



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월12일

(11) 등록번호 10-2385013

(24) 등록일자 2022년04월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7125* (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/7125 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7016903(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2012년11월16일
 심사청구일자 2021년07월01일
- (85) 번역문제출일자 2021년06월02일
- (65) 공개번호 10-2021-0068624
- (43) 공개일자 2021년06월09일
- (62) 원출원 특허 10-2020-7008667
 원출원일자(국제) 2012년11월16일
 심사청구일자 2020년04월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/065691
- (87) 국제공개번호 WO 2013/075035
 국제공개일자 2013년05월23일
- (30) 우선권주장
 61/561,710 2011년11월18일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20090239814 A1
 US20110237646 A1
 WO2011139917 A1
 US20110256175 A1

- (73) 특허권자
 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드
 미국 매사추세츠주 02142 캠프릿지 헨리 에이. 테
 르미어 스퀘어 웨스트 켄달 스트리트 675
- (72) 발명자
 라제브 칼란타탈 지.
 미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로
 어 씨드 스트리트 300
 짐머만 트레이시
 미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로
 어 씨드 스트리트 300
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 장훈

전체 청구항 수 : 총 31 항

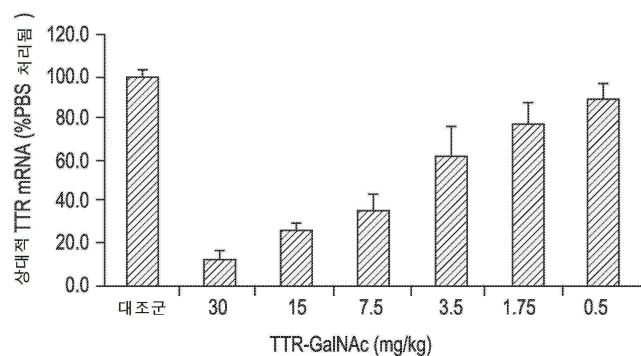
심사관 : 문동현

(54) 발명의 명칭 트랜스티레틴 (TTR) 관련 질병을 치료하기 위한 RNA i 제제, 조성 및 그의 사용방법

(57) 요약

본 발명은 트랜스티레틴(TTR) 유전자를 타겟으로 하는 RNAi 제제, 예를 들면, 이중가닥 RNAi 제제들, 및 TTR-관
 련 질병들을 치료 또는 예방하기 위해 상기 RNAi 제제들을 사용하는 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/713 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07H 21/02 (2013.01)
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/343 (2013.01)
C12N 2310/346 (2013.01)
C12N 2310/351 (2013.01)

(72) 발명자

마노하란 무티아

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로어
 씨드 스트리트 300

마이에르 마르틴

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로어
 씨드 스트리트 300

쿠치만치 사티아나라야나

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로어
 씨드 스트리트 300

카리셰 클라우스

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로어
 씨드 스트리트 300

(30) 우선권주장

61/615,618 2012년03월26일 미국(US)
 61/680,098 2012년08월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

세포에서 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하기 위한 이중가닥 RNAi 제제로서,

상기 이중가닥 RNAi 제제는 이중가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고;

상기 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' - UGGGAUUUCAUGUAACCAAGA - 3' (서열번호 2211)을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5'- UCUUGGUUACAUGAAAUCCCAUC -3' (서열번호 2217)을 포함하고;

실질적으로 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드들은 2'-O-메틸 변형 및 2'-플루오로 변형으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 변형을 포함하고;

실질적으로 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드들은 2'-O-메틸 변형 및 2'-플루오로 변형으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 변형을 포함하고;

상기 센스 가닥은 적어도 하나의 리간드에 컨쥬게이트된, 이중가닥 RNAi 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드들은 2'-O-메틸 변형 및 2'-플루오로 변형으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 변형을 포함하는, RNAi 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드들은 2'-O-메틸 변형 및 2'-플루오로 변형으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 변형을 포함하는, RNAi 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드들 및 상기 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드들은 2'-O-메틸 변형 및 2'-플루오로 변형으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 변형을 포함하는, RNAi 제제.

청구항 5

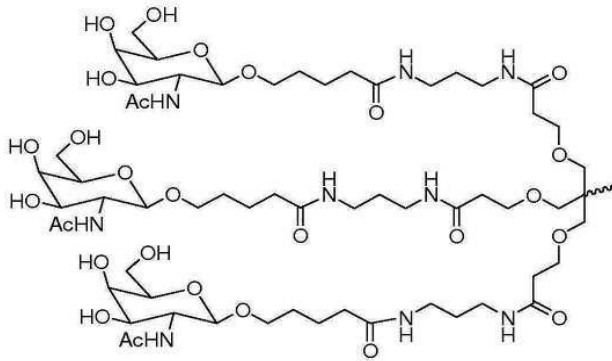
제1항에 있어서, 상기 리간드는 N-아세틸갈락토스아민(GalNAc) 유도체인, RNAi 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인, RNAi 제제.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 리간드는



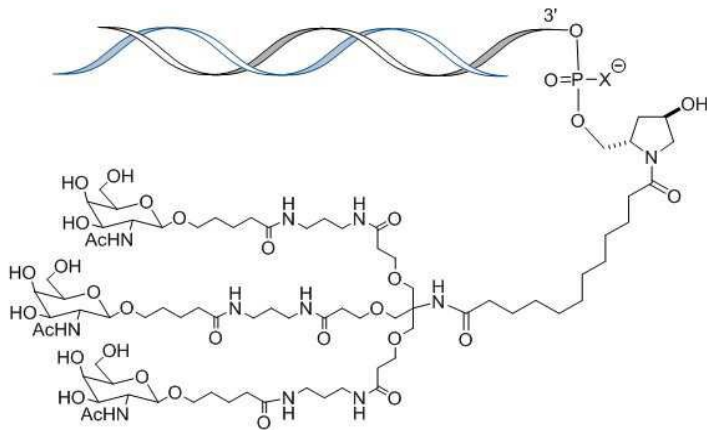
인, RNAi 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 리간드는 상기 센스 가닥의 3' 말단에 부착되는, RNAi 제제.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 RNAi 제제는 하기 구조식에 나타난 바와 같이 상기 리간드에 콘쥬게이트되는, RNAi 제제.



여기서, X는 O 또는 S이다.

청구항 10

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

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합은 하나의 가닥의 3'-말단에 있는, RNAi 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 가닥은 안티센스 가닥인, RNAi 제제.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥 각각은 독립적으로 길이가 21 내지 23개의 뉴클레오타

이드들인, RNAi 제제.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥은 길이가 21개의 뉴클레오타이드들이고, 상기 안티센스 가닥은 길이가 23개의 뉴클레오타이드들인, RNAi 제제.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 RNAi 제제는

AD-51546 (5'-UfgGfGfAfuUfuCfAfUfgUfaAfcCfAfAfgAfL96 -3' (서열번호 2210) 및 5'-uCfuugGfuUfaCfaugAfaAfuccCfasUfsc-3' (서열번호 2216)), 및

AD-51547 (5'-UfgGfGfAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96-3' (서열번호 2211) 및 5'-uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc-3' (서열번호 2217))로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

여기서, a, g, c 및 u는 2'-O-메틸 (2'-OMe) A, G, C 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf는 2'-플루오로 A, G, C 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; L96은 GalNAc3 리간드인, RNAi 제제.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 RNAi 제제는 AD-51547 (5'-UfgGfGfAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96-3' 및 5'-uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc-3')이고,

여기서, a, g, c 및 u는 2'-O-메틸 (2'-OMe) A, G, C 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf는 2'-플루오로 A, G, C 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; L96은 GalNAc3 리간드인, RNAi 제제.

청구항 17

세포에서 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하기 위한 이중가닥 RNAi 제제로서, 상기 이중가닥 RNAi 제제는 이중가닥 영역을 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고;

상기 센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' - UfgGfGfAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96 -3'을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 뉴클레오타이드 서열 5' - uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc -3'를 포함하고,

여기서, a, g, c 및 u는 2'-O-메틸 (2'-OMe) A, G, C 및 U이고; Af, Gf, Cf 및 Uf는 2'-플루오로 A, G, C 및 U이고; s는 포스포로티오에이트 결합이고; L96은 GalNAc3 리간드인, RNAi 제제.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 RNAi 제제를 함유하는 분리된 세포.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 RNAi 제제를 포함하는, 대상체에서 TTR-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 TTR-관련 질환은 노인성 전신 아밀로이드증(SSA), 전신 가족성 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근증(FAC), 연수막/중추신경계(CNS) 아밀로이드증 및 고티록신혈증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 RNAi 제제는 비완충용액에 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 비완충용액은 식염수 또는 물인, 약학적 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 RNAi 제제는 완충용액에 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 완충용액은 아세테이트, 사이트레이트, 프롤레민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 임의의 조합물을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 완충용액은 인산완충식염수(PBS)인, 약학적 조성물.

청구항 25

세포에서 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 시험관내(in vitro) 방법으로서, 상기 방법이 상기 세포를 상기 세포에서 상기 TTR의 발현을 억제하기에 효과적인 양으로 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 RNAi 제제와 접촉 시킴으로써, 상기 세포에서 상기 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 것을 포함하는, 세포에서 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 시험관내 방법.

청구항 26

삭제

청구항 27

제19항에 있어서, 상기 대상체는 사람인, 약학적 조성물.

청구항 28

제19항에 있어서, 상기 대상체는 TTR-관련 질환의 발병과 관련된 TTR 유전자 돌연변이를 지닌, 약학적 조성물.

청구항 29

삭제

청구항 30

제19항에 있어서, 상기 대상체는 TTR-관련 아밀로이드증을 가지며, 상기 약학적 조성물은 상기 대상체에서 아밀로이드 TTR 침전을 감소시키는, 약학적 조성물.

청구항 31

제19항에 있어서, 상기 RNAi 제제는 상기 대상체에게 피하로 투여되는, 약학적 조성물.

청구항 32

- a) 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 RNAi 제제, 및
- b) 사용을 위한 설명서

를 포함하는, 대상체에서 TTR-관련 질환을 치료 또는 예방하기 위한 키트로서, 상기 TTR-관련 질환은 노인성 전신 아밀로이드증(SSA), 전신 가족성 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근증(FAC), 연수막/중추신경계(CNS) 아밀로이드증 및 고티록신혈증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 키트.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 대상체에게 상기 RNAi 제제를 투여하기 위한 수단을 추가로 포함하는, 키트.

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

발명의 설명

기술분야

관련출원

본 출원은 2011년 11월 18일자 미국 가출원 제61/561,710호, 2012년 3월 26일자 제61/615,618호, 및 2012년 8월 6일자 제61/680,098호에 대하여 우선권을 청구하며, 이들 각각의 전문은 이후에 참고문헌으로 통합된다.

서열목록

본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 포맷으로 제출된 서열목록을 포함하며, 그의 전문은 이후에 참고문헌으로 통합된다. 2012년 11월 13일에 생성된 상기 ASCII 사본은 121301W0.txt로 명명하며, 크기는 541,508bytes이다.

배경기술

트랜스티레틴(TTR)(프리알부민이라고도 알려져 있음)은 혈청 및 뇌척수액(CSF)에서 발견된다. TTR은 레티놀-결합 단백질(RBP) 및 티록신(T4)을 수송하며, 혈액 및 CSF에서 RBP와 연합하여 레티놀(비타민 A)의 운반체로서 작용한다. 트랜스티레틴은 티록신 및 레티놀의 수송(트랜스포트)을 따서 이름이 지어졌다. TTR은 또한, 프로테아제로서 기능하며, 아포A-I(apoA-I, 주요 HDL 아포리단백질), 아밀로이드 β -펩타이드 및 뉴로펩타이드 Y를 포함한 단백질들을 분해할 수 있다. Liz, M.A. *et al.* (2010) *IUBMB Life*, 62(6):429-435를 참조한다.

TTR은 베타 시트 구조가 풍부한 4개의 동일한 127-아미노산 서브유닛들(모노머들)의 테트라머이다. 각 모노머는 2개의 4-가닥 베타 시트 및 편장타원체의 형태를 가지고 있다. 역평행 베타-시트 상호작용들은 모노머들을 다이머들로 연결시킨다. 각 모노머로부터의 짧은 루프는 주요 다이머-다이머 상호작용을 형성한다. 이러한 2쌍의 루프들은 다이머들의 반대되는 볼록 베타-시트들을 분리시켜, 내부 채널을 형성한다.

간은 주요 TTR 발현 부위이다. 다른 중요한 발현부위들로는 맥락막망, 망막(특히, 망막색소상피) 및 췌장이 포함된다.

트랜스티레틴은 아밀로이드 피브릴 형성에서 전구단백질인 적어도 27개의 구별되는 타입들 중 하나이다. Guan, J. *et al.* (Nov. 4, 2011) *Current perspectives on cardiac amyloidosis*, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, doi:10.1152/ajpheart.00815.2011을 참조한다. 기관 및 조직들에서 아밀로이드 피브릴의 세포외 부착은 아밀로이드증의 특징이다. 아밀로이드 피브릴은 구조변성(misfolded) 단백질 응집체들로 구성되어 있으며, 전구 단백질의 과잉 생산 또는 특정 돌연변이로부터 얻어질 수 있다. TTR의 아밀로이드성 포텐셜은 그의 광범위한 베타 시트 구조와 관련되어 있으며; X-선 결정학적 연구는 특정 아밀로이드성 돌연변이가 단백질의 테트라머 구조를 불안정하게 함을 보여준다. 예를 들면, Saraiva M.J.M. (2002) *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 4(12):1-11을 참조한다.

아밀로이드증은 아밀로이드 침전을 특징으로 하는 아밀로이드 질병들 그룹의 일반적인 용어이다. 아밀로이드 질병은 그들의 전구단백질을 기준으로 하여 분류된다; 예를 들면, 명칭은 아밀로이드의 "A"로 시작하며, 전구단백질의 약어가 뒤따르는데, 예를 들면 ATTR은 아밀로이드성 트랜스티레틴(amyloidogenic transthyretin)에 대한 약어이다. *Ibid.*

수많은 TTR-관련 질병들이 있으며, 그들 중 대부분은 아밀로이드 질병이다. 정상-서열 TTR은 노인들의 심장 아밀로이드증과 관련되어 있으며, 노인성 전신아밀로이드증(SSA)이라고 명명한다(또한, 노인성 심장 아밀로이드증(SCA) 또는 심장 아밀로이드증이라고도 불리움). SSA는 종종 많은 다른 기관들에서 미세한 침전물을 동반한다. TTR 아밀로이드증은 다양한 형태로 나타난다. 말초신경계가 보다 현저하게 영향을 받을 때, 질병은 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP)라고 불리운다. 심장이 주로 포함되지만 신경계는 포함되지 않는 경우, 질병은 가족성 아밀로이드 심근증(FAC)라고 불리운다. TTR 아밀로이드증의 세번째 주요 타입은 연수막 아밀로이드증이며, 연수막 또는 척수막 뇌혈관 아밀로이드증, 중추신경계(CNS) 아밀로이드증 또는 VII형태 아밀로이드증이라고도 알려져 있다. TTR의 돌연변이는 아밀로이드성 유리체 혼탁, 손목터널 증후군, 및 정상갑상선기능 고티록신혈증을 유발할 수도 있으며, 이는 티록신에 대한 친화도가 증가된 돌연변이 TTR 분자로 인해 티록신과 TTR의 증가된 연합이 부차적으로 생각되는 비-아밀로이드성 질병이다. 예를 들면, Moses *et al.* (1982) *J. Clin. Invest.*, 86, 2025-2033을 참조한다.

비정상적 아밀로이드성 단백질은 선천적이거나, 또는 체세포 돌연변이를 통해 후천적일 수 있다. Guan, J. *et al.* (Nov. 4, 2011) *Current perspectives on cardiac amyloidosis*, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, doi:10.1152/ajpheart.00815.2011. 트랜스티레틴 연합된 ATTR은 유전적 전신성 아밀로이드증의 가장 빈번한 형

태이다. Lobato, L. (2003) *J. Nephrol.*, 16:438-442. TTR 돌연변이는 TTR 아밀로이드 형성과정을 촉진시키며, ATTR 발생의 가장 중요한 위험인자이다. 85개 이상의 아밀로이드생성 TTR 변이체들은 전신 가족성 아밀로이드증을 유발시키는 것으로 알려져 있다. TTR 돌연변이는 보통 전신성 아밀로이드 침전을 일으키며, 특히 말초신경계와 연관되어 있지만, 일부 돌연변이는 심근증 또는 유리체 혼탁과 연관되어 있다. *Ibid.*

[0012] V30M 돌연변이는 가장 일반적인 TTR 돌연변이이다. 예를 들면, Lobato, L. (2003) *J Nephrol*, 16:438-442를 참조한다. V122I 돌연변이는 아프리카계 미국인 군집의 3.9%에 의해 옮겨지며, FAC의 가장 일반적인 원인이다. Jacobson, D.R. et al. (1997) *N. Engl. J. Med.* 336 (7): 466-73. SSA는 80세 이상의 군집의 25% 이상에 영향을 미치는 것으로 추정된다. Westermarck, P. et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **87** (7): 2843-5.

[0013] 따라서, TTR-관련 질병의 효과적인 치료가 당 분야에 필요한 실정이다.

[0014] **발명의 요약**

[0015] 본 발명은 트랜스티레틴(TTR) 유전자를 타겟팅하는 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제를 제공한다. 본 발명은 또한, TTR의 발현을 억제하는 방법 및 본 발명의 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제를 사용하여 피험자의 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 특정 화학적 변형을 포함하는 RNAi 제제들이 TTR의 발현을 억제할 수 있는 우수한 능력을 보여준다는 사실에 적어도 일부, 기초하고 있다. 화학적 변형의 특정 패턴(예를 들면, 교대 패턴)을 포함하는 제제들 및 리간드는 TTR 유전자의 활성을 사일런싱(silencing)시키는데 효과적인 것으로 나타나 있다. 게다가, 제제의 분해부위에서 또는 근방에서 1개의 상기 모티프를 포함한, 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 동일한 변형의 1개 또는 그 이상의 모티프들을 포함하는 제제들은 매우 개선된 TTR 유전자 사일런싱 활성을 나타낸다. 상기 화학적 모티프가 제제내에 1개 존재하는 경우, 유전자 사일런싱 활성을 개선시키기 위한 분해 영역에 또는 근방에 있는 것이 바람직하다. 분해 영역은 분해 부위 주변의 영역, 즉 분해가 일어나는 타겟 mRNA 상의 부위이다.

[0016] 따라서, 일측면에서, 본 발명은 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제들, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제들을 특징으로 한다. 이중가닥 RNAi 제제는 안티센스 가닥에 대하여 상보적인 센스 가닥을 포함한다. 안티센스 가닥은 트랜스티레틴을 인코딩하는 mRNA의 일부에 대하여 상보적인 영역을 포함한다. 각 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드들을 가지며, 및 이중가닥 RNAi 제제는 화학식 (III)으로 나타낸다:

[0017] 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'

[0018] 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'

[0019] (III)

[0020] 화학식 III에서, i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며; p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0-6이며; 각 N_a 및 N_a'는 각 변형된 또는 변형되지않은 0-25개의 뉴클레오타이드들, 또는 이들의 조합물들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며, 각 서열은 적어도 2개의 다르게 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하고; 각 N_b 및 N_b'는 각 변형된 또는 변형되지않은 0-10개의 뉴클레오타이드들 또는 이들의 조합물들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며; 각 n_p, n_p', n_q, 및 n_q'는 오버행(overhang) 뉴클레오타이드들을 독립적으로 나타내며; XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형의 1개의 모티프를 나타내며; N_b 상에서의 변형은 Y 상에서의 변형과 상이하며, N_b' 상에서의 변형은 Y' 상에서의 변형과 상이하다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 적어도 1개의 리간드, 예를 들면 적어도 1개의 리간드, 예를 들면 센스 가닥의 3' 말단에 부착된 적어도 1개의 리간드에 콘주게이트된다. 다른 실시형태에서, 리간드는 안티센스 가닥에 콘주게이트될 수 있다.

[0021] 일부 실시형태에서, i는 1; j는 1; 또는 i 및 j 모두 1이다.

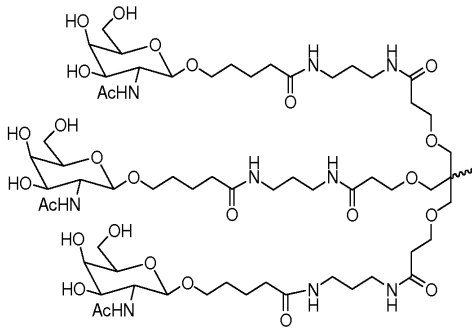
[0022] 일부 실시형태에서, k는 1; l은 1; 또는 k 및 l 모두 1이다.

[0023] 일부 실시형태에서, i는 0; j는 1이다.

[0024] 일부 실시형태에서, i는 1, j는 0이다.

[0025] 일부 실시형태에서, k는 0; l은 1이다.

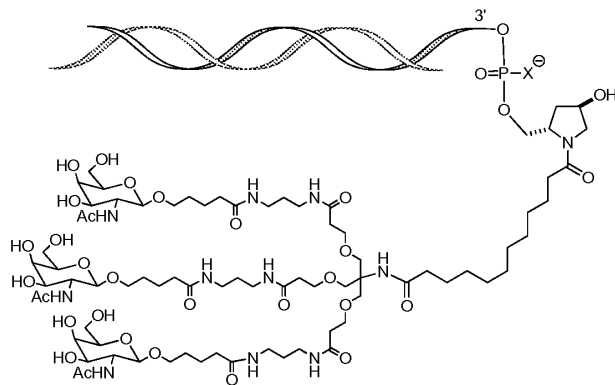
- [0026] 일부 실시형태에서, k 는 1; l 은 0이다.
- [0027] 일부 실시형태에서, XXX는 $X'X'X'$ 에 대하여 상보적이며, YYY는 $Y'Y'Y'$ 에 대하여 상보적이며, 및 ZZZ는 $Z'Z'Z'$ 에 대하여 상보적이다.
- [0028] 일부 실시형태에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다.
- [0029] 일부 실시형태에서, $Y'Y'Y'$ 모티프는 5'-말단으로부터 안티센스 가닥의 11, 12 및 13 위치에서 발생한다.
- [0030] 일부 실시형태에서, Y' 는 2'-O-메틸이다.
- [0031] 일부 실시형태에서, Y' 는 2'-플루오로이다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 화학식 (III)은 하기 화학식 (IIIa)로 나타낸다:
- [0033] 센스: $5' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_b \text{ } -Z \text{ } Z \text{ } Z \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$
- [0034] 안티센스: $3' \text{ } n_p' \text{ } -N_a' \text{ } -Y' \text{ } Y' \text{ } Y' \text{ } -N_b' \text{ } -Z' \text{ } Z' \text{ } Z' \text{ } -N_a' \text{ } n_q' \text{ } 5'$
- [0035] (IIIa)
- [0036] 화학식 IIIb에서, 각 N_b 및 N_b' 는 각각 1-5개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0037] 일부 실시형태에서, 화학식 (III)은 하기 화학식 (IIIb)로 나타낸다:
- [0038] 센스: $5' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -X \text{ } X \text{ } X \text{ } -N_b \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$
- [0039] 안티센스: $3' \text{ } n_p' \text{ } -N_a' \text{ } -X'X'X' \text{ } -N_b' \text{ } -Y' \text{ } Y' \text{ } Y' \text{ } -N_a' \text{ } n_q' \text{ } 5'$
- [0040] (IIIb)
- [0041] 화학식 IIIb에서, 각 N_b 및 N_b' 는 독립적으로, 1-5개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.
- [0042] 일부 실시형태에서, 화학식 (III)은 하기 화학식 (IIIc)로 나타낸다:
- [0043] 센스: $5' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -X \text{ } X \text{ } X \text{ } -N_b \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_b \text{ } -Z \text{ } Z \text{ } Z \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$
- [0044] 안티센스: $3' \text{ } n_p' \text{ } -N_a' \text{ } -X' \text{ } X' \text{ } X' \text{ } -N_b' \text{ } -Y' \text{ } Y' \text{ } Y' \text{ } -N_b' \text{ } -Z' \text{ } Z' \text{ } Z' \text{ } -N_a' \text{ } -n_q' \text{ } 5'$
- [0045] (IIIc)
- [0046] 화학식 IIIc에서, 각 N_b 및 $-N_b'$ 는 1-5개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며, 및 각 N_a 및 N_a' 는 2-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다.
- [0047] 많은 실시형태에서, 듀플렉스 영역은 길이가 15-30개의 뉴클레오타이드 쌍이다. 일부 실시형태에서, 듀플렉스 영역은 길이가 17-23개의 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 17-25개의 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 23-27개의 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19-21개의 뉴클레오타이드 쌍, 또는 길이가 21-23개의 뉴클레오타이드 쌍이다.
- [0048] 특정 실시형태에서, 각 가닥은 15-30개의 뉴클레오타이드들을 가진다.
- [0049] 일부 실시형태에서, 뉴클레오타이드들 상의 변형은 LNA, HNA, CeNA, 2' -메톡시에틸, 2' -O-알킬, 2' -O-알릴, 2' -C-알릴, 2' -플루오로, 2' -데옥시, 2' -하이드록실 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 일부 바람직한 실시형태에서, 뉴클레오타이드들 상의 변형은 2' -O-메틸 또는 2' -플루오로이다.
- [0050] 일부 실시형태에서, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 1개 또는 그 이상의 N-아세틸갈락토스아민(GalNAc) 유도체이다. 특정 실시형태에서, 리간드는



[0051] 이다.

[0052] 일부 실시형태에서, 리간드는 센스 가닥의 3' 말단에 부착된다.

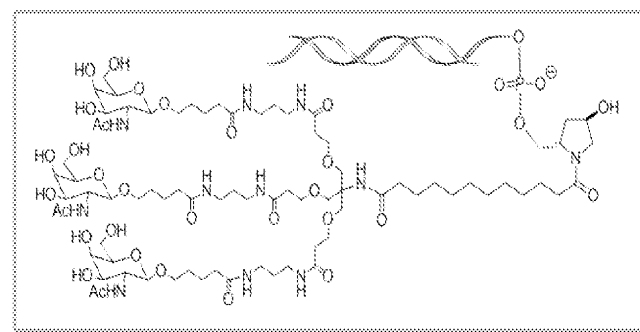
[0053] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 하기 구조식에 도시된 바와 같이 리간드에 콘쥬게이트된다.



[0054] ,

[0055] (여기에서, X는 O 또는 S이다.)

[0056] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 하기 구조식에 도시된 바와 같이 리간드에 콘쥬게이트된다.



[0057] ,

[0058] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 적어도 1개의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합은 한 가닥의 3'-말단에 있다. 일부 실시형태에서, 가닥은 안티센스 가닥이다. 다른 실시형태에서, 가닥은 센스 가닥이다.

[0059] 특정 실시형태에서, 듀플렉스의 5'-말단의 1 위치에서 염기쌍은 AU 염기쌍이다.

[0060] 일부 실시형태에서, Y 뉴클레오타이드들은 2'-플루오로 변형을 포함한다.

[0061] 일부 실시형태에서, Y' 뉴클레오타이드들은 2'-O-메틸 변형을 포함한다.

[0062] 일부 실시형태에서, $p' > 0$ 이다. 일부 상기 실시형태에서, 각 n은 타겟 mRNA에 대하여 상보적이다. 다른 상기 실시형태에서, 각 n은 타겟 mRNA에 대하여 비-상보적이다. 일부 실시형태에서, p, p', q 및 q'는 1-6이다. 일부 바람직한 실시형태에서, $p' = 1$ 또는 2이다. 일부 바람직한 실시형태에서, $p' = 2$ 이다. 일부 상기 실시형태에서, $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$ 이며, 및 p' 오버행 뉴클레오타이드들은 타겟 mRNA에 대하여 상보적이다. 다른 상기 실시형태에서, $q' = 0$, $p = 0$, $q = 0$ 이며, 및 p' 오버행 뉴클레오타이드들은 타겟 mRNA에 대하여 비-상보적이다.

- [0063] 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 총 21개의 뉴클레오타이드들을 가지며, 안티센스 가닥은 총 23개의 뉴클레오타이드들을 가진다.
- [0064] 특정 실시형태에서, n_p' 사이의 결합들은 포스포로티오에이트 결합들을 포함한다. 일부 상기 실시형태에서, n_p' 사이의 결합들은 포스포로티오에이트 결합들이다.
- [0065] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 표 1에 기록된 제제들의 그룹으로부터 선택된다.
- [0066] 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제는 AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547로 구성된 그룹에서 선택된다.
- [0067] 보다더 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제는 하기 구조를 갖는 AD-51547이다:
- [0068] 센스: 5'-UfgGfgAfufuUfCfAfUfgUfaacCfaAfgAfl96-3' (SEQ ID NO:2)
- [0069] 안티센스: 5'-uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfufCfcCfasUfsc-3' (SEQ ID NO:3)
- [0070] 여기에서, 소문자 뉴클레오타이드(a, u, g, c)는 2'-O-메틸 뉴클레오타이드들을 나타내며; Nf(예를 들면, Af)는 2'-플루오로 뉴클레오타이드를 나타내며; s는 포스포티오에이트 결합을 나타내며; L96은 GalNAc₃ 리간드를 나타낸다.
- [0071] 다른 측면에서, 본 발명은 TTR의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제를 함유하는 세포를 특징으로 한다.
- [0072] 추가의 측면에서, 본 발명은 TTR의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제를 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 RNAi 제제를 포함하는 용액이다. 일부 실시형태에서, RNAi 제제를 포함하는 용액은 비완충용액, 예를 들면 식염수 또는 물이다. 다른 실시형태에서, 용액은 완충용액, 예를 들면 인산완충식염수(PBS) 용액이다. 다른 실시형태에서, 약학적 조성물은 리포솜 또는 지질 배합물이다. 일부 실시형태에서, 지질 배합물은 XTC 또는 MC3을 포함한다.
- [0073] 또다른 측면에서, 본 발명은 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법들을 특징으로 한다. 상기 방법들은 세포내 TTR의 발현을 억제하는데 효과적인 양으로, 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시킴으로써, 세포내 TTR의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.
- [0074] 일부 실시형태에서, TTR의 발현은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%까지 억제된다.
- [0075] 다른 실시형태에서, 세포는 RNAi 제제와 시험관내 접촉된다. 다른 실시형태에서, 세포는 피험자내에 존재한다. 바람직한 실시형태에서, 피험자는 사람이다.
- [0076] 추가의 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병으로 고통받는 피험자이며, 유효량은 치료적으로 효과적인 양이다. 다른 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병이 발병할 위험이 있는 피험자이며, 유효량은 예방에 효과적인 양이다. 일부 실시형태에서, TTR-관련 질병이 발병할 위험이 있는 피험자는 TTR-관련 질병 발병과 관련된 TTR 유전자 돌연변이를 지니고 있는 피험자이다.
- [0077] 특정 실시형태에서, TTR-관련 질병은 노인성 전신아밀로이드증(SSA), 전신 가족성 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근증(FAC), 연수막/중추신경계(CNS) 아밀로이드증 및 고티록신혈증으로 구성된 그룹에서 선택된다.
- [0078] 일부 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 아밀로이드증을 가지며, 이 방법은 피험자내 아밀로이드 TTR 침전을 감소시킨다.
- [0079] 다른 실시형태에서, RNAi 제제는 피하, 정맥내, 근육내, 기관지내, 흉강내, 복막내, 동맥내, 림프, 뇌척수 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 투여수단들에 의해 피험자에게 투여된다. 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 피하 또는 정맥내 투여를 통해 피험자에게 투여된다. 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제는 피하 투여를 통해 피험자에게 투여된다. 일부 상기 실시형태에서, 피하 투여는 피하 펌프 또는 피하 데포(depot)를 통한 투여를 포함한다.
- [0080] 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 RNAi 제제가 피험자의 특정 부위에 전달되도록 피험자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 부위는 간, 맥락막망, 망막 및 체장으로 구성된 그룹에서 선택된다. 바람직한 실시형태에서, 부위는 간이다. 일부 실시형태에서, RNAi 제제의 전달은 간세포내에 존재하는 아시알로글리코단백질 수용체(ASGP-

R)에 의해 매개된다.

- [0081] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약 0.25 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 예를 들면, 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 또는 약 40 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량으로 투여된다.
- [0082] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약 0.25 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 19 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 21 mg/kg, 약 22 mg/kg, 약 23 mg/kg, 약 24 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 26 mg/kg, 약 27 mg/kg, 약 28 mg/kg, 약 29 mg/kg, 30 mg/kg, 약 31 mg/kg, 약 32 mg/kg, 약 33 mg/kg, 약 34 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 36 mg/kg, 약 37 mg/kg, 약 38 mg/kg, 약 39 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 41 mg/kg, 약 42 mg/kg, 약 43 mg/kg, 약 44 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 46 mg/kg, 약 47 mg/kg, 약 48 mg/kg, 약 49 mg/kg 또는 약 50 mg/kg의 투여량으로 투여된다.
- [0083] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 둘 또는 그 이상의 투여량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 약 2시간마다 1회, 약 3시간마다 1회, 약 4시간마다 1회, 약 6시간마다 1회, 약 8시간마다 1회, 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 48시간마다 1회, 약 72시간마다 1회, 약 96시간마다 1회, 약 120시간마다 1회, 약 144시간마다 1회, 약 168시간마다 1회, 약 240시간마다 1회, 약 336시간마다 1회, 약 504시간마다 1회, 약 672시간마다 1회 및 약 720시간마다 1회로 구성된 그룹에서 선택되는 간격으로 투여된다.
- [0084] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 피험자로부터 얻은 샘플내 TTR mRNA 발현 또는 TTR 단백질 발현의 수준을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0085] 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제를 투여하는 것은 G-CSF, IFN- γ , IL-10, IL-12 (p70), IL1 β , IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF α , 및 이들의 조합물들로 구성된 그룹에서 선택된 케모킨 또는 사이토킨의 피험자의 샘플내 수준에 기초하여 평가될때, 피험자내에 염증반응을 일으키지 않는다.
- [0086] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약학적 조성물을 사용하여 투여된다.
- [0087] 바람직한 구체예에서, RNAi 제제는 용액으로 투여된다. 일부 상기 실시형태에서, siRNA는 비완충용액으로 투여된다. 한 실시형태에서, siRNA는 물로 투여된다. 다른 실시형태에서, siRNA는 완충용액, 예를 들면, 아세트이트 버퍼, 사이트레이트 버퍼, 프롤레민 버퍼, 카보네이트 버퍼 또는 포스페이트 버퍼, 또는 이들의 조합물과 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 버퍼 용액은 인산완충식염수(PBS)이다.
- [0088] 다른 실시형태에서, 약학적 조성물은 SNALP 또는 XTC를 포함하는 지질 배합물 또는 리포솜이다. 한 실시형태에서, 지질 배합물은 MC3을 포함한다.
- [0089] 다른 측면에서, 본 발명은 피험자에게 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적으로 유효한 양 또는 예방적으로 유효한 양의 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제를 피험자에 투여함으로써, 피험자의 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 단계를 포함한다.
- [0090] 일부 실시형태에서, 피험자로부터 얻은 샘플내 TTR 발현은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60% 또는 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%까지 억제된다.
- [0091] 일부 실시형태에서, 피험자는 사람이다.
- [0092] 일부 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병으로 고통받는 피험자이다. 다른 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병이 발병할 위험이 있는 피험자이다.
- [0093] 일부 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병의 발병과 관련된 TTR 유전자 돌연변이를 지니는 피험자이다.
- [0094] 특정 실시형태에서, TTR-관련 질병은 노인성 전신아밀로이드증(SSA), 전신 가족성 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근증(FAC), 연수막/중추신경계(CNS) 아밀로이드증 및 고티록신혈증으로 구성된 그룹에서 선택된다.

- [0095] 일부 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 아밀로이드증을 가지며, 이 방법은 피험자내 아밀로이드 TTR 침전을 감소시킨다.
- [0096] 다른 실시형태에서, RNAi 제제는 피하, 정맥내, 근육내, 기관지내, 흉강내, 복막내, 동맥내, 림프, 뇌척수 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 투여수단들에 의해 피험자에게 투여된다. 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 피하 또는 정맥내 투여를 통해 피험자에게 투여된다. 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제는 피하 투여를 통해 피험자에게 투여된다. 일부 상기 실시형태에서, 피하 투여는 피하 펌프 또는 피하 데포를 통한 투여를 포함한다.
- [0097] 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 RNAi 제제가 피험자의 특정 부위에 전달되도록 피험자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 부위는 간, 맥락막망, 망막 및 채장으로 구성된 그룹에서 선택된다. 바람직한 실시형태에서, 부위는 간이다. 일부 실시형태에서, RNAi 제제의 전달은 간세포내에 존재하는 아시알로글리코단백질 수용체(ASGPR)에 의해 매개된다.
- [0098] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약 0.25 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 예를 들면, 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 또는 약 40 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량으로 투여된다.
- [0099] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약 0.25 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 19 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 21 mg/kg, 약 22 mg/kg, 약 23 mg/kg, 약 24 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 26 mg/kg, 약 27 mg/kg, 약 28 mg/kg, 약 29 mg/kg, 30 mg/kg, 약 31 mg/kg, 약 32 mg/kg, 약 33 mg/kg, 약 34 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 36 mg/kg, 약 37 mg/kg, 약 38 mg/kg, 약 39 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 41 mg/kg, 약 42 mg/kg, 약 43 mg/kg, 약 44 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 46 mg/kg, 약 47 mg/kg, 약 48 mg/kg, 약 49 mg/kg 또는 약 50 mg/kg의 투여량으로 투여된다.
- [0100] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 둘 또는 그 이상의 투여량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 약 2시간마다 1회, 약 3시간마다 1회, 약 4시간마다 1회, 약 6시간마다 1회, 약 8시간마다 1회, 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 48시간마다 1회, 약 72시간마다 1회, 약 96시간마다 1회, 약 120시간마다 1회, 약 144시간마다 1회, 약 168시간마다 1회, 약 240시간마다 1회, 약 336시간마다 1회, 약 504시간마다 1회, 약 672시간마다 1회 및 약 720시간마다 1회로 구성된 그룹에서 선택되는 간격으로 투여된다.
- [0101] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 피험자로부터 얻은 샘플내 TTR mRNA 발현 또는 TTR 단백질 발현의 수준을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0102] 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제를 투여하는 것은 G-CSF, IFN- γ , IL-10, IL-12 (p70), IL1 β , IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF α , 및 이들의 조합물들로 구성된 그룹에서 선택된 케모킨 또는 사이토킨의 피험자의 샘플내 수준에 기초하여 평가될때, 피험자내에 염증반응을 일으키지 않는다.
- [0103] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약학적 조성물, 예를 들면 리포솜을 사용하여 투여된다.
- [0104] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 용액으로 투여된다. 일부 상기 실시형태에서, siRNA는 비완충용액으로 투여된다. 한 실시형태에서, siRNA는 식염수 또는 물로 투여된다. 다른 실시형태에서, siRNA는 완충용액, 예를 들면, 아세트이트 버퍼, 사이트레이트 버퍼, 프롤레민 버퍼, 카보네이트 버퍼 또는 포스페이트 버퍼, 또는 이들의 조합물과 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 버퍼 용액은 인산완충식염수(PBS)이다.
- [0105] 다른 측면에서, 본 발명은 세포내에서 TTR의 발현을 억제하기예 효과적인 양으로, 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 이중가닥 RNAi 제제는 표 1에 기록된 제제들의 그룹들로부터 선택되며, 이것에 의해 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제한다.
- [0106] 다른 측면에서, 본 발명은 세포내에서 TTR의 발현을 억제하기예 효과적인 양으로, 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 이중가닥 RNAi 제제는 AD-51544, AD-51545, AD-51546 및 AD-51547로 구성된 그룹에서 선택

되며, 이것에 의해 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제한다.

[0107] 추가의 측면에서, 본 발명은 치료적으로 효과적인 양 또는 예방적으로 효과적인 양의 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제를 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 이중가닥 RNAi 제제는 표 1에 기록된 제제들의 그룹에서 선택되며, 이것에 의해 피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방한다.

[0108] 또다른 측면에서, 본 발명은 치료적으로 효과적인 양 또는 예방적으로 효과적인 양의 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제를 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 이중가닥 RNAi 제제는 AD-51544, AD-51545, AD-51546 및 AD-51547로 구성된 그룹에서 선택되며, 이것에 의해 피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방한다.

[0109] 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명의 방법들을 수행하기 위한 키트를 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 상기 세포내 상기 TTR의 발현을 억제하는데 효과적인 양으로, 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시킴으로써, 세포내 TTR의 발현을 억제하는 단계를 포함하는, 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법을 수행하기 위한 키트를 제공한다. 키트는 RNAi 제제 및 사용방법, 및 선택적으로 피험자에 RNAi 제제를 투여하는 수단을 포함한다.

[0110] 본 발명은 이하의 상세한 설명 및 도면에 의해 보다 상세히 설명된다.

도면의 간단한 설명

[0111] 도 1은 TTR을 타겟팅하는 단일 피하 투여량의 GalNAc-콘주게이트된 RNAi 제제를 마우스에 투여하여, TTR mRNA를 투여량-의존적으로 억제시키는 것을 도시한 그래프이다.

도 2는 TTR을 타겟팅하는 단일 피하 투여량의 7.5 mg/kg 또는 30 mg/kg의 GalNAc 콘주게이트된 RNAi 제제를 마우스에 투여하여, TTR mRNA의 억제를 장시간 지속시키는 것을 도시한 그래프이다.

도 3은 사람 TTR mRNA 서열을 도시하고 있다.

도 4는 모 AD-45163에 대하여 변형된 RNAi 제제들의 개선된 사일런싱 활성을 도시하는 그래프이다.

도 5는 모 AD-45165에 대하여 변형된 RNAi 제제들의 개선된 사일런싱 활성을 도시하는 그래프이다.

도 6은 모 AD-45163에 대하여 변형된 RNAi 제제들과 함께 4시간 배양한 후, 개선된 자유 흡수 사일런싱을 도시하는 그래프이다.

도 7은 모 AD-45163에 대하여 변형된 RNAi 제제들과 함께 24시간 배양한 후, 개선된 자유 흡수 사일런싱을 도시하는 그래프이다.

도 8은 모 AD-45165에 대하여 변형된 RNAi 제제들과 함께 4시간 배양한 후, 개선된 자유 흡수 사일런싱을 도시하는 그래프이다.

도 9는 모 AD-45165에 대하여 변형된 RNAi 제제들과 함께 24시간 배양한 후, 개선된 자유 흡수 사일런싱을 도시하는 그래프이다.

도 10은 단일 피하 투여량의 RNAi 제제들 AD-51544, AD-51545, AD-45163, AD-51546, AD-51547, 또는 AD-45165를 투여한 후 hTTR V30M을 발현하는 트랜스제닉 마우스내 TTR mRNA의 사일런싱을 도시하는 그래프이다.

도 11은 단일 피하 투여량의 5 mg/kg 또는 1 mg/kg의 RNAi 제제 AD-51544, AD-51545, 또는 AD-45163을 투여한 후, hTTR V30M을 발현하는 트랜스제닉 마우스내 TTR 단백질 억제를 도시하는 그래프이다.

도 12는 단일 피하 투여량의 5 mg/kg 또는 1 mg/kg의 RNAi 제제 AD-51546, AD-51547, 또는 AD-45165를 투여한 후, hTTR V30M을 발현하는 트랜스제닉 마우스내 TTR 단백질 억제를 도시하는 그래프이다.

도 13은 5x5 mg/kg RNAi 제제 (상부 라인) 또는 1x25 mg/kg RNAi 제제 (하부 라인)를 받은 원숭이들의 투여후 채혈을 위한 프로토콜을 도시한다.

도 14는 5 mg/kg 투여량 (상부 패널) 또는 단일 25mg/kg 투여량(하부 패널)의 AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546, 또는 AD-51547을 피하 투여한 후, 비-사람 TTR 단백질의 억제를 도시한 그래프이다.

도 15는 AD-51547을 투여량당 2.5 mg/kg (백색 사각형), 5 mg/kg (흑색 사각형) 또는 10 mg/kg (패턴 사각형)

을 피하 투여하거나, 또는 PBS를 음성 대조군(회색 사각형)으로 투여한 후, 비-사람 영장류내 TTR 단백질의 억제도를 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112] 발명의 상세한 설명

[0113] 본 발명은 트랜스티레틴(TTR) 유전자를 타겟팅하는 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제, 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한, 본 발명의 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제를 사용하여, 피험자의 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법 및 TTR의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 본 발명은 특정 화학적 변형을 포함하는 RNAi 제제들이 TTR의 발현을 억제할 수 있는 우수한 능력을 나타낸다는 발견에, 적어도 일부 기초하고 있다. 특정 패턴의 화학적 변형들(예를 들면, 교대 패턴) 및 리간드를 포함하는 제제들은 TTR 유전자의 활성을 사일런싱시키는데 효과적인 것으로 본 명세서에 나타나 있다. 게다가, 제제들의 분해부위 또는 부근에서 상기 1개의 모티프를 포함하는, 3개의 연속 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형들의 1개 또는 그 이상의 모티프들을 포함하는 제제들은 매우 개선된 TTR 유전자 사일런싱 활성을 나타낸다. 상기 단일 화학적 모티프가 제제내에 존재할 때, 유전자 사일런싱 활성을 개선시키기 위한 분해 부위에 또는 부근에 존재하는 것이 바람직하다. 분해 영역은 분해 부위, 즉 분해가 일어나는 타겟 mRNA 상의 부위를 둘러싸는 영역이다.

[0114] I. 정의들

[0115] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 하기 용어들 각각은 본 섹션에서 관련된 의미를 가진다.

[0116] 용어 "포함하는"이 본 명세서에 사용되며, "를 포함하지만, 여기에 제한되지는 않음"이라는 구절과 서로 바뀌어 사용된다.

[0117] 용어 "또는"이 본 명세서에 사용되며, 문맥상 분명하게 다르게 지시하지 않는한, 용어 "및/또는"과 서로 바뀌어 사용된다.

[0118] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "트랜스티레틴"("TTR")은 잘 알려진 유전자 및 단백질이다. TTR은 또한, 프리알 부민, HsT2651, PALB 및 TBPA로도 알려져 있다. TTR은 레티놀-결합 단백질(RBP), 티록신(T4) 및 레티놀의 트랜스포르터로 기능하며, 프로테아제로 작용하기도 한다. 간은 혈액안으로 TTR을 분비하며, 맥락막은 뇌척수액으로 TTR을 분비한다. TTR은 체장 및 망막색소상피 내에서 발현된다. TTR의 가장 큰 임상적인 관련성은 정상 및 돌연변이체 TTR 단백질 모두 아밀로이드증을 유발시키는 세포외 침전물로 응집하는 아밀로이드 피브릴을 형성할 수 있다는 점이다. 예를 들면, 리뷰를 위해, Saraiva M.J.M. (2002) *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 4(12):1-11을 참조한다. 쥐 트랜스티레틴의 분자 클로닝 및 뉴클레오타이드 서열 뿐만 아니라, mRNA 발현의 분포는 Dickson, P.W. et al. (1985) *J. Biol. Chem.* 260(13)8214-8219에 의해 설명되었다. 사람 TTR의 X-선 결정구조는 Blake, C.C. et al. (1974) *J Mol Biol* 88, 1-12에서 설명되었다. 사람 TTR mRNA 전사물의 서열은 National Center for Biotechnology Information (NCBI) RefSeq 등록번호 NM_000371에서 발견될 수 있다. 마우스 TTR mRNA의 서열은 RefSeq 등록번호 NM_013697.2에서 발견될 수 있으며, 쥐 TTR mRNA의 서열은 RefSeq 등록번호 NM_012681.1에서 발견될 수 있다.

[0119] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "타겟 서열"은 1차 전사 생성물의 RNA 프로세싱 생성물인 mRNA를 포함하는, TTR 유전자의 전사동안 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열의 인접 부분을 의미한다.

[0120] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "서열을 포함하는 가닥"은 표준 뉴클레오타이드 명명법을 사용하여 언급된 서열에 의해 설명된 뉴클레오타이드들의 사슬을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다.

[0121] "G", "C", "A" 및 "U"는 일반적으로 각각 구아닌, 사이토신, 아데닌 및 우라실을 염기로서 함유하는 뉴클레오타이드를 나타낸다. "T" 및 "dT"는 본 명세서에서 서로 바뀌어 사용되며, 핵염기가 티민, 예를 들면, 데옥시리보티민, 2'-데옥시티미딘 또는 티미딘인 데옥시리보뉴클레오타이드를 의미한다. 그러나, 용어 "리보뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드" 또는 "데옥시리보뉴클레오타이드"는 이하에 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 변형된 뉴클레오타이드, 또는 대리 치환 성분을 의미할 수도 있다. 당업자는 구아닌, 사이토신, 아데닌 및 우라실이 상기 치환 성분을 포함하는 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 염기쌍 특성들을 실질적으로 변경시키지 않으면서 다른 성분들에 의해 치환될 수 있음을 잘 알고 있다. 예를 들면, 제한없이, 염기로서 이노신을 포함하는 뉴클레오타이드는 아데닌, 사이토신 또는 우라실을 함유하는 뉴클레오타이드와 염기쌍을 이룰 수 있다. 그러므로, 우라실, 구아닌 또는 아데닌을 함유하는 뉴클레오타이드는 예를 들면, 이노신을 함유하는 뉴클레오타이드에 의해 본 발명의 뉴클레오타이드 서열들에서 치환될 수 있다. 상기 치환 성분들을 포함하는 서열들

은 본 발명의 실시형태이다.

- [0122] "이중가닥 RNAi 제제", 본 명세서에서 서로 바뀌어 사용되는, "dsRNA 제제", "dsRNA", "siRNA", "iRNA 제제"라고도 언급되는 "이중-가닥 RNA(dsRNA) 분자"는 이하에 정의되는 바와 같이, 2개의 역평행 및 실질적으로 상보적인 핵산 가닥을 포함하는 듀플렉스(duplex) 구조를 갖는 리보핵산 분자들의 복합체를 의미한다. 일반적으로, 각 가닥의 대부분의 뉴클레오타이드들은 리보뉴클레오타이드들이지만, 이하에 상세히 설명되는 바와 같이, 각 가닥들 또는 두 가닥들 또한, 1개 또는 그 이상의 비-리보뉴클레오타이드들, 예를 들면 데옥시리보뉴클레오타이드 및/또는 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수도 있다. 게다가, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "RNAi 제제"는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오타이드들을 포함하며; RNAi 제제는 다중 뉴클레오타이드들에서 실질적인 변형을 포함할 수 있다. 상기 변형들은 본 명세서에 개시된 또는 당 분야에 공지된 모든 타입의 변형들을 포함한다. siRNA 타입 분자에 사용되는, 상기 변형들은 어느 것이나 본 명세서 및 특허청구범위의 목적을 위해 "RNAi 제제"로 포함된다.
- [0123] 다른 실시형태에서, RNAi 제제는 타겟 mRNA를 억제하기 위해 세포 또는 기관내에 도입되는 단일-가닥 siRNA이다. 단일-가닥 RNAi 제제는 RISC 엔도뉴클레아제 아르고노트 2에 결합하여, 타겟 mRNA를 분해한다. 단일-가닥 siRNA는 일반적으로 15-30개의 뉴클레오타이드들이며, 화학적으로 변형된다. 단일-가닥 siRNA들의 디자인 및 시험은 미국특허 제8,101,348호 및 Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894에 설명되어 있으며, 이들 각각의 전문내용은 이후에 참고문헌으로 통합된다. 본 명세서에 기술된 안티센스 뉴클레오타이드 서열들은 본 명세서에 설명된 바와 같이 단일-가닥 siRNA로서 사용될 수 있거나, 또는 Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894에 설명된 방법에 의해 화학적으로 변형될 수 있다.
- [0124] 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 가닥들은 1개의 큰 RNA 분자의 다른 부분이거나, 또는 별도의 RNA 분자들일 수 있다. 2개의 가닥들이 1개의 큰 분자의 일부이고, 따라서 듀플렉스 구조를 형성하는 한 가닥의 3'-말단과 각 다른 가닥의 5'-말단 사이에서 뉴클레오타이드들의 중단되지않은 사슬에 의해 연결되는 경우, 연결 RNA 사슬은 "헤어핀 루프(hairpin loop)"로 언급된다. 2개의 가닥들이 듀플렉스 구조를 형성하는 한 가닥의 3'-말단과 각 다른 가닥의 5'-말단 사이에서 뉴클레오타이드들의 중단되지않은 사슬과 다른 수단에 의해 공유연결되는 경우, 연결구조는 "링커(linker)"라고 언급된다. RNA 가닥들은 동일하거나 다른 수의 뉴클레오타이드들을 가진다. 염기쌍의 최대 수는 dsRNA의 최단 가닥내 뉴클레오타이드들의 수에서 듀플렉스 내에 존재하는 오버행들을 뺀 수이다. 듀플렉스 구조에 더해, RNAi 제제는 1개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드 오버행들을 포함할 수 있다. 용어 "siRNA"는 또한, 상기 설명된 바와 같이 RNAi 제제로 언급되어 본 명세서에 사용된다.
- [0125] 다른 측면에서, 제제는 단일-가닥 안티센스 RNA 분자이다. 안티센스 RNA 분자는 타겟 mRNA내 서열에 대하여 상보적이다. 안티센스 RNA는 mRNA에 대하여 염기 페어링하고, 해독기계를 물리적으로 방해하여, 화학량론적 방법으로 해독을 억제할 수 있다. Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355를 참조한다. 안티센스 RNA 분자는 타겟 mRNA에 대하여 상보적인 약 15-30개의 뉴클레오타이드들을 가질 수 있다. 예를 들면, 안티센스 RNA 분자는 표 1의 안티센스 서열들 중 하나로부터 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 이상의 인접한 뉴클레오타이드들의 서열을 가질 수 있다.
- [0126] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "뉴클레오타이드 오버행(overhang)"은 RNAi 제제의 한 가닥의 3'-말단이 다른 가닥의 5'-말단을 지나 연장할 때, 또는 반대일때, RNAi 제제의 듀플렉스 구조로부터 돌출하는 뉴클레오타이드들 또는 짝없는 뉴클레오타이드를 의미한다. "평활" 또는 "평활말단"은 이중가닥 RNAi 제제의 말단에 짝없는 뉴클레오타이드들이 없는 것, 즉 뉴클레오타이드 오버행이 없는 것을 의미한다. "평활 말단" RNAi 제제는 전체 길이에 걸쳐 이중가닥인 dsRNA, 즉 분자의 어느 말단이나 뉴클레오타이드 오버행이 없는 dsRNA이다. 본 발명의 RNAi 제제들은 한쪽 말단에 뉴클레오타이드 오버행들을 갖거나(즉, 1개의 오버행 및 1개의 평활말단을 갖는 제제들), 또는 양쪽 말단에 뉴클레오타이드 오버행들을 갖는 RNAi 제제들을 포함한다.
- [0127] 용어 "안티센스 가닥"은 타겟 서열(예를 들면, 사람 TTR mRNA)에 대하여 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 이중가닥 RNAi 제제의 가닥을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "트랜스크립터를 인코딩하는 mRNA"의 일부에 대하여 상보적인 영역"은 TTR mRNA 서열의 일부에 대하여 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 의미한다. 상보성 영역이 타겟 서열에 대하여 완전히 상보적이지 않는 경우, 말단 영역에서 불일치가 가장 관용되며, 존재한다면, 일반적으로 말단 영역 또는 5' 및/또는 3' 말단의 6, 5, 4, 3 또는 2개의 뉴클레오타이드들 안의 영역에 있다.
- [0128] 용어 "센스 가닥"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, 안티센스 가닥의 영역에 대하여 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 dsRNA의 가닥을 의미한다.

- [0129] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "분해 영역"은 분해 영역에 바로 인접하여 위치된 영역을 의미한다. 분해 부위는 분해가 일어나는 타겟 상의 부위이다. 일부 실시형태에서, 분해 영역은 분해 부위의 말단, 및 분해 부위에 바로 인접한 3개의 염기들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분해 영역은 분해 부위의 말단, 및 분해 부위에 바로 인접한 2개의 염기들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분해 부위는 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 10 및 11에 의해 결합된 부위에서 특이적으로 발생하며, 분해 영역은 뉴클레오타이드 11, 12 및 13을 포함한다.
- [0130] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 그리고 다르게 지시하지 않는 한, 용어 "상보적인"은 제2 뉴클레오타이드 서열에 대하여 제1 뉴클레오타이드 서열을 설명하기 위해 사용할 때, 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 함께 특정 조건하에서 듀플렉스 구조를 형성하고 잡종화하는 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 능력을 의미한다. 상기 조건들은 예를 들어, 엄격한 조건들일 수 있으며, 상기 엄격한 조건들은: 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 50°C 또는 70°C에서 12-16시간동안 둔 후 세척하는 것을 포함한다. 다른 조건들, 예를 들면 생리적으로 관련된 조건들은 유기체내부에 접할 수 있거나, 적용할 수 있다. 당업자는 잡종화 뉴클레오타이드들의 최종 적용에 따라, 2개의 서열들의 상보성 시험을 위해 가장 적당한 조건의 셋트를 결정할 수 있을 것이다.
- [0131] 서열들은 제1 및 제2 뉴클레오타이드 서열들의 전체 길이에 대하여, 제1 뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드들을 제2 뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드들과 염기-짝짓기가 있을 때, 각각에 관하여 "완전히 상보적"일 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본 명세서의 제2 서열에 관해, "실질적으로 상보적"이라고 언급될 경우, 2개의 서열들은 완전히 상보적일 수 있거나, 또는 그들의 최종 적용과 가장 관련있는 조건하에 잡종화할 수 있는 능력을 유지하면서, 잡종화할 때 1개 또는 그 이상의 불일치 염기쌍을 형성하지만, 4, 3 또는 2개 이하의 불일치 염기쌍은 형성하지 않는다. 그러나, 잡종화할 때 2개의 올리고뉴클레오타이드들이 1개 또는 그 이상의 단일가닥 오버행들을 형성하도록 디자인되는 경우, 상기 오버행들은 상보성의 결정과 관련하여 불일치로 간주되지 않을 것이다. 예를 들면, 길이가 21개의 뉴클레오타이드인 올리고뉴클레오타이드 및 길이가 23개의 뉴클레오타이드인 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA는 본 발명의 목적을 위해 "완전히 상보적인"으로 언급될 수 있으며, 상기 더 긴 올리고뉴클레오타이드가 더 짧은 올리고뉴클레오타이드에 대하여 완전히 상보적인 21개의 뉴클레오타이드들의 서열을 포함한다.
- [0132] "상보적인" 서열은 본 명세서에 사용된 바와 같이, 잡종화할 수 있는 능력에 관한 상기 조건들이 만족되는 한, 비-왓슨-크릭(non-Watson-Crick) 염기쌍 및/또는 비-천연 및 변형된 뉴클레오타이드들로부터 형성된 염기쌍을 포함하거나, 또는 이로부터 전적으로 형성된다. 상기 비-왓슨-크릭 염기쌍은 G:U Wobble 또는 Hoogsteen 염기 페어링을 포함하며, 이에 제한되지는 않는다.
- [0133] 용어 "상보적인", "완전히 상보적인" 및 "실질적으로 상보적인"은 본 명세서에서 이해되는 바와 같이, dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이, 또는 dsRNA의 안티센스 가닥과 타겟 서열 사이의 염기 매칭에 관해 사용될 수 있다.
- [0134] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 메신저 RNA(mRNA)의 "적어도 일부에 대하여 실질적으로 상보적인" 폴리뉴클레오타이드는 5' UTR, 오픈 리딩 프레임(ORF), 또는 3' UTR을 포함하는 mRNA의 연속부분(예를 들면, TTR을 인코딩하는 mRNA)에 대하여 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오타이드를 의미한다. 예를 들면, 서열이 TTR을 인코딩하는 mRNA의 비-중단 부분에 대하여 실질적으로 상보적이라면, 폴리뉴클레오타이드는 TTR mRNA의 적어도 일부에 대하여 상보적이다.
- [0135] 용어 "억제하는"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, "감소하는", "사일런싱", "하향조절하는", "억제하는", 및 다른 유사한 용어들과 서로 바뀌어 사용되며, 특정 수준의 억제를 포함한다.
- [0136] 구절 "TTR의 발현을 억제하는"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, TTR 유전자(예를 들면, 마우스 TTR 유전자, 쥐 TTR 유전자, 원숭이 TTR 유전자 또는 사람 TTR 유전자) 뿐만 아니라 TTR 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현 억제를 포함한다. 따라서, TTR 유전자는 야생형 TTR 유전자, 돌연변이체 TTR 유전자(예를 들면, 전신 아밀로이드 침전을 일으키는 돌연변이체 TTR 유전자), 또는 유전자조작된 세포, 세포군, 또는 유기체의 문맥에서 트랜스제닉 TTR 유전자일 수 있다.
- [0137] "TTR 유전자의 발현 억제"는 TTR 유전자의 특정 수준의 억제, 예를 들면 TTR 유전자 발현의 적어도 부분억제, 예를 들면, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적

어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 억제제를 포함한다.

[0138] TTR 유전자의 발현은 TTR mRNA 레벨, TTR 단백질 레벨, 레티놀 결합단백질 레벨, 비타민 A 레벨 또는 아밀로이드 침전물의 수 또는 정도와 같은, TTR 유전자 발현과 관련된 변수들의 레벨에 기초하여 평가될 수 있다. 대조군 레벨과 대조하여, 상기 변수들 중 1개 또는 그 이상의 절대 레벨 또는 상대 레벨을 감소시킴으로써 억제가 평가될 수 있다. 대조군 레벨은 당 분야에 사용되는 대조군 레벨의 타입, 예를 들면, 사전-투여량 기준선 레벨, 또는 유사한 피험자, 세포 또는 비처리 샘플 또는 대조군(예를 들면, 완충액만 있는 대조군 또는 비활성제 대조군) 처리 샘플로부터 측정된 레벨이다.

[0139] 구절 "세포를 RNAi 제제와 접촉시키는"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, 특정 가능한 수단에 의해 세포를 접촉시키는 것을 포함한다. 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 것은 시험관내에서 세포를 RNAi 제제와 접촉시키거나, 또는 생체내에서 세포를 RNAi 제제와 접촉시키는 것을 포함한다. 접촉은 직접 또는 간접으로 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들면, RNAi 제제는 방법을 수행하는 개인에 의해 세포와 물리적으로 접촉되거나, 또는 선택적으로 RNAi 제제가 세포와의 접촉을 허용 또는 유발시킬 상황에 들어갈 수 있다.

[0140] 시험관내 세포를 접촉시키는 것은 예를 들면, 세포를 RNAi 제제와 함께 배양함으로써 수행될 수 있다. 생체내 세포를 접촉시키는 것은 예를 들면, 세포가 위치한 조직에 또는 조직 부근에 RNAi 제제를 주입하거나, 또는 접촉될 세포가 위치한 조직에 제제가 실질적으로 도달하도록 혈류 또는 피하 공간과 같은 다른 영역에 RNAi 제제를 주입함으로써 수행될 수 있다. 예를 들면, RNAi 제제는 주요 부위, 예를 들면 간에 RNAi 제제를 향하는 리간드, 예를 들면 GalNAc₃ 리간드를 함유 및/또는 결합될 수 있다. 시험관내 접촉방법과 생체내 접촉방법의 조합도 또한 가능하다. 본 발명의 방법과 연결하여, 세포는 시험관내에서 RNAi 제제와 접촉되고, 그 후 피험자에게 이식될 수 있다.

