
ugaccucaag utucuugauu u 21
<210> 2491
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2491
ugaccucaag utucuugauu u 21
<210> 2492
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2492
ugaccucaag uuucuugauc u 21
<210> 2493
<211> 21
<212>
> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2493

uucaaguuuc uugaucuucu u 21

<210> 2494

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2494

uucaaguuuc uugaucuucu u 21

<210> 2495

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2495

uucaaguuuc utgaucuucu u 21

<210> 2496

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2496

uucaaguuuc utgaucuuc u 21

<210> 2497

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2497

uucaaguuuc ugaucuuc u 21

<210> 2498

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2498

cuuuccgaga auuccuuuga u 21

<210> 2499

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2499

cuuuccgaga auuccuuuga u 21

<210> 2500

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2500
cuuuccgaga auuccuuuga u 21
<210> 2501
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2501
cuuuccgaga atuccuuuga u 21

<210> 2502
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> source
<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 2502
cuuuccgaga atuccuuuga u 21
<210> 2503
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2503

cuuuccgaga auuccuuuga u

21

<210> 2504

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2504

uucgaccuca aguuucuuga u

21

<210> 2505

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2505

uucgaccuca aguuucuuga u

21

<210> 2506

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2506

uucgaccuca aguuucuuga u

21

<210> 2507

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2507

uucgaccuca aguuucuuga u

21

<210> 2508

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400>

> 2508

uucgaccuca aguuucuuga u

21

<210> 2509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2509

uucgaccuca aguuucuuga u

21

<210> 2510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2510

aaguuuucug aucuucuucu u 21

<210> 2511

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2511

aaguuuucug aucuucuucu u 21

<210> 2512

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2512

aaguuuucug aucuucuucu u 21

<210> 2513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2513

aaguuuucuug atcuucuucu u 21

<210> 2514

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2514

aaguuuucuug atcuucuucu u 21

<210> 2515

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2515

aaguuuucuug aucuucuucu u 21

<210> 2516

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2516

uaauuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2517

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2517

uaauuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2518

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2518

uaauuccuuu gauguuuccu u 21

<210> 2519

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2519

uaauuccuuu gauguuuccu 20

<210> 2520

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2520

uaauuccuuu gauguuuccu u

21

<210> 2521

<211> 21

<212>

> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2521

uaauuccuuu gauguuuccc a

21

<210> 2522

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2522

aguuucuuga ucuucuucu ugu

23

<210> 2523

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2523

aguuucuuga ucuucuucuu ugu

23

<210> 2524

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2524

aguuucuuga ucuucuucuu ugu

23

<210> 2525

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2525

aguuucuuga ucuucuucuu ugu

23

<210> 2526

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2526

aguuucuuga ucuucuucu u 21

<210> 2527

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2527

aguuucuuga ucuucuucu u 21

<210> 2528

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2528

aguuucuuga ucuucuucu u 21

<210> 2529

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2529

aguuucuuga ucuucuucu u 21

<210> 2530

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2530

aguuucuuga ucuucuucu u

21

<210> 2531

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2531

aguuucuuga ucuucuucu u

21

<210> 2532

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2532

aguuucuuga ucuucuucu

19

<210> 2533

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2533

ugagaaaucc uuugauguuu u

21

<210> 2534

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2534

ugagaaaucc uuugauguuu u

21

<210> 2535

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2535

ugagaaaucc uuugauguuu u

21

<210> 2536

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2536

ugagaauucc utugauguuu u 21

<210> 2537

<211> 21

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2537

ugagaauucc utugauguuu u 21

<210> 2538

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2538

ugagaauucc uuugauguu 19

<210> 2539

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2539

uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2540

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2540

uuucuuuccg agaauccuu u

21

<210> 2541

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2541

