



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월13일
(11) 등록번호 10-2804353
(24) 등록일자 2025년04월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/1137 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7027734
- (22) 출원일자(국제) 2019년02월15일
심사청구일자 2021년12월28일
- (85) 번역문제출일자 2020년09월25일
- (65) 공개번호 10-2020-0127211
- (43) 공개일자 2020년11월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/018189
- (87) 국제공개번호 WO 2019/168687
국제공개일자 2019년09월06일
- (30) 우선권주장
62/637,574 2018년03월02일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2016100401 A1*
WO2010105372 A1
WO2001075067 A2
Nature Communications, Vol. 8, pp.15868(1-12)
(2017)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
노보 노르디스크 에이/에스
덴마크 박스바에르트 (우편번호 디케이-2880) 노보 알레 1
- (72) 발명자
브라운, 밥, 디.
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 33
피셀, 나탈리
미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 33
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 18 항

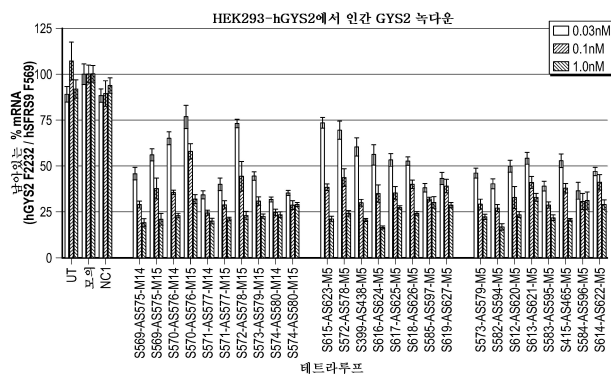
심사관 : 정이든

(54) 발명의 명칭 GYS2 발현을 억제하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 개시내용은 특히 간세포에서 GYS2 발현을 감소시키는데 유용한 올리고뉴클레오티드, 조성물 및 방법에 관한 것이다. GYS2 발현의 감소를 위한 개시된 올리고뉴클레오티드는 이중-가닥 또는 단일-가닥일 수 있고, 보다 강한 뉴클레아제 내성 및 보다 낮은 면역원성과 같은 개선된 특징을 위해 변형될 수 있다. GYS2 발현의 감소를 위 (뒷면에 계속)

대표도



한 개시된 올리고뉴클레오티드는 또한 특정한 세포 또는 기관, 예컨대 간의 간세포를 표적화하는 표적화 리간드를 포함할 수 있고, 글리코겐 저장 질환 (예를 들어, GSDIa, GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX) 및 관련된 상태를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 48/00 (2024.01)

A61P 1/16 (2018.01)

C12Y 204/01001 (2013.01)

C12N 2310/11 (2013.01)

C12N 2310/14 (2025.05)

C12N 2310/351 (2013.01)

C12N 2310/531 (2013.01)

C12N 2310/533 (2013.01)

(72) 발명자

두택, 헨릭, 티.

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 33

라이, 쉐

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 33

명세서

청구범위

청구항 1

19 내지 27개 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥 및 15 내지 40개 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥을 포함하는, GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드로서,

안티센스 가닥은 서열식별번호: 595에 제시된 서열을 포함하고, GYS2의 표적 서열에 대해 상보성인 영역을 갖고, 상보성 영역이 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이이며; 그리고

센스 가닥은 서열식별번호: 583에 제시된 서열을 포함하는, 올리고뉴클레오티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상보성 영역이 GYS2의 표적 서열에 대해 완전히 상보성인 올리고뉴클레오티드.

청구항 3

제1항에 있어서, 센스 가닥이 안티센스 가닥과 듀플렉스 영역을 형성하고, 듀플렉스 영역이 적어도 19개 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.

청구항 4

제1항에 있어서, GYS2에 대해 상보성인 영역이 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.

청구항 5

제1항에 있어서, 안티센스 가닥은 21 내지 27개 뉴클레오티드 길이이고, 센스 가닥은 19 내지 40개 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.

청구항 6

제1항에 있어서, 센스 가닥이 그의 3'-말단에 S₁-L-S₂로 제시된 스템-루프를 포함하고, S₁이 S₂에 대해 상보성이고, L이 S₁과 S₂ 사이에 3 내지 5개 뉴클레오티드 길이의 루프를 형성하는 것인 올리고뉴클레오티드.

청구항 7

제6항에 있어서, L이 테트라루프이고, L이 GAAA로 제시된 서열을 포함하는 것인 올리고뉴클레오티드.

청구항 8

제1항에 있어서, 2개 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥 상의 3'-오버행 서열을 추가로 포함하는 올리고뉴클레오티드.

청구항 9

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드가 적어도 1개의 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 올리고뉴클레오티드.

청구항 10

제9항에 있어서, 변형된 뉴클레오티드가 2'-변형을 포함하고, 2'-변형이 2'-아미노에틸, 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸, 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산으로부터 선택된 변형인 올리고뉴클레오티드.

청구항 11

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드가 적어도 1개의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함하고, 적어도 1개의 변

형된 뉴클레오티드간 연결이 포스포로티오에이트 연결인 올리고뉴클레오티드.

청구항 12

제1항에 있어서, 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드의 당의 4'-탄소가 포스페이트 유사체를 포함하고, 포스페이트 유사체가 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트, 또는 말로닐포스포네이트인 올리고뉴클레오티드.

청구항 13

제1항에 있어서, 올리고뉴클레오티드의 적어도 1개의 뉴클레오티드가 1개 이상의 표적화 리간드에 접합되고, 각각의 표적화 리간드가 N-아세틸갈락토사민 (GalNAc) 모이어티를 포함하는 것인 올리고뉴클레오티드.

청구항 14

제13항에 있어서, GalNAc 모이어티가 1가 GalNAc 모이어티, 2가 GalNAc 모이어티, 3가 GalNAc 모이어티, 또는 4가 GalNAc 모이어티인 올리고뉴클레오티드.

청구항 15

안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하는, GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드로서,
 안티센스 가닥은 서열식별번호: 595에 제시된 서열을 포함하고, GYS2의 표적 서열에 대해 상보성인 영역을 갖고;
 센스 가닥은 서열식별번호: 583에 제시된 서열을 포함하고, 그의 3'-말단에 S₁-L-S₂로 제시된 스템-루프를 포함 하되, S₁은 S₂에 대해 상보성이고, L은 S₁과 S₂ 사이에 루프를 형성하며, L은 GAAA로 제시된 서열을 포함하고, 스템-루프의 L의 최대 4 뉴클레오티드까지 각각 GalNAc 모이어티에 접합되며,
 안티센스 가닥과 센스 가닥이 적어도 19개 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 구조를 형성하는, 올리고뉴클레오티드.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 올리고뉴클레오티드 및 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 제16항의 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에게 올리고뉴클레오티드를 전달하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 조성물을 글리코겐 저장 질환을 앓고 있는 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 글리코겐 저장 질환의 하나 이상의 증상을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)하에 "GYS2 발현을 억제하기 위한 조성물 및 방법"을 발명의 명칭으로 하는, 2018년 3월 2일에 출원한 미국 가출원 번호 62/637574를 우선권 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 출원은 올리고뉴클레오티드 및 그의 용도, 특히 글리코겐 저장 질환 및 연관된 상태의 치료와 관련된 용도에 관한 것이다.

[0005] **서열 목록에 대한 참고**

[0006] 본 출원은 전자 형식의 서열 목록과 함께 제출된다. 서열 목록은 132 킬로바이트 크기로 2019년 2월 15일에 생성된 D0800.70014W000-SEQ.txt 명칭의 파일로 제공된다. 서열 목록의 전자 형식 내의 정보는 그의 전체가 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0007] 글리코겐은 체내에서 글루코스를 저장하기 위해 사용되는 복합 당이다. 신체가 기능하기 위해 더 많은 글루코스를 필요로 할 때, 일반적으로 이는 세포 과정에서 사용하기 위해 저장된 글리코겐을 분해한다. 몇몇 효소는 글루코스를 글리코겐으로서 저장하고 (글리코겐 합성) 글리코겐을 글루코스로 분해하는데 (글리코겐 분해) 이용되는 과정에 참여한다. 이들 효소 중 1종 이상이 억제되면, 이는 글리코겐 저장의 부족, 영향을 받은 세포 (예를 들어, 간 및/또는 근육 세포)에서 글리코겐의 축적, 또는 비정상적으로 구조화된 글리코겐의 형성이 관찰될 수 있는 글리코겐 저장 질환을 일으킬 수 있다. 글리코겐 저장 또는 분해의 장애가 발생하면, 발병한 사람들은 간비대, 증가된 간 독성 (예를 들어, 보다 높은 수준의 AST, ALT 및/또는 ALP), 간 섬유증, 간에서 지방산 침착, 간 과형성, 간세포 선종, 및/또는 간세포 암종을 비롯하여 이로 제한되지 않는 수많은 증상을 앓을 수 있다. 예시적인 글리코겐 저장 질환의 비제한적인 집합에는 GSDI (예를 들어, GSDIa), GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX가 포함될 수 있다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용의 측면은 대상체에서 글리코겐 저장 질환 (예를 들어, 글리코겐 분해 또는 저장에 영향을 미치는 질환 또는 장애, 예컨대 GSDIa, GSDIII, GSDIV, GSDVI, 또는 GSDIX)을 치료하기 위한 올리고뉴클레오티드 및 관련된 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 GYS2 발현을 선택적으로 억제하기 위한 강한 RNAi 올리고뉴클레오티드가 개발되었다. 일부 실시양태에서, RNAi 올리고뉴클레오티드는 간세포에서 전반적인 GYS2 활성을 감소시키는데 유용하고, 이로써 간비대, 간 독성 (예를 들어, AST, ALT 및/또는 ALP의 수준), 간 섬유증, 간에서 지방산 침착, 간 과형성, 간세포 선종, 및/또는 간세포 암종을 감소시키거나 또는 예방한다. 일부 실시양태에서, 특히 이러한 올리고뉴클레오티드-기반 접근법을 이용하여 표적화할 수 있는 GYS2 mRNA의 핵심 영역 (핫스팟으로 지칭됨)이 본원에서 확인되었다 (예를 들어, 실시예 1 참고).

[0009] 본 개시내용의 한 측면은 GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호(SEQ ID NO): 193-384, 417-466, 518-568, 575-580, 586-598 또는 620-627 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 서열식별번호: 193-384, 417-466, 518-568, 575-580, 586-598 또는 620-627 중 어느 하나에 제시된 서열로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 서열식별번호: 417-466, 575-580, 586-598, 620-627에 제시된 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 센스 가닥을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 서열식별번호: 385-416, 569-574, 581-585, 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다.

[0010] 본 개시내용의 한 측면은 GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 15 내지 30개 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 서열식별번호: 599-608 중 어느 하나에 제시된 GYS2의 표적 서열에 대해 상보적인 영역을 갖는다. 일부

실시양태에서, 상보성 영역은 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21 또는 적어도 22개의 연속 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 상보성 영역은 GYS2의 표적 서열에 대해 완전히 상보성이다. 일부 실시양태에서, GYS2에 대한 상보성 영역은 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이이다.

[0011] 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 19 내지 27개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 21 내지 27개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 15 내지 40개 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥을 추가로 포함하고, 센스 가닥은 안티센스 가닥과 듀플렉스 영역을 형성한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 19 내지 40개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 27개 뉴클레오티드 길이이고, 센스 가닥은 25개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 듀플렉스 영역은 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20 또는 적어도 21개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 25개 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 영역을 형성한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 각각 21 내지 23개 범위의 뉴클레오티드 길이인 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 19 내지 21개 범위의 뉴클레오티드 길이인 듀플렉스 구조를 포함한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 뉴클레오티드 길이의 3'-오버행 서열을 포함하고, 3'-오버행 서열은 안티센스 가닥, 센스 가닥, 또는 안티센스 가닥 및 센스 가닥 상에 존재한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 안티센스 가닥 상에 2개 뉴클레오티드 길이의 3'-오버행 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 2개 뉴클레오티드 길이의 3'-오버행 서열을 포함하고, 3'-오버행 서열은 안티센스 가닥 상에 존재하고, 센스 가닥은 21개 뉴클레오티드 길이이고, 안티센스 가닥은 23개 뉴클레오티드 길이이며, 이에 따라 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 21개 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스를 형성한다.

[0013] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 서열식별번호: 193-384, 417-466, 518-568, 575-580, 586-598 또는 620-627 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥은 서열식별번호: 193-384, 417-466, 518-568, 575-580, 586-598 또는 620-627 중 어느 하나에 제시된 서열로 이루어진다.

[0014] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 그의 3'-말단에 S₁-L-S₂로 제시된 스템-루프를 포함하고, S₁은 S₂에 대해 상보성이고, L은 S₁과 S₂ 사이에 3 내지 5개 뉴클레오티드 길이의 루프를 형성한다.

[0015] 본 개시내용의 또 다른 측면은 GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하고, 안티센스 가닥은 21 내지 27개 뉴클레오티드 길이이고, GYS2에 대해 상보성인 영역을 갖고, 센스 가닥은 그의 3'-말단에 S₁-L-S₂로 제시된 스템-루프를 포함하고, S₁은 S₂에 대해 상보성이고, L은 S₁과 S₂ 사이에 3 내지 5개 뉴클레오티드 길이의 루프를 형성하고, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 적어도 19개 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 구조를 형성하지만, 공유 연결되지 않는다 (예를 들어, 도 3 참조). 일부 실시양태에서, 상보성 영역은 GYS2 mRNA의 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20 또는 적어도 21개의 연속 뉴클레오티드에 대해 완전히 상보성이다. 일부 실시양태에서, L은 테트라루프이다. 일부 실시양태에서, L은 4개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, L은 GAAA로 제시된 서열을 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 1개의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오티드는 2'-변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 2'-변형은 2'-아미노메틸, 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시메틸, 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산으로부터 선택된 변형이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 모든 뉴클레오티드는 변형된다.

[0017] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 1개의 변형된 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1개의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오티드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트, 또는 말로닐포스포네이트이다.

[0018] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 적어도 1개의 뉴클레오티드는 1개 이상의 표적화 리간드에 접합된다.

일부 실시양태에서, 각각의 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 폴리펩티드 또는 지질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 표적화 리간드는 N-아세틸갈락토사민 (GalNAc) 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, GalNAc 모이어티는 1가 GalNAc 모이어티, 2가 GalNAc 모이어티, 3가 GalNAc 모이어티, 또는 4가 GalNAc 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 스템-루프의 L의 4개 이하의 뉴클레오티드 각각은 1가 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 표적화 리간드는 압타머를 포함한다.

[0019] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본 개시내용의 올리고뉴클레오티드 및 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 본 개시내용의 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간비대, 간 결절 형성, 간 독성 (예를 들어, AST, ALT 및/또는 ALP의 수준), 간 섬유증, 간세포 증식, 간에서 지방산 침착, 간 과형성, 간세포 선종, 및/또는 간세포 암종의 수준을 감소시키거나 또는 그를 예방한다. 본 개시내용의 또 다른 측면은 글리코겐 저장 질환 또는 글리코겐 저장 질환의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 예시적인 글리코겐 저장 질환의 비제한적인 집합에는 GSDI (예를 들어, GSDIa), GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX가 포함될 수 있다.