[0141] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "환자" 또는 "피험자"는 사람 또는 비-사람 동물, 바람직하게는 포유동물, 예를 들면 원숭이를 포함하는 것으로 간주된다. 가장 바람직하게는, 피험자 또는 환자는 사람이다.

[0142] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "TTR-관련 질병"은 TTR 유전자 또는 단백질과 관련된 질병을 포함하는 것으로 간주된다. 상기 질병은 예를 들면, TTR 단백질의 과잉 생산에 의해, TTR 유전자 돌연변이에 의해, TTR 단백질의 비정상적 분해에 의해, TTR와 다른 단백질 또는 다른 내인성 또는 외인성 물질들 사이의 비정상적 상호작용에 의해 유발될 수 있다. "TTR-관련 질병"은 TTR이 비정상적 세포외 응집물 또는 아밀로이드 침전물의 형성에 중요한 역할을 하는 TTR 아밀로이드증(ATTR)의 타입을 포함한다. TTR-관련 질병은 노인성 전신아밀로이드증(SSA), 전신 가족성 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근증(FAC), 연수막/중추신경계(CNS) 아밀로이드증, 아밀로이드성 유리체 혼탁, 손목터널증후군 및 고터록신혈증을 포함한다. TTR 아밀로이드증의 증상은 감각 신경병증(예를 들면, 말단수족의 감각이상증, 감각감퇴증), 자율 신경병증(예를 들면, 위궤양과 같은 위장관 장애, 또는 기립성 저혈압), 운동 신경병증, 발작, 치매, 척수병증, 다발신경병증, 손목터널증후군, 자율신경부전, 심근병증, 유리체 혼탁, 신부전, 신장병증, 실질적으로 감소된 mBMI(변형된 체질량지수), 뇌신경 장애, 및 격자각막이상증을 포함한다.

[0143] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "치료적으로 유효한 양"은 TTR 관련 질병을 치료하기 위해 환자에게 투여할 때, (기존의 질병 또는 1개 또는 그 이상의 질병 증상을 감소, 개선 또는 유지시킴으로써) 질병치료를 실시하기에 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 것으로 간주된다. "치료적으로 유효한 양"은 RNAi 제제, 제제가 투여되는 방법, 질병 및 그의 심각성 및 히스토리, 연령, 체중, 가족력, 유전자 구성, TTR 발현에 의해 매개된 병리과정 단계, 선행 또는 수반 치료의 타입, 및 치료받는 환자의 다른 개인적인 특징들에 따라 다양할 수 있다.

[0144] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "예방적으로 유효한 양"은 TTR-관련된 질병의 증상을 아직 경험하지 못하거나 증상이 나타나지 않지만, 질병 성형을 갖는 피험자에게 투여될 때, 질병 또는 1개 또는 그 이상의 질병 증상을 예방 또는 개선시키기에 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 것으로 간주된다. 개선될 수 있는 증상으로는 감각 신경병증(예를 들면, 말단 수족의 감각이상증, 감각감퇴증), 자율 신경병증(예를 들면, 위궤양과 같은 위장관 장애, 또는 기립성 저혈압), 운동 신경병증, 발작, 치매, 척수병증, 다발신경병증, 손목터널증후군, 자율신경부전, 심근병증, 유리체 혼탁, 신부전, 신장병증, 실질적으로 감소된 mBMI(변형된 체질량지수), 뇌신경 장애, 및 격자각막이상증이 포함된다. 질병 개선은 질병 과정을 늦추거나, 또는 늦은 발현 질병의 심각성을 감소시키는 것을 포함한다. "예방적으로 유효한 양"은 RNAi 제제, 제제를 투여하는 방법, 질병의 위험도, 및 히스토리, 연령, 체중, 가족력, 유전자 구성, 선행 또는 수반 치료의 타입, 및 치료받는 환자의 다른 개인적인 특징들에

따라 다양할 수 있다.

[0145] "치료적으로-유효한 양" 또는 "예방적으로 유효한 양"은 합리적인 이익/특정 치료에 적용가능한 위험율로 원하는 국소 또는 전신 효과를 생성하는 RNAi 제제의 양을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용되는 RNAi 제제들은 합리적인 이익/상기 치료에 적용가능한 위험율을 생성하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0146] 용어 "샘플"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, 피험자내에 존재하는 유동액, 세포들, 또는 조직들 뿐만 아니라 피험자로부터 얻은 유사 유동액, 세포들, 또는 조직들의 컬렉션을 포함한다. 생물학적 유동액의 예로는 혈액, 혈청 및 장막 유동액, 혈장, 뇌척수액, 수정체 유동액, 림프, 소변, 타액 등이 포함된다. 조직 샘플은 조직들, 기관들 또는 국소 영역들로부터의 샘플들을 포함한다. 예를 들면, 샘플들은 특정 기관들, 기관들의 일부 또는 상기 기관내 유동액 또는 세포들로부터 얻어질 수 있다. 특정 실시형태에서, 샘플은 간(예를 들면, 전간 또는 간의 특정 세그먼트 또는 간의 특정 타입의 세포들, 예를 들면 간세포), 망막 또는 망막의 일부(예를 들면, 망막색소상피), 중추신경계 또는 중추신경계의 일부(예를 들면, 심실 또는 맥락막망), 또는 채장 또는 채장의 특정 세포 또는 일부로부터 얻어질 수 있다. 일부 실시형태에서, "피험자로부터 얻은 샘플"은 피험자로부터 얻은 뇌척수액을 의미한다. 바람직한 실시형태에서, "피험자로부터 얻은 샘플"은 피험자로부터 얻은 혈액 또는 혈장을 의미한다. 추가의 실시형태에서, "피험자로부터 얻은 샘플"은 피험자로부터 얻은 간 조직(또는 그의 서브성분) 또는 망막 조직(또는 그의 서브성분)을 의미한다.

[0147] II. RNAi 제제

[0148] 본 발명은 우수한 유전자 사일런싱 활성을 갖는 RNAi 제제들을 제공한다. 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형들의 1개 또는 그 이상의 모티프들을 RNAi 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에, 특히 분해 부위에 또는 부근에 도입함으로써 우수한 결과가 얻어질 수 있다는 사실이 본 명세서 및 가출원 제 61/561,710호(본 출원이 우선권을 청구함)에 나타나 있다. 그렇지 않으면, RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 완전히 변형될 수 있다. 상기 모티프들의 도입은 존재한다면, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 방해한다. RNAi 제제는 또한, 센스 가닥 상에서 GalNAc 유도체 리간드와 선택적으로 콘쥬게이트한다. 얻어진 RNAi 제제들은 우수한 유전자 사일런싱 활성을 나타낸다.

[0149] 본 발명자들은 놀랍게도 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 완전히 변형될 때, RNAi 제제의 적어도 하나의 가닥의 분해 부위에서 또는 부근에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에 3개의 동일한 변형의 1개 또는 그 이상의 모티프들을 갖는 것은 RNAi 제제의 유전자 사일런싱 활성을 크게 개선시켰음을 발견하였다.

[0150] 따라서, 본 발명은 생체내 타겟 유전자(즉, TTR 유전자)의 발현을 억제할 수 있는 RNAi 제제들, 예를 들면 이중 가닥 RNAi 제제를 제공한다. RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. RNAi 제제의 각 가닥은 길이가 12-30개의 뉴클레오타이드들의 범위일 수 있다. 예를 들면, 각 가닥은 길이가 14-30개의 뉴클레오타이드, 길이가 17-30개의 뉴클레오타이드, 길이가 25-30개의 뉴클레오타이드, 길이가 27-30개의 뉴클레오타이드, 길이가 17-23개의 뉴클레오타이드, 길이가 17-21개의 뉴클레오타이드, 길이가 17-19개의 뉴클레오타이드, 길이가 19-25개의 뉴클레오타이드, 길이가 19-23개의 뉴클레오타이드, 길이가 19-21개의 뉴클레오타이드, 길이가 21-25개의 뉴클레오타이드, 또는 길이가 21-23개의 뉴클레오타이드일 수 있다.

[0151] 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 전형적으로 듀플렉스 이중가닥 RNA("dsRNA")를 형성하며, "RNAi 제제"라고도 불리운다. RNAi 제제의 듀플렉스 영역의 길이는 12-30개의 뉴클레오타이드 쌍이다. 예를 들면, 듀플렉스 영역의 길이는 14-30개의 뉴클레오타이드 쌍, 17-30개의 뉴클레오타이드 쌍, 27-30개의 뉴클레오타이드 쌍, 17-23개의 뉴클레오타이드 쌍, 17-21개의 뉴클레오타이드 쌍, 17-19개의 뉴클레오타이드 쌍, 19-25개의 뉴클레오타이드 쌍, 19-23개의 뉴클레오타이드 쌍, 19-21개의 뉴클레오타이드 쌍, 21-25개의 뉴클레오타이드 쌍, 또는 21-23개의 뉴클레오타이드 쌍일 수 있다. 다른 실시예에서, 듀플렉스 영역은 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 및 27로부터 선택된다.

[0152] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 가닥의 3'-말단 또는 5'-말단 또는 양 말단에서 RNAi 제제의 1개 또는 그 이상의 오버행 영역 및/또는 캡핑 그룹들을 함유할 수 있다. 오버행의 길이는 1-6개의 뉴클레오타이드, 예를 들면 2-6개의 뉴클레오타이드, 1-5개의 뉴클레오타이드, 2-5개의 뉴클레오타이드, 1-4개의 뉴클레오타이드, 2-4개의 뉴클레오타이드, 1-3개의 뉴클레오타이드, 2-3개의 뉴클레오타이드, 또는 1-2개의 뉴클레오타이드일 수 있다. 오버행들은 한 가닥이 다른 가닥보다 긴 결과 또는 같은 길이의 두 가닥들이 어긋나게 배치된 결과일 수 있다. 오버행은 타겟 mRNA와 불일치를 형성할 수 있거나, 또는 타겟팅된 유전자 서열에 대하여 상보적일 수 있거나, 다른 서열일 수 있다. 제1 및 제2 가닥들도 또한, 추가의 염기들에 의해 결합되어 헤어핀을 형성하거나, 또는 다

른 비-염기 링커들에 의해 결합될 수도 있다.

- [0153] 본 발명에 의해 제공된 RNAi 제제들은 예를 들면, 미국 가출원 제61/561,710호(2011년 11월 18일 출원), 국제출원 제PCT/US2011/051597호(2010년 9월 15일 출원) 및 PCT 공보 WO 2009/073809에 개시되어 있는 바와 같이 화학적 변형들을 갖는 제제를 포함하며, 이들 각각의 전문은 이후에 참고문헌으로 통합된다.
- [0154] 한 실시형태에서, RNAi 제제의 오버행 영역내 뉴클레오타이드는 독립적으로, 제한없이 2'-변형된 당, 예를 들면 2'-F, 2'-O-메틸, 티미딘(T), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Teo), 2'-O-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸사이티딘(m5Ceo), 및 이들의 조합물을 포함하는, 변형 또는 변형되지않은 뉴클레오타이드일 수 있다. 예를 들면, TT는 다른 가닥 상에서 말단에 대한 오버행 서열일 수 있다. 오버행은 타겟 mRNA와 불일치를 형성할 수 있거나, 타겟팅된 유전자 서열에 대하여 상보적일 수 있거나, 또는 다른 서열일 수 있다.
- [0155] RNAi 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥들에서 5'- 또는 3'- 오버행들은 인산화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드들 사이에 포스포로티오에이트를 갖는 2개의 뉴클레오타이드들을 함유하며, 상기 2개의 뉴클레오타이드들은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 한 실시형태에서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥들의 3'-말단에 존재한다. 한 실시형태에서, 상기 3'-오버행은 안티센스 가닥에 존재한다. 한 실시형태에서, 상기 3'-오버행은 센스 가닥에 존재한다.
- [0156] RNAi 제제는 단일 오버행만 함유할 수 있으며, 이는 그의 전체 안정성에 영향을 미치지 않으면서, RNAi의 간섭 활성을 강화할 수 있다. 예를 들면, 단일-가닥 오버행이 센스 가닥의 3'-말단에, 또는 선택적으로 안티센스 가닥의 3'-말단에 위치된다. RNAi는 또한, 평활말단을 가지며, 안티센스 가닥의 5'-말단(또는 센스 가닥의 3'-말단)에 위치되거나, 또는 반대이다. 일반적으로, RNAi의 안티센스 가닥은 3'-말단에서 뉴클레오타이드 오버행을 가지며, 5'-말단은 평활하다. 출원인이 이론에 구애받지 않지만, 이론적인 메커니즘은 안티센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 3'-말단 오버행에서의 비대칭 평활말단이 RISC 프로세스로 로딩하는 가이드 가닥을 선호하는 것이다.
- [0157] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 길이가 19개의 뉴클레오타이드인 이중말단 블런트머(bluntmer)이며, 상기 센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 7, 8, 9에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-F 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다. 안티센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-O-메틸 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다.
- [0158] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 길이가 20개의 뉴클레오타이드인 이중말단 블런트머이며, 상기 센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 8, 9, 10에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-F 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다. 안티센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-O-메틸 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다.
- [0159] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 길이가 21개의 뉴클레오타이드인 이중말단 블런트머이며, 상기 센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-F 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다. 안티센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-O-메틸 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다.
- [0160] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 21개의 뉴클레오타이드(nt) 센스 가닥 및 23개의 뉴클레오타이드(nt) 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에 3개의 2'-F 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유하며; 안티센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에 3개의 2'-O-메틸 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유하며, RNAi 제제의 한 말단은 블런트이며, 다른 말단은 2개의 뉴클레오타이드 오버행을 포함한다. 바람직하게는, 2개의 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스의 3'-말단에 있다. 선택적으로, RNAi 제제는 리간드(바람직하게는 GaINAc₃)를 추가로 포함한다.
- [0161] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥은 길이가 25-30개의 뉴클레오타이드 잔기들이며, 5' 말단 뉴클레오타이드(위치 1)로부터 출발하여, 첫번째 가닥의 위치 1 내지 23은 적어도 8개의 리보뉴클레오타이드들을 포함하며; 안티센스 가닥의 길이는 36-66개의 뉴클레오타이드 잔기들이며, 및 3'말단 뉴클레오타이드로부터 출발하여, 센스 가닥의 위치 1-23에 의해 짝지어진 위치에서 적어도 8개의 뉴클레오타이드들을 포함하여 듀플렉스를 형성하고; 안티센스 가닥의 적어도 3'말단 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 짝을 이루지 않으며, 및 6개 이하의 연속 3'말단 뉴클레오타이드들은 센스 가닥과 짝을 이루지 않음으로써, 1-6개의 뉴클레오타이드들의 3'단일 가닥 오버행을 형성하며; 안티센스 가닥의 5'말단은 센스 가닥과

짜를 이루지 않는 10-30개의 연속 뉴클레오타이드들을 포함하여, 10-30개의 뉴클레오타이드 단일 가닥 5'오버행을 형성하며; 적어도 센스 가닥 5'말단 및 3'말단 뉴클레오타이드들은 센스 및 안티센스 가닥들이 최대 상보성을 위해 정렬될 때 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드들과 염기쌍을 이루며, 이에 의해 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 실질적으로 듀플렉스 영역이 형성되며; 및 이중가닥 핵산이 포유동물 세포에 도입될 때 안티센스 가닥은 안티센스 가닥 길이의 적어도 19개의 리보뉴클레오타이드들을 따라 타겟 RNA에 대하여 충분히 상보적이며; 및 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 함유하며, 모티프들 중 적어도 하나는 분해부위에서 또는 부근에서 발생한다. 안티센스 가닥은 분해부위에서 또는 부근에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 함유한다.

[0162] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, RNAi 제제는 5'말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프와 함께, 적어도 25개 및 많아도 29개의 뉴클레오타이드들인 길이를 갖는 제1 가닥 및 많아도 30개의 뉴클레오타이드들인 길이를 갖는 제2 가닥을 포함하며; 제1 가닥의 3' 말단 및 제2 가닥의 5' 말단은 평활말단을 형성하며, 제2 가닥은 제1 가닥보다 그의 3' 말단에서 더 긴 1-4개의 뉴클레오타이드들이며, 듀플렉스 영역은 길이가 적어도 25개의 뉴클레오타이드이며, 제2 가닥은 제2 가닥 길이의 적어도 19개의 뉴클레오타이드를 따라 타겟 mRNA에 대하여 충분히 상보적이며, RNAi 제제가 포유동물 세포에 도입될 때 타겟 유전자 발현을 감소시키고, RNAi 제제의 다이버 분해는 제2 가닥의 3' 말단을 포함하는 siRNA를 우선적으로 생성시키며, 그럼으로써 포유동물내 타겟 유전자의 발현을 감소시킨다. 선택적으로, RNAi 제제는 리간드를 추가로 포함한다.

[0163] 한 실시형태에서, RNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 함유하며, 모티프들 중 하나는 센스 가닥내 분해 부위에서 발생한다.

[0164] 한 실시형태에서, RNAi 제제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 동일한 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유할 수도 있으며, 모티프들 중 하나는 안티센스 가닥내 분해 부위에서 또는 부근에서 발생한다.

[0165] 길이가 17-23개의 뉴클레오타이드들인 듀플렉스 영역을 갖는 RNAi 제제에 대하여, 안티센스 가닥의 분해 부위는 전형적으로 5'-말단으로부터 10, 11 및 12 위치들 주위에 있다. 따라서, 3개의 동일한 변형들의 모티프들은 안티센스 가닥의 9, 10, 11 위치들; 10, 11, 12 위치들; 11, 12, 13 위치들; 12, 13, 14 위치들; 또는 13, 14, 15 위치들에서 발생할 수 있으며, 카운트는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드로부터 출발하거나, 또는 카운트는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 짝지은 뉴클레오타이드로부터 출발한다. 안티센스 가닥내 분해 부위는 5'-말단으로부터 RNAi의 듀플렉스 영역의 길이에 따라 변화할 수도 있다.

[0166] RNAi 제제의 센스 가닥은 가닥의 분해 부위에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 동일한 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유할 수 있으며; 안티센스 가닥은 가닥의 분해 부위에서 또는 부근에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 동일한 변형의 적어도 하나의 모티프를 가질 수 있다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스를 형성할 때, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드들의 1개의 모티프 및 안티센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드들의 1개의 모티프가 적어도 하나의 뉴클레오타이드 오버랩을 가지도록, 즉, 센스 가닥내 모티프의 3개의 뉴클레오타이드들 중 적어도 하나가 안티센스 가닥내 모티프의 3개의 뉴클레오타이드들 중 적어도 하나와 염기쌍을 형성하도록 정렬될 수 있다. 선택적으로, 적어도 2개의 뉴클레오타이드들이 오버랩할 수 있거나, 또는 3개의 뉴클레오타이드들이 모두 오버랩할 수 있다.

[0167] 한 실시형태에서, RNAi 제제의 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에 3개의 동일한 변형의 1개 이상의 모티프를 함유할 수 있다. 첫번째 모티프는 가닥의 분해 부위에서 또는 부근에서 발생되어야 하며, 다른 모티프들은 워 변형될 수 있다. 용어 "워 변형"은 본 명세서에서, 같은 가닥의 분해 부위에서 또는 부근에서 모티프로부터 분리되는 가닥의 다른 부분에서 발생하는 모티프를 의미한다. 워 변형은 첫번째 모티프와 인접해 있거나, 또는 적어도 1개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드들에 의해 떨어져 있다. 모티프가 서로 바로 인접해 있을 때, 모티프들의 화학적 성질이 서로 구분되며, 모티프들이 1개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드들에 의해 떨어져 있을 때, 화학적 성질들은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 2개 또는 그 이상의 워 변형이 존재할 수 있다. 예를 들면, 2개의 워 변형들이 존재할 때, 각 워 변형은 분해 부위에 또는 부근에, 또는 리드 모티프(lead motif)의 다른 쪽 상에 있는 첫번째 모티프에 대하여 한쪽 끝에서 발생할 수 있다.

[0168] 센스 가닥과 마찬가지로, RNAi 제제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형들의 적어도 2개의 모티프들을 함유할 수 있으며, 모티프들 중 적어도 하나는 가닥의 분해 부위에서 또는 부근에

서 발생한다. 상기 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥 상에 존재하는 워 변형과 유사한 정렬로 1개 또는 그 이상의 워 변형들을 포함한다.

- [0169] 한 실시형태에서, RNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 워 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단에서 첫번째 1개 또는 2개의 말단 뉴클레오타이드들을 포함하지 않는다.
- [0170] 다른 실시형태에서, RNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 워 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단에서 듀플렉스 영역내 첫번째 1개 또는 2개의 짝지어진 뉴클레오타이드들을 포함하지 않는다.
- [0171] RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 하나의 워 변형을 포함할 때, 워 변형은 듀플렉스 영역의 동일한 말단 상에 떨어질 수 있으며, 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드들의 오버랩을 가진다.
- [0172] RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 2개의 워 변형을 함유할 때, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 1개의 가닥으로부터 2개의 변형들이 각각, 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드들의 오버랩을 갖는 듀플렉스 영역의 한 말단 상에 떨어지고; 1개의 가닥으로부터 2개의 변형들이 각각, 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드들의 오버랩을 갖는 듀플렉스 영역의 다른 말단 상에 떨어지고; 1개의 가닥의 2개의 변형들이 듀플렉스 영역내에 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드들의 오버랩을 갖는 리드 모티프의 각 측면 상에 떨어지도록 정렬될 수 있다.
- [0173] 한 실시형태에서, 모티프들의 일부인 뉴클레오타이드들을 포함하는, RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥내 모든 뉴클레오타이드가 변형될 수 있다. 각 뉴클레오타이드는 비-결합 포스페이트 산소들 중 하나 또는 둘다 및/또는 결합 포스페이트 산소들 중 하나 또는 그 이상의 1개 또는 그 이상의 변형; 리보스 당, 예를 들면 리보스 당 상에서 2'-하이드록실의 구성요소의 변형; 포스페이트 성분의 "디포스포(dephospho)" 링커에 의한 대량 치환; 천연발생 염기의 변형 또는 치환; 및 리보스-포스페이트 백본의 치환 또는 변형을 포함할 수 있는 같거나 또는 상이한 변형에 의해 변형될 수 있다.
- [0174] 핵산은 서브유닛의 폴리머이므로, 많은 변형들, 예를 들면 염기, 또는 포스페이트 성분의 변형, 또는 포스페이트 성분의 비-결합 0는 핵산내에서 반복되는 위치에서 일어난다. 일부 경우, 변형은 핵산내 주된 위치 모두에서 일어날 것이지만, 대부분의 경우 그렇지 않을 것이다. 실시예에 의하면, 변형은 3' 또는 5' 말단 위치에서만 일어날 수 있으며, 말단 뉴클레오타이드 상의 위치 또는 가닥의 마지막 2, 3, 4, 5 또는 10개의 뉴클레오타이드들의 위치와 같은 말단 영역에서만 일어날 수 있다. 변형은 이중가닥 영역, 단일가닥 영역 또는 둘다에서 일어날 수 있다. 변형은 RNA의 이중가닥 영역내에서만 일어나거나, 또는 RNA의 단일가닥 영역에서만 일어날 수 있다. 예를 들면, 비-결합 0 위치에서 포스포로티오에이트 변형이 한 말단 또는 양 말단에서만 일어날 수 있으며, 말단 영역, 예를 들면 말단 뉴클레오타이드 상의 위치 또는 가닥의 마지막 2, 3, 4, 5 또는 10개의 뉴클레오타이드들에서 일어날 수 있거나, 또는 이중가닥 및 단일가닥 영역, 특히 말단에서 일어날 수 있다. 5' 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.
- [0175] 예를 들면, 안정성을 개선시키고, 오버행에 특정 염기들을 포함시키거나, 또는 단일 가닥 오버행내에, 예를 들면 5' 또는 3' 오버행, 또는 둘다에, 변형된 뉴클레오타이드들 또는 뉴클레오타이드 서로게이트(surrogate)를 포함시킬 수 있다. 예를 들면, 오버행내에 퓨린 뉴클레오타이드들을 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 일부 실시형태에서, 3' 또는 5' 오버행내 염기 중 모두 또는 일부는 본 명세서에 설명된 변형에 의해 변형될 수 있다. 변형은 뉴클레오타이드의 리보당 대신에 변형된 데옥시리보뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 2'-O-메틸의 사용과 같이, 당 분야에 공지된 변형, 및 포스포로티오에이트 변형과 같은 포스페이트기내 변형에 의해, 리보스 당의 2' 위치에서의 변형을 사용하는 것을 포함할 수 있다. 오버행은 타겟 서열과 동종일 필요는 없다.
- [0176] 한 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각 잔기는 독립적으로, LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-데옥시, 2'-하이드록실, 또는 2'-플루오로에 의해 변형된다. 가닥들은 1개 이상의 변형을 함유할 수 있다. 한 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각 잔기는 독립적으로 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로에 의해 변형된다.
- [0177] 적어도 2개의 다른 변형들은 센스 가닥 및 안티센스 가닥 상에 통상적으로 존재한다. 상기 2개의 변형들은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형들 또는 다른 것들일 수 있다.
- [0178] 한 실시형태에서, N_a 및/또는 N_b는 교대 패턴의 변형을 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "교대 모티프"는 1개

또는 그 이상의 변형을 갖는 모티프를 의미하며, 각 변형은 한 가닥의 교대 뉴클레오타이드들 상에서 일어난다. 교대 뉴클레오타이드는 매 다른 뉴클레오타이드마다 하나 또는 매 3개의 뉴클레오타이드마다 하나, 또는 유사한 패턴을 의미한다. 예를 들면, A, B 및 C 각각 뉴클레오타이드에 대한 한 타입의 변형을 나타낸다면, 교대 모티프는 "ABABABABAB...", "AABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAAB...", "AAABBBAAABBB...", 또는 "ABCABCABCABC...", 등일 수 있다.

[0179] 교대 모티프내에 포함된 변형들의 타입은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 예를 들면, A, B, C, D 각각 뉴클레오타이드 상의 한 타입의 변형을 나타낸다면, 교대 패턴, 즉 모든 다른 뉴클레오타이드 상의 변형은 동일하지만, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 각각은 "ABABAB...", "ACACAC..." "BDBDBD..." 또는 "CDCDCD...", 등과 같은 교대 모티프내에서 여러 개의 변형 가능성들로부터 선택될 수 있다.

[0180] 한 실시형태에서, 본 발명의 RNAi 제제는 안티센스 가닥이 쉬프트될 때, 교대 모티프를 위한 변형 패턴에 대하여, 센스 가닥 상에서의 교대 모티프를 위한 변형 패턴을 포함한다. 상기 쉬프트는 센스 가닥의 뉴클레오타이드들의 변형된 기가 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드들의 다르게 변형된 기에 대응하도록 하며, 역으로도 같다. 예를 들면, 센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스내에서 안티센스 가닥과 짝지어질 때, 센스 가닥내 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "ABABAB"로 시작하며, 안티센스 가닥내 교대 모티프는 듀플렉스 영역내 가닥의 5'-3'으로부터 "BABABA"로 시작할 수 있다. 다른 예로서, 센스 가닥내 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "AABBAABB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥내 교대 모티프는 듀플렉스 영역내 가닥의 5'-3'으로부터 "BBAABBA"로 시작할 수 있으며, 따라서 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이의 변형 패턴들의 완전한 또는 부분적인 쉬프트가 존재한다.

[0181] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 2'-O-메틸 변형의 교대 모티프의 패턴을 포함하며, 센스 가닥 상에서의 2'-F 변형은 안티센스 가닥 상에서의 2'-F 변형 및 2'-O-메틸 변형의 교대 모티프의 패턴에 대한 쉬프트를 가지며, 즉 센스 가닥 상에서의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥 상에서의 2'-F 변형된 뉴클레오타이드와 염기쌍을 이루며, 역으로도 같다. 센스 가닥의 1 위치는 2'-F 변형으로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 1 위치는 2'-O-메틸 변형으로 시작할 수 있다.

[0182] 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥으로 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형의 1개 또는 그 이상의 모티프들을 도입하면, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥내에 존재하는 초기 변형 패턴이 방해된다. 센스 및/또는 안티센스 가닥으로 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형의 1개 또는 그 이상의 모티프들을 도입함으로써 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴의 상기 방해는 놀랍게도, 타겟 유전자에 대한 유전자 사일런싱 활성을 개선시킨다.

[0183] 한 실시형태에서, 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서의 3개의 동일한 변형 모티프가 가닥들에 도입될 때, 모티프 다음의 뉴클레오타이드 변형은 모티프의 변형과 다른 변형이다. 예를 들면, 모티프를 함유하는 서열의 일부는 "...N_aYYN_b...", 이며, 여기에서 "Y"는 3개의 연속 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 동일한 변형의 모티프의 변형을 나타내며, 및 "N_a" 및 "N_b"는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY" 다음의 뉴클레오타이드에 대한 변형을 나타내며, N_a 및 N_b는 동일하거나 또는 상이한 변형이 될 수 있다. 선택적으로, N_a 및/또는 N_b는 Y의 변형이 존재할 때 존재할 수 있거나, 또는 부재할 수 있다.

[0184] RNAi 제제는 적어도 1개의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 추가로 포함한다. 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형은 가닥의 어느 위치에서나 센스 가닥 또는 안티센스 가닥, 또는 양 가닥의 뉴클레오타이드 상에서 일어날 수 있다. 예를 들면, 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상에서 모든 뉴클레오타이드 상에서 일어날 수 있으며; 각 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상에서 교대 패턴으로 일어날 수 있거나; 또는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 교대 패턴으로 뉴클레오타이드간 결합 변형을 둘다 함유할 수 있다. 센스 가닥 상에서 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥과 동일하거나 상이할 수 있으며, 센스 가닥 상에서 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥 상에서 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴에 대한 쉬프트를 가질 수 있다.

[0185] 한 실시형태에서, RNAi는 오버행 영역에서 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 포함한다. 예를 들면, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드들 사이에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 갖는 2개의 뉴클레오타이드들을 함유할 수 있다. 뉴클레오타이드간 결합 변형은 또한, 듀플렉스 영역내에서 오버행 뉴클레오타이드들을 말단 쌍 뉴클레오타이드들과 결합하게 할 수 있다. 예를 들면, 적어도 2, 3, 4개 또는 모든 오버행 뉴클레오타이드들은 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트

뉴클레오타이드간 결합을 통해 결합될 수 있으며, 및 선택적으로 오버행 뉴클레오타이드 다음에 있는 한쌍의 뉴클레오타이드와 오버행 뉴클레오타이드를 결합하는 추가의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합이 있을 수 있다. 예를 들면, 말단 3개의 뉴클레오타이드들 사이에 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합들이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오타이드들 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드들이며, 세번째는 오버행 뉴클레오타이드 다음의 한쌍의 뉴클레오타이드이다. 바람직하게는, 상기 말단의 3개의 뉴클레오타이드들은 안티센스 가닥의 3'-말단에 있다.

- [0186] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 듀플렉스내에서 타겟과의 미스매치(들) 또는 이들의 조합을 포함한다. 미스매치는 오버행 영역 또는 듀플렉스 영역내에서 발생할 수 있다. 염기쌍은 용해 또는 용융을 촉진시키는 그들의 성향(예를 들면, 특정 짝짓기의 연합 또는 해리의 자유에너지에 기초함, 가장 간단한 접근법은 각 쌍 기준에 대하여 쌍들을 조사하는 것이지만, 다음 이웃 또는 유사 분석법이 사용될 수 있음)에 기초하여, 평가될 수 있다. 해리를 촉진시키는 면에서: A:U는 G:C보다 바람직하며; G:U는 G:C보다 바람직하며; 및 I:C는 G:C보다 바람직하다(I=이노신). 미스매치들, 예를 들면 비-기본형 또는 기본형 쌍들과 다른 것(본 명세서에 설명됨)은 기본형(A:T, A:U, G:C) 쌍들보다 바람직하며; 일반적인 염기를 포함하는 쌍들은 기본형 쌍들보다 바람직하다.
- [0187] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 듀플렉스의 5'-말단에서 안티센스 가닥의 해리를 촉진하기 위해, A:U, G:U, I:C, 및 일반적인 염기를 포함하는 쌍 또는 기본형 쌍과 다른 쌍 또는 비-기본형 쌍과 같은 미스매치 쌍의 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 1, 2, 3, 4 또는 5개의 염기쌍들 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0188] 한 실시형태에서, 안티센스 가닥내 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 1 위치에서의 뉴클레오타이드는 A, dA, dU, U 및 dT로 구성된 그룹에서 선택된다. 선택적으로, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 1, 2, 또는 3개의 염기쌍 중 적어도 하나는 AU 염기쌍이다. 예를 들면, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 염기쌍은 AU 염기쌍이다.
- [0189] 한 실시형태에서, 센스 가닥 서열은 화학식 (I)에 의해 나타낼 수 있다:
- [0190] $5' \text{ } n_p\text{-}N_a\text{-(X X X)}_i\text{-}N_b\text{-Y Y Y-N}_b\text{-(Z Z Z)}_j\text{-}N_a\text{-}n_q \text{ } 3' \quad (I)$
- [0191] 화학식 (I)에서:
- [0192] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이며;
- [0193] p 및 q는 각각 독립적으로 0-6이며;
- [0194] 각 N_a 는 독립적으로 0-25개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하며;
- [0195] 각 N_b 는 독립적으로 0-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;
- [0196] 각 n_p 및 n_q 는 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;
- [0197] N_b 및 Y는 동일한 변형을 가지지 않으며; 및
- [0198] XXX, YYY 및 ZZZ는 각각 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형들 중 1개의 모티프를 독립적으로 나타낸다.
- [0199] 바람직하게, YYY는 모든 2'-F 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0200] 한 실시형태에서, N_a 및/또는 N_b 는 교대 패턴의 변형들을 포함한다.
- [0201] 한 실시형태에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위 또는 부근에서 발생한다. 예를 들면, RNAi 제제의 길이가 17-23개의 뉴클레오타이드들의 듀플렉스 영역일 때, YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위에서 또는 부근에서 발생할 수 있으며(예를 들면, 위치 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 또는 11, 12, 13에서 발생할 수 있음), 이 카운트는 5'-말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드로부터 시작하거나; 또는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 짝의 뉴클레오타이드에서 시작한다.
- [0202] 한 실시형태에서, i는 1이고, j는 0이거나, 또는 i는 0이고, j는 1이거나, 또는 i 및 j 둘다 1이다. 그러므로, 센스 가닥은 하기 화학식들로 나타낼 수 있다:

- [0203] $5' \text{ } n_p\text{-}N_a\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}ZZZ\text{-}N_a\text{-}n_q \text{ } 3' \text{ (Ia);}$
- [0204] $5' \text{ } n_p\text{-}N_a\text{-}XXX\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_a\text{-}n_q \text{ } 3' \text{ (Ib); 또는}$
- [0205] $5' \text{ } n_p\text{-}N_a\text{-}XXX\text{-}N_b\text{-}YYY\text{-}N_b\text{-}ZZZ\text{-}N_a\text{-}n_q \text{ } 3' \text{ (Ic).}$
- [0206] 센스 가닥이 화학식 (Ia)로 나타내어질 경우, N_b 는 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각 N_a 는 2-20, 2-15, 또는 2-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낼 수 있다.
- [0207] 센스 가닥이 화학식 (Ib)로 나타내어질 경우, N_b 는 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각 N_a 는 2-20, 2-15, 또는 2-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낼 수 있다.
- [0208] 센스 가닥이 화학식 (Ic)로 나타내어질 경우, 각 N_b 는 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다. 바람직하게는, N_b 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 각 N_a 는 2-20, 2-15, 또는 2-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낼 수 있다.
- [0209] X, Y 및 Z 각각은 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0210] 한 실시형태에서, RNAi의 안티센스 가닥 서열은 화학식 (II)로 나타낼 수 있다:
- [0211] $5' \text{ } n_q'\text{-}N_a'\text{-}(Z'Z'Z')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'Y'Y'\text{-}N_b'\text{-}(X'X'X')_l\text{-}N'_a\text{-}n_p' \text{ } 3' \text{ (II)}$
- [0212] 상기 화학식 (II)에서:
- [0213] k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;
- [0214] p' 및 q' 는 각각 독립적으로 0-6이며;
- [0215] 각 N_a' 는 0-25개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며, 각 서열은 적어도 2개의 다르게 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하며;
- [0216] 각 N_b' 는 0-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며;
- [0217] 각 n_p' 및 n_q' 는 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;
- [0218] N_b' 및 Y' 는 동일한 변형을 가지지 않으며;
- [0219] 및
- [0220] $X'X'X'$, $Y'Y'Y'$ 및 $Z'Z'Z'$ 는 각각 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형의 한 모티프를 독립적으로 나타낸다.
- [0221] 한 실시예에서, N_a' 및/또는 N_b' 는 교대 패턴의 변형들을 포함한다.
- [0222] $Y'Y'Y'$ 모티프는 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 부근에서 발생한다. 예를 들면, RNAi 제제의 길이가 17-23개의 뉴클레오타이드의 듀플렉스 영역을 가질 경우, $Y'Y'Y'$ 는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; 또는 13, 14, 15에서 발생할 수 있으며, 이 카운트는 5'-말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드로부터 시작하며; 또는 선택적으로 이 카운트는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 쌍 뉴클레오타이드에서 시작한다. 바람직하게는, $Y'Y'Y'$ 모티프는 위치 11, 12, 13에서 발생한다.
- [0223] 한 실시형태에서, $Y'Y'Y'$ 모티프는 모든 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드들이다.
- [0224] 한 실시형태에서, k는 1이며, l은 0이거나, 또는 k는 0이고, l은 1이거나, 또는 k 및 l 모두 1이다.
- [0225] 그러므로, 안티센스 가닥은 하기 화학식들에 의해 나타낼 수 있다:

- [0226] $5' \text{ } n_q' \text{ } -N_a' \text{ } -Z' \text{ } Z' \text{ } Z' \text{ } -N_b' \text{ } -Y' \text{ } Y' \text{ } Y' \text{ } -N_a' \text{ } -n_p' \text{ } 3' \text{ } \text{ (IIa)};$
- [0227] $5' \text{ } n_q' \text{ } -N_a' \text{ } -Y' \text{ } Y' \text{ } Y' \text{ } -N_b' \text{ } -X' \text{ } X' \text{ } X' \text{ } -n_p' \text{ } 3' \text{ } \text{ (IIb)};$ 또는
- [0228] $5' \text{ } n_q' \text{ } -N_a' \text{ } -Z' \text{ } Z' \text{ } Z' \text{ } -N_b' \text{ } -Y' \text{ } Y' \text{ } Y' \text{ } -N_b' \text{ } -X' \text{ } X' \text{ } X' \text{ } -N_a' \text{ } -n_p' \text{ } 3' \text{ } \text{ (IIc)}.$
- [0229] 안티센스 가닥이 화학식 (IIa)로 나타내어질 경우, N_b' 는 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각 N_a' 는 2-20, 2-15, 또는 2-10의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다.
- [0230] 안티센스 가닥이 화학식 (IIb)로 나타내어질 경우, N_b' 는 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각 N_a' 는 2-20, 2-15, 또는 2-10의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다.
- [0231] 안티센스 가닥이 화학식 (IIc)로 나타내어질 경우, 각 N_b' 는 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다. 각 N_a' 는 2-20, 2-15, 또는 2-10의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다. 바람직한 계는, N_b 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0232] X' , Y' 및 Z' 의 각각은 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0233] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각 뉴클레오타이드는 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-하이드록실, 2'-데옥시 또는 2'-플루오로에 의해 독립적으로 변형될 수 있다. 예를 들면, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로에 의해 독립적으로 변형된다. 각 X , Y , Z , X' , Y' 및 Z' 는 특히, 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 나타낼 수 있다.
- [0234] 한 실시형태에서, RNAi 제제의 센스 가닥은 듀플렉스 영역이 21개의 뉴클레오타이드일 경우 가닥의 9, 10 및 11 위치에서 발생하는 YYY 모티프를 함유할 수 있으며, 이 카운트는 5'-말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드로부터 시작하거나, 또는 선택적으로 이 카운트는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 쌍 뉴클레오타이드에서 시작하며; 및 Y 는 2'-F 변형을 나타낸다. 센스가닥은 듀플렉스 영역의 반대 말단에서 웡 변형으로서 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프들을 추가로 함유할 수 있으며; 및 XXX 및 ZZZ는 각각 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 독립적으로 나타낸다.
- [0235] 한 실시형태에서, 안티센스 가닥은 가닥의 위치 11, 12, 13에서 발생하는 Y'Y'Y' 모티프를 함유하며, 이 카운트는 5'-말단의 첫번째 뉴클레오타이드로부터 시작하거나, 또는 선택적으로 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 쌍 뉴클레오타이드로부터 시작하고; 및 Y' 는 2'-O-메틸 변형을 나타낸다. 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역의 반대 말단에서 웡 변형으로서 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프들을 추가로 함유하며; 및 X'X'X' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.
- [0236] 상기 화학식 (Ia), (Ib) 및 (Ic) 중 하나에 의해 나타낸 센스 가닥은 각각 화학식 (IIa), (IIb) 및 (IIc) 중 하나에 의해 나타내어지는 안티센스 가닥과 함께 듀플렉스를 형성한다.
- [0237] 따라서, 본 발명의 RNAi 제제들은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드들을 가지며, RNAi 듀플렉스는 화학식 (III)에 의해 나타낸다:
- [0238] 센스: $5' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -(X \text{ } X \text{ } X)_i \text{ } -N_b \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_b \text{ } -(Z \text{ } Z \text{ } Z)_j \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$
- [0239] 안티센스: $3' \text{ } n_p' \text{ } -N_a' \text{ } -(X' \text{ } X' \text{ } X')_k \text{ } -N_b' \text{ } -Y' \text{ } Y' \text{ } Y' \text{ } -N_b' \text{ } -(Z' \text{ } Z' \text{ } Z')_l \text{ } -N_a' \text{ } -n_q' \text{ } 5'$
- [0240] (III)
- [0241] 상기 화학식 (III)에서,
- [0242] i , j , k , 및 l 은 독립적으로 0 또는 1이며;
- [0243] p , p' , q , 및 q' 는 각각 독립적으로 0-6이며;
- [0244] 각 N_a 및 N_a' 는 독립적으로 0-25개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며,

각 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하며;

[0245] 각 N_b 및 N_b' 는 0-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며;

[0246] 여기에서,

[0247] 각 n_p' , n_p , n_q' , 및 n_q 는 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며 ; 및

[0248] XXX, YYY, ZZZ, $X' X' X'$, $Y' Y' Y'$, 및 $Z' Z' Z'$ 는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형들의 한 모티프를 나타낸다.

[0249] 한 실시형태에서, i 는 1이며, j 는 0이거나; 또는 i 는 0이며, j 는 1이거나; 또는 i 및 j 모두 1이다. 다른 실시형태에서, k 는 1이며, l 은 0이며; k 는 0이며, l 은 1이거나; 또는 k 및 l 모두 1이다.

[0250] RNAi 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예시적인 조합물들은 하기 화학식들을 포함한다:

[0251] $5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a -n_q 3'$

[0252] $3' n_p' -N_a' -Y' Y' Y' -N_b' -Z' Z' Z' -N_a' -n_q' 5'$

[0253] (IIIa)

[0254] $5' n_p -N_a -X X X -N_b -Y Y Y -N_a -n_q 3'$

[0255] $3' n_p' -N_a' -X' X' X' -N_b' -Y' Y' Y' -N_a' -n_q' 5'$

[0256] (IIIb)

[0257] $5' n_p -N_a -X X X -N_b -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a -n_q 3'$

[0258] $3' n_p' -N_a' -X' X' X' -N_b' -Y' Y' Y' -N_b' -Z' Z' Z' -N_a -n_q 5'$

[0259] (IIIc)

[0260] RNAi 제제가 화학식 (IIIa)에 의해 나타내어지는 경우, 각 N_b 는 1-10, 1-7, 1-5 또는 1-4의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다. 각 N_a 는 2-20, 2-15 또는 2-10의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다.

[0261] RNAi 제제가 화학식 (IIIb)에 의해 나타내어지는 경우, 각 N_b , N_b' 는 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다. 각 N_a 는 2-20, 2-15, 또는 2-10의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다.

[0262] RNAi 제제가 화학식 (IIIc)에 의해 나타내어지는 경우, 각 N_b , N_b' 는 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다. 각 N_a , N_a' 는 2-20, 2-15, 또는 2-10의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다. N_a , N_a' , N_b 및 N_b' 각각은 교대 패턴의 변형들을 독립적으로 포함한다.

[0263] 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 및 (IIIc)에서 X, Y 및 Z는 각각 서로 동일하거나 또는 상이하다.

[0264] RNAi 제제가 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)에 의해 나타내어지는 경우, Y 뉴클레오타이드들 중 적어도 하나는 Y' 뉴클레오타이드들 중 하나와 염기쌍을 이룰 수 있다. 선택적으로, Y 뉴클레오타이드들 중 적어도 둘은 대응하는 Y' 뉴클레오타이드들과 염기쌍들을 형성하거나; 또는 Y 뉴클레오타이드들 중 3개 모두 대응하는 Y' 뉴클레오타이드들과 염기쌍들을 모두 형성한다.

[0265] RNAi 제제가 화학식 (IIIa) 또는 (IIIc)에 의해 나타내어지는 경우, Z 뉴클레오타이드들 중 적어도 하나는 Z' 뉴클레오타이드들 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 선택적으로, Z 뉴클레오타이드들 중 적어도 둘은 대응하는 Z' 뉴클레오타이드들과 염기쌍을 형성하거나; 또는 3개의 Z 뉴클레오타이드들 모두 대응하는 Z' 뉴클레오타이드들과 염기쌍을 형성한다.

- [0266] RNAi 제제가 화학식 (IIIb) 또는 (IIIc)에 의해 나타내어지는 경우, X 뉴클레오타이드들 중 적어도 하나는 X' 뉴클레오타이드들 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 선택적으로, X 뉴클레오타이드들 중 적어도 둘은 대응하는 X' 뉴클레오타이드들과 염기쌍을 형성하거나; 또는 3개의 X 뉴클레오타이드들 모두 대응하는 X' 뉴클레오타이드들과 염기쌍을 형성한다.
- [0267] 한 실시형태에서, Y 뉴클레오타이드 상의 변형은 Y' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하며, Z 뉴클레오타이드 상의 변형은 Z' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하고, 및/또는 X 뉴클레오타이드 상의 변형은 X' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하다.
- [0268] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)에 의해 나타낸 적어도 2개의 듀플렉스들을 함유하는 멀티머이며, 여기에서 듀플렉스는 링커에 의해 연결된다. 링커는 제거가능하거나, 또는 제거불능일 수 있다. 선택적으로, 멀티머는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스들은 각각 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자들을 타겟팅할 수 있거나; 또는 듀플렉스들 각각은 2개의 다른 타겟 부위에서 동일한 유전자를 타겟팅할 수 있다.
- [0269] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)에 의해 나타낸 3, 4, 5, 6개 또는 그 이상의 듀플렉스들을 함유하는 멀티머이며, 상기 듀플렉스들은 링커에 의해 연결된다. 링커는 제거가능하거나, 또는 제거불능일 수 있다. 선택적으로, 멀티머는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스들은 각각 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자들을 타겟팅할 수 있거나; 또는 듀플렉스들 각각은 2개의 다른 타겟 부위에서 동일한 유전자를 타겟팅할 수 있다.
- [0270] 한 실시형태에서, 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)에 의해 나타낸 2개의 RNAi 제제들은 5' 말단에서 서로 결합되며, 3' 말단의 한쪽 또는 양쪽은 리간드에 선택적으로 콘주게이트된다. 각 제제들은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자들을 타겟팅할 수 있거나; 또는 제제들은 각각 2개의 상이한 타겟 부위에서 동일한 유전자를 타겟팅할 수 있다.
- [0271] 여러 공보들이 멀티머 RNAi 제제들을 설명하고 있다. 그 공보들은 WO2007/091269, 미국특허 제7858769호, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 및 WO2011/031520을 포함하며, 이들의 전문내용은 이후에 참고 문헌으로 통합된다.
- [0272] RNAi 제제에 대한 1개 또는 그 이상의 탄수화물 성분들의 콘주게이트화를 함유하는 RNAi 제제는 RNAi 제제의 1개 또는 그 이상의 특성들을 최적화할 수 있다. 많은 경우, 탄수화물 성분은 RNAi 제제의 변형된 서브유닛에 부착될 것이다. 예를 들면, dsRNA 제제의 1개 또는 그 이상의 리보뉴클레오타이드 서브유닛들의 리보스 당은 탄수화물 리간드에 부착되는 비-탄수화물(바람직하게는 환형) 운반체와 같은 다른 성분으로 치환될 수 있다. 서브유닛의 리보스 당이 상기와 같이 치환된 리보뉴클레오타이드 서브유닛은 이후에 리보스 치환 변형 서브유닛(RRM S)라고 언급된다. 환형 운반체는 탄소환 고리시스템을 가지는데, 즉 모든 고리 원자들이 탄소원자이며, 또는 헤테로환 고리 시스템을 가지는데, 즉 1개 또는 그 이상의 고리 원자들은 질소, 산소, 황과 같은 헤테로원자이다. 환형 운반체는 단일환 고리시스템이거나, 또는 융합 고리와 같은 2개 또는 그 이상의 고리들을 함유할 수 있다. 환형 운반체는 완전히 포화된 고리 시스템이거나, 또는 1개 또는 그 이상의 이중결합들을 함유한다.
- [0273] 리간드는 운반체를 통해 폴리뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 운반체들은 (i)적어도 1개의 "백본 부착점", 바람직하게는 2개의 "백본 부착점", 및 (ii) 적어도 1개의 "테터 부착점"을 포함한다. 본 명세서에 사용된 "백본 부착점"은 작용기, 예를 들면 하이드록실기, 또는 일반적으로 운반체를 백본, 예를 들면 리보핵산의 포스페이트 또는 변형된 포스페이트, 예를 들면 황함유 백본에 도입하기 위해 사용가능하고, 도입하기에 적당한 결합을 의미한다. 일부 실시형태에서 "테터 부착점"(TAP)은 선택된 성분을 연결하는, 환형 운반체의 구성 고리원자, 예를 들면, 탄소원자 또는 헤테로원자(백본 부착점을 제공하는 원자와 구별됨)를 의미한다. 이 성분은 예를 들면, 탄수화물, 예를 들면 단당류, 2당류, 3당류, 4당류, 올리고당류 및 다당류일 수 있다. 선택적으로, 선택된 성분은 환형 운반체에 테터를 삽입함으로써 연결된다. 따라서, 환형 운반체는 종종 작용기, 예를 들면 아미노기를 포함하거나, 또는 다른 화학성분, 예를 들면 구성고리에 대한 리간드의 혼입 또는 테터링에 적당한 결합을 제공할 것이다.
- [0274] RNAi 제제들은 운반체들을 통해 리간드에 콘주게이트될 수 있으며, 상기 운반체는 환형 기 또는 비환형 기일 수 있으며, 상기 환형 기는 파이롤리딘, 피라졸리딘, 피라졸리디닐, 이미다졸리딘, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, [1,3]다이옥솔란, 옥사졸리디닐, 아이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 아이소티아졸리디닐, 퀴녹살리닐, 파이리다지노닐, 테트라하이드로퓨릴 및 데칼린이며; 바람직하게, 비환형 기는 세리놀

백본 또는 디에테인올아민 백본으로부터 선택된다.

[0275]

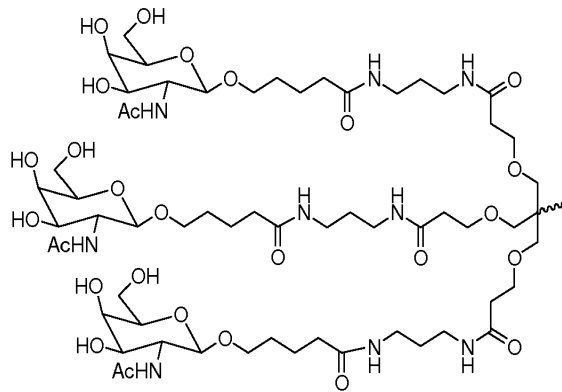
특정한 실시형태에서, 본 발명의 RNAi 체계는 표 1에 기록된 체계들의 그룹 및 D1000, D1001, D1002, D1003, D1004, D1005, D1006, D1007, D1008, D1009, D1010, D1011, D1012, D1013, D1014, D1015, D1016, D1017, D1018, D1019, D1020, D1021, D1022, D1023, D1024, D1025, D1026, D1027, D1028, D1029, D1030, D1031, D1032, D1033, D1034, D1035, D1036, D1037, D1038, D1039, D1040, D1041, D1042, D1043, D1044, D1045, D1046, D1047, D1048, D1049, D1050, D1051, D1052, D1053, D1054, D1055, D1056, D1057, D1058, D1059, D1060, D1061, D1062, D1063, D1064, D1065, D1066, D1067, D1068, D1069, D1070, D1071, D1072, D1073, D1074, D1075, D1076, D1077, D1078, D1079, D1080, D1081, D1082, D1083, D1084, D1085, D1086, D1087, D1088, D1089, D1090, D1091, D1092, D1093, D1094, D1095, D1096, D1097, D1098, D1099, D1100, D1101, D1102, D1103, D1104, D1105, D1106, D1107, D1108, D1109, D1110, D1111, D1112, D1113, D1114, D1115, D1116, D1117, D1118, D1119, D1120, D1121, D1122, D1123, D1124, D1125, D1126, D1127, D1128, D1129, D1130, D1131, D1132, D1133, D1134, D1135, D1136, D1137, D1138, D1139, D1140, D1141, D1142, D1143, D1144, D1145, D1146, D1147, D1148, D1149, D1150, D1151, D1152, D1153, D1154, D1155, D1156, D1157, D1158, D1159, D1160, D1161, D1162, D1163, D1164, D1165, D1166, D1167, D1168, D1169, D1170, D1171, D1172, D1173, D1174, D1175, D1176, D1177, D1178, D1179, D1180, D1181, D1182, D1183, D1184, D1185, D1186, D1187, D1188, D1189, D1190, D1191, D1192, D1193, D1194, D1195, D1196, D1197, D1198, D1199, D1200, D1201, D1202, D1203, D1204, D1205, D1206, D1207, D1208, D1209, D1210, D1211, D1212, D1213, D1214, D1215, D1216, D1217, D1218, D1219, D1220, D1221, D1222, D1223, D1224, D1225, D1226, D1227, D1228, D1229, D1230, D1231, D1232, D1233, D1234, D1235, D1236, D1237, D1238, D1239, D1240, D1241, D1242, D1243, D1244, D1245, D1246, D1247, D1248, D1249, D1250, D1251, D1252, D1253, D1254, D1255, D1256, D1257, D1258, D1259, D1260, D1261, D1262, D1263, D1264, D1265, D1266, D1267, D1268, D1269, D1270, D1271, D1272, D1273, D1274, D1275, D1276, D1277, D1278, D1279, D1280, D1281, D1282, D1283, D1284, D1285, D1286, D1287, D1288, D1289, D1290, D1291, D1292, D1293, D1294, D1295, D1296, D1297, D1298, D1299, D1300, D1301, D1302, D1303, D1304, D1305, D1306, D1307, D1308, D1309, D1310, D1311, D1312, D1313, D1314, D1315, D1316, D1317, D1318, D1319, D1320, D1321, D1322, D1323, D1324, D1325, D1326, D1327, D1328, D1329, D1330, D1331, D1332, D1333, D1334, D1335, D1336, D1337, D1338, D1339, D1340, D1341, D1342, D1343, D1344, D1345, D1346, D1347, D1348, D1349, D1350, D1351, D1352, D1353, D1354, D1355, D1356, D1357, D1358, D1359, D1360, D1361, D1362, D1363, D1364, D1365, D1366, D1367, D1368, D1369, D1370, D1371, D1372, D1373, D1374, D1375, D1376, D1377, D1378, D1379, D1380, D1381, D1382, D1383, D1384, D1385, D1386, D1387, D1388, D1389, D1390, D1391, D1392, D1393, D1394, D1395, D1396, D1397, D1398, D1399, D1400, D1401, D1402, D1403, D1404, D1405, D1406, D1407, D1408, D1409, D1410, D1411, D1412, D1413, D1414, D1415, D1416, D1417, D1418, D1419, D1420, D1421, D1422, D1423, D1424, D1425, D1426, D1427, D1428, D1429, D1430, D1431, D1432, D1433, D1434, D1435, D1436, D1437, D1438, D1439, D1440, D1441, D1442, D1443, D1444, D1445, D1446, D1447, D1448, D1449, D1450, D1451, D1452, D1453, D1454, D1455, D1456, D1457, D1458, D1459, D1460, D1461, D1462, D1463, D1464, D1465, D1466, D1467, D1468, D1469, D1470, D1471, D1472, D1473, D1474, D1475, D1476, D1477, D1478, D1479, D1480, D1481, D1482, D1483, D1484, D1485, D1486, D1487, D1488, D1489, D1490, D1491, D1492, D1493, D1494, D1495, D1496, D1497, D1498, D1499, D1500, D1501, D1502, D1503, D1504, D1505, D1506, D1507, D1508, D1509, D1510, D1511, D1512, D1513, D1514, D1515, D1516, D1517, D1518, D1519, D1520, D1521, D1522, D1523, D1524, D1525, D1526, D1527, D1528, D1529, D1530, D1531, D1532, D1533, D1534, D1535, D1536, D1537, D1538, D1539, D1540, D1541, D1542, D1543, D1544, D1545, D1546, D1547, D1548, D1549, D1550, D1551, D1552, D1553, D1554, D1555, D1556, D1557, D1558, D1559, D1560, D1561, D1562, D1563, D1564, D1565, D1566, D1567, D1568, D1569, D1570, D1571, D1572, D1573, D1574, D1575, D1576, D1577, D1578, D1579, D1580, D1581, D1582, D1583, D1584, D1585, D1586, D1587, D1588, D1589, D1590, D1591, D1592, D1593, D1594, D1595, D1596, D1597, D1598, D1599, D1600, D1601, D1602, D1603, D1604, D1605, D1606, D1607, D1608, D1609, D1610, D1611, D1612, D1613, D1614, D1615, D1616, D1617, D1618, D1619, D1620, D1621, D1622, D1623, D1624, D1625, D1626, D1627, D1628, D1629, D1630, D1631, D1632, D1633, D1634, D1635, D1636, D1637, D1638, D1639, D1640, D1641, D1642, D1643, D1644, D1645, D1646, D1647, D1648, D1649, D1650, D1651, D1652, D1653, D1654, D1655, D1656, D1657, D1658, D1659, D1660, D1661, D1662, D1663, D1664, D1665, D1666, D1667, D1668, D1669, D1670, D1671, D1672, D1673, D1674, D1675,

D1676, D1677, D1678, D1679, D1680, D1681, D1682, D1683, D1684, D1685, D1686, D1687, D1688, D1689, D1690, D1691, D1692, D1693, D1694, D1695, D1696, D1697, D1698, D1699, D1700, D1701, D1702, D1703, D1704, D1705, D1706, D1707, D1708, D1709, D1710, D1711, D1712, D1713, D1714, D1715, D1716, D1717, D1718, D1719, D1720, D1721, D1722, D1723, D1724, D1725, D1726, D1727, D1728, D1729, D1730, D1731, D1732, D1733, D1734, D1735, D1736, D1737, D1738, D1739, D1740, D1741, D1742, D1743, D1744, D1745, D1746, D1747, D1748, D1749, D1750, D1751, D1752, D1753, D1754, D1755, D1756, D1757, D1758, D1759, D1760, D1761, D1762, D1763, D1764, D1765, D1766, D1767, D1768, D1769, D1770, D1771, D1772, D1773, D1774, D1775, D1776, D1777, D1778, D1779, D1780, D1781, D1782, D1783, D1784, D1785, D1786, D1787, D1788, D1789, D1790, D1791, D1792, D1793, D1794, D1795, D1796, D1797, D1798, D1799, D1800, D1801, D1802, D1803, D1804, D1805, D1806, D1807, D1808, D1809, D1810, D1811, D1812, D1813, D1814, D1815, D1816, D1817, D1818, D1819, D1820, D1821, D1822, D1823, D1824, D1825, D1826, D1827, D1828, D1829, D1830, D1831, D1832, D1833, D1834, D1835, D1836, D1837, D1838, D1839, D1840, D1841, D1842, D1843, D1844, D1845, D1846, D1847, D1848, D1849, D1850, D1851, D1852, D1853, D1854, D1855, D1856, D1857, D1858, D1859, D1860, D1861, D1862, D1863, D1864, D1865, D1866, D1867, D1868, D1869, D1870, D1871, D1872, D1873, D1874, D1875, D1876, D1877, D1878, D1879, D1880, D1881, D1882, D1883, D1884, D1885, D1886, D1887, D1888, D1889, D1890, D1891, D1892, D1893, D1894, D1895, D1896, D1897, D1898, D1899, D1900, D1901, D1902, D1903, D1904, D1905, D1906, D1907, D1908, D1909, D1910, D1911, D1912, D1913, D1914, D1915, D1916, D1917, D1918, D1919, D1920, D1921, D1922, D1923, D1924, D1925, D1926, D1927, D1928, D1929, D1930, D1931, D1932, D1933, D1934, D1935, D1936, D1937, D1938, D1939, D1940, D1941, D1942, D1943, D1944, D1945, D1946, D1947, D1948, D1949, D1950, D1951, D1952, D1953, D1954, D1955, D1956, D1957, D1958, D1959, D1960, D1961, D1962, D1963, D1964, D1965, D1966, D1967, D1968, D1969, D1970, D1971, D1972, D1973, D1974, D1975, D1976, D1977, D1978, D1979, D1980, D1981, D1982, D1983, D1984, D1985, D1986, D1987, D1988, D1989, D1990, D1991, D1992, D1993, D1994, D1995, D1996, D1997, D1998, D1999, D2000, D2001, D2002, D2003, D2004, D2005, D2006, D2007, D2008, D2009, D2010, D2011, D2012, D2013, D2014, D2015, D2016, D2017, D2018, D2019, D2020, D2021, D2022, D2023, D2024, D2025, D2026, D2027, D2028, D2029, D2030, D2031, D2032, D2033, D2034, D2035, D2036, D2037, D2038, D2039, D2040, D2041, D2042, D2043, D2044, D2045, D2046, D2047, D2048, D2049, D2050, D2051, D2052, D2053, D2054, D2055, D2056, D2057, D2058, D2059, D2060, D2061, D2062, D2063, D2064, D2065, D2066, D2067, D2068, D2069, D2070, D2071, D2072, D2073, D2074, D2075, D2076, D2077, D2078, D2079, D2080, D2081, D2082, D2083, D2084, D2085, D2086, D2087, D2088, D2089, D2090 및 D2091로 구성된 그룹에서 선택되는 제제이다.

[0276] 상기 제제들은 GalNAc 리간드와 같은 리간드를 추가로 포함할 수 있다.

[0277] 리간드

[0278] 본 발명의 RNAi 제제들, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제들은 1개 또는 그 이상의 리간드들에 선택적으로 콘쥬게이트될 수 있다. 리간드는 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단에서 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥에 부착될 수 있다. 예를 들면, 리간드는 센스 가닥에 콘쥬게이트될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 콘쥬게이트된다. 한 바람직한 실시형태에서, 리간드는 GalNAc 리간드이다. 특히 바람직한 실시형태에서, 리간드는 GalNAc₃이다:



[0279]

[0280]

본 발명의 RNAi 제제들에 광범위한 성분들이 결합될 수 있다. 바람직한 성분들은 리간드들이며, 이들은 간섭 테터(intervening tether)를 통해 직접 또는 간접으로 결합, 바람직하게는 공유결합된다.