uuucuuuccg agaauccuu u

21

<210> 2542

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2542

uuucuuuccg agaauccuu u

21

<210> 2543

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2543

uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2544

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2544

uuucuuuccg agaauuccuu u 21

<210> 2545

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2545

ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2546

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2546

ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2547

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2547

ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2548

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2548

ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2549

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> source

<223> /note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 2549

ucuuuccgag aaauccuuuu u 21

<210> 2550

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 2550

ucuuuccgag aaauccuuug a 21

<210> 2551

<211> 1676

<212> DNA

<213> Hepatitis delta virus

<400> 2551

catgggccaa ttccgagcga agagtccgcg ggggaaggat cagtccccga gaggggtaaa 60

gtggtaaaga gtattggaac gccgaggaga tgtctcccaa gaaggccaaa agagaataca 120

agagtccgaa gctttcccca taacgctgga gacatctcgg aaggggaaag aggacagatg 180

gaagagaagg gggggccccc ccgatccgaa agggccgacg cccaagttag gagagcactc 240

cggccgaagg gttgagaaca ccagaggagga gaacacactc ggagatgagc agagaaatca 300

cctccagagg accccttcag cgaacagagg cgcttcgagc ggtaggagta aggccatagc 360

gataggagga gatgctagga gtagggggag accgaagcga ggaggaaagc aaagaaagca 420

acggggctag ccggtgggtg ttccgcccc ccagagggga cgagttaggc ttatcccggg 480

gaactcgact tatcgtcccc atctagcggg accccggacc cccttcgaaa gtgaccggag 540

ggggtgctgg gaacaccggg gaccagtgga gccatgggat gcccttccg atgctcgatt 600

ccgactcccc cccaagggt cgcccaggaa tggcgggacc ccaactctga gggtcgcgt 660

tccatccttt cttacctgat ggccggcatg gtcccagcct cctcgctggc gccggctggg 720

caacattccg aggggaccgt cccctcggtg atggcgaatg ggaccacaa atctctctag 780

attccgatag agaatcgaga gaaaagtggc tctcccttag ccatccgagt ggacgtgcgt 840

cctccttcgg atgcccaggt cggaccgcga ggaggtggag atgcatgcc gaccgaaga 900

ggaaagaagg acgcgagacg gtgaacctgt gattggaaac ccgctttatt cactggggac 960
 gacaactctg gggagagaag ggtggatcgg atgggaagag tataatctat gggaatcccc 1020
 gggtttctct tatgtccagc cctcccccg tccgagcgaa gggggactcc gggactcctt 1080
 gcatgtctggg gacgaagccg ccccgggcg cttccctcga tccgccttcg aggggggttca 1140
 caccccaac ccgcgggccc gctactcttc ttttctttc ctcgtcttc cgggtcaacc 1200

 ttccgagttc ctcttctcc tcttctctca ggctcttccc tcccgggct agctgtctct 1260
 tcttgttctc gagggccttc cttcgtcggg gatcctgcct ctcctgtcg gtgaatctc 1320
 ccctgagagg cctcttctca ggcccggagt ctatctccat ctggtcgctc cgggcctct 1380
 tcgccggggg agccccctct ccatccctgt ccttctttcc gagaattcct ttgatgtttc 1440
 ccagccaggg attttcgacc tcaagtttct tgatcttctt ctttgtcttc cggagatccc 1500
 tctcgagttc ctcgccttc tttcttccac tcaccactt ctcgagaata tcttctcttc 1560
 catcgctt cttcttcaac tcggaccggc tcctctcgac aagaggcggc agtcctcagt 1620

 gctcttactc tttctgata aagaggagac tgctggactc gccgccaag ttcgag 1676
 <210> 2552
 <211> 1676
 <212> DNA
 <213> Hepatitis delta virus
 <400> 2552

 ctgaaacttg ggcggcaggt ccagcagtct cctctttatc agaaaagagt aagagcactg 60
 aggactgccg cctcttctcg agatgagccg gtccgagttg aagaagaagc gcgatggaag 120
 agaagatatt ctgagaagt gggtagtggt aagaaagaaa gcggaggaac tcgagaggga 180
 tctccggaag acaaagaaga agatcaagaa acttgaggtc gaaaatccct ggctgggaaa 240
 catcaaagga attctcgga agaaggacag ggatggagag ggggctcccc cggcgaagag 300

 ggcccggacg gaccagatgg agatagactc cgggcctagg aagaggcctc tcaggggagg 360
 attcaccgac agggagaggc aggatcaccg acgaaggaag gccctcgaga acaagaagaa 420
 gcagctagcc gcgggaggga agagcctgag caaggaggag gaagaggaac tcggaagggt 480
 gaccgggaa gacgaggaaa ggaaaagaag agtagccggc ccgcgggttg ggggtgtgaa 540
 cccctcga ggcggatcga ggggagcggc cggggcgggc ttcgtcccca gcatgcaagg 600
 agtccggag tcccccttcg ctcggacggg ggaggggctg gacataagag gaaccgggg 660
 attccatag gatatactt tccatccga tccaccctt tctccccaga gttgtcgtcc 720

 ccagtgaata aagcgggttt ccactcacag gttcaccgtc tcgctcctt ctttctctt 780

cgggtcggca tggcatctcc acctcctcgc ggtccgacct gggcatccga aggaggacgc	840
acgtccactc ggatggctaa gggagagcca cttttctctc gattctctat cggaatctag	900
agagatttgt ggggccatt cgccattacc gaggggacgg tcccctcgga atgttgccca	960
gccggcgcca gcgaggaggc tgggaccatg ccggccatca ggtaagaaag gatggaacgc	1020
ggacctgca gagtggggtc ccgccattcc tgggcgaccc ttgggggggg agtcggaatc	1080
gagcatcggg aagggcaccc catggctcca ctggccccg gtgttcccag caccacctcc	1140
gttcactttc gaagggggtc cggggtcccg ctagatgggg acgataagtc gagttccccg	1200
ggataagcct cactcgtccc ctctcggggg gcggaacacc caccggctag ccccggtgct	1260
ttctttgctt tctcctcgc ttccgtctcc cctactcct agcatctcct cctatcgcta	1320
tggccttact cctaccgctc gaagcgctc tgttcgtga aggggtcctc tggaggtgat	1380
ttctctgctc atctccgagt gtgttctcc ctctggtgtt ctcaacctt cggccggagt	1440
gctctccaaa ctggggcgtc gggcctttcg gatcgggggg gccccccctt ctcttccatc	1500
tgtcctcttt ccccttccga gatgtctcca gcgttatggg gaaagcttcc gactcttgta	1560
ttctcttttg gccttcttgg gagacatctc ctccggcttc caatactctt taccacttta	1620
ccctctcgg gcactgatcc ttccccgcg gactcttcgc tcggaattgg cccatg	1676