[0020] 본 개시내용의 또 다른 측면은 GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드를 제공하며, 올리고뉴클레오티드는 15 내지 40개 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 15 내지 30개 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥은 안티센스 가닥과 듀플렉스 영역을 형성하고, 센스 가닥은 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열식별번호: 193-384, 417-466, 518-568, 575-580, 586-598 또는 620-627로부터 선택된 상보성 서열을 포함한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 표 4에 제시된 표의 열로부터 선택된 센스 및 안티센스 가닥의 쌍을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0022] 본 명세서의 일부로 포함되고 그를 구성하는 첨부된 도면은 특정 실시양태를 설명하고, 서면 명세서와 함께 본원에 개시된 조성물 및 방법의 특정 측면의 비제한적인 예를 제공하는 역할을 한다.

도 1a 및 1b는 HEK-293 세포에서 264개 GYS2 접합체의 스크리닝후 남아있는 % GYS2 mRNA를 도시하는 그래프이다. 각각의 siRNA의 센스 가닥의 3' 말단에 상응하는 NML_021957.3에서의 뉴클레오티드 위치는 x 축에 표시된다.

도 2a 및 2b는 HEK-293 세포에서 2가지 또는 3가지 상이한 농도 (0.1 nM 및 1.0 nM 또는 0.03 nM, 0.1 nM, 및 1.0 nM)의 71개 GYS2 올리고뉴클레오티드의 GYS2 올리고뉴클레오티드 스크리닝후 남아있는 % mRNA를 도시하는 그래프의 세트이다.

도 3은 4개의 GalNAc 모이어티 (다이아몬드 형태)에 접합된 니킹된 테트라루프 구조를 갖는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 비제한적인 예를 도시하는 개략도이다.

도 4는 1가지 또는 2가지 상이한 변형 패턴에서 상이한 염기 서열을 갖는 GYS2 올리고뉴클레오티드를 사용한 HEK-293 세포에서의 스크리닝의 결과를 도시하는 그래프이다. X-축은 평가된 올리고뉴클레오티드에 의해 표적화된 센스 가닥의 3' 말단을 나열한다. 음성 대조군 서열 (NC1), 형질감염되지 않은 세포, 및 모의 형질감염된 세포는 대조군으로서 좌측에 도시된다.

도 5는 니킹된 테트라루프 구조에서 상이한 염기 서열을 갖는 GYS2 올리고뉴클레오티드를 사용한 원숭이 간세포에서의 스크리닝의 결과를 도시하는 그래프이다. 동일한 변형 패턴을 사용하였고, 올리고뉴클레오티드를 3가지 상이한 농도 (0.1 μM, 0.3 μM, 및 1.0 μM)로 시험하였다. 형질감염되지 않은 세포는 대조군으로서 좌측에 도시된다.

도 6a 및 6b는 HEK-293 세포에서 용량 반응 곡선 스크리닝으로부터 선택된 GYS2 올리고뉴클레오티드에 대한 IC₅₀ 결과를 도시하는 일련의 그래프이다.

도 7은 니킹된 테트라루프 구조에서 GalNAc-접합된 GYS2 올리고뉴클레오티드의 생체내 활성 평가를 도시하는 그래프이다. 8가지 상이한 올리고뉴클레오티드 서열을 시험하였다. 0.5 mg/kg의 올리고뉴클레오티드를 마우스 발현된 인간 GYS2에 피하 투여하였다. 데이터는 PBS 대조군에 대해 정규화된 투여후 4 일째에 남아있는 GYS2 mRNA의 양을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 일부 측면에 따라, 본 개시내용은 글리코겐 저장 질환 (예를 들어, GSDIa, GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX) 또는 글리코겐 저장 질환의 하나 이상의 증상을 치료하기 위해 세포, 특히 간 세포 (예를 들어, 간세포)에서 GYS2 발현을 감소시키는데 효과적인 GYS2 mRNA를 표적화하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 따라서, 관련 측면에서, 본 개시내용은 간에서 GYS2 유전자 발현을 선택적으로 감소시키는 것을 수반하는, 글리코겐 저장 질환 (예를 들어, GSDIa, GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX) 또는 글리코겐 저장 질환의 하나 이상의 증상의 치료 방법을 제공하였다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 GYS2 표적화 올리고뉴클레오티드는 대상체에서 글리코겐 저장 질환 (예를 들어, GSDIa, GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX) 또는 글리코겐 저장 질환의 하나 이상의 증상을 치료하기 위해 표적 조직의 선택된 세포 (예를 들어, 간의 간세포)에게 전달하기 위해 설계된다.
- [0024] 정의된 용어의 기재를 비롯하여 본 개시내용의 추가의 측면이 하기에 제공된다.
- [0025] **I. 정의**
- [0026] **투여하는:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "투여하는" 또는 "투여"는 (예를 들어, 대상체에서 상태를 치료하기 위해) 약리학적으로 유용한 방식으로 대상체에게 물질 (예를 들어, 올리고뉴클레오티드)을 제공하는 것을 의미한다.
- [0027] **대략적으로:** 본원에서 사용된 바와 같이, 1개 이상의 관심 값에 적용되는 용어 "대략적으로" 또는 "약"은 명시된 기준 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "대략적으로" 또는 "약"은 달리 명시되지 않거나 또는 문맥으로부터 명백하지 않다면 명시된 기준 값의 어느 한 방향으로 (초과 또는 미만) 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 미만 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다 (이러한 숫자가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우는 제외함).
- [0028] **아시알로당단백질 수용체 (ASGPR):** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아시알로당단백질 수용체" 또는 "ASGPR"은 큰 48 kDa (ASGPR-1) 및 작은 40 kDa 서브유닛 (ASGPR-2)에 의해 형성된, 이분된 C-유형 렉틴을 지칭한다. ASGPR은 간세포의 동모양 표면 상에서 주로 발현되고, 말단 갈락토스 또는 N-아세틸갈락토사민 잔기 (아시알로당단백질)를 함유하는 순환 당단백질의 결합, 내재화 및 후속적인 제거에서 주요 역할을 한다.
- [0029] **상보성:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상보성"은 뉴클레오티드가 서로 염기 쌍을 형성하는 것을 허용하는, 뉴클레오티드 (예를 들어, 대향 핵산 상에 있는 또는 단일 핵산 가닥의 대향 영역 상에 있는 2개의 뉴클레오티드) 사이의 구조적 관계를 지칭한다. 예를 들어, 대향 핵산의 피리미딘 뉴클레오티드에 대해 상보성인 한 핵산의 퓨린 뉴클레오티드는 서로 수소 결합을 형성함으로써 함께 염기 쌍을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상보성 뉴클레오티드는 왓슨-크릭(Watson-Crick) 방식으로 또는 적합한 듀플렉스의 형성을 허용하는 임의의 다른 방식으로 염기 쌍을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 2개의 핵산은 상보성 영역을 형성하도록 서로 상보성인 뉴클레오티드 서열을 가질 수 있다.
- [0030] **데옥시리보뉴클레오티드:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "데옥시리보뉴클레오티드"는 리보뉴클레오티드와 비교하여 그의 펜토스 당의 2' 위치에서 수소를 갖는 뉴클레오티드를 지칭한다. 변형된 데옥시리보뉴클레오티드는 당, 포스페이트 기 또는 염기 내의 또는 그의 변형 또는 치환을 비롯하여, 2' 위치 이외에 있는 원자의 1개 이상의 변형 또는 치환을 갖는 데옥시리보뉴클레오티드이다.
- [0031] **이중-가닥 올리고뉴클레오티드:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "이중-가닥 올리고뉴클레오티드"는 실질적으로 듀플렉스 형태인 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 듀플렉스 영역(들)의 상보성 염기-쌍 형성은 공유적으로 분리된 핵산 가닥의 뉴클레오티드의 역평행 서열 사이에 형성된다. 일부 실시양태에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 듀플렉스 영역(들)의 상보성 염기-쌍 형성은 공유적으로 연결된 핵산 가닥의 뉴클레오티드의 역평행 서열 사이에 형성된다. 일부 실시양태에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 듀플렉스 영역(들)의 상보성 염기-쌍 형성은 함께 염기 쌍을 형성하는 뉴클레오티드의 상보성 역평행 서열을 제공하기 위해 (예를 들어, 헤어핀을 통해) 폴딩된 단일 핵산 가닥으로부터 형성된다. 일부 실시양태에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 서로 완전히 듀플렉스화된 2개의 공유적으로 분리된 핵산 가닥을 포함한다. 그러나, 일부 실시양태에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 한쪽 또는 양쪽 말단에 오버행을 갖는 부분적으로 듀플렉스화된 2개의 공유적으로 분리된 핵산 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 부분적으로 상보성인 뉴클레오티드의 역평행 서열을 포함하고, 따라서 1개 이상의 미스매치를 가질 수 있으며, 여기에는 내부 미스매치 또는 말단 미스매치가 포함될 수 있다.

- [0032] **듀플렉스:** 본원에서 사용된 바와 같이, 핵산 (예를 들어, 올리고뉴클레오티드)과 관련하여 용어 "듀플렉스"는 뉴클레오티드의 2개의 역평행 서열의 상보성 염기-쌍 형성을 통해 형성된 구조를 지칭한다.
- [0033] **부형제:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "부형제"는 예를 들어 원하는 점조도 또는 안정화 효과를 제공하거나 또는 부여하기 위해 조성물에 포함될 수 있는 비치료적인 작용제를 지칭한다.
- [0034] **글리코겐 저장 질환:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "글리코겐 저장 질환", "GSD" 또는 "글리코겐 저장 질환들"은 글리코겐 합성, 글리코겐 분해, 및/또는 글루코스 분해 (해당작용)에 영향을 미치는 효소 결핍에 의해 초래되는 대사 장애를 지칭한다. GSD 0, GSD I (GSD 1 또는 본 기르케(von Gierke) 질환; 예를 들어, GSDIa로도 공지됨), GSD II (폼페(Pompe) 질환 또는 산 말타제 결핍 질환으로도 공지됨), GSD III (GSD 3, 코리(Cori) 질환, 또는 포브스(Forbes) 질환으로도 공지됨), GSD IV (GSD 4 또는 앤더슨(Andersen) 질환), GSD V (맥아들(McArdle) 질환으로도 공지됨), GSD VI (GSD 6 또는 헤르스(Hers) 질환으로도 공지됨), GSD VII (GSD 7 또는 타루이(Tarui) 질환으로도 공지됨), GSD VIII, 및 GSD IX (GSD 9로도 공지됨)를 비롯하여 다양한 유형의 글리코겐 저장 질환이 특징분석되었다. 일부 실시양태에서, 글리코겐 저장 질환을 가진 개체는 간비대, 증가된 간 독성 (예를 들어, 보다 높은 수준의 AST, ALT 및/또는 ALP), 간 섬유증, 간에서 지방산 침착, 간 과형성, 간세포 선종, 및/또는 간세포 암종을 비롯하여 이로 제한되지 않는 수많은 증상 중 하나 이상을 나타낸다.
- [0035] **GYS2:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "GYS2" 또는 "글리코겐 신타제 2"는 간 글리코겐 신타제 유전자를 지칭한다. 이 유전자는 글리코겐의 합성 (즉, UDP-글루코스로부터 글리코겐 분자의 말단 분지로의 글루코스 분자의 수송)에서 속도-제한 스텝을 촉매하는 단백질인 간 글리코겐 신타제를 코딩한다. GYS2는 간의 세포, 예를 들어 간세포에서 발현된다. GYS2의 상동체는 인간, 마우스, 래트, 비-인간 영장류 종 등을 비롯하여 광범위한 종에 걸쳐 보존된다 (예를 들어, NCBI HomoloGene: 56580 참고). 인간에서, GYS2는 진뱅크 수탁 번호 NM_021957.3 (서열식별번호: 609), XM_006719063.3, 및 XM_017019245.1 (각각 상이한 이소형인 진뱅크 수탁 번호 NP_068776.2, XP_006719126.1 (이소형 X1) 및 XP_016874734.1 (이소형 X2) 각각을 코딩함)에 제시된 다중 전사체를 코딩한다. 예시적인 원숭이 (레서스 마카크(Rhesus macaque)) 전사체 서열은 진뱅크 수탁 번호 XM_001098578.2 (서열식별번호: 610)에 제시된다. 예시적인 마우스 전사체는 진뱅크 수탁 번호 NM_145572.2 (서열식별번호: 611)에 제시된다.
- [0036] **간세포:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "간세포" 또는 "간세포들"은 간의 실질 조직의 세포를 지칭한다. 이들 세포는 간 질량의 대략 70-85%를 구성하고, 혈청 알부민, 피브리노겐, 및 응고 인자의 프로트롬빈 그룹 (인자 3 및 4는 제외)을 제조한다. 간세포 계통 세포에 대한 마커에는 트랜스티레틴 (Ttr), 글루타민 신테타제 (Glu1), 간세포 핵 인자 1a (Hnf1a), 및 간세포 핵 인자 4a (Hnf4a)가 포함될 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 성숙한 간세포에 대한 마커에는 시토크롬 P450 (Cyp3a11), 푸마릴아세토아세테이트 히드롤라제 (Fah), 글루코스 6-포스페이트 (G6p), 알부민 (Alb), 및 OC2-2F8이 포함될 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, [Huch *et al.*, (2013), Nature, 494(7436): 247-250]을 참고하며, 간세포 마커와 관련된 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0037] **루프:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "루프"는 서로 충분히 상보성인 핵산의 2개의 역평행 영역에 의해 플랭킹된 핵산 (예를 들어, 올리고뉴클레오티드)의 쌍을 형성하지 않은 영역을 지칭하며, 이에 의해 적절한 혼성화 조건하에 (예를 들어, 포스페이트 완충제에서, 세포에서) 쌍을 형성하지 않은 영역을 플랭킹하는 2개의 역평행 영역이 혼성화하여 듀플렉스 ("스텝"으로 지칭됨)를 형성한다.
- [0038] **변형된 뉴클레오티드간 연결:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "변형된 뉴클레오티드간 연결"은 포스포디에스테르 결합을 포함하는 기준 뉴클레오티드간 연결과 비교하여 1개 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오티드간 연결을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오티드는 비-천연 발생 연결이다. 전형적으로, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 변형된 뉴클레오티드간 연결이 존재하는 핵산에 하나 이상의 바람직한 성질을 부여한다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오티드는 열 안정성, 분해에 대한 내성, 뉴클레아제 내성, 가용성, 생체이용률, 생활성, 감소된 면역원성 등을 개선시킬 수 있다.
- [0039] **변형된 뉴클레오티드:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "변형된 뉴클레오티드"는 아데닌 리보뉴클레오티드, 구아닌 리보뉴클레오티드, 시토신 리보뉴클레오티드, 우라실 리보뉴클레오티드, 아데닌 데옥시리보뉴클레오티드, 구아닌 데옥시리보뉴클레오티드, 시토신 데옥시리보뉴클레오티드 및 티미딘 데옥시리보뉴클레오티드로부터 선택된 상응하는 기준 뉴클레오티드와 비교하여 1개 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오티드는 비-천연 발생 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오티드는 그의 당, 핵염기 및/또는 포스페이트 기에서 1개 이상의 화학적 변형을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변형된

뉴클레오티드는 상응하는 기준 뉴클레오티드에 접합된 1개 이상의 화학적 모이어티를 갖는다. 전형적으로, 변형된 뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드가 존재하는 핵산에 하나 이상의 바람직한 성질을 부여한다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오티드는 열 안정성, 분해에 대한 내성, 뉴클레아제 내성, 가용성, 생체이용률, 생활성, 감소된 면역원성 등을 개선시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 변형된 뉴클레오티드는 리보스 고리의 2' 위치에서 2'-O-메틸 또는 2'-F 치환을 포함한다.