[0281]

바람직한 실시형태에서, 리간드는 통합되는 분자의 분포, 타겟팅 또는 수명을 변경시킨다. 바람직한 실시형태에서, 리간드는 선택된 타겟, 예를 들면 분자, 세포 또는 세포타입, 구획, 수용체, 예를 들면 상기 리간드가 부재한 종류와 대조되는 신체의 세포성 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 영역에 대한 개선된 친화도를 제공한다. 선택된 타겟에 대한 개선된 친화도를 제공하는 리간드들은 타겟팅 리간드들이라고도 명명한다.

[0282]

일부 리간드들은 엔도소몰리틱(endosomolytic) 특성들을 가질 수 있다. 엔도소몰리틱 리간드들은 엔도솜의 분해 및/또는 본 발명의 조성물, 또는 그의 성분을 세포의 엔도솜으로부터 세포질로 수송하는 것을 촉진한다. 엔도소몰리틱 리간드는 pH-의존성 막활성 및 융합생성성(fusogenicity)을 나타내는 폴리음이온성 펩타이드 또는 펩타이드미메틱(peptidomimetic)일 수 있다. 한 실시형태에서, 엔도소몰리틱 리간드는 엔도솜 pH에서 활성 형태를 띤다. "활성" 형태는 엔도소몰리틱 리간드가 엔도솜의 분해 및/또는 본 발명의 조성물 또는 그의 성분들을 세포의 엔도솜으로부터 세포질까지 수송하는 것을 촉진하는 형태이다. 예시적인 엔도소몰리틱 리간드로는 GALA 펩타이드(Subbarao *et al.*, *Biochemistry*, 1987, 26: 2964-2972), EALA 펩타이드(Vogel *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 1581-1586) 및 이들의 유도체들(Turk *et al.*, *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, 1559: 56-68)이 포함된다. 한 실시형태에서, 엔도소몰리틱 성분은 pH 변화와 반응하여 전하 변화 또는 양성자화를 겪을 화합물(예를 들면, 아미노산)을 함유할 수 있다. 엔도소몰리틱 성분은 직쇄형 또는 분지쇄형이다.

[0283]

리간드는 수송, 캡종화 및 특이성 성질을 개선시킬 수 있으며, 본 명세서에 설명된 모노머들 및/또는 천연 또는 변형 리보뉴클레오타이드들의 조합을 포함하는 폴리머 분자 또는 얻어진 천연 또는 변형된 올리고리보뉴클레오타이드의 뉴클레아제 내성을 개선시킬 수 있다.

[0284]

일반적으로 리간드는 예를 들면, 흡수를 개선시키기 위한 치료용 변형제; 분포를 모니터링하기 위한 진단용 화합물 또는 리포터; 가교제; 및 뉴클레아제-내성 부여 성분들을 포함할 수 있다. 일반적인 예로는 지질, 스테로이드, 비타민, 당, 단백질, 펩타이드, 폴리아민, 및 펩타이드 모방물이 포함된다.

[0285]

리간드는 자연발생물질, 예를 들면 단백질(예를 들면, 사람 혈청알부민(HSA), 저밀도 리포단백질(LDL), 고밀도 리포단백질(HDL) 또는 글로불린); 탄수화물(예를 들면, 텍스트란, 풀루란, 키틴, 키토산, 이눌린, 사이클로덱스트린 또는 히알루론산); 또는 지질을 포함할 수 있다. 리간드는 또한, 재조합 또는 합성 분자, 예를 들면 합성 폴리머, 예를 들면 합성 폴리아미노산, 올리고뉴클레오타이드(예를 들면, 앵타머)일 수도 있다. 폴리아미노산의 예로는 폴리아미노산, 예를 들면 폴리라이신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 코폴리머, 폴리(L-락타이드-코-글리콜라이드) 코폴리머, 디비닐 에터-말레산 무수물 코폴리머, N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아마이드 코폴리머(HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레테인, 폴리(2-에틸아크릴산), N-아이소프로필아크릴아마이드 폴리머 또는 폴리포스파진이 포함된다. 폴리아민의 예로는: 폴리에틸렌아민, 폴리라이신(PLL), 스퍼민, 스퍼미딘, 폴리아민, 슈도펩타이드-폴리아민, 펩타이드미메틱 폴리아민, 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차 염 또는 알파 헬리컬 펩타이드가 포함된다.

[0286]

리간드는 또한, 타겟팅 그룹, 예를 들면, 세포 또는 조직 타겟팅 제제, 예를 들면 렉틴, 글리코단백질, 지질 또는 단백질, 예를 들면 신장세포와 같은 특정 세포타입에 결합하는 항체를 포함할 수 있다. 타겟팅 그룹은 갑상선 자극 호르몬(thyrotropin), 멜라노트로핀, 렉틴, 글리코단백질, 계면활성 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락

토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토스아민, N-아세틸-글루코스아민, 다가 만노스, 다가 퓨코스, 글리코실화 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스퍼린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 바일산, 폴레이트, 바이타민 B12, 바이오틴, RGD 펩타이드, RGD 펩타이드 미메틱 또는 앵타머일 수 있다.

[0287] 리간드의 다른 예로는 염료, 삼입성 제제(예를 들면, 아크리딘), 가교제(예를 들면, 소랄렌, 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린, 사피린), 다환방향족 탄화수소(예를 들면, 페나진, 디하이드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제 또는 킬레이터(예를 들면, EDTA), 친유성 분자들, 예를 들면 콜레스테롤, 콜린산, 아다만탄 아세트산, 1-파이렌 뷰티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 게라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르네올, 멘톨, 1,3-프로펜디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스트산, O3-(올레오일)리토콜산, O3-(올레오일)콜렌산, 디메톡시트리틸 또는 페녹사진) 및 펩타이드 콘쥬게이트(예를 들면, 안테나페디아 펩타이드, Tat 펩타이드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 머캅토, PEG(예를 들면, PEG-40K), MPEG, [MPEG]₂, 폴리아미노, 알킬, 치환 알킬, 방사성표시 마커, 효소들, 합텐들(예를 들면, 바이오틴), 수송/흡수 촉진제(예를 들면, 아스피린, 바이타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예를 들면, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 콘쥬게이트, 테트라아자마크로사이클의 Eu³⁺ 복합체), 디니트로페닐, HRP 또는 AP가 포함된다.

[0288] 리간드는 단백질, 예를 들면 글리코단백질, 또는 펩타이드, 예를 들면 코-리간드에 대하여 특정 친화도를 갖는 분자, 또는 항체들, 예를 들면 암세포, 내피세포 또는 골세포와 같은 특정 세포타입에 결합하는 항체일 수 있다. 리간드는 또한, 호르몬 및 호르몬 수용체들을 포함할 수 있다. 이들은 또한, 비-펩타이드 종류, 예를 들면 지질, 렉틴, 탄수화물, 바이타민, 보조인자, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토스아민, N-아세틸-글루코스아민, 다가 만노스, 다가 퓨코스 또는 앵타머들을 포함할 수 있다. 리간드는 예를 들면, 리포다당류, p38 MAP 키나제의 활성화제 또는 NF- κ B의 활성화제일 수 있다.

[0289] 리간드는 세포의 세포골격을 파괴함으로써, 예를 들면 세포의 미소관, 미세섬유 및/또는 중간섬유를 파괴함으로써, iRNA 제제의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있는 약물과 같은 물질일 수 있다. 약물은 예를 들면, 탁손, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 사이토칼라신, 노코다졸, 자플라키놀라이드(japlakinolide), 라트룬쿨린 A, 팔로이딘, 스윈홀라이드(swinholide) A, 인다노신 또는 미오서빈(myoservin)일 수 있다.

[0290] 리간드는 염증반응을 활성화시킴으로써, 올리고뉴클레오타이드의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있다. 상기 효과를 가지는 리간드의 예로는 종양괴사인자 알파(TNF α), 인터류킨-1 베타, 또는 감마 인터페론이 포함된다.

[0291] 한 측면에서, 리간드는 지질 또는 지질-계 분자이다. 상기 지질 또는 지질-계 분자는 혈청 단백질, 예를 들면 사람혈청알부민(HSA)과 바람직하게 결합한다. HSA 결합 리간드는 콘쥬게이트를 타겟 조직, 예를 들면 신체의 비-신장 타겟 조직에 분포시킨다. 예를 들면, 타겟 조직은 간일 수 있으며, 간의 실질세포들을 포함할 수 있다. HSA에 결합할 수 있는 다른 분자들은 리간드로서 사용될 수도 있다. 예를 들면, 나프록센 또는 아스피린이 사용될 수 있다. 지질 또는 지질-계 리간드는 (a)콘쥬게이트의 분해에 대한 내성을 증가시키고, (b)타겟 세포 또는 세포막으로의 타겟팅 또는 수송을 증가시키고, 및/또는 (c)혈청 단백질, 예를 들면 HSA에 대한 결합을 조정하기 위해 사용될 수 있다.

[0292] 지질계 리간드는 조절, 예를 들면 타겟 조직으로의 콘쥬게이트 결합을 조절하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, HSA에 더욱 강하게 결합하는 지질 또는 지질-계 리간드는 신장에 타겟팅하기 덜 쉬울 것이며, 따라서 신체로부터 청소되기 쉽지 않을 것이다. HSA에 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질-계 리간드는 신장에 콘쥬게이트를 타겟팅하기 위해 사용될 수 있다.

[0293] 바람직한 실시형태에서, 지질계 리간드는 HSA와 결합한다. 바람직하게는, 이것은 콘쥬게이트가 비-신장 조직에 바람직하게 분포되도록 충분한 친화도로 HSA와 결합한다. 그러나, 친화도가 너무 강하지 않아서, HSA-리간드결합이 반전될 수 없는 것이 바람직하다.

[0294] 다른 바람직한 구체예에서, 지질계 리간드는 HSA와 약하게 결합하거나, 또는 전혀 결합하지 않으며, 따라서 콘쥬게이트는 신장에 바람직하게 분포될 것이다. 신장 세포들에 타겟팅하는 다른 성분들이 지질계 리간드 대신에 또는 부가해서 사용될 수도 있다.

[0295] 다른 측면에서, 리간드는 증식세포와 같은 타겟 세포에 의해 흡수된 바이타민과 같은 성분이다. 이들은 암세포들과 같은 악성 또는 비-악성 타입의 원치않는 세포증식을 특징으로 하는 질병들을 치료하기 위해 특히 유용하다. 바이타민들의 예들은 바이타민 A, E 및 K를 포함한다. 다른 바이타민들의 예들은 B 바이타민들, 예를 들면

엽산, B12, 리보플라빈, 바이오틴, 피리독살 또는, 암세포들에 의해 흡수된 다른 바이타민들 또는 영양분들을 포함한다. 또한, HSA, 저밀도 리포단백질(LDL) 및 고밀도 리포단백질(HDL)을 포함한다.

[0296] 다른 측면에서, 리간드는 세포-침투제, 바람직하게는 나선형 세포-침투제이다. 바람직하게는, 제제는 양친매성이다. 제제의 예로는 펩타이드, 예를 들면 태트(tat) 또는 안테노페디아(antennopedia)가 있다. 제제가 펩타이드이면, 펩타이드미메틱, 인버토머, 비-펩타이드 또는 슈도-펩타이드 결합들을 포함하여, 변형될 수 있으며, D-아미노산을 사용할 수 있다. 나선형 제제는 바람직하게는 알파-나선형 제제이며, 이는 친유성 및 소수성 상을 가지는 것이 바람직하다.

[0297] 리간드는 펩타이드 또는 펩티도미메틱일 수 있다. 펩티도미메틱(본 명세서에서 올리고펩티도미메틱이라고도 언급함)은 천연 펩타이드와 유사한 3차원 구조로 접힐 수 있는 분자이다. 펩타이드 또는 펩티도미메틱 성분은 약 5-50개의 아미노산 길이, 예를 들면 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 아미노산 길이일 수 있다. 펩타이드 또는 펩티도미메틱은 예를 들면, 세포침투 펩타이드, 양이온성 펩타이드, 양친매성 펩타이드 또는 소수성 펩타이드(예를 들면, 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 구성됨)일 수 있다. 펩타이드 성분은 덴드리머 펩타이드, 강요된 펩타이드 또는 가교된 펩타이드일 수 있다. 다른 대안에서, 펩타이드 성분은 소수성 막 전위 서열(membrane translocation sequence, MTS)을 포함할 수 있다. 소수성 MTS-함유 펩타이드의 예로는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO:4)을 갖는 RFGF이다. 소수성 MTS를 함유하는 RFGF 유사체(예를 들면 아미노산 서열 AALLPVLLAAP) (SEQ ID NO:5)는 타겟팅 성분일 수도 있다. 펩타이드 성분은 "전달" 펩타이드일 수 있으며, 이는 펩타이드들, 올리고뉴클레오타이드들 및 세포막들을 통과하는 단백질을 포함하는 큰 극성 분자들을 운반할 수 있다. 예를 들면, HIV 태트(Tat) 단백질(GRKKRRQRRPPQ) (SEQ ID NO:6) 및 드로소필라 안테나페디아(Drosophila Antennapedia) 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK) (SEQ ID NO:7)로부터의 서열은 전달 펩타이드로서 기능할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 펩타이드 또는 펩티도미메틱은 파지-표시 라이브러리 또는 한 수지당 한 화합물(one-bead-one-compound)(OBOC) 조합 라이브러리로부터 확인된 펩타이드와 같은, DNA의 무작위 서열에 의해 인코딩될 수 있다(Lam *et al.*, *Nature*, 354:82-84, 1991). 바람직하게, 통합된 모노머 유닛을 통해 iRNA 제제로 묶인 펩타이드 또는 펩티도미메틱은 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩타이드 또는 RGD 미믹과 같은 세포 타겟팅 펩타이드이다. 펩타이드 성분은 길이가 약 5개의 아미노산 내지 약 40개의 아미노산들일 수 있다. 펩타이드 성분은 안정성 또는 직접적인 형태 특성들을 증가시키는 것과 같은 구조적 변형을 가질 수 있다. 이하에 설명된 구조적 변형을 사용될 수 있다. RGD 펩타이드 성분은 내피종양세포 또는 유방암 종양세포와 같은 종양세포를 타겟팅하는데 사용될 수 있다(Zitzmann *et al.*, *Cancer Res.*, 62:5139-43, 2002). RGD 펩타이드는 폐, 신장, 비장 또는 간을 포함하는 다양한 다른 조직들의 종양에 대한 iRNA 제제의 타겟팅을 용이하게 할 수 있다(Aoki *et al.*, *Cancer Gene Therapy* 8:783-787, 2001). 바람직하게는, RGD 펩타이드는 신장에 대한 iRNA 제제의 타겟팅을 용이하게 할 것이다. RGD 펩타이드는 직쇄형 또는 환형일 수 있으며, 변형될 수 있는데, 예를 들면 특정 조직에 대한 타겟팅을 용이하게 하기 위해 글리코실화 또는 메틸화될 수 있다. 예를 들면, 글리코실화 RGD 펩타이드는 $\alpha V \beta_3$ 를 발현하는 종양세포로 iRNA 제제를 전달할 수 있다(Haubner *et al.*, *Jour. Nucl. Med.*, 42:326-336, 2001). 타겟 마커에 증식세포들이 풍부한 펩타이드들이 사용될 수 있다. 예를 들면, 펩타이드 및 펩티도미메틱을 함유하는 RGD는 암세포들, 특히 인테그린을 나타내는 세포들을 타겟팅할 수 있다. 따라서, RGD 펩타이드들, RGD를 함유하는 환형 펩타이드들, 합성 RGD 모의체들 뿐만 아니라 D-아미노산을 포함하는 RGD 펩타이드들을 사용할 수 있었다. RGD에 더해, 인테그린 리간드를 타겟팅하는 다른 성분들을 사용할 수 있다. 일반적으로, 상기 리간드들은 증식세포 및 혈관형성을 조절하는데 사용될 수 있다. 이 종류의 리간드의 바람직한 콘주게이트들은 PECAM-1, VEGF 또는 다른 암 유전자, 예를 들면, 본 명세서에 설명된 암 유전자를 타겟팅한다.

[0298] "세포 침투 펩타이드"는 세포, 예를 들면 미생물 세포, 예를 들면 박테리아 또는 균류 세포, 또는 포유동물 세포, 예를 들면 사람 세포를 침투할 수 있다. 미생물 세포-침투 펩타이드는 예를 들면, α -나선형 직쇄 펩타이드(예를 들면, LL-37 또는 Ceropin P1), 디설파이드 결합-함유 펩타이드(예를 들면, α -데펜신, β -데펜신 또는 박테네신), 또는 1개 또는 2개의 우세한 아미노산들만을 함유하는 펩타이드(예를 들면, PR-39 또는 인돌리시딘)일 수 있다. 세포 침투 펩타이드는 또한 핵정좌 신호(NLS)를 포함할 수 있다. 예를 들면, 세포 침투 펩타이드는 MPG와 같은 이분 양친매성 펩타이드일 수 있으며, 이는 HIV-1 gp41의 융합 펩타이드 도메인 및 SV40 거대 T 항원의 NLS로부터 유도된다(Simeoni *et al.*, *Nucl. Acids Res.* 31:2717-2724, 2003).

[0299] 한 실시형태에서, 타겟팅 펩타이드는 양친매성 α -나선형 펩타이드일 수 있다. 양친매성 α -나선형 펩타이드들의 예로는 세크로핀, 라이코톡신, 파라닥신, 뷰포린, CPF, 봄비닌-유사 펩타이드(BLP), 카텔리시딘, 세라토톡신, S. 클라바 펩타이드, 먹장어 장내 항균펩타이드(HFIAPs), 마가이닌, 브레비닌스-2, 더마셉틴, 펠릿틴스, 플루로시딘, H₂A 펩타이드, 제노푸스 펩타이드, 에스클렌티니스-1, 및 캐린스가 포함되며, 여기에 제한되

지 않는다. 나선 안정성의 완전성을 유지하기 위해 여러 요인들이 바람직하게 고려될 것이다. 예를 들면, 가장 많은 수의 나선 안정화 잔기들이 사용될 것이며(예를 들면, leu, ala, 또는 lys), 가장 적은 수의 나선형 불안정화 잔기들이 사용될 것이다(예를 들면, 프롤린 또는 환형 모노머 유닛들). 캡핑 잔기가 고려될 것이며(예를 들면, Gly는 예시적인 N-캡핑 잔기임), 및/또는 나선을 안정화시키기 위해 여분의 H-결합을 제공하기 위해 C-말단 아마이드화가 사용될 수 있다. $i \pm 3$, 또는 $i \pm 4$ 위치들에 의해 분리된, 반대 전하들을 갖는 잔기들 사이의 염 브릿지의 형성은 안정성을 제공할 수 있다. 예를 들면, 리신, 아르기닌, 호모-아르기닌, 오르니틴 또는 히스티딘과 같은 양이온성 잔기들은 음이온성 잔기들 글루타메이트 또는 아스파테이트와 염 브릿지를 형성할 수 있다.

[0300] 펩타이드 및 펩타이드미메틱 리간드는 자연발생 또는 변형 펩타이드들, 예를 들면 D 또는 L 펩타이드들; α , β 또는 γ 펩타이드들; N-메틸 펩타이드들; 아자펩타이드들; 1개 또는 그 이상의 아마이드를 갖는 펩타이드들, 즉 펩타이드, 1개 또는 그 이상의 유레아, 티오유레아, 카바메이트 또는 설포닐 유레아 결합들로 대체된 결합들; 또는 환형 펩타이드들을 포함한다.

[0301] 타겟팅 리간드는 특정 수용체를 타겟팅할 수 있는 리간드일 수 있다. 그 예로는 폴레이트, GalNAc, 갈락토스, 만노스, 만노스-6P, 당의 클러스터들, 예를 들면 GalNAc 클러스터, 만노스 클러스터, 갈락토스 클러스터 또는 앵타머가 있다. 클러스터는 둘 또는 그 이상의 당 유닛의 조합이다. 타겟팅 리간드는 또한, 인테그린 수용체 리간드, 케모카인 수용체 리간드, 트랜스페린, 바이오틴, 세로토닌 수용체 리간드, PSMA, 엔도텔린, GCPII, 소마토스테틴, LDL 및 HDL 리간드를 포함한다. 리간드는 또한, 핵산, 예를 들면 앵타머에 기초될 수 있다. 앵타머는 비변형될 수 있거나, 또는 본 명세서에 개시된 변형 조합을 가질 수 있다.

[0302] 엔도솜 방출제는 이미다졸, 폴리이미다졸 또는 올리고이미다졸, PEI, 펩타이드, 융합생성 펩타이드, 폴리카복실레이트, 폴리아양이온, 차폐된(masked) 올리고 또는 폴리 양이온 또는 음이온, 아세탈, 폴리아세탈, 케탈/폴리케탈, 오르토에스터, 차폐된 또는 차폐되지않은 양이온 또는 음이온 전하를 갖는 폴리머, 차폐된 또는 차폐되지않은 양이온 또는 음이온 전하를 갖는 덴드리머들을 포함한다.

[0303] PK 조절제는 약동학적 조절제를 나타낸다. PK 조절제는 친유성 기, 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩타이드, 단백질 결합제, PEG, 바이타민 등을 포함한다. PK 조절제의 예로는 제한없이, 콜레스테롤, 지방산, 콜산, 리토콜산, 디알킬글리세리드, 디아실글리세리드, 인지질, 스핀고지질, 나프록센, 이부프로펜, 바이타민 E, 바이오틴 등이 포함된다. 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 또한, 혈청 단백질에 결합하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 백본내 다수의 포스포로티오에이트 결합들을 포함하는 짧은 올리고뉴클레오타이드, 예를 들면 약 5개의 염기들, 10개의 염기들, 15개의 염기들, 또는 20개의 염기들의 올리고뉴클레오타이드들은 본 발명에 리간드(예를 들면, PK 조절리간드로서)로서 사용할 수 있다.

[0304] 게다가, 혈청성분들(예를 들면, 혈청 단백질)과 결합하는 앵타머들은 또한, 본 발명에 PK 조절 리간드로서 사용할 수 있다.

[0305] 본 발명에 사용할 수 있는 다른 리간드 콘주게이트들은 미국특허출원 USSN: 10/916,185(2004년 8월 10일 출원됨); USSN: 10/946,873(2004년 9월 21일 출원됨); USSN: 10/833,934(2007년 8월 3일 출원됨); USSN: 11/115,989(2005년 4월 27일 출원됨) 및 USSN: 11/944,227(2007년 11월 21일 출원됨)에 설명되어 있으며, 이들은 모두 이후에 본 발명의 목적을 위해 참고문헌으로 전문통합된다.

[0306] 2개 또는 그 이상의 리간드들이 존재할 때, 리간드는 모두 같은 특성들을 가질 수 있고, 모두 다른 특성들을 가질 수 있거나, 또는 일부 리간드들은 같은 특성들을 갖는 반면, 다른 리간드들은 다른 특성들을 가진다. 예를 들면, 리간드는 타겟팅 특성들을 가질 수 있으며, 엔도소몰리틱 활성을 가지거나, 또는 PK 조절 특성들을 가질 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 모든 리간드들은 다른 특성들을 가진다.

[0307] 리간드들은 다양한 위치들, 예를 들면, 3'-말단, 5'-말단 및/또는 내부 위치에서 결합될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 리간드는 본 명세서에 설명된 운반체와 같은 삽입 테터를 통해 올리고뉴클레오타이드들에 부착된다. 리간드 또는 테터 리간드는 모노머가 성장 가닥에 통합될 때 모노머 상에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, "전구체" 모노머가 성장 가닥으로 통합된 후, 리간드가 "전구체" 모노머에 결합을 통해 통합될 수 있다. 예를 들면, 아미노-말단 테터를 갖는 모노머(즉, 관련 리간드를 갖지 않음), 예를 들면 TAP-(CH₂)_nNH₂는 성장 올리고뉴클레오타이드 가닥으로 통합될 수 있다. 이후 조작에서, 즉 전구체 모노머를 가닥으로 통합시킨 후, 친전자성 기, 예를 들면, 펜타플루오로페닐 에스터 또는 알데하이드기를 갖는 리간드는 리간드의 친전자성기를 전구체 모노머의 테터의 말단 친핵성 기와 결합시킴으로써 전구체 모노머에 이후 부착될 수 있다.

[0308] 다른 실시예에서, 클릭화학반응(Click Chemistry Reaction)에 참여하기에 적당한 화학기를 갖는 모노머는 예를

들면 아지드 또는 알켄 말단 테터/링커를 통합할 수 있다. 이후 조작에서, 즉 전구체 모노머를 가닥에 통합시킨 후, 알킨 또는 아지드와 같은 상보적 화학기를 갖는 리간드는 알킨 및 아지드를 함께 결합시킴으로써 전구체 모노머에 부착될 수 있다.

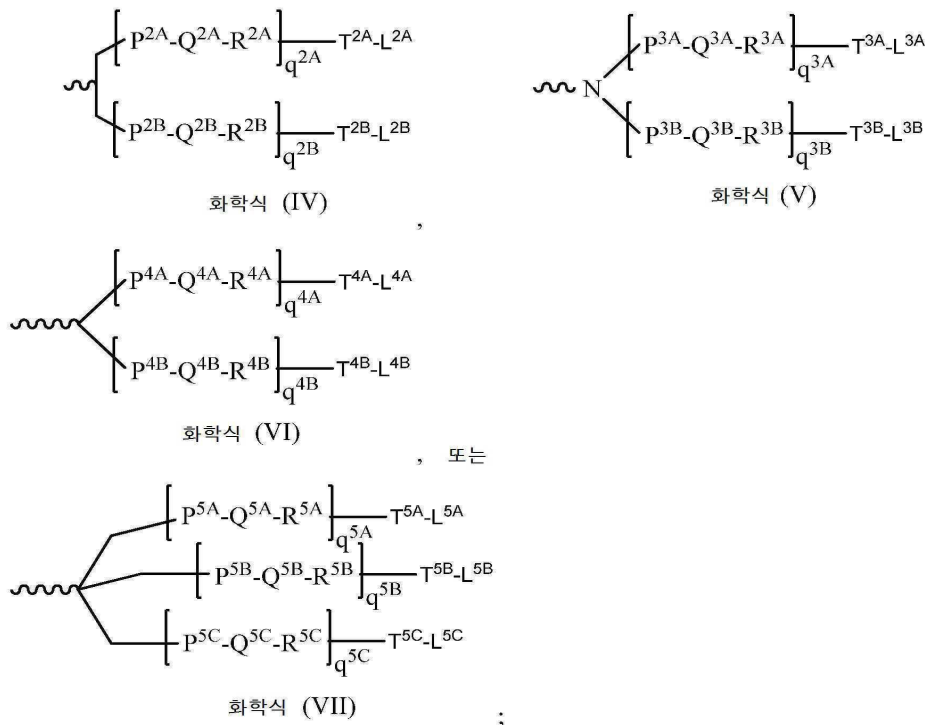
[0309] 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드들에 대하여, 리간드가 한 가닥들 또는 양 가닥들에 부착될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이중-가닥 iRNA 제제는 센스 가닥에 콘주게이트된 리간드를 함유한다. 다른 실시형태에서, 이중-가닥 iRNA 제제는 안티센스 가닥에 콘주게이트된 리간드를 함유한다.

[0310] 일부 실시형태에서, 리간드는 핵산분자들의 핵염기, 당 성분들 또는 뉴클레오타이드간 결합들에 콘주게이트될 수 있다. 퓨린 핵염기 또는 그의 유도체들에 대한 콘주게이트화는 내향고리 및 외향고리 원자들을 포함하는 위치에서 일어날 수 있다. 일부 실시형태에서, 퓨린 핵염기의 2-, 6-, 7-, 또는 8-위치는 콘주게이트 성분에 부착된다. 피리미딘 핵염기 또는 그의 유도체에 대한 콘주게이트화는 어느 위치에서나 일어날 수도 있다. 일부 실시형태에서, 피리미딘 핵염기의 2-, 5-, 및 6-위치는 콘주게이트 성분에 의해 치환될 수 있다. 뉴클레오사이드의 당 성분들에 대한 콘주게이션은 탄소원자에서 일어날 수 있다. 콘주게이트 성분에 부착될 수 있는 당 성분의 탄소원자들은 2'-, 3'-, 및 5' 탄소원자들을 포함한다. 1' 위치는 비염기성 잔기내에서와 같이 콘주게이트 성분에 부착될 수도 있다. 뉴클레오사이드간 결합들도 또한 콘주게이트 성분들을 함유할 수도 있다. 인-함유 결합들(예를 들면, 포스포디에스터, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로아미데이트 등)을 위해, 콘주게이트 성분은 인 원자에 직접 부착되거나, 또는 인 원자에 결합된 O, N 또는 S 원자에 부착될 수 있다. 아민-함유 또는 아마이드-함유 뉴클레오사이드간 결합들(예를 들면, PNA)에 대하여, 콘주게이트 성분은 아민 또는 아마이드의 질소원자 또는 인접한 탄소원자에 부착될 수 있다.

[0311] 리간드가 전형적으로, 탄수화물, 예를 들면 단당류(예를 들면, GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 다당류이지만, RNA 간섭 분야내 적당한 리간드가 사용될 수 있다.

[0312] 핵산에 리간드를 콘주게이트하는 링커들은 상기 언급된 것들을 포함한다. 예를 들면, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 1개 또는 그 이상의 GalNAc(*N*-아세틸글루코사민) 유도체들일 수 있다.

[0313] 한 실시형태에서, 본 발명의 dsRNA는 2가 및 3가 분지형 링커들에 콘주게이트되며, 하기 화학식 (IV)-(VII) 중 어느 하나에 나타낸 구조를 포함한다:



[0314]

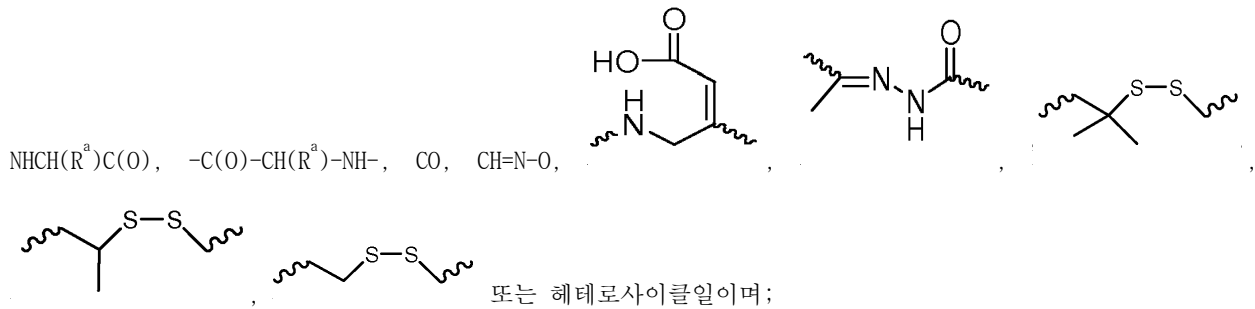
[0315] (상기 화학식들에서,

[0316] q^{2A} , q^{2B} , q^{3A} , q^{3B} , q^{4A} , q^{4B} , q^{5A} , q^{5B} 및 q^{5C} 는 각 경우 0-20에 대하여 독립적으로 나타내며, 반복 단위는 동일하거나 또는 상이하며;

[0317] 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 각 발생에 대하여 독립적으로, 부재, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2 , CH_2NH 또는 CH_2O 이며;

[0318] Q^{2A} , Q^{2B} , Q^{3A} , Q^{3B} , Q^{4A} , Q^{4B} , Q^{5A} , Q^{5B} , Q^{5C} 는 각 발생에 대하여 독립적으로 부재, 알킬렌, 치환된 알킬렌이며, 여기서 1개 또는 그 이상의 메틸렌은 1개 또는 그 이상의 O, S, S(O), SO_2 , $N(R^N)$, $C(R')=C(R'')$, $C\equiv C$ 또는 C(O)에 의해 간접 또는 종결될 수 있으며;

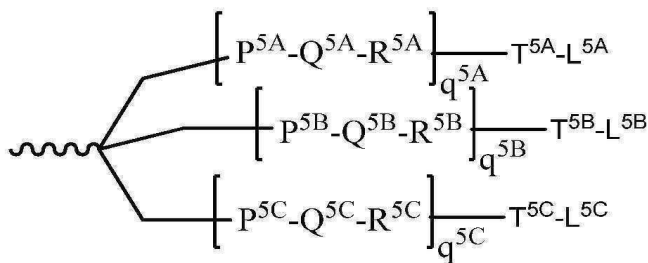
[0319] R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} 는 각 발생에 대하여 독립적으로 부재, NH, O, S, CH_2 , C(O)O, C(O)NH,



[0320] L^{2A} , L^{2B} , L^{3A} , L^{3B} , L^{4A} , L^{4B} , L^{5A} , L^{5B} 및 L^{5C} 는 리간드를 나타내며; 즉, 각 발생에 대하여 독립적으로, 단당류(예를 들면, GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류 또는 다당류이며; 및

[0321] R^a 는 H 또는 아미노산 측쇄이다.)

[0322] 3가 콘쥬게이트 GalNAc 유도체들은 특히, 하기 화학식 (VII)의 제제와 같은, 타겟 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제들과 함께 사용하기에 특히 유용하다:

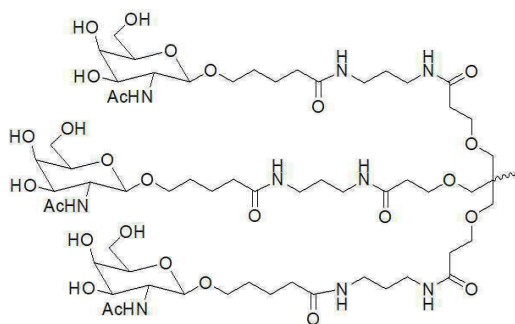


화학식 (VII)

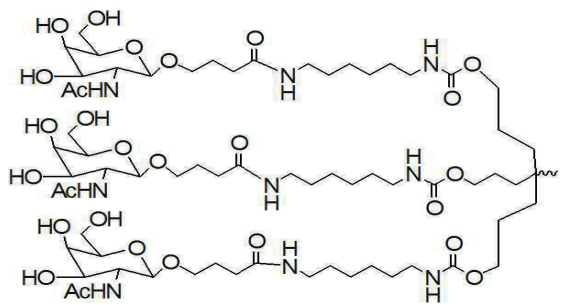
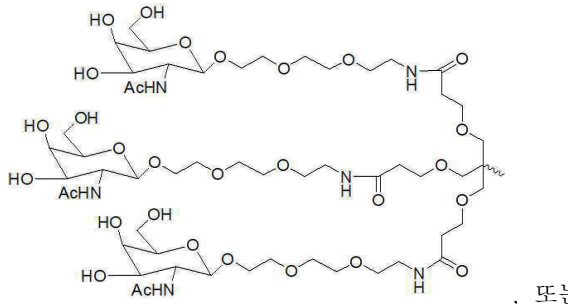
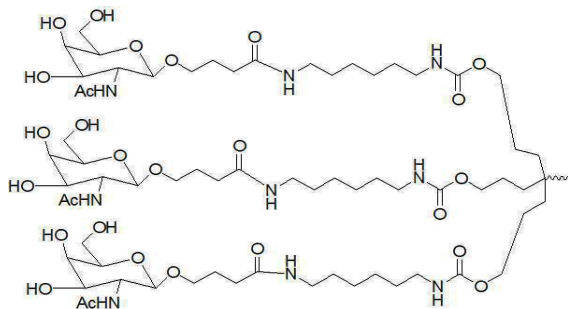
[0323]

[0324] 상기 식에서, L^{5A} , L^{5B} 및 L^{5C} 는 GalNAc 유도체와 같은 단당류를 나타낸다.

[0325] GalNAc 유도체를 콘쥬게이트하는 적당한 2가 및 3가 분지형 링커 기들의 예로는 제한없이, 하기 화합물들이 포함된다:



[0326]



다른 실시형태에서, 본 발명의 RNAi 제제는 AD-45163, AD-45165, AD-51544, AD-51545, AD-51546 및 AD-51547로 구성된 그룹에서 선택된 제제이다.

III. 약학적 조성물

본 발명의 RNAi 제제들은 다른 약품들과 유사하게, 사람 또는 수의학에 사용하기 위한 편리한 방법으로 투여하기 위해 배합될 수 있다. 본 발명의 RNAi 제제들을 포함하는 약학적 조성물은 예를 들면, 완충액포함 용액 또는 완충액 불포함 용액, 또는 약학적으로 수용가능한 운반체들을 함유하는 조성물들이다. 상기 조성물은 예를 들면, 수성 또는 결정성 조성물, 리포솜 배합물, 미셀 배합물, 에멀전 및 유전자 치료법 벡터들을 포함한다.

본 발명의 방법에서, RNAi 제제는 용액으로 투여될 수 있다. 자유 RNAi 제제는 식염수 또는 물과 같은, 비완충 용액에 투여될 수 있다. 선택적으로, 자유 siRNA는 적당한 완충액 용액에 투여될 수 있다. 완충액 용액은 아세트레이트, 사이트레이트, 프롤레민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 완충액 용액은 인산완충식염수(PBS)이다. RNAi 제제를 함유하는 완충액 용액의 pH 및 삼투도는 피험자에게 투여하기에 적당하도록 조정될 수 있다.

일부 실시형태에서, 완충액 용액은 용액의 삼투도를 원하는 값, 예를 들면 사람 혈장의 생리값에서 유지하도록, 조절하기 위한 제제를 추가로 포함한다. 삼투도를 조절하기 위해 완충용액에 첨가될 수 있는 용질들은 제한없이, 단백질, 펩타이드, 아미노산, 비-변형된(metabolized) 폴리머, 바이타민, 이온, 당, 대사물질, 유기산, 지질 또는 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용액의 삼투도를 조절하기 위한 제제는 염이다. 특정 실시형태에서, 용액의 삼투도를 조절하기 위한 제제는 염화나트륨 또는 염화칼륨이다.

다른 실시형태에서, RNAi 제제는 1개 또는 그 이상의 RNAi 제제들 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물로 배합된다. "약학적으로 수용가능한 운반체"로 사용되는 용어는 약학적 투여에 적합한, 특정 및 모든 용매들, 분산매질, 코팅들, 항균(antibacterial) 및 항균(antifungal) 제제들, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함하는 것으로 간주된다. 약학적으로 활성인 물질들을 위한 제제 및 상기 매질의 용도는 당 분야에 잘 알려져 있다. 특정한 경우를 제외하고는, 종래의 매질 또는 제제는 활성 화합물과 맞지 않으며, 조성물에 이를 사용하

는 것이 고려되고 있다. 보충되는 활성 화합물들은 조성물에 혼입될 수도 있다.

- [0341] 한 실시형태에서, RNAi 제제 제조물은 적어도 두번째 치료제(예를 들면, RNA 또는 DNA와 다른 제제)를 포함한다. 예를 들면, TTR-관련 질병, 예를 들면 트랜스티레틴-관련 유전성 아밀로이드증(가족성 아밀로이드 다 발신경병증, FAP)을 치료하기 위한 RNAi 제제 조성물은 FAP의 경감을 위한 공지약물, 예를 들면 타파미디스(INN 또는 Fx-1006A 또는 Vyndaqel)를 포함할 수 있다.
- [0342] 배합된 RNAi 제제 조성물은 다양한 상태를 추정할 수 있다. 일부 실시예에서, 조성물은 적어도 부분적으로 결정성, 균일하게 결정성 및/또는 무수(예를 들면, 이것은 80%, 50%, 30%, 20% 또는 10% 미만의 물을 함유함)이다. 다른 실시예에서, RNAi 제제는 수성 상태이며, 물을 포함하는 용액 상태이다.
- [0343] 수성 상 또는 결정성 조성물은 전달 부형제, 예를 들면 리포좀(특히, 수성 상에 대하여) 또는 입자(예를 들면, 결정성 조성물에 적당할 수 있는 미세입자)에 혼입될 수 있다. 일반적으로, RNAi 제제 조성물은 본 명세서에 설명된 바와 같이, 의도된 투여방법과 맞는 방법으로 배합된다. 예를 들면, 특정 실시형태에서, 조성물은 하기 방법들 중 적어도 하나에 의해 제조된다: 분무건조, 동결건조, 진공건조, 증발, 유동층 건조법, 또는 이들 기술들의 조합; 또는 지질에 의한 초음파처리, 동결건조, 응결 및 다른 자가 조립.
- [0344] RNAi 제제 제조물은 다른 제제, 예를 들면 다른 치료제 또는 RNAi 제제를 안정화시키는 제제, 예를 들면 RNAi 제제와 복합체를 이뤄서 iRNP를 형성하는 단백질과 조합하여 배합될 수 있다. 여전히 다른 제제들은 킬레이터들, 예를 들면 EDTA(예를 들면, Mg^{2+} 와 같은 2가 양이온들을 제거하기 위함), 염, RNA아제 억제제(예를 들면, RNasin과 같은 넓은 특이성 RNase 억제제) 등을 포함한다.
- [0345] 한 실시형태에서, RNAi 제제 제조물은 다른 siRNA 화합물, 예를 들면 제2 유전자, 또는 동일한 유전자에 관하여, RNAi를 매개할 수 있는 제2 RNAi 제제를 포함한다. 여전히 다른 제조물은 적어도 3, 5, 10, 20, 50 또는 100 또는 그 이상의 상이한 RNAi 제제 종류들을 포함할 수 있다. 상기 RNAi 제제들은 유사한 수의 다른 유전자들에 관하여, RNAi를 매개할 수 있다.
- [0346] 본 발명의 iRNA 제제들은 약학적인 용도를 위해 배합될 수 있다. 약학적으로 수용가능한 조성물은 1개 또는 그 이상의 약학적으로 수용가능한 운반체들(첨가제들), 부형제 및/또는 희석제와 함께 배합되거나, 또는 단독으로 취하는, 상기 실시형태들 중 어느 하나에서, dsRNA 제제들의 1개 또는 그 이상을 치료적 또는 예방적으로 유효한 양으로 포함한다.
- [0347] 본 발명의 약학적 조성물을 제조하는 방법은 본 발명의 RNAi 제제를 운반체, 및 선택적으로 1개 또는 그 이상의 부성분들과 연합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 본 발명의 RNAi 제제를 액체 운반체 또는 미세하게 분해된 고체 운반체들, 또는 둘다와 균일하게 및 친밀하게 연합하는 단계 및, 그후 필요하다면 생성물을 성형하는 단계에 의해 제조된다.
- [0348] 약학적 조성물은 하기 방법을 위해 적응된 형태들을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 특별히 배합될 수 있다: (1) 경구투여, 예를 들면 드렌치(수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들면 구강, 혀 밑, 및 전신 흡수, 덩어리, 분말, 입자, 혀에 적용하기 위한 페이스트용 정제; (2) 예를 들면 멸균용액 또는 현탁액, 또는 지연-방출 배합물로서 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막의 주사에 의한 비경구 투여; (3) 국소 도포, 예를 들면 피부에 도포되는 크림, 연고, 또는 조절-방출 패치 또는 분무; (4) 질내 또는 직장내, 예를 들면 질 좌약, 크림 또는 폼; (5) 혀 밑으로; (6) 안구로; (7) 경피로; 또는 (8) 코로. 피하 또는 정맥내 방법들을 사용한 전달이 특히 유리할 수 있다.
- [0349] 구절 "약학적으로 수용가능한"은 적당한 이익/위험 비율에 상응하는, 과도한 유독성, 염증, 알러지 반응 또는 다른 문제점 또는 합병증없이, 현명한 의료판단의 범주내에서, 사람 및 동물의 조직들과 접촉하여 사용하기에 적당한 상기 화합물, 물질들, 조성물 및/또는 투여형태를 의미하는 것으로 사용된다.
- [0350] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 구절 "약학적으로-수용가능한 운반체"는 신체의 한 기관, 또는 일부로부터, 신체의 다른 기관 또는 일부로 주된 화합물을 운반 또는 수송하는데 포함되는, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 조제(예를 들면, 윤활제, 탈크 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트 또는 스테아르산) 또는 재료 캡슐화 용매와 같은 약학적으로 수용가능한 재료, 조성물 또는 부형제를 의미한다. 각 운반체는 조성물의 다른 성분들과 호환되고, 환자에게 손상을 주지 않는 의미로 "수용가능하"여야 한다. 약학적으로-수용가능한 운반체들로서 제공할 수 있는 물질들의 일부 예들은 (1) 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예를 들면 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 이들의 유도체, 예를 들면 소듐 카복시메틸 셀룰로스,

에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말 트라가칸트; (5) 말트; (6) 젤라틴; (7) 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 탈크; (8) 부형제, 예를 들면 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예를 들면 피넛 오일, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예를 들면 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예를 들면 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스터, 예를 들면 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 아가; (14) 완충제, 예를 들면 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 파이로젠-유리수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충액; (21) 폴리에스터, 폴리카보네이트 및/또는 폴리무수물; (22) 별킹제, 예를 들면 폴리펩타이드 및 아미노산; (23) 혈청 성분, 예를 들면 혈청 알부민, HDL 및 LDL; 및 (22) 약학적 조성물에 사용되는 다른 비-독성 적합 물질들을 포함한다.

[0351] 상기 조성물은 편리하게 단위 투여 형태로 존재하며, 약학 분야에 잘 알려진 방법들에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태로 제조하기 위해 운반체 물질과 조합될 수 있는 RNAi 제제의 양은 처리된 숙주 및 특정 투여모드에 따라 다양할 것이다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 운반체 물질과 조합될 수 있는 RNAi 제제는 원하는 효과, 예를 들면 치료 또는 예방 효과를 발휘하는 양의 RNAi 제제일 것이다. 일반적으로, 100%안에서, 상기 양은 약 0.1% 내지 약 99%, 바람직하게 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게 약 10% 내지 약 30%의 RNAi 제제일 것이다.

[0352] 특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 사이클로덱스트린, 셀룰로스, 리포솜, 미셀형성제, 예를 들면 담즙산 및 폴리머 운반체, 예를 들면 폴리에스터 및 폴리무수물; 및 본 발명의 RNAi 제제로 구성된 그룹에서 선택된 부형제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 조성물은 본 발명의 RNAi 제제를 경구로 생체이용가능하도록 한다.

[0353] 일부 경우, RNAi 제제의 효과를 지속하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 제제의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이것은 나쁜 수용해도를 갖는 결정성 또는 비결정성 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 수행될 수 있다. RNAi 제제의 흡수속도는 차례로 결정 크기 및 결정성 형태에 의존하는 용해속도에 따라 다르다. 선택적으로, 경구-투여된 RNAi 제제의 지연된 흡수는 오일 부형제내에 제제를 용해 또는 현탁시킴으로써 수행될 수 있다.

[0354] 리포솜

[0355] 본 발명의 RNAi 제제는 막분자 조립체, 예를 들면 리포솜 또는 미셀에 전달하기 위해 배합될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "리포솜"은 적어도 1개의 2중층, 예를 들면 1개의 2중층 또는 복수개의 이중층으로 배열된 양친매성 액체로 조성된 부형제를 의미한다. 리포솜은 친유성 물질 및 수성 내부로부터 형성된 막을 갖는 다층 및 단층 부형제를 포함한다. 수성 부분은 RNAi 제제 조성물을 함유한다. 친유성 물질은 수성 외부로부터 수성 내부를 분리시키며, 이는 전형적으로, 어떤 실시예에서도 RNAi 제제 조성물을 포함하지 않는다. 리포솜은 활성부위에 유효성분들을 수송 및 전달하기 위해 사용될 수 있다. 리포솜 막은 생물학적 막과 구조적으로 유사하기 때문에, 리포솜이 조직에 적용될 때, 리포솜 2중층은 세포막의 2중층과 융합한다. 리포솜과 세포의 병합이 진행됨에 따라, RNAi 제제를 포함하는 내부 수성 내용물은 RNAi 제제가 타겟 RNA와 특이적으로 결합하고, RNAi를 매개할 수 있는 세포로 전달된다. 일부 경우, 리포솜은 RNAi 제제를 특정 세포타입으로 향하도록 특이적으로 타겟팅된다.

[0356] RNAi 제제를 함유하는 리포솜은 다양한 방법들에 의해 제조될 수 있다. 한 실시예에서, 리포솜의 지질 성분은 미셀들이 지질 성분과 함께 형성되도록 세제내에 용해된다. 예를 들면, 지질 성분은 양친매성 양이온성 지질 또는 지질 콘주게이트일 수 있다. 세제는 높은 임상 미셀 농도를 가질 수 있으며, 비이온성이다. 세제의 예로는 콜레이트, CHAPS, 옥틸글루코사이드, 데옥시콜레이트 및 라우로일 사코신이 포함된다. 그후, RNAi 제제 조성물은 지질 성분을 포함하는 미셀에 첨가된다. 지질 상에서 양이온성 기들은 RNAi 제제와 상호작용하고, RNAi 제제 주위에서 응결되어, 리포솜을 형성한다. 응결후, 투석에 의해 세제가 제거되어, RNAi 제제의 리포솜 제조물을 생성한다.

[0357] 응결을 도와주는 운반체 화합물이, 필요하다면, 응결반응동안, 예를 들면 조절된 첨가에 의해, 첨가될 수 있다. 예를 들면, 운반체 화합물은 핵산과 다른 폴리머(예를 들면, 스퍼민 또는 스퍼미딘)일 수 있다. pH는 또한, 응결을 돕기 위해 조절될 수도 있다.

[0358] 전달 부형제의 구조성분으로서 폴리뉴클레오타이드/양이온성 지질 복합체를 혼입하는, 안정한 폴리뉴클레오타이드 전달 부형제를 제조하는 방법은 WO 96/37194에 추가로 설명되어 있으며, 이의 전문은 이후에 참고문헌으로 통합된다. 리포솜 형성은 Felgner, P. L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA 8:7413-7417, 1987; 미국특허

제4,897,355호; 미국특허 제5,171,678호; Bangham, *et al. M. Mol. Biol.* 23:238, 1965; Olson, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979; Szoka, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978; Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; 및 Fukunaga, *et al. Endocrinol.* 115:757, 1984에 설명된 예시방법들 중 1개 또는 그 이상의 측면들을 포함할 수도 있다. 전달 부형체로서 사용하기 위한 적당한 크기의 지질 응집체를 제조하기 위하여 통상적으로 사용되는 기술들은 초음파 및 동결융해 플러스 압출방법을 포함한다(예를 들면, Mayer, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986 참조). 고압유화처리법(microfluidization)은 일정하게 작고(50 내지 200nm) 및 비교적 균일한 응집체들을 원할 때 사용될 수 있다(Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984). 이들 방법들은 RNAi 제제 제조물을 리포솜으로 포장하기 위해 쉽게 적용된다.

- [0359] pH-민감성 또는 음으로 하전된 리포솜들은 핵산분자들과 복합체를 이루는 것보다는 핵산분자들을 포획한다. 핵산분자들과 지질 모두 유사하게 하전되기 때문에, 복합체 형성보다는 반발이 일어난다. 그럼에도 불구하고, 일부 핵산분자들은 상기 리포솜들의 수성 내부내에 포획된다. pH-민감성 리포솜들은 배양액내 세포 단층에 티미딘 키나제 유전자를 인코딩하는 DNA를 전달하기 위해 사용되었다. 외인성 유전자의 발현은 타겟 세포들내에서 검출되었다(Zhou *et al.*, *Journal of Controlled Release*, 19, (1992) 269-274).
- [0360] 리포솜 조성물의 한 주요 타입은 자연적으로-유도된 포스파티딜콜린과 다른 인지질을 포함한다. 중성 리포솜 조성물은 예를 들면, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포솜 조성물은 일반적으로, 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되는 반면, 음이온성 융해성 리포솜은 디올레오일 포스파티딜에테인올아민(DOPE)으로부터 1차적으로 형성된다. 다른 종류의 리포솜 조성물은 포스파티딜콜린(PC), 예를 들면, 대두 PC 및 난 PC로부터 형성된다. 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 다른 종류가 형성된다.
- [0361] 시험관내 및 생체내 세포들로 리포솜들을 도입하기 위한 다른 방법들의 예는 미국특허 제5,283,185호; 미국특허 제5,171,678호; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993; Nabel, *Human Gene Ther.* 3:649, 1992; Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993; and Strauss *EMBO J.* 11:417, 1992를 포함한다.
- [0362] 한 실시형태에서, 양이온성 리포솜들이 사용된다. 양이온성 리포솜들은 세포막에 융합할 수 있는 잇점을 가진다. 비-양이온성 리포솜들은 원형질막과 유효하게 융합할 수 없지만, 생체내 대식세포들에 의해 흡수되고, RNAi 제제들을 대식세포에 전달하는데 사용될 수 있다.
- [0363] 리포솜들의 또다른 잇점들로는 하기 내용들이 포함된다: 천연 인지질로부터 얻은 리포솜들은 생체적합성 및 생분해성이며, 리포솜은 광범위한 물 및 지용성 약물들에 통합될 수 있으며; 리포솜은 그들의 내부 구획들 안의 캡슐화 RNAi 제제들을 대사반응 및 분해로부터 보호할 수 있다(Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). 리포솜 배합물 제조시에 중요한 고려사항은 리포솜의 지질 표면 전하, 소포 크기, 및 수성 용량이다.
- [0364] 양으로 하전된 합성 양이온성 지질, N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)는 핵산과 자발적으로 상호반응하는 작은 리포솜들을 형성하여, 조직 배양세포들의 세포막의 음으로 하전된 지질과 융합할 수 있는 지질-핵산 복합체를 형성하여, RNAi 제제를 전달시키는데 사용될 수 있다(예를 들면, DOTMA 및 이의 DNA와의 용도에 대하여 Felgner, P. L. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA 8:7413-7417, 1987 및, 미국특허 제4,897,355호 참조).
- [0365] DOTMA 유사체, 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로페인(DOTAP)은 인지질과 조합하여 DNA-복합 소포를 형성하는데 사용될 수 있다. 리포펙틴(Lipofectin)TM(Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)은 음으로 하전된 폴리뉴클레오타이드와 자발적으로 상호반응하여 복합체를 형성하는, 양으로 하전된 DOTMA 리포솜을 포함하는, 생조직 배양세포들에 매우 음이온성인 핵산들을 전달하기 위한 효과적인 제제이다. 충분히 양으로 하전된 리포솜들이 사용될 때, 얻어진 복합체들 상의 순 전하(net charge)는 또한 양성이다. 상기 방법으로 제조된 양으로 하전된 복합체들은 음으로 하전된 세포표면에 자발적으로 부착되어, 원형질막과 융합하고, 기능적인 핵산을 예를 들면 조직 배양세포들에 효과적으로 전달한다. 다른 상업용으로 사용가능한 양이온성 지질, 1,2-비스(올레오일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로페인("DOTAP")(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)은 올레오일 성분들이 에터 결합보다는 에스테르에 의해 결합된다는 점에서 DOTMA와 상이하다.
- [0366] 다른 보고된 양이온성 지질 화합물은 예를 들면, 두 종류의 지질들 중 하나에 콘쥬게이트된 카복시스티르민을 포

합하는 다양한 성분들에 콘주게이트된 화합물들을 포함하며, 5-카복시시퍼밀글리신 디옥타올레오일아마이드 ("DOGS")(Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) 및 디팔미토일포스파티딜에테인올아민 5'-카복시시퍼밀 아마이드("DPPE")(예를 들면, 미국특허 제5,171,678호 참조)와 같은 화합물들을 포함한다.

[0367] 다른 양이온성 지질 콘주게이트는 DOPE와 조합하여 리포솜에 배합된 콜레스테롤("DC-Chol")에 의한 지질의 유도 체화를 포함한다(Gao, X. and Huang, L., Biochim. Biophys. Res. Commun. 179:280, 1991 참조). 폴리라이신을 DOPE에 콘주게이트하여 제조된 리포폴리라이신은 혈청의 존재하에서 트랜스펙션에 효과적인 것으로 보고되었다(Zhou, X. *et al.*, Biochim. Biophys. Acta 1065:8, 1991). 특정 세포주에 대하여, 콘주게이트 양이온성 지질을 함유하는 상기 리포솜들은 낮은 독성을 나타내고, DOTMA-함유 조성물보다 더욱 유효한 트랜스펙션을 제공한다고 한다. 다른 상업용으로 사용가능한 양이온성 지질 생성물들은 DMRIE 및 DMRIE-HP (Vical, La Jolla, California) 및 리포펙타민(DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)을 포함한다. 올리고뉴클레오타이드를 전달하기에 적당한 다른 양이온성 지질은 WO 98/39359 및 WO 96/37194에 기술되어 있다.

[0368] 리포솜 배합물은 국소 투여에 특히 적합하며, 리포솜은 다른 배합물들보다 여러 잇점들을 갖고 있다. 상기 잇점들로는 투여된 약물의 높은 전신흡수와 관련된 부작용을 감소시키고, 원하는 타겟에서 투여된 약물의 축적을 증가시키고, 및 피부에 RNAi 제제를 투여할 수 있는 능력이 포함된다. 일부 실시형태에서, 리포솜은 RNAi 제제를 상피세포들에 전달하고, 또한 RNAi 제제를 진피조직, 예를 들면 피부로 침투시키는 것을 개선시키는데 사용된다. 예를 들면, 리포솜은 국소도포될 수 있다. 리포솜으로 배합된 약물을 피부에 국소전달하는 것은 문서화되어 있다(예를 들면, Weiner *et al.*, *Journal of Drug Targeting*, 1992, vol. 2, 405-410 and du Plessis *et al.*, *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., *Biotechniques* 6:682-690, 1988; Itani, T. *et al.* *Gene* 56:267-276, 1987; Nicolau, C. *et al.* *Meth. Enz.* 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. *Meth. Enz.* 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. and Huang, L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987 참조).

[0369] 비이온성 리포솜 시스템은 비-이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 특정 시스템에서, 피부에 약물을 전달하는데 있어서 그들의 용도를 결정하기 위해 조사되어 왔다. 노바숨 I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에터) 및 노바숨 II(글리세릴 디스테아레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에터)를 포함하는 비-이온성 리포솜 배합물은 약물을 마우스 피부의 진피에 전달하기 위해 사용되었다. 상기 RNAi 제제와의 배합물은 피부과 질병을 치료하기 위해 사용가능하다.

[0370] RNAi 제제를 포함하는 리포솜은 매우 변형성으로 제조될 수 있다. 상기 변형성은 리포솜의 평균 반경보다 작은 구멍을 통해 리포솜을 침투할 수 있게 한다. 예를 들면, 트랜스퍼솜은 변형성 리포솜들의 종류이다. 트랜스퍼솜은 표준 리포솜 조성물에 표면 예지 활성제, 보통 계면활성제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. RNAi 제제를 포함하는 트랜스퍼솜은 피부내 케라틴세포에 RNAi 제제를 전달하기 위해 예를 들면, 감염에 의해 피하 전달될 수 있다. 온전한 포유류 피부를 가로지르기 위해서는, 적당한 경피 구배의 영향하에, 지질 소포가 각각의 직경이 50nm 미만인 일련의 미세한 구멍들을 통해 통과해야 한다. 게다가, 지질 특성들로 인해, 상기 트랜스퍼솜들은 자율-최적화(예를 들면, 피부내 구멍들의 형태에 맞춰 조정), 자가-복구할 수 있으며, 단편화 및 종종 자가-로딩없이 그들의 타겟에 빈번하게 도달할 수 있다.

[0371] 본 발명으로 처리할 수 있는 다른 배합물들은 미국 가출원 일련번호 제61/018,616호(2008년 1월 2일 출원); 제61/018,611호(2008년 1월 2일 출원); 제61/039,748호(2008년 3월 26일 출원); 제61/047,087호(2008년 4월 22일 출원) 및 제61/051,528호(2008년 5월 8일 출원)에 설명되어 있다. PCT 출원 제PCT/US2007/080331호(2007년 10월 3일 출원)는 본 발명에 처리할 수 있는 배합물을 설명하고 있다.

[0372] 계면활성제

[0373] 계면활성제는 에멀전(미세에멀전 포함) 및 리포솜(상기 참조)과 같은 배합물로 넓게 적용된다. RNAi 제제(또는 전구체, 예를 들면 siRNA로 처리될 수 있는 더 큰 dsRNA, 또는 siRNA 또는 전구체를 인코딩하는 DNA) 조성물은 계면활성제를 포함할 수 있다. 한 실시형태에서, siRNA는 계면활성제를 포함하는 에멀전으로 배합된다. 천연 및 합성 계면활성제의 많은 다른 종류의 특성들을 분류 및 등급매기는 가장 통상적인 방법은 친수성/친유성 밸런스(HLB)를 사용하는 것이다. 친수성 기의 성질은 배합물에 사용된 다른 계면활성제를 카테고리화하기 위한 가장 유용한 수단을 제공한다(Rieger, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1988, p. 285).

[0374] 계면활성제 분자가 이온화되지 않는다면, 비이온성 계면활성제로 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약품에 널리

적용되고, 광범위한 pH 값에서 사용가능하다. 일반적으로, 이들의 HLB 값은 그들의 구조에 따라, 2 내지 약 18 이다. 비이온성 계면활성제는 에틸렌 글리콜 에스터, 프로필렌 글리콜 에스터, 글리세릴 에스터, 폴리글리세릴 에스터, 소르비탄 에스터, 수크로스 에스터 및 에톡시화 에스터와 같은 비이온성 에스터를 포함한다. 비이온성 알케인올아마이드 및 에터, 예를 들면 지방산알콜 에톡실레이트, 프로폭시화 알코올 및 에톡시화/프로폭시화 블록 폴리머도 또한 본 종류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 종류 중 가장 대중적인 구성원이다.

[0375] 물에 용해 또는 분산될 때, 계면활성제 분자가 음전하를 운반한다면, 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제는 카복실레이트, 예를 들면 비누, 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아마이드, 황산의 에스터, 예를 들면 알킬 설페이트 및 에톡시화 알킬 설페이트, 설포네이트, 예를 들면 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포숙시네이트, 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 종류 중 가장 중요한 구성원은 알킬 설페이트 및 비누이다.

[0376] 물에 용해 또는 분산될 때, 계면활성제 분자가 양전하를 운반한다면, 계면활성제는 양이온성인 것으로 분류된다. 양이온성 계면활성제는 4차 암모늄염 및 에톡시화 아민을 포함한다. 4차 암모늄염은 본 종류의 가장 잘 사용되는 구성원이다.

[0377] 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하를 운반할 수 있는 능력을 가진다면, 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 계면활성제는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아마이드, N-알킬베타인 및 포스파타이드를 포함한다.

[0378] 약품, 배합물 및 에멀전에 있어서 계면활성제를 사용하는 것이 검토되어왔다(Rieger, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1988, p. 285).

[0379] 미셀 및 다른 막성 배합물

[0380] 본 발명의 RNAi 제제는 미셀 배합물로서 제공될 수도 있다. "미셀"은 분자의 모든 소수성 부분이 안쪽으로 향하고, 친수성 부분은 주위의 수성 상과 접촉하도록 하는 양쪽성 분자들이 구형 구조로 배열된 특정 타입의 분자 조립체로 정의된다. 환경이 소수성이라면, 정반대의 배열도 존재한다.

[0381] 경피막을 통해 전달하기에 적당한 혼합된 미셀 배합물은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 C₈-C₂₂ 알킬 설페이트 및 미셀형성 화합물의 수용액을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 미셀형성 화합물의 예로는 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약학적으로 수용가능한 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올레이트, 모노라우레이트, 보라지유, 달맞이꽃 기름, 멘톨, 트리하이드록시 옥소 콜라닐 글리신 및 그의 약학적으로 수용가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 라이신, 폴리라이신, 트리올레인, 폴리옥시에틸렌 에터 및 이들의 유사체, 폴리도카놀 알킬 에터 및 이들의 유사체, 케노데옥시콜레이트, 데옥시콜레이트 및 이들의 혼합물들이 포함된다. 미셀형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트를 첨가함과 동시에 또는 첨가한 후에 첨가될 수 있다. 혼합된 미셀들은 더 작은 크기의 미셀들을 제공하기 위해 실질적으로 성분들을 혼합, 하지만 격렬한 혼합에 의해 형성할 것이다.