[0040] **닉킹된 테트라루프 구조:** "닉킹된 테트라루프 구조"는 별개의 센스 (패신저) 및 안티센스 (가이드) 가닥의 존재를 특징으로 하는 RNAi 올리고뉴클레오티드의 구조이며, 센스 가닥은 안티센스 가닥에 대해 상보성인 영역을 가져서 두 가닥이 듀플렉스를 형성하고, 가닥들 중 적어도 하나, 일반적으로 센스 가닥은 듀플렉스로부터 연장되고, 연장부는 테트라루프, 및 테트라루프에 인접한 스템 영역을 형성하는 2개의 자체-상보성 서열을 함유하고, 테트라루프는 적어도 1개의 가닥의 자체-상보성 서열에 의해 형성된 인접한 스템 영역을 안정화시키도록 형성된다.

[0041] **올리고뉴클레오티드:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "올리고뉴클레오티드"는 예를 들어 100개 미만의 뉴클레오티드 길이인 짧은 핵산을 지칭한다. 올리고뉴클레오티드는 리보뉴클레오티드, 데옥시리보뉴클레오티드, 및/또는 변형된 뉴클레오티드, 예를 들어 변형된 리보뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 올리고뉴클레오티드는 듀플렉스 영역을 가질 수 있거나 또는 갖지 않을 수 있다. 비제한적인 예의 세트로서, 올리고뉴클레오티드는 소형 간섭 RNA (siRNA), 마이크로RNA (miRNA), 짧은 헤어핀 RNA (shRNA), 다이스 기질 간섭 RNA (dsiRNA), 안티센스 올리고뉴클레오티드, 짧은 siRNA, 또는 단일-가닥 siRNA일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 RNAi 올리고뉴클레오티드이다.

[0042] **오버행:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "오버행"은 1개의 가닥 또는 영역이 함께 듀플렉스를 형성하는 상보성 가닥의 말단 너머로 연장된 1개의 가닥 또는 영역으로부터 생성된 말단의 염기 쌍을 형성하지 않은 뉴클레오티드(들)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 오버행은 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 5' 말단 또는 3' 말단에서 듀플렉스 영역으로부터 연장된 쌍을 형성하지 않은 1개 이상의 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 오버행은 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥 또는 센스 가닥 상의 3' 또는 5' 오버행이다.

[0043] **포스페이트 유사체:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "포스페이트 유사체"는 포스페이트 기의 정전기적 및/또는 입체적 성질을 모방하는 화학적 모이어티를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 유사체는 종종 효소적 제거에 민감한 5'-포스페이트 대신에 올리고뉴클레오티드의 5' 말단 뉴클레오티드에 위치한다. 일부 실시양태에서, 5' 포스페이트 유사체는 포스파타제-내성 연결을 함유한다. 포스페이트 유사체의 예에는 5' 포스포네이트, 예컨대 5' 메틸렌포스포네이트 (5'-MP) 및 5'-(E)-비닐포스포네이트 (5'-VP)가 포함된다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 5'-말단 뉴클레오티드에서 당의 4'-탄소 위치에 포스페이트 유사체 ("4'-포스페이트 유사체"로 지칭됨)를 갖는다. 4'-포스페이트 유사체의 예는 옥시메틸 기의 산소 원자가 당 모이어티 (예를 들어, 그의 4'-탄소에서) 또는 그의 유사체에 결합된 옥시메틸포스포네이트이다. 예를 들어, 2017년 9월 1일에 출원한 국제 특허 출원 PCT/US2017/049909, 2016년 9월 2일에 출원한 미국 가출원 번호 62/383,207, 및 2016년 9월 12일에 출원한 62/393,401을 참고하며, 포스페이트 유사체와 관련된 각각의 내용은 본원에 참고로 포함된다. 올리고뉴클레오티드의 5' 말단에 대해 다른 변형이 개발되었다 (예를 들어, WO 2011/133871; 미국 특허 번호 8,927,513; 및 Prakash *et al.* (2015), *Nucleic Acids Res.*, 43(6):2993-3011, 포스페이트 유사체와 관련된 각각의 내용은 본원에 참고로 포함됨).

[0044] **감소된 발현:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 유전자의 "감소된 발현"은 적절한 기준 세포 또는 대상체와 비교하여 유전자에 의해 코딩된 RNA 전사체 또는 단백질의 양에서의 감소 및/또는 세포 또는 대상체에서 유전자 활성의 양에서의 감소를 지칭한다. 예를 들어, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, GYS2 mRNA 서열에 대해 상보성인 안티센스 가닥을 갖는 것)로 세포를 처리하는 작용은 이중-가닥 올리고뉴클레오티드로 처리하지 않은 세포와 비교하여 (예를 들어, GYS2 유전자에 의해 코딩된) RNA 전사체, 단백질 및/또는 효소 활성의 양에서의 감소를 일으킬 수 있다. 유사하게, 본원에서 사용된 바와 같이 "발현을 감소시키는"은 유전자 (예를 들어, GYS2)의 감소된 발현을 일으키는 작용을 지칭한다.

[0045] **상보성 영역:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "상보성 영역"은 적절한 혼성화 조건하에, 예를 들어 포스페이트 완충제에서, 세포 등에서 뉴클레오티드의 두 서열 사이에 혼성화를 허용하기 위해 뉴클레오티드의 역평행 서열 (예를 들어, mRNA 내의 표적 뉴클레오티드 서열)에 대해 충분히 상보성인 핵산의 뉴클레오티드의 서열 (예를 들어, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드)을 지칭한다. 상보성 영역은 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, mRNA 내에

존재하는 표적 뉴클레오티드 서열 또는 그의 일부분)에 대해 완전히 상보성일 수 있다. 예를 들어, mRNA에 존재하는 뉴클레오티드 서열에 대해 완전히 상보성인 상보성 영역은 임의의 미스매치 또는 갭이 없이 mRNA에서 상응하는 서열에 대해 상보성인 뉴클레오티드의 연속적인 서열을 갖는다. 대안적으로, 상보성 영역은 뉴클레오티드 서열 (예를 들어, mRNA에 존재하는 뉴클레오티드 서열 또는 그의 일부분)에 대해 부분적으로 상보성일 수 있다. 예를 들어, mRNA에 존재하는 뉴클레오티드 서열에 대해 부분적으로 상보성인 상보성 영역은 mRNA에서 상응하는 서열에 대해 상보성이지만, mRNA에서 상응하는 서열과 비교하여 1개 이상의 미스매치 또는 갭 (예를 들어, 1, 2, 3개 또는 그 초과)의 미스매치 또는 갭을 함유하는 뉴클레오티드의 연속적인 서열을 가지며, 단, 상보성 영역은 적절한 혼성화 조건하에 mRNA와 혼성화할 수 있도록 유지된다.

[0046] **리보뉴클레오티드:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "리보뉴클레오티드"는 그의 2' 위치에 히드록실 기를 함유하며 그의 펜토스 당으로서 리보스를 갖는 뉴클레오티드를 지칭한다. 변형된 리보뉴클레오티드는, 리보스, 포스페이트 기 또는 염기 내의 또는 그의 변형 또는 치환을 비롯하여, 2' 위치 이외에 있는 원자의 1개 이상의 변형 또는 치환을 갖는 리보뉴클레오티드이다.

[0047] **RNAi 올리고뉴클레오티드:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "RNAi 올리고뉴클레오티드"는 (a) 표적 mRNA의 절단에서 안티센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 일부가 아르고너트(Argonaute) 2 (Ago2) 엔도뉴클레아제에 의해 사용되는 것인, 센스 가닥 (패신저) 및 안티센스 가닥 (가이드)을 갖는 이중 가닥 올리고뉴클레오티드, 또는 (b) 표적 mRNA의 절단에서 안티센스 가닥 (또는 해당 안티센스 가닥의 일부)이 Ago2 엔도뉴클레아제에 의해 사용되는 것인, 단일 안티센스 가닥을 갖는 단일 가닥 올리고뉴클레오티드를 지칭한다.

[0048] **가닥:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "가닥"은 뉴클레오티드간 연결 (예를 들어, 포스포디에스테르 연결, 포스포로티오에이트 연결)을 통해 함께 연결된 뉴클레오티드의 인접한 단일 서열을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 가닥은 2개의 유리 말단, 예를 들어 5'-말단 및 3'-말단을 갖는다.

[0049] **대상체:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 마우스, 토끼 및 인간을 비롯한 임의의 포유류를 의미한다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간 또는 비-인간 영장류이다. 용어 "개체" 또는 "환자"는 "대상체"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0050] **합성:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "합성"은 (예를 들어, 기계 (예를 들어, 고체 상태 핵산 합성기)를 사용하여) 인공적으로 합성되거나, 또는 분자를 정상적으로 생성하는 천연 공급원 (예를 들어, 세포 또는 유기체)으로부터 달리 유래되지 않는 핵산 또는 다른 분자에 대해 지칭한다.

[0051] **표적화 리간드:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "표적화 리간드"는 관심 조직 또는 세포의 관련 분자 (예를 들어, 수용체)에 선택적으로 결합하고, 다른 물질을 관심 조직 또는 세포에 표적화시키기 위한 목적으로 또 다른 물질에 접합될 수 있는 분자 (예를 들어, 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 폴리펩티드 또는 지질)를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 표적화 리간드는 올리고뉴클레오티드를 특이적인 관심 조직 또는 세포에 표적화시키기 위한 목적으로 올리고뉴클레오티드에 접합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 리간드는 세포 표면 수용체에 선택적으로 결합한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 표적화 리간드는 올리고뉴클레오티드에 접합될 때, 세포의 표면 상에서 발현된 수용체와의 선택적 결합을 통해 및 올리고뉴클레오티드, 표적화 리간드 및 수용체를 포함하는 복합체의 세포에 의한 엔도솜 내재화를 통해, 특정한 세포에게로 올리고뉴클레오티드의 전달을 용이하게 한다. 일부 실시양태에서, 표적화 리간드는 올리고뉴클레오티드가 세포에서 표적화 리간드로부터 방출되도록 세포성 내재화 이후에 또는 동안에 절단되는 링커를 통해 올리고뉴클레오티드에 접합된다.

[0052] **테트라루프:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "테트라루프"는 뉴클레오티드의 플랭킹 서열의 혼성화에 의해 형성된 인접한 듀플렉스의 안정성을 증가시키는 루프를 지칭한다. 안정성에서의 증가는, 무작위로 선택된 뉴클레오티드 서열로 이루어진 비등한 길이를 갖는 루프의 세트로부터 평균적으로 예상되는 인접한 스템 듀플렉스의 T_m 보다 높은, 인접한 스템 듀플렉스의 용점 (T_m)에서의 증가로서 검출가능하다. 예를 들어, 테트라루프는 적어도 2개 염기 쌍 길이의 듀플렉스를 포함하는 헤어핀에 10 mM NaHPO₄ 중에서 적어도 50°C, 적어도 55°C, 적어도 56°C, 적어도 58°C, 적어도 60°C, 적어도 65°C 또는 적어도 75°C의 용점을 부여한다. 일부 실시양태에서, 테트라루프는 적층 상호작용에 의해 인접한 스템 듀플렉스에서 염기 쌍을 안정화시킬 수 있다. 또한, 테트라루프에서 뉴클레오티드 사이의 상호작용에는 비-왓슨-크릭 염기 쌍 형성, 적층 상호작용, 수소 결합, 및 접촉 상호작용이 포함되나 이에 제한되지 않는다 (Cheong *et al.*, Nature 1990 Aug. 16; 346(6285):680-2; Heus and Pardi, Science 1991 Jul. 12; 253(5016):191-4). 일부 실시양태에서, 테트라루프는 3 내지 6개 뉴클레오티드를 포함하거나 또는 그로 이루어지고, 전형적으로 4 내지 5개 뉴클레오티드이다. 특정 실시양태에서, 테트라루프는 변

형될 수 있거나 또는 변형되지 않을 수 있는 (예를 들어, 표적화 모이어티에 접합될 수 있거나 또는 접합되지 않을 수 있는) 3, 4, 5 또는 6개 뉴클레오티드를 포함하거나 또는 그로 이루어진다. 한 실시양태에서, 테트라루프는 4개의 뉴클레오티드로 이루어진다. 임의의 뉴클레오티드가 테트라루프에서 사용될 수 있고, 이러한 뉴클레오티드에 대한 표준 IUPAC-IUB 기호는 [Cornish-Bowden (1985) Nucl. Acids Res. 13: 3021-3030]에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 예를 들어, 문자 "N"은 임의의 염기가 해당 위치에 있을 수 있음을 의미하기 위해 사용될 수 있고, 문자 "R"은 A (아데닌) 또는 G (구아닌)이 해당 위치에 있을 수 있음을 나타내기 위해 사용될 수 있고, "B"는 C (시토신), G (구아닌), 또는 T (티민)이 해당 위치에 있을 수 있음을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 테트라루프의 예에는 테트라루프의 UNGC 패밀리 (예를 들어, UUCG), 테트라루프의 GNRA 패밀리 (예를 들어, GAAA), 및 CUUG 테트라루프가 포함된다. (Woese *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 1990 November; 87(21):8467-71; Antao *et al.*, Nucleic Acids Res. 1991 Nov. 11; 19(21):5901-5). DNA 테트라루프의 예에는 테트라루프의 d(GNNA) 패밀리 (예를 들어, d(GTTA)), 테트라루프의 d(GNRA) 패밀리, 테트라루프의 d(GNAB) 패밀리, 테트라루프의 d(CNNG) 패밀리, 및 테트라루프의 d(TNCG) 패밀리 (예를 들어, d(TTCG))가 포함된다. 예를 들어 [Nakano *et al.* Biochemistry, 41 (48), 14281-14292, 2002. SHINJI *et al.* Nippon Kagakkai Koen Yokoshu VOL. 78th; NO. 2; PAGE. 731 (2000)]을 참고하며, 그들의 관련 개시내용에 대해서는 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시양태에서, 테트라루프는 닉킹된 테트라루프 구조 내에 함유된다.

[0053] **치료하다:** 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다"는 기존 상태 (예를 들어, 질환, 장애)와 관련하여 대상체의 건강 및/또는 복지를 개선시키기 위해 또는 상태의 발생 가능성을 예방하거나 감소시키기 위해, 예를 들어 대상체에게 치료제 (예를 들어, 올리고뉴클레오티드)의 투여를 통해, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치유를 제공하는 작용을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 대상체가 경험한 상태 (예를 들어, 질환, 장애)의 적어도 하나의 징후, 증상 또는 기여 인자의 빈도 또는 중증도를 감소시키는 것을 수반한다.

[0054] **II. 올리고뉴클레오티드-기반 억제제**

[0055] **i. GYS2 표적화 올리고뉴클레오티드**

[0056] 강한 올리고뉴클레오티드가 상이한 종 (인간 및 레서스 마카크 (예를 들어, 실시예 1 참고))의 mRNA를 비롯한 GYS2 mRNA의 실험, 및 시험관내 및 생체내 시험을 통해 본원에서 확인되었다. 이러한 올리고뉴클레오티드를 사용하여, GYS2 활성을 감소시키고, 결과적으로 간비대, 간 독성 (예를 들어, AST, ALT 및/또는 ALP의 수준에 의해 입증됨), 간 섬유증, 간에서 지방산 침착, 간 과형성, 간세포 선종, 및/또는 간세포 암종을 감소시키거나 또는 예방함으로써 글리코젠 저장 질환 (예를 들어, GSDIa, GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX) 또는 글리코젠 저장 질환의 하나 이상의 증상을 가진 대상체에 대해 치료적 이익을 달성할 수 있다. 예를 들어, 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 센스 가닥, 및 서열식별번호: 193-384, 417-466, 518-568, 575-580, 586-598 또는 620-627로부터 선택된 상보성 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 안티센스 가닥을 갖는 강한 RNAi 올리고뉴클레오티드가 본원에 제공되며, 이는 또한 표 4의 표에 나열된다 (예를 들어, 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열식별번호: 193에 제시된 서열을 포함하는 안티센스 가닥).

[0057] 서열은 본원에 기재된 바와 같이 여러 상이한 올리고뉴클레오티드 구조 (또는 포맷)로 표현될 수 있다.

[0058] 일부 실시양태에서, GYS2 mRNA의 특정한 영역은 올리고뉴클레오티드-기반 억제에 대해 다른 영역에 비해 다루기 더 쉽기 때문에, 이들이 표적화에 대한 핫스팟인 것으로 밝혀졌다. 일부 실시양태에서, GYS2의 핫스팟 영역은 서열식별번호:599-608 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다. 이들 GYS2 mRNA 영역은 GYS2 mRNA 발현을 억제할 목적으로 본원에서 논의된 올리고뉴클레오티드를 사용하여 표적화될 수 있다.

[0059] 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드는 세포에서 mRNA를 표적화하고 그의 발현을 억제하기 위한 목적으로 GYS2 mRNA (예를 들어, GYS2 mRNA의 핫스팟 내에)에 대해 상보성인 영역을 갖도록 설계된다. 상보성 영역은 일반적으로 그의 발현을 억제하기 위한 목적으로 올리고뉴클레오티드 (또는 그의 가닥)를 GYS2 mRNA에 어닐링하기에 적합한 길이 및 염기 함량을 갖는다.

[0060] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619에 제시된 서열에 대해 적어도 부분적으로 상보성인 (예를 들어, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥 상에) 상보성 영역을 포함하고, 이는 GYS2 mRNA의 핫스팟 영역 내에 맵핑된 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619에 제시된 서열에 대해 완전히 상보성인 (예를 들어, 이중-가닥 올리고뉴클레오

티드의 안티센스 가닥 상에) 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619에 제시된 서열의 연속 뉴클레오타이드에 대해 상보성인 올리고뉴클레오타이드의 상보성 영역은 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 이어진다. 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열의 연속 뉴클레오타이드에 대해 상보성인 올리고뉴클레오타이드의 상보성 영역은 안티센스 가닥의 전체 길이의 일부분에 걸쳐 이어진다 (예를 들어, 안티센스 가닥의 3' 말단에 있는 2개의 뉴클레오타이드를 제외한 모두). 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619에 제시된 서열의 뉴클레오타이드 1-19에 걸쳐 이어지는 뉴클레오타이드의 연속 스트레치에 대해 적어도 부분적으로 (예를 들어, 완전히) 상보성인 (예를 들어, 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 상에) 상보성 영역을 포함한다.

[0061] 일부 실시양태에서, 상보성 영역은 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24 또는 적어도 25개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 12 내지 30개 (예를 들어, 12 내지 30, 12 내지 22, 15 내지 25, 17 내지 21, 18 내지 27, 19 내지 27, 또는 15 내지 30개) 범위의 뉴클레오타이드 길이인 GYS2 mRNA에 대해 상보성인 영역을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 뉴클레오타이드 길이인 GYS2 mRNA에 대해 상보성인 영역을 갖는다.

[0062] 일부 실시양태에서, GYS2 mRNA에 대해 상보성인 영역은 GYS2 mRNA의 상응하는 서열과 비교하여 1개 이상의 미스매치를 가질 수 있다. 적절한 혼성화 조건하에 GYS2 mRNA와 상보성 염기 쌍을 형성하는 능력을 유지한다면, 올리고뉴클레오타이드 상의 상보성 영역은 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하 등의 미스매치를 가질 수 있다. 대안적으로, 적절한 혼성화 조건하에 GYS2 mRNA와 상보성 염기 쌍을 형성하는 능력을 유지한다면, 올리고뉴클레오타이드 상의 상보성 영역은 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하 또는 4개 이하의 미스매치를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 상보성 영역에 1개 초과 미스매치가 있는 경우, 올리고뉴클레오타이드가 적절한 혼성화 조건하에 GYS2 mRNA와 상보성 염기 쌍을 형성하는 능력을 유지한다면, 이들은 상보성 영역에 걸쳐 연속하여 (예를 들어, 연이어 2, 3, 4개 또는 그 초과) 또는 산재하여 위치할 수 있다.

[0063] 여전히, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드는 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열을 갖는 센스 가닥 및 서열식별번호: 193-384, 417-466, 518-568, 575-580, 586-598 또는 620-627로부터 선택된 상보성 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함하거나 또는 그로 이루어지고, 이는 또한 표 4의 표에 나열된다 (예를 들어, 서열식별번호: 1에 제시된 서열을 포함하는 센스 가닥 및 서열식별번호: 193에 제시된 서열을 포함하는 안티센스 가닥).

[0064] **ii. 올리고뉴클레오타이드 구조**

[0065] 본 개시내용의 방법에서 GYS2 mRNA를 표적화하는데 유용한 올리고뉴클레오타이드의 다양한 구조, 예컨대 RNAi, 안티센스, miRNA 등이 있다. 본원에 또는 다른 곳에 기재된 임의의 구조가 본원에 기재된 서열 (예를 들어, GYS2의 핫스팟 서열, 예컨대 서열식별번호: 599-608에 제시된 것들, 또는 각각 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619에 제시되거나 또는 서열식별번호: 193-384, 417-466, 518-568, 575-580, 586-598 또는 620-627에 제시된 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 센스 또는 안티센스 가닥)을 포함시키거나 또는 표적화하기 위한 프레임워크로서 사용될 수 있다. (예를 들어, RNAi 경로를 통해) GYS2 발현을 표적화하기 위한 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드는 일반적으로 서로 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 갖는다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 공유적으로 연결되지 않는다. 그러나, 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 공유적으로 연결된다.

[0066] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 서열은 둘 다 17 내지 40개 뉴클레오타이드 길이인 센스 및 안티센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오타이드에 포함될 수 있거나 또는 그를 사용하여 표적화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 그들의 센스 가닥의 3' 연장부 내에 테트라루프 구조, 및 그의 안티센스 가닥의 3' 말단에 2개의 말단 오버행 뉴클레오타이드를 갖는, 이러한 서열이 도입된 올리고뉴클레오타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 2개의 말단 오버행 뉴클레오타이드는 GG이다. 전형적으로, 안티센스 가닥의 2개의 말단 GG 뉴클레오타이드 중 하나 또는 둘 다는 표적에 대해 상보성이거나 또는 상보성이 아니다.

[0067] 일부 실시양태에서, 둘 다 21 내지 23개 범위의 뉴클레오타이드 길이인 센스 및 안티센스 가닥을 갖는, 이러한 서열이 도입된 올리고뉴클레오타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 3' 오버행은 1 또는 2개 뉴클레오타이드 길이인 센스, 안티센스, 또는 센스 및 안티센스 가닥 둘 다에 제공된다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는

23개 뉴클레오타이드의 가이드 가닥 및 21개 뉴클레오타이드의 패신저 가닥을 갖고, 패신저 가닥의 3'-말단 및 가이드 가닥의 5'-말단은 평활 말단을 형성하고, 가이드 가닥은 2개 뉴클레오타이드 3' 오버행을 갖는다.

[0068] 일부 실시양태에서, GYS2 발현의 발현을 감소시키기 위한 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드는 RNA 간섭 (RNAi)과 결속된다. 예를 들어, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 1 내지 5개 뉴클레오타이드의 적어도 1개의 3' 오버행과 함께 19-25개 뉴클레오타이드의 크기를 갖는 각각의 가닥으로 개발되었다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,372,968 참고). 활성 RNAi 생성물을 생성하도록 다이스에 의해 가공된 더 긴 올리고뉴클레오타이드 또한 개발되었다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,883,996 참고). 추가의 작업은, 가닥들 중 하나가 열역학적-안정화 테트라루프 구조를 포함하는 것인 구조를 비롯하여, 적어도 1개의 가닥의 적어도 1개의 말단이 듀플렉스 표적화 영역을 넘어서 연장된 것인, 연장된 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드를 생성하였다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,513,207 및 8,927,705, 뿐만 아니라 WO2010033225 참고, 이들 올리고뉴클레오타이드의 개시내용에 대해서는 본원에 참고로 포함됨). 이러한 구조는 단일-가닥 연장부 (분자의 한쪽 또는 양쪽 상에) 뿐만 아니라 이중-가닥 연장부를 포함할 수 있다.

[0069] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 21 내지 23개 범위의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 올리고뉴클레오타이드는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 3' 말단에 오버행 (예를 들어, 1, 2 또는 3개 뉴클레오타이드 길이)을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, siRNA)는 표적 RNA에 대해 안티센스인 21개 뉴클레오타이드 가이드 가닥, 및 상보성 패신저 가닥을 포함할 수 있고, 두 가닥 모두 어닐링되어 19-bp 듀플렉스 및 하나의 또는 둘 다의 3' 말단에 2개 뉴클레오타이드 오버행을 형성한다. 예를 들어, US9012138, US9012621 및 US9193753을 참고하며, 이들 각각의 내용은 관련 개시내용에 대해 본원에 포함된다.

[0070] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 안티센스-센스 듀플렉스를 넘어서 연장되는 영역을 포함하는 36개 뉴클레오타이드 센스 가닥을 가지며, 연장 영역은 스템-테트라루프 구조를 갖고, 스템은 6개 염기 쌍 듀플렉스이고, 테트라루프는 4개의 뉴클레오타이드를 갖는다. 일부 실시양태에서, 스템-테트라루프는 S₁-L-S₂로 제시되고, S₁은 듀플렉스를 형성하도록 S₂에 대해 상보성이고, L은 S₁과 S₂ 사이에 테트라루프를 형성한다.

[0071] 이들 특정한 실시양태에서, 테트라루프 뉴클레오타이드 중 3개 또는 4개 각각은 1가 GalNac 리간드에 접합된다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 다이스 효소에 의해 작동될 때 성숙 RISC에 도입된 안티센스 가닥을 생성하는 25개 뉴클레오타이드 센스 가닥 및 27개 뉴클레오타이드 안티센스 가닥을 포함한다.

[0073] 본원에 개시된 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 다른 올리고뉴클레오타이드 설계에는 다음이 포함된다: 16량체 siRNA (예를 들어, *Nucleic Acids in Chemistry and Biology*. Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006 참고), shRNA (예를 들어, 19 bp 또는 그보다 짧은 스템을 가짐; 예를 들어, Moore *et al.* *Methods Mol. Biol.* 2010; 629:141-158 참고), 평활 siRNA (예를 들어, 19 bp 길이; 예를 들어, Kravack and Baker, *RNA* Vol. 12, p163-176 (2006) 참고), 비대칭 siRNA (aiRNA; 예를 들어, Sun *et al.*, *Nat. Biotechnol.* 26, 1379-1382 (2008) 참고), 비대칭의 더 짧은-듀플렉스 siRNA (예를 들어, Chang *et al.*, *Mol Ther.* 2009 Apr; 17(4): 725-32 참고), 포크 siRNA (예를 들어, Hohjoh, *FEBS Letters*, Vol 557, issues 1-3; Jan 2004, p 193-198 참고), 단일-가닥 siRNA (Elsner; *Nature Biotechnology* 30, 1063 (2012)), 덤벨-형태의 원형 siRNA (예를 들어, Abe *et al.* *J Am Chem Soc* 129: 15108-15109 (2007) 참고), 및 소형의 내부 세그먼트화된 간섭 RNA (sisiRNA; 예를 들어, Bransen *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 2007 Sep; 35(17): 5886-5897 참고). 상기 각각의 참고문헌은 관련된 개시내용에 대해 그의 전문이 본원에 참고로 포함된다. GYS2의 발현을 감소시키거나 또는 억제하기 위해 일부 실시양태에서 사용될 수 있는 올리고뉴클레오타이드 구조의 추가의 비제한적인 예는 마이크로RNA (miRNA), 짧은 헤어핀 RNA (shRNA), 및 짧은 siRNA (예를 들어, Hamilton *et al.*, *Embo J.*, 2002, 21(17): 4671-4679 참고; 또한 미국 출원 번호 20090099115 참고)이다.

[0074] **a. 안티센스 가닥**

[0075] 일부 실시양태에서, GYS2를 표적화하기 위한 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 서열식별번호: 193-384, 417-466, 518-568, 575-580, 586-598 또는 620-627 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열식별번호: 193-384, 417-466, 518-568, 575-580, 586-598 또는 620-627 중 어느 하나에 제시된 서열의 적어도 12개의 (예를 들어, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 또는 적어도 23개의) 연속 뉴클레오타이드를 포함하거나 또는 그로 이루어진 안티센스 가닥을 포함한다.

[0076] 일부 실시양태에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 40개 이하의 뉴클레오티드 길이 (예를 들어, 40개 이하, 35개 이하, 30개 이하, 27개 이하, 25개 이하, 21개 이하, 19개 이하, 17개 이하, 또는 12개 이하의 뉴클레오티드 길이)의 안티센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 12개 뉴클레오티드 길이 (예를 들어, 적어도 12, 적어도 15, 적어도 19, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 25, 적어도 27, 적어도 30, 적어도 35, 또는 적어도 38개 뉴클레오티드 길이)의 안티센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 12 내지 40개 (예를 들어, 12 내지 40, 12 내지 36, 12 내지 32, 12 내지 28, 15 내지 40, 15 내지 36, 15 내지 32, 15 내지 28, 17 내지 22, 17 내지 25, 19 내지 27, 19 내지 30, 20 내지 40, 22 내지 40, 25 내지 40, 또는 32 내지 40개 범위의) 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40개 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 가질 수 있다.

[0077] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥은 "가이드 가닥"으로 지칭될 수 있다. 예를 들어, 안티센스 가닥이 RNA-유도된 침묵 복합체 (RISC)와 결합될 수 있고 아르고너트 단백질에 결합할 수 있거나, 또는 1개 이상의 유사한 인자와 결합하거나 또는 그와 결합할 수 있고, 표적 유전자의 침묵을 지시할 수 있다면, 이는 가이드 가닥으로 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 가이드 가닥에 대해 상보적인 센스 가닥은 "패신저 가닥"으로 지칭될 수 있다.

[0078] **b. 센스 가닥**

[0079] 일부 실시양태에서, GYS2를 표적화하기 위한 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619 중 어느 하나에 제시된 센스 가닥 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 서열식별번호: 1-192, 385-416, 467-517, 569-574, 581-585 또는 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열의 적어도 12개의 (예를 들어, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 또는 적어도 23개의) 연속 뉴클레오티드를 포함하거나 또는 그로 이루어진 센스 가닥을 갖는다.