[0382] 한 방법에서, siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 함유하는 첫번째 미셀 조성물이 제조된다. 첫번째 미셀 조성물은 적어도 3개의 미셀형성 화합물과 혼합되어, 혼합된 미셀 조성물을 형성한다. 다른 방법에서, 미셀 조성물은 siRNA 조성물, 알칼리금속 알킬 설페이트 및 적어도 하나의 미셀형성 화합물을 혼합한 후, 남은 미셀형성 화합물들을 격렬한 혼합에 의해 첨가함으로써 제조된다.

[0383] 페놀 및/또는 m-크레졸은 혼합된 미셀 조성물에 첨가되어, 배합물을 안정화하고, 세균성장에 대하여 보호할 수 있다. 선택적으로, 페놀 및/또는 m-크레졸은 미셀형성 성분들과 함께 첨가될 수 있다. 글리세린과 같은 등장성 제제도 또한 혼합된 미셀 조성물을 형성한 후 첨가될 수 있다.

[0384] 미셀 배합물을 스프레이로 전달하기 위해, 배합물을 에어로졸 디스펜서에 넣을 수 있으며, 디스펜서는 추진제로 채워져 있다. 가압하에 있는 추진제는 디스펜서내에 액체 형태로 있다. 수성 단계 및 추진제 단계가 하나가 되도록, 즉 1개의 단계만 존재하도록 성분들의 비율들이 조정된다. 2개의 단계가 있다면, 계량밸브를 통해, 내용물의 일부를 제공하기 전에 디스펜서를 흔들어줄 필요가 있다. 약학적 제제의 분배 투여량이 미세 분무기내 계량 밸브로부터 추진된다.

[0385] 추진제들은 수소-함유 클로로플루오로카본, 수소-함유 플루오로카본, 디메틸 에터 및 디에틸 에터를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, HFA 134a(1,1,1,2 테트라플루오로에테인)이 사용될 수 있다.

- [0386] 필수성분들의 특정 농도는 비교적 간단한 실험에 의해 측정될 수 있다. 구강을 통한 흡수를 위해, 주사 또는 위장관을 통한 투여를 통해, 투여량을 적어도 두배 또는 세배 증가시키는 것이 바람직하다.
- [0387] 입자들
- [0388] 다른 실시형태에서, 본 발명의 RNAi 제제는 미세입자와 같은 입자로 혼입될 수 있다. 미세입자들은 분무-건조에 의해 제조될 수 있지만, 또한 동결건조, 증발, 유동층 건조, 진공건조, 또는 이들 기술들의 조합을 포함한 다른 방법들에 의해서도 제조될 수 있다.
- [0389] **IV. TTR 발현을 억제하는 방법**
- [0390] 본 발명은 또한, 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 세포내 TTR의 발현을 억제하기 위해 효과적인 양의 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시킴으로써, 세포내 TTR의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.
- [0391] 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 것은 시험관내 또는 생체내에서 실시될 수 있다. 생체내 세포를 RNAi 제제와 접촉시키는 것은 사람 피험자와 같은 피험자내 세포 또는 세포군을 RNAi 제제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 세포를 접촉시키는 시험관내 방법과 생체내 방법의 조합들도 또한 가능하다. 세포를 접촉시키는 것은 상기 설명한 바와 같이 직접적 또는 간접적일 수 있다. 게다가, 세포를 접촉시키는 방법은 본 명세서에 설명된 또는 당 분야에 공지된 리간드를 포함하는 타겟팅 리간드를 통해 수행될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 타겟팅 리간드는 피험자의 간과 같이, 주요 부위에 RNAi 제제를 겨냥하는, 탄수화물 성분, 예를 들면 GalNAc₃ 리간드 또는 다른 리간드이다.
- [0392] 본 명세서에 사용된 용어 "억제"는 "감소", "사일런싱", "하향조절", "억압" 및 다른 유사한 용어들과 함께 서로 바꿔 사용되며, 특정 억제수준을 포함한다.
- [0393] 구절 "TTR의 발현 억제"는 특정 TTR 유전자(예를 들면, 마우스 TTR 유전자, 쥐 TTR 유전자, 원숭이 TTR 유전자, 또는 사람 TTR 유전자) 뿐만 아니라 TTR 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현을 억제하는 것을 의미하는 것으로 간주된다. 따라서, TTR 유전자는 유전자조작된 세포, 세포군 또는 유기체의 문맥에서 야생형 TTR 유전자, 돌연변이 TTR 유전자(예를 들면, 아밀로이드 침전을 일으키는 돌연변이 TTR 유전자), 또는 트랜스제닉 TTR 유전자이다.
- [0394] "TTR 유전자의 발현 억제"는 TTR 유전자의 억제 수준, 즉 TTR 유전자의 발현을 적어도 일부 억제하는 것을 포함한다. TTR 유전자의 발현은 TTR 유전자 발현과 관련된 변수, 예를 들면 TTR mRNA 수준, TTR 단백질 수준 또는 아밀로이드 침전의 수 또는 정도의 수준, 또는 수준변화에 기초하여 평가될 수 있다. 이 수준은 피험자로부터 얻은 샘플을 포함하는 각 세포 또는 세포군에서 평가된다.
- [0395] 대조군 수준과 대조된 TTR 발현과 관련된 1개 또는 그 이상의 변수들의 절대 또는 상대 수준을 감소시킴으로써 억제가 평가될 수 있다. 대조군 수준은 당 분야에 사용된 타입의 대조군 수준, 예를 들면 사전-투여량 기준선 수준, 또는 유사한 피험자, 세포, 또는 대조군(예를 들면, 완충액만 있는 대조군 또는 비활성제 대조군)에 의해 처리되지 않은 또는 처리된 샘플로부터 측정된 수준이다.
- [0396] 본 발명의 방법의 일부 실시형태에서, TTR 유전자의 발현은 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%까지 억제된다.
- [0397] TTR 유전자의 발현 억제는 처리되지 않거나, 또는 그렇게 처리되지 않은 제1 세포 또는 세포군(대조군 세포(들))과 실질적으로 동일한 제2 세포 또는 세포군을 비교할 때, TTR 유전자의 발현이 억제되도록 (세포 또는 세포들을 본 발명의 RNAi 제제와 접촉시킴으로써, 또는 세포들이 존재하는 피험자에게 본 발명의 RNAi 제제를 투여함으로써) TTR 유전자가 전사되고, 처리된 제1 세포 또는 세포군(상기 세포들은 피험자로부터 얻은 샘플내에 존재함)에 의해 발현된 mRNA의 양을 감소시킴으로써 분명해진다. 바람직한 실시형태에서, 하기 식을 사용하여, 처리된 세포내 mRNA의 수준을 대조군 세포들내 mRNA의 수준(%)으로 표현함으로써, 억제를 평가한다:

$$\frac{(\text{대조군 세포내 mRNA}) - (\text{처리된 세포내 mRNA})}{(\text{대조군 세포내 mRNA})} \cdot 100\%$$

[0398]

[0399]

선택적으로, TTR 유전자의 발현 억제제는 TTR 유전자 발현에 기능적으로 관련된 변수, 예를 들면, TTR 단백질 발현, 레티놀 결합단백질 수준, 바이타민 A 수준 또는 TTR을 포함하는 아밀로이드 침전의 존재를 감소시킨다는 관점에서 평가될 수 있다. TTR 유전자 사일런싱은 게놈 공학기술, 및 당 분야에 공지된 분석법에 의해 또는, 본질적으로 TTR을 발현하는 세포내에서 측정될 수 있다. 간은 TTR 발현의 주요 부위이다. 다른 중요한 발현부위는 맥락막, 망막 및 채장을 포함한다.

[0400]

TTR 단백질의 발현 억제제는 세포 또는 세포군에 의해 발현된 TTR 단백질의 수준(예를 들면, 피험자로부터 얻은 샘플내 발현된 단백질의 수준)을 감소시킴으로써 나타날 수 있다. mRNA 억제의 평가에 대하여 위에 설명된 바와 같이, 처리된 세포 또는 세포군내 단백질 발현 수준의 억제는 대조군 세포 또는 세포군내 단백질 수준의 백분율로 유사하게 표현될 수 있다.

[0401]

TTR 유전자의 발현 억제를 평가하기 위해 사용될 수 있는 대조군 세포 또는 세포군은 본 발명의 RNAi 제제와 접촉되지 않은 세포 또는 세포군을 포함한다. 예를 들면, 대조군 세포 또는 세포군은 RNAi 제제에 의해 피험자를 치료하기 전에, 각 피험자(예를 들면, 사람 또는 동물 피험자)로부터 얻을 수 있다.

[0402]

세포 또는 세포군에 의해 발현된 TTR mRNA의 수준, 또는 순환성 TTR mRNA의 수준은 mRNA 발현을 평가하기 위해 당 분야에 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 한 실시형태에서, 샘플내 TTR의 발현 수준은 전사된 폴리뉴클레오타이드, 또는 그의 일부, 예를 들면 TTR 유전자의 mRNA를 검출함으로써 측정된다. RNA는 산 페놀/구아니딘 아이소티오시아네이트 추출(RNazol B; Biogenesis), RNeasy RNA 제조 키트(Qiagen) 또는 PAXgene(PreAnalytix, Switzerland)을 사용하는 것을 포함한 RNA 추출 기술을 사용하여 세포들로부터 추출될 수 있다. 리보핵산 잡종화를 사용한 전형적인 분석 포맷은 핵 런-온(run-on) 분석법, RT-PCR, RNase 보호 분석법(Melton *et al.*, *Nuc. Acids Res.* 12:7035), 노트 블롯팅, 인 시츄 잡종화, 및 마이크로어레이 분석법을 포함한다. 순환성 TTR mRNA는 PCT/US2012/043584에 기술된 방법들을 사용하여 검출될 수 있으며, 이의 전문내용은 이후에 참고문헌으로 통합된다.

[0403]

한 실시형태에서, TTR의 발현 수준은 핵산 프로브를 사용하여 측정된다. 본 명세서에 사용된 "프로브"라는 용어는 특정 TTR에 선택적으로 결합할 수 있는 분자를 의미한다. 프로브들은 당 분야에 통상의 기술을 가진 자에 의해 합성될 수 있거나, 적당한 생물학적 제조물로부터 유도될 수 있다. 프로브들은 라벨링되도록 특별히 고안될 수 있다. 프로브로서 사용될 수 있는 분자들의 예로는 제한없이, RNA, DNA, 단백질, 항체들 및 유기 분자들이 포함된다.

[0404]

분리된 mRNA는 제한없이 서던 또는 노던 분석법, 중합효소 연쇄반응(PCR) 분석법 및 프로브 어레이를 포함하는 잡종화 또는 확장 분석법에 사용될 수 있다. mRNA 수준을 측정하기 위한 한가지 방법은 상기 분리된 mRNA를 TTR mRNA로 잡종화할 수 있는 핵산 분자(프로브)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 한 실시형태에서, mRNA는 아가로스 겔 위에 분리된 mRNA를 진행시키고, mRNA를 겔로부터 막, 예를 들면 니트로셀룰로스로 옮김으로써, 고체 표면에 고정되고, 프로브와 접촉된다. 선택적인 실시형태에서, 프로브(들)은 고체 표면에 고정되고, 아피메트릭스(Affymetrix) 유전자 칩 어레이에서 mRNA가 프로브(들)과 접촉된다. 당업자는 TTR mRNA의 수준을 측정하는데 사용하기 위한 공지된 mRNA 검출방법들을 쉽게 적응시킬 수 있다.

[0405]

샘플내 TTR의 발현 수준을 측정하기 위한 대체 방법은 예를 들면, RT-PCR (Mullis의 미국특허 제4,683,202호 (1987)에 개시된 실험예), 리가아제 연쇄반응 (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:189-193), 자가 지연된 서열복제 (Guatelli *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878), 전사 확장 시스템 (Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:1173-1177), Q-베타 복제효소 (Lizardi *et al.* (1988) *Bio/Technology* 6:1197), 회전환 복제 (Lizardi *et al.*, 미국특허 제5,854,033호), 또는 다른 핵산 확장 방법 후, 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 잘 알려진 기술들을 사용한 확장된 분자의 검출에 의해, 샘플내 mRNA의 핵산 확장 및/또는 (cDNA를 제조하기 위한) 역전사효소의 방법을 포함한다. 상기 분자들이 매우 적은 수로 존재한다면, 상기 검출계획들이 핵산분자들을 검출하기 위해 특히 사용가능하다. 본 발명의 특정 측면에서, TTR의 발현수준은 정량적 형광원 RT-PCR(즉, TaqManTM System)에 의해 측정된다.

[0406]

TTR mRNA의 발현수준은 막 블롯(예를 들면, 노던, 서던, 도트 등과 같은 잡종화 분석법에 사용됨) 또는 마이크로웰, 샘플 튜브, 겔, 비드 또는 섬유(또는 결합 핵산을 포함하는 고체 지지체)를 사용하여 모니터링될 수

있다. 미국특허 제5,770,722호, 제5,874,219호, 제5,744,305호, 제5,677,195호 및 제5,445,934호를 참조하며, 이는 이후에 참고문헌으로 통합된다. TTR 발현 수준의 측정방법은 용액내 핵산 프로브를 사용하는 것을 포함한다.

[0407] 바람직한 실시형태에서, mRNA 발현 수준은 분지형 DNA(bDNA) 분석법 또는 실시간 PCR(qPCR)을 사용하여 평가된다. 상기 방법들의 용도는 본 명세서에 설명되고, 실시예에 예시되어 있다.

[0408] TTR 단백질 발현 수준은 단백질 수준의 측정 분야에 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 상기 방법들은 예를 들면, 전기영동법, 모세관 전기영동법, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 박막 크로마토그래피(TLC), 고분산(hyperdiffusion) 크로마토그래피, 유체 또는 겔 침착반응, 흡수 분광법, 비색분석법, 분광분석법, 유동세포 분석법, 면역확산법(단일 또는 이중), 면역전기영동법, 웨스턴 블롯팅, 방사면역분석법(RIA), 효소-결합된 면역흡착 분석법(ELISAs), 면역형광 분석법, 전자화학발광 분석법 등을 포함한다.

[0409] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법의 효능은 아밀로이드 TTR 침전 감소를 검출 또는 모니터링함으로써 모니터링될 수 있다. 여기에 사용된 바와 같은, 아밀로이드 TTR 침전 감소는 TTR 침전의 크기 감소, 수 감소, 또는 심각도 감소를 포함하거나, 또는 당 분야에 알려진 방법을 사용하여 시험관내 또는 생체내에서 평가되는 바와 같이, 피험자의 기관 또는 영역내에서 TTR 침전 형성의 예방 또는 감소이다. 예를 들면, 아밀로이드 침전을 평가하는 몇가지 방법들은 Gertz, M.A. & Rajukumar, S.V. (Editors) (2010), *Amyloidosis: Diagnosis and Treatment*, New York: Humana Press 에 설명되어 있다. 아밀로이드 침전을 평가하는 방법으로는 생화학적 분석법 뿐만 아니라, 면역조직화학 염색법, 형광라벨링법, 광학현미경, 전자현미경, 형광현미경, 또는 다른 종류의 현미경을 사용하여, 육안으로 볼 수 있게 하는, 아밀로이드 침전의 육안 또는 전산화 평가법을 포함한다. CT, PET 또는 NMR/MRI 이미징을 포함하는, 침습적 또는 비침습적 이미징 양상이 아밀로이드 침전을 평가하기 위해 사용될 수 있다.

[0410] 본 발명의 방법은 제한없이, 심장, 간, 비장, 식도, 위, 소장(회장, 십이지장, 및 결장), 뇌, 좌골신경, 후근신경절, 신장 및 망막을 포함하는, 신체의 여러 조직들 또는 영역들에서 TTR 침전을 감소시킬 수 있다.

[0411] 본 명세서에 사용된 "샘플"이라는 용어는 피험자로부터 얻은 유사한 유동액, 세포 또는 조직들의 수집물 뿐만 아니라 피험자내에 존재하는 유동액, 세포들 또는 조직들을 의미한다. 생물학적 유동액의 예로는 혈액, 혈청, 및 세로살 유동액, 혈장, 림프, 소변, 뇌척수액, 타액, 안구분비물(ocular fluid) 등이 포함된다. 조직 샘플들은 조직들, 기관들 또는 국부 영역들로부터의 샘플들을 포함한다. 예를 들면, 샘플들은 특정 기관, 기관의 일부, 또는 상기 기관내 유동액 또는 세포들로부터 얻을 수 있다. 특정 실시형태에서, 샘플들은 간(예를 들면, 간세포와 같은 간의 특정 타입의 세포들 또는 간의 특정 세그먼트 또는 전체 간), 망막 또는 망막의 일부(예를 들면, 망막색소상피), 중추신경계 또는 중추신경계의 일부(예를 들면, 뇌실 또는 맥락막망), 또는 체장 또는 체장의 특정 세포 또는 일부로부터 얻어질 수 있다. 바람직한 실시형태에서, "피험자로부터 얻은 샘플"은 피험자로부터 얻은 혈액 또는 혈장을 의미한다. 추가의 실시형태에서, "피험자로부터 얻은 샘플"은 피험자로부터 얻은 간 조직 또는 망막 조직을 의미한다.

[0412] 본 발명의 방법의 일부 실시형태에서, RNAi 제제가 피험자내 특정 부위에 전달되도록 피험자에게 RNAi 제제가 투여된다. TTR 발현의 억제 또는 피험자내 특정 부위로부터의 유동액 또는 조직으로부터 얻은 샘플내 TTR mRNA 또는 TTR 단백질의 수준 또는 수준변화를 측정하는 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 상기 부위는 간, 맥락막망, 망막 및 체장으로 구성된 그룹에서 선택된다. 상기 부위는 또한, 상기 부위들 중 어느 하나로부터의 세포의 세부항목 또는 서브그룹일 수도 있다(예를 들면, 간세포 또는 망막색소상피). 상기 부위는 또한, 특정 타입의 수용체를 발현하는 세포들(예를 들면, 아시알로글리코단백질(asialoglycoprotein) 수용체를 발현하는 간세포)을 포함할 수 있다.

[0413] V. TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법

[0414] 본 발명은 피험자의 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법도 제공한다. 상기 방법은 치료적으로 유효한 양 또는 예방적으로 유효한 양의 본 발명의 RNAi 제제를 피험자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0415] 본 명세서에 사용된 "피험자"는 사람 또는 비-사람 동물, 바람직하게는 척추동물, 및 보다 바람직하게 포유동물을 포함한다. 피험자는 트랜스제닉 유기체를 포함한다. 가장 바람직하게, 피험자는 사람, 예를 들면 TTR-관련 질병을 앓고 있거나, 또는 질병에 걸릴 가능성이 있는 사람이다.

[0416] 일부 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병을 앓고 있다. 다른 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병이 발병할 위험이 있는 피험자, 예를 들면, TTR-관련 질병의 발병과 관련된 TTR 유전자 돌연변이를 가진 피험자, TTR-

관련 질병의 가족력을 가진 피험자, 또는 TTR 아밀로이드증의 발병을 나타내는 조짐 또는 징후를 가진 피험자이다.

[0417] 본 명세서에 사용된 "TTR-관련 질병"은 아밀로이드 침전의 형성에 의해 유발되거나 또는 관련된 질병을 포함하며, 원섬유 전구체는 변이체 또는 야생형 TTR 단백질로 구성된다. 돌연변이 및 야생형 TTR은 다양한 형태의 아밀로이드 침전(아밀로이드증)을 일으킨다. 아밀로이드증은 미스폴드 단백질의 형성 및 응집을 포함하여, 기관기능을 손상시키는 세포외 부착을 일으킨다. TTR 응집과 관련된 임상 증후는 예를 들면, 노인 전신성 아밀로이드증(SSA) ; 전신 가족성 아밀로이드증; 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근증(FAC); 및 연수막 또는 수막 뇌혈관 아밀로이드증이라고도 알려져 있는 연수막 아밀로이드증, 중추신경계(CNS) 아밀로이드증 또는 아밀로이드증 VII 형태를 포함한다.

[0418] 본 발명의 방법의 일부 실시형태에서, 본 발명의 RNAi 제제들은 가족성 아밀로이드 심근증(FAC) 및 노인 전신성 아밀로이드증(SSA)을 앓고 있는 환자들에게 투여된다. 정상-서열 TTR은 노인들에게 심근아밀로이드증을 유발하며, 노인 전신성 아밀로이드증(SSA)(또한, 노인성 심근아밀로이드증(SCA) 또는 심근아밀로이드증이라고도 불리움)이라고 명명한다. SSA는 종종 많은 다른 기관들내에서 미세한 침전에 의해 수행된다. TTR 돌연변이는 TTR 아밀로이드 형성의 과정을 촉진시키며, 임상적으로 중요한 TTR 아밀로이드증의 발달을 위해 가장 중요한 위험인자이다(ATTR(아밀로이드증-트랜스티레틴 타입)이라고도 불리움). 85개 이상의 아밀로이드형성 TTR 변이체들은 전신 가족성 아밀로이드증을 일으키는 것으로 알려져 있다.

[0419] 본 발명의 방법의 일부 실시형태에서, 본 발명의 RNAi 제제는 트랜스티레틴(TTR)-관련 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP)을 앓고 있는 피험자들에게 투여된다. 상기 피험자들은 유리체 혼탁 및 녹내장과 같은 안 증상을 앓고 있다. 망막색소상피(RPE)에 의해 합성된 아밀로이드형성 트랜스티레틴(ATTR)이 안구 아밀로이드증의 진행에 중요한 역할을 한다는 사실은 당 분야에 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있다. 종래의 연구들은 RPE 세포들을 감소시킨 범망막 레이저 광응고가 유리체내 아밀로이드 침전의 진행을 억제했다는 것을 보여주며, 이는 RPE내 ATTR 발현의 효과적인 억제가 안구 아밀로이드증의 새로운 치료법이 될 수 있음을 가리킨다(예를 들면, Kawaji, T., et al., Ophthalmology. (2010) 117: 552-555 참조). 본 발명의 방법들은 안구 아밀로이드증과 같은 TTR 관련 FAP의 안 증상을 치료하는데 사용가능하다. RNAi 제제는 눈과 같은 특정 조직을 타겟팅하는데 적당한 방법으로 전달될 수 있다. 안 전달 방법들은 안구뒤쪽, 피하 눈꺼풀, 결막하, 서브테논, 전방 챔버 또는 초자체내 주사(또는 내부 주사 또는 주입)를 포함한다. 안 전달을 위한 특정 배합물들은 점안액 또는 안연고를 포함한다.

[0420] 다른 TTR-관련 질병은 "다이스트랜스티레틴성 고티록신혈증" 또는 "다이스프레알부민성 고티록신혈증"으로도 알려져 있는 고티록신혈증이다. 이 종류의 고티록신혈증은 티록신에 대한 친화도가 증가된 돌연변이 TTR 분자로 인해 티록신과 TTR의 증가된 연합에 버금될 수 있다. 예를 들면, Moses *et al.* (1982) *J. Clin. Invest.*, 86, 2025-2033을 참조한다.

[0421] 본 발명의 RNAi 제제는 제한없이, 피하, 정맥내, 근육내, 안구내, 기관지내, 흉강내, 복막내, 동맥내, 림프, 뇌척수 및 이들의 조합을 포함하는, 당 분야에 공지된 투여방법을 사용하여 피험자에 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 제제를 피하로 투여한다.

[0422] 일부 실시형태에서, 데포(depot) 주사를 통해 투여한다. 데포 주사는 연장된 시간동안 RNAi 제제를 일관된 방법으로 방출할 수 있다. 따라서, 데포 주사는 원하는 효과, 예를 들면 TTR의 원하는 억제, 또는 치료적 또는 예방적 효과를 얻기 위해 필요한 투여 빈도를 감소시킬 수 있다. 데포 주사는 피하 주사 또는 근육내 주사를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 데포 주사는 피하 주사이다.

[0423] 일부 실시형태에서, 펌프를 통해 투여한다. 펌프는 외부 펌프 또는 외과적으로 이식된 펌프이다. 특정 실시형태에서, 펌프는 피하이식된 삼투 펌프이다. 다른 실시형태에서, 펌프는 주입 펌프이다. 주입 펌프는 정맥내, 피하, 동맥 또는 경막외 주입을 위해 사용된다. 바람직한 실시형태에서, 주입 펌프는 피하 주입 펌프이다. 다른 실시형태에서, 펌프는 RNAi 제제를 간에 전달하는, 외과적으로 이식된 펌프이다.

[0424] 다른 투여방법으로는, 경막외, 대뇌내, 뇌실내, 코 투여, 동맥내, 심장내, 골내 주입, 척수내 및 유리체내 및 폐를 포함한다. 투여방법은 국소 또는 전신 치료가 필요한지의 여부 및 치료받는 부분에 기초하여 선택될 수 있다. 투여경로 및 투여부위는 타겟팅을 개선시키기 위해 선택될 수 있다.

[0425] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 피험자의 세포내 TTR 발현을 억제하기에 효과적인 양으로 피험자에게 투여된다. 피험자의 세포내 TTR 발현을 억제하기에 효과적인 양은 상기 방법들을 사용하여 평가될 수 있으며,

상기 방법들도 TTR mRNA, TTR 단백질 또는 관련 변수들, 예를 들면 아밀로이드 침전물의 억제를 평가하는 것과 관련된 방법들을 포함한다.

[0426] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 치료적으로 또는 예방적으로 효과적인 양으로 피험자에게 투여된다.

[0427] 본 명세서에 사용된 "치료적으로 효과적인 양"은 TTR 관련 질병을 치료하기 위해 환자에게 투여될 때 (예를 들면, 기존의 질병 또는 1개 또는 그 이상의 질병 증상들을 감소, 경감 또는 유지함으로써) 질병 치료를 실시하기에 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 것으로 간주된다. "치료적으로 효과적인 양"은 RNAi 제제, 제제가 투여되는 방법, 질병 및 그의 심각성 및 히스토리, 연령, 체중, 가족력, 유전자 구성, TTR 발현에 의해 매개되는 병리과정단계, 이전 또는 수반 치료의 종류, 및 치료받는 환자의 다른 개인적인 특징들에 따라 다양할 수 있다.

[0428] 본 명세서에 사용된 "예방적으로 효과적인 양"은 TTR-관련 질병의 경험이 없거나 또는 증상을 나타내지 않지만, 질병의 성향이 있는 피험자에게 투여될때, 질병 또는 1개 또는 그 이상의 질병 증상을 방지 또는 경감시키기에 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 것으로 간주된다. 경감될 수 있는 증상들은 감각신경병증(예를 들면, 말단수족의 감각이상, 감각감퇴), 자율신경병증(예를 들면, 위궤양과 같은 위장관 기능장애 또는 기립성 저혈압), 운동신경병증, 발작, 치매, 척수병증, 다발신경병증, 손목 터널 증후군, 자율신경부전, 심근증, 유리체 혼탁, 신부전, 신증, 실질적으로 감소된 mBMI(변형된 체질량지수), 뇌신경장애 및 각막 격자상 각막변성을 포함한다. 질병을 경감시키는 것은 질병 과정을 느리게 하거나, 또는 후발 질병의 심각도를 낮추는 것을 포함한다. "예방적으로 효과적인 양"은 RNAi 제제, 제제가 투여되는 방법, 질병의 위험도, 및 히스토리, 연령, 체중, 가족력, 유전자 구성, 사전 또는 동시 치료의 타입들, 및 치료받는 환자의 다른 개인적인 특징들에 따라 다양하다.

[0429] "치료적으로-효과적인 양" 또는 "예방적으로 효과적인 양"은 치료에 적용가능한, 적당한 이익/위험율로 원하는 국소 또는 전신 효과를 내는 RNAi 제제의 양을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용되는 RNAi 제제는 상기 치료에 적용가능한, 타당한 이익/위험율을 내기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.

[0430] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 구절 "치료적으로 효과적인 양" 및 "예방적으로 효과적인 양"은 TTR 발현에 의해 매개되는 병리학적 과정 또는 병리학적 과정의 증상(들)의 치료, 예방 또는 관리에 유익한 양을 포함한다. TTR 아밀로이드증의 증상들은 감각 신경병증(예를 들면, 말단 수족의 감각이상, 감각감퇴), 자율신경병증(예를 들면, 위궤양과 같은 위장관 기능장애 또는 기립성 저혈압), 운동신경병증, 발작, 치매, 척수병증, 다발신경병증, 손목 터널 증후군, 자율신경부전, 심근증, 유리체 혼탁, 신부전, 신증, 실질적으로 감소된 mBMI(변형된 체질량지수), 뇌신경장애 및 각막 격자상 각막변성을 포함한다.

[0431] 피험자에게 투여되는 RNAi 제제의 투여량은 원하는 수준의 TTR 유전자 억제(상기 정의된 바와 같이, 예를 들면, TTR mRNA 억제, TTR 단백질 발현 또는 아밀로이드 침전 감소에 기초하여 평가됨)또는 원하는 치료적 또는 예방적 효과를 얻기 위해 특정 투여량의 위험 및 이익을 밸런싱하기 위해, 동시에 원치않는 부작용을 피하면서 조정된다.

[0432] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 약 0.25 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 예를 들면 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 또는 약 40 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0433] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약 0.25 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 19 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 21 mg/kg, 약 22 mg/kg, 약 23 mg/kg, 약 24 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 26 mg/kg, 약 27 mg/kg, 약 28 mg/kg, 약 29 mg/kg, 30 mg/kg, 약 31 mg/kg, 약 32 mg/kg, 약 33 mg/kg, 약 34 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 36 mg/kg, 약 37 mg/kg, 약 38 mg/kg, 약 39 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 41 mg/kg, 약 42 mg/kg, 약 43 mg/kg, 약 44 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 46 mg/kg, 약 47 mg/kg, 약 48 mg/kg, 약 49 mg/kg 또는 약 50 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0434] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 둘 또는 그 이상의 투여량으로 투여된다. 반복된 또는 빈번한 주입을 용이하게 하길 원한다면, 전달장치의 이식, 예를 들면 펌프, 반-영구적 스텐트(예를 들면, 정맥내, 복강내, 대조내 또는 관절내), 또는 저장소(reservoir)가 바람직하다. 일부 실시형태에서, 차후 투여량의 수 또는 양은 원하는 효과의 달성, 예를 들면 TTR 유전자의 억제, 또는 치료적 또는 예방적 효과의 달성, 예를 들면 아밀로이드 침전 감

소 또는 TTR-관련 질병의 증상 감소에 의존한다. 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 스케줄에 따라 투여된다. 예를 들면, RNAi 제제는 1주일에 2회, 1주일에 3회, 1주일에 4회, 또는 1주일에 5회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 스케줄은 규칙적으로 간격을 둔 투여, 예를 들면 1시간마다, 4시간마다, 6시간마다, 8시간마다, 12시간마다, 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 매주, 격주로 또는 격월로 하는 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 스케줄은 자주 투여한 후, 장시간동안 제제를 투여하지 않는 것을 포함한다. 예를 들면, 스케줄은 비교적 짧은 시간내에(예를 들면, 약 6시간마다, 약 12시간마다, 약 24시간마다, 약 48시간마다 또는 약 72시간마다) 투여되고, 그 후 장시간동안(예를 들면, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주 또는 약 8주) RNAi 제제가 투여되지 않는 초기 투여셋트를 포함한다. 한 실시형태에서, RNAi 제제는 초기에 1시간마다 투여되며, 그 이후에는 더 긴 간격으로(예를 들면, 매일, 1주일마다, 격주로 또는 격월로) 투여된다. 다른 실시형태에서, RNAi 제제는 초기에 매일 투여되며, 그 이후에는 더 긴 간격으로(예를 들면, 매주, 격주, 또는 격월로) 투여된다. 특정 실시형태에서, 더 긴 간격은 시간이 지남에 따라 늘어나거나, 또는 원하는 효과의 달성에 기초하여 결정된다. 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 첫 1주일동안 매일 1회 투여되며, 그후 8일째 투여일에 매주 투여를 시작한다. 다른 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 첫 1주일동안 하루 걸러 투여되며, 그후 8일째 투여일에 매주 투여를 시작한다.

[0435] 상기 스케줄들은 선택적으로 1회 또는 그 이상의 반복으로 반복될 수 있다. 반복횟수는 원하는 효과의 달성, 예를 들면 TTR 유전자, 레티놀 결합 단백질 수준, 바이타민 A 수준의 억제 및/또는 치료적 또는 예방적 효과의 달성, 예를 들면 아밀로이드 침전 감소 또는 TTR-관련 질병의 증상 감소에 따라 다를 수 있다.

[0436] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 다른 치료제 또는 다른 치료요법에 의해 투여된다. 예를 들면, TTR-관련 질병을 치료하기에 적당한 다른 제제 또는 치료요법들은 신체내 돌연변이 TTR 수준을 감소시킬 수 있는 간 이식; TTR 아밀로이드생성에 필요한 테트라머 분리를 막는 TTR 테트라머를 활동적으로 안정화시키는 타파미디스(Tafamidis)(Vyndaqel); 및 심장관련 TTR 아밀로이드증에서 부종을 감소시키기 위해 사용될 수 있는 이노제를 포함한다.

[0437] 한 실시형태에서, 피험자는 초기 투여량 및 1회 또는 그 이상의 유지 투여량의 RNAi 제제를 투여받는다. 유지 투여량은 초기 투여량과 동일하거나 또는 적을 수 있는데, 예를 들면 초기 투여량의 절반일 수 있다. 유지 요법은 매일 체중의 0.01 µg 내지 15 mg/kg, 예를 들면, 매일 체중의 10 mg/kg, 1 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.001 mg/kg, 또는 0.00001 mg/kg의 투여량 범위로 피험자를 치료하는 것을 포함할 수 있다. 유지 투여량은 예를 들면, 2일에 한번, 5일에 한번, 7일에 한번, 10일에 한번, 14일에 한번, 21일에 한번 또는 30일에 한번만 투여된다. 그리고, 치료요법은 특정 질병의 성질, 그의 심각도 및 환자의 전반적인 상태에 따라 다양할 시간동안 지속될 것이다. 특정 실시형태에서, 투여량은 매일 1회만, 예를 들면 24, 36, 48시간 또는 그 이상마다 1회만, 예를 들면 5일 또는 8일마다 1회만 전달될 수 있다. 치료후, 환자는 그의/그녀의 상태 변화에 대하여 모니터링될 수 있다. 환자가 현 투여수준에 크게 반응하지 않는 경우에는 RNAi 제제의 투여량이 증가되고, 또는 질병 상태의 증상 경감이 관찰된다면, 질병 상태가 없어진다면, 또는 원하지 않는 부작용이 관찰된다면, 투여량이 감소될 수 있다.

[0438] VI. 키트

[0439] 본 발명은 또한, 본 발명의 방법을 수행하기 위한 키트들을 제공한다. 상기 키트들은 1개 또는 그 이상의 RNAi 제제(들) 및 사용설명서, 예를 들면 세포를 TTR 발현 억제에 효과적인 양으로 RNAi 제제(들)과 접촉시킴으로써, 세포내 TTR 발현을 억제하기 위한 설명서를 포함한다. 키트는 세포를 RNAi 제제와 접촉시키기 위한 수단(예를 들면, 주사장치), 또는 TTR 억제를 측정하기 위한 수단(예를 들면, TTR mRNA 또는 TTR 단백질의 억제 측정 수단)을 선택적으로 추가로 포함할 수 있다. TTR 억제를 측정하기 위한 상기 수단들은 혈장 샘플과 같은 피험자로부터 샘플을 얻기 위한 수단을 포함할 수 있다. 본 발명의 키트는 피험자에게 RNAi 제제(들)을 투여하기 위한 수단 또는 치료적으로 효과적인 또는 예방적으로 효과적인 양을 측정하기 위한 수단을 선택적으로 추가로 포함할 수 있다.

[0440] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명되며, 이는 제한의 의미로 간주되지 않아야 한다. 본 명세서 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌 및 특허공보 및 특허출원의 내용은 이후에 참고문헌으로 통합된다.

[0441] 실시예

[0442] 실시예 1: TTR-GalNAc 콘쥬게이트에 의한 TTR의 억제

[0443] TTR RNAi 제제 AD-43527의 단일 투여량을 마우스에 피하투여하고, 투여후 72시간 후에 TTR mRNA 수준을 측정하

였다.

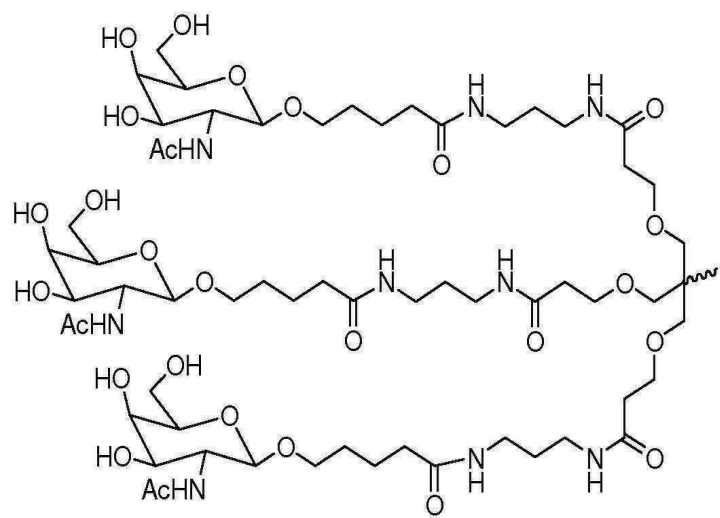
[0444] 마우스/쥐 교차반응성 GalNAc-콘쥬게이트, AD-43527은 간 내 TTR mRNA의 사일런싱을 위해 WT C57BL/6 마우스에 서 생체내 평가하기 위해 선택하였다. AD-43527의 각 가닥의 서열은 하기에 나타낸다.

[0445] 가닥: s=센스; as=안티센스

듀플렉스#	가닥	올리고 #	서열 5' to 3'
AD-43527	s	A-89592	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaAfL96 (SEQ ID NO: 8)
	as	A-83989	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu (SEQ ID NO: 9)
			L96 = GalNAc3; 소문자 nts (a,u,g,c)는 2'-O- 메틸 뉴클레오타이드이며, Nf (i.e., Af)는 2'- 플루오로 뉴클레오타이드이다.

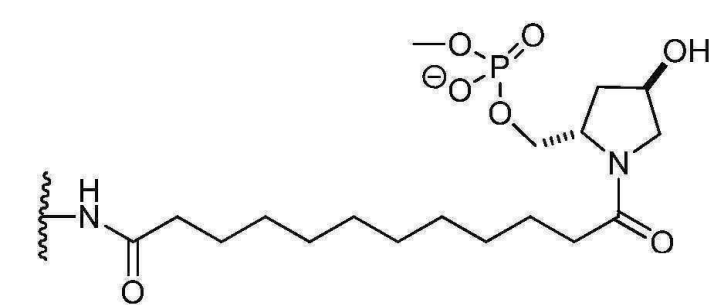
[0446]

[0447] 사용된 리간드는 GalNAc₃이었다:



[0448]

[0449] 상기 GalNAc₃ 리간드는 하기에 나타낸 바와 같이, 링커 및 테터를 사용하여 센스 가닥의 3'-말단에 콘쥬게이트 되었다:



[0450]

각 그룹에 대하여 계산하고, PBS 그룹 평균으로 정상화하여, PBS 대조군 그룹의 %로서 상대 TTR mRNA를 제공하였다.

[0462] 결과들은 도 1에 개시되어 있다. TTR을 타겟팅하는 GalNAc 콘주게이트된 RNAi 제제는 TTR mRNA 녹다운을 위한 약 5mg/kg의 ED₅₀을 가졌다. 상기 결과들은 TTR을 타겟팅하는 GalNAc 콘주게이트된 RNAi 제제들이 TTR mRNA의 발현을 억제하는데 효과적이었음을 증명한다.

[0463] **실시예 2: TTR-GalNAc 콘주게이트들에 의한 TTR의 억제는 지속적이다.**

[0464] 마우스들에게 TTR을 타겟팅하는 GalNAc 콘주게이트된 RNAi 제제, 피하 투여량(7.5 또는 30.0 mg/kg)의 AD-43527을 투여하였다. 실시예 1에 설명된 방법을 사용하여, 처리후 간의 TTR mRNA 수준을 1, 3, 5, 7, 10, 13, 15, 19, 26, 33, 및 41일에 평가하였다.

[0465] 결과는 도 2에 개시되어 있다. 19일째에, 30.0mg/kg GalNAc 콘주게이트된 RNAi 제제 투여는 여전히 약 50% 사일런싱을 나타내었다. 41일째에, 발현이 완전히 회복하였다.

[0466] 이러한 결과들은 TTR을 타겟팅하는 GalNAc 콘주게이트된 siRNA가 처리후 3, 5, 7, 10, 13, 15, 19, 26 또는 33일까지 지속하고 있음을 입증하였다.

[0467] **실시예 3. RNA 합성 및 듀플렉스 어닐링(Duplex Annealing)**

[0468] **1. 올리고뉴클레오타이드 합성**

[0469] AKTA올리고파일릿 합성장치 또는 ABI 394 합성장치 상에서 올리고뉴클레오타이드들을 합성하였다. 특별히 언급하지 않는 한, 상업용으로 사용가능한 제어형 공극유리 고체 지지체(dT-CPG, 500Å, Prime Synthesis) 및, 표준 보호기, 5'-O-디메톡시트라이틸 N6-벤조일-2'-t-뷰틸디메틸실일-아데노신-3'-O-N,N'-디아이스프로필-2-시아노에틸포스포아미다이트, 5'-O-디메톡시트라이틸-N4-아세틸-2'-t-뷰틸디메틸실일-사이티딘-3'-O-N,N'-디아이스프로필-2-시아노에틸포스포아미다이트, 5'-O-디메톡시트라이틸-N2--아이소뷰틸릴-2'-t-뷰틸디메틸실일-구아노신-3'-O-N,N'-디아이스프로필-2-시아노에틸포스포아미다이트, 및 5'-O-디메톡시트라이틸-2'-t-뷰틸디메틸실일-유리딘-3'-O-N,N'-디아이스프로필-2-시아노에틸포스포아미다이트를 갖는 RNA 포스포아미다이트(Pierce Nucleic Acids Technologies)를 올리고뉴클레오타이드 합성에 사용하였다. 2'-F 포스포아미다이트, 5'-O-디메톡시트라이틸-N4-아세틸-2'-플루오로-사이티딘-3'-O-N,N'-디아이스프로필-2-시아노에틸-포스포아미다이트 및 5'-O-디메톡시트라이틸-2'-플루오로-유리딘-3'-O-N,N'-디아이스프로필-2-시아노에틸-포스포아미다이트를 구입하였다(Promega). 10% THF/ANC (v/v)내 0.2M 농도에서 사용된 구아노신을 제외하고는, 모든 포스포아미다이트들을 아세트니트릴(CH₃CN)내 0.2M의 농도에서 사용하였다. 16분의 결합/재순환 시간을 사용하였다. 활성제는 5-에틸 티오테트라졸(0.75M, American International Chemicals)이었으며, PO-산화를 위해, 요오드/물/피리딘을 사용하고, 2,6-류티딘/ACN(1:1 v/v)내 PS-산화 PADS (2%)를 사용하였다.

[0470] 대응 리간드를 함유하는 고체 지지체를 사용하여, 리간드 콘주게이트된 가닥들을 합성하였다. 예를 들면, 서열의 3'-말단에서 탄수화물 성분/리간드(예를 들면, GalNAc에 대하여)의 도입은 대응하는 탄수화물 고체 지지체와 함께 합성을 시작함으로써 달성되었다. 이와 유사하게, 3'-말단에서 콜레스테롤 성분은 콜레스테롤 지지체 상에서 합성을 시작함으로써 도입되었다. 일반적으로, 하이드록시프롤린올-리간드 성분을 얻기 위해 이전 실시예에서 설명한 바와 같이 선택한 테터를 통해 트랜스-4-하이드록시프롤린올에 리간드 성분을 테터링하였다. 그후, 하이드록시프롤린올-리간드 성분을 숙시네이트 링커를 통해 고체 지지체에 결합시키거나, 또는 표준 포스포이틸화 조건을 통해 포스포아미다이트로 전환하여, 원하는 탄수화물 콘주게이트 생성 블록들을 얻었다. 형광발색단 표시된 siRNA들은 대응 포스포아미다이트 또는 고체 지지체로부터 합성되고, Biosearch Technologies로부터 구입하였다. 올레일 리토콜릭 (GalNAc)₃ 폴리머 지지체는 38.6 μmol/gram의 하중으로 가정에서 제조하였다. 만노스 (Man)₃ 폴리머 지지체도 또한 42.0 μmol/gram의 하중으로 가정에서 제조하였다.

[0471] 원하는 위치, 예를 들면 서열의 5'-말단에서 선택한 리간드의 콘주게이트화는 다르게 특정하지 않는한, 표준 포스포아미다이트 결합조건하에 대응 포스포아미다이트를 성장쇄와 결합시킴으로써 달성되었다. 5-(에틸티오)-1H-테트라졸 활성제의 존재하에, 무수의 CH₃CN내 포스포아미다이트의 0.1M 용액을 고체에 15분 더 결합시켜서 올리고뉴클레오타이드에 결합하였다. 뉴클레오타이드간 포스포이트를 포스페이트로 산화시키는 것은 Beaucage, S.L. (2008) Solid-phase synthesis of siRNA oligonucleotides. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 11, 203-216; Mueller, S., Wolf, J. and Ivanov, S.A. (2004) Current Strategies for the Synthesis of RNA. *Curr. Org.*

Synth., 1, 293-307; Xia, J., Noronha, A., Toudjarska, I., Li, F., Akinc, A., Braich, R., Frank-Kamenetsky, M., Rajeev, K.G., Egli, M. and Manoharan, M. (2006) Gene Silencing Activity of siRNAs with a Ribo-difluorotoluyil Nucleotide. *ACS Chem. Biol.*, 1, 176-183에 보고된 바와 같이 표준 요오드-물을 사용하여 실시하거나, 또는 *tert*-부틸 하이드로퍼옥사이드/아세트니트릴/물(10:87:3)에 의해 10분 산화 대기 시간으로 콘쥬게이트된 올리고뉴클레오타이드로 처리함으로써 실시하였다. DDTT(AM Chemicals제), PADS 및/또는 Beaucage 제제와 같은 황 전이 제제를 사용하여, 포스파이트를 포스포로티오에이트로 산화함으로써 포스포로티오에이트를 도입하였다. 콜레스테롤 포스포아미다이트를 가정에서 합성하고, 0.1M 디클로로메테인의 농도에서 사용하였다. 콜레스테롤 포스포아미다이트를 위한 결합시간은 16분이었다.

[0472] **2. 탈보호-I(뉴클레오염기 탈보호)**

[0473] 합성을 완료한 후, 100ml 유리병(VWR)에 지지체를 옮겨넣었다. 55℃에서 6.5시간동안 에테인올성 암모니아의 혼합물[암모니아:에테인올(3:1)] 80ml에 의해 염기 및 포스페이트 기를 동시에 탈보호함으로써 지지체로부터 올리고뉴클레오타이드를 제거하였다. 이 병을 얼음위에서 간단하게 냉각시킨 후, 에테인올성 암모니아 혼합물을 새로운 250ml 병으로 여과하였다. 에테인올/물(1:1 v/v)의 2x40mL 부분에 의해 CPG를 세척하였다. 그후, 혼합물의 용적을 로토-뱃(rotovap)에 의해 ~30ml까지 감소시켰다. 그후, 혼합물을 드라이아이스 상에서 동결시키고, 스피드 백(speed vac) 상에서 진공건조하였다.

[0474] **3. 탈보호-II(2' TBDMS 기의 제거)**

[0475] 건조된 잔여물을 26ml의 트리에틸아민, 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드(TEA.3HF) 또는 피리딘-HF 및 DMSO(3:4:6)에 재현탁시키고, 60℃에서 90분간 가열하여, 2' 위치에서 *tert*-부틸디메틸실일(TBDMS) 기를 제거하였다. 그후, 20mM 아세트산 나트륨 50ml에 의해 반응을 퀀칭시키고, pH를 6.5로 조정하고, 정제될때까지 동결기에 저장하였다.

[0476] **4. 분석**

[0477] 정제 및 버퍼와 컬럼 선택 전에, 서열 및/또는 콘쥬게이트 리간드의 성질에 따라, 올리고뉴클레오타이드를 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분석하였다.

[0478] **5. HPLC 정제**

[0479] 역상 제조식 HPLC에 의해 리간드 콘쥬게이트된 올리고뉴클레오타이드를 정제하였다. 가정에서 포장된 TSK 겔 컬럼 상에서 음이온-교환 HPLC에 의해 콘쥬게이트되지않은 올리고뉴클레오타이드를 정제하였다. 버퍼는 10% CH₃CN 내 20mM 인산나트륨(pH 8.5)(완충액 A) 및 10% CH₃CN 내 20mM 인산나트륨(pH 8.5), 1M NaBr(완충액 B)였다. 전장 올리고뉴클레오타이드를 함유하는 프랙션을 풀링하고, 탈염하고, 동결건조시켰다. 약 0.15 OD의 탈염 올리고뉴클레오타이드를 물로 150μl로 희석한후, CGE 및 LC/MS 분석을 위해 특정 바이알내에 피펫팅하였다. LC-ESMS 및 CGE에 의해 화합물을 최종 분석하였다.

[0480] **6. RNAi 제제 제조**

[0481] RNAi 제제를 제조하기 위해 균등물량의 센스 및 안티센스 가닥을 95℃의 1xPBS에서 5분간 가열하고, 실온으로 천천히 냉각시켰다. 듀플렉스의 완전성은 HPLC 분석에 의해 확인하였다. 하기 표 1은 사람 또는 설치류 TTR mRNA를 타겟팅하는 RNAi 제제를 나타낸다.

RNAi 제제 및 시험관내 선별 결과

유물팩스 ID	S ID	SEQ ID NO:	세스 가타 (S)	AS ID	SEQ ID NO:	안테레스 가타 (AS)	잔여 mRNA 의 %			IC50 (nM)
							1 nM	0.1 nM	0.01 nM	
D1000	S1000	18	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasU	AS1000	1110	AUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.03	0.1	0.47	0.006
D1001	S1001	19	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1001	1111	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.03	0.10	0.49	0.0065
D1002	S1002	20	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1002	1112	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.04	0.10	0.46	0.0068
D1003	S1003	21	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1003	1113	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.05	0.12	0.56	0.0073
D1004	S1004	22	aUGuaCccAGagUAuuCCasu	AS1004	1114	ALggAAuuCUcuUGguUAcuUGsa	0.07	0.13	0.44	0.008
D1005	S1005	23	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1005	1115	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.06	0.11	0.53	0.0093
D1006	S1006	24	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1006	1116	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.05	0.16	0.55	0.0095
D1007	S1007	25	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1007	1117	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.05	0.14	0.48	0.0098
D1008	S1008	26	auguaaccaadGadGudAudAcadGasu	AS1008	1118	aUfgGfaAfuAfcUfcUfgGfgUfuAfcAfuGfsa	0.07	0.11	0.33	0.010
D1009	S1009	27	UfgGfgAfuUfcUfcUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1009	1119	uCUuugGfuUfaCfaugAfaAfuuccCfasUfsc	0.03	0.14	0.56	0.0101
D1010	S1010	28	UfgGfgauUfcUfcUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1010	1120	uCUUfgGfuUfaCfaugAfaAfuUfcCfasUfsc	0.03	0.14	0.65	0.0101
D1011	S1011	29	aUfguaAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1011	1121	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.06	0.10	0.55	0.011
D1012	S1012	30	UfgGfgAfuUfcUfcUfgUfaacCfaAfgsAf	AS1012	1122	uCUUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.13	0.54	0.0114
D1013	S1013	31	auguaaccaadGadGudAudAcadGasu	AS1013	1123	aUfgGfaAfuAfcUfcUfgdGudTadCadTsgsa	0.11	0.19	0.49	0.011
D1014	S1014	32	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1014	1124	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.04	0.16	0.59	0.013
D1015	S1015	33	AfugaAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCcdAsu	AS1015	1125	dAUdGgdAadTAdCduUfcUfgGfgUfuAfcAfuGfsa	0.07	0.15	0.51	0.013
D1016	S1016	34	auGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1016	1126	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.05	0.14	0.64	0.013
D1017	S1017	35	UfgfgAfuUfcUfcUfgUfaAfaCfaAfgsAf	AS1017	1127	uCUUfgGfuAfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.09	0.41	0.74	0.0133
D1018	S1018	36	AfugaAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1018	1128	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.03	0.14	0.61	0.014
D1019	S1019	37	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1019	1129	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.02	0.2	0.7	0.014
D1020	S1020	38	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1020	1130	asUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.04	0.16	0.67	0.0156

D1021	S1021	39	aUfguAfAfcAfaGagUfaUfUcfcasUf	AS1021	1131	aUfgAfaUfaCfuUfcUuGfgUuAfCfaUfgsa	0.11	0.24	0.64	0.016
D1022	S1022	40	dTdGggAdTuudCdAugdTdAacdAagdsdA	AS1022	1132	uCdTugdGdTuaudCdAugdAaugdAaudCdCasdTsc	0.08	0.27	0.64	0.0161
D1023	S1023	41	AfsuGfuaAfaCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1023	1133	aUfgGfAfaUfaUfcUuGfgUfaAfaUfGsa	0.03	0.19	0.63	0.0163
D1024	S1024	42	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1024	1134	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.05	0.25	0.69	0.0164
D1025	S1025	43	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1025	1135	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.04	0.18	0.75	0.0166
D1026	S1026	44	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1026	1136	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.04	0.19	0.66	0.0178
D1027	S1027	45	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1027	1137	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.04	0.19	0.69	0.018
D1028	S1028	46	dAdTgudAdAccdAdAgadGdTaudTdCcasdT	AS1028	1138	adTdGgadAdTadTdCuudGduudAdCausdGsa	0.15	0.29	0.72	0.018
D1029	S1029	47	AdTgdtAdAdCdAdAgdAdGdTadTdCCdAsU	AS1029	1139	qAUdGGdAAAdTAdCUdCUdTGGdUdTadCdT'sGsdA	0.1	0.27	0.61	0.018
D1030	S1030	48	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1030	1140	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.04	0.21	0.64	0.0187
D1031	S1031	49	AfuGfuaAfcCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1031	1141	AfUfgGfAfaUfaUfcUuGfgUfaAfaUfGsa	0.06	0.15	0.62	0.019
D1032	S1032	50	AfsuGfuaAfaCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1032	1142	asUfgGfAfaUfaUfcUuGfgUfaAfaUfGsa	0.09	0.34	0.78	0.021
D1033	S1033	51	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1033	1143	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.06	0.26	0.57	0.0212
D1034	S1034	52	AfuGfuaAfcCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1034	1144	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.11	0.39	0.82	0.0216
D1035	S1035	53	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1035	1145	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.04	0.16	0.56	0.0222
D1036	S1036	54	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1036	1146	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.06	0.31	0.78	0.0234
D1037	S1037	55	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1037	1147	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.03	0.14	0.62	0.0235
D1038	S1038	56	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1038	1148	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.09	0.39	0.78	0.0239
D1039	S1039	57	AfuGfuaAfcCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1039	1149	aUfgGfAfaUfaUfcUuGfgUfaAfaUfGsa	0.03	0.14	0.59	0.025
D1040	S1040	58	AfuGfuaAfcCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1040	1150	aUfgGfAfaUfaUfcUuGfgUfaAfaUfGsa	0.03	0.13	0.56	0.025
D1041	S1041	59	AfsuGfuaAfaCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1041	1151	asUfgGfAfaUfaUfcUuGfgUfaAfaUfGsa	0.06	0.27	0.79	0.0252
D1042	S1042	60	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1042	1152	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.05	0.27	0.67	0.0259
D1043	S1043	61	AfuGfuaAfcCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1043	1153	aUfgGfAfaUfaUfcUuGfgUfaAfaUfGsa	0.02	0.16	0.63	0.027
D1044	S1044	62	AfsuGfuaAfaCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1044	1154	asUfgGfAfaUfaUfcUuGfgUfaAfaUfGsa	0.06	0.30	0.81	0.0271
D1045	S1045	63	aUfguAfAfcCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1045	1155	aUfgGfAfaUfaUfcUuGfgUfaAfaUfGsa	0.12	0.29	0.8	0.028
D1046	S1046	64	AfuGfuaAfcCfaAfaGfaGfaUfaUuucCfasUf	AS1046	1156	aUfgGfAfaUfaUfcUuGfgUfaAfaUfGsa	0.03	0.15	0.59	0.030
D1047	S1047	65	UfgGfAfuUfuCfaUfUgfaAfcCfaAfgsaAf	AS1047	1157	uCuUfgGfuUfaCfaugAfaAfcCfcCfasUfsc	0.08	0.44	0.83	0.0324

[illegible]

[0486]

D1075	S1075	93	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1075	1185	aUfgGfaAdAdTAcUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.1	0.41	0.72	0.088
D1076	S1076	94	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAdTdTdCfasUf	AS1076	1186	aUfgGfaAdAdTAcUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.15	0.45	0.86	0.088
D1077	S1077	95	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1077	1187	AfuGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.08	0.46	0.95	0.092
D1078	S1078	96	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1078	1188	dAuDgGdAdTAcUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.09	0.32	0.76	0.093
D1079	S1079	97	AfuGfaAfaCfaAfaGfaGfuAdTdTdCcdAsu	AS1079	1189	dAuDgGdAdTAcUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.14	0.38	0.76	0.095
D1080	S1080	98	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1080	1190	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.05	0.42	0.86	0.099
D1081	S1081	99	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCcdAsdT	AS1081	1191	dAdTAdGdGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.17	0.47	0.9	0.105
D1082	S1082	100	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1082	1192	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.12	0.44	0.83	0.106
D1083	S1083	101	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1083	1193	adTdgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.11	0.34	0.74	0.109
D1084	S1084	102	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1084	1194	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.1	0.45	0.93	0.117
D1085	S1085	103	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1085	1195	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.07	0.42	0.78	0.120
D1086	S1086	104	aUfguAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1086	1196	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.17	0.45	0.83	0.1197
D1087	S1087	105	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1087	1197	AfuGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.05	0.3	0.7	0.120
D1088	S1088	106	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1088	1198	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.11	0.46	0.8	0.120
D1089	S1089	107	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1089	1199	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.14	0.49	0.85	0.122
D1090	S1090	108	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1090	1200	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.1	0.41	0.85	0.125
D1091	S1091	109	AfuGfaAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCcdAsu	AS1091	1201	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.16	0.38	0.77	0.125
D1092	S1092	110	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1092	1202	AfuGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.05	0.31	0.93	0.126
D1093	S1093	111	aUfguAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1093	1203	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.06	0.33	0.9	0.135
D1094	S1094	112	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1094	1204	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.07	0.39	0.85	0.142
D1095	S1095	113	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1095	1205	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.09	0.39	0.76	0.146
D1096	S1096	114	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1096	1206	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.06	0.38	0.85	0.147
D1097	S1097	115	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1097	1207	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.12	0.47	0.87	0.147
D1098	S1098	116	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1098	1208	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.06	0.42	0.85	0.151
D1099	S1099	117	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1099	1209	dAuDgGdAdTAcUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.16	0.41	0.85	0.152
D1100	S1100	118	AfuGfaAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1100	1210	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.15	0.48	0.72	0.152
D1101	S1101	119	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1101	1211	aUfgGfaAfuAfaCfaUfcUfuGfgUfuAfaCfaUsgfa	0.06	0.38	0.94	0.158

– 63 –

[0489]

D1156	S1156	174	UfgGfAfuuuCfaUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1156	1266	uCuUfgGfuUfaaUfgAfaAfaUfcCfasUfsc	0.12	0.65	0.85
D1157	S1157	175	UfgGfAfuUfuCfaUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1157	1267	uCuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfaUfcCfasUfsc	0.11	0.54	0.85
D1158	S1158	176	UfgGfAfuuuCfaUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1158	1268	uCuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfaUfcCfasUfsc	0.13	0.53	0.8
D1159	S1159	177	UfgGfAfuUfuCfaUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1159	1269	uCuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfaUfcCfasUfsc	0.59	0.89	0.81
D1160	S1160	178	UfgGfAfuUfuCfaUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1160	1270	uCuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfaUfcCfasUfsc	0.16	0.72	0.9
D1161	S1161	179	UfgGfAfuUfuCfaUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1161	1271	uCuUfgGfuUfaaUfgGfaAfaAfcCfasUfsc	0.27	0.69	0.86
D1162	S1162	180	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1162	1272	aUfgGfaAfuacUfcUfUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.12	0.6	0.95
D1163	S1163	181	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1163	1273	aUfgGfaaUfaUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.05	0.56	1.02
D1164	S1164	182	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1164	1274	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.13	0.55	1
D1165	S1165	183	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1165	1275	aUfgGfaaUfaUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.09	0.6	0.97
D1166	S1166	184	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1166	1276	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.15	0.59	0.91
D1167	S1167	185	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1167	1277	aUfgGfaaUfaUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.11	0.59	1
D1168	S1168	186	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1168	1278	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.13	0.57	0.94
D1169	S1169	187	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1169	1279	aUfgGfaaUfaUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.08	0.5	0.9
D1170	S1170	188	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1170	1280	aUfgGfaaUfaUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.06	0.53	0.91
D1171	S1171	189	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1171	1281	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.07	0.56	0.89
D1172	S1172	190	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1172	1282	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.13	0.59	0.98
D1173	S1173	191	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1173	1283	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.2	0.65	1.03
D1174	S1174	192	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1174	1284	aUfgGfaaUfaUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.07	0.51	0.95
D1175	S1175	193	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1175	1285	aUfgGfaaUfaUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.2	0.53	0.76
D1176	S1176	194	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1176	1286	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.74	0.98	0.81
D1177	S1177	195	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1177	1287	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.43	0.64	0.88
D1178	S1178	196	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1178	1288	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.17	0.49	0.81
D1179	S1179	197	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1179	1289	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.22	0.65	0.73
D1180	S1180	198	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1180	1290	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.6	1.09	0.8
D1181	S1181	199	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1181	1291	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.3	0.78	0.78
D1182	S1182	200	AfuGfuAfaCfaaGfaGfaUfuUfcCfasUf	AS1182	1292	aUfgGfaAfuacUfcUfcUfgGfuUfaAfcAfuGfsa	0.35	0.73	0.84

[0490]