[0080] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 40개 이하의 뉴클레오티드 길이 (예를 들어, 40개 이하, 36개 이하, 30개 이하, 27개 이하, 25개 이하, 21개 이하, 19개 이하, 17개 이하, 또는 12개 이하의 뉴클레오티드 길이)의 센스 가닥 (또는 패신저 가닥)을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 적어도 12개 뉴클레오티드 길이 (예를 들어, 적어도 12, 적어도 15, 적어도 19, 적어도 21, 적어도 25, 적어도 27, 적어도 30, 적어도 36, 또는 적어도 38개 뉴클레오티드 길이)의 센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 12 내지 40개 (예를 들어, 12 내지 40, 12 내지 36, 12 내지 32, 12 내지 28, 15 내지 40, 15 내지 36, 15 내지 32, 15 내지 28, 17 내지 21, 17 내지 25, 19 내지 27, 19 내지 30, 20 내지 40, 22 내지 40, 25 내지 40, 또는 32 내지 40개) 범위의 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40개 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥을 가질 수 있다.

[0081] 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 그의 3'-말단에 스템-루프 구조를 포함한다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥은 그의 5'-말단에서 스템-루프 구조를 포함한다. 일부 실시양태에서, 스템은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개 염기 쌍 길이의 듀플렉스이다. 일부 실시양태에서, 스템-루프는 분자에게 분해 (예를 들어, 효소적 분해)에 대한 보다 양호한 보호를 제공하고, 표적 세포로의 전달을 위한 표적화 특징을 용이하게 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 루프는 올리고뉴클레오티드의 유전자 발현 억제 활성화에 실질적으로 영향을 미치지 않고 변형이 이루어질 수 있는 부가된 뉴클레오티드를 제공한다. 특정 실시양태에서, 센스 가닥은 (예를 들어, 그의 3'-말단에서) S₁-L-S₂로 제시된 스템-루프를 포함하고, S₁은 S₂에 대해 상보적이고, L은 S₁과 S₂ 사이에 10개 이하의 뉴클레오티드 길이 (예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 뉴클레오티드 길이)의 루프를 형성하는 것인 올리고뉴클레오티드가 본원에 제공된다.

[0082] 일부 실시양태에서, 스템-루프의 루프 (L)는 (예를 들어, 니킹된 테트라루프 구조 내의) 테트라루프이다. 테트라루프는 리보뉴클레오티드, 데옥시리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드, 및 이들의 조합물을 함유할 수 있다. 전형적으로, 테트라루프는 4 내지 5개의 뉴클레오티드를 갖는다.

[0083] **c. 듀플렉스 길이**

[0084] 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 적어도 12개 (예를 들어, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20 또는 적어도 21개) 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시

양태에서, 센스 및 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 12-30개 범위의 뉴클레오티드 길이 (예를 들어, 12 내지 30, 12 내지 27, 12 내지 22, 15 내지 25, 18 내지 30, 18 내지 22, 18 내지 25, 18 내지 27, 18 내지 30, 19 내지 30 또는 21 내지 30개 뉴클레오티드 길이)이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 이어지지 않는다. 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥 사이의 듀플렉스는 센스 또는 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 이어진다. 특정 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥 사이의 듀플렉스는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다의 전체 길이에 걸쳐 이어진다.

[0085] d. 올리고뉴클레오티드 말단

[0086] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥, 또는 센스 및 안티센스 가닥 둘 다에 3'-오버행이 있도록 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드는 다른 5' 말단과 비교하여 열역학적으로 덜 안정한 1개의 5' 말단을 갖는다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 3' 말단에서 평활 말단 및 안티센스 가닥의 3' 말단에서 오버행을 포함하는 비대칭 올리고뉴클레오티드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥 상의 3' 오버행은 1-8개 뉴클레오티드 길이 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개 뉴클레오티드 길이)이다.

[0087] 전형적으로, RNAi에 대한 올리고뉴클레오티드는 안티센스 (가이드) 가닥의 3' 말단 상에 2개의 뉴클레오티드 오버행을 갖는다. 그러나, 다른 오버행이 가능하다. 일부 실시양태에서, 오버행은 1 내지 6개 뉴클레오티드, 임의적으로 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 3, 3 내지 6, 3 내지 5, 3 내지 4, 4 내지 6, 4 내지 5, 5 내지 6개 뉴클레오티드, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 뉴클레오티드 길이를 포함하는 3' 오버행이다. 그러나, 일부 실시양태에서, 오버행은 1 내지 6개 뉴클레오티드, 임의적으로 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 3, 3 내지 6, 3 내지 5, 3 내지 4, 4 내지 6, 4 내지 5, 5 내지 6개 뉴클레오티드, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 뉴클레오티드 길이를 포함하는 5' 오버행이다.

[0088] 일부 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 3' 말단 또는 5' 말단의 1개 이상의 (예를 들어, 2, 3, 4개) 말단 뉴클레오티드가 변형된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단의 1 또는 2개의 말단 뉴클레오티드가 변형된다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단에서 마지막 뉴클레오티드가 변형되고, 예를 들어 2'-변형, 예를 들어 2'-O-메톡시에틸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단에서 마지막 1 또는 2개의 말단 뉴클레오티드는 표적에 대해 상보성이다. 일부 실시양태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단에서 마지막 1 또는 2개의 뉴클레오티드는 표적에 대해 상보성이 아니다. 일부 실시양태에서, 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 말단 및/또는 3' 말단은 역전된 캡 뉴클레오티드를 갖는다.

[0089] e. 미스매치

[0090] 일부 실시양태에서, 센스 및 안티센스 가닥 사이에 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개) 미스매치가 있다. 센스 및 안티센스 가닥 사이에 1개 초과 미스매치가 있다면, 이들은 상보성 영역에 걸쳐 연속하여 (예를 들어, 연이어 2, 3개 이상) 또는 산재하여 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 3' - 말단은 1개 이상의 미스매치를 함유한다. 한 실시양태에서, 2개의 미스매치가 센스 가닥의 3' 말단에 포함된다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 센스 가닥의 3'-말단에서 염기 미스매치 또는 세그먼트 탈안정화는 가능하게는 다이스에 의한 가공을 촉진시킴으로써 RNAi에서 합성 듀플렉스의 효능을 개선시켰다.

[0091] iii. 단일-가닥 올리고뉴클레오티드

[0092] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 GYS2 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드는 단일-가닥이다. 이러한 구조에는 단일-가닥 RNAi 올리고뉴클레오티드가 포함될 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 최근의 노력은 단일-가닥 RNAi 올리고뉴클레오티드의 활성을 입증하였다 (예를 들어, Matsui *et al.* (May 2016), *Molecular Therapy*, Vol. 24(5), 946-955 참고). 그러나, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드 (ASO)이다. 안티센스 올리고뉴클레오티드는 5'에서 3' 방향으로 쓰여질 때 특정한 핵산의 표적화된 세그먼트의 역 상보체를 포함하는 핵염기 서열을 갖는 단일-가닥 올리고뉴클레오티드이며, (예를 들어, 캡머로서) 세포에서 그의 표적 RNA의 RNaseH 매개된 절단을 유도하기 위해 또는 (예를 들어, 믹스머로서) 세포에서 표적 mRNA의 번역을 억제하기 위해 적합하게 변형된다. 본 개시내용에서 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오티드는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방식으로, 예를 들어 미국 특허 번

호 9,567,587에 기재된 바와 같이 변형될 수 있으며, 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 변형 (예를 들어, 길이, 핵염기 (피리미딘, 퓨린)의 당 모이어티, 및 핵염기의 헤테로시클릭 부분의 변경)과 관련된 그의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다. 추가로, 안티센스 분자는 특이적 표적 유전자의 발현을 감소시키기 위해 수십년 동안 사용되어 왔다 (예를 들어, Bennett *et al.*; Pharmacology of Antisense Drugs, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, Vol. 57: 81-105 참고).

[0093] **iv. 올리고뉴클레오타이드 변형**

[0094] 올리고뉴클레오타이드는 특이성, 안정성, 전달, 생체이용률, 뉴클레아제 분해로부터의 내성, 면역원성, 염기-쌍 형성 성질, RNA 분포 및 세포 흡수, 및 치료 또는 연구 사용과 관련된 다른 특징을 개선시키거나 또는 조절하기 위해 다양한 방식으로 변형될 수 있다. 예를 들어, [Bramsen *et al.*, Nucleic Acids Res., 2009, 37, 2867-2881; Bramsen and Kjems (Frontiers in Genetics, 3 (2012): 1-22)]를 참고한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 적합한 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 그의 염기 (또는 핵염기), 당 (예를 들어, 리보스, 데옥시리보스), 또는 포스페이트 기에서 변형을 갖는다.

[0095] 올리고뉴클레오타이드 상에서 변형의 개수 및 이들 뉴클레오타이드 변형의 위치는 올리고뉴클레오타이드의 성질에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 그들을 지질 나노입자 (LNP) 또는 유사한 담체에 접합시키거나 또는 포괄시킴으로써 생체내로 전달될 수 있다. 그러나, 올리고뉴클레오타이드가 LNP 또는 유사한 담체에 의해 보호되지 않을 경우에는 (예를 들어, "네이키드 전달"), 그의 뉴클레오타이드의 적어도 일부가 변형되는 것이 유리할 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 임의의 올리고뉴클레오타이드의 특정 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드의 모든 또는 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된다. 특정 실시양태에서, 절반이 넘는 뉴클레오타이드가 변형된다. 특정 실시양태에서, 절반 미만의 뉴클레오타이드가 변형된다. 전형적으로, 네이키드 전달에 의해, 모든 뉴클레오타이드가 해당 뉴클레오타이드의 당 기의 2'-위치에서 변형된다. 이들 변형은 가역적일 수 있거나 또는 비가역적일 수 있다. 전형적으로, 2'-위치 변형은 2'-플루오로, 2'-0-메틸 등이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 원하는 특징 (예를 들어, 효소적 분해로부터의 보호, 생체내 투여 후에 원하는 세포를 표적화하는 능력, 및/또는 열역학적 안정성)을 유발하기에 충분한 개수 및 유형의 변형된 뉴클레오타이드를 갖는다.

[0096] **a. 당 변형**

[0097] 일부 실시양태에서, 변형된 당 (본원에서 당 유사체로도 지칭됨)은 예를 들어 1개 이상의 변형이 당의 2', 3', 4' 및/또는 5' 탄소 위치에서 발생하는 것인 변형된 데옥시리보스 또는 리보스 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 변형된 당은 또한 비천연의 대안적인 탄소 구조체, 예컨대 록킹된 핵산 ("LNA") (예를 들어, Koshkin *et al.* (1998), Tetrahedron 54, 3607-3630 참고), 록킹되지 않은 핵산 ("UNA") (예를 들어, Snead *et al.* (2013), Molecular Therapy - Nucleic Acids, 2, e103 참고), 및 브릿지된 핵산 ("BNA") (예를 들어, Imanishi and Obika (2002), The Royal Society of Chemistry, Chem. Commun., 1653-1659 참고)에 존재하는 것들을 포함할 수 있다. [Koshkin *et al.*, Snead *et al.*, 및 Imanishi and Obika]는 당 변형에 관한 그들의 개시내용에 대해 본원에 참고로 포함된다.

[0098] 일부 실시양태에서, 당에서의 뉴클레오타이드 변형은 2'-변형을 포함한다. 특정 실시양태에서, 2'-변형은 2'-아미노에틸, 2'-플루오로, 2'-0-메틸, 2'-0-메톡시에틸, 또는 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산일 수 있다. 전형적으로, 변형은 2'-플루오로, 2'-0-메틸, 또는 2'-0-메톡시에틸이다. 그러나, 올리고뉴클레오타이드에서 사용하기 위해 개발되었던 매우 다양한 2' 위치 변형이 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드에서 이용될 수 있다. 예를 들어, [Bramsen *et al.*, Nucleic Acids Res., 2009, 37, 2867-2881]을 참고한다. 일부 실시양태에서, 당에서의 변형은 당 고리의 변형을 포함하고, 이는 당 고리의 1개 이상의 탄소의 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오타이드의 당의 변형은 당의 2'-탄소와 1'-탄소 또는 4'-탄소 사이의 연결을 포함할 수 있다. 예를 들어, 연결은 에틸렌 또는 메틸렌 브릿지를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-탄소와 3'-탄소의 결합이 결여된 아시클릭 당을 갖는다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 예를 들어 당의 4' 위치에서 티올 기를 갖는다.

[0099] 일부 실시양태에서, 말단의 3'-말단 기 (예를 들어, 3'-히드록실)는 포스페이트 기 또는 다른 기이고, 예를 들어 링커, 어댑터 또는 표지를 부착시키기 위해 또는 올리고뉴클레오타이드를 또 다른 핵산에 직접적으로 라이게이션시키기 위해 사용될 수 있다.

[0100] **b. 5' 말단 포스페이트**

[0101] 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단 포스페이트 기는 아르고너트 2와의 상호작용을 증강시킬 수 있거나, 또는 일부 실시양태에서 증강시킨다. 그러나, 5'-포스페이트 기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 포스파타제 또는 다른 효소를 통해 분해되기 쉬울 수 있고, 이는 생체내에서 그들의 생체이용률을 제한할 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 이러한 분해에 대해 내성인 5' 포스페이트의 유사체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트, 또는 말로닐포스포네이트일 수 있다. 특정 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드 가닥의 5' 말단은 천연 5'-포스페이트 기의 정전기적 및 입체적 성질을 모방하는 화학적 모이어티 ("포스페이트 모방체")에 부착된다 (예를 들어, Prakash *et al.* (2015), *Nucleic Acids Res.*, *Nucleic Acids Res.* 2015 Mar 31; 43(6): 2993-3011 참고, 포스페이트 유사체에 관한 내용은 본원에 참고로 포함됨). 5' 말단에 부착될 수 있는 여러 포스페이트 모방체가 개발되었다 (예를 들어, 미국 특허 번호 8,927,513 참고, 포스페이트 유사체에 관한 내용은 본원에 참고로 포함됨). 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 대한 다른 변형이 개발되었다 (예를 들어, WO 2011/133871 참고, 포스페이트 유사체에 관한 내용은 본원에 참고로 포함됨). 특정 실시양태에서, 히드록실 기는 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 부착된다.

[0102] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 당의 4'-탄소 위치에서 포스페이트 유사체 ("4'-포스페이트 유사체"로 지칭됨)를 갖는다. 예를 들어, 2017년 9월 1일에 출원한 국제 특허 출원 PCT/US2017/049909, 2016년 9월 2일에 출원한, "4'-포스페이트 유사체 및 그를 포함하는 올리고뉴클레오타이드"의 명칭을 갖는 미국 가출원 번호 62/383,207, 및 2016년 9월 12일에 출원한, "4'-포스페이트 유사체 및 그를 포함하는 올리고뉴클레오타이드"의 명칭을 갖는 62/393,401을 참고하며, 포스페이트 유사체에 관한 이들 각각의 내용은 본원에 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 5'-말단 뉴클레오타이드에 4'-포스페이트 유사체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸 기의 산소 원자가 (예를 들어, 그의 4'-탄소에서) 당 모이어티에 결합되어 있는 옥시메틸포스포네이트 또는 그의 유사체이다. 다른 실시양태에서, 4'-포스페이트 유사체는 티오메틸 기의 황 원자 또는 아미노메틸 기의 질소 원자가 당 모이어티의 4'-탄소에 결합되어 있는 티오메틸포스포네이트 또는 아미노메틸포스포네이트, 또는 그의 유사체이다. 특정 실시양태에서, 4'-포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트이다. 일부 실시양태에서, 옥시메틸포스포네이트는 화학식 $-O-CH_2-PO(OH)_2$ 또는 $-O-CH_2-PO(OR)_2$ 로 표현되며, 여기서 R은 H, CH₃, 알킬 기, CH₂CH₂CN, CH₂OCOC(CH₃)₃, CH₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, 또는 보호기로부터 독립적으로 선택된다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 CH₂CH₃이다. 더욱 전형적으로, R은 H, CH₃ 또는 CH₂CH₃으로부터 독립적으로 선택된다.