D1183	S1183	201	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1183	1293	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.19	0.6	0.94
D1184	S1184	202	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1184	1294	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.61	1.08	0.8
D1185	S1185	203	auGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1185	1295	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.16	0.52	0.72
D1186	S1186	204	auguaaccaagaGfuAfuUfcCfasUf	AS1186	1296	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.2	0.53	0.74
D1187	S1187	205	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1187	1297	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.34	0.66	0.85
D1188	S1188	206	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1188	1298	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.61	0.98	1.02
D1189	S1189	207	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1189	1299	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.3	0.73	0.85
D1190	S1190	208	auguaaccaagaGfuAfuUfcCfasUf	AS1190	1300	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.28	0.69	0.78
D1191	S1191	209	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1191	1301	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.33	0.88	0.64
D1192	S1192	210	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1192	1302	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.31	0.64	0.83
D1193	S1193	211	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1193	1303	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.64	0.82	0.92
D1194	S1194	212	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1194	1304	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.21	0.62	0.77
D1195	S1195	213	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1195	1305	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.17	0.7	0.95
D1196	S1196	214	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1196	1306	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.19	0.71	0.65
D1197	S1197	215	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1197	1307	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.64	0.82	0.93
D1198	S1198	216	auguAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1198	1308	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.19	0.65	0.72
D1199	S1199	217	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1199	1309	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.15	0.52	0.64
D1200	S1200	218	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1200	1310	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.48	0.74	0.92
D1201	S1201	219	auguAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1201	1311	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.17	0.71	0.77
D1202	S1202	220	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1202	1312	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.43	0.69	0.85
D1203	S1203	221	auguaaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1203	1313	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.14	0.61	0.76
D1204	S1204	222	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1204	1314	adTdgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.16	0.56	0.89
D1205	S1205	223	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1205	1315	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.13	0.57	0.9
D1206	S1206	224	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1206	1316	adTdgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.29	0.73	0.89
D1207	S1207	225	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1207	1317	adTdgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.16	0.56	0.78
D1208	S1208	226	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1208	1318	aUfdGdgAdAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.22	0.67	0.89
D1209	S1209	227	AfuGfuAfaCtaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1209	1319	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAtusGfsa	0.14	0.55	0.78

D1210	S1210	228	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1210	1320	aUfgGdaAdATaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.14	0.5	0.84	
D1211	S1211	229	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1211	1321	aUfgGdaAdATaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.14	0.59	0.72	
D1212	S1212	230	auguaCaaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1212	1322	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.21	0.74	0.77	
D1213	S1213	231	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1213	1323	adTdgGdaAdATaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.15	0.53	0.91	
D1214	S1214	232	aUfgUfaAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1214	1324	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.12	0.71	0.87	
D1215	S1215	233	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1215	1325	aUfgGdaAdATaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.18	0.67	0.97	
D1216	S1216	234	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1216	1326	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.36	0.87	1.07	
D1217	S1217	235	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1217	1327	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.37	0.73	1.03	
D1218	S1218	236	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1218	1328	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.23	0.42	0.84	
D1219	S1219	237	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1219	1329	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.43	0.71	1.03	
D1220	S1220	238	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1220	1330	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.37	0.63	0.99	
D1221	S1221	239	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1221	1331	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.29	0.84	0.88	
D1222	S1222	240	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1222	1332	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.31	0.8	0.99	
D1223	S1223	241	augUfaAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1223	1333	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.09	0.52	0.82	
D1224	S1224	242	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1224	1334	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.22	0.79	1	
D1225	S1225	243	augUfaAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1225	1335	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.31	0.76	0.84	
D1226	S1226	244	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1226	1336	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.26	0.64	0.87	
D1227	S1227	245	augUfaAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1227	1337	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.33	0.79	0.81	
D1228	S1228	246	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1228	1338	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.464	0.932	0.978	
D1229	S1229	247	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1229	1339	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.453	1.047	1.178	
D1230	S1230	248	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1230	1340	aUfgGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.831	0.967	1.151	
D1231	S1231	249	augUfaAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1231	1341	AfuGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.09	0.5	1.07	
D1232	S1232	250	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1232	1342	AfuGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.11	0.54	1.1	
D1233	S1233	251	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1233	1343	AfuGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.19	0.61	0.74	
D1234	S1234	252	aUfgUfaAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1234	1344	AfuGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.22	0.61	0.98	
D1235	S1235	253	aUfgUfaAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1235	1345	AfuGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.27	0.69	0.92	
D1236	S1236	254	AfuGfuAfaCfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1236	1346	AfuGfaAfaCtuUfcUfgUfaCfaUsgsa	0.54	1.08	0.8	

D1237	S1237	255	augUfaAfcAaMgAfguaUfcCfasu	AS1237	1347	AUUGGfAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.29	0.61	0.79	
D1238	S1238	256	AfugUfaAfcAaAfgAfguaUfcCfasu	AS1238	1348	AUUGGfAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.31	0.6	0.88	
D1239	S1239	257	AfugUfaAfcAaAfgAfguaUfcCfasUf	AS1239	1349	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.2	0.67	0.85	
D1240	S1240	258	AfugUfaAfcAaAfgAfguaUfcCfasUf	AS1240	1350	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.23	0.58	0.68	
D1241	S1241	259	AfugUfaAfcAaAfgAfguaUfcCfasUf	AS1241	1351	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.25	0.65	0.78	
D1242	S1242	260	AfugUfaAfcAaAfgAfguaUfcCfasUf	AS1242	1352	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.18	0.64	0.84	
D1243	S1243	261	AfugUfaAfcAaAfgAfguaUfcCfasUf	AS1243	1353	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.19	0.72	0.87	
D1244	S1244	262	AfugUfaAfcAaAfgAfguaUfcCfasUf	AS1244	1354	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.16	0.55	0.8	
D1245	S1245	263	AfugUfaAfcAaAfgAfguaUfcCfasUf	AS1245	1355	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.22	0.51	0.9	
D1246	S1246	264	AfugUfaAfcAaAfgAfguaUfcCfasUf	AS1246	1356	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.27	0.78	0.66	
D1247	S1247	265	AfugUfaAfcAaAfgAfguaUfcCfasUf	AS1247	1357	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.16	0.57	0.97	
D1248	S1248	266	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1248	1358	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.06	0.09	0.36	0.0047
D1249	S1249	267	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1249	1359	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.06	0.10	0.47	0.005
D1250	S1250	268	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1250	1360	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.07	0.14	0.55	0.005
D1251	S1251	269	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1251	1361	dAUUGGdAaUfAfcUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	0.07	0.14	0.49	0.006
D1252	S1252	270	cAGUGuucUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1252	1362	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT				0.006
D1253	S1253	271	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1253	1363	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT	0.05	0.12	0.43	0.006
D1254	S1254	272	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1254	1364	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT	0.06	0.13	0.39	0.006
D1255	S1255	273	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1255	1365	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT	0.08	0.17	0.48	0.007
D1256	S1256	274	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1256	1366	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT	0.08	0.14	0.40	0.007
D1257	S1257	275	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1257	1367	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT	0.07	0.12	0.40	0.007
D1258	S1258	276	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1258	1368	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT	0.08	0.13	0.41	0.007
D1259	S1259	277	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1259	1369	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT	0.05	0.11	0.35	0.008
D1260	S1260	278	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1260	1370	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT	0.06	0.12	0.40	0.008
D1261	S1261	279	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1261	1371	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT	0.06	0.13	0.42	0.008
D1262	S1262	280	AfacaAfgUfUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1262	1372	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT	0.06	0.13	0.37	0.008
D1263	S1263	281	cAGUGuucUfcUfUGGfUuAfcAfcUfsgsa	AS1263	1373	UuAUGAGGAAAGAAACUGGdT				0.008

[illegible]

D1291	S1291	309	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1291	1401	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.06	0.11	0.32	0.013
D1292	S1292	310	AfaCfAGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1292	1402	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUgUfUfUfUf	0.06	0.14	0.44	0.013
D1293	S1293	311	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1293	1403	UfUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.16	0.39	0.013
D1294	S1294	312	AfaCfAGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1294	1404	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.18	0.41	0.014
D1295	S1295	313	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1295	1405	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.18	0.47	0.014
D1296	S1296	314	adAdCagrtDGuadCrtTugcdCrtUadAfaSaf	AS1296	1406	dTdTadAdGagrtCdGagrtAdAdAdAdCrtTugdTsdTsfUf	0.12	0.21	0.68	0.0146
D1297	S1297	315	AfaCagrtGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1297	1407	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.06	0.15	0.50	0.016
D1298	S1298	316	AfaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1298	1408	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.16	0.50	0.018
D1299	S1299	317	AfaCfagufuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1299	1409	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.06	0.12	0.43	0.020
D1300	S1300	318	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1300	1410	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.17	0.45	0.021
D1301	S1301	319	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1301	1411	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.06	0.14	0.49	0.021
D1302	S1302	320	AfaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1302	1412	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.24	0.51	0.022
D1303	S1303	321	AfaCfagufuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1303	1413	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.09	0.27	0.47	0.033
D1304	S1304	322	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1304	1414	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.19	0.36	0.86	0.045
D1305	S1305	323	adCdAgugdGfUcdTdTdTgCtDcdAdTtAfaSaf	AS1305	1415	uUdTadTAdagrdGdCAdgdAdAdAdCugdTtTsfUf	0.08	0.22	0.61	
D1306	S1306	324	AfaCfaGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1306	1416	dTUaUdAdGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.13	0.39	0.84	
D1307	S1307	325	AfaCfaGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1307	1417	dTUaUdAdGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.09	0.13	0.48	
D1308	S1308	326	AfaCfaGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1308	1418	dTUaUdAdGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.13	0.58	
D1309	S1309	327	AfaCfaGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1309	1419	dTUaUdAdGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.14	0.55	
D1310	S1310	328	AfaCfaGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1310	1420	dTUaUdAdGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.14	0.55	
D1311	S1311	329	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1311	1421	dTdTAdAdGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.10	0.30	0.66	
D1312	S1312	330	AfaCfaGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1312	1422	dTUaUdAdGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.09	0.13	0.48	
D1313	S1313	331	AfaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1313	1423	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.14	0.38	0.74	
D1314	S1314	332	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1314	1424	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.19	0.54	
D1315	S1315	333	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1315	1425	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.16	0.55	
D1316	S1316	334	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1316	1426	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.15	0.53	
D1317	S1317	335	AlaCfaGfuGfuUfcUfUgUfcUfcUfaUfaSaf	AS1317	1427	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfUfUfUf	0.07	0.16	0.55	

[illegible]

[0496]

D1345	S1345	363	AfAcfAGfugfUfcUfcuugGfcUfcUfaUfasAf	AS1345	1455	uUfaUfaGfagGfcAfAfGfagAfAcAfCugUfUfsUfsu	0.12	0.34	0.73
D1346	S1346	364	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1346	1456	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.16	0.42	0.90
D1347	S1347	365	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1347	1457	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.17	0.43	0.85
D1348	S1348	366	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1348	1458	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAfAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.08	0.21	0.58
D1349	S1349	367	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1349	1459	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.21	0.39	0.88
D1350	S1350	368	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1350	1460	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.06	0.13	0.52
D1351	S1351	369	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1351	1461	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.08	0.21	0.58
D1352	S1352	370	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1352	1462	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.18	0.49	0.84
D1353	S1353	371	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1353	1463	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.11	0.25	0.68
D1354	S1354	372	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1354	1464	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.07	0.15	0.52
D1355	S1355	373	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1355	1465	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.10	0.26	0.63
D1356	S1356	374	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1356	1466	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.16	0.33	0.79
D1357	S1357	375	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1357	1467	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.09	0.19	0.51
D1358	S1358	376	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1358	1468	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.22	0.48	0.71
D1359	S1359	377	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1359	1469	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.10	0.17	0.61
D1360	S1360	378	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1360	1470	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.14	0.40	0.87
D1361	S1361	379	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1361	1471	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.07	0.14	0.52
D1362	S1362	380	aaCfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1362	1472	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.10	0.28	0.81
D1363	S1363	381	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1363	1473	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.06	0.16	0.68
D1364	S1364	382	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1364	1474	uuaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.09	0.26	0.67
D1365	S1365	383	aacagugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1365	1475	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.20	0.59	0.95
D1366	S1366	384	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1366	1476	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.06	0.13	0.53
D1367	S1367	385	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1367	1477	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.08	0.16	0.53
D1368	S1368	386	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1368	1478	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.07	0.15	0.54
D1369	S1369	387	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1369	1479	uuaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.23	0.56	0.89
D1370	S1370	388	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1370	1480	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.06	0.12	0.55
D1371	S1371	389	AfAcfAGfugfUfcUfcUfugGfcUfcUfaUfasAf	AS1371	1481	uUfaUfaGfagGfcAfAcGfagAcAfCufUgUfUfsUfsu	0.07	0.18	0.58

[0497]

D1372	S1372	390	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1372	1482	uuUauaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.06	0.15	0.56	
D1373	S1373	391	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1373	1483	uuuUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.21	0.51	0.89	
D1374	S1374	392	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1374	1484	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.21	0.64	
D1375	S1375	393	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1375	1485	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.15	0.40	0.94	
D1376	S1376	394	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1376	1486	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.13	0.40	0.96	
D1377	S1377	395	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1377	1487	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.17	0.64	
D1378	S1378	396	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1378	1488	uuuUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.18	0.50	0.97	
D1379	S1379	397	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1379	1489	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.24	0.79	
D1380	S1380	398	aaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1380	1490	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.07	0.14	0.58	
D1381	S1381	399	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1381	1491	uuuUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.11	0.34	0.96	
D1382	S1382	400	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1382	1492	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.18	0.69	
D1383	S1383	401	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1383	1493	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.14	0.38	0.85	
D1384	S1384	402	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1384	1494	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.07	0.16	0.54	
D1385	S1385	403	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1385	1495	uuuUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.20	0.75	
D1386	S1386	404	aaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1386	1496	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.25	0.56	0.90	
D1387	S1387	405	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1387	1497	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.19	0.70	
D1388	S1388	406	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1388	1498	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.14	0.60	
D1389	S1389	407	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1389	1499	uuuUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.19	0.62	
D1390	S1390	408	aaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1390	1500	uuuUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.27	0.76	
D1391	S1391	409	aaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1391	1501	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.18	0.36	0.81	
D1392	S1392	410	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1392	1502	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.07	0.17	0.55	
D1393	S1393	411	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1393	1503	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.07	0.15	0.57	
D1394	S1394	412	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1394	1504	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.26	0.68	1.06	
D1395	S1395	413	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1395	1505	uuuUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.06	0.18	0.58	
D1396	S1396	414	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1396	1506	uuuUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.09	0.27	0.73	
D1397	S1397	415	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1397	1507	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.20	0.51	0.73	
D1398	S1398	416	AfaCfaguGfuUfcUfugGfcUfcUfaUfUfasAf	AS1398	1508	uuUfaUfaGfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.13	0.34	0.86	

D1399	S1399	417	dAcadGugvUfTcudGcTuaasA	AS1399	1509	uTtAdTAdGdAGcdAdGadAdCdAdCdTdgTusdTsu	0.24	0.42	0.82
D1400	S1400	418	AfAcFaAfGfuUfUfUfGfGfCdAcCfTaUfasAf	AS1400	1510	uUfUfAdAdGdAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.49	0.85	0.78
D1401	S1401	419	AfAcFaAfGfuUfUfUfGfGfCdAcCUfUfasAf	AS1401	1511	uUfUfAdGdAGdAGCfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.67	0.83	0.85
D1402	S1402	420	aAcFAgUfUfUfUfUfUfGfUfCUfUfUfUfUfA	AS1402	1512	uUfUfUfAfGfAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.18	0.47	0.80
D1403	S1403	421	AfAcFaAfGfuUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1403	1513	uUfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.73	0.89	0.77
D1404	S1404	422	aAcAgUfUfUfUfUfUfGfUfCUfUfUfUfUfUfA	AS1404	1514	uUfUfAGAGGAGAGACACUfUfUfUfUfUfUfUf	0.12	0.39	0.79
D1405	S1405	423	AAcAgUfUfUfUfUfUfGfUfCUfUfUfUfUfUfA	AS1405	1515	uUfUfAGAGGAGAGACACUfUfUfUfUfUfUfUf	0.12	0.37	0.77
D1406	S1406	424	AfAcFaAfGfuUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1406	1516	uUfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.59	0.93	0.89
D1407	S1407	425	aAcAgUfUfUfUfUfUfGfUfCUfUfUfUfUfUfA	AS1407	1517	UfUfAGAGCAGAGACACUfUfUfUfUfUfUfUf	0.09	0.16	0.55
D1408	S1408	426	AfAcFaAfGfuUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1408	1518	uUfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.22	0.64	0.86
D1409	S1409	427	aAcAGUfUfUfUfUfUfGfUfCUfUfUfUfUfUfA	AS1409	1519	uUfUfAGAGCAGAGACACUfUfUfUfUfUfUfUf	0.13	0.31	0.76
D1410	S1410	428	AfAcFaAfGfuUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1410	1520	uUfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.77	0.94	0.93
D1411	S1411	429	aAcAGUfUfUfUfUfUfGfUfCUfUfUfUfUfUfA	AS1411	1521	uUfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.23	0.53	1.04
D1412	S1412	430	aAcAGUfUfUfUfUfUfGfUfCUfUfUfUfUfUfA	AS1412	1522	uUfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.30	0.64	0.90
D1413	S1413	431	AfAcFaAfGfuUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1413	1523	UfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.09	0.19	0.63
D1414	S1414	432	AfAcFaAfGfuUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1414	1524	UfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.11	0.28	0.66
D1415	S1415	433	AfAcFaAfGfuUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1415	1525	UfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.06	0.13	0.53
D1416	S1416	434	aAcAGUfUfUfUfUfUfGfUfCUfUfUfUfUfUfA	AS1416	1526	UfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.20	0.53	0.99
D1417	S1417	435	AfAcFaAfGfuUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1417	1527	UfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.07	0.17	0.53
D1418	S1418	436	aAcAGUfUfUfUfUfUfGfUfCUfUfUfUfUfUfA	AS1418	1528	UfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.08	0.20	0.70
D1419	S1419	437	AfAcFaAfGfuUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1419	1529	uUfUfUfUfUfGdAGfAGfAGfAGfAGfAGfUfUfUfUfUf	0.08	0.20	0.70
D1420	S1420	438	GfAcCUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1420	1530	aGfUfUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf			
D1421	S1421	439	GfAcCUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1421	1531	aGfUfUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf			
D1422	S1422	440	AfAcUfUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1422	1532	cAfGfUfUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf			
D1423	S1423	441	AfAcUfUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1423	1533	cAfGfUfUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf			
D1424	S1424	442	CfUfUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1424	1534	uCfAGfUfUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf			
D1425	S1425	443	CfUfUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf	AS1425	1535	uCfAGfUfUfUfUfUfUfUfUfGfGfCdAcCUfUfUfUfUfUf			

[illegible]

[illegible]

[0501]

D1480	S1480	498	GfgGfaUfgGfgAfUfUfUfCfaugUfaAfcCfL96	AS1480	1590	gGfuUfaCfaUfgAfaaUfcCfaUfcCfaUfsc				
D1481	S1481	499	GfgGfaUfgGfgAfUfUfUfUfCfaUfgUfaAfcCfL96	AS1481	1591	gGfuUfacaUfgAfaaUfcCfaUfcCfaUfsc				
D1482	S1482	500	GfgAfUfgGfgAfUfUfUfUfCfaUfgUfaAfcCfL96	AS1482	1592	uGfgUfaCfAfaUfgAfaaUfcCfAfuCfscfsc				
D1483	S1483	501	GfgAfUfgGfgAfUfUfUfUfCfaUfgUfaAfcCfL96	AS1483	1593	uGfgUfaCfAfaUfgAfaaUfcCfAfuCfscfsc				
D1484	S1484	502	GfaUfgGfgAfUfUfUfUfCfaUfgUfaAfcCfL96	AS1484	1594	uUfgGfuUfAfcUfUfgaaUfcCfCfaUfscfsc				
D1485	S1485	503	GfaUfgGfgAfUfUfUfUfCfaUfgUfaAfcCfL96	AS1485	1595	uUfgGfuUfCfaUfgaaUfcCfCfaUfscfsc				
D1486	S1486	504	AfuGfgGfaUfUfUfUfUfCfaUfgUfaAfcCfL96	AS1486	1596	cuFuGfgUfUfAfaCfugaAfaUfcCfAfuCfsc				
D1487	S1487	505	AfuGfgGfaUfUfUfUfUfCfaUfgUfaAfcCfL96	AS1487	1597	cuFuGfgUfAfaCfugaAfaUfcCfAfuCfsc				
D1488	S1488	506	UfgGfgAfUfUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1488	1598	uCuUfgGfUfUfCfaCfaugAfaUfcCfCfaUfsc				
D1489	S1489	507	UfgGfgAfUfUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1489	1599	uCuUfgGfUfUfCfaCfaugAfaUfcCfCfaUfsc				
D1490	S1490	508	GfgGfaUfUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1490	1600	cuFuUfgGfgUfUfAfaCfaugAfaUfcCfCfaUfsc				
D1491	S1491	509	GfgGfaUfUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1491	1601	cuFuUfgGfgUfUfAfaCfaugAfaUfcCfCfaUfsc				
D1492	S1492	510	GfgAfUfUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1492	1602	acFuCuUfgGfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1493	S1493	511	GfgAfUfUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1493	1603	acFuCuUfgGfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1494	S1494	512	GfaUfUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1494	1604	uAfuCuUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1495	S1495	513	GfaUfUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1495	1605	uAfuCuUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1496	S1496	514	AfuUfUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1496	1606	uAfuCuUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1497	S1497	515	AfuUfUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1497	1607	uAfuCuUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1498	S1498	516	UfuUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1498	1608	uAfuCuUfUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1499	S1499	517	UfuUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1499	1609	uAfuCuUfUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1500	S1500	518	UfuUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1500	1610	uAfuCuUfUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1501	S1501	519	UfuUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1501	1611	uAfuCuUfUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1502	S1502	520	UfuUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1502	1612	uAfuCuUfUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1503	S1503	521	UfuUfCfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1503	1613	uAfuCuUfUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1504	S1504	522	CfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1504	1614	uGfgAfaUfAfaCfUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1505	S1505	523	CfaUfgUfaAfcCfAfaAfcCfL96	AS1505	1615	uGfgAfaUfAfaCfUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				
D1506	S1506	524	AfuGfaUfAfaCfAfaAfcCfL96	AS1506	1616	uUfgGfaUfUfAfaCfUfUfgUfgUfUfacaUfgAfaUfcCfCfa				

[0502]

D1507	S1507	S1507	AtuGfuaFtaCtaAfaGfaGfuaFuFtcFtaUfL96	AS1507	1617	aUfgGfaaAtcuFtuUfgUfaAtcuFusGfSa			
D1508	S1508	S26	UfgUfaAtCtaAfaGfaGfuaUuuCfcaUfuUfL96	AS1508	1618	aFuGfGaFAFAUfaCfuuUfgGfuUfaCfasUfsg			
D1509	S1509	S27	UfgUfaAtCtaAfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1509	1619	aFuGfGaUfaCfuuUfgGfuUfaCfasUfsg			
D1510	S1510	S28	GfuaFtaCtaAfaGfaGfuaUuuCfcaUfuUfL96	AS1510	1620	aAfuUfgGfaFAFAUfaCfuuUfgGfuUfaCfasUfsg			
D1511	S1511	S29	GfuaFtaCtaAfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1511	1621	aAfuUfgGfaFAFAUfaCfuuUfgGfuUfaCfasUfsg			
D1512	S1512	S30	UfaAfcCfaAfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1512	1622	aAfaUfGfGfGfAfaUfaCfuuUfgGfuUfascCfSa			
D1513	S1513	S31	UfaAfcCfaAfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1513	1623	aAfaUfuggAfaUfaCfuuUfgGfuUfascCfSa			
D1514	S1514	S32	AfaCfaAfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1514	1624	aAfaAfaUFGfGfaFAfaUfaCfuuUfgGfuUfascCfSa			
D1515	S1515	S33	AfaCfaAfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1515	1625	aAfaAfaugGfaAfaUfaCfuuUfgGfuUfascCfSa			
D1516	S1516	S34	AfaCfaAfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1516	1626	uAfaAfaUFGfGfaFAfaUfaCfuuUfgGfuUfascCfSa			
D1517	S1517	S35	AfaCfaAfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1517	1627	uAfaAfaaUGfGfaFAfaUfaCfuuUfgGfuUfascCfSa			
D1518	S1518	S36	CfaAfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1518	1628	gUfaAfaAFAFAUfgGfGaauAfaCfuuUfgGfuUfascCfSa			
D1519	S1519	S37	CfaAfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1519	1629	gUfaAfaaaUfgGfGaauAfaCfuuUfgGfuUfascCfSa			
D1520	S1520	S38	CfaAfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1520	1630	aGfuAfaAFAFAUfgGfGaauAfaCfuuUfgGfuUfascCfSa			
D1521	S1521	S39	CfaAfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1521	1631	aGfuAfaaaAfaUfgGfGaauAfaCfuuUfgGfuUfascCfSa			
D1522	S1522	S40	AfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1522	1632	uAfgUfaAFAFAUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1523	S1523	S41	AfaGfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1523	1633	uAfgUfaaaAfaUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1524	S1524	S42	AfgAfgUfaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1524	1634	uUfaGfuaFAFAFAfaUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1525	S1525	S43	AfgAfgUfaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1525	1635	uUfaGfuaaAfaUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1526	S1526	S44	GfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1526	1636	uUfuAfgUfaFAFAFAfaUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1527	S1527	S45	GfaGfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1527	1637	uUfuAfguaAfaAfaUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1528	S1528	S46	AfgUfaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1528	1638	cUfuUfaGfUFAFAFAfaUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1529	S1529	S47	AfgUfaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1529	1639	cUfuUfaguAfaAfaaUGfGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1530	S1530	S48	GfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1530	1640	gCfuUfaAFAFAFAfaUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1531	S1531	S49	GfuaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1531	1641	gCfuUfuagUfaAfaaaUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1532	S1532	S50	UfaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1532	1642	uGfcUfuUFAFAFAfaUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			
D1533	S1533	S51	UfaUfuUfCfcaUfuUfL96	AS1533	1643	uGfcUfuuaGfuaAfaaaAfaUfgGfGaauAfaCfuuUfascCfSa			

[0503]

D1534	S1534	552	AfuUfcCfaUfuUfuUfuUfaCuaaAfgCfaGfL96	AS1534	1644	cUfgCfuUfuUfAfgUfaaaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1535	S1535	553	AfuUfcCfaUfuUfuUfuUfaCuaAfaAfaGfCfaGfL96	AS1535	1645	cUfgCfuUfuUfAfgUfaaaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1536	S1536	554	UfuCfaUfuUfuUfuUfaCuaaGfCfaGfL96	AS1536	1646	aCfuGfcUfuUfuUfgGfaaAfaAfuGfAfaUfaSc			
D1537	S1537	555	UfuCfaUfuUfuUfuUfaCuaAfaAfaGfCfaGfL96	AS1537	1647	aCfuGfcUfuUfaCuaaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1538	S1538	556	UfcCfaUfuUfuUfaCfaCfaAfaaGfCfaGfL96	AS1538	1648	cAfcUfgCfuUfuUfaAfgUfaaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1539	S1539	557	UfcCfaUfuUfuUfaCfaCfaAfaaGfCfaGfL96	AS1539	1649	cAfcUfgcuUfaAfguaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1540	S1540	558	CfaUfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1540	1650	aCfaCfuGfCfuUfuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1541	S1541	559	CfaUfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1541	1651	aCfaCfuGfCfuUfuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1542	S1542	560	CfaUfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1542	1652	aAfaCfuUfgCfuUfuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1543	S1543	561	CfaUfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1543	1653	aAfaCfuGfCfuUfuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1544	S1544	562	AfuUfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1544	1654	aAfaCfaCfuUfgCfuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1545	S1545	563	AfuUfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1545	1655	aAfaCfaCfuGfCfuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1546	S1546	564	UfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1546	1656	aAfaCfaCfuGfCfuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1547	S1547	565	UfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1547	1657	aAfaCfaCfuGfCfuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1548	S1548	566	UfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1548	1658	aAfaCfaCfuGfCfuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1549	S1549	567	UfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1549	1659	aAfaCfaCfuGfCfuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1550	S1550	568	UfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1550	1660	uGfaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1551	S1551	569	UfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1551	1661	uGfaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1552	S1552	570	UfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1552	1662	gUfgAfaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1553	S1553	571	UfuUfuUfaCfaUfaAfaaGfCfaGfL96	AS1553	1663	gUfgAfaaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1554	S1554	572	UfaCfaUfaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc	AS1554	1664	gGfuGfaAfaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1555	S1555	573	UfaCfaUfaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc	AS1555	1665	gGfuGfaaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1556	S1556	574	AfuUfaAfaGfCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc	AS1556	1666	aGfgUfgAfaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1557	S1557	575	AfuUfaAfaGfCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc	AS1557	1667	aGfgUfgaaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1558	S1558	576	CfaAfaAfaGfCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc	AS1558	1668	gAfgGfUGfAfaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1559	S1559	577	CfaAfaAfaGfCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc	AS1559	1669	gAfgGfugaAfaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			
D1560	S1560	578	UfaAfaGfCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc	AS1560	1670	uGfaGfUGfAfaAfaCfaCfuUfgcuUfaAfaAfaUfgGfaaUfaSc			

[0504]

D1561	S1561	579	UfaAfgCfAfgUfgUfuUfuCfAfcCfcUfcAfl96	AS1561	1671	uGfaGfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1562	S1562	580	AfaAfgCfAfcUfuUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1562	1672	aUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1563	S1563	581	AfaAfgCfAfcUfuUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1563	1673	aUfgAfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1564	S1564	582	AfaAfgCfAfgUfgUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1564	1674	uaFuGfaGfUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1565	S1565	583	AfaAfgCfAfgUfgUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1565	1675	uaFuGfaggUfgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1566	S1566	584	AfgCfAfgUfuUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1566	1676	aUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1567	S1567	585	AfgCfAfgUfuUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1567	1677	aUfaUfgagUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1568	S1568	586	GfcAfgUfgUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1568	1678	caFuAfuUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1569	S1569	587	GfcAfgUfgUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1569	1679	caFuAfuUfgagUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1570	S1570	588	CfaGfUfuUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1570	1680	gCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1571	S1571	589	CfaGfUfuUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1571	1681	gCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1572	S1572	590	AfgUfgUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1572	1682	aGfcAfuUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1573	S1573	591	AfgUfgUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1573	1683	aGfcAfuUfgagUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1574	S1574	592	GfuGfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1574	1684	uaFgCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1575	S1575	593	GfuGfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1575	1685	uaFgCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1576	S1576	594	UfgUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1576	1686	aUfaGfcAfuUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1577	S1577	595	UfgUfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1577	1687	aUfaGfcfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1578	S1578	596	GfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1578	1688	caFuAfgCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1579	S1579	597	GfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1579	1689	caFuAfgcaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1580	S1580	598	UfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1580	1690	aCfaUfaUfgCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1581	S1581	599	UfuUfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1581	1691	aCfaUfgagCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1582	S1582	600	UfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1582	1692	aAfcAfuUfgCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1583	S1583	601	UfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1583	1693	aAfcAfuagCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1584	S1584	602	UfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1584	1694	uaAfcAfuUfgCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1585	S1585	603	UfuUfaccCfcUfuUfl96	AS1585	1695	uaAfcAfuagCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1586	S1586	604	UfaccCfcUfuUfl96	AS1586	1696	cUfaAfcAfuUfgCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				
D1587	S1587	605	UfaccCfcUfuUfl96	AS1587	1697	cUfaAfcfaUfgCfaUfaUfgAfgUfgUgAfaAcaCfcUfcUfuUfascfsc				

[illegible]

[0506]

D1615	S1615	633	AfuGfuUfaGfaAgtUfcGagGfcGfaGfaGfL96	AS1615	1725	cUfcUfgccUfgGfaCuUfcUfaAfaCuAfsG			
D1616	S1616	634	UfgUfaUfaGfaGfuUfcCfaGgcaAfgAfaL96	AS1616	1726	uCuCuGfcCfcUgGgacUfcUfaAfaCfaUfsa			
D1617	S1617	635	UfgUfaUfaGfaGfuUfcCfaGgcaAfgAfaL96	AS1617	1727	uCuCuGfcCfcUgGgacUfcUfaAfaCfaUfsa			
D1618	S1618	636	GfuUfaGfaAfgUfcCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1618	1728	gUfcUfaUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsu			
D1619	S1619	637	GfuUfaGfaAfgUfcCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1619	1729	gUfcUfaUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsu			
D1620	S1620	638	UfuAfaGfaGfuUfcCfaGgcaAfgAfaL96	AS1620	1730	uGfuCfuUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1621	S1621	639	UfuAfaGfaGfuUfcCfaGgcaAfgAfaL96	AS1621	1731	uGfuCfuUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1622	S1622	640	UfaGfaAfgUfcCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1622	1732	uUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1623	S1623	641	UfaGfaAfgUfcCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1623	1733	uUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1624	S1624	642	AfgAfaGfuUfcCfaGgcaAfgAfaL96	AS1624	1734	aUfuGfuCfuUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1625	S1625	643	AfgAfaGfuUfcCfaGgcaAfgAfaL96	AS1625	1735	aUfuGfuCfuUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1626	S1626	644	GfaAfgUfcCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1626	1736	uAfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1627	S1627	645	GfaAfgUfcCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1627	1737	uAfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1628	S1628	646	AfaGfuUfcCfaGgcaAfgAfaL96	AS1628	1738	uUfaUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1629	S1629	647	AfaGfuUfcCfaGgcaAfgAfaL96	AS1629	1739	uUfaUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1630	S1630	648	AfgUfcCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1630	1740	uUfaUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1631	S1631	649	AfgUfcCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1631	1741	uUfaUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1632	S1632	650	GfuCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1632	1742	uUfaUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1633	S1633	651	GfuCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1633	1743	uUfaUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1634	S1634	652	UfcCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1634	1744	gUfuUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1635	S1635	653	UfcCfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1635	1745	gUfuUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1636	S1636	654	CfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1636	1746	uGfuUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1637	S1637	655	CfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1637	1747	uGfuUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1638	S1638	656	CfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1638	1748	uGfuUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1639	S1639	657	CfaGgcaGfaGfaCfL96	AS1639	1749	uGfuUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1640	S1640	658	AfgGcaGfaGfaCfL96	AS1640	1750	aAfuGfuUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			
D1641	S1641	659	AfgGcaGfaGfaCfL96	AS1641	1751	aAfuGfuUfuUfgUfcUfcUfgCfcUfgGgacUfuUfaAfaCfaUfsa			

[0507]

D1642	S1642	660	GfGfGfGfGfAfaUfaAaaCfaUfcUfL96	AS1642	1752	gAfaUfgUfUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcsUfsg			
D1643	S1643	661	GfGfGfGfGfAfaUfaAfaAfaCfaUfcUfL96	AS1643	1753	gAfaUfgUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcsUfsg			
D1644	S1644	662	GfGfGfGfAfaUfaAfaaCfaUfcUfL96	AS1644	1754	gGfAfuGfUfUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcsUfsg			
D1645	S1645	663	GfGfGfGfAfaUfaAfaCfaUfcUfL96	AS1645	1755	gGfAfuGfUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcsUfsg			
D1646	S1646	664	CfaGfGfGfAfaUfaAfaaCfaUfcUfL96	AS1646	1756	aGfGfAfuUfGfUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1647	S1647	665	CfaGfGfGfAfaUfaAfaCfaUfcUfL96	AS1647	1757	aGfGfAfuUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1648	S1648	666	AfgAfgAfaUfaAfaAfaaCfaUfcUfL96	AS1648	1758	cAfgGfAfuUfGfUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1649	S1649	667	AfgAfgAfaUfaAfaAfaCfaUfcUfL96	AS1649	1759	cAfgGfAfuUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1650	S1650	668	GfGfGfAfaUfaAfaAfaCfaUfcUfL96	AS1650	1760	aCfGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1651	S1651	669	GfGfGfAfaUfaAfaCfaUfcUfL96	AS1651	1761	aCfGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1652	S1652	670	AfgAfaUfaAfaAfaCfaUfcUfL96	AS1652	1762	cAfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1653	S1653	671	AfgAfaUfaAfaAfaCfaUfcUfL96	AS1653	1763	cAfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1654	S1654	672	GfGfAfaUfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1654	1764	uCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1655	S1655	673	GfGfAfaUfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1655	1765	uCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1656	S1656	674	AfaAfaUfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1656	1766	uUfaCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1657	S1657	675	AfaAfaUfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1657	1767	uUfaCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1658	S1658	676	CfaAfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1658	1768	uUfaCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1659	S1659	677	CfaAfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1659	1769	uUfaCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1660	S1660	678	AfaUfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1660	1770	cUfaUfaCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1661	S1661	679	AfaUfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1661	1771	cUfaUfaCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1662	S1662	680	AfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1662	1772	cCfaUfUfaCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1663	S1663	681	AfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1663	1773	cCfaUfUfaCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1664	S1664	682	UfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1664	1774	gCfUfUfaCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1665	S1665	683	UfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1665	1775	gCfUfUfaCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1666	S1666	684	AfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1666	1776	uGfCfUfUfUfCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1667	S1667	685	AfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1667	1777	uGfCfUfUfUfCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			
D1668	S1668	686	AfaAfaAfaAfaUfuccUfGfUfL96	AS1668	1778	gUfGfCfUfUfUfCfaCfaGfGfAfaUfUfaUfuugUfcUfUfgCfcs			

[illegible]

[0509]

D1696	S1696	714	AaGfGfCfaCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1696	1806	aAfgUfgGfAfAfUfGfaaaAfgUfgCfcUfuaUfsc				
D1697	S1697	715	AfaGfGfCfaCfuUfUfUfUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1697	1807	aAfgUfggaAfUfGfAaaAfgUfgCfcUfUfUfsc				
D1698	S1698	716	AfgGfCfaCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1698	1808	aAfCfuGfGfAfAfUfgaaAfAfGfUfgCfcUfUfsc				
D1699	S1699	717	AfgGfCfaCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1699	1809	aAfCfuUfggAfAfUfgaaAfAfGfUfgCfcUfUfsc				
D1700	S1700	718	GfgCfaCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1700	1810	uAfAfGfUfgGfGfAfUfgaAfAfAfgUfgCfcUfUfsc				
D1701	S1701	719	GfgCfaCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1701	1811	uAfAfUfgugGfAfUfgaAfAfAfgUfgCfcUfUfsc				
D1702	S1702	720	GfCfaCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1702	1812	uUfAfAfGfUfGfAfUfgaAfAfAfgUfgCfcUfUfsc				
D1703	S1703	721	GfCfaCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1703	1813	uUfAfAfagUGfAfUfgaAfAfAfgUfgCfcUfUfsc				
D1704	S1704	722	CfaCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1704	1814	gUfUfAfAfGfUfgGfGfAfUfgaAfAfAfgUfgCfc				
D1705	S1705	723	CfaCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1705	1815	gUfUfAfagUfgGfGfAfUfgaAfAfAfgUfgCfc				
D1706	S1706	724	AfCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1706	1816	aGfUfUfAfAfGfUfgGfGfAfUfgaAfAfAfgUfgCfc				
D1707	S1707	725	AfCfuUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1707	1817	aGfUfUfaaaGfUfgGfGfAfUfgaAfAfAfgUfgCfc				
D1708	S1708	726	CfuUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1708	1818	aAfgUfUfAfAfAfgUfggaAfUfgaAfAfAfgUfg				
D1709	S1709	727	CfuUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1709	1819	aAfgUfuaaAfgUfggaAfUfgaAfAfAfgUfgUfsg				
D1710	S1710	728	UfuUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1710	1820	cAfCfuUfUfAfAfAfgUfggaAfUfgaAfAfAfgUfg				
D1711	S1711	729	UfuUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1711	1821	cAfCfuUfUfAfAfAfgUfggaAfUfgaAfAfAfgUfg				
D1712	S1712	730	UfuUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1712	1822	uCfAfGfUfUfAfAfAfgUfggaAfUfgaAfAfAfgUfg				
D1713	S1713	731	UfuUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1713	1823	uCfAfGfUfUfAfAfAfgUfggaAfUfgaAfAfAfgUfg				
D1714	S1714	732	UfuUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1714	1824	aUfCfAfGfUfUfAfAfAfgUfggaAfUfgaAfAfAfgUfg				
D1715	S1715	733	UfuUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1715	1825	aUfCfAfGfUfUfAfAfAfgUfggaAfUfgaAfAfAfgUfg				
D1716	S1716	734	UfuUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1716	1826	aUfCfAfGfUfUfAfAfAfgUfggaAfUfgaAfAfAfgUfg				
D1717	S1717	735	UfuUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1717	1827	aUfCfAfGfUfUfAfAfAfgUfggaAfUfgaAfAfAfgUfg				
D1718	S1718	736	CfaUfUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1718	1828	aAfAfUfUfAfAfGfUfUfAaaGfUfgGfAfUfgGfAfUfg				
D1719	S1719	737	CfaUfUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1719	1829	aAfAfUfUfAfAfGfUfUfAaaGfUfgGfAfUfgGfAfUfg				
D1720	S1720	738	AfuUfUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1720	1830	aAfAfUfUfCfAfAfGfUfUfAaaAfgUfgGfAfUfgGfAfUfg				
D1721	S1721	739	AfuUfUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1721	1831	aAfAfUfUfCfAfAfGfUfUfAaaAfgUfgGfAfUfgGfAfUfg				
D1722	S1722	740	UfuUfUfUfUfUfUfCfaUfCfaUfCfaCfuUfL96	AS1722	1832	aAfAfUfUfCfAfAfGfUfUfAaaAfgUfgGfAfUfgGfAfUfg				

[0510]

D1723	S1723	741	UfcCfAfcUfuUFAfAfcUfGfAfuUfuUfUfL96	AS1723	1833	aFAaFAuCAfGfuAAfAfuGfGfAfuSfG				
D1724	S1724	742	UfcCfAfcUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1724	1834	aFAaFAuCAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfu				
D1725	S1725	743	UfcCfAfcUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1725	1835	aFAaFAuCAfAfuUfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfu				
D1726	S1726	744	CfAfcUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1726	1836	uFAaFAuCAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfa				
D1727	S1727	745	CfAfcUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1727	1837	uFAaFAuCAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfa				
D1728	S1728	746	CfAfcUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1728	1838	uFAaFAuCAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfa				
D1729	S1729	747	CfAfcUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1729	1839	uFAaFAuCAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfa				
D1730	S1730	748	AfcUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1730	1840	uFUaFAaAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfG				
D1731	S1731	749	AfcUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1731	1841	uFUaFAaAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfG				
D1732	S1732	750	CfuUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1732	1842	uFUaFAaAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfG				
D1733	S1733	751	CfuUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1733	1843	uFUaFAaAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfG				
D1734	S1734	752	UfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1734	1844	aFUuUfuUFAaFAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfu				
D1735	S1735	753	UfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1735	1845	aFUuUfuUFAaFAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfu				
D1736	S1736	754	UfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1736	1846	gFAuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfG				
D1737	S1737	755	UfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1737	1847	gFAuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfG				
D1738	S1738	756	UFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1738	1848	gGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfa				
D1739	S1739	757	UFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1739	1849	gGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfa				
D1740	S1740	758	AfaCfuUfGfuUfuUfUfL96	AS1740	1850	gGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfa				
D1741	S1741	759	AfaCfuUfGfuUfuUfUfL96	AS1741	1851	gGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfa				
D1742	S1742	760	AfcUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1742	1852	aGfGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfa				
D1743	S1743	761	AfcUfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1743	1853	aGfGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfa				
D1744	S1744	762	CfuUfGfuUfuUfUfL96	AS1744	1854	aFAfGfGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfu				
D1745	S1745	763	CfuUfGfuUfuUfUfL96	AS1745	1855	aFAfGfGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfu				
D1746	S1746	764	UfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1746	1856	uFAaGfGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfu				
D1747	S1747	765	UfuUFAfAfcUfGfuUfuUfUfL96	AS1747	1857	uFAaGfGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfu				
D1748	S1748	766	UfGfuUfuUfUfL96	AS1748	1858	uFAaGfGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfu				
D1749	S1749	767	UfGfuUfuUfUfL96	AS1749	1859	uFAaGfGfAfuUfuUFAfAfuUfCfAfuGfuUfAfuGfGfAfuSfu				

[0511]

D1750	S1750	768	GfaUfuUfuUfaAfaAfaUfCccUfuAfuUfL96	AS1750	1860	aAfuAfaGfGfAfaUuuAfaAfaAfaUfcsAfsa			
D1751	S1751	769	GfaUfuUfuUfaAfaAfaUfCfCfUfuAfuUfL96	AS1751	1861	aAfuAfaGfGfAfaUuuAfaAfaAfaUfcsAfsa			
D1752	S1752	770	AfuUfuUfuUfaAfaAfaUfuCfcUfuAfuUfL96	AS1752	1862	cAfuUfaGfGfAfaUuuUfaAfaAfaUfcsAfsa			
D1753	S1753	771	AfuUfuUfuUfaAfaAfaUfuCfcUfuAfuUfL96	AS1753	1863	cAfuUfaGfGfAfaUuuUfaAfaAfaUfcsAfsa			
D1754	S1754	772	UfuUfuUfuAfaAfaUfuUfCfcUfuAfuUfL96	AS1754	1864	aCfaAfuAfaGfGfAfaUfuAfaAfaAfaUfsc			
D1755	S1755	773	UfuUfuUfuAfaAfaUfuUfCfcUfuAfuUfL96	AS1755	1865	aCfaAfuAfaGfGfAfaUfuAfaAfaAfaUfsc			
D1756	S1756	774	UfuUfuUfaAfaUfuUfCfcUfuAfuUfL96	AS1756	1866	gAfaAfuAfaGfGfAfaUfuUfaAfaAfaUfsc			
D1757	S1757	775	UfuUfuUfaAfaUfuUfCfcUfuAfuUfL96	AS1757	1867	gAfaAfuAfaGfGfAfaUfuUfaAfaAfaUfsc			
D1758	S1758	776	UfuUfuAfaAfuUfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1758	1868	gGfaCfaAfuAfaGfGfAfaUfuUfaAfaAfaUfsc			
D1759	S1759	777	UfuUfuAfaAfuUfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1759	1869	gGfaCfaAfuAfaGfGfAfaUfuUfaAfaAfaUfsc			
D1760	S1760	778	UfuUfaAfaUfuUfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1760	1870	gGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfuUfaAfaAfaUfsc			
D1761	S1761	779	UfuUfaAfaUfuUfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1761	1871	gGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfuUfaAfaAfaUfsc			
D1762	S1762	780	UfuAfaAfuUfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1762	1872	aGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfuUfaAfaAfaUfsc			
D1763	S1763	781	UfuAfaAfuUfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1763	1873	aGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfuUfaAfaAfaUfsc			
D1764	S1764	782	UfaAfaUfuCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1764	1874	aAfgGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfuUfscAfsa			
D1765	S1765	783	UfaAfaUfuCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1765	1875	aAfgGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfuUfscAfsa			
D1766	S1766	784	AfaAfuUfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1766	1876	gAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfuUfscAfsa			
D1767	S1767	785	AfaAfuUfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1767	1877	gAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfuUfscAfsa			
D1768	S1768	786	AfaUfuCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1768	1878	gGfaAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfscAfsa			
D1769	S1769	787	AfaUfuCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1769	1879	gGfaAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfscAfsa			
D1770	S1770	788	AfuUfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1770	1880	uGfGfAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfscAfsa			
D1771	S1771	789	AfuUfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1771	1881	uGfGfAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfscAfsa			
D1772	S1772	790	UfuCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1772	1882	uUfgGfaAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfscAfsa			
D1773	S1773	791	UfuCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1773	1883	uUfgGfaAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfscAfsa			
D1774	S1774	792	UfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1774	1884	uUfuGfGfAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfscAfsa			
D1775	S1775	793	UfCfCfUfuAfuUfCfL96	AS1775	1885	uUfuGfGfAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfscAfsa			
D1776	S1776	794	CfCfUfuAfuUfCfL96	AS1776	1886	uUfuUfGfGfAfaGfGfAfaAfaUfaAfaGfGfAfaUfscAfsa			

[0512]

D1777	S1777	795	CfcCfuUfaUfuGufCfcCfuUfcCfaAfaAfl96	AS1777	1887	uUfuUfggaAfgGfgaCfaUfaAfgGfgsAfsa			
D1778	S1778	796	CfcUfuAfuUfgUfcCfcUfcUfcUfaAfaAfl96	AS1778	1888	uUfuUfgGfaAfgGfgaCfaAfaAfaGfgsGfsa			
D1779	S1779	797	CfcUfuAfuUfgUfcCfcUfcUfcUfaAfaAfl96	AS1779	1889	uUfuUfggaAfgGfgaCfaAfaAfaGfgsGfsa			
D1780	S1780	798	CfuUfaUfuGufCfcUfcUfcUfaAfaAfl96	AS1780	1890	uUfuUfuUfgGfaAfgggAfcAfaUfaAfgsGfsg			
D1781	S1781	799	CfuUfaUfuGufCfcUfcUfcUfaAfaAfl96	AS1781	1891	uUfuUfuugGfaAfgggAfcAfaUfaAfgsGfsg			
D1782	S1782	800	UfuAfuUfgUfcCfcUfuCfaaAfaAfaAfl96	AS1782	1892	uUfuUfuUfgGfaAfggGfaCfaAfaAfaGfgsGfsg			
D1783	S1783	801	UfuAfuUfgUfcCfcUfuCfaAfaAfaAfaAfl96	AS1783	1893	uUfuUfuuuGfgAfaaggGfaCfaAfaUfaAfaGfgsGfsg			
D1784	S1784	802	UfaUfuGufCfcUfuUfcUfaAfaAfaAfl96	AS1784	1894	uUfuUfuUfuUfgGfaaggGfgAfaUfaAfaAfgsAfsa			
D1785	S1785	803	UfaUfuGufCfcUfuUfcUfaAfaAfaAfaAfl96	AS1785	1895	uUfuUfuuuUfgGfaagGfgAfaAfaUfaAfaAfgsAfsa			
D1786	S1786	804	AfuUfgUfcCfcUfuUfcUfaAfaAfaAfaAfl96	AS1786	1896	cUfuUfuUfuUfuUfgGaaGfgGfaAfaAfaAfaAfsa			
D1787	S1787	805	AfuUfgUfcCfcUfuUfcUfaAfaAfaAfaAfl96	AS1787	1897	cUfuUfuuuUfuUfgGaaGfgGfaCfaAfaAfaAfsa			
D1788	S1788	806	UfuGufCfcUfuUfcCfaAfaAfaAfaAfl96	AS1788	1898	uCfuUfuUfuUfuUfggaAfgGfgAfaAfaAfaAfsa			
D1789	S1789	807	UfuGufCfcUfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1789	1899	uCfuUfuuuUfuUfggaAfgGfgAfaAfaAfaAfsa			
D1790	S1790	808	UfgUfcCfcUfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1790	1900	cUfcUfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1791	S1791	809	UfgUfcCfcUfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1791	1901	cUfcUfuuuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1792	S1792	810	GufCfcUfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1792	1902	uCfuCfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1793	S1793	811	GufCfcUfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1793	1903	uCfuCfuuuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1794	S1794	812	UfcCfcUfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1794	1904	uUfcUfcUfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1795	S1795	813	UfcCfcUfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1795	1905	uUfcUfuuuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1796	S1796	814	CfcCfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1796	1906	aUfuCfuCfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1797	S1797	815	CfcCfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1797	1907	aUfuCfuCfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1798	S1798	816	CfcUfuCfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1798	1908	gAfuUfuCfuCfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1799	S1799	817	CfcUfuCfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1799	1909	gAfuUfuCfuCfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1800	S1800	818	CfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1800	1910	uGfaUfuCfuCfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1801	S1801	819	CfuUfcCfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1801	1911	uGfaUfuCfuCfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1802	S1802	820	UfuCfcAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1802	1912	uUfgAfuUfcUfuCfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			
D1803	S1803	821	UfuCfcAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfl96	AS1803	1913	uUfgAfuUfcUfuCfuUfuUfuUfuUfggaAfaGfgGfaAfaAfsa			

[illegible]

[illegible]

D1858	S1858	876	CfaAfaGfaaUcTafAfaGfaGfaaUfuCtuAfaL96	AS1858	1968	uAfgAfaUfUfCfuFuungAfaUfCfuUfuUfgsUfa	
D1859	S1859	877	CfaAfaGfaaUcTafAfaGfaGfaAfaUfuCtuAfaL96	AS1859	1969	uAfgAfaaCfuCfuFuungAfaUfCfuUfuUfgsUfa	
D1860	S1860	878	AfaAfgAfaUfaAfaAfaGfaaUfuCfuGfaL96	AS1860	1970	cuAfaGfaUfuUfCtuuuGfaUfuCtuUfuUfgsUfa	
D1861	S1861	879	AfaAfgAfaUfaAfaAfaGfaAfaUfuCfuGfaL96	AS1861	1971	cuAfaGfaaUfCfuCtuuuGfaUfuCtuUfuUfgsUfa	
D1862	S1862	880	AfaGfaaUfaAfaAfaGfaGfaaUfuCtuAfaL96	AS1862	1972	uCuAfaGfaAfaUfCfuCtuuuUfgAfaUfuCfuUfuUfg	
D1863	S1863	881	AfaGfaaUfaAfaAfaGfaGfaAfaUfuCtuAfaL96	AS1863	1973	uCuAfaGfaUfuCfuCtuuuUfgAfaUfuCfuUfuUfg	
D1864	S1864	882	AfgAfaUfaAfaAfaGfaAfaUfuCfuGfaAfaL96	AS1864	1974	uUfCfaGfaAfaUfuCfuUfuGfaUfuCfuUfuUfgsUfa	
D1865	S1865	883	AfgAfaUfaAfaAfaGfaAfaUfuCfuGfaAfaL96	AS1865	1975	uUfCfaGfaAfaUfuCfuUfuGfaUfuCfuUfuUfgsUfa	
D1866	S1866	884	GfaAfaAfaAfaGfaAfaUfuCfuAfaGfaAfaL96	AS1866	1976	uUfuCtuAfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgAfaUfuCfuUfuUfg	
D1867	S1867	885	GfaAfaAfaAfaGfaAfaUfuCfuAfaGfaAfaL96	AS1867	1977	uUfuCfuAfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgAfaUfuCfuUfuUfg	
D1868	S1868	886	AfaUfCfaAfaAfaGfaAfaUfuCtuAfaAfaGfaL96	AS1868	1978	cuUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgAfaUfuCfuUfuUfg	
D1869	S1869	887	AfaUfCfaAfaAfaGfaAfaUfuCtuAfaAfaGfaL96	AS1869	1979	cuUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgAfaUfuCfuUfuUfg	
D1870	S1870	888	AfuCfaAfaAfaGfaAfaUfuCtuAfaAfaGfaL96	AS1870	1980	acuUfuCtuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgAfaUfuCfuUfuUfg	
D1871	S1871	889	AfuCfaAfaAfaGfaAfaUfuCtuAfaAfaGfaL96	AS1871	1981	acuUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgAfaUfuCfuUfuUfg	
D1872	S1872	890	UfaAfaAfaGfaAfaUfuCtuUfaAfaAfaGfaL96	AS1872	1982	uAfuUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgAfaUfuCfuUfuUfg	
D1873	S1873	891	UfaAfaAfaGfaAfaUfuCtuUfaAfaAfaGfaL96	AS1873	1983	uAfuUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgAfaUfuCfuUfuUfg	
D1874	S1874	892	CfaAfaGfaAfaUfuCtuAfaGfaAfaGfaUfaL96	AS1874	1984	auAfaCfuUfuCfuAfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsAfaUfuCfuUfuUfg	
D1875	S1875	893	CfaAfaGfaAfaUfuCtuAfaGfaAfaGfaUfaL96	AS1875	1985	auAfaCtuuuCfuAfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsAfaUfuCfuUfuUfg	
D1876	S1876	894	AfaAfgAfaAfaUfuCtuUfaGfaaGfaUfaUfuCfuL96	AS1876	1986	gAfuAfuUfuUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsGfaUfuCfuUfuUfg	
D1877	S1877	895	AfaAfgAfaAfaUfuCtuUfaGfaAfaGfaUfaUfuCfuL96	AS1877	1987	gAfuAfuUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsGfaUfuCfuUfuUfg	
D1878	S1878	896	AfaGfaAfaAfaUfuCtuAfaGfaAfaGfaUfaUfuCfuL96	AS1878	1988	agAfaUfaCfuUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsGfaUfuCfuUfuUfg	
D1879	S1879	897	AfaGfaAfaAfaUfuCtuAfaGfaAfaGfaUfaUfuCfuL96	AS1879	1989	agAfaUfaUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsGfaUfuCfuUfuUfg	
D1880	S1880	898	AfgGfaaUfuUfuUfaGfaAfaGfaUfaUfuCfuL96	AS1880	1990	caGfaAfaUfaUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsGfaUfuCfuUfuUfg	
D1881	S1881	899	AfgGfaaUfuUfuUfaGfaAfaGfaUfaUfuCfuL96	AS1881	1991	caGfaAfaUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsGfaUfuCfuUfuUfg	
D1882	S1882	900	GfaAfaUfuUfuUfaGfaAfaGfaUfaUfuCfuL96	AS1882	1992	ccAfaGfaUfaUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsGfaUfuCfuUfuUfg	
D1883	S1883	901	GfaAfaUfuUfuUfaGfaAfaGfaUfaUfuCfuL96	AS1883	1993	ccAfaGfaaUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsGfaUfuCfuUfuUfg	
D1884	S1884	902	GfaAfaUfuUfuUfaGfaAfaGfaUfaUfuCfuL96	AS1884	1994	ccAfaGfaUfaUfuUfuUfaGfaAfaUfuCfuUfuUfgsGfaUfuCfuUfuUfg	

D1885	S1885	903	GfaAfuUfcUfaGfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfL96	AS1885	1995	cCfaAgaUAtcuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1886	S1886	904	AfaUfuCfuAfaAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfL96	AS1886	1996	gCfcCfaGfaUfuUfcUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1887	S1887	905	AfaUfuCfuAfaAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfL96	AS1887	1997	gCfcCfaGfaUfuUfcUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1888	S1888	906	AfuUfuCfaGfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfAfuL96	AS1888	1998	uGfcCfaGfaAfuUfcUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1889	S1889	907	AfuUfuCfaGfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfAfuL96	AS1889	1999	uGfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1890	S1890	908	UfuCfuAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfL96	AS1890	2000	cUfgCfcAfaGfaUfuUfcUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1891	S1891	909	UfuCfuAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfL96	AS1891	2001	cUfgCfcAfaGfaUfuUfcUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1892	S1892	910	UfuCfuAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfL96	AS1892	2002	uGfcCfaGfaAfuUfuUfcUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1893	S1893	911	UfuCfuAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfL96	AS1893	2003	uGfcCfaGfaAfuUfuUfcUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1894	S1894	912	CfuAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1894	2004	uUfcUfgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1895	S1895	913	CfuAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1895	2005	uUfcUfgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1896	S1896	914	UfaGfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1896	2006	gUfuUfgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1897	S1897	915	UfaGfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1897	2007	gUfuUfgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1898	S1898	916	AfaAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1898	2008	cGfuUfgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1899	S1899	917	AfaAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1899	2009	cGfuUfgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1900	S1900	918	GfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1900	2010	gCfuUfgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1901	S1901	919	GfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1901	2011	gCfuUfgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1902	S1902	920	AfaAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1902	2012	agfcCfuUfcUfcUgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1903	S1903	921	AfaAfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1903	2013	agfcCfuUfcUfcUgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1904	S1904	922	AfaGfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1904	2014	uAfgCfuUfuUfcUgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1905	S1905	923	AfaGfaAfaGfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1905	2015	uAfgCfuUfuUfcUgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1906	S1906	924	AfgUfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1906	2016	cUfaGfcGfuUfuUfcUgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1907	S1907	925	AfgUfaUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1907	2017	cUfaGfcGfuUfuUfcUgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1908	S1908	926	GfuAfuUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1908	2018	cCfuAfgCfuUfuUfcUgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1909	S1909	927	GfuAfuUfuUfcUgGfGfCfaGfAfuL96	AS1909	2019	cCfuAfgCfuUfuUfcUgCfcCfaGfaAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1910	S1910	928	UfaUfuUfgGfGfCfaGfAfuL96	AS1910	2020	uCfuUfgGfGfCfaGfAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			
D1911	S1911	929	UfaUfuUfgGfGfCfaGfAfuL96	AS1911	2021	uCfuUfgGfGfCfaGfAfuUfuUfcUfaGfaAfuUfcCfsu			

D1912	S1912	930	AtuChUgGfGfAtGfAtGfCfGuaGfGfU96	A51912	2022	uUcUaUfAGfGfUfucUgUfCfCfAGfAfuA5fc
D1913	S1913	931	AtuChUgGfGfAtGfAtGfCfGfUfAfgGfGfU96	A51913	2023	uUcUaUgCfGfUfucUgGfCfAGfAfuA5fc
D1914	S1914	932	UfUfUgGfGfAGfAtGfGfUfCfGfAGfAfu96	A51914	2024	uUcUfUfAGfGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1915	S1915	933	UfUfUfGfGfAGfAtGfGfUfAGfGfAGfAfu96	A51915	2025	uUcUfCfuaGfGfUfucUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1916	S1916	934	CfUgGfGfCfAGfAtGfCfGfUfAGfGfAGfAfu96	A51916	2026	uUcUfCfUfAfuCfGfUfCfGfCfAGfAfu5fu
D1917	S1917	935	CfUgGfGfCfAGfAtGfCfUfAGfGfAGfAfu96	A51917	2027	uUcUfCfUfAGfGfUfCfGfCfAGfAfu5fu
D1918	S1918	936	UfGfGfGfAGfAtGfCfGfUfAGfGfAGfAfu96	A51918	2028	uUcUfCfCfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1919	S1919	937	UfGfGfGfAGfAtGfCfGfUfAGfGfAGfAfu96	A51919	2029	uUcUfCfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1920	S1920	938	GfGfGfCfAGfAtGfCfGfUfAGfGfAGfAfu96	A51920	2030	auUfUfUfCfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1921	S1921	939	GfGfGfCfAGfAtGfCfGfUfAGfGfAGfAfu96	A51921	2031	auUfUfCfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1922	S1922	940	GfGfCfAGfAtGfGfCfUfAGfGfAGfAfuCfU96	A51922	2032	gAfUfCfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1923	S1923	941	GfGfCfAGfAtGfGfCfUfAGfGfAGfAfuCfU96	A51923	2033	gAfUfCfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1924	S1924	942	GfGfAGfAtGfCfUfAGfGfAGfAfuCfU96	A51924	2034	gAfUfUfCfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1925	S1925	943	GfGfAGfAtGfCfUfAGfGfAGfAfuCfU96	A51925	2035	gGfAfuUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1926	S1926	944	CfAGfAtGfGfUfAGfGfAGfAfuCfU96	A51926	2036	uGfAGfUfCfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1927	S1927	945	CfAGfAtGfGfUfAGfGfAGfAfuCfU96	A51927	2037	uGfAGfUfCfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1928	S1928	946	AGfAGfCfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51928	2038	uUfGfAGfUfCfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1929	S1929	947	AGfAGfCfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51929	2039	uUfGfAGfUfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1930	S1930	948	GfAGfCfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51930	2040	uUfGfAGfUfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1931	S1931	949	GfAGfCfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51931	2041	uUfUfGfAGfUfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1932	S1932	950	AGfCfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51932	2042	auUfUfGfAGfUfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1933	S1933	951	AGfCfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51933	2043	auUfUfGfAGfUfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1934	S1934	952	AGfGfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51934	2044	auUfUfGfAGfUfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1935	S1935	953	AGfGfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51935	2045	auUfUfGfAGfUfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1936	S1936	954	CfGfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51936	2046	auUfUfGfAGfUfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1937	S1937	955	CfGfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51937	2047	auUfUfGfAGfUfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa
D1938	S1938	956	GfUfAGfGfAGfUfCfAfu96	A51938	2048	gAfAfuUfUfUfAGfUfUfUfAGfGfUfUfGfCfCfAGfAfu5fa

[0518]

D1939	S1939	957	GtCfAgtGfAgfGfAfuCfCfAFAfAuUfuCfL96	AS1939	2049	gAfAfuuuGfGfAfuCfuCfUfAfgGfscfsc			
D1940	S1940	958	CfuAfgGfAgtGfAfuUfcCfaaUfuUfCfL96	AS1940	2050	gGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfgsCfsg			
D1941	S1941	959	CfuAfgGfAgtGfAfuUfcCfaAfuUfuUfCfL96	AS1941	2051	gGfAfauuUfgGfaucUfcUfcCfuAfgsCfsg			
D1942	S1942	960	UfaGfAgfAgtAfuUfcCfaAfuUfuCfAFL96	AS1942	2052	uGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcUfAfgGfsc			
D1943	S1943	961	UfaGfAgfAgtAfuUfcCfaAfuUfuCfAFL96	AS1943	2053	uGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcUfAfgGfsc			
D1944	S1944	962	AfgGfAgtGfAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1944	2054	aUfgGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1945	S1945	963	AfgGfAgtGfAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1945	2055	aUfgGfaaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1946	S1946	964	GfAgfAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1946	2056	aAfuGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1947	S1947	965	GfAgfAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1947	2057	aAfuGfGfaaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1948	S1948	966	GfAgfAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1948	2058	aAfuGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1949	S1949	967	GfAgfAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1949	2059	aAfuGfGfaaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1950	S1950	968	AfgAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1950	2060	aCfaAfuGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1951	S1951	969	AfgAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1951	2061	aCfaAfuGfGfaaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1952	S1952	970	GfAgfAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1952	2062	gAfcAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1953	S1953	971	GfAgfAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1953	2063	gAfcAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1954	S1954	972	AfgAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1954	2064	aGfAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1955	S1955	973	AfgAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1955	2065	aGfAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1956	S1956	974	GfAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1956	2066	aAfgAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1957	S1957	975	GfAgtAfuUfcCfaAfuUfuUfCfAFL96	AS1957	2067	aAfgAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1958	S1958	976	AfuCfAfaAfuUfUfCfAfuUfuUfCfAFL96	AS1958	2068	aAfgAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1959	S1959	977	AfuCfAfaAfuUfUfCfAfuUfuUfCfAFL96	AS1959	2069	aAfgAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1960	S1960	978	UfcCfaAfaUfUfCfAfuUfuUfCfAFL96	AS1960	2070	gCfaAfgAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1961	S1961	979	UfcCfaAfaUfUfCfAfuUfuUfCfAFL96	AS1961	2071	gCfaAfgAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1962	S1962	980	CfAfaAfuUfUfCfAfuUfuUfCfAFL96	AS1962	2072	uGfCfaGfAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1963	S1963	981	CfAfaAfuUfUfCfAfuUfuUfCfAFL96	AS1963	2073	uGfCfaGfAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1964	S1964	982	CfaAfaUfUfCfAfuUfuUfCfAFL96	AS1964	2074	uUfgCfaGfAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			
D1965	S1965	983	CfaAfaUfUfCfAfuUfuUfCfAFL96	AS1965	2075	uUfgCfaGfAfaUFGfGfAfaUfUfUfgGfaucUfcUfcCfuAfg			

[0519]

D1966	S1966	984	AfaAfuUfuCtaUfuUfgUfcuuGfcaAfaGfL96	AS1966	2076	cUfGfcaAfaAfaCfaaUfgAfaAfuUfusGfsg			
D1967	S1967	985	AfaAfuUfuCtaUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1967	2077	cUfGfcaAfaAfaCfaaUfgGfcaAfaAfuUfusGfsg			
D1968	S1968	986	AfaAfuUfuCtaUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1968	2078	gCfuUfgCfaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1969	S1969	987	AfaAfuUfuCtaUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1969	2079	gCfuUfgCfaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1970	S1970	988	AfuUfuCfaAfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1970	2080	uGfCfuUfgCfaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1971	S1971	989	AfuUfuCfaAfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1971	2081	uGfCfuUfgCfaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1972	S1972	990	UfuUfuCfaAfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1972	2082	uUfgCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1973	S1973	991	UfuUfuCfaAfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1973	2083	uUfgCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1974	S1974	992	UfuUfuCfaAfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1974	2084	uUfuGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1975	S1975	993	UfuUfuCfaAfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1975	2085	uUfuGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1976	S1976	994	UfuUfuCfaAfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1976	2086	cUfuUfgCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1977	S1977	995	UfuUfuCfaAfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1977	2087	cUfuUfgCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1978	S1978	996	CfaAfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1978	2088	gCfuUfuGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1979	S1979	997	CfaAfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1979	2089	gCfuUfuGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1980	S1980	998	CfaAfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1980	2090	uGfCfuUfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1981	S1981	999	CfaAfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1981	2091	uGfCfuUfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1982	S1982	1000	AfuUfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1982	2092	gUfgCfuUfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1983	S1983	1001	AfuUfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1983	2093	gUfgCfuUfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1984	S1984	1002	UfuUfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1984	2094	cGfuGfCfuUfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1985	S1985	1003	UfuUfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1985	2095	cGfuGfCfuUfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1986	S1986	1004	UfuUfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1986	2096	aCfuUfgCfuUfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1987	S1987	1005	UfuUfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1987	2097	aCfuUfgCfuUfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1988	S1988	1006	GfuCfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1988	2098	uAfcGfuUfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1989	S1989	1007	GfuCfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1989	2099	uAfcGfuUfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1990	S1990	1008	UfuUfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1990	2100	aUfaCfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1991	S1991	1009	UfuUfuUfuUfgUfcUfuUfgGfcaAfaGfL96	AS1991	2101	aUfaCfuUfgGfCfuUfgGfcaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			
D1992	S1992	1010	CfuUfgCfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg	AS1992	2102	aAfuAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAfuUfusUfg			

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[0523]

[0524]

소문자 뉴클레오타이드 (a, u, g, c)는 2'-O-메틸 뉴클레오타이드이며; Nf(예를 들면, Af)는 2'-플루오로 뉴클레오타이드이며; s는 포스포티오레이트 결합이며; L96은 GaINAc₃ 리간드를 나타낸다.

[0525]

실시예 4: RNAi 제제의 시험관내 선별(screening)

[0526]

세포 배양 및 트랜스펙션

[0527]

사람 Hep3B 세포 또는 쥐 H.II.4.E 세포들(ATCC, Manassas, VA)을 트립신화에 의해 플레이트로부터 방출하기 전에, 10% FBS, 스트렙토마이신 및 글루타민(ATCC)이 보충된 RPMI(ATCC)내 5% CO₂의 대기하 37℃에서 거의 융합성으로 성장시켰다. 웰당 14.8μl의 Opti-MEM과 0.2μl의 리포펙타민 RNAiMax((Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를 웰당 5μl의 siRNA 듀플렉스에 합하여, 96-웰 플레이트에 첨가하여 트랜스펙션을 실시하고, 실온에서 15분간 배양하였다. 그후, ~2x10⁴ Hep3B 세포들을 함유하는 항생제없는 완전 성장배지 80μl을 siRNA 혼합물에 첨가하였다. RNA 정제 전에, 24 또는 120시간동안 세포들을 배양하였다. 10nM 및 0.1nM 최종 듀플렉스 농도에서 단일 투여량 실험들을 수행하고, 10nM 최종 듀플렉스 농도의 최종 투여량으로 8, 4배의 연속 희석을 사용하여 투여량반응 실험을 실시하였다.

[0528]

DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, part #: 610-12)를 사용한 전체 RNA 분리

[0529]

세포들을 수확한 후, 150 μ l의 분해/결합 완충액에서 분해한 후 에펜도르프 열혼합기(혼합 속도는 공정내내 동일함)를 사용하여 850rpm에서 5분간 혼합하였다. 10 μ l의 자석비드 및 80 μ l 분해/결합 완충액 혼합물을 둥근바닥

플레이트에 첨가하고, 1분간 혼합했다. 자석 스탠드를 사용하여 자석비드를 포획하고, 비드를 건드리지 않으면서 상층액을 제거했다. 상층액 제거후, 분해된 세포들을 남은 비드에 첨가하고, 5분간 혼합하였다. 상층액을 제거한 후, 자석비드를 150 μ l 세척완충액 A로 2회 세척하고, 1분간 혼합하였다. 비드를 다시 포획하고, 상층액을 제거하였다. 그후, 비드를 150 μ l 세척완충액 B로 세척하고, 포획하고, 상층액을 제거하였다. 다음으로, 비드를 150 μ l 용출완충액으로 세척하고, 포획하고, 상층액을 제거하였다. 비드들을 2분간 건조시켰다. 건조후, 50 μ l의 용출완충액을 첨가하고, 70℃에서 5분간 혼합하였다. 비드들을 자석상에서 5분간 포획하였다. 40 μ l의 상층액을 제거하고, 다른 96개의 웰 플레이트에 첨가하였다.

[0530] ABI 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성

[0531] 반응당 1 μ l 10X 완충액, 0.4 μ l 25X dNTPs, 1 μ l 랜덤 프라이머, 0.5 μ l 역전사효소, 0.5 μ l RN아제 억제제 및 1.6 μ l의 H₂O의 마스터 혼합물을 5 μ l 전체 RNA에 첨가하였다. Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 열순환기(Hercules, CA)를 사용하여, 하기 단계들: 25℃ 10 분, 37℃ 120분, 85℃ 5초, 4℃ 유지를 통해 cDNA를 생성시켰다.

[0532] 실시간 PCR

[0533] 384 웰 플레이트(Roche cat # 04887301001)내 웰당 0.5 μ l GAPDH TaqMan 프로브 (Applied Biosystems Cat #4326317E (사람) Cat # 4308313 (설치류)), 0.5 μ l TTR TaqMan 프로브 (Applied Biosystems cat # HS00174914 _m1 (사람) cat # Rn00562124_m1 (쥐)) 및 5 μ l 라이트사이클러 480 프로브 마스터 혼합물 (Roche Cat #04887301001)을 함유하는 마스터 혼합물에 2 μ l의 cDNA를 첨가하였다. Roche LC 480 실시간 PCR 기계 (Roche)로 실시간 PCR을 수행하였다. 적어도 2개의 독립적인 트랜스펙션에서 각 듀플렉스를 시험하고, 다르게 지정하지 않는 한, 각 트랜스펙션을 이중으로 분석하였다.

[0534] 상대적인 배율변화(relative fold change)를 계산하기 위해, $\Delta \Delta Ct$ 방법을 사용하여 실시간 데이터를 분석하고, 10nM AD-1955에 의해 감염된 세포들 또는 가상감염된 세포들에 의해 수행되는 분석으로 정상화하였다. XLFit을 사용한 4 파라미터 핏 모델을 사용하여, IC₅₀s를 계산하고, AD-1955 (센스 서열: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO: 2202); 안티센스 서열: UCGAAGuCUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO: 2203))에 의해 감염된 세포, 또는 실험되지않은 세포들로 동일한 투여량 범위 또는 최저 투여량으로 정상화하였다. 각 트랜스펙션 뿐만 아니라 조합으로 IC₅₀s를 계산하였으며, 상기 단일 IC₅₀은 두 트랜스펙션으로부터의 데이터와 맞았다.

[0535] 본 발명의 다양한 모티프 변형에 의한 예시적인 siRNA 듀플렉스의 유전자 사일런싱 결과는 상기 표 1에 나타나 있다.

[0536] **실시예 5: TTR을 타겟팅하는 화학적으로 변형된 RNAi 제제의 시험관내 사일런싱 활성**

[0537] 하기 실험들은 TTR을 타겟팅하는 RNAi 제제의 사일런싱 활성에, GalNAc₃ 리간드와 함께 삼중 반복 모티프의 도입을 포함하는, 화학적 변형들의 유익한 효과들을 증명하였다. 조사된 제제들의 서열은 하기 표 2에 제공되어 있다. TTR mRNA에 대하여 상보적인 영역들은 하기와 같다: RNAi 제제 AD-45165, AD-51546 및 AD-51547의 상보성 영역은 GGATGGGATTTCATGTAACCAAGA (SEQ ID NO: 2204)이며, RNAi 제제 AD-45163, AD-51544, 및 AD-51545의 상보성 영역은 TTCATGTAACCAAGAGTATCCAT (SEQ ID NO: 2205)이다.

[0538] Hep3B 세포내 IC₅₀의 평가를 위한 프로토콜

[0539] 각 변형된 siRNA를 위한 IC₅₀은 리포펙타민 RNAiMAX를 사용한 표준 역 트랜스펙션에 의해 Hep3B 세포들 (사람 간암 세포주)에서 측정하였다. 간단히 말하면, 역 트랜스펙션은 웰당 10 μ l의 Opti-MEM 플러스 0.5 μ l의 리포펙타민 RNAiMax에 따라 96-웰 플레이트에 웰당 5 μ l의 Opti-MEM 내지 5 μ l의 siRNA 듀플렉스를 첨가하고, 실온에서 15-20분간 배양함으로써 실시되었다. 배양 후, 12,000-15,000개의 Hep3B 세포들을 함유하는 항생제없는 100 μ l의 완전성장배지를 각 웰에 첨가했다. 분해 및 bDNA(Quantigene)에 의한 TTR 및 GAPDH mRNA의 분석 전에, 5% CO₂의 대기에서 37° C에서 24시간동안 세포들을 배양하였다. 10nM 내지 0.6pM의 7가지 다른 siRNA 농도 범위를 IC₅₀ 측정을 위해 평가하고, siRNA 감염된 세포들에 대한 TTR/GAPDH는 10nM Luc siRNA로 감염된 세포들로 정상화하였다. 결과는 표 2에 나타나 있다.

[0540] 자유-흡수 IC₅₀의 평가를 위한 프로토콜

[0541] 4시간 또는 24시간동안 TTR siRNA와 함께 배양한 후, 1차 원숭이 간세포(primary cynomolgus hepatocyte)의 자유-흡수 사일런싱을 평가하였다. 초기 노출로부터 24시간에 사일런싱을 측정하였다. 간단하게 말하면, 실험을 시작하기 24시간 전에, 실온에서 0.05%-0.1% 콜라겐(Sigma C3867-1VL)에 의해 96-웰 배양 플레이트를 코팅하였다. 분석하는 날, GIBCO's 유지배지킷트(Maintenance Media Kit)(혈청없음, Life Technologies CM4000)가 보충된 DMEM으로 구성된 미리 데운 플레이팅 배지에서 siRNA를 희석하고, 콜라겐-코팅된 96-웰 배양 플레이트에 첨가하였다. 저온보존된 1차 원숭이 간세포를 37° C 수조에서 급속해동시키고, 플레이팅 배지에서 360,000 cells/mL의 농도로 바로 희석하였다. 최종 세포수가 18,000 cells/웰이 되도록, 다량의 세포 현탁액을 미리-플레이팅한 siRNA의 상부에 조심스럽게 피펫팅하였다. 혼합을 위해 플레이트를 가볍게 와류시키고, 웰을 가로질러 세포들을 균일하게 스프레딩하고, bDNA (Quantigene, Affymetrix)에 의한 TTR 및 GAPDH mRNA의 분해 및 분석 전에 24시간동안 37° C, 5% CO₂ 배양기에 넣었다. siRNA와 함께 4시간 배양한 경우, 세포들에 4시간 노출시킨 후, 배지를 옮겨 붓고, 남은 20시간 배양동안 신선한 플레이팅 배지로 대체하였다. TTR 및 GAPDH mRNA를 위한 다운스트림 분석은 상기 설명한 바와 같았다. 전형적인 투여량 반응곡선을 위해, siRNA를 4배 연속희석에 의해 1μM으로부터 0.24nM까지 적정하였다.

[0542] [표 2]

TTR-GalNAc 및 변이체를 3중 모티프들로 대체하기 위한 시험관내 활성 요약

듀플렉스 ID	S (5'-3')	AS (5'-3')	유리-흡수 IC ₅₀ (μM)		Hep3B IC ₅₀ (nM)
			4h	24h	
AD-45163	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfaUfL96 (SEQ ID NO: 2206)	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 2212)	0.04101	0.00820	0.0115
AD-51544	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuUfcCfaUfL96 (SEQ ID NO: 2207)	aUfgGfAfAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 2213)	0.00346	0.00374	0.0014
AD-51545	AfuGfuAfAfCfcAfAfGfaGfuAfuUfcCfaUfL96 (SEQ ID NO: 2208)	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfguuAfAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 2214)	0.00395	0.00389	0.0018
AD-45165	UfgGfgAfuUfuCfaUfgUfaAfcCfaAfgAfL96 (SEQ ID NO: 2209)	uCfuUfgGfuUfaCfaUfgAfaAfuCfcCfasUfsc (SEQ ID NO: 2215)	0.02407	0.00869	0.0112
AD-51546	UfgGfgAfuUfuCfaUfgUfaAfcCfaAfgAfL96 (SEQ ID NO: 2210)	uCfuugGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc (SEQ ID NO: 2216)	0.00317	0.00263	0.0017
AD-51547	UfgGfgAfuUfuCfaUfgUfaacCfaAfgAfL96 (SEQ ID NO: 2211)	uCfuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc (SEQ ID NO: 2217)	0.00460	0.00374	0.0028

[0543]

[0544] 소문자 뉴클레오타이드(a, u, g, c)는 2' -O-메틸 뉴클레오타이드를 가리키며; Nf(예를 들면, Af) 2' -플루오로 뉴클레오타이드를 가리키며; s는 포스포티오레이트 결합을 가리키며; L96은 GalNAc3 리간드를 가리키며; 진한 뉴클레오타이드는 대응하는 모 제제에 대한 변화들을 가리킨다. 각 진한 뉴클레오타이드는 트리플렛 모티프의 중심부에 있다.

[0545]

[0546] 결과들은 표 2에 개시되어 있으며, TTR을 타겟팅하는 변형된 RNAi 제제가 개선된 사일런싱 활성을 제공한다는 것을 입증한다.

[0547] 결과: 변형된 RNAi 제제의 개선된 활성

[0548] 교대하는 화학적 변형을 갖는 모 RNAi 제제 및 GalNAc₃ 리간드는 약 0.1nM의 Hep3B 세포내 IC₅₀을 제공하였다. 도 4-5 및 표2에 도시된 바와 같이, 예를 들면, 2'-플루오로 및 2'-O-메틸 변형의 1개 또는 그 이상의 반복 트리플렛을 첨가함으로써, 모 제제에 대하여 변형된 제제들은 예상치 못하게 개선된 사일런싱 활성을 나타냈으며, 대응하는 모 제제보다 5-8배 더 양호한 Hep3B 세포내 IC₅₀ 값을 달성하였다.

- [0549] 결과: Hep3B 세포내 자유 흡수 IC₅₀
- [0550] 표 2 및 도 6-7에 도시된 바와 같이, 모 AD-45163에 대하여 변형된 RNAi 제제는 또한 개선된 자유 흡수 사일런싱을 나타냈다. 변형된 제제는 24시간 배양후 모 제제의 사일런싱 활성의 2배 이상, 및 4시간 배양후 모 제제의 사일런싱 활성의 거의 10배를 나타냈다.
- [0551] 표 2 및 도 8-9에 도시된 바와 같이, 모 AD-45165에 대하여 변형된 RNAi 제제는 개선된 자유 흡수 사일런싱을 나타냈다. 변형된 제제는 24시간 배양후 모 제제의 사일런싱 활성의 2-3배, 및 4시간 배양후 모 제제의 사일런싱 활성의 5-8배를 나타냈다.
- [0552] 총괄하여 고려하면, 이러한 결과들은 본 명세서에 개시된 변형된 RNAi 제제들, 예를 들면, AD-51544, AD-51545, AD-51546 및 AD-51547이 모두 시험관내 사일런싱 실험에서 TTR mRNA의 예상외로 양호한 억제를 보여주었다.
- [0553] **실시예 6: 트랜스제닉 마우스에서 TTR mRNA 사일런싱 및 TTR 단백질 억제**
- [0554] RNAi 제제인 AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD45165, AD-51546, 및 AD-51547의 효능을 평가하기 위해, V30M 돌연변이에 의해 사람 트랜스티레틴을 발현하는 트랜스제닉 마우스에 상기 제제들을 투여하였다(Santos, SD., Fernandes, R., and Saraiva, MJ. (2010) *Neurobiology of Aging*, 31, 280-289 참조). V30M 돌연변이는 사람에게 가족성 알밀로이드 다발신경병증을 유발시키는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, Lobato, L. (2003) *J Nephrol.*, 16(3):438-42를 참조한다.
- [0555] (PBS 완충액내) RNAi 제제 또는 PBS 대조군을 18-24개월된 마우스(수컷 2마리 및 암컷 2마리)에 5 mg/kg 또는 1 mg/kg의 단일 피하 투여량으로 투여하였다. 48시간후, 200 μ l의 케타민으로 마우스를 마취시킨후, 오른쪽 꼬리동맥을 잘라내어 피를 뽑았다. 전혈을 분리하고, 혈장을 분리하여, 분석할때까지 80°C에서 저장하였다. 간 조직을 수집하고, 급속냉동하여, 처리하기 전까지 -80°C에서 저장하였다.
- [0556] 치료효과는 (i) 투여후 48시간에 간의 TTR mRNA 측정, 및 (ii) 투여후 전혈예(pre-bleed) 및 48시간에 혈장내 TTR 단백질 측정에 의해 평가하였다. 분지 DNA 분석-QuantiGene 2.0 (Panomics cat #: QS0011)을 사용하여, TTR 간 mRNA 수준을 평가하였다. 간단하게 말하면, 마우스 간 샘플을 분쇄하고, 조직 분해물을 제조하였다. 간 분해 혼합물(20mg/ml의 최종농도를 위한, 1용적의 분해 혼합물, 2용적의 뉴클레아제-유리 물 및 10 μ l의 프로테나제-K/ml의 혼합물)을 65 ° C에서 35분간 배양하였다. 20 μ l의 작업 프로브 셋트(유전자 타겟을 위한 TTR 프로브 및 내인성 대조군을 위한 GAPDH) 및 80 μ l의 조직-분해물을 캡처 플레이트에 첨가하였다. 캡처 플레이트를 55 ° C \pm 1 ° C 에서 배양하였다(약 16-20시간). 다음날, 캡처 플레이트를 1X 세척 완충액 (뉴클레아제-유리 물, 완충액 성분 1 및 세척완충액 성분 2)으로 3회 세척하고, 240g에서 1분간 원심분리하여 건조시켰다. 100 μ l의 프리-증폭기 작업 제제를 캡처 플레이트에 첨가하고, 이것을 알루미늄 호일로 밀봉하고, 55° C \pm 1° C에서 1시간동안 배양하였다. 1시간 배양한 후, 세척단계를 반복하고, 그후 100 μ l의 증폭기 작업 제제를 첨가하였다. 1시간후, 세척 및 건조단계를 반복하고, 100 μ l의 라벨 프로브를 첨가하였다. 캡처 플레이트를 50 ° C \pm 1 ° C에서 1시간동안 배양하였다. 그후, 플레이트를 1X 세척완충액으로 세척하고, 건조시키고, 캡처 플레이트에 100 μ l의 기질을 첨가하였다. 5 내지 15분 배양한 후, 스펙트라맥스 광도계(SpectraMax Luminometer)를 사용하여 캡처 플레이트를 읽었다. 각 삼중 샘플로부터 평균 배경을 빼고, 얻어진 삼중 GAPDH (대조군 프로브) 및 TTR (실험용 프로브) 값을 평균낸 후, 비율: (실험용 프로브-배경)/(대조군 프로브-배경)을 계산하여, bDNA 데이터를 분석하였다.
- [0557] 제조사의 가이드라인에 따라, 상업용으로 사용가능한 키트 "AssayMax Human Prealbumin ELISA Kit" (AssayPro, St. Charles, MO, Catalog # EP3010-1)을 사용하여, 혈장 TTR 수준을 분석하였다. 간단하게 말하면, 마우스 혈장을 1X 혼합 희석제로 1:10,000 희석하고, 키트 표준에 따라 미리-코팅된 플레이트에 첨가하고, 실온에서 2시간동안 배양한 후, 키트 세척완충액에 의해 5X 세척하였다. 50 μ l의 비오틴화 프리알부민 항체를 각 웰에 첨가하고, 실온에서 1시간 배양한 후, 세척 완충액에 의해 5X 세척하였다. 50 μ l의 스트렙타비딘-퍼옥시다제 콘쥬게이트를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 30분간 배양한 후, 상기 설명한 바대로 세척하였다. 크로모젠 기질 50 μ l/웰을 첨가하고, 실온에서 10분간 배양하여, 반응을 시작하고, 정지용액 50 μ l/웰을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 450nm에서의 흡광도를 Versamax 마이크로플레이트 리더 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 상에서 읽고, Softmax 4.6 소프트웨어 패키지 (Molecular Devices)를 사용하여 데이터를 분석하였다.
- [0558] 결과는 도 10-12에 도시되어 있다. 도 10은 모 제제 AD-45163 및 AD-45165에 대하여 변형된 RNAi 제제가 모 제제와 비교했을 때 유사하거나 또는 보다 강한 RNA 사일런싱 활성을 나타냄을 보여준다. 도 11은 제제 AD-51544 및 AD-51545가 투여량 의존성 사일런싱 활성을 나타내고, 5mg/kg의 투여량에서 상기 제제의 사일런싱 활성이 대

응하는 모 AD-45163의 활성과 유사함을 보여준다. 도 12는 제제 AD-51546 및 AD-51547이 투여량-의존성 사일런싱 활성을 나타냄을 보여준다. 게다가, 5mg/kg의 투여량에서 AD-51546 및 AD-51547의 사일런싱 활성은 대응하는 모 AD-45163의 활성보다 우수했다.

[0559] 실시예 7: 마우스에서 TTR를 타겟팅하는 RNAi 제제의 혈청 및 간 약동학 프로필

[0560] RNAi 제제들 AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547의 약동학적 프로필을 평가하기 위해, PBS 완충액에서 상기 제제들을 C57BL/6마리의 마우스에 단일 IV 볼루스(bolus) 또는 피하(SC) 투여를 사용하여 투여하였다. 제제들의 혈장농도 및 간 농도는 투여후 다양한 시간지점에서 평가하였다.

[0561] 혈장 약동학 파라미터는 하기 표 3 및 4에 나타나 있다. 혈장내 평균잔류시간(MRT)는 IV 투여후 약 0.2시간 및 SC 투여후 약 1시간이었다. 25 mg/kg의 투여량에서, 제제들 AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547은 유사한 혈장 약동학적 특성들을 나타냈다. 상기 각 제제들은 피하 공간으로부터 75% 이상의 생체이용율을 가졌다. 이들의 생체이용율은 30mg/kg의 고투여량에서 투여된 모 제제 AD-45163의 생체이용율보다 우수했다. AD-51544 및 AD-51547의 피하 생체이용율은 약 100%인 반면, AD-51545의 피하 생체이용율은 90%이고, AD-51546의 피하 생체이용율은 76%였다.

[표 3]

마우스에 TTR-GalNAc siRNA 를 SC 투여한 후의 혈장 PK 파라미터 추정값 요약

파라미터	30 mpk AD-45163 (h/c TTR-GalNAc)	25 mpk AD-51544 (h/c TTR-GalNAc)	25 mpk AD-51545 (h/c TTR-GalNAc)	25 mpk AD-51546 (h/c TTR-GalNAc)	25 mpk AD-51547 (h/c TTR-GalNAc)
혈장 Tmax (h)	0.25	1	0.5	1	0.5
혈장 Cmax (μg/mL)	9.6	11.7	10.9	11.7	12.1
혈장 AUC (h*μg/mL)	12.4	21.9	19.9	20.9	25.3
F _{sc} (%)	79	100	90.1	76.0	99.2

[표 4]

25 mg/kg에서 AD-51544, 51545, 51546 또는 51547의 IV 볼루스 또는 SC 투여 후, 마우스에서 혈장 siRNA PK 파라미터

시험 물품	AD-51544		AD-51545		AD-51546		AD-51547	
siRNA 투여량 (mg/kg)	25		25		25		25	
투여 경로	IV	SC	IV	SC	IV	SC	IV	SC
t _{max} (h)	0.083	1	0.083	0.5	0.083	1	0.083	0.5
C _{max} (μg/mL)	96.5 ^a	11.7	108 ^a	10.9	128 ^a	10.9	123 ^a	12.1
AUC _{0-1ast} (h · μg/mL)	21.6	21.9	22.1	19.9	27.5	20.9	25.5	25.3
MRT _{0-1ast} (h)	0.17	1.2	0.16	1.1	0.22	1.4	0.19	1.3
Apparent t _{1/2β} (h) ^b	ND	ND	ND	0.49	ND	1.2	ND	0.56
F _{sc} (%) ^c	-	102	-	90.1	-	76.0	-	99.2

a: IV 투여 후 첫번째 샘플링 시간(5분)의 농도
b: 농도-시간 프로파일의 최종 단계가 잘 정립되지 않음에 따라, IV 투여 후, 4개의 시험 물품들 모두에 대하여 분명한 제거 반감기(t_{1/2β})가 측정될 수 없었으며(ND), 그 결과 t_{1/2β}-관련 PK 변수들(예를 들면, AUC_{0-1ast}, CL 및 V_{ss})이 보고되지 않았다.
c: 25 mg/kg에서 SC 및 IV 투여 후 AUC_{0-1ast}의 백분율로서 계산된 SC 생체이용율

[0566] 상기 결과들은 또한, RNAi 제제 AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547이 IV 볼루스에 의해 투여될 때보다 피하투여될 때 간에서 유사한 또는 높은 농도를 달성했음을 보여주었다. 간 약동학적 파라미터는 하기 표 5 및 6에 나타나 있다. 간의 피크 농도(C_{max}) 및 곡선하면적(AUC_{0-1ast})은 같은 투여량에서 같은 제제의 IV 투여와 비교했을때, 피하 투여후 2~3배 높았다. 간 노출은 AD-51547에 대하여 가장 높았고, AD-51545에 대하여 가장 낮았다. 평균잔류시간(MRT) 및 제거 반감기는 AD-51544 및 AD-51545에 비해 AD-51546 및 AD-51547에 대하여 더 길었다. 피하 투여후, 대략적인 MRT는 AD-51546에 대하여 40시간이고, AD-51547에 대하여 25시간인 반면, AD-51544 및 AD-51545에 대한 MRT는 더 낮았다(약 6-9시간). AD-51546 및 AD-51547의 제거 반감기(41-53

시간)는 AD-51544 및 AD-51545의 제거 반감기(6-10시간)보다 더 높았다.

[표 5]

마우스에서 TTR-GalNAc siRNA를 SC 투여한 후의 간 PK 파라미터 추정값 요약

파라미터	30 mpk AD-45163 (h/c TTR-GalNAc)	25 mpk AD-51544 (h/c TTR-GalNAc)	25 mpk AD-51545 (h/c TTR-GalNAc)	25 mpk AD-51546 (h/c TTR-GalNAc)	25 mpk AD-51547 (h/c TTR-GalNAc)
간 Tmax (h)	8	4	4	2	8
간 Cmax (μg/g)	313	126	80	117	174
간 AUC (h*μg/g)	4519	1092	763	2131	4583

[표 6]

25 mg/kg에서 AD-51544, AD-51545, AD-51546 또는 51547의 IV 볼루스 또는 SC 투여 후의 마우스에서 간 siRNA PK 파라미터

시험 물품	AD-51544		AD-51545		AD-51546		AD-51547	
siRNA 투여량 (mg/kg)	25		25		25		25	
투여 경로	IV	SC	IV	SC	IV	SC	IV	SC
t _{max} (h)	1	4	1	4	4	2	2	8
C _{max} (μg/g)	67.9	126	37.0	80.5	35.3	117	73.8	174
AUC _{0-last} (h·μg/g)	632	1092	324	763	984	2131	1429	4583
MRT _{0-last} (h)	8.7	6.5	5.9	8.5	45.7	40.2	29.4	25.3
분명한 t _{1/2β} (h)	8.1	8.2	5.7	10.0	51.1	45.3	41.1	52.7

실시예 8: 원숭이 혈청내 RNAi 제제의 시험관내 안정성

RNAi 제제 AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547의 혈청 안정성을 원숭이에서도 평가하였다. 결과는 AD-51544, AD-51545, 및 AD-51547의 안티센스 및 센스 가닥들이 약 24시간동안 혈청 안정성을 나타냄을 입증하였다 (데이터는 나타내지 않음).

실시예 9: RNAi 제제는 비-사람 영장류에서 TTR 단백질의 지속적인 억제를 생성함

RNAi 제제들 AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547의 RNA 사일런싱 활성은 5회의 5 mg/kg 투여량(5일간 각 1일에 1투여량) 또는 단일 25mg/kg 투여량의 피하 투여후, 사이노몰로거스 원숭이의 혈청내 TTR 단백질의 억제를 측정함으로써 평가하였다. 혈청내 사전-투여 TTR 단백질 수준은 첫 투여하기 전 11일 전 수준들, 첫 투여하기 전 7일 전 수준들, 및 첫 투여하기 전 1일 전 수준들을 평균냄으로써 평가하였다. TTR 단백질의 후-투여 혈청 수준은 최종 투여후 1일(즉, 5x5 mg/kg 그룹에서 연구일 5 및 1x25 mg/kg 그룹에서 연구일 1)에 시작하여, 마지막 투여후 49일까지(즉, 5x5 mg/kg 그룹에서 연구일 53 및 1x25 mg/kg 그룹에서 연구일 49), 혈청내 수준을 측정함으로써 평가되었다. 도 13을 참조한다.

TTR 단백질 수준은 실시예 6에 설명된 바대로 평가하였다. 결과는 도 14 및 7 및 8에 도시되어 있다.

약 50% 이하의 TTR 단백질의 최대 억제는 AD-45163, AD-51544, AD-51546, 및 AD-51547의 25 mg/kg을 받은 그룹에서 달성되었다(표 8 참조). 약 70%의 TTR 단백질의 더 큰 최대 억제는 AD-45163, AD-51544, AD-51546, 및 AD-51547의 5x5 mg/kg을 받은 그룹에서 달성되었다(표 7 참조). 제제 AD-51545는 양 투여 프로토콜에서 더 적은 억제도를 생성하였다. 1x25 mg/kg 및 5x5 mg/kg 양 프로토콜에서, AD-51546 및 AD-51547의 최종 투여후 49일까지 약 20% 또는 그 이상의 상당한 억제가 지속되었다. 일반적으로, 1x25 mg/kg 프로토콜에서보다 5x5 mg/kg 프로토콜에서 더 양호한 억제가 달성되었다.

[0577] [표 7]

시노몰구스 원숭이내 사전-투여량에 대한 프랙션 혈청 트랜스티레틴(5일 동안 매일 5 mg/kg)

	D-1 1	D-7	D-1	D5	D7	D9	D11	D14	D18	D22	D26	D32	D39	D46	D53
AD-45163	0.98	0.99	1.03	0.71	0.52	0.40	0.34	0.27	0.31	0.39	0.48	0.64	0.68	0.81	0.88
AD-51544	1.02	0.99	0.99	0.60	0.47	0.37	0.35	0.39	0.48	0.58	0.66	0.74	0.83	0.91	0.92
AD-51545	1.03	0.97	1.00	0.73	0.65	0.63	0.69	0.68	0.78	0.87	0.97	1.00	1.03	1.06	1.09
AD-51546	1.01	0.97	1.02	0.59	0.42	0.35	0.30	0.32	0.43	0.58	0.66	0.77	0.92	0.93	0.97
AD-51547	0.99	0.99	1.02	0.74	0.54	0.41	0.34	0.34	0.39	0.49	0.51	0.53	0.65	0.70	0.77

[0578]

[0579] [표 8]

시노몰구스 원숭이내 사전-투여량에 대한 프랙션 혈청 트랜스티레틴(25 mg/kg)

	D-1 1	D-7	D-1	D1	D3	D5	D7	D10	D14	D18	D22	D28	D35	D42	D49
AD-45163	1.04	1.01	0.95	0.99	0.84	0.67	0.57	0.44	0.45	0.51	0.58	0.66	0.72	0.78	0.85
AD-51544	1.01	1.04	0.95	0.92	0.69	0.57	0.49	0.48	0.56	0.65	0.69	0.77	0.83	0.87	0.94
AD-51545	0.98	1.02	0.99	0.87	0.77	0.69	0.71	0.72	0.84	0.90	0.92	0.99	1.00	1.00	1.00
AD-51546	1.04	1.03	0.93	0.89	0.71	0.62	0.53	0.50	0.55	0.70	0.70	0.69	0.72	0.79	0.84
AD-51547	0.96	1.03	1.01	1.19	0.90	0.70	0.54	0.48	0.50	0.50	0.52	0.58	0.62	0.70	0.72

[0580]

[0581] 실시예 10: TTR을 타겟팅하는 RNAi 제제의 내성

[0582] 전혈분석에서 사이토킨 평가

[0583] TTR을 타겟팅하는 RNAi 제제들(AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547 포함)의 내성을 평가하기 위해, 3개의 사람 도너로부터의 혈액을 사용하여 전혈분석법으로 각 제제를 시험하였다. 제제들은 300nM DOTAP 감염되거나 또는 감염없는 1 μ M 제제(자유 siRNA)이었다. 하기 사이토킨/케모킨들에 대하여 2배 미만의 변화가 있었다: G-CSF, IFN- γ , IL-10, IL-12 (p70), IL1 β , IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF α . (결과는 도시되지 않음).

[0584] 생체내 평가

[0585] 생체내 내성을 평가하기 위해, RNAi 제제를 125 mg/kg의 투여량으로 CD1 마우스에 피하주사하였다. AD-45163을 피하주사한 후, 2, 4, 6, 24, 또는 48시간에 사이토킨 유도가 관찰되지 않았다. AD-51544, AD-51545, AD-51546, 또는 AD-51547을 피하주사한 후, 6 또는 24시간에 상당한 사이토킨 유도가 관찰되지 않았다.

[0586] 생체내 내성을 추가로 평가하기 위해, 여러 RNAi 제제들(AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547 포함)을 비-사람 영장류(시노몰구스 원숭이)에, 부위당 1-2ml의 투여량으로 5 및 25mg 피하주사하여 시험하였다. 주사부위에서 홍반 또는 부종이 관찰되지 않았다.

[0587] 단일 SC 투여 쥐 내성 연구

[0588] 독성을 평가하기 위해, 쥐에 100, 250, 500, 또는 750 mg/kg의 AD-45163의 단일 피하투여량을 주사했다(표 9 참조). 하기 평가들을 실시하였다: 독성의 임상증상, 체중, 혈액학, 임상화학 및 응고, 기관 중량(간 & 비장);

전체 평가 및 미세 평가(신장, 간, 폐, 림프절, 비장, 고환, 흉선, 대동맥, 심장, 창자(소장 및 대장).

[표 9]

단일 SC 투여량 쥐 내성 연구: 스프라그 달리 쥐에서 100, 250, 500 및 750 mg/kg의 AD-45163

그룹	투여량 수 준 (mg/kg)	투여량 용량 (ml/kg)	경로 & 요법	수컷 스프라그 달리 쥐 마리수	부검일
PBS	0	10	SC 주사 Day 1 (2 부위)	7/그룹 (5 Tox 동물들, 2 TK 동물들)	Day 4
AD-45163 부모	100				
	250				
	500				
	750				

결과들은 독성의 어떠한 시험 물품-관련 임상 증상, 체중에 미치는 효과, 기관 중량 또는 임상 화학을 나타내지 않았다. 심장, 신장, 고환, 비장, 간 및 흉선에서 어떠한 조직병리학도 관찰되지 않았다. 750 mg/kg에서 WBC에 있어서, 어떠한 부작용도 없고, 약간의 시험 물품-관련 증가(↑68%, 주로 NEUT 및 MONO 증가에 기인함)가 있었다. 이러한 결과들은 750 mg/kg 이하의 단일-투여량이 쥐에서 잘 관용됨을 보여준다.

쥐의 반복된 피하 투여 내성

AD-45163의 반복된 피하 투여의 내성을 평가하기 위해, 300 mg/kg의 매일 피하 투여를 5일간 제공하고, 6일째에 부검을 수행하였다. 연구 디자인은 표 10에 나타나 있다.

[표 10]

쥐의 5일 반복 투여량 내성 연구

그룹	투여량 수 준 (mg/kg)	농도(mg/mL)	Tox 동물 수	Nx Day 6
PBS	0	0	2M, 2F	2M, 2F
AD-45163	300	150	2M, 2F	2M, 2F

하기 결과 변수들을 평가하였다: 임상 증상, 체중, 혈액학, 임상화학 및 응고, 기관 중량, 전체 및 미세 평가(간, 비장, 신장, 심장, GI 관 및 제1 및 최종 주사부위). 결과는 어떠한 시험 물품-관련 임상 증상, 체중 또는 기관 중량 효과 및, 임상 혈액학 또는 화학에서 어떠한 시험 물품-관련 발견들도 나타내지 않았다. 6일째 활성화 일부 트롬보플라스틴 시간(APTT)의 가능한 약간의 연장(20.4 vs. 17.4초)이 있었다. 조직병리학은 간, 비장, 심장 및 위장관에서 어떠한 시험 물품-관련 발견을 보여주지 않았다. 신장에서, 세뇨관 상피의 최소 내지 약간의 비대(부작용없음)가 관찰되었다. 최종 주사부위에서, 최소의 다초점 단핵성 여과가 있었으며, 부작용은 없었다. 이러한 결과들은 5회의 매일 300 mg/kg 투여량의 모 RNAi 제제 AD-45163이 쥐에서 잘 관용됨을 보여준다.

실시예 11: RNAi 제제는 비-사람 영양류에서 TTR 단백질의 지속된 억제를 생성한다.

RNAi 제제 AD-51547의 RNA 사일런싱 활성은 RNAi 제제의 "로딩 단계"의 피하 투여후 사이노몰로거스 원숭이의 혈청내 TTR 단백질의 억제를 측정함으로써 평가하였다: 2.5 mg/kg, 5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 매일 투여량 5회(5일동안 각 1일에 1회 투여) 후, RNAi 제제의 "유지 단계": 4주동안 매주 2.5 mg/kg, 5 mg/kg 또는 10 mg/kg 투여. 혈청내 사전-투여량 TTR 단백질 수준은 첫번째 투여 11일전, 첫번째 투여 7일전, 및 첫번째 투여 1일 전의 수준들을 평균내어 평가하였다. TTR 단백질의 후-투여 혈청 수준은 로딩 단계후 1일에 사전-투여 시작에 대한 혈청내 수준을 측정함으로써 유지단계의 마지막 투여후 40일까지 평가하였다(즉, 연구일 70일).

TTR 단백질 수준은 실시예 6에 설명된대로 평가하였다. 결과는 도 15에 도시되어 있다.

약 80% 이하의 TTR 단백질의 최대 억제가 2.5 mg/kg, 5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 AD-51547을 주사한 모든 그룹에서 달성되었다. 약 14일째까지 모든 그룹에서 최악의 낙다운(Nadir knockdown)이 달성되었으며, 그 억제는 2.5 mg/kg, 5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 AD-51547을 매주 투여량 유지함으로써 최악의 낙다운에서 지속되었다. TTR의 수준은 5 및 2.5 mg/kg 투여수준을 위해, 최종 유지투여량을 투여한 후 40일 이상 기준선으로 복귀하지 않았다.

평가:

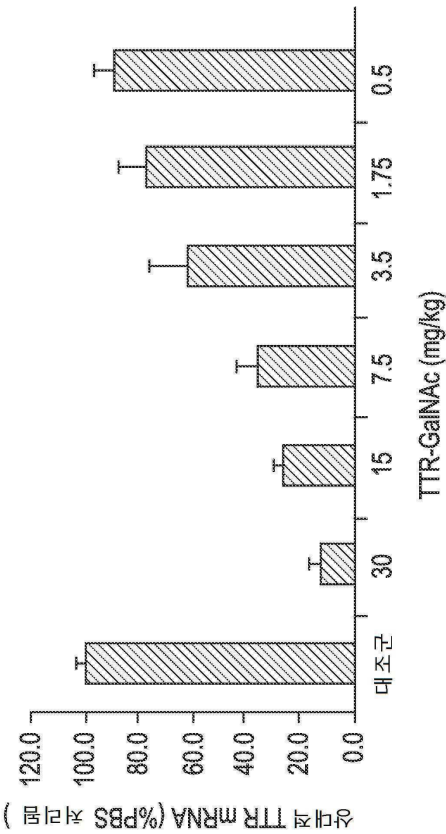
당 분야에 기술을 가진 자들은 일정한 실험, 특정 실시형태에 대한 많은 균등물 및 본 명세서에 설명된 방법들만을 사용하여 인식 또는 확인할 수 있을 것이다. 상기 균등물은 하기 특허청구범위의 범주에 의해 포함되는 것

으로 간주된다.

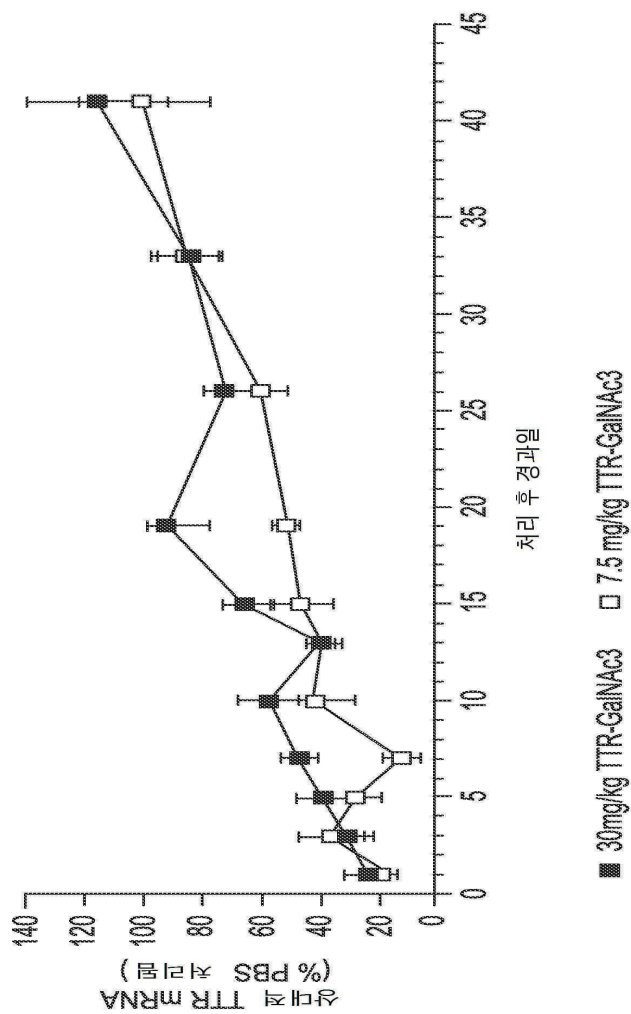
[0603]

도면

도면1



도면2



도면3

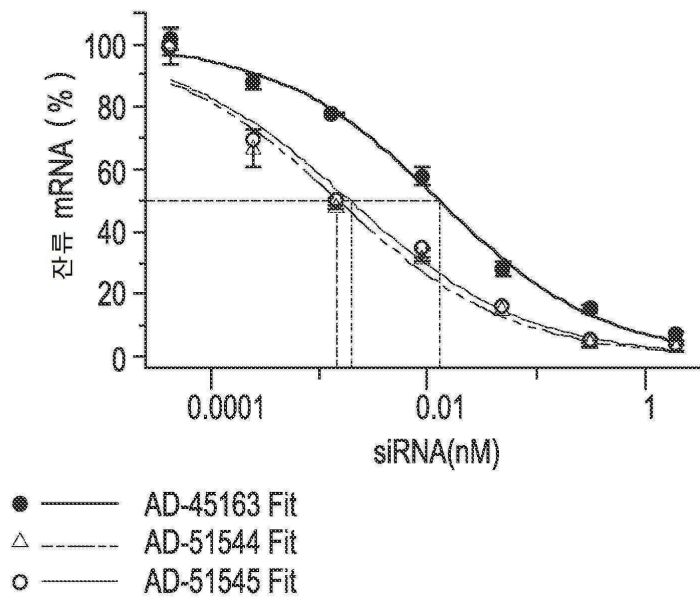
사람 TTR mRNA 서열 (SEQ ID NO: 1), Gen Bank Accession No.: M10605,
GI: 189583

```

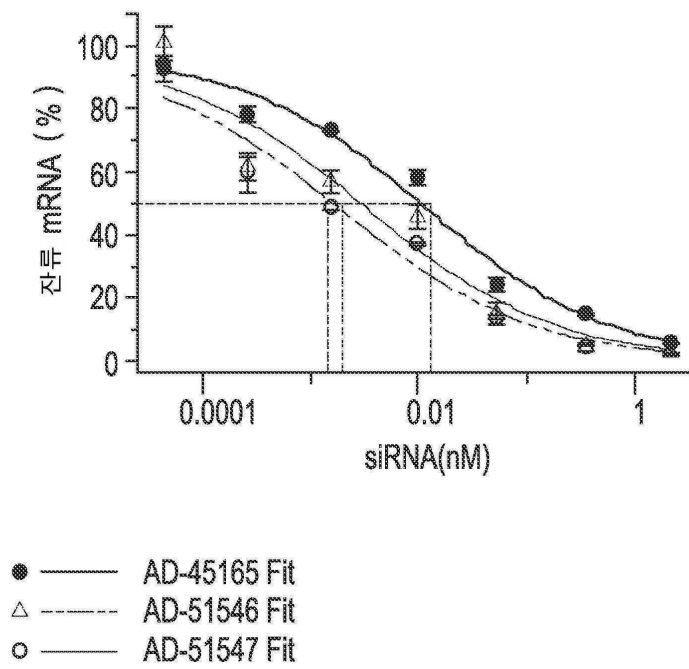
1  cagaagtcca ctattcttg gcaggatggc ttctcatggt ctgctctctc tctgccttgc
61  tggactggta tttgtgtctg aggctggccc tacgggcacc ggtgaatcca agtgtctctt
121 gatggtcaaa gttctagatg ctgtccgagg cagtcctgcc atcaatgtgg ccgtgcatgt
181 gttcagaaag gctgctgatg acacctggga gccatttgcc tctgggaaaa ccagtgaagt
241 tggagagctg catgggctca caactgagga ggaatttgta gaaggatat acaaagtgga
301 aatagacacc aaatttact ggaaggcact tggcatctcc ccattccatg agcatgcaga
361 ggtggtattc acagccaacg actccggccc ccgccgctac accattgccg ccctgctgag
421 cccctactcc tattccacca cggctgtcgt caccaatccc aaggaatgag ggacttctcc
481 tccagtggac ctgaaggacg agggatggga tttcatgtaa ccaagagtat tccattttta
541 ctaaagcagt gttttcacct catatgctat gttagaagtc caggcagaga caataaaaaa
601 ttctgtgaa aggc

```

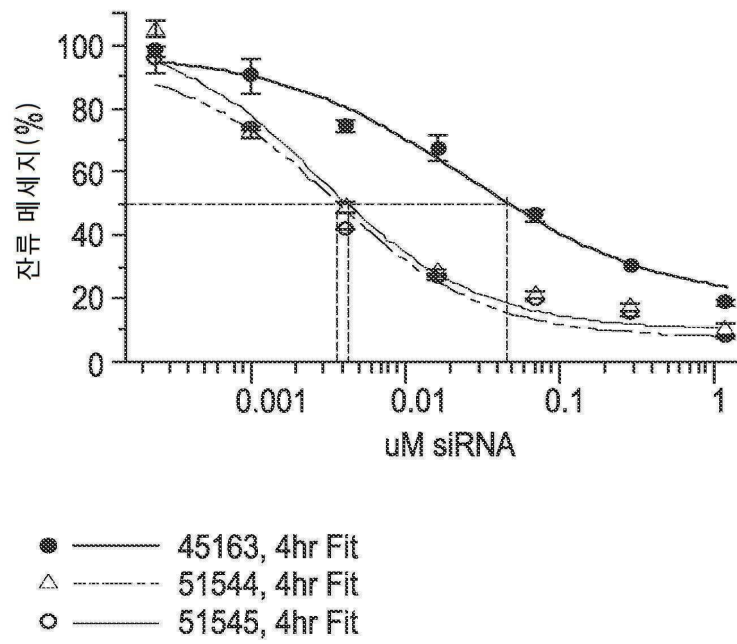
도면4



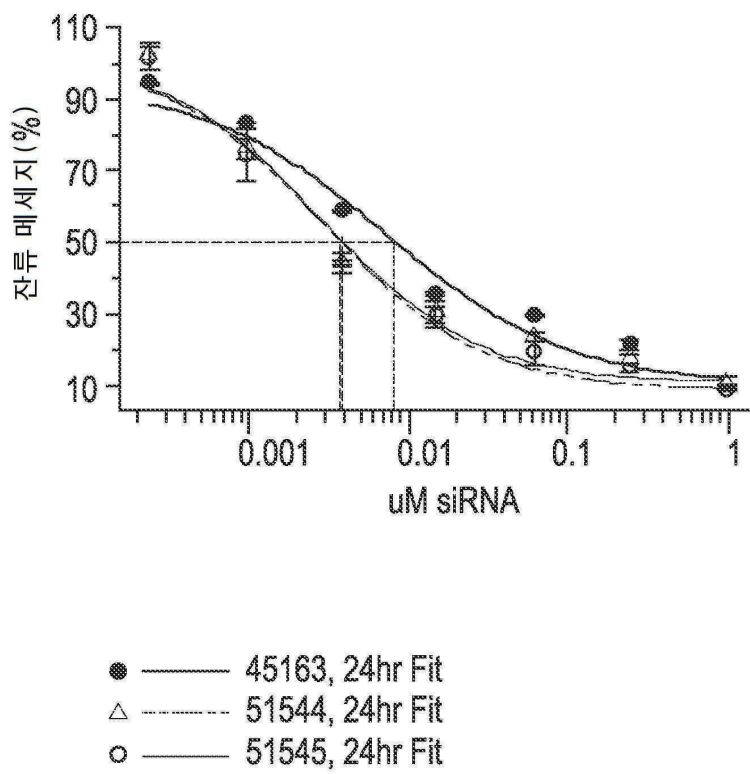
도면5



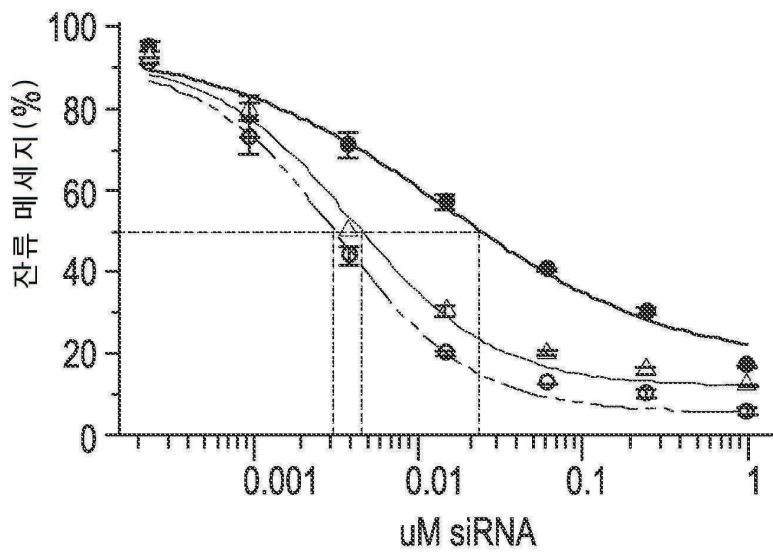
도면6



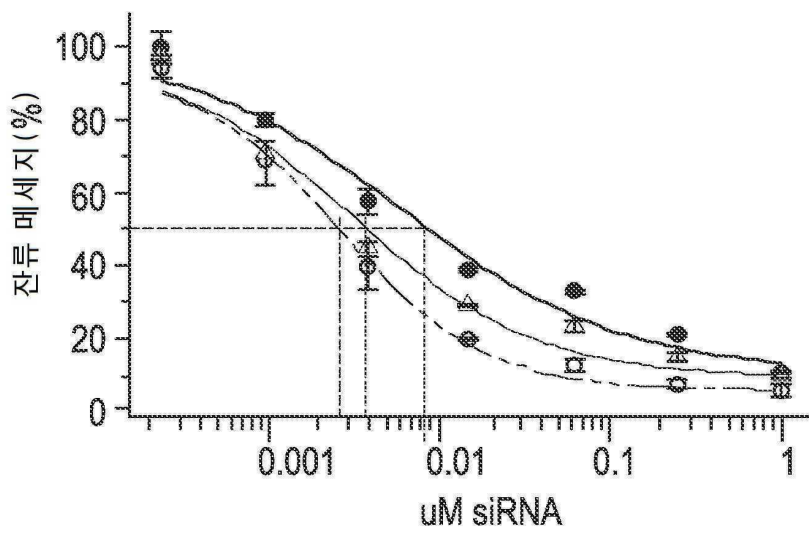
도면7



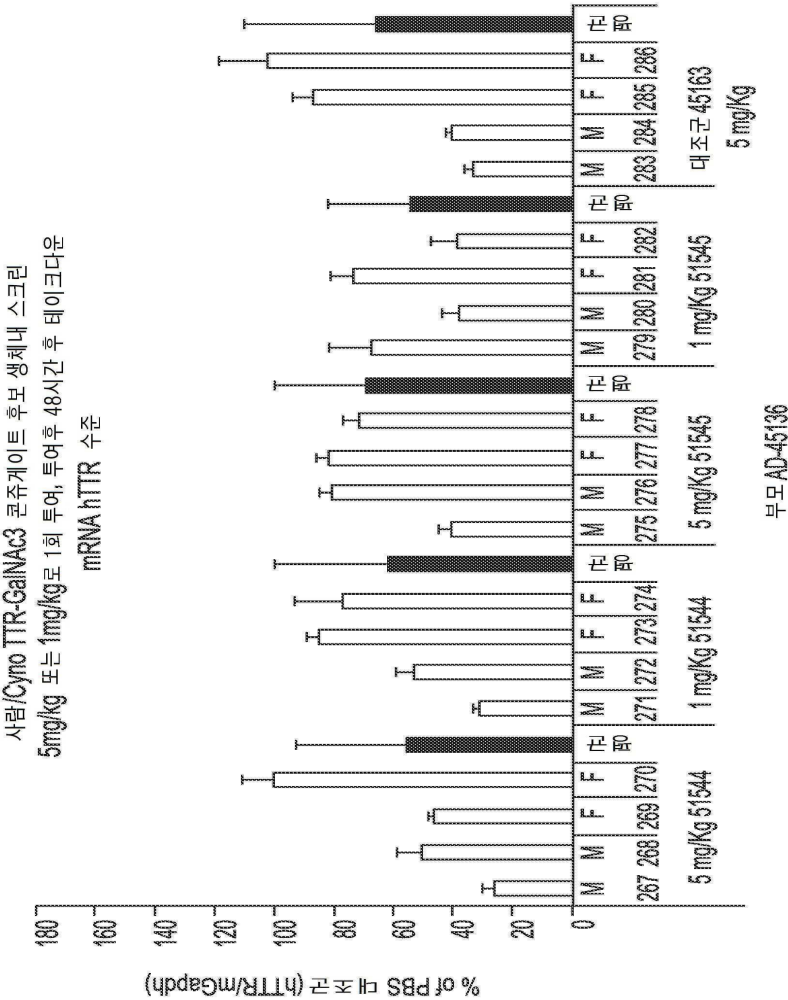
도면8



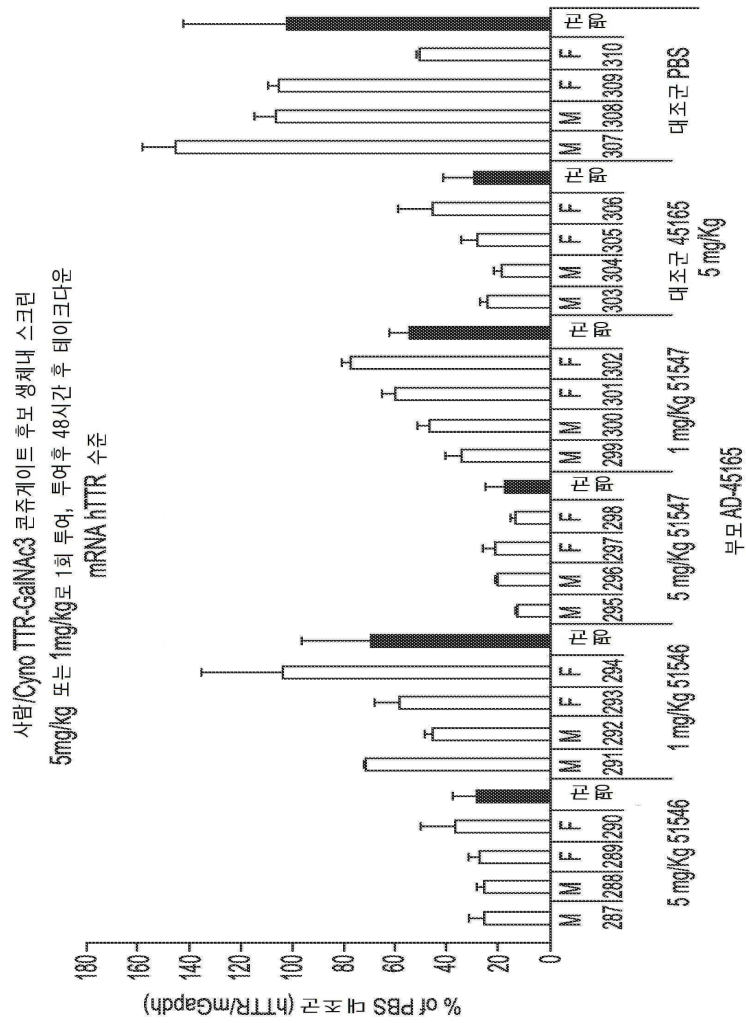
도면9



도면10a

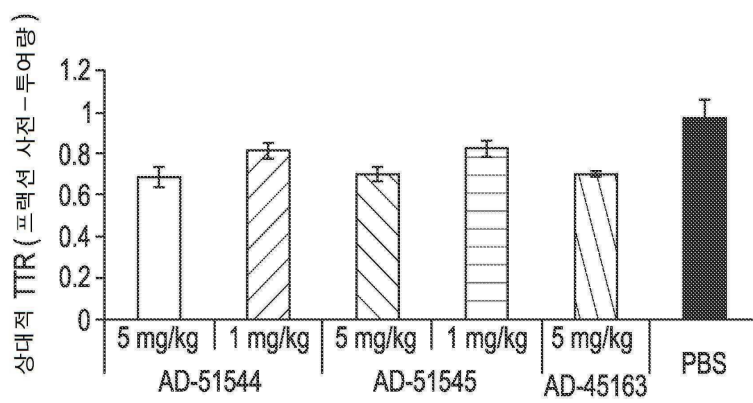


도면10b

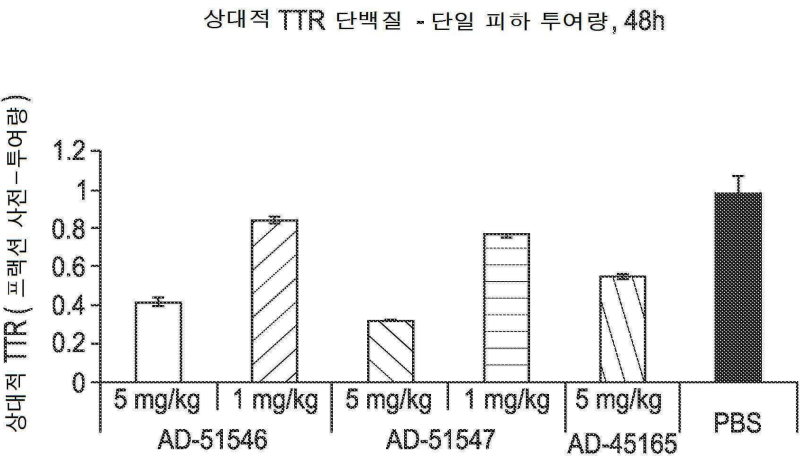


도면11

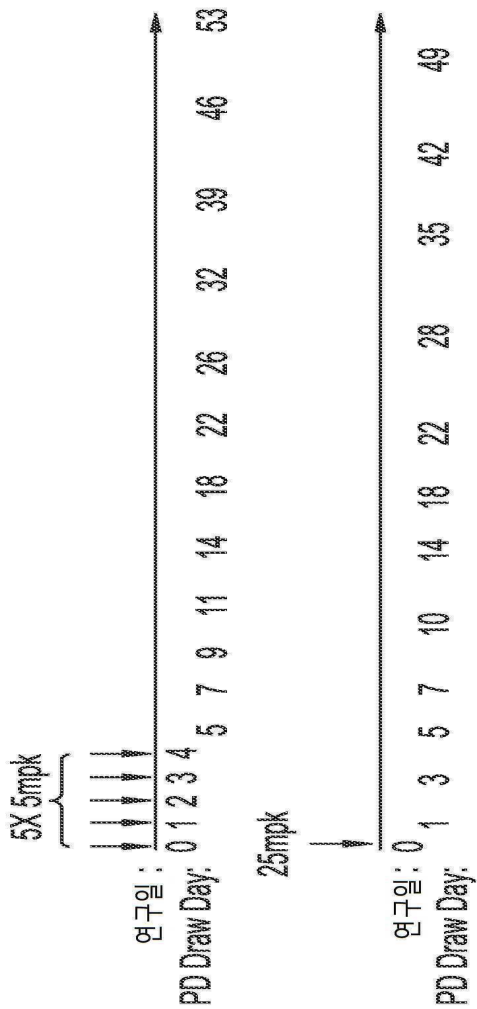
상대적 TTR 단백질 - 단일 피하 투여량, 48h



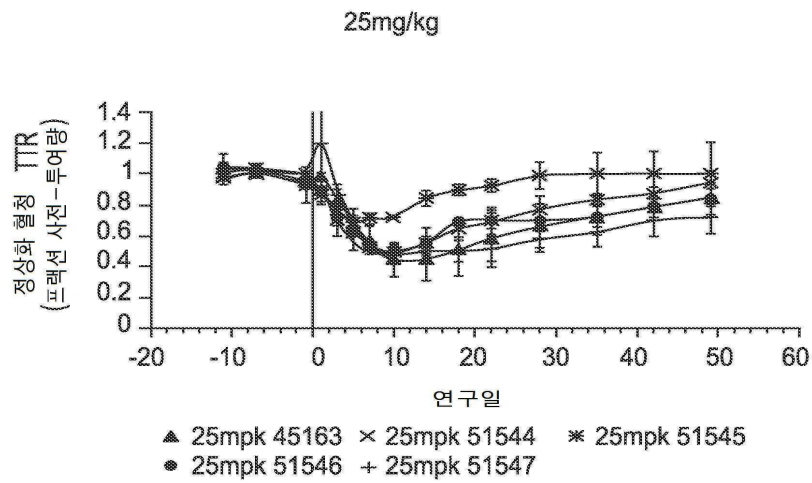
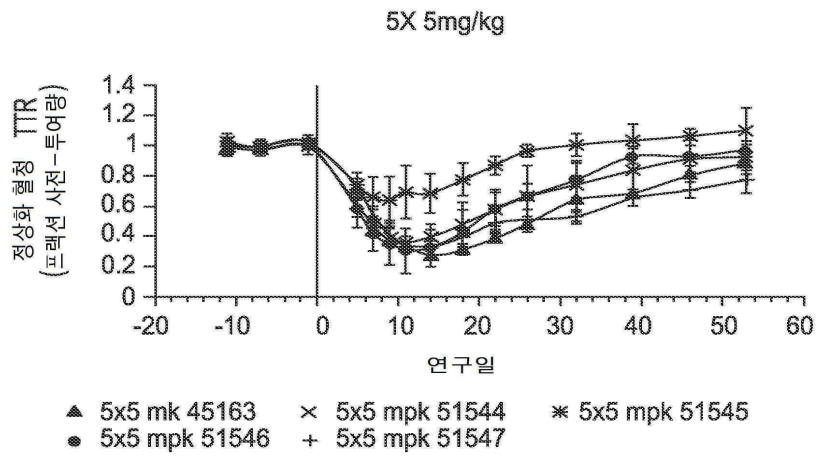
도면12