[0103] **c. 변형된 뉴클레오시드간 연결**

[0104] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오시드간 연결을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 변형 또는 치환은 적어도 1개의 (예를 들어, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4 또는 적어도 5개) 변형된 뉴클레오시드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나는 1 내지 10개의 (예를 들어, 1 내지 10, 2 내지 8, 4 내지 6, 3 내지 10, 5 내지 10, 1 내지 5, 1 내지 3 또는 1 내지 2개) 변형된 뉴클레오시드간 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 변형된 뉴클레오시드간 연결을 포함한다.

[0105] 변형된 뉴클레오시드간 연결은 포스포로디티오에이트 연결, 포스포로티오에이트 연결, 포스포트리에스테르 연결, 티오노알킬포스포네이트 연결, 티오노알킬포스포트리에스테르 연결, 포스포아미다이트 연결, 포스포네이트 연결 또는 보라노포스페이트 연결일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나의 적어도 1개의 변형된 뉴클레오시드간 연결은 포스포로티오에이트 연결이다.

[0106] **d. 염기 변형**

[0107] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오타이드는 1개 이상의 변형된 핵염기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 변형된 핵염기 (본원에서 염기 유사체로도 지칭됨)는 뉴클레오타이드 당 모이어티의 1' 위치에서 연결된다. 특정 실시양태에서, 변형된 핵염기는 질소성 염기이다. 특정 실시양태에서, 변형된 핵염기는 질소 원자를 함유하지 않는다. 예를 들어, 미국 공개 특허 출원 번호 20080274462를 참고한다. 일부 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 보편적 염기를 포함한다. 그러나, 특정 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 핵염기를 함유하지 않는다 (무염기).

[0108] 일부 실시양태에서, 보편적 염기는 변형된 뉴클레오티드에서 뉴클레오티드 당 모이어티의 1' 위치에 또는 뉴클레오티드 당 모이어티 치환에서 동등한 위치에 위치하는 헤테로시클릭 모이어티이며, 이는 듀플렉스로 존재할 때 듀플렉스의 구조를 실질적으로 변경시키지 않고 1가지 유형 초과 염기에 대항하여 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 핵산에 대해 완전히 상보성인 기준 단일-가닥 핵산 (예를 들어, 올리고뉴클레오티드)과 비교하여, 보편적 염기를 함유하는 단일-가닥 핵산은 상보성 핵산과 함께 형성된 듀플렉스보다 낮은 T_m 을 갖는, 표적 핵산과의 듀플렉스를 형성한다. 그러나, 일부 실시양태에서, 보편적 염기가 단일 미스매치를 생성하도록 하는 염기로 대체된 기준 단일-가닥 핵산과 비교하여, 보편적 염기를 함유하는 단일-가닥 핵산은 미스매치된 염기를 포함하는 핵산과 함께 형성된 듀플렉스보다 높은 T_m 을 갖는, 표적 핵산과의 듀플렉스를 형성한다.

[0109] 보편적-결합 뉴클레오티드의 비제한적인 예에는 이노신, 1-β-D-리보푸라노실-5-니트로인돌, 및/또는 1-β-D-리보푸라노실-3-니트로피롤이 포함된다 (Quay 등의 미국 특허 출원 공개 번호 20070254362; Van Aerschot *et al.*, An acyclic 5-nitroindazole nucleoside analogue as ambiguous nucleoside. *Nucleic Acids Res.* 1995 Nov 11;23(21):4363-70; Loakes *et al.*, 3-Nitropyrrole and 5-nitroindole as universal bases in primers for DNA sequencing and PCR. *Nucleic Acids Res.* 1995 Jul 11;23(13):2361-6; Loakes and Brown, 5-Nitroindole as an universal base analogue. *Nucleic Acids Res.* 1994 Oct 11;22(20):4039-43. 이들 각각은 염기 변형에 관한 그들의 개시내용에 대해 본원에 참고로 포함됨).

[0110] **e. 가역적인 변형**

[0111] 표적 세포에 도달하기 전에 생체내 환경으로부터 올리고뉴클레오티드를 보호하기 위한 특정한 변형이 이루어질 수 있지만, 이는 올리고뉴클레오티드가 표적 세포의 시토졸에 도달하였을 때 그의 효능 또는 활성을 감소시킬 수 있다. 분자가 세포 밖에서 바람직한 성질을 유지하도록 하는 가역적인 변형이 이루어질 수 있고, 이는 세포의 시토졸 환경에 들어갈 때 제거된다. 가역적인 변형은 예를 들어 세포내 효소의 작용에 의해 또는 세포 내의 화학적 조건에 의해 (예를 들어, 세포내 글루타티온에 의한 감소를 통해) 제거될 수 있다.

[0112] 일부 실시양태에서, 가역적으로 변형된 뉴클레오티드는 글루타티온-민감성 모이어티를 포함한다. 전형적으로, 뉴클레오티드간 디포스페이트 연결에 의해 생성된 음의 전하를 차폐시키고, 세포 흡수 및 뉴클레아제 내성을 개선시키기 위해, 핵산 분자를 시클릭 디설피드 모이어티에 의해 화학적으로 변형시켰다. 트라베르사 테라퓨틱스, 인크.(Traversa Therapeutics, Inc.) ("Traversa")에게 원래 양도된 미국 공개 출원 번호 2011/0294869, 솔스티스 바이올로지스, 리미티드(Solstice Biologics, Ltd.) ("Solstice")에게 양도된 PCT 공개 번호 WO 2015/188197, [Meade *et al.*, *Nature Biotechnology*, 2014,32:1256-1263] ("Meade"), 머크 샤프 앤 돔 코퍼레이션(Merck Sharp & Dohme Corp)에게 양도된 PCT 공개 번호 WO 2014/088920을 참고하며, 이들 각각은 이러한 변형에 관한 그들의 개시내용에 대해 참고로 포함된다. 뉴클레오티드간 디포스페이트 연결의 이러한 가역적인 변형은 시토졸의 환원 환경 (예를 들어 글루타티온)에 의해 세포 내에서 절단되도록 설계된다. 초기의 예에는 세포 내에서 절단가능한 것으로 보고된 포스포트리에스테르 변형을 중화시키는 것이 포함된다 (Dellinger *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2003,125:940-950).

[0113] 일부 실시양태에서, 이러한 가역적인 변형은 올리고뉴클레오티드가 뉴클레아제 및 다른 혹독한 환경 조건 (예를 들어, pH)에 노출되는 생체내 투여 (예를 들어, 혈액 및/또는 세포의 리소솜/엔도솜 구획을 통한 이동) 동안에 보호를 가능하게 한다. 글루타티온 수준이 세포의 공간에 비해 높은 세포의 시토졸로 방출될 때, 변형이 역전되고, 결과는 절단된 올리고뉴클레오티드이다. 가역적인 글루타티온 민감성 모이어티를 사용하면, 비가역적인 화학적 변형을 사용하여 이용가능한 옵션과 비교하여 입체적으로 더 큰 화학적 기를 관심 올리고뉴클레오티드에 도입시키는 것이 가능하다. 이는 이들 더 큰 화학적 기가 시토졸에서 제거될 것이고, 따라서 세포의 시토졸 내에서 올리고뉴클레오티드의 생물학적 활성을 방해하지 않아야 하기 때문이다. 결과적으로, 이들 더 큰 화학적 기는 뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드에 대해 다양한 이점, 예컨대 뉴클레아제 내성, 친유성, 전하, 열 안정성, 특이성, 및 감소된 면역원성을 부여하도록 조작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 글루타티온-민감성 모이어티의 구조는 그의 방출 동역학을 변경시키도록 조작될 수 있다.

[0114] 일부 실시양태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 뉴클레오티드의 당에 부착된다. 일부 실시양태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 변형된 뉴클레오티드의 당의 2'-탄소에 부착된다. 일부 실시양태에서, 특히 변형된 뉴클레오티드가 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 뉴클레오티드일 때, 글루타티온-민감성 모이어티는 당의 5'-탄소에 위치한다. 일부 실시양태에서, 특히 변형된 뉴클레오티드가 올리고뉴클레오티드의 3'-말단 뉴클레오티드일 때, 글루타티온-민감성 모이어티는 당의 3'-탄소에 위치한다. 일부 실시양태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 술폰닐 기를 포함한다. 예를 들어, 2016년 8월 23일에 출원한 "가역적으로 변형된 올리고뉴클레오티드를 포함

하는 조성물 및 그의 용도"의 명칭을 갖는 국제 특허 출원 PCT/US2017/048239 (국제 특허 공보 W02018/039364로서 2018년 3월 1일에 공개됨)를 참고하며, 그의 관련 개시내용에 대한 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0115] **v. 표적화 리간드**

[0116] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 올리고뉴클레오티드를 하나 이상의 세포 또는 하나 이상의 기관에 대해 표적화하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 전략은 다른 기관에서 바람직하지 않은 효과를 피하는데 도움이 될 수 있거나, 또는 올리고뉴클레오티드로부터 이익을 얻지 않는 세포, 조직 또는 기관으로의 올리고뉴클레오티드의 과도한 손실을 피할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 특정한 조직, 세포 또는 기관의 표적화를 용이하게 하도록, 예를 들어 간으로 올리고뉴클레오티드의 전달을 용이하게 하도록 변형될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 간의 간세포로 올리고뉴클레오티드의 전달을 용이하게 하도록 변형될 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 표적화 리간드에 접합된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0117] 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질 또는 단백질의 일부 (예를 들어, 항체 또는 항체 단편) 또는 지질을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적화 리간드는 압타머이다. 예를 들어, 표적화 리간드는 종양 맥관구조 또는 신경교종 세포를 표적화하기 위해 사용되는 RGD 펩티드, 종양 맥관구조 또는 스토마를 표적화하기 위해 사용되는 CREKA 펩티드, CNS 맥관구조 상에서 발현된 트랜스페린 수용체를 표적화하기 위해 사용되는 트랜스페린, 락토페린 또는 압타머, 또는 신경교종 세포 상의 EGFR을 표적화하기 위해 사용되는 항-EGFR 항체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 표적화 리간드는 1개 이상의 GalNAc 모이어티이다.

[0118] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개) 뉴클레오티드 각각은 별도의 표적화 리간드에 접합된다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 2 내지 4개 뉴클레오티드 각각은 별도의 표적화 리간드에 접합된다. 일부 실시양태에서, 표적화 리간드가 칫솔의 강모와 유사하고, 올리고뉴클레오티드가 칫솔과 유사하도록, 표적화 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 말단에서 2 내지 4개 뉴클레오티드에 접합된다 (예를 들어, 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 또는 3' 말단 상의 2 내지 4개 뉴클레오티드 오버행 또는 연장부에 접합됨). 예를 들어 2016년 6월 23일에 공개된 국제 특허 출원 공보 WO 2016/100401 (관련 내용은 본원에 참고로 포함됨)에 기재된 바와 같이, 예를 들어 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥의 5' 또는 3' 말단에서 스템-루프를 포함할 수 있고, 스템의 루프의 1, 2, 3 또는 4개 뉴클레오티드는 표적화 리간드에 개별적으로 접합될 수 있다.

[0119] 일부 실시양태에서, GYS2의 발현을 감소시키는 올리고뉴클레오티드를 대상체의 간의 간세포에 대해 표적화시키는 것이 바람직하다. 임의의 적합한 간세포 표적화 모이어티가 이 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0120] GalNAc는 간세포의 동모양 표면에서 주로 발현되고, 말단 갈락토스 또는 N-아세틸갈락토사민 잔기를 함유하는 순환 당단백질 (아시알로당단백질)의 결합, 내재화 및 후속적인 제거에서 주요 역할을 하는 아시알로당단백질 수용체 (ASGPR)에 대한 고친화도 리간드이다. GalNAc 모이어티와 본 개시내용의 올리고뉴클레오티드의 (간접적인 또는 직접적인) 접합은 이들 올리고뉴클레오티드를 이들 간세포 상에서 발현된 ASGPR에 대해 표적화하기 위해 이용될 수 있다.

[0121] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 올리고뉴클레오티드는 1가 GalNAc에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1개 초과 1가 GalNAc에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다 (즉, 2, 3 또는 4개의 1가 GalNAc 모이어티에 접합되고, 전형적으로 3 또는 4개의 1가 GalNAc 모이어티에 접합됨). 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 2가 GalNAc, 3가 GalNAc, 또는 4가 GalNAc 모이어티에 접합된다.

[0122] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드의 1개 이상의 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개) 뉴클레오티드 각각은 GalNAc 모이어티에 접합된다. 일부 실시양태에서, 스템-루프의 루프 (L)의 2 내지 4개 뉴클레오티드 각각은 별도의 GalNAc에 접합된다. 일부 실시양태에서, GalNAc 모이어티가 칫솔의 강모와 유사하고, 올리고뉴클레오티드가 칫솔과 유사하도록, 표적화 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 말단에서 2 내지 4개 뉴클레오티드에 접합된다 (예를 들어, 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 또는 3' 말단 상에서 2 내지 4개 뉴클레오티드 오버행 또는 연장부에 접합됨). 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥의 5' 또는 3' 말단에서 스템-루프를 포함하고, 스템의 루프의 1, 2, 3 또는 4개 뉴클레오티드는 GalNAc 모이어티에 개별적으로 접합될 수 있다. 일부 실시양태에서, GalNAc 모이어티는 센스 가닥의 뉴클레오티드에 접합된다. 예를 들어, 4개의 GalNAc 모이어

티가 센스 가닥의 테트라루프에서 뉴클레오티드에 접합될 수 있고, 각각의 GalNAc 모이어티는 1개의 뉴클레오티드에 접합된다.

[0123] 적절한 방법 또는 화학 (예를 들어, 클릭 화학)을 이용하여 표적화 리간드를 뉴클레오티드에 연결시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 클릭 링커를 이용하여 표적화 리간드를 뉴클레오티드에 접합시킨다. 일부 실시양태에서, 아세탈-기반 링커를 이용하여 본원에 기재된 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나의 뉴클레오티드에 표적화 리간드를 접합시킨다. 아세탈-기반 링커는 예를 들어 2016년 6월 23일에 출원한 국제 특허 출원 공개 번호 WO2016100401 A1에 개시되어 있으며, 이러한 링커에 관한 내용은 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시양태에서, 링커는 불안정한 링커이다. 그러나, 다른 실시양태에서, 링커는 상당히 안정하다. 일부 실시양태에서, 듀플렉스 연장부 (3, 4, 5 또는 6개 이하의 염기 쌍 길이)가 표적화 리간드 (예를 들어, GalNAc 모이어티)와 이중-가닥 올리고뉴클레오티드 사이에 제공된다.