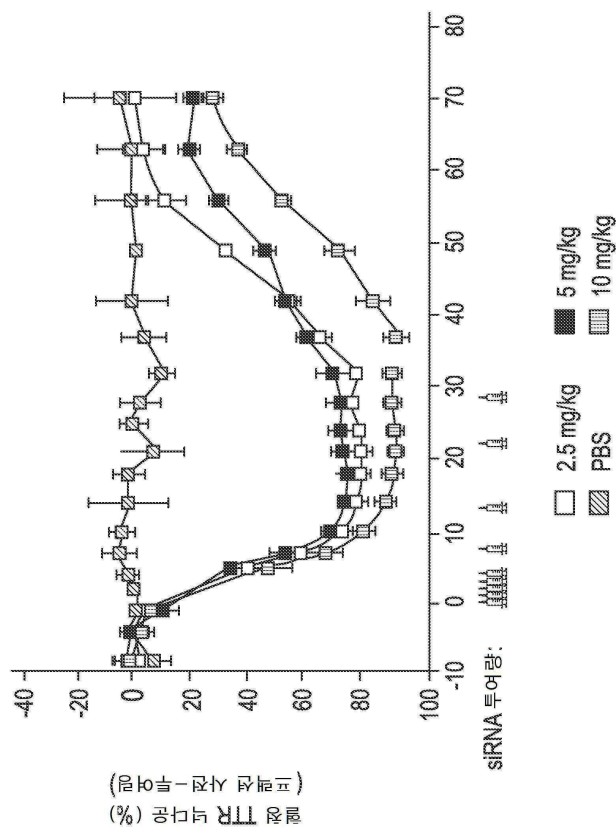
도면13



도면14



도면15



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.
- <120> RNAi AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES
- <130> 121301-00120
- <150> US 61/561,710
- <151> 2011-11-18
- <150> US 61/615,618
- <151> 2012-03-26
- <150> US 61/680,098
- <151> 2012-08-06
- <160> 2217
- <170> KopatentIn 1.71
- <210> 1
- <211> 614
- <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

cagaagtcca ctcatctctg gcaggatggc ttctcatcgt ctgctcctcc tctgccttgc 60

tggactggta ttigtgtctg aggcctggccc tacgggcacc ggtgaatcca agtgcctctt 120

gatgggtcaaa gttctagatg ctgtccgagg cagtcctgcc atcaatgtgg ccgtgcatgt 180

gttcagaaag gctgctgatg acacctggga gccatttgcc tctgggaaaa ccagtgagtc 240

tggagagctg catgggctca caactgagga ggaatttgta gaaggatat acaaagtga 300

aatagacacc aaatcttact ggaaggcact tggcatctcc ccattccatg agcatgcaga 360

ggtgggtattc acagccaacg actccggccc ccgccgtac accattgccg cctgctgag 420

cccctactcc tattccacca cggctgtcgt caccaatccc aaggaatgag ggacttctcc 480

tccagtggac ctgaaggacg agggatggga ttctcatgtaa ccaagagtat tccattttta 540

ctaaagcagt gttttcacct catatgctat gttagaagtc caggcagaga caataaaaca 600

ttctgtgaa aggc 614

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 2

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 3

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 3

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Exemplary

hydrophobic membrane translocation peptide

<400> 4

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

1 5 10 15

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: RFGF

analogue peptide

<400> 5

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 6

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

1 5 10

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 7

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

1 5 10 15

<210> 8

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 8

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 9

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 9

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 10

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 10

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 11

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 11

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 12

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 12

guaaccaaga guauuccaut t 21

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 13

auggaauacu cuugguuact t 21

<210> 14

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 15

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 16

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 17

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 18

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 19

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 20

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 21

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 22

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

auguaaccca gaguauucca u 21

<210> 23

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 24
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 25
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 25
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 26
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 26
auguaaccaa gaguauacga u 21
<210> 27
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 27
ugggauuuca uguaaccaag a 21
<210> 28
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 28

ugggauuua uuaaccaag a

21

<210> 29

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 29

auguaacaa gagauuucca u

21

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 30

ugggauuua uuaaccaag a

21

<210> 31

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 31

auguaacaa gagauuacga u

21

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 33

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 33

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 34

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 35

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

ugggauuuga uguaaccaag a 21

<210> 36

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 37

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 38

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 39

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 40

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 40

tgggatuuca ugtaaccaag a 21

<210> 41

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 42

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

ugggauuucca uguaaccaag a 21

<210> 43

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

ugggauuucca uguaaccaag a 21

<210> 44

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

ugggauuuc a uuaaccaag a 21

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

ugggauuuc a uuaaccaag a 21

<210> 46

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 46

atguaaccaa gtagtaacca t 21

<210> 47

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 47

atgtaaccaa gagtatucca u	21
<210> 48	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 48	
ugggauuuca uguaaccaag a	21
<210> 49	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 49	
auguaaccaa gaguaaucca u	21
<210> 50	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 50	
auguaaccaa gaguaaucca u	21
<210> 51	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 51	
ugggauuuca uguaaccaag a	21

<210> 52

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 52

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 53

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 54

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 54

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 55

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 55

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 56

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 57

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 58

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 59

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

ugggauuuc a uguaaccaag a 21

<210> 61

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 63

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

auguaaccaa gaggauucca u 21

<210> 64

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 64

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 65

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 65

ugggauuuga uguaaccaag a 21

<210> 66

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 66

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 67

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 67

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 68

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 68
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 69
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 69
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 70
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 70
auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 71
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 71
auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 72

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 72

auguaaccaa gagtauucca u 21

<210> 73

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 73

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 74

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 75

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 76
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 76
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 77
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 77
 auguaaccaa gagtatucca u 21
 <210> 78
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 78
 atguaaccaa gagtatucca t 21
 <210> 79
 <211> 21
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 79

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 80

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 80

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 81

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 81

atguaaccga gagtauucca u 21

<210> 82

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 82
auguaaccaa gagtauucca u 21
<210> 83
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 83
auguaaccaa gagtatucca u 21
<210> 84
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 84
auguaaccaa gaguatucca u 21
<210> 85
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 85

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 86

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 86

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 87

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

auguaaccca gaguauucca u 21

<210> 88

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 89

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89
 ugggauuuca uguaaccaag a 21
 <210> 90
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 90
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 91
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 91
 auguaaccaa gagtatucca u 21
 <210> 92
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 92
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 93
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 93

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 94

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 94

auguaaccaa gaguattcca u 21

<210> 95

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 95

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 96

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 96

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 97

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 97

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 98

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 98

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 99

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 99

auguaaccaa gaguauucca t 21

<210> 100

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 100

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 101

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 102

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 103

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 106

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 109

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 109
auguaaccaa gatatucca u 21

<210> 110
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 110
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 111
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 111
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 112
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 112
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 113
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 113

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 114

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 114

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 115

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 115

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 116

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 116

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 117

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 117
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 118
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 118
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 119
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 119
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 120
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 120
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 121
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 121

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 122

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 122

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 123

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 123

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 124

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 124

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 125

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 125
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 126
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 126
 auguaaccaa gagtatucca u 21
 <210> 127
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 127
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 128
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 128
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 129
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 129

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 130

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 130

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 131

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 131

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 132

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 132

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 133

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 133

auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 134	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 134	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 135	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 135	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 136	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 136	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 137	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 137	
auguaaccaa gaguauucca u	21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 138

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 139

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 139

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 140

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 141

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 141

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 142

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 142

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 143

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 144

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 145

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 146

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 147

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 148

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 149

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 150

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 151

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 152

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 153

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 154
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 155
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 156
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 157
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 157
auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 158
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 158

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 159

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 160

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 161

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 162
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 163
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 163
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 164
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 164
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 165
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 165
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 166
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 166

auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 167	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 167	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 168	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 168	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 169	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 169	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 170	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 170	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 171	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 172

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 173

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 173

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 174

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 176

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 178

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 179

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 180

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 181

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 182

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 183

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 183
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 184
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 184
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 185
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 185
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 186
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 186
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 187
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 187

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 188

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 188

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 189

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 190

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 191

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 191

auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 192	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 192	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 193	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 193	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 194	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 194	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 195	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 195	
auguaaccaa gaguauucca u	21

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

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

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

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

<210> 200

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 200
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 201
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 201
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 202
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 202
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 203
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 203
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 204
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 205

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 206

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 207

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 208

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 208

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 209

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 210

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 210

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 211

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 211

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 212

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 212

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 213

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 213

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 214

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 215

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 215

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 216
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 217
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 217
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 218
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 218
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 219
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 219
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 220
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 220

auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 221	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 221	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 222	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 222	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 223	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 223	
auguaaccaa gagtattcca u	21
<210> 224	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 224	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 225	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 225	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 226	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 226	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 227	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 227	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 228	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 228	
auguaaccaa gaguauucca u	21

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 229

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 230

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 230

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 231

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 231

auguaaccaa gaguautcca u

21

<210> 232

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 232

auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 233	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 233	
auguaaccaa gaguattcca u	21
<210> 234	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 234	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 235	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 235	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 236	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 236
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 237
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 237
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 238
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 238
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 239
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 239
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 240
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 240

auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 241	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 241	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 242	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 242	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 243	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 243	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 244	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 244	
auguaaccaa gaguauucca u	21

<210> 245
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 245
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 246
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 246
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 247
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 247
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 248
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 248
 auguaaccaa gaguauucca u 21
 <210> 249
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 249

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 250

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 250

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 251

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 251

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 252

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 252

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 253

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 254

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 255

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 255

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 256

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 256

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 257

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 257
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 258
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 258
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 259
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 259
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 260
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 260
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 261
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 261

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 262

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 262

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 263

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 263

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 264

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 264

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 265

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 265

auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 266	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 266	
aacaauguuc uugcucuaua a	21
<210> 267	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 267	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 268	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 268	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 269	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	

<400> 269

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 270

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 270

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 271

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 271

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 272

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 272

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 273

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 273
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 274
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 274
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 275
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 275
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 276
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 276
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 277
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 277
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 278
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 278
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 279
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 279
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 280
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 280
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 281
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 281

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 282

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 282

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 283

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 283

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 284

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 284

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 285

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 285
aacauguuc uugcucuaua a 21
<210> 286
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 286
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 287
<211>
21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 287
caguguucuu gcucuauaat t 21
<210> 288
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 288
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 289
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 289

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 290

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 290

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 291

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 292

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 293

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 293

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 294

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 294

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 295

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 295

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 296

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 296

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 297

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 297

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 298

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 298

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 299

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 299

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 300

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 300

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 301

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 302

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 302

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 303

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 304

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 304

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 305

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 305

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 306

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 307

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 307

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 308

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 309

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 310

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 311

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 311

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 312

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 312

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 313

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 313
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 314
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 314
aacagtguuc tugctcuata a 21
<210> 315
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 315
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 316
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 316
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 317
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 317

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 318

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 318

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 319

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 319

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 320

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 320

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 321

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 321
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 322
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 322
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 323
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 323
aacagugtuc ttgctcuata a 21

<210> 324
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 324
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 325

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 325

aacaguguuc utgcucuaua a 21

<210> 326

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 326

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 327

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 327

aacaguguuc utgcucuaua a 21

<210> 328

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 328
aacaaguuc utgcucuaua a 21

<210> 329
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

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

<400> 329
aacaaguuc uugcucuata a 21

<210> 330
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

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

<400> 330
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 331
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 331

aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 332	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 332	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 333	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 333	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 334	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 334	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 335	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 335	
aacaguguuc uugcucuaua a	21

<210> 336
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 336
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 337
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 337
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 338
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 338
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 339
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 339
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 340

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 340

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 341

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 342

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 342

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 343

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 344

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 344

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 345

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 345

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 346

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 346

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 347

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 347

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 348

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 348
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 349
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 349
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 350
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 350
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 351
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 351
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 352
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 352

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 353

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 353

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 354

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 354

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 355

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 355

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 356

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 356
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 357
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 357
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 358
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 358
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 359
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 359
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 360
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 360

aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 361	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 361	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 362	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 362	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 363	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 363	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 364	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 364	
aacaguguuc uugcucuaua a	21

<210> 365

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 365

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 366

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 366

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 367

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 367

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 368

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 368

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 369

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 369

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 370

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 370

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 371

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 371

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 372

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 372

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 373

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 374

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 374

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 375

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 375

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 376

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 376

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 377

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 377

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 378

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 378

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 379

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 379

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 380

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 380

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 381

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 381
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 382
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 382
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 383
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 383
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 384
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 384
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 385
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 385

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 386

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 386

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 387

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 388

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 388

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 389
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 390
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 390
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 391
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 391
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 392
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 392
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 393
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 393

aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 394	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 394	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 395	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 395	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 396	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 396	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 397	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 397	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 398	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 398

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 399

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 399

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 400

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 400

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 401

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 401

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 402

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 402

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 403

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 403

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 404

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 404

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 405

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 405

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 406

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 406
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 407
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 407
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 408
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 408
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 409
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 409
 aacaguguuc tugctctata a 21

<210> 410
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 410
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 411
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 411
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 412
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 412
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 413
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 413
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 414

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 415

aacauguuc uugcactaua a 21

<210> 416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 416

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 417

aacagugutc uugcuctaua a	21
<210> 418	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 418	
aacauguuc uugcactaua a	21
<210> 419	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<400> 419	
aacauguuc uugcacuaua a	21
<210> 420	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 420	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 421	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 421

aacauguuc uugcacuata a

21

<210> 422

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 422

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 423

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 423

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 424

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 424

aacauguuc uugcacuata a

21

<210> 425

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 425

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 426

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 426

aacauguuc uugcactata a 21

<210> 427

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 427

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 428

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 428
aacauguuc uugcactata a 21
<210> 429
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 429
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 430
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 430
aacagugtuc utgcucuaua a 21
<210> 431
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 431
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 432
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 432

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 433

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 433

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 434

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 434

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 435

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 435

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 436

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 436	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 437	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 437	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 438	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 438	
gacuucuccu ccaguggacc u	21
<210> 439	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 439	
gacuucuccu ccaguggacc u	21
<210> 440	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 440	
acuucuccuc caguggaccu g	21

<210> 441	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 441	
acuucuccuc caguggaccu g	21
<210> 442	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 442	
cuucuccucc aguggaccug a	21
<210> 443	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 443	
cuucuccucc aguggaccug a	21
<210> 444	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 444	
uucuccucca guggaccuga a	21
<210> 445	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 445

uucuccucca guggaccuga a 21

<210> 446

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 446

ucuccuccag uggaccugaa g 21

<210> 447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 447

ucuccuccag uggaccugaa g 21

<210> 448

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 448

cuccuccagu ggaccugaag g 21

<210> 449

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 449

cuccuccagu ggaccugaag g 21

<210> 450

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 450

uccuccagug gaccugaagg a 21

<210> 451

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 451

uccuccagug gaccugaagg a 21

<210> 452

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 452

ccuccagugg accugaagga c 21

<210> 453

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 453

ccuccagugg accugaagga c 21

<210> 454

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 454

cuccagugga ccugaaggac g 21

<210> 455

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 455

cuccagugga ccugaaggac g 21

<210> 456

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 456

uccaguggac cugaaggacg a 21

<210> 457

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 457

uccaguggac cugaaggacg a

21

<210> 458

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 458

ccaguggacc ugaaggacga g

21

<210> 459

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 459

ccaguggacc ugaaggacga g

21

<210> 460

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 460

caguggaccu gaaggacgag g

21

<210> 461

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 461
 caguggaccu gaaggacgag g 21
 <210> 462
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 462
 aguggaccug aaggacgagg g 21
 <210> 463
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 463
 aguggaccug aaggacgagg g 21
 <210> 464
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 464
 guggaccuga aggacgaggg a 21
 <210> 465
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 465
guggaccuga aggacgaggg a 21
<210> 466
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 466
uggaccugaa ggacgagggga u 21
<210> 467
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 467
uggaccugaa ggacgagggga u 21
<210> 468
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 468
ggaccugaag gacgaggga g 21
<210> 469
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 469

ggaccugaag gacgagggau g	21
<210> 470	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 470	
gaccugaagg acgagggaug g	21
<210> 471	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 471	
gaccugaagg acgagggaug g	21
<210> 472	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 472	
accugaagga cgagggaugg g	21
<210> 473	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 473	
accugaagga cgagggaugg g	21

<210> 474
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 474
 ccugaaggac gagggauagg a 21
 <210> 475
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 475
 ccugaaggac gagggauagg a 21
 <210> 476
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 476
 cugaaggacg agggauaggga u 21
 <210> 477
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 477
 cugaaggacg agggauaggga u 21
 <210> 478
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 478

ugaaggacga gggaugggau u

21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 479

ugaaggacga gggaugggau u

21

<210> 480

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 480

gaaggacgag ggaugggauu u

21

<210> 481

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 481

gaaggacgag ggaugggauu u

21

<210> 482

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 482

aaggacgagg gaugggauuu c 21

<210> 483

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 483

aaggacgagg gaugggauuu c 21

<210> 484

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 484

aggacgaggg augggauuuc a 21

<210> 485

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 485

aggacgaggg augggauuuc a 21

<210> 486

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 486
ggacgaggga ugggauuua u 21
<210> 487
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 487
ggacgaggga ugggauuua u 21
<210> 488
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 488
gacgagggau gggauuucan g 21
<210> 489
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 489
gacgagggau gggauuucan g 21
<210> 490
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 490

acgaggggaug ggauuucaug u 21

<210> 491

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 491

acgaggggaug ggauuucaug u 21

<210> 492

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 492

cgaggggaugg gauuucaugu a 21

<210> 493

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 493

cgaggggaugg gauuucaugu a 21

<210> 494

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 494

gaggggauggg auuugaugua a	21
<210> 495	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 495	
gaggggauggg auuugaugua a	21
<210> 496	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 496	
agggauggga uuugauguaa c	21
<210> 497	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 497	
agggauggga uuugauguaa c	21
<210> 498	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 498	
gggaugggau uuugauguaa c	21

<210> 499

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 499

gggaugggau uucaguaac c 21

<210> 500

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 500

ggaugggauu ucaguaacc a 21

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 501

ggaugggauu ucaguaacc a 21

<210> 502

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 502

gaugggauuu caguaacca a 21

<210> 503

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 503

gaugggauuu cauguaacca a 21

<210> 504

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 504

augggauuuc auguaaccaa g 21

<210> 505

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 505

augggauuuc auguaaccaa g 21

<210> 506

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 506

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 507

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 507

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 508

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 508

gggauuucau guaaccaaga g 21

<210> 509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 509

gggauuucau guaaccaaga g 21

<210> 510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 510

ggauuucaug uaaccaagag u 21

<210> 511

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 511

ggauuucaug uaaccaagag u 21

<210> 512

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 512

gauuucaugu aaccaagagu a 21

<210> 513

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 513

gauuucaugu aaccaagagu a 21

<210> 514

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 514

auuucaugua accaagagua u 21

<210> 515

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 515
auuucaugua accaagagua u 21

<210> 516
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 516
uuucauguaa ccaagaguau u 21

<210> 517
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 517
uuucauguaa ccaagaguau u 21

<210> 518
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 518
uucauguaac caagaguauu c 21

<210> 519
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 519
 uucauguaac caagaguauu c 21
 <210> 520
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 520
 ucauguaacc aagaguauuc c 21
 <210> 521
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 521
 ucauguaacc aagaguauuc c 21
 <210> 522
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 522
 cauguaacca agaguauucc a 21
 <210> 523
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 523
caaguaacca agaguauucc a 21
<210> 524
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 524
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 525
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 525
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 526
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 526
uguaaccaag aguauuccau u 21
<210> 527
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 527

uguaaccaag aguauuccau u	21
<210> 528	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 528	
guaaccaaga guauuccauu u	21
<210> 529	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 529	
guaaccaaga guauuccauu u	21
<210> 530	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 530	
uaaccaagag uauuccauuu u	21
<210> 531	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 531	
uaaccaagag uauuccauuu u	21
<210> 532	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 532

aaccaagagu auuccauuuu u 21

<210> 533

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 533

aaccaagagu auuccauuuu u 21

<210> 534

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 534

accaagagua uucauuuuu a 21

<210> 535

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 535

accaagagua uucauuuuu a 21

<210> 536

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 536

ccaagaguau uccaUUUUUA c 21

<210> 537

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 537

ccaagaguau uccaUUUUUA c 21

<210> 538

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 538

caagaguauu ccaUUUUUAc u 21

<210> 539

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 539

caagaguauu ccaUUUUUAc u 21

<210> 540

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 540

aagaguauuc cauuuuuacu a 21

<210> 541

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 541

aagaguauuc cauuuuuacu a 21

<210> 542

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 542

agaguauucc auuuuuacua a 21

<210> 543

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 543

agaguauucc auuuuuacua a 21

<210> 544

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 544
gaguauucca uuuuuacuaa a 21
<210> 545
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 545
gaguauucca uuuuuacuaa a 21
<210> 546
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 546
aguauuccau uuuuacuaaa g 21
<210> 547
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 547
aguauuccau uuuuacuaaa g 21
<210> 548
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 548

guauuccauu uuucuaaag c 21

<210> 549

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 549

guauuccauu uuucuaaag c 21

<210> 550

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 550

uauuccauuu uuacuaaagc a 21

<210> 551

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 551

uauuccauuu uuacuaaagc a 21

<210> 552

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 552

auuccauuuu uacuaaagca g	21
<210> 553	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 553	
auuccauuuu uacuaaagca g	21
<210> 554	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 554	
uuccauuuuu acuaaagcag u	21
<210> 555	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 555	
uuccauuuuu acuaaagcag u	21
<210> 556	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 556	
uccauuuuuu cuaaagcagu g	21

<210> 557
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 557
 uccaauuuua cuaaagcagu g 21

<210> 558
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 558
 ccauuuuuac uaaagcagug u 21

<210> 559
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 559
 ccauuuuuac uaaagcagug u 21

<210> 560
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 560
 cauuuuuacu aaagcagugu u 21

<210> 561

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 561

cauuuuuacu aaagcagugu u 21

<210> 562

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 562

auuuuuuacua aagcaguguu u 21

<210> 563

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 563

auuuuuuacua aagcaguguu u 21

<210> 564

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 564

uuuuuacuaa agcaguguuu u 21

<210> 565

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 565

uuuuuacuaa agcaguguuu u 21

<210> 566

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 566

uuuuacuaaa gcaguguuuu c 21

<210> 567

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 567

uuuuacuaaa gcaguguuuu c 21

<210> 568

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 568

uuuacuaaag caguguuuuc a 21

<210> 569

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 569

uuuacuaaag caguguuuuc a

21

<210> 570

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 570

uuacuaaagc aguguuuuc a

21

<210> 571

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 571

uuacuaaagc aguguuuuc a

21

<210> 572

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 572

uacuaaagca guguuuucac c

21

<210> 573

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 573
 uacuaagca guguuucac c 21
 <210> 574
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 574
 acuaaagcag uguuuucacc u 21
 <210> 575
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 575
 acuaaagcag uguuuucacc u 21
 <210> 576
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 576
 cuaaagcagu guuuucaccu c 21
 <210> 577
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 577
cuaaagcagu guuuucaccu c 21
<210> 578
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 578
uaaagcagug uuuucaccuc a 21
<210> 579
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 579
uaaagcagug uuuucaccuc a 21
<210> 580
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 580
aaagcagugu uuucaccuca u 21
<210> 581
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 581

aaagcagugu uuucaccuca u	21
<210> 582	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 582	
aagcaguguu uucaccucau a	21
<210> 583	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 583	
aagcaguguu uucaccucau a	21
<210> 584	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 584	
agcaguguuu ucaccucaua u	21
<210> 585	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 585	
agcaguguuu ucaccucaua u	21

<210> 586
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 586
 gcaguguuuu caccucauau g 21
 <210> 587
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 587
 gcaguguuuu caccucauau g 21
 <210> 588
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 588
 caguguuuuc accucauau g c 21
 <210> 589
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 589
 caguguuuuc accucauau g c 21
 <210> 590
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 590

aguguuuua ccucauauugc u 21

<210> 591

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 591

aguguuuua ccucauauugc u 21

<210> 592

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 592

guguuuucac cucauauugcu a 21

<210> 593

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 593

guguuuucac cucauauugcu a 21

<210> 594

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 594

uguuuucacc ucuaugcua u 21

<210> 595

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 595

uguuuucacc ucuaugcua u 21

<210> 596

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 596

guuuucaccu cauaugcuau g 21

<210> 597

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 597

guuuucaccu cauaugcuau g 21

<210> 598

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 598
uuuucaccuc auaugcuaug u 21
<210> 599
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 599
uuuucaccuc auaugcuaug u 21
<210> 600
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 600
uuucaccuca uaugcuaugu u 21
<210> 601
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 601
uuucaccuca uaugcuaugu u 21
<210> 602
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 602

uucaccucau augcuauguu a 21

<210> 603

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 603

uucaccucau augcuauguu a 21

<210> 604

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 604

ucaccucaua ugcuauguua g 21

<210> 605

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 605

ucaccucaua ugcuauguua g 21

<210> 606

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 606

caccucauau gcuauuuag a	21
<210> 607	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 607	
caccucauau gcuauuuag a	21
<210> 608	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 608	
accucauau gcuauuuag a	21
<210> 609	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 609	
accucauau gcuauuuag a	21
<210> 610	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 610	
ccucauau gcuauuuag a	21

<210> 611

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 611

ccucauauagc uauguuagaa g 21

<210> 612

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 612

cucauauagcu auguuagaag u 21

<210> 613

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 613

cucauauagcu auguuagaag u 21

<210> 614

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 614

ucauauagcua uguuagaagu c 21

<210> 615

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 615

ucauauugcua uguuagaagu c 21

<210> 616

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 616

cauauugcuau guuagaaguc c 21

<210> 617

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 617

cauauugcuau guuagaaguc c 21

<210> 618

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 618

auauugcuau guuagaaguc a 21

<210> 619

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 619

auaugcuaug uuagaagucc a 21

<210> 620

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 620

uaugcuaugu uagaagucca g 21

<210> 621

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 621

uaugcuaugu uagaagucca g 21

<210> 622

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 622

augcuauguu agaaguccag g 21

<210> 623

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 623

augcuauguu agaaguccag g 21

<210> 624

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 624

ugcuauguua gaaguccagg c 21

<210> 625

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 625

ugcuauguua gaaguccagg c 21

<210> 626

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 626

gcuauguuag aaguccaggc a 21

<210> 627

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 627
gcuauguuag aaguccaggc a 21

<210> 628
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 628
cuauguuaga aguccaggca g 21

<210> 629
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 629
cuauguuaga aguccaggca g 21

<210> 630
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 630
uauguuagaa guccaggcag a 21

<210> 631
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 631

uauguuagaa guccaggcag a 21

<210> 632

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 632

auguuagaag uccaggcaga g 21

<210> 633

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 633

auguuagaag uccaggcaga g 21

<210> 634

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 634

uguuagaagu ccaggcagag a 21

<210> 635

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 635
 uguuagaagu ccaggcagag a 21
 <210> 636
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 636
 guuagaaguc caggcagaga c 21
 <210> 637
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 637
 guuagaaguc caggcagaga c 21
 <210> 638
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 638
 uuagaagucc aggccagagac a 21
 <210> 639
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 639

uuagaagucc aggagagac a	21
<210> 640	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 640	
uagaagucca ggcagagaca a	21
<210> 641	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 641	
uagaagucca ggcagagaca a	21
<210> 642	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 642	
agaaguccag gcagagaca u	21
<210> 643	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 643	
agaaguccag gcagagaca u	21
<210> 644	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 644

gaaguccagg cagagacaau a 21

<210> 645

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 645

gaaguccagg cagagacaau a 21

<210> 646

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 646

aaguccaggc agagacaaua a 21

<210> 647

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 647

aaguccaggc agagacaaua a 21

<210> 648

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 648

aguccaggca gagacaauaa a 21

<210> 649

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 649

aguccaggca gagacaauaa a 21

<210> 650

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 650

guccaggcag agacaauaaa a 21

<210> 651

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 651

guccaggcag agacaauaaa a 21

<210> 652

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 652

uccaggcaga gacaauaaaa c

21

<210> 653

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 653

uccaggcaga gacaauaaaa c

21

<210> 654

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 654

ccaggcagag acaauaaaac a

21

<210> 655

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 655

ccaggcagag acaauaaaac a

21

<210> 656

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 656
caggcagaga caauaaaaca u 21
<210> 657
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 657
caggcagaga caauaaaaca u 21
<210> 658
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 658
aggcagagac aaauaaaacau u 21
<210> 659
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 659
aggcagagac aaauaaaacau u 21
<210> 660
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 660

ggcagagaca auaaaacauu c 21

<210> 661

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 661

ggcagagaca auaaaacauu c 21

<210> 662

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 662

gcagagacaa uaaaacauuc c 21

<210> 663

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 663

gcagagacaa uaaaacauuc c 21

<210> 664

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 664

cagagacaau aaaacauucc u	21
<210> 665	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 665	
cagagacaau aaaacauucc u	21
<210> 666	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 666	
agagacaaua aaacauuccu g	21
<210> 667	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 667	
agagacaaua aaacauuccu g	21
<210> 668	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 668	
gagacaauaa aacauuccug u	21

<210> 669
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 669
 gagacaauaa acauuccug u 21

<210> 670
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 670
 agacaauaaa acauuccugu g 21

<210> 671
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 671
 agacaauaaa acauuccugu g 21

<210> 672
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 672
 gacaauaaaa cauuccugug a 21

<210> 673

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 673

gacaauaaaa cauuccugug a 21

<210> 674

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 674

acaauaaaac auuccuguga a 21

<210> 675

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 675

acaauaaaac auuccuguga a 21

<210> 676

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 676

caauaaaaca uuccugugaa a 21

<210> 677

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 677

caauaaaaca uuccugugaa a 21

<210> 678

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 678

aaauaaaacau uccugugaaa g 21

<210> 679

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 679

aaauaaaacau uccugugaaa g 21

<210> 680

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 680

auaaaacauu ccugugaaag g 21

<210> 681

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 681

auaaaacauu ccugugaaag g

21

<210> 682

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 682

uaaaacauuc cugugaaagg c

21

<210> 683

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 683

uaaaacauuc cugugaaagg c

21

<210> 684

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 684

aaaacauucc ugugaaaggc a

21

<210> 685

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 685

aaaacauucc ugugaaaggc a 21

<210> 686

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 686

aaacauuccu gugaaaggca c 21

<210> 687

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 687

aaacauuccu gugaaaggca c 21

<210> 688

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 688

aacauuccug ugaaaggcac u 21

<210> 689

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 689
aacaauccug ugaaaggcac u 21
<210> 690
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 690
acauuccugu gaaaggcacu u 21
<210> 691
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 691
acauuccugu gaaaggcacu u 21
<210> 692
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 692
cauuccugug aaaggcacuu u 21
<210> 693
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 693

cauuccugug aaaggcacuu u	21
<210> 694	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 694	
auuccuguga aaggcacuuu u	21
<210> 695	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 695	
auuccuguga aaggcacuuu u	21
<210> 696	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 696	
uuccugugaa aggcacuuuu c	21
<210> 697	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 697	
uuccugugaa aggcacuuuu c	21

<210> 698
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 698
 uccugugaaa ggcacuuuuc a 21
 <210> 699
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 699
 uccugugaaa ggcacuuuuc a 21
 <210> 700
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 700
 ccugugaaag gcacuuuuc a 21
 <210> 701
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 701
 ccugugaaag gcacuuuuc a 21
 <210> 702
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 702

cugugaaagg cacuuuucau u 21

<210> 703

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 703

cugugaaagg cacuuuucau u 21

<210> 704

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 704

ugugaaaggc acuuuucauu c 21

<210> 705

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 705

ugugaaaggc acuuuucauu c 21

<210> 706

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 706

gugaaaggca cuuuucauuc c 21

<210> 707

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 707

gugaaaggca cuuuucauuc c 21

<210> 708

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 708

ugaaaggcac uuucuuucc a 21

<210> 709

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 709

ugaaaggcac uuucuuucc a 21

<210> 710

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 710
gaaaggcacu uucauucca c 21
<210> 711
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 711
gaaaggcacu uucauucca c 21
<210> 712
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 712
aaaggcacuu uucauuccac u 21
<210> 713
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 713
aaaggcacuu uucauuccac u 21
<210> 714
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 714

aaggcacuuu ucauuccacu u 21

<210> 715

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 715

aaggcacuuu ucauuccacu u 21

<210> 716

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 716

aggcacuuuu cauuccacuu u 21

<210> 717

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 717

aggcacuuuu cauuccacuu u 21

<210> 718

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 718

ggcacuuuuc auuccacuuu a	21
<210> 719	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 719	
ggcacuuuuc auuccacuuu a	21
<210> 720	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 720	
gcacuuuuca uuccacuuua a	21
<210> 721	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 721	
gcacuuuuca uuccacuuua a	21
<210> 722	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 722	
cacuuuucau uccacuuuaa c	21

<210> 723

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 723

cacuuuucac uccacuuuaa c 21

<210> 724

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 724

acuuuucacuu ccacuuuaac u 21

<210> 725

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 725

acuuuucacuu ccacuuuaac u 21

<210> 726

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 726

cuuuuacauu caccuuuaacu u 21

<210> 727

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 727

cuuuucauuc cacuuuaacu u 21

<210> 728

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 728

uuuucauucc acuuuaacuu g 21

<210> 729

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 729

uuuucauucc acuuuaacuu g 21

<210> 730

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 730

uuucauucca cuuuuacuug a 21

<210> 731

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 731

uuucauucca cuuaacuug a 21

<210> 732

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 732

uucauuccac uuuaacuuga u 21

<210> 733

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 733

uucauuccac uuuaacuuga u 21

<210> 734

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 734

ucauuccacu uuaacuugau u 21

<210> 735

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 735

ucauuccacu uuaacuugau u

21

<210> 736

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 736

cauuccacuu uaacuugauu u

21

<210> 737

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 737

cauuccacuu uaacuugauu u

21

<210> 738

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 738

auuccacuuu aacuugauuu u

21

<210> 739

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 739
auuccacuuu aacuugauuu u 21

<210> 740
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 740
uuccacuuua acuugauuuu u 21

<210> 741
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 741
uuccacuuua acuugauuuu u 21

<210> 742
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 742
uccacuuuaa cuugauuuuu u 21

<210> 743
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 743

uccacuuuaa cuugauuuuu u 21

<210> 744

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 744

ccacuuuaac uugauuuuuu a 21

<210> 745

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 745

ccacuuuaac uugauuuuuu a 21

<210> 746

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 746

cacuuuaacu ugauuuuuua a 21

<210> 747

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 747
cacuuuaacu ugauuuuuua a 21
<210> 748
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 748
acuuuaacuu gauuuuuuaa a 21
<210> 749
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 749
acuuuaacuu gauuuuuuaa a 21
<210> 750
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 750
cuuuuacuug auuuuuuaa u 21
<210> 751
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 751

cuuaacuug auuuuuuaa u	21
<210> 752	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 752	
uuuaacuuga uuuuuuaau u	21
<210> 753	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 753	
uuuaacuuga uuuuuuaau u	21
<210> 754	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 754	
uuacuugau uuuuuuaau c	21
<210> 755	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 755	
uuacuugau uuuuuuaau c	21
<210> 756	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 756

uaacuugauu uuuuaaaauuc c

21

<210> 757

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 757

uaacuugauu uuuuaaaauuc c

21

<210> 758

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 758

aacuugauuu uuuuaauucc c

21

<210> 759

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 759

aacuugauuu uuuuaauucc c

21

<210> 760

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 760

acuugauuuu uaaaauuccc u 21

<210> 761

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 761

acuugauuuu uaaaauuccc u 21

<210> 762

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 762

cuugauuuuu uaaaaucccu u 21

<210> 763

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 763

cuugauuuuu uaaaaucccu u 21

<210> 764

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 764

uugauuuuuu aaaucccuu a 21

<210> 765

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 765

uugauuuuuu aaaucccuu a 21

<210> 766

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 766

ugauuuuuua aaaucccuu u 21

<210> 767

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 767

ugauuuuuua aaaucccuu u 21

<210> 768

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 768
gauuuuuuuaa auucccuau u 21
<210> 769
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 769
gauuuuuuuaa auucccuau u 21
<210> 770
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 770
auuuuuuuuaa uuucccuauu g 21
<210> 771
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 771
auuuuuuuuaa uuucccuauu g 21
<210> 772
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 772

uuuuuuuuuu uccuuuuuug u 21

<210> 773

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 773

uuuuuuuuuu uccuuuuuug u 21

<210> 774

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 774

uuuuuuuuuu ccuuuuuugu c 21

<210> 775

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 775

uuuuuuuuuu ccuuuuuugu c 21

<210> 776

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 776

uuuuuuuuuuc ccuuauuguc c	21
<210> 777	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 777	
uuuuuuuuuuc ccuuauuguc c	21
<210> 778	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 778	
uuuuuuuuucc cuuauugucc c	21
<210> 779	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 779	
uuuuuuuuucc cuuauugucc c	21
<210> 780	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 780	
uuuuuuuuucc uuauuguccc u	21

<210> 781
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 781
 uuaaaauccc uuauuguccc u 21

<210> 782
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 782
 uaaaaucccu uuauuguccu u 21

<210> 783
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 783
 uaaaaucccu uuauuguccu u 21

<210> 784
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 784
 aaaaucccu auugucccu c 21

<210> 785

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 785
 aaauucccuu auugucccuu c 21
 <210> 786
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 786
 aaauucccuu uugucccuuc c 21
 <210> 787
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 787
 aaauucccuu uugucccuuc c 21
 <210> 788
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 788
 auucccuau ugucccuucc a 21
 <210> 789
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 789

auucccuuau ugucccuucc a 21

<210> 790

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 790

uucccuuauu gucccuucca a 21

<210> 791

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 791

uucccuuauu gucccuucca a 21

<210> 792

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 792

ucccuuauug ucccuuccaa a 21

<210> 793

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 793

ucccuuauug ucccuuccaa a

21

<210> 794

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 794

cccuuauugu ccuuccaaa a

21

<210> 795

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 795

cccuuauugu ccuuccaaa a

21

<210> 796

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 796

ccuauuguc ccuuccaaa a

21

<210> 797

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 797
 ccuuaauuguc ccuuccaaaa a 21
 <210> 798
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 798
 cuuauugucc cuuccaaaaa a 21
 <210> 799
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 799
 cuuauugucc cuuccaaaaa a 21
 <210> 800
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 800
 uuauuguccc uucaaaaaa a 21
 <210> 801
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 801
uuauuguccc uuccaaaaaa a 21
<210> 802
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 802
uauugucccu uccaaaaaaa a 21
<210> 803
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 803
uauugucccu uccaaaaaaa a 21
<210> 804
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 804
auugucccuu ccaaaaaaaa g 21
<210> 805
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 805

auugucccuu ccaaaaaaaaa g	21
<210> 806	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 806	
uugucccuuc caaaaaaaag a	21
<210> 807	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 807	
uugucccuuc caaaaaaaag a	21
<210> 808	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 808	
ugucccuucc aaaaaaaaga g	21
<210> 809	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 809	
ugucccuucc aaaaaaaaga g	21

<210> 810
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 810
 gucccuucca aaaaaaagag a 21
 <210> 811
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 811
 gucccuucca aaaaaaagag a 21
 <210> 812
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 812
 ucccuuccaa aaaaaagaga a 21
 <210> 813
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 813
 ucccuuccaa aaaaaagaga a 21
 <210> 814
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 814

cccuuccaaa aaaaagagaa u

21

<210> 815

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 815

cccuuccaaa aaaaagagaa u

21

<210> 816

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 816

ccuuccaaaa aaaagagaau c

21

<210> 817

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 817

ccuuccaaaa aaaagagaau c

21

<210> 818

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 818

cuuccaaaaa aaagagauc a 21

<210> 819

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 819

cuuccaaaaa aaagagauc a 21

<210> 820

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 820

uuccaaaaaa aagagaauca a 21

<210> 821

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 821

uuccaaaaaa aagagaauca a 21

<210> 822

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 822
uccaaaaaaaa agagaaucaa a 21
<210> 823
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 823
uccaaaaaaaa agagaaucaa a 21
<210> 824
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 824
ccaaaaaaaa gagaaucaaa a 21
<210> 825
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 825
ccaaaaaaaa gagaaucaaa a 21
<210> 826
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 826

caaaaaaaag agaaucaaaa u 21

<210> 827

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 827

caaaaaaaag agaaucaaaa u 21

<210> 828

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 828

aaaaaaaaga gaaucaaaau u 21

<210> 829

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 829

aaaaaaaaga gaaucaaaau u 21

<210> 830

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 830

aaaaaaagag aaucaaaauu u	21
<210> 831	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 831	
aaaaaaagag aaucaaaauu u	21
<210> 832	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 832	
aaaaaagaga aucaaaaauuu u	21
<210> 833	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 833	
aaaaaagaga aucaaaaauuu u	21
<210> 834	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 834	
aaaaagagaa ucaaaaauuu a	21

<210> 835

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 835

aaaaagagaa ucaaaauuuu a

21

<210> 836

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 836

aaaagagaau caaaauuuua c

21

<210> 837

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 837

aaaagagaau caaaauuuua c

21

<210> 838

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 838

aaagagauc aaaaauuuac a

21

<210> 839

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 839

aaagagaauc aaaaauuuac a 21

<210> 840

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 840

aagagaauc aaaaauuuac a 21

<210> 841

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 841

aagagaauc aaaaauuuac a 21

<210> 842

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 842

agagaauc aaaaauuuac a 21

<210> 843

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 843

agagaaucaa aauuuuacaa a 21

<210> 844

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 844

gagaaucaaa auuuuacaaa g 21

<210> 845

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 845

gagaaucaaa auuuuacaaa g 21

<210> 846

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 846

agaaucaaaa uuuuacaaag a 21

<210> 847

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 847

agaaucaaaa uuuuacaaag a 21

<210> 848

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 848

gaaucaaaau uuucacaaaga a 21

<210> 849

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 849

gaaucaaaau uuucacaaaga a 21

<210> 850

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 850

aaucaaaaau uuacaaagaa u 21

<210> 851

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 851
aaucaaaauu uuacaaagaa u 21

<210> 852
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 852
aucaaaaauu uacaaagaau c 21

<210> 853
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 853
aucaaaaauu uacaaagaau c 21

<210> 854
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 854
ucaaaaauuu acaaagaau c 21

<210> 855
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 855

ucaaaauuuu acaaagauc a 21

<210> 856

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 856

caaaaauuuu caaagaauca a 21

<210> 857

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 857

caaaaauuuu caaagaauca a 21

<210> 858

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 858

aaaauuuac aaagaauca a 21

<210> 859

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 859
 aaaaauuuac aaagaaucaa a 21
 <210> 860
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 860
 aaaaauuuaca aagaaucaaa g 21
 <210> 861
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 861
 aaaaauuuaca aagaaucaaa g 21
 <210> 862
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 862
 aaaaauuuacaa agaaucaaag g 21
 <210> 863
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 863

<p> aauuuuacaa agaaucaaag g <210> 864 <211> 21 <212> RNA <213> Artificial Sequence <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide <400> 864 auuuuacaaa gaaucaaagg a <210> 865 <211> 21 <212> RNA <213> Artificial Sequence <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide <400> 865 auuuuacaaa gaaucaaagg a <210> 866 <211> 21 <212> RNA <213> Artificial Sequence <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide <400> 866 uuuuacaaag aaucaaagga a <210> 867 <211> 21 <212> RNA <213> Artificial Sequence <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide <400> 867 uuuuacaaag aaucaaagga a <210> 868 </p>	<p>21</p> <p>21</p> <p>21</p> <p>21</p> <p>21</p>
---	---

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 868

uuuacaaaga aucaaaggaa u 21

<210> 869

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 869

uuuacaaaga aucaaaggaa u 21

<210> 870

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 870

uuacaaagaa ucaaaggaau u 21

<210> 871

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 871

uuacaaagaa ucaaaggaau u 21

<210> 872

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 872

uacaaagaau caaaggaaau c 21

<210> 873

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 873

uacaaagaau caaaggaaau c 21

<210> 874

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 874

acaaagaau aaaggaauc u 21

<210> 875

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 875

acaaagaau aaaggaauc u 21

<210> 876

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 876

caaagaauc aaggaauuc a 21

<210> 877

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 877

caaagaauc aaggaauuc a 21

<210> 878

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 878

aaagaauc aaaggaauuc g 21

<210> 879

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 879

aaagaauc aaaggaauuc g 21

<210> 880

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 880
aagaaucaaa ggaauucuag a 21
<210> 881
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 881
aagaaucaaa ggaauucuag a 21
<210> 882
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 882
agaaucaaag gaauucuaga a 21
<210> 883
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 883
agaaucaaag gaauucuaga a 21
<210> 884
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 884

gaaucaaaagg aaucucagaa a 21

<210> 885

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 885

gaaucaaaagg aaucucagaa a 21

<210> 886

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 886

aaucaaaagga auucugaaa g 21

<210> 887

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 887

aaucaaaagga auucugaaa g 21

<210> 888

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 888

aucaaaggaa uucuagaaag u	21
<210> 889	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 889	
aucaaaggaa uucuagaaag u	21
<210> 890	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 890	
ucaaaggaau ucuagaaagu a	21
<210> 891	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 891	
ucaaaggaau ucuagaaagu a	21
<210> 892	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 892	
caaaggaauu cuagaaagua u	21

<210> 893
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 893
 caaaggaauu cuagaaagua u 21

<210> 894
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 894
 aaaggaauuc uagaaaguau c 21

<210> 895
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 895
 aaaggaauuc uagaaaguau c 21

<210> 896
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 896
 aaggaauuc agaaaguau c 21

<210> 897

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 897
 aaggaaauucu agaaaguauc u 21
 <210> 898
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 898
 aggaauucua gaaaguauc g 21
 <210> 899
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 899
 aggaauucua gaaaguauc g 21
 <210> 900
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 900
 ggaauucuag aaaguaucug g 21
 <210> 901
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 901

ggaauucuag aaaguaucug g 21

<210> 902

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 902

gaaauucuaga aaguaucugg g 21

<210> 903

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 903

gaaauucuaga aaguaucugg g 21

<210> 904

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 904

aaauucuagaa aguaucuggg c 21

<210> 905

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 905

aaauucuagaa aguaucuggg c

21

<210> 906

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 906

auucuagaaa guaucugggc a

21

<210> 907

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 907

auucuagaaa guaucugggc a

21

<210> 908

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 908

uucuagaaag uaucugggca g

21

<210> 909

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 909
 uucuagaaaag uaucugggca g 21
 <210> 910
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 910
 ucuagaaagu aucugggcag a 21
 <210> 911
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 911
 ucuagaaagu aucugggcag a 21
 <210> 912
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 912
 cuagaaagua ucugggcaga a 21
 <210> 913
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 913
cuagaaagua ucugggcaga a 21

<210> 914
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 914
uagaaaguau cugggcagaa c 21

<210> 915
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 915
uagaaaguau cugggcagaa c 21

<210> 916
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 916
agaaaguau ucugggcagaa c 21

<210> 917
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 917

agaaagauauc ug'gcagaac g	21
<210> 918	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 918	
gaaagauaucu gg'gcagaacg c	21
<210> 919	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 919	
gaaagauaucu gg'gcagaacg c	21
<210> 920	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 920	
aaagauaucug gg'gcagaacgc u	21
<210> 921	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 921	
aaagauaucug gg'gcagaacgc u	21

<210> 922
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 922
 aagauaucugg gcagaacgcu a 21
 <210> 923
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 923
 aagauaucugg gcagaacgcu a 21
 <210> 924
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 924
 agauaucuggg cagaacgcua g 21
 <210> 925
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 925
 agauaucuggg cagaacgcua g 21
 <210> 926
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 926

guaucugggc agaacgcuag g

21

<210> 927

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 927

guaucugggc agaacgcuag g

21

<210> 928

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 928

uaucugggca gaacgcuagg a

21

<210> 929

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 929

uaucugggca gaacgcuagg a

21

<210> 930

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 930

aucugggcag aacgcuagga g 21

<210> 931

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 931

aucugggcag aacgcuagga g 21

<210> 932

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 932

ucugggcaga acgcuaggag a 21

<210> 933

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 933

ucugggcaga acgcuaggag a 21

<210> 934

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 934
cugggcagaa cgcuaggaga g 21
<210> 935
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 935
cugggcagaa cgcuaggaga g 21
<210> 936
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 936
ugggcagaac gcuaggagag a 21
<210> 937
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 937
ugggcagaac gcuaggagag a 21
<210> 938
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 938

gggcagaacg cuaggagaga u 21

<210> 939

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 939

gggcagaacg cuaggagaga u 21

<210> 940

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 940

ggcagaacgc uaggagagau c 21

<210> 941

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 941

ggcagaacgc uaggagagau c 21

<210> 942

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 942

gcagaacgcu aggagagauc c	21
<210> 943	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 943	
gcagaacgcu aggagagauc c	21
<210> 944	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 944	
cagaacgcua ggagagaucc a	21
<210> 945	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 945	
cagaacgcua ggagagaucc a	21
<210> 946	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 946	
agaacgcuag gagagaucca a	21

<210> 947

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 947

agaacgcuag gagagaucca a 21

<210> 948

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 948

gaacgcuagg agagauccaa a 21

<210> 949

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 949

gaacgcuagg agagauccaa a 21

<210> 950

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 950

aacgcuagga gagaucacaa u 21

<210> 951

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 951

aacgcuagga gagaucacaa u 21

<210> 952

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 952

acgcuaggag agaucacaa u 21

<210> 953

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 953

acgcuaggag agaucacaa u 21

<210> 954

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 954

cgcuaaggaga gaucacaa u 21

<210> 955

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 955

cgcuaggaga gaucacaaau u 21

<210> 956

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 956

gcuaggagag auccacaaauu c 21

<210> 957

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 957

gcuaggagag auccacaaauu c 21

<210> 958

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 958

cuaggagaga uccacaaauuc c 21

<210> 959

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 959

cuaggagaga uccaaauuuc c 21

<210> 960

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 960

uaggagagau ccaaaauucc a 21

<210> 961

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 961

uaggagagau ccaaaauucc a 21

<210> 962

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 962

aggagagauc caaaauucca u 21

<210> 963

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 963
aggagagauc caaauuucca u 21

<210> 964
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 964
ggagagaucc aaauuuccau u 21

<210> 965
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 965
ggagagaucc aaauuuccau u 21

<210> 966
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 966
gagagaacca aaauuccauu g 21

<210> 967
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 967

gagagaucca aauuuccauu g 21

<210> 968

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 968

agagauccaa auuuccauug u 21

<210> 969

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 969

agagauccaa auuuccauug u 21

<210> 970

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 970

gagauccaaa uuuccauugu c 21

<210> 971

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 971
gagaucacaaa uuuccauugu c 21
<210> 972
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 972
agaucacaaa uuuccauuguc u 21
<210> 973
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 973
agaucacaaa uuuccauuguc u 21
<210> 974
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 974
gaucacaaa uuuccauuguc u 21
<210> 975
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 975

gaucacaaauu uccaugucu u	21
<210> 976	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 976	
aucaaaauu ccaugucu g	21
<210> 977	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 977	
aucaaaauu ccaugucu g	21
<210> 978	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 978	
ucaaauuuc caugucuug c	21
<210> 979	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 979	
ucaaauuuc caugucuug c	21
<210> 980	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 980

ccaaauuucc auugucuugc a

21

<210> 981

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 981

ccaaauuucc auugucuugc a

21

<210> 982

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 982

caaauuucca uugucuugca a

21

<210> 983

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 983

caaauuucca uugucuugca a

21

<210> 984

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 984

aaaauuccau ugucuugcaa g 21

<210> 985

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 985

aaaauuccau ugucuugcaa g 21

<210> 986

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 986

aaauuccauu gucuugcaag c 21

<210> 987

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 987

aaauuccauu gucuugcaag c 21

<210> 988

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 988

auuuccauug ucuugcaagc a

21

<210> 989

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 989

auuuccauug ucuugcaagc a

21

<210> 990

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 990

uuuccauugu cuugcaagca a

21

<210> 991

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 991

uuuccauugu cuugcaagca a

21

<210> 992

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 992
uuccauuguc uugcaagcaa a 21
<210> 993
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 993
uuccauuguc uugcaagcaa a 21
<210> 994
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 994
uccauugucu ugcaagcaaa g 21
<210> 995
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 995
uccauugucu ugcaagcaaa g 21
<210> 996
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 996

ccaugugucu gcaagcaaag c 21

<210> 997

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 997

ccaugugucu gcaagcaaag c 21

<210> 998

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 998

caugugucuug caagcaaagc a 21

<210> 999

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 999

caugugucuug caagcaaagc a 21

<210> 1000

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1000

auugucuugc aagcaaagca c	21
<210> 1001	
<211> 21	
<212> RNA	
<213>	
Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1001	
auugucuugc aagcaaagca c	21
<210> 1002	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1002	
uugucuugca agcaaagcac g	21
<210> 1003	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1003	
uugucuugca agcaaagcac g	21
<210> 1004	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1004	
ugucuugcaa gcaaagcacg u	21

<210> 1005
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1005
 ugucuugcaa gcaaagcacg u 21

<210> 1006
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1006
 gucuugcaag caaagcacgu a 21

<210> 1007
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1007
 gucuugcaag caaagcacgu a 21

<210> 1008
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1008
 ucuugcaagc aaagcacgua u 21

<210> 1009

<211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1009
 ucuugcaagc aaagcacgua u 21
 <210> 1010
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1010
 cuugcaagca aagcacguau u 21
 <210> 1011
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1011
 cuugcaagca aagcacguau u 21
 <210> 1012
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1012
 uugcaagcaa agcacguauu a 21
 <210> 1013
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1013

uugcaagcaa agcacguauu a 21

<210> 1014

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1014

ugcaagcaaa gcacguauua a 21

<210> 1015

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1015

ugcaagcaaa gcacguauua a 21

<210> 1016

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1016

gcaagcaaag cacguauuaa a 21

<210> 1017

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1017

gcaagcaaag cacguauuaa a

21

<210> 1018

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1018

caagcaaagc acguauuaaa u

21

<210> 1019

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1019

caagcaaagc acguauuaaa u

21

<210> 1020

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1020

aagcaaagca cguauuaaa u

21

<210> 1021

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1021

aagcaaagca cguaaaaaa a 21

<210> 1022

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1022

agcaaagcac guauaaaaa u 21

<210> 1023

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1023

agcaaagcac guauaaaaa u 21

<210> 1024

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1024

gcaaagcacg uauaaaaau g 21

<210> 1025

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1025
gcaaagcacg uauuaaaauau g 21

<210> 1026
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1026
caaagcacgu auuaaaauaug a 21

<210> 1027
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1027
caaagcacgu auuaaaauaug a 21

<210> 1028
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1028
aaagcacgua uuaaauauga u 21

<210> 1029
<211> 21
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1029

aaagcacgua uaaaaauga u 21

<210> 1030

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1030

aagcacguau uaaaauaugau c 21

<210> 1031

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1031

aagcacguau uaaaauaugau c 21

<210> 1032

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1032

agcacguauu aaauaugauc u 21

<210> 1033

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1033

agcacguauu aaauaugauc u 21

<210> 1034
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1034
 gcacguauua aaauaugaucu g 21
 <210> 1035
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1035
 gcacguauua aaauaugaucu g 21
 <210> 1036
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1036
 cacguauuaa aaugaucug c 21
 <210> 1037
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1037
 cacguauuaa aaugaucug c 21
 <210> 1038
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1038

acguauuuuuu uaugaucugc a 21

<210> 1039

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1039

acguauuuuuu uaugaucugc a 21

<210> 1040

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1040

cguauuuuuu uaugaucugca g 21

<210> 1041

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1041

cguauuuuuu uaugaucugca g 21

<210> 1042

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1042

guauuaaaaua ugaucugcag c 21

<210> 1043

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

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

<400> 1043

guauuaaaaua ugaucugcag c 21

<210> 1044

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1044

uauuaaaaua ugaucugcag c 21

<210> 1045

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1045

uauuaaaaua ugaucugcag c 21

<210> 1046

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1046
auuaaaauaug aucugcagcc a 21
<210> 1047
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1047
auuaaaauaug aucugcagcc a 21
<210> 1048
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1048
uuaaaauauga ucugcagcca u 21
<210> 1049
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1049
uuaaaauauga ucugcagcca u 21
<210> 1050
<211> 21
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1050

uaaaauaugau cugcagccau u 21

<210> 1051

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1051

uaaaauaugau cugcagccau u 21

<210> 1052

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1052

aaaauaugauc ugcagccau a 21

<210> 1053

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1053

aaaauaugauc ugcagccau a 21

<210> 1054

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1054

aaugaugacu gcagccauua a	21
<210> 1055	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1055	
aaugaugacu gcagccauua a	21
<210> 1056	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1056	
aaugaugacug cagccauuaa a	21
<210> 1057	
<211> 21	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1057	
aaugaugacug cagccauuaa a	21
<210> 1058	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1058	
uaugaugacugc agccauuaaa a	21

<210> 1059

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1059

uaugaucugc agccauuaaa a 21

<210> 1060

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1060

augaucugca gccauuaaaa a 21

<210> 1061

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1061

augaucugca gccauuaaaa a 21

<210> 1062

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1062

ugaucugcag ccuaaaaaa g 21

<210> 1063

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1063

ugaucugcag ccuuaaaaa g 21

<210> 1064

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1064

gaucugcagc cauuaaaaag a 21

<210> 1065

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1065

gaucugcagc cauuaaaaag a 21

<210> 1066

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1066

aucugcagcc auuaaaaaaga c 21

<210> 1067

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1067

aucugcagcc auuaaaaaga c 21

<210> 1068

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1068

ucugcagcca uuaaaaagac a 21

<210> 1069

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1069

ucugcagcca uuaaaaagac a 21

<210> 1070

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1070

cugcagccau uaaaaagaca c 21

<210> 1071

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1071

cugcagccau uaaaaagaca c 21

<210> 1072

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1072

ugcagccauu aaaaagacac a 21

<210> 1073

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1073

ugcagccauu aaaaagacac a 21

<210> 1074

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1074

gcagccauua aaaagacaca u 21

<210> 1075

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1075

gcagccauua aaaagacaca u 21

<210> 1076

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1076

cagccauuaa aaagacacau u 21

<210> 1077

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1077

cagccauuaa aaagacacau u 21

<210> 1078

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1078

agccauuaaa aagacacauu c 21

<210> 1079

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1079
agccauuaaa aagacacauu c 21
<210> 1080
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1080
gccauuaaaa agacacauuc u 21
<210> 1081
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1081
gccauuaaaa agacacauuc u 21
<210> 1082
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1082
ccauuaaaaa gacacauuc g 21
<210> 1083
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1083

ccaauaaaaa gacacauucu g	21
<210> 1084	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1084	
cauuaaaaag acacauucug u	21
<210> 1085	
<211> 21	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1085	
cauuaaaaag acacauucug u	21
<210> 1086	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1086	
auuaaaaaga cacauucugu a	21
<210> 1087	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1087	
auuaaaaaga cacauucugu a	21

<210> 1088
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1088
 uuaaaaagac acauucugua a 21

<210> 1089
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1089
 uuaaaaagac acauucugua a 21

<210> 1090
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1090
 uaaaaagaca caucuguaa a 21

<210> 1091
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1091
 uaaaaagaca caucuguaa a 21

<210> 1092
 <211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1092

aaaaagacac auucuguaaa a 21

<210> 1093

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1093

aaaaagacac auucuguaaa a 21

<210> 1094

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1094

aaaagacaca uucuguaaaa a 21

<210> 1095

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1095

aaaagacaca uucuguaaaa a 21

<210> 1096

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1096

aaagacacau ucuguaaaaa a 21

<210> 1097

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1097

aaagacacau ucuguaaaaa a 21

<210> 1098

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1098

aagacacauu cuguaaaaaa a 21

<210> 1099

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1099

aagacacauu cuguaaaaaa a 21

<210> 1100

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1100
agacacauuc uguaaaaaaaa a 21
<210> 1101
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1101
agacacauuc uguaaaaaaaa a 21
<210> 1102
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1102
gacacauucu guaaaaaaaa a 21
<210> 1103
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1103
gacacauucu guaaaaaaaa a 21
<210> 1104
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1104

acacauucug uaaaaaaaaa a 21

<210> 1105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1105

acacauucug uaaaaaaaaa a 21

<210> 1106

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1106

cacauucugu aaaaaaaaaa a 21

<210> 1107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1107

cacauucugu aaaaaaaaaa a 21

<210> 1108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1108	
acauucugua aaaaaaaaaa a	21
<210> 1109	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1109	
acauucugua aaaaaaaaaa a	21
<210> 1110	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1110	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1111	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1111	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1112	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1112	
auggaauacu cuugguuaca uga	23

<210> 1113

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1113

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1114

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1114

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1115

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1115

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1116

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1116

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1117

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1117

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1118

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1118

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1119

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1119

ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1120

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1120

ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1121

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1121

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1122

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1122

ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1123

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1123

auggaauacu cuuggutaca tga 23

<210> 1124

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1124

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1125

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 1125

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1126

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1126

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1127

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1127

ucuugguuac augaaaucac auc 23

<210> 1128

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1128

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1129

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1130

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1130

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1131

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1131

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1132

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1132

uctuggtuac augaaaucce atc	23
<210> 1133	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1133	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1134	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1134	
ucuugguuac augaaaucce auc	23
<210> 1135	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1135	
ucuugguuac augaaaucce auc	23
<210> 1136	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1136	
ucuugguuac augaaaucce auc	23
<210> 1137	

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1137

ucuugguuac augaaaucac auc

23

<210> 1138

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1138

atggaatact cuugguuaca uga

23

<210> 1139

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1139

auggaatacu cutggutaca tga

23

<210> 1140

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1140
 ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1141
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1141
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1142
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1142
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1143
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1143
 ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1144
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1144

auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1145	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1145	
ucuugguuac augaaaucce auc	23
<210> 1146	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1146	
ucuugguuac augaaaucce auc	23
<210> 1147	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1147	
ucuugguuac augaaaucce auc	23
<210> 1148	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1148	
ucuugguuac augaaaucce auc	23

<210> 1149

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1149

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1150

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1150

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1151

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1151

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1152

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1152

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1153

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1153

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1154

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1154

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1155

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1155

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1156

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1156

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1157

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1157

ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1158

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1158

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1159

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1159

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1160

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1160

ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1161

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1161

auggaauact ctuggtuaca uga 23

<210> 1162

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1162

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1163

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1163

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1164

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1164

atggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1165

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1165

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1166

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1166

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1167

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1167

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1168

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1168
auggaauact ctuggtuaca uga 23

<210> 1169
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1169
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1170
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1170
atggaatact cuugguuaca tga 23

<210> 1171
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1171

atggaauact cuugguuaca uga 23

<210> 1172

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1172

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1173

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1173

atggaauact cutggtaca tga 23

<210> 1174

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1174

atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1175

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1175

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 1176

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1176

atggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 1177

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1177

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1178

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1178

auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1179	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1179	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1180	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1180	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1181	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1181	
ucuugguuac augaaauccc auc	23
<210> 1182	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1182	
auggaauacu cuugguuaca uga	23

<210> 1183

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1183

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1184

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1184

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1185

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1185

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1186

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 1186

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1187

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1187

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1188

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 1188

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1189

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 1189

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1190
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1190
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1191
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1191
 atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1192
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1192
 auggaauacu cuuggutaca uga 23

<210> 1193
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

<400> 1193

atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1194

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1194

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1195

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1196

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1196

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1197
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 1198
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1198
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 1199
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1199
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 1200
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1200
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 1201
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1201

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1202

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1202

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1203

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1203

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1204

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1204

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1205

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1205

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1206

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1206

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1207

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1207

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1208

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1208

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1209

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1209
 auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1210
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1210
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1211
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1211
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1212
 <211> 23
 <212> DNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

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

<400> 1212
 auggaauacu ctugguuaca uga 23

<210> 1213
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1213

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1214

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1214

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1215

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1215

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1216

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1216

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1217

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1217
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 1218
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1218
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 1219
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1219
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 1220
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1220
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1221
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 1221

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1222

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1222

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1223

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1223

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1224

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1224

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1225

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1225
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1226
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1226
 atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1227
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1227
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1228
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1228
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1229
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1229

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1230

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1230

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1231

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1231

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1232

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1232

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1233

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1233

auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1234	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1234	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1235	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1235	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1236	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1236	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1237	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1237	
auggaauacu cuugguuaca uga	23

<210> 1238

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1238

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1239

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1239

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1240

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1240

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1241

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1241

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1242

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1242

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1243

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1243

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1244

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1244

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1245

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1245

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1246

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1246

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1247

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1247

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1248

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1248

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1249

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1249

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1250

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1250

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1251

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1251

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1252

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1252

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1253

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1253

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1254

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1254

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1255

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1255

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1256

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1256

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1257

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1257

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1258

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1258
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 1259
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1259
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 1260
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1260
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 1261
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1261
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1262
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1262

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1263

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1263

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1264

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1264

ucuugguuac augaaaucac auc 23

<210> 1265

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1265

ucuugguuac augaaaucac auc 23

<210> 1266

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1266

ucuugguuac augaaaucac auc 23

<210> 1267
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1267
 ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1268
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1268
 ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1269
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1269
 ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1270
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1270
 ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 1271
 <211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1271

ucuugguuac augaaaucac auc

23

<210> 1272

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1272

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1273

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1273

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1274

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1274

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1275

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1275

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1276

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1276

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1277

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1277

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1278

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1278

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1279

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1279
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 1280
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1280
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 1281
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1281
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 1282
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1282
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 1283
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1283

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1284

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1284

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1285

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1285

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1286

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1286

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1287

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1287	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1288	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1288	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1289	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1289	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1290	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1290	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 1291	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1291	
auggaauacu cuugguuaca uga	23

<210> 1292

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1292

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1293

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1293

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1294

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1294

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1295

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1295

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1296

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1296

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1297

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1297

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1298

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1298

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1299

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1299

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1300

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1300

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1301

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1301

auggaauacu cuuggutaca tga 23

<210> 1302

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1302

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1303

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1303

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1304

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1304

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1305

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1305

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1306

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1306

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1307

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1307

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1308

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1308

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1309

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1309

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1310

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1310

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1311

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1311

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1312

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1312

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1313

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1313

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1314

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1314

atggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1315

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1315

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 1316

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1316

atggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1317

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1317

atggaaauact cuugguuaca uga

23

<210> 1318

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1318

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1319

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1319

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1320

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1320

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 1321

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1321

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 1322

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1322

auggaauacu cuuggutaca tga 23

<210> 1323

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1323

atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1324

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1324

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1325

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1325

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1326
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1327
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1327
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1328
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1328
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1329
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1329
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1330
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1330

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1331

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1331

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1332

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1332

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1333

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1333

auggaauacu cuugguuaca aga 23

<210> 1334

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1334

auggaauacu cutgguuaca uga 23

<210> 1335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1335

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1336

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1336

auggaauacu ctugguuaca uga 23

<210> 1337

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1337

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1338

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1338

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1339

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1339

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1340

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1340

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1341

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1341

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1342

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1342

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1343

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1343

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1344

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1344

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1345

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1345

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1346

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1346

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1347

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1347

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1348

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1348

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1349

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1349

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1350

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1350

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1351

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1351

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1352

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1352

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 1353

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1353

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1354

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1354

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1355

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1355

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1356

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1356

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1357

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1357

atggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 1358

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1358

tuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1359

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1359

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1360

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1360

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1361

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1361

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1362

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1362

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1363

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1363

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1364

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1364

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1365

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1365

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1366

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1366

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1367

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1367

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1368

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1368

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1369

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1369

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1370

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1370

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1371

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1371

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1372

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1372
uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1373
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1373
uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1374
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223>
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1374
uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1375
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1375
uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1376
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1376

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1377

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1377

tuauagagca agaacacagu uu 23

<210> 1378

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1378

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1379

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1379

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1380

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1380

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1381

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1381

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1382

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1382

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1383

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1383

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1384

<

211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1384

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1385

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1386

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1386

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1387

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1387

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1388

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1388

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1389

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1389

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1390

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1390

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1391

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1391

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1392

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1392

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1393

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1393

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1394

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1394

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1395

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1395

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1396

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1396

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1397

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1397

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1398

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1398

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1399

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1399

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1400

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1400

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1401

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1401

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1402

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1402

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1403

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1403

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1404

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1404

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1405

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1405

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1406

<211> 23

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1406

ttauagagca agaacactgu ttu 23

<210> 1407

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1407

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1408

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1408

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1409

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1409

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1410

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1410

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1411

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1411

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1412

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1412

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1413

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1413

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1414

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1414

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1415

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1415

utatagagca agaacacugt tuu

23

<210> 1416

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1416

tuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1417

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1417

tuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1418

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1418

tuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1419

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1419
tuauagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1420
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1420
tuauagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1421
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1421
ttatagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1422
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1422

tuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1423	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223>	
> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1423	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1424	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1424	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1425	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1425	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1426	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1426	
uuauagagca agaacacugu uuu	23

<210> 1427
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1427
 uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1428
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1428
 uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1429
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1429
 uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1430
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1430
 uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1431

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1431

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1432

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1432

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1433

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1433

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1434

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1434

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1435

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1435

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1436

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1436

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1437

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1437

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1438

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1438

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1439

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1439

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1440

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1440

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1441

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1441

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1442

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1442

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1443

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1443

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1444

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1444

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1445

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1445

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1446

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1446

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1447

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1447
uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1448
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1448
uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1449
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1449
uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1450
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1450
uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1451
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1451

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1452	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1452	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1453	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1453	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1454	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1454	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1455	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1455	
uuauagagca agaacacugu uuu	23

<210> 1456

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1456

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1457

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1458

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1458

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1459

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1459

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1460

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1460

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1461

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1461

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1462

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1462

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1463

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1463

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1464

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1464

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1465

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1465

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1466

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1466

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1467

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1467

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1468

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1468

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1469

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1469

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1470

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1470

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1471

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1471

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 1472

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1472

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1473

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1473

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1474

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1474

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1475

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1475

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1476

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1476

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1477	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1477	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1478	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1478	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1479	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1479	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1480	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1480	
uuauagagca agaacacugu uuu	23

<210> 1481

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1481

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1482

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1482

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1483

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1483

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1484

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1484

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1485

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1485

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1486

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1486

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1487

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1487

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1488

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1488

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1489

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1489

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1490

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1490

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1491

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1491

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1492

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1492

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1493

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1493

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1494

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1494

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1495

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1495

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1496

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1496

uuauagagca agaacacugt tuu 23

<210> 1497

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1497

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1498

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1498

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1499

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1499

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1500

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1500

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1501

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1501

uuauagagca agaacacugu tuu 23

<210> 1502

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1502

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1503

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1503

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1504

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1504

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1505

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1505

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1506

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1506

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1507

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1507

uuatagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1508

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1508

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1509

<211> 23

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1509
 utatagagca agaacactgt utu 23

<210> 1510
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1510
 uuauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1511
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1511
 uuauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1512
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1512

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1513

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1513

utauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1514

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1514

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1515

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1515

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1516

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1516
utauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1517
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1517
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1518
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1518
utatagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1519
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1519
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1520

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1520

utatatagca agagcacagu uu 23

<210> 1521

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1521

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1522

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1522

utatatagca agaacacugt tuu 23

<210> 1523

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1523

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1524	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1524	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1525	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1525	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1526	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1526	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 1527	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1527	
uuauagagca agaacacugu uuu	23

<210> 1528

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1528

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1529

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1529

uuauagagca agaacacugu uu 23

<210> 1530

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1530

agguccacug gaggagaagu ccc 23

<210> 1531

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1531

agguccacug gaggagaagu ccc 23

<210> 1532

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1532

cagguccacu ggaggagaag ucc 23

<210> 1533

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1533

cagguccacu ggaggagaag ucc 23

<210> 1534

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1534

ucagguccac uggaggagaa guc 23

<210> 1535

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1535

ucagguccac uggaggagaa guc 23

<210> 1536

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1536

uucaggucca cuggaggaga agu 23

<210> 1537

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1537

uucaggucca cuggaggaga agu 23

<210> 1538

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1538

cuucaggucc acuggaggag aag 23

<210> 1539

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1539

cuucaggucc acuggaggag aag 23

<210> 1540

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1540

ccuucagguc cacuggagga gaa 23

<210> 1541

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1541

ccuucagguc cacuggagga gaa 23

<210> 1542

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1542

uccuucaggu ccacuggagg aga 23

<210> 1543

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1543

uccuucaggu ccacuggagg aga 23

<210> 1544

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1544

guccuucagg uccacuggag gag 23

<210> 1545

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1545

guccuucagg uccacuggag gag 23

<210> 1546

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1546

cguccuucag guccacugga gga 23

<210> 1547

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1547

cguccuucag guccacugga gga 23

<210> 1548

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1548
ucguccuucaggguccacuggagg
23

<210> 1549
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1549
ucguccuucaggguccacuggagg
23

<210> 1550
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1550
cucguccuucaggguccacuggagg
23

<210> 1551
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1551
cucguccuucaggguccacuggagg
23

<210> 1552
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1552

ccucguccuu cagguccacu gga	23
<210> 1553	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1553	
ccucguccuu cagguccacu gga	23
<210> 1554	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1554	
cccucguccu ucagguccac ugg	23
<210> 1555	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1555	
cccucguccu ucagguccac ugg	23
<210> 1556	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1556	
ucccucgucc uucaggucca cug	23

<210> 1557
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1557
 ucccucgucc uucaggucca cug 23

<210> 1558
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1558
 aucccucguc cuucaggucc acu 23

<210> 1559
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1559
 aucccucguc cuucaggucc acu 23

<210> 1560
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1560
 caucccucgu ccuucagguc cac 23

<210> 1561
 <211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1561

caucccucgu ccuucagguc cac

23

<210> 1562

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1562

ccaucuccug uccuucaggu cca

23

<210> 1563

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1563

ccaucuccug uccuucaggu cca

23

<210> 1564

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1564

cccaucccuc guccuucagg ucc

23

<210> 1565

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1565

cccaucccuc guccuucagg ucc 23

<210> 1566

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1566

ucccaucccu cguccuucag guc 23

<210> 1567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1567

ucccaucccu cguccuucag guc 23

<210> 1568

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1568

aucccauccc ucguccuua ggu 23

<210> 1569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1569
aucccauccc ucguccuca ggu 23
<210> 1570
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1570
aaucccaucc cucguccuuc agg 23
<210> 1571
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1571
aaucccaucc cucguccuuc agg 23
<210> 1572
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1572
aaaucccauc ccucguccuu cag 23
<210> 1573
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1573

aaaucccauc ccucguccuu cag 23

<210> 1574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1574

gaaaucccau ccucguccu uca 23

<210> 1575

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1575

gaaaucccau ccucguccu uca 23

<210> 1576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1576

ugaaauccca ucccugucc uuc 23

<210> 1577

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1577
 ugaaauccca ucccugucc uuc 23

<210> 1578
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1578
 augaaauccc aucccuguc cuu 23

<210> 1579
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1579
 augaaauccc aucccuguc cuu 23

<210> 1580
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1580
 caugaaaucc caucccugu ccu 23

<210> 1581
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1581
 caugaaaucc caucccugu ccu 23

<210> 1582

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1582

acaugaaauc ccaucccucg ucc 23

<210> 1583

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1583

acaugaaauc ccaucccucg ucc 23

<210> 1584

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1584

uacaugaaaau cccaucccuc guc 23

<210> 1585

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1585

uacaugaaaau cccaucccuc guc 23

<210> 1586

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1586

uuacaugaaa ucccaucccu cgu 23

<210> 1587

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1587

uuacaugaaa ucccaucccu cgu 23

<210> 1588

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1588

guuacaugaa aucccauccc ucg 23

<210> 1589

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1589

guuacaugaa aucccauccc ucg 23

<210> 1590

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1590

gguuacauga aaucccauc cuc 23

<210> 1591

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1591

gguuacauga aaucccauc cuc 23

<210> 1592

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1592

ugguuacaug aaauccauc ccu 23

<210> 1593

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1593

ugguuacaug aaauccauc ccu 23

<210> 1594

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1594

uugguuacau gaaaucccau ccc 23

<210> 1595

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1595

uugguuacau gaaaucccau ccc 23

<210> 1596

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1596

cuugguuaca ugaaauccca ucc 23

<210> 1597

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1597

cuugguuaca ugaaauccca ucc 23

<210> 1598

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1598

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 1599

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1599

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 1600

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1600

cucuugguua caugaaaucc cau

23

<210> 1601

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1601

cucuugguua caugaaaucc cau

23

<210> 1602

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1602

acucuugguu acaugaaauc cca 23

<210> 1603

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1603

acucuugguu acaugaaauc cca 23

<210> 1604

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1604

uacucuuggu uacaugaaau ccc 23

<210> 1605

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1605

uacucuuggu uacaugaaau ccc 23

<210> 1606

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1606
auacucuugg uuacaugaaa ucc 23

<210> 1607
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1607
auacucuugg uuacaugaaa ucc 23

<210> 1608
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1608
aaauacucuug guuacaugaa auc 23

<210> 1609
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1609
aaauacucuug guuacaugaa auc 23

<210> 1610
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1610

gaauacucuu gguuacauga aa	23
<210> 1611	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1611	
gaauacucuu gguuacauga aa	23
<210> 1612	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1612	
ggaauacucu ugguuacaug aaa	23
<210> 1613	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1613	
ggaauacucu ugguuacaug aaa	23
<210> 1614	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1614	
uggaauacuc uugguuacau gaa	23

<210> 1615
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1615
 uggaauacuc uugguuacau gaa 23
 <210> 1616
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1616
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 1617
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1617
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 1618
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1618
 aauggaauac ucuugguuac aug 23
 <210> 1619
 <211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1619

aauggaauac ucuugguuac aug

23

<210> 1620

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1620

aaauggaaua cucuugguua cau

23

<210> 1621

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1621

aaauggaaua cucuugguua cau

23

<210> 1622

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1622

aaaauggaau acucuugguu aca

23

<210> 1623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1623

aaaauggaau acucuugguu aca 23

<210> 1624

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1624

aaaaauggaa uacucuuggu uac 23

<210> 1625

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1625

aaaaauggaa uacucuuggu uac 23

<210> 1626

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1626

uaaaaaugga auacucuugg uua 23

<210> 1627

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1627
uaaaaaugga auacucuugg uua 23
<210> 1628
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1628
guaaaaaugg aaucucuug guu 23
<210> 1629
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1629
guaaaaaugg aaucucuug guu 23
<210> 1630
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1630
aguaaaaaug gaauacucuu ggu 23
<210> 1631
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1631

aguaaaaaug gaauacucuu ggu 23

<210> 1632

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1632

uaguaaaaau ggaauacucu ugg 23

<210> 1633

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1633

uaguaaaaau ggaauacucu ugg 23

<210> 1634

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1634

uuaguaaaaa uggaauacuc uug 23

<210> 1635

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1635

uuaguaaaaa uggaauacuc uug 23

<210> 1636

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1636

uuuaguaaaa auggaauacu cuu 23

<210> 1637

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1637

uuuaguaaaa auggaauacu cuu 23

<210> 1638

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1638

cuuuaguaaa aauggaauac ucu 23

<210> 1639

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1639

cuuuaguaaa aauggaauac ucu 23

<210> 1640
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1640
 gcuuuaguua aaauggaaua cuc 23

<210> 1641
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1641
 gcuuuaguua aaauggaaua cuc 23

<210> 1642
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1642
 ugcuuuagua aaaauggaau acu 23

<210> 1643
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1643
 ugcuuuagua aaaauggaau acu 23

<210> 1644

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1644

cugcuuuagu aaaaauggaa uac 23

<210> 1645

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1645

cugcuuuagu aaaaauggaa uac 23

<210> 1646

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1646

acugcuuuag uaaaaaugga aua 23

<210> 1647

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1647

acugcuuuag uaaaaaugga aua 23

<210> 1648

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1648

cacugcuuuu guaaaaaugg aaau 23

<210> 1649

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1649

cacugcuuuu guaaaaaugg aaau 23

<210> 1650

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1650

acacugcuuuu aguaaaaaaug gaa 23

<210> 1651

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1651

acacugcuuuu aguaaaaaaug gaa 23

<210> 1652

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1652

aacacugcuu uaguaaaaau gga 23

<210> 1653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1653

aacacugcuu uaguaaaaau gga 23

<210> 1654

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1654

aaacacugcu uuaguaaaaaa ugg 23

<210> 1655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1655

aaacacugcu uuaguaaaaaa ugg 23

<210> 1656

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1656

aaaacacugc uuuaguaaaa aug 23

<210> 1657

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1657

aaaacacugc uuuaguaaaa aug 23

<210> 1658

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1658

gaaaacacug cuuuaguaaa aa 23

<210> 1659

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1659

gaaaacacug cuuuaguaaa aa 23

<210> 1660

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1660
 ugaaaacacu gcuuuaguua aaa 23
 <210> 1661
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1661
 ugaaaacacu gcuuuaguua aaa 23
 <210> 1662
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1662
 gugaaaacac ugcuuuagua aaa 23
 <210> 1663
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1663
 gugaaaacac ugcuuuagua aaa 23

<210> 1664
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1664

ggugaaaaca cugcuuuagu aaa 23

<210> 1665

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1665

ggugaaaaca cugcuuuagu aaa 23

<210> 1666

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1666

aggugaaaac acugcuuuag uaa 23

<210> 1667

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1667

aggugaaaac acugcuuuag uaa 23

<210> 1668

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1668

gaggugaaaa cacugcuuua gua 23

<210> 1669
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1669
 gaggugaaaa cacugcuuua gua 23
 <210> 1670
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1670
 ugaggugaaa acacugcuuu agu 23
 <210> 1671
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1671
 ugaggugaaa acacugcuuu agu 23
 <210> 1672
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1672
 augaggugaa aacacugcuu uag 23
 <210> 1673
 <211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1673

augaggugaa aacacugcuu uag 23

<210> 1674

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1674

uaugagguga aaacacugcu uua 23

<210> 1675

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1675

uaugagguga aaacacugcu uua 23

<210> 1676

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1676

aauaggug aaaacacugc uuu 23

<210> 1677

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1677

auaugaggug aaaacacugc uuu 23

<210> 1678

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1678

cauauagggu gaaaacacug cuu 23

<210> 1679

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1679

cauauagggu gaaaacacug cuu 23

<210> 1680

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1680

gcuaugagg ugaaaacacu gcu 23

<210> 1681

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1681

gcacauaugagg ugaaaacacu gcu

23

<210> 1682

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1682

agcauauagag gugaaaacac ugc

23

<210> 1683

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1683

agcauauagag gugaaaacac ugc

23

<210> 1684

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1684

uagcauauaga ggugaaaaca cug

23

<210> 1685

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1685

uagcauauga ggugaaaaca cug 23

<210> 1686

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1686

auagcauau aggugaaaac acu 23

<210> 1687

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1687

auagcauau aggugaaaac acu 23

<210> 1688

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1688

cauagcauau gaggugaaaa cac 23

<210> 1689

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1689	
cauagcauau gaggugaaaa cac	23
<210> 1690	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1690	
acauagcaua ugaggugaaa aca	23
<210> 1691	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1691	
acauagcaua ugaggugaaa aca	23
<210> 1692	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1692	
aacauagcau augaggugaa aac	23
<210> 1693	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1693	
aacauagcau augaggugaa aac	23

<210> 1694

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1694

uaacauagca uaugagguga aaa 23

<210> 1695

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1695

uaacauagca uaugagguga aaa 23

<210> 1696

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1696

cuaacauagc auaugaggug aaa 23

<210> 1697

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1697

cuaacauagc auaugaggug aaa 23

<210> 1698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1698

ucuaacauag cauauagaggu gaa 23

<210> 1699

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1699

ucuaacauag cauauagaggu gaa 23

<210> 1700

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1700

uucuaacaua gcuaugagg uga 23

<210> 1701

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1701

uucuaacaua gcuaugagg uga 23

<210> 1702

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1702

cuucuaacau agcauauagag gug 23

<210> 1703

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1703

cuucuaacau agcauauagag gug 23

<210> 1704

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1704

acuucuaaca uagcauauaga ggu 23

<210> 1705

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1705

acuucuaaca uagcauauaga ggu 23

<210> 1706

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1706

gacuucuaac auagcauau agg 23

<210> 1707

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1707

gacuucuaac auagcauau agg 23

<210> 1708

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1708

ggacuucuaa cauagcauau gag 23

<210> 1709

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1709

ggacuucuaa cauagcauau gag 23

<210> 1710

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1710

uggacuucua acauagcaua uga

23

<210> 1711

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1711

uggacuucua acauagcaua uga

23

<210> 1712

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1712

cuggacuucu aacauagcau aug

23

<210> 1713

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1713

cuggacuucu aacauagcau aug

23

<210> 1714

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1714

ccuggacuuc uaacauagca uau 23

<210> 1715

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1715

ccuggacuuc uaacauagca uau 23

<210> 1716

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1716

gccuggacuu cuaacauagc aua 23

<210> 1717

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1717

gccuggacuu cuaacauagc aua 23

<210> 1718

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1718
 ugccuggacu ucuaacauag cau 23

<210> 1719
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1719
 ugccuggacu ucuaacauag cau 23

<210> 1720
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1720
 cugccuggac uucuaacaua gca 23

<210> 1721
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1721
 cugccuggac uucuaacaua gca 23

<210> 1722
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1722

ucugccugga cuucuaacau agc	23
<210> 1723	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1723	
ucugccugga cuucuaacau agc	23
<210> 1724	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1724	
cucugccugg acuucuaaca uag	23
<210> 1725	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1725	
cucugccugg acuucuaaca uag	23
<210> 1726	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1726	
ucucugccug gacuucuaac aua	23

<210> 1727

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1727

ucucugccug gacuucuaac aua 23

<210> 1728

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1728

gucucugccu ggacuucuaa cau 23

<210> 1729

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1729

gucucugccu ggacuucuaa cau 23

<210> 1730

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1730

ugucucugcc uggacuucua aca 23

<210> 1731

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1731

ugucucugcc uggacuucua aca 23

<210> 1732

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1732

uugucucugc cuggacuucu aac 23

<210> 1733

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1733

uugucucugc cuggacuucu aac 23

<210> 1734

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1734

auugucucug ccuggacuuc uaa 23

<210> 1735

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1735

auugucucug ccuggacuuc uaa 23

<210> 1736

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1736

uauugucucu gccuggacuu cua 23

<210> 1737

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1737

uauugucucu gccuggacuu cua 23

<210> 1738

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1738

uuauugucuc ugccuggacu ucu 23

<210> 1739

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1739
uuauugucuc ugccuggacu ucu 23
<210> 1740
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1740
uuuauugucu cugccuggac uuc 23
<210> 1741
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1741
uuuauugucu cugccuggac uuc 23
<210> 1742
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1742
uuuuauuguc ucugccugga cuu 23
<210> 1743
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1743

uuuuauuguc ucugccugga cuu 23

<210> 1744

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1744

guuuuauugu cucugccugg acu 23

<210> 1745

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1745

guuuuauugu cucugccugg acu 23

<210> 1746

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1746

uguuuuauug ucucugccug gac 23

<210> 1747

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1747

uguuuuuauug ucucugccug gac	23
<210> 1748	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1748	
auguuuuuuu gucucugccu gga	23
<210> 1749	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1749	
auguuuuuuu gucucugccu gga	23
<210> 1750	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1750	
aauguuuuuau ugucucugcc ugg	23
<210> 1751	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1751	
aauguuuuuau ugucucugcc ugg	23

<210> 1752

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1752

gaauguuuua uugucucugc cug 23

<210> 1753

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1753

gaauguuuua uugucucugc cug 23

<210> 1754

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1754

ggauguuuu auugucucug ccu 23

<210> 1755

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1755

ggauguuuu auugucucug ccu 23

<210> 1756

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1756

aggaauguuu uauugucucu gcc 23

<210> 1757

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1757

aggaauguuu uauugucucu gcc 23

<210> 1758

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1758

caggaauguu uuauugucuc ugc 23

<210> 1759

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1759

caggaauguu uuauugucuc ugc 23

<210> 1760

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1760

acaggaaugu uuuaugucu cug 23

<210> 1761

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1761

acaggaaugu uuuaugucu cug 23

<210> 1762

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1762

cacaggaug uuuuauuguc ucu 23

<210> 1763

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1763

cacaggaug uuuuauuguc ucu 23

<210> 1764

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1764

ucacaggaau guuuuauugu cuc 23

<210> 1765

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1765

ucacaggaau guuuuauugu cuc 23

<210> 1766

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1766

uucacaggaa uguuuuauug ucu 23

<210> 1767

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1767

uucacaggaa uguuuuauug ucu 23

<210> 1768

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1768

uuucacagga auguuuuauu guc 23

<210> 1769

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1769

uuucacagga auguuuuauu guc 23

<210> 1770

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1770

cuuucacagg aauguuuuau ugu 23

<210> 1771

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1771

cuuucacagg aauguuuuau ugu 23

<210> 1772

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1772
ccuuucacag gaauguuua uug 23
<210> 1773
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1773
ccuuucacag gaauguuua uug 23
<210> 1774
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1774
gccuuucaca ggaauguuu auu 23
<210> 1775
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1775
gccuuucaca ggaauguuu auu 23

<210> 1776
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1776

ugccuuucac aggaauguuu uau	23
<210> 1777	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1777	
ugccuuucac aggaauguuu uau	23
<210> 1778	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1778	
gugccuuuca caggaauguu uua	23
<210> 1779	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1779	
gugccuuuca caggaauguu uua	23
<210> 1780	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1780	
agugccuuuc acaggaaugu uuu	23

<210> 1781
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1781
 agugccuuuc acaggaaugu uuu 23

<210> 1782
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1782
 aagugccuuu cacaggaug uuu 23

<210> 1783
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1783
 aagugccuuu cacaggaug uuu 23

<210> 1784
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1784
 aaagugccuu ucacaggaau guu 23

<210> 1785
 <211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1785

aaagugccuu ucacaggaau guu 23

<210> 1786

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1786

aaaagugccu uucacaggaa ugu 23

<210> 1787

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1787

aaaagugccu uucacaggaa ugu 23

<210> 1788

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1788

gaaaagugcc uuucacagga aug 23

<210> 1789

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1789

gaaaagugcc uuucacagga aug 23

<210> 1790

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1790

ugaaaagugc cuuucacagg aau 23

<210> 1791

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1791

ugaaaagugc cuuucacagg aau 23

<210> 1792

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1792

augaaaagug ccuucacag gaa 23

<210> 1793

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1793
augaaaagug ccuuucacag gaa 23
<210> 1794
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1794
aaugaaaagu gccuuucaca gga 23
<210> 1795
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1795
aaugaaaagu gccuuucaca gga 23
<210> 1796
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1796
gaaugaaaag ugccuuucac agg 23
<210> 1797
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1797

gaaugaaaag ugccuuucac agg 23

<210> 1798

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1798

ggaaugaaaa gugccuuuca cag 23

<210> 1799

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1799

ggaaugaaaa gugccuuuca cag 23

<210> 1800

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1800

uggaaugaaa agugccuuuc aca 23

<210> 1801

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1801	
uggaaugaaa agugccuuuc aca	23
<210> 1802	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1802	
guggaaugaa aagugccuuu cac	23
<210> 1803	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1803	
guggaaugaa aagugccuuu cac	23
<210> 1804	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1804	
aguggaauga aaagugccuu uca	23
<210> 1805	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1805	
aguggaauga aaagugccuu uca	23

<210> 1806

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1806

aaguggaaug aaaagugccu uuc 23

<210> 1807

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1807

aaguggaaug aaaagugccu uuc 23

<210> 1808

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1808

aaaguggaau gaaaagugcc uuu 23

<210> 1809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1809

aaaguggaau gaaaagugcc uuu 23

<210> 1810

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1810

uaaaguggaa ugaaaagugc cuu 23

<210> 1811

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1811

uaaaguggaa ugaaaagugc cuu 23

<210> 1812

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1812

uuaaagugga augaaaagug ccu 23

<210> 1813

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1813

uuaaagugga augaaaagug ccu 23

<210> 1814

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1814

guuaaaagugg aaugaaaagu gcc 23

<210> 1815

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1815

guuaaaagugg aaugaaaagu gcc 23

<210> 1816

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1816

aguuaaagug gaaugaaaag ugc 23

<210> 1817

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1817

aguuaaagug gaaugaaaag ugc 23

<210> 1818

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1818

aaguuaaagu ggaaugaaaa gug 23

<210> 1819

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1819

aaguuaaagu ggaaugaaaa gug 23

<210> 1820

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1820

caaguuaaag uggaaugaaa agu 23

<210> 1821

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1821

caaguuaaag uggaaugaaa agu 23

<210> 1822

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1822

ucaaguuaaa guggaaugaa aag

23

<210> 1823

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1823

ucaaguuaaa guggaaugaa aag

23

<210> 1824

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1824

aucaaguuaa aguggaauga aaa

23

<210> 1825

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1825

aucaaguuaa aguggaauga aaa

23

<210> 1826

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1826

aaucaaguua aaguggaaug aaa 23

<210> 1827

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1827

aaucaaguua aaguggaaug aaa 23

<210> 1828

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1828

aaaaucaaguu aaaguggaau gaa 23

<210> 1829

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1829

aaaaucaaguu aaaguggaau gaa 23

<210> 1830

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1830
 aaaaaucaagu uaaaguggaa uga 23
 <210> 1831
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1831
 aaaaaucaagu uaaaguggaa uga 23
 <210> 1832
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1832
 aaaaaucaag uaaaagugga aug 23
 <210> 1833
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1833
 aaaaaucaag uaaaagugga aug 23
 <210> 1834
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1834

aaaaaaaucaa guuaaagugg aa	23
<210> 1835	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1835	
aaaaaaaucaa guuaaagugg aa	23
<210> 1836	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1836	
uaaaaaauca aguuaagug gaa	23
<210> 1837	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1837	
uaaaaaauca aguuaagug gaa	23
<210> 1838	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1838	
uuaaaaaauca aaguuaaagu gga	23

<210> 1839
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1839
 uuaaaaaau aaguuaaag gga 23
 <210> 1840
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1840
 uuuaaaaaa caaguuaag ugg 23
 <210> 1841
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1841
 uuuaaaaaa caaguuaag ugg 23
 <210> 1842
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1842
 auuaaaaaa ucaaguuaa gug 23
 <210> 1843
 <211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1843

auuuuuuuuu ucaaguuuuu gug 23

<210> 1844

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1844

aaauuuuuuu aucaaguuuu agu 23

<210> 1845

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1845

aaauuuuuuu aucaaguuuu agu 23

<210> 1846

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1846

gaauuuuuuu aaaucaaguua aag 23

<210> 1847

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1847

gaauuuuuuu aaaucaaguua aag 23

<210> 1848

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1848

ggaauuuuuuu aaaucaaguua aaa 23

<210> 1849

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1849

ggaauuuuuuu aaaucaaguua aaa 23

<210> 1850

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1850

gggaauuuuuu aaaaaucaagu uaa 23

<210> 1851

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1851

gggaauuuuaa aaaaaucaagu uaa 23

<210> 1852

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1852

agggaauuuu aaaaaucaag uua 23

<210> 1853

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1853

agggaauuuu aaaaaucaag uua 23

<210> 1854

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1854

aagggaauuu aaaaaaucaa guu 23

<210> 1855

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1855

aagggaauuu aaaaaaucaa guu 23

<210> 1856

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1856

uaagggaauu uaaaaauca agu 23

<210> 1857

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1857

uaagggaauu uaaaaauca agu 23

<210> 1858

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1858

auaagggaau uaaaaaauc aag 23

<210> 1859

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1859

auaagggaau uuaaaaaauc aag	23
<210> 1860	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1860	
aauaaggga uuuaaaaau caa	23
<210> 1861	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1861	
aauaaggga uuuaaaaau caa	23
<210> 1862	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1862	
cauaaggga auuuaaaaa uca	23
<210> 1863	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1863	
cauaaggga auuuaaaaa uca	23

<210> 1864

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1864

acaauaaggg aauuuaaaaa auc 23

<210> 1865

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1865

acaauaaggg aauuuaaaaa auc 23

<210> 1866

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1866

gacaauaagg gaauuuaaaa aau 23

<210> 1867

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1867

gacaauaagg gaauuuaaaa aau 23

<210> 1868

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1868

ggacaauaag ggaauuuaaa aaa 23

<210> 1869

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1869

ggacaauaag ggaauuuaaa aaa 23

<210> 1870

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1870

gggacaauaa gggauuuuaa aaa 23

<210> 1871

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1871

gggacaauaa gggauuuuaa aaa 23

<210> 1872

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1872

agggacaaua agggaaauua aaa 23

<210> 1873

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1873

agggacaaua agggaaauua aaa 23

<210> 1874

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1874

aagggacaau aagggaauuu aaa 23

<210> 1875

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1875

aagggacaau aagggaauuu aaa 23

<210> 1876

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1876

gaaggacaa uaagggaau uaa 23

<210> 1877

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1877

gaaggacaa uaagggaau uaa 23

<210> 1878

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1878

ggaaggaca auaagggaau uua 23

<210> 1879

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1879

ggaaggaca auaagggaau uua 23

<210> 1880

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1880

uggaaggac aaauaggga uuu 23

<210> 1881

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1881

uggaaggac aaauaggga uuu 23

<210> 1882

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1882

uuggaaggga caauaggga auu 23

<210> 1883

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1883

uuggaaggga caauaggga auu 23

<210> 1884

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1884
uuuggaaggg acaauaaggg aau 23

<210> 1885
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1885
uuuggaaggg acaauaaggg aau 23

<210> 1886
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1886
uuuuggaagg gacaauaagg gaa 23

<210> 1887
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1887
uuuuggaagg gacaauaagg gaa 23

<210> 1888
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1888

uuuuuggaag ggacaauaag gga 23

<210> 1889

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1889

uuuuuggaag ggacaauaag gga 23

<210> 1890

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1890

uuuuuuggaa gggacaauaa ggg 23

<210> 1891

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1891

uuuuuuggaa gggacaauaa ggg 23

<210> 1892

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1892

uuuuuuugga agggacaaua agg 23

<210> 1893
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1893
 uuuuuuugga agggacaaua agg 23
 <210> 1894
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1894
 uuuuuuuugg aagggacaau aag 23
 <210> 1895
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1895
 uuuuuuuugg aagggacaau aag 23
 <210> 1896
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1896
 cuuuuuuuug gaagggacaa uaa 23
 <210> 1897
 <211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1897

cuuuuuuuug gaagggacaa uaa 23

<210> 1898

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1898

ucuuuuuuuu ggaagggaca aua 23

<210> 1899

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1899

ucuuuuuuuu ggaagggaca aua 23

<210> 1900

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1900

cucuuuuuuu uggaaggac aaau 23

<210> 1901

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1901

cucuuuuuuu uggaaggac aau 23

<210> 1902

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1902

ucucuuuuuu uuggaaggga caa 23

<210> 1903

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1903

ucucuuuuuu uuggaaggga caa 23

<210> 1904

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1904

uucucuuuuu uuuggaaggg aca 23

<210> 1905

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1905

uucucuuuuu uuuggaaggg aca

23

<210> 1906

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1906

auucucuuuu uuuggaagg gac

23

<210> 1907

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1907

auucucuuuu uuuggaagg gac

23

<210> 1908

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1908

gauucucuuu uuuuuggaag gga

23

<210> 1909

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1909

gauucucuuu uuuuuggaag gga 23

<210> 1910

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1910

ugauucucu uuuuugga ggg 23

<210> 1911

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1911

ugauucucu uuuuugga ggg 23

<210> 1912

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1912

uugauucucu uuuuuugga agg 23

<210> 1913

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1913	
uugauucucu uuuuuuugga agg	23
<210> 1914	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1914	
uuugauucuc uuuuuuugg aag	23
<210> 1915	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1915	
uuugauucuc uuuuuuugg aag	23
<210> 1916	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1916	
uuuugauucu cuuuuuuug gaa	23
<210> 1917	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1917	
uuuugauucu cuuuuuuug gaa	23

<210> 1918

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1918

auuuugauuc uuuuuuuuu gga 23

<210> 1919

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1919

auuuugauuc uuuuuuuuu gga 23

<210> 1920

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1920

auuuugauu cuuuuuuuu ugg 23

<210> 1921

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1921

auuuugauu cuuuuuuuu ugg 23

<210> 1922

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1922

aaaauuugau ucucuuuuuu uug 23

<210> 1923

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1923

aaaauuugau ucucuuuuuu uug 23

<210> 1924

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1924

aaaaauuuga uucucuuuuu uu 23

<210> 1925

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1925

aaaaauuuga uucucuuuuu uu 23

<210> 1926

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1926

uaaaauuuug auucucuuuu uuu 23

<210> 1927

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1927

uaaaauuuug auucucuuuu uuu 23

<210> 1928

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1928

guaaaauuuu gauucucuuu uuu 23

<210> 1929

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1929

guaaaauuuu gauucucuuu uuu 23

<210> 1930

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1930

uguaaaauuu ugauucucu uuu 23

<210> 1931

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1931

uguaaaauuu ugauucucu uuu 23

<210> 1932

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1932

uuguaaaauu uugauucucu uuu 23

<210> 1933

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1933

uuguaaaauu uugauucucu uuu 23

<210> 1934

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1934

uuuguaaaau uuugauucuc uuu

23

<210> 1935

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1935

uuuguaaaau uuugauucuc uuu

23

<210> 1936

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1936

cuuuguaaaa uuuugauucu cuu

23

<210> 1937

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1937

cuuuguaaaa uuuugauucu cuu

23

<210> 1938

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1938

ucuuuguuaaa auuuugauuc ucu 23

<210> 1939

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1939

ucuuuguuaaa auuuugauuc ucu 23

<210> 1940

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1940

uucuuuguuaa aauuuugauu cuc 23

<210> 1941

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1941

uucuuuguuaa aauuuugauu cuc 23

<210> 1942

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1942
 auucuuugua aaauuuugau ucu 23

<210> 1943
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1943
 auucuuugua aaauuuugau ucu 23

<210> 1944
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1944
 gauucuuugu aaaauuuuga uuc 23

<210> 1945
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1945
 gauucuuugu aaaauuuuga uuc 23

<210> 1946
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1946

ugauucuuug uaaaauuuug auu	23
<210> 1947	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1947	
ugauucuuug uaaaauuuug auu	23
<210> 1948	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1948	
uugauucuuu guaaaauuuu gau	23
<210> 1949	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1949	
uugauucuuu guaaaauuuu gau	23
<210> 1950	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1950	
uuugauucuu uguaaaauuu uga	23

<210> 1951
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1951
 uuugauucuu uguaaaauuu uga 23
 <210> 1952
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1952
 cuuugauucu uuguaaaauu uug 23
 <210> 1953
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1953
 cuuugauucu uuguaaaauu uug 23
 <210> 1954
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1954
 ccuuugauuc uuuguaaaau uuu 23
 <210> 1955
 <211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1955

ccuuugauuc uuuguaaaau uu 23

<210> 1956

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1956

uccuuugauu cuuuguaaaa uu 23

<210> 1957

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1957

uccuuugauu cuuuguaaaa uu 23

<210> 1958

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1958

uuccuuugau ucuuguaaa au 23

<210> 1959

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1959

uuccuuugau ucuuuguaaa auu 23

<210> 1960

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1960

auuccuuuga uucuuguaaa auu 23

<210> 1961

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1961

auuccuuuga uucuuguaaa auu 23

<210> 1962

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1962

aaauccuuug auuccuuugua aaa 23

<210> 1963

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1963

aaauccuuug auucuuugua aaa

23

<210> 1964

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1964

gaauuccuuu gauucuuugu aaa

23

<210> 1965

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1965

gaauuccuuu gauucuuugu aaa

23

<210> 1966

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1966

agaauuccuu ugauucuuug uaa

23

<210> 1967

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1967

agaauuccuu ugauucuuug uaa 23

<210> 1968

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1968

uagaauuccu uugauucuuu gua 23

<210> 1969

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1969

uagaauuccu uugauucuuu gua 23

<210> 1970

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1970

cuagaauucc uuugauucuu ugu 23

<210> 1971

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1971

cuagaaaucc uuugauucuu ugu 23

<210> 1972

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1972

ucuagaaauuc cuuugauucu uug 23

<210> 1973

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1973

ucuagaaauuc cuuugauucu uug 23

<210> 1974

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1974

uucuagaaau ccuuugauuc uuu 23

<210> 1975

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1975

uucuagaaau ccuuugauuc uuu 23

<210> 1976
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1976
 uuucuagaau uccuuugauu cuu 23

<210> 1977
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1977
 uuucuagaau uccuuugauu cuu 23

<210> 1978
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1978
 cuuucuagaa uuccuuugau ucu 23

<210> 1979
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1979
 cuuucuagaa uuccuuugau ucu 23

<210> 1980

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1980

acuuucuaga auuccuuuga uuc 23

<210> 1981

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1981

acuuucuaga auuccuuuga uuc 23

<210> 1982

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1982

uacuuucuag aaauccuuug auu 23

<210> 1983

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1983

uacuuucuag aaauccuuug auu 23

<210> 1984

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1984

auacuuucua gaauuccuuu gau 23

<210> 1985

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1985

auacuuucua gaauuccuuu gau 23

<210> 1986

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1986

gauacuuucu agaauuccuu uga 23

<210> 1987

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1987

gauacuuucu agaauuccuu uga 23

<210> 1988

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1988

agauacuuuc uagaauuccu uug 23

<210> 1989

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1989

agauacuuuc uagaauuccu uug 23

<210> 1990

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1990

cagauacuuu cuagaauucc uuu 23

<210> 1991

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1991

cagauacuuu cuagaauucc uuu 23

<210> 1992

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1992

ccagauacuu ucuagaauuc cuu 23

<210> 1993

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1993

ccagauacuu ucuagaauuc cuu 23

<210> 1994

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1994

cccagauacu uucuagaauu ccu 23

<210> 1995

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1995

cccagauacu uucuagaauu ccu 23

<210> 1996

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1996
 gcccgauac uuucuagaau ucc 23

<210> 1997
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1997
 gcccgauac uuucuagaau ucc 23

<210> 1998
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1998
 ugcccagaua cuuucuagaa uuc 23

<210> 1999
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1999
 ugcccagaua cuuucuagaa uuc 23

<210> 2000
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2000

cugcccagau acuuucuaga auu	23
<210> 2001	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2001	
cugcccagau acuuucuaga auu	23
<210> 2002	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2002	
ucugcccaga uacuuucuag aa	23
<210> 2003	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2003	
ucugcccaga uacuuucuag aa	23
<210> 2004	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2004	
uucugcccag auacuuucua gaa	23

<210> 2005
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2005
 uucugcccag auacuuucua gaa 23

<210> 2006
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2006
 guucugccca gauacuuucu aga 23

<210> 2007
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2007
 guucugccca gauacuuucu aga 23

<210> 2008
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2008
 cguucugccc agauacuuuc uag 23

<210> 2009
 <211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2009

cguucugccc agauacuuuc uag 23

<210> 2010

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2010

gcuucugccc cagauacuuu cua 23

<210> 2011

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2011

gcuucugccc cagauacuuu cua 23

<210> 2012

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2012

agcuucugc ccagauacuu ucu 23

<210> 2013

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2013

agcguucugc ccagauacuu ucu 23

<210> 2014

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2014

uagcguucug cccagauacu uuc 23

<210> 2015

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2015

uagcguucug cccagauacu uuc 23

<210> 2016

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2016

cuagcguucu gccagauac uuu 23

<210> 2017

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2017

cuagcguucu gcccgauac uuu 23

<210> 2018

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2018

ccuagcguuc ugcccagaua cuu 23

<210> 2019

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2019

ccuagcguuc ugcccagaua cuu 23

<210> 2020

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2020

uccuagcguu cugcccagau acu 23

<210> 2021

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2021

uccuagcguu cugcccagau acu 23

<210> 2022

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2022

cuccuagcgu ucugcccaga uac 23

<210> 2023

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2023

cuccuagcgu ucugcccaga uac 23

<210> 2024

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2024

ucuccuagcg uucugcccag aua 23

<210> 2025

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2025	
ucuccuagcg uucugcccag aua	23
<210> 2026	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2026	
cucuccuagc guucugccca gau	23
<210> 2027	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2027	
cucuccuagc guucugccca gau	23
<210> 2028	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2028	
ucucuccuag cguucugccc aga	23
<210> 2029	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2029	
ucucuccuag cguucugccc aga	23

<210> 2030

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2030

aucucuccua gcguucugcc cag 23

<210> 2031

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2031

aucucuccua gcguucugcc cag 23

<210> 2032

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2032

gaucucuccu agcguucugc cca 23

<210> 2033

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2033

gaucucuccu agcguucugc cca 23

<210> 2034

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2034

ggaucucucc uagcguucug ccc 23

<210> 2035

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2035

ggaucucucc uagcguucug ccc 23

<210> 2036

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2036

uggaucucuc cuagcguucu gcc 23

<210> 2037

<211> 23

<212> RNA

<213>
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2037

uggaucucuc cuagcguucu gcc 23

<210> 2038

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2038

uuggaucucu ccuagcguuc ugc 23

<210> 2039

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2039

uuggaucucu ccuagcguuc ugc 23

<210> 2040

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2040

uuuggaucuc uccuagcguu cug 23

<210> 2041

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2041

uuuggaucuc uccuagcguu cug 23

<210> 2042

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2042

auuuggaucu cuccuagcgu ucu 23

<210> 2043

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2043

auuuggaucu cuccuagcgu ucu 23

<210> 2044

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2044

aaauuggauc ucuccuagcg uuc 23

<210> 2045

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2045

aaauuggauc ucuccuagcg uuc 23

<210> 2046

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2046

aaaauuggau cucuccuagc guu

23

<210> 2047

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2047

aaaauuggau cucuccuagc guu

23

<210> 2048

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2048

gaaaauugga ucucuccuag cgu

23

<210> 2049

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2049

gaaaauugga ucucuccuag cgu

23

<210> 2050

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2050

ggaaaauugg aucucuccua gcg 23

<210> 2051

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2051

ggaaaauugg aucucuccua gcg 23

<210> 2052

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2052

uggaaaauug gaucucuccu agc 23

<210> 2053

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2053

uggaaaauug gaucucuccu agc 23

<210> 2054

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2054
 auggaaaauu ggaucucucc uag 23

<210> 2055
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 2055
 auggaaaauu ggaucucucc uag 23

<210> 2056
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 2056
 aauggaaaau uggaucucuc cua 23

<210> 2057
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 2057
 aauggaaaau uggaucucuc cua 23

<210> 2058
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 2058

caauggaaa uuggaucucu ccu	23
<210> 2059	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2059	
caauggaaa uuggaucucu ccu	23
<210> 2060	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2060	
acauggaaa uuuggaucuc ucc	23
<210> 2061	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2061	
acauggaaa uuuggaucuc ucc	23
<210> 2062	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2062	
gacauggaa auuuggaucu cuc	23

<210> 2063
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2063
 gacaauggaa auuuggaucu cuc 23
 <210> 2064
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2064
 agacaaugga aaauuggauc ucu 23
 <210> 2065
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2065
 agacaaugga aaauuggauc ucu 23
 <210> 2066
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2066
 aagacaaugg aaauuggau cuc 23
 <210> 2067
 <211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2067

aagacaaugg aaauuuggau cuc 23

<210> 2068

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2068

caagacaaug gaaauuugga ucu 23

<210> 2069

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2069

caagacaaug gaaauuugga ucu 23

<210> 2070

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2070

gcaagacaau gaaauuugg auc 23

<210> 2071

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2071

gcaagacaau ggaaauuugg auc 23

<210> 2072

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2072

ugcaagacaa uggaauuug gau 23

<210> 2073

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2073

ugcaagacaa uggaauuug gau 23

<210> 2074

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2074

uugcaagaca auggaauuu gga 23

<210> 2075

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2075
uugcaagaca auggaaaauu gga 23
<210> 2076
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2076
cuugcaagac aauggaaaau ugg 23
<210> 2077
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2077
cuugcaagac aauggaaaau ugg 23
<210> 2078
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2078
gcuugcaaga caauggaaaau uug 23
<210> 2079
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2079

gcuugcaaga caauggaaau uug 23

<210> 2080

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2080

ugcuugcaag acaauggaaa uuu 23

<210> 2081

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2081

ugcuugcaag acaauggaaa uuu 23

<210> 2082

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2082

uugcuugcaa gacaauggaa auu 23

<210> 2083

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2083

uugcuugcaa gacaauggaa auu	23
<210> 2084	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2084	
uuugcuugca agacaaugga aaU	23
<210> 2085	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2085	
uuugcuugca agacaaugga aaU	23
<210> 2086	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2086	
cuuugcuugc aagacaaugg aaa	23
<210> 2087	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2087	
cuuugcuugc aagacaaugg aaa	23

<210> 2088

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2088

gcuuugcuug caagacaaug gaa 23

<210> 2089

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2089

gcuuugcuug caagacaaug gaa 23

<210> 2090

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2090

ugcuuugcuu gcaagacaau gga 23

<210> 2091

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2091

ugcuuugcuu gcaagacaau gga 23

<210> 2092

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2092

gugcuuugcu ugcaagacaa ugg 23

<210> 2093

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2093

gugcuuugcu ugcaagacaa ugg 23

<210> 2094

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2094

cgugcuuugc uugcaagaca aug 23

<210> 2095

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2095

cgugcuuugc uugcaagaca aug 23

<210> 2096

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2096

acgugcuuug cuugcaagac aa

23

<210> 2097

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2097

acgugcuuug cuugcaagac aa

23

<210> 2098

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2098

uacgugcuuu gcuugcaaga caa

23

<210> 2099

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2099

uacgugcuuu gcuugcaaga caa

23

<210> 2100

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2100

auacgugcuu ugcugcaag aca 23

<210> 2101

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2101

auacgugcuu ugcugcaag aca 23

<210> 2102

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2102

aaauacgugcu uugcuugcaa gac 23

<210> 2103

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2103

aaauacgugcu uugcuugcaa gac 23

<210> 2104

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2104

uaauacgugc uuugcuugca aga 23

<210> 2105

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2105

uaauacgugc uuugcuugca aga 23

<210> 2106

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2106

uuauuacgug cuuugcuugc aag 23

<210> 2107

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2107

uuauuacgug cuuugcuugc aag 23

<210> 2108

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2108
uuuaauacgu gcuuugcuug caa 23
<210> 2109
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2109
uuuaauacgu gcuuugcuug caa 23
<210> 2110
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2110
auuaauacg ugcuuugcuu gca 23
<210> 2111
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2111
auuaauacg ugcuuugcuu gca 23
<210> 2112
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2112

uauuuuauac gugcuuugcu ugc	23
<210> 2113	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2113	
uauuuuauac gugcuuugcu ugc	23
<210> 2114	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2114	
auauuuuaaua cgugcuuugc uug	23
<210> 2115	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2115	
auauuuuaaua cgugcuuugc uug	23
<210> 2116	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2116	
cauauuuuau acgugcuuug cuu	23

<210> 2117
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2117
 cauauuuuau acgugcuuug cuu 23

<210> 2118
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2118
 ucauauuuuaa uacgugcuuu gcu 23

<210> 2119
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2119
 ucauauuuuaa uacgugcuuu gcu 23

<210> 2120
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 2120
 aucauauuuu auacgugcuu ugc 23

<210> 2121
 <211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2121

aucauauuuu auacgugcuu ugc 23

<210> 2122

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2122

gaucuuuuu aaucgugcu uug 23

<210> 2123

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2123

gaucuuuuu aaucgugcu uug 23

<210> 2124

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2124

agaucuuuu uauucgugc uu 23

<210> 2125

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2125

agaucauuu uaauacgugc uuu 23

<210> 2126

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2126

cagaucauau uuaauacgug cuu 23

<210> 2127

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2127

cagaucauau uuaauacgug cuu 23

<210> 2128

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2128

gcagaucaua uuuaauacgu gcu 23

<210> 2129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2129

gcagaucaua uuuauuacgu gcu

23

<210> 2130

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2130

ugcagaucau auuuauuacg ugc

23

<210> 2131

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2131

ugcagaucau auuuauuacg ugc

23

<210> 2132

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2132

cugcagauca uuuuuauuac gug

23

<210> 2133

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2133

cugcagauca uuuuuuuuac gug 23

<210> 2134

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2134

gcugcagauc auuuuuuuu cg 23

<210> 2135

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2135

gcugcagauc auuuuuuuu cg 23

<210> 2136

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2136

ggcugcagau cauuuuuuu acg 23

<210> 2137

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2137	
ggcugcagau cauauuuau acg	23
<210> 2138	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2138	
uggcugcaga ucauauuuua uac	23
<210> 2139	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2139	
uggcugcaga ucauauuuua uac	23
<210> 2140	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2140	
auggcugcag aucauauuuu aua	23
<210> 2141	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2141	
auggcugcag aucauauuuu aua	23

<210> 2142

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2142

aauggcugca gaucauuuu aau 23

<210> 2143

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2143

aauggcugca gaucauuuu aau 23

<210> 2144

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2144

uaauggcugc agaucauuu uaa 23

<210> 2145

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2145

uaauggcugc agaucauuu uaa 23

<210> 2146

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2146

uuaauggcug cagaucauau uua 23

<210> 2147

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2147

uuaauggcug cagaucauau uua 23

<210> 2148

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2148

uuuaauggcu gcagaucaua uuu 23

<210> 2149

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2149

uuuaauggcu gcagaucaua uuu 23

<210> 2150

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2150

uuuuuauggc ugcagaucau auu 23

<210> 2151

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2151

uuuuuauggc ugcagaucau auu 23

<210> 2152

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2152

uuuuuauggc cugcagauca uau 23

<210> 2153

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2153

uuuuuauggc cugcagauca uau 23

<210> 2154

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2154

cuuuuuuaug gcugcagauc aua 23

<210> 2155

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2155

cuuuuuuaug gcugcagauc aua 23

<210> 2156

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2156

ucuuuuuaau ggcugcagau cau 23

<210> 2157

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2157

ucuuuuuaau ggcugcagau cau 23

<210> 2158

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2158

gucuuuuuaa uggcugcaga uca

23

<210> 2159

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2159

gucuuuuuaa uggcugcaga uca

23

<210> 2160

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2160

ugucuuuuua auggcugcag auc

23

<210> 2161

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2161

ugucuuuuua auggcugcag auc

23

<210> 2162

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2162

gugucuuuuu aauggcugca gau 23

<210> 2163

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2163

gugucuuuuu aauggcugca gau 23

<210> 2164

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2164

ugugucuuuu uaauggcugc aga 23

<210> 2165

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2165

ugugucuuuu uaauggcugc aga 23

<210> 2166

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2166
augugucuuu uuaauggcug cag 23

<210> 2167
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2167
augugucuuu uuaauggcug cag 23

<210> 2168
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2168
aaugugucuu uuuaauggcu gca 23

<210> 2169
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2169
aaugugucuu uuuaauggcu gca 23

<210> 2170
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2170

gaaugugucu uuuuaauggc ugc	23
<210> 2171	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2171	
gaaugugucu uuuuaauggc ugc	23
<210> 2172	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2172	
agaauguguc uuuuaauggc cug	23
<210> 2173	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2173	
agaauguguc uuuuaauggc cug	23
<210> 2174	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2174	
cagaugugu cuuuuaaugg gcu	23

<210> 2175

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2175

cagaaugugu cuuuuaaag gcu 23

<210> 2176

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2176

acagaaugug uuuuuuaau ggc 23

<210> 2177

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2177

acagaaugug uuuuuuaau ggc 23

<210> 2178

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2178

uacagaaugu guuuuuuaa ugg 23

<210> 2179

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2179

uacagaaugu gucuuuuuaa ugg 23

<210> 2180

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2180

uuacagaaug ugucuuuuua aug 23

<210> 2181

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2181

uuacagaaug ugucuuuuua aug 23

<210> 2182

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2182

uuuacagaaug gugucuuuuu aaug 23

<210> 2183

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2183

uuuacagaau gugucuuuuu aau 23

<210> 2184

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2184

uuuuacagaa ugugucuuuu uaa 23

<210> 2185

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2185

uuuuacagaa ugugucuuuu uaa 23

<210> 2186

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2186

uuuuuacaga augugucuuu uua 23

<210> 2187

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2187
uuuuuacaga augugucuu uua 23
<210> 2188
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2188
uuuuuuacag aaugugucuu uu 23
<210> 2189
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2189
uuuuuuacag aaugugucuu uu 23
<210> 2190
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 2190
uuuuuuuaca gaaugugucu uu 23
<210> 2191
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2191

uuuuuuuaca gaaugugucu uu 23

<210> 2192

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2192

uuuuuuuuac agaauguguc uu 23

<210> 2193

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2193

uuuuuuuuac agaauguguc uu 23

<210> 2194

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2194

uuuuuuuuua cagaugugu cuu 23

<210> 2195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2195

uuuuuuuuua cagaaugugu cuu	23
<210> 2196	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2196	
uuuuuuuuuu acagaaugug ucu	23
<210> 2197	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2197	
uuuuuuuuuu acagaaugug ucu	23
<210> 2198	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2198	
uuuuuuuuuu uacagaaugu guc	23
<210> 2199	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 2199	
uuuuuuuuuu uacagaaugu guc	23

<210> 2200

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2200

uuuuuuuuuu uuacagaaug ugu 23

<210> 2201

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2201

uuuuuuuuuu uuacagaaug ugu 23

<210> 2202

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2202

cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 2203

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2203

ucgaagucuc agcguaagtt 20

<210> 2204

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2204

ggatgggatt tcatgtaacc aaga 24

<210> 2205

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2205

tcatgtaac caagagtatt ccat 24

<210> 2206

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2206

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 2207

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2207
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 2208
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 2208
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 2209
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 2209
 ugggauuuc a uguaaccaag a 21

<210> 2210
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 2210
 ugggauuuc a uguaaccaag a 21

<210> 2211
 <211> 21
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 2211

ugggauuuc a uuaaccaag a	21
<210> 2212	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2212	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 2213	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2213	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 2214	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2214	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 2215	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 2215	
ucuugguuac augaaauccc auc	23

<210> 2216

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2216

ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 2217

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2217

ucuugguuac augaaaucce auc 23