[0124] **III. 제형**

[0125] 올리고뉴클레오티드 사용을 용이하게 하기 위해 다양한 제형이 개발되었다. 예를 들어, 분해를 최소화하거나, 전달 및/또는 흡수를 용이하게 하거나, 또는 제형에서 올리고뉴클레오티드에 대해 또 다른 유익한 성질을 제공하는 제형을 이용하여 올리고뉴클레오티드를 대상체 또는 세포 환경으로 전달할 수 있다. 일부 실시양태에서, GYS2의 발현을 감소시키기 위해 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 단일-가닥 또는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드)를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다. 이러한 조성물은 표적 세포의 직면한 환경으로 또는 전신으로 대상체에게 투여될 때 올리고뉴클레오티드의 충분한 부분이 세포에 들어가서 GYS2 발현을 감소시키도록 적합하게 제형화될 수 있다. 임의의 다양한 적합한 올리고뉴클레오티드 제형을 이용하여 본원에 개시된 바와 같이 GYS2의 감소를 위해 올리고뉴클레오티드를 전달할 수 있다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 완충제 용액, 예컨대 인산염 완충된 식염수 용액, 리포솜, 미셀 구조체, 및 캡시드 중에서 제형화된다. 일부 실시양태에서, 네이키드 올리고뉴클레오티드 또는 그의 접합체는 물 또는 수성 용액 (예를 들어, pH 조정된 물) 중에서 제형화된다. 일부 실시양태에서, 네이키드 올리고뉴클레오티드 또는 그의 접합체는 염기성 완충된 수성 용액 (예를 들어, PBS) 중에서 제형화된다.

[0126] 양이온성 지질을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제형을 이용하여 올리고뉴클레오티드가 세포에 형질감염되는 것을 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, 양이온성 지질, 예컨대 리포펙션, 양이온성 글리세롤 유도체, 및 다가 양이온성 분자 (예를 들어, 폴리리신)를 이용할 수 있다. 적합한 지질에는 올리고펙타민, 리포펙타민 (라이프 테크놀로지스(라이프 테크놀로지스)), NC388 (리보자임 파마슈티컬즈, 인크.(Ribozyme Pharmaceuticals, Inc.)), 콜로라도주 불더, 또는 퓨진(FuGene) 6 (로셰(Roche))이 포함되고, 이들 모두는 제조자의 지침에 따라 사용될 수 있다.

[0127] 따라서, 일부 실시양태에서, 제형은 지질 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 부형제는 리포솜, 지질 지질 복합체, 미세구, 미세입자, 나노구, 또는 나노입자를 포함하거나, 또는 그를 필요로 하는 대상체의 세포, 조직, 기관 또는 신체에 투여하기 위해 달리 제형화될 수 있다 (예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd edition, Pharmaceutical Press, 2013 참고).

[0128] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 제형은 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 부형제는 조성물에게 활성 성분의 개선된 안정성, 개선된 흡수, 개선된 가용성 및/또는 치료적 증강을 부여한다. 일부 실시양태에서, 부형제는 완충제 (예를 들어, 시트르산나트륨, 인산나트륨, 트리스 염기, 또는 수산화나트륨) 또는 비히클 (예를 들어, 완충된 용액, 바셀린, 디메틸 술폭시드, 또는 광유)이다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 그의 보관 수명을 연장시키기 위해 동결건조된 다음, 사용하기 (예를 들어, 대상체에게 투여하기) 전에 용액으로 만들어진다. 따라서, 본원에 기재된 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나를 포함하는 조성물 중의 부형제는 동결건조보호제 (예를 들어, 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 폴리비닐 피롤리돈), 또는 붕괴 온도 조정제 (예를 들어, 텍스트란, 피콜 또는 젤라틴)일 수 있다.

[0129] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 그의 의도된 투여 경로에 적합하도록 제형화된다. 투여 경로의 예에는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 흡입), 경피 (국소), 경점막 및 직장 투여가 포함된다. 전형적으로, 투여 경로는 정맥내 또는 피하이다.

[0130] 주사 용도에 적합한 제약 조성물은 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위해 멸균 수성 용액 (수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 또는 피하 투여의 경우, 적합한 담체에는 생리 식염수, 정균수, 크레모포어(Cremophor) EL.TM. (바스프(BASF), 뉴저지주 파시페니) 또는 인산염 완충된 식염수 (PBS)가

포함된다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 여러 경우에, 조성물 중에 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨 및 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 멸균성 주사 용액은 선택된 용매 중에 필요한 양의 올리고뉴클레오티드를 필요에 따라 상기 나열된 성분들 중 하나 또는 그들의 조합물과 함께 도입시킨 후에, 멸균 여과시킴으로써 제조될 수 있다.

[0131] 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 0.1%의 치료제 (예를 들어, GYS2 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드) 또는 그 초과를 함유할 수 있지만, 활성 성분(들)의 백분율은 총 조성물의 중량 또는 부피의 약 1% 내지 약 80% 또는 그 초과일 수 있다. 가용성, 생체이용률, 생물학적 반감기, 투여 경로, 제품 보관 수명, 뿐만 아니라 다른 약리학적 고려사항과 같은 인자가 이러한 제약 제형의 제조에 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 고려될 것이고, 따라서 다양한 용량 및 치료 요법이 바람직할 수 있다.

[0132] 수많은 실시양태가 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드의 간-표적화된 전달에 관한 것이지만, 다른 조직의 표적화 또한 고려된다.

[0133] **IV. 사용 방법**

[0134] **i. 세포에서 GYS2 발현의 감소**

[0135] 일부 실시양태에서, 세포에서 GYS2의 발현을 감소시키기 위한 목적으로 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나의 유효량을 세포에 전달하는 방법이 제공된다. 본원에 제공된 방법은 임의의 적절한 세포 유형에서 유용하다. 일부 실시양태에서, 세포는 GYS2를 발현하는 임의의 세포 (예를 들어, 간의 세포, 예컨대 간세포 또는 지방 세포)이다. 일부 실시양태에서, 세포는 대상체로부터 수득되고 제한된 횟수의 계대를 겪을 수 있는 일차 세포이며, 따라서 세포는 그의 천연의 표현형 성질을 실질적으로 유지한다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드가 전달되는 세포는 생체의 또는 시험관내에 있다 (즉, 배양물 중의 세포에 또는 세포가 존재하는 유기체에 전달될 수 있음). 구체적인 실시양태에서, 간세포에서 GYS2의 발현만을 또는 주로 그의 발현을 감소시키기 위한 목적으로 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나의 유효량을 세포에 전달하는 방법이 제공된다.

[0136] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드를 함유하는 용액의 주사, 올리고뉴클레오티드로 피복된 입자의 충격, 올리고뉴클레오티드를 함유하는 용액에 세포 또는 유기체의 노출, 또는 올리고뉴클레오티드의 존재하에 세포 막의 전기천공을 비롯하여 적절한 핵산 전달 방법을 이용하여 도입될 수 있다. 올리고뉴클레오티드를 세포에 전달하는 다른 적절한 방법, 예컨대 지질-매개된 담체 수송, 화학물질-매개된 수송, 및 양이온성 리포솜 형질감염, 예컨대 인산칼슘 등이 이용될 수 있다.

[0137] 억제 결과는 세포 또는 대상체의 하나 이상의 성질을 평가하기 위한 적절한 검정에 의해, 또는 GYS2 발현을 나타내는 분자 (예를 들어, RNA, 단백질)를 평가하는 생화학적 기술에 의해 확인될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드가 GYS2의 발현 수준을 감소시키는 정도는 GYS2의 발현 수준 (예를 들어, mRNA 또는 단백질 수준)을 적절한 대조군 (예를 들어, 올리고뉴클레오티드가 전달되지 않거나 또는 음성 대조군이 전달된 세포 또는 세포 집단에서 GYS2 발현 수준)과 비교함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, GYS2 발현의 적절한 대조군 수준은 예정된 수준 또는 값일 수 있고, 따라서 대조군 수준을 매번 측정할 필요는 없다. 예정된 수준 또는 값은 다양한 형태를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 예정된 수준 또는 값은 단일 컷-오프 값, 예컨대 중간 또는 평균일 수 있다.

[0138] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 올리고뉴클레오티드의 투여는 세포에서 GYS2 발현 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, GYS2 발현 수준에서의 감소는 GYS2의 적절한 대조군 수준과 비교하여 1% 이하, 5% 이하, 10% 이하, 15% 이하, 20% 이하, 25% 이하, 30% 이하, 35% 이하, 40% 이하, 45% 이하, 50% 이하, 55% 이하, 60% 이하, 70% 이하, 80% 이하, 또는 90% 이하로의 감소일 수 있다. 적절한 대조군 수준은 본원에 기재된 올리고뉴클레오티드와 접촉하지 않은 세포 또는 세포 집단에서의 GYS2 발현 수준일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따른 세포로의 올리고뉴클레오티드의 전달 효과는 한정된 기간 후에 평가된다. 예를 들어, GYS2 수준은 올리고뉴클레오티드를 세포에 도입한지 적어도 8 시간, 12 시간, 18 시간, 24 시간; 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 14 일 후에 세포에서 분석될 수 있다.

[0139] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 세포에서 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 그의 센스 및 안티센스 가닥)를 발현하도록 조작된 트랜스진의 형태로 전달된다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 본원에 개시된 임의의 올리고뉴클레오티드를 발현하도록 조작된 트랜스진을 이용하여 전달된다. 트랜스진은 바이러스 벡터

(예를 들어, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 우두 바이러스, 수두 바이러스, 아데노-연관된 바이러스 또는 단 순 포진 바이러스) 또는 비-바이러스 벡터 (예를 들어, 플라스미드 또는 합성 mRNA)를 이용하여 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 트랜스진은 대상체에게 직접적으로 주사될 수 있다.

[0140] **ii. 치료 방법**

[0141] 본 개시내용의 측면은 대상체에서 글리코겐 저장 질환의 치료를 위해 GYS2 발현을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드 중 어느 하나의 유효량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 치료는 예를 들어 대상체에서 간비대, 간 독성 (예를 들어, 보다 높은 또는 감소된 수준의 AST, ALT 및/또는 ALP), 간 섬유증, 간에서 지방산 침착, 간 과형성, 간세포 선종, 및/또는 간세포 암종을 감소시키거나 또는 예방하기 위해 이용될 수 있다. 이러한 치료는 또한 예를 들어 GSDIa, GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX로 이루어진 목록으로부터 선택된 글리코겐 저장 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 치료하거나 또는 예방하기 위해, 또는 이러한 글리코겐 저장 질환의 하나 이상의 증상을 치료하거나 또는 예방하기 위해 이용될 수 있다. 본 개시내용은 글리코겐 저장 질환 (예를 들어, GSDIa, GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX) 및/또는 글리코겐 저장 질환 (예를 들어, GSDIa, GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX)과 연관된 증상 또는 상태의 위험이 있는 (또는 그에 걸리기 쉬운) 대상체를 치료하는 예방적 및 치료적 방법 둘 다를 제공한다.

[0142] 특정 측면에서, 본 개시내용은 대상체에게 치료제 (예를 들어, 올리고뉴클레오티드 또는 이를 코딩하는 벡터 또는 트랜스진)를 투여함으로써 대상체에서 본원에 기재된 질환, 장애, 증상 또는 상태를 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 대상체는 예를 들어 간에서 GYS2 단백질 양의 감소로부터 치료적으로 이익을 얻을 것인 대상체이다.

[0143] 본원에 기재된 방법은 전형적으로 대상체에게 올리고뉴클레오티드의 유효량, 즉, 바람직한 치료 결과를 생성할 수 있는 양을 투여하는 것을 수반한다. 치료적으로 허용가능한 양은 질환 또는 장애를 치료할 수 있는 양일 수 있다. 임의의 한 대상체에게 적절한 용량은 대상체의 크기, 신체 표면적, 연령, 투여되는 특정한 조성물, 조성물 중의 활성 성분(들), 투여 시간 및 경로, 전반적인 건강, 및 동시에 투여되는 다른 약물을 비롯하여 특정 인자에 따라 좌우될 것이다.

[0144] 일부 실시양태에서, 대상체에게 본원에 개시된 조성물 중 어느 하나를 장내로 (예를 들어, 경구로, 위 공급관에 의해, 십이지장 공급관에 의해, 위루형성술을 통해 또는 직장으로), 비경구로 (예를 들어, 피하 주사, 정맥내 주사 또는 주입, 동맥내 주사 또는 주입, 근육내 주사), 국소적으로 (예를 들어, 표피, 흡입, 점안제를 통해 또는 점막을 통해), 또는 표적 기관 (예를 들어, 대상체의 간)으로 직접 주사에 의해 투여한다. 전형적으로, 본원에 개시된 올리고뉴클레오티드를 정맥내로 또는 피하로 투여한다.

[0145] 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 0.1 mg/kg 내지 25 mg/kg (예를 들어, 1 mg/kg 내지 5 mg/kg) 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 올리고뉴클레오티드는 0.1 mg/kg 내지 5 mg/kg 범위의 또는 0.5 mg/kg 내지 5 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다.

[0146] 비제한적인 세트의 예로서, 본 개시내용의 올리고뉴클레오티드는 전형적으로 연 1회, 연 2회, 분기별로 (3 개월 마다 한번), 격월로 (2 개월마다 한번), 매달 또는 매주 투여될 것이다.

[0147] 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 대상체는 인간 (예를 들어, 인간 환자) 또는 비-인간 영장류 또는 다른 포유류 대상체이다. 다른 예시적인 대상체에는 길들여진 동물, 예컨대 개 및 고양이; 가축, 예컨대 말, 소, 돼지, 양, 염소 및 닭; 및 동물, 예컨대 마우스, 래트, 기니피그 및 햄스터가 포함된다.

[0148] **실시예**

[0149] *실시예 1: 인간 및 마우스 세포-기반 검정을 이용하는 GYS2 올리고뉴클레오티드 억제제의 개발*

[0150] GYS2 발현의 억제를 위한 후보 올리고뉴클레오티드를 개발하기 위해 인간 및 마우스-기반 검정을 이용하였다. 먼저, 컴퓨터-기반 알고리즘을 이용하여 GYS2 억제에 대한 후보 올리고뉴클레오티드 서열 (25-27량체)을 생성하였다. 이어서, GYS2 발현을 감소시키는 그들의 능력에 대해 후보 올리고뉴클레오티드를 평가하기 위해 세포-기반 검정 및 PCR 검정을 이용하였다.

[0151] 컴퓨터-기반 알고리즘은 인간 GYS2 mRNA (서열식별번호: 609, 표 1)에 대해 상보성인 올리고뉴클레오티드를 제공하였고, 특정 서열은 레서스 마카크 GYS2 mRNA (서열식별번호: 610, 표 1)에 대해서도 상보성이었다.

[0152] 표 1. 인간 및 레서스 마카크 GYS2 mRNA의 서열

종	진뱅크 RefSeq #	SEQ ID NO.
인간	NM_021957.3	609
레서스 마카크	XM_001098578.2	610

[0153]

[0154] 알고리즘에 의해 제공된 올리고뉴클레오티드 중에서 264개의 올리고뉴클레오티드를 HEK-293 세포-기반 검정에서 실험 평가를 위한 후보로서 선택하였다. 이 검정에서, GYS2를 안정하게 발현하는 HEK-293 인간 배아 신장 세포 (HEK-GYS2 세포로 지칭됨)를 올리고뉴클레오티드로 형질감염시켰다. 세포를 형질감염 이후 소정 시간 동안 유지시킨 다음, 탁맨(TAQMAN)[®]-기반 qPCR 검정을 이용하여 남아있는 GYS2 mRNA의 수준을 조사하였다. 2가지 qPCR 검정, 3' 검정 및 5' 검정을 이용하여 각각 HEX 및 FAM 프로브에 의해 측정되는 mRNA 수준을 결정하였다. 264개의 올리고뉴클레오티드에 의한 HEK-293 세포-기반 검정의 결과가 도 1a 및 1b에 도시된다. 남아있는 % mRNA가 3' 검정 (원 형태) 및 5' 검정 (다이아몬드 형태) 각각에 대해 도시된다. 음성 대조군과 비교하여 가장 낮은 %의 mRNA가 남게하는 올리고뉴클레오티드는 히트로 고려되었다. 인간 게놈에 대해 낮은 상보성을 갖는 올리고뉴클레오티드를 음성 대조군으로 사용하였다.

[0155] 이들 올리고뉴클레오티드의 활성 및 위치를 기반으로 하여, 인간 GYS2 mRNA 상에서의 핫스팟을 정의하였다. 핫스팟은 대조군과 비교하여 검정에서 35% 이하의 mRNA 수준을 초래하는 적어도 2개의 올리고뉴클레오티드와 연관된 인간 GYS2 mRNA 서열 상의 스트레치로서 확인되었다. 따라서, 인간 GYS2 mRNA 서열 내에서 하기 핫스팟이 확인되었다: 579-618, 691-738, 1089-1125, 1175-1211, 1431-1486, 2341-2383, 2497-2543, 2660-2698, 2808-2851 및 3014-3050.

[0156] 핫스팟의 서열이 표 2에 요약된다.

[0157] 표 2. 핫스팟의 서열

인간 GYS2 mRNA에서 핫스팟 위치	서열	SEQ ID NO.
579-618	GATAGAAGGAAGTCCTTATGTGGTACTTTTGACATAGGC	599
691-738	GACCGAGAAGCCAATGATATGCTGATATTGGATCTTAACTGCCTGG	600
1089-1125	TCCAAACGGCTTGAATGTTAAGAAATTTTCAGCAGTG	601
1175-1211	TTGTTTCGAGGTCATTTCTATGGTCATCTCGACTTTGA	602
1431-1486	TGCACATTCTGTGAAGGAAAAGTTTGGAAAAAACTCTATGATGCATTATTAAGAG	603
2341-2383	AAGCTGCATGGTGAATATAAGAAGTGAATTCTACATGTGCTGC	604
2497-2543	GTGGAAGAAATTGAGTGAATGACAATTTTGTAATTTAGGATAAGATC	605
2660-2698	TTTCTCTACTCTGTTAATTTTAAATGATCATCATAAT	606
2808-2851	TAGCTAGGTTTTTACTGATTATTTTCATTTTCACATGCATCAG	607
3014-3050	TCTTACTGTAACATTTTCTATTGTTTAAATAGAAAG	608

[0158]

[0159] 용량 반응 분석

[0160] 초기 HEK-293 세포-기반 검정에서 평가한 264개의 올리고뉴클레오티드 중에서 71개의 특히 활성인 올리고뉴클레오티드가 GYS2 수준을 녹다운시키는 그들의 능력을 기반으로 하여 히트로 선택되었고, 이차 스크리닝에 적용되었다.

[0161] 이 이차 스크리닝에서, 2가지 또는 3가지 상이한 농도 (1 nM, 0.1 nM 및 0.03 nM)를 제외하고는 일차 스크리닝과 동일한 검정을 이용하여 후보 올리고뉴클레오티드를 시험하였다 (도 2a 및 2b). 일반적으로, 표적 mRNA 수준을 스플라이싱 인자인 아르기닌/세린-풍부 9 (SFRS9) (샘플에 걸쳐 안정한 발현 기준을 제공하는 하우스킵핑 유전자)를 기반으로 하여 정규화하여, 도 2a 및 2b에 도시된 % mRNA를 생성하였다. 도 2a 및 2b 각각에서 시험한 올리고뉴클레오티드는 음성 대조군 서열 (NC1) 및 모의 형질감염과 비교하여 도시된다. 71개의 모든 올리고

뉴클레오티드는 M1로 지정된 동일한 변형 패턴을 가졌고, 이는 리보뉴클레오티드, 데옥시리보뉴클레오티드 및 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드의 조합을 함유한다. 시험한 71개의 올리고뉴클레오티드의 서열은 표 3에 제공된다.

[0162] 표 3. HEK-293 세포-기반 검정에 대한 후보 올리고뉴클레오티드 서열

Hs	Rm	센스 SEQ ID NO.	상응하는 안티센스 SEQ ID NO.
X	X	1-3, 5, 6, 8, 9, 11-13, 15-17, 19, 21-24, 52-54, 59, 62, 72, 73, 77, 82, 84-86, 89, 93-95, 98, 104, 106, 109, 111, 114, 116-118, 129, 141-144, 158, 160, 161, 177, 185, 186, 189, 192, 468, 469, 472, 473, 478-480, 482, 483, 487, 488, 490-492, 498	193-195, 197, 198, 200, 201, 203-205, 207-209, 211, 213-216, 244-246, 251, 254, 264, 265, 269, 274, 276-278, 281, 285-287, 290, 296, 298, 301, 303, 306, 308-310, 321, 333-336, 350, 352, 353, 369, 377, 378, 381, 384, 519, 520, 523, 524, 529-531, 533, 534, 538, 539, 541-543, 549

[0163]

[0164] Hs: 인간 및 Rm: 레서스 마카크; 센스 및 안티센스 서열식별번호 컬럼은 각각의 올리고뉴클레오티드를 만들기 위해 혼성화하는 센스 가닥 및 각각의 안티센스 가닥을 상대적인 순서로 제공한다. 예를 들어, 서열식별번호: 1의 센스 가닥은 서열식별번호: 193의 안티센스 가닥과 혼성화한다.

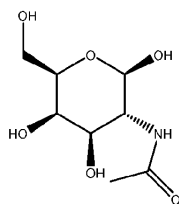
[0165] 이 단계에서, 시험으로부터 가장 강한 서열 중 36개를 추가 분석을 위해 선택하였다. 선택된 서열을 니킹된 테트라루프 구조 포맷 (36량체 패신저 가닥과 22량체 가이드 가닥)으로 전환시켰다. 일반적인 테트라루프 구조에 대해서는 도 3을 참고한다. 이어서, 이들 올리고뉴클레오티드를 이전과 같이 시험하였고, HepG2 세포에서 GYS2 mRNA 발현을 감소시키는 그의 능력에 대해 3가지 농도에서 각각의 올리고뉴클레오티드를 평가하였다.

[0166] 도 4는 각각이 1가지 또는 2가지 상이한 변형 패턴에 대해 적합화된, 니킹된 테트라루프 구조를 갖는 상이한 염기 서열로부터 제조된 올리고뉴클레오티드에 대한 데이터를 도시한다. X-축은 평가된 올리고뉴클레오티드에 의해 표적화된 센스 가닥의 3' 말단을 나열한다. 표적 mRNA 수준을 상기 기재된 바와 같이 정규화하여, 도 4에 도시된 % mRNA를 생성하였고, 시험한 올리고뉴클레오티드는 음성 대조군 서열 (NC1) 및 모의 형질감염과 비교하여 도시된다.

[0167] 특정한 테트라루프-변형된 올리고뉴클레오티드를 0.1 μM, 0.3 μM 및 1.0 μM의 각각의 화합물 (도 5)에 대해 동일한 변형 패턴을 이용하여 원숭이 간세포에서 추가로 시험하였다. 도 5에서 시험한 올리고뉴클레오티드는 형질감염되지 않은 세포와 비교하여 도시된다. 각각의 화합물에 대해 최대 억제 농도의 절반 (IC₅₀)을 결정하기 위해 특정한 올리고뉴클레오티드를 HEK-293 세포에서 전체 용량 반응 곡선을 이용하여 추가로 시험하였다 (도 6a 및 6b 참고).

[0168] 생체내 유린 스크리닝

[0169] 상기 시험관내 실험으로부터의 데이터를 평가하여, 마우스 간세포에서 GYS2 발현의 감소를 위해 활성을 유지하면서 전달 성질을 개선시키는 테트라루프 및 변형 패턴을 확인하였다. 이어서, 이 분석을 기반으로 하여, 선택된 올리고뉴클레오티드를 GalNAc 모이어티에 접합시켰다. 4개의 GalNAc 모이어티를 센스 가닥의 테트라루프에 있는 뉴클레오티드에 접합시켰다. 클릭 링커를 이용하여 접합을 수행하였다. 사용된 GalNAc는 하기에 도시된 것과 같았다:



[0170] N-아세틸 -b-D-갈락토사민 (CAS#: 14131-60-3)

[0171] 니킹된 테트라루프 구조를 갖는 상이한 변형 패턴을 가진, 18가지 상이한 염기 서열로부터 총 65가지의 강한

GalNAc-접합된 GYS2 올리고뉴클레오티드를 시험하였다. 선택된 GYS2 올리고뉴클레오티드 서열은 인간 및 원숭이 mRNA 서열에 대해 활성이었지만, 마우스 Gys2에 대해서는 아니었다. 0.5-5 mg/kg의 인간 GYS2 발현 플라스미드의 유체역학적 주입에 의해 인간 GYS2 mRNA를 일시적으로 발현하는 CD-1 마우스에게 GYS2 올리고뉴클레오티드를 피하 투여하였다. 마우스를 투여후 4 일째에 안락사시켰다. 간 샘플을 수득하였고, RNA를 추출하여 RT-qPCR에 의해 GYS2 mRNA 수준을 평가하였다. PBS 대조군 mRNA와 비교한 % GYS2 mRNA를 이들 측정을 기반으로 하여 결정하였다.

[0172] 시험한 65가지 접합체로부터, 8가지의 가장 강한 염기 서열을 확인하였고, 이들 각각을 인간 GYS2 mRNA를 일시적으로 발현하는 CD-1 마우스에게 0.5 mg/kg으로 피하 주사함으로써 동일한 변형 패턴으로 시험하였다. 마우스를 투여후 4 일째에 안락사시켰다. 간 샘플을 수득하였고, RNA를 추출하여 RT-qPCR에 의해 GYS2 mRNA 수준을 평가하였다. PBS 대조군 mRNA와 비교한 % GYS2 mRNA를 이들 측정을 기반으로 하여 결정하였고, 도 7에 도시된다.

[0173] 재료 및 방법

[0174] 형질감염

[0175] 첫번째 스크리닝의 경우, 효율적인 형질감염을 위해 리포펙타민 RNAiMAX™를 사용하여 올리고뉴클레오티드를 복합체화하였다. 올리고뉴클레오티드, RNAiMAX 및 Opti-MEM을 실온에서 20 분 동안 함께 인큐베이션한 다음, 형질감염 이전에 웰당 50 µL의 이 혼합물을 플레이트에 첨가하였다. 활성적으로 계대중인 세포의 플라스크로부터 배지를 흡인시켰고, 세포를 37°C에서 트립신의 존재하에 3-5 분 동안 인큐베이션하였다. 세포가 플라스크에 더 이상 부착되지 않은 후에, 세포 성장 배지 (페니실린 및 스트렙토마이신이 결여됨)를 첨가하여 트립신을 중화시키고, 세포를 현탁시켰다. 10 µL 분취량을 제거하고, 혈구계를 사용하여 카운팅하여, 밀리리터당 기준으로 세포를 정량화하였다. 세포의 경우, 배지 (예를 들어, 100 µL의 배지) 중에서 웰당 10,000 내지 25,000개 세포/웰을 시딩하였다. Opti-MEM 중 올리고뉴클레오티드를 이미 함유한 96-웰 형질감염 플레이트에 희석된 세포 현탁액을 첨가하였다. 이어서, 형질감염 플레이트를 24 시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 24 시간 인큐베이션 후에, 배지를 각각의 웰로부터 흡인시켰다. 프로메가(Promega) RNA 단리 키트로부터 용해 완충제를 사용하여 세포를 용해시켰다. 용해 완충제를 각각의 웰에 첨가하였다. 이어서, 용해된 세포를 RNA 단리를 위해 코르벳 엑스트랙터진(Corbett XtractorGENE) (쿼아엑스트랙터(QIAxtractor))으로 옮기거나 또는 -80°C에서 보관하였다.

[0176] 후속적인 스크리닝 및 실험, 예를 들어 이차 스크리닝의 경우, 역 형질감염을 위해 리포펙타민 RNAiMAX를 사용하여 올리고뉴클레오티드를 복합체화시켰다. RNAiMAX 및 siRNA를 OptiMEM 배지 중에서 15 분 동안 혼합함으로써 복합체를 제조하였다. 형질감염 혼합물을 다중-웰 플레이트로 옮기고, 세포 현탁액을 웰에 첨가하였다. 24 시간 인큐베이션 후에, 세포를 PBS로 1회 세척한 다음, 프로메가 SV96 키트로부터 용해 완충제를 사용하여 용해시켰다. 진공 매니폴드에서 SV96 플레이트를 사용하여 RNA를 정제하였다. 이어서, 4 마이크로리터의 정제된 RNA를 65°C에서 5 분 동안 가열하고, 4°C로 냉각시켰다. 이어서, 10 마이크로리터 반응으로 고용량 역전사 키트 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies))를 사용하는 역전사를 위해 RNA를 사용하였다. 이어서, cDNA를 뉴클레아제 무함유 물에 의해 50 µL로 희석하였고, 멀티플렉스 5'-엔도뉴클레아제 검정 및 소프스트(SSoFast) qPCR 마스터믹스 (바이오-라드 레버러토리즈(Bio-Rad laboratories))에 의한 정량적 PCR을 위해 사용하였다.

[0177] cDNA 합성

[0178] 코르벳 엑스트랙터 진™ (쿼아엑스트랙터)을 사용하여 조직 배양물 중에서 포유류 세포로부터 RNA를 단리하였다. 변형된 수퍼스크립트(SuperScript) II 프로토콜을 이용하여 단리된 RNA로부터 cDNA를 합성하였다. 단리된 RNA (대략 5 ng/µL)를 5 분 동안 65°C로 가열하였고, dNP, 무작위 육량체, 올리고 dT 및 물과 함께 인큐베이션하였다. 혼합물을 15 초 동안 냉각시켰다. 물, 5X 제1 가닥 완충제, DTT, 수퍼레이즈·인(SUPERase·In)™ (RNA 억제제), 및 수퍼스크립트 II RTase로 이루어진 "효소 혼합물"을 혼합물에 첨가하였다. 써모사이클러를 이용하여 내용물을 1 시간 동안 42°C로 가열한 다음, 15 분 동안 70°C로 가열한 다음, 4°C로 냉각시켰다. 이어서, 생성된 cDNA를 SYBR®-기반 qPCR에 적용하였다. 반응당 2가지 5' 엔도뉴클레아제 검정을 함유하는 qPCR 반응을 멀티플렉싱하였다.

[0179] qPCR 검정

[0180] SYBR®-기반 qPCR을 이용하여 프라이머 세트를 초기에 스크리닝하였다. 검정 특이성은 용융 곡선 뿐만 아니라 "마이너스 RT" 대조군을 평가함으로써 검증되었다. HeLa 및 Hepa1-6 세포로부터의 cDNA 주형의 희석액 (반응당

20 ng에서 0.02 ng까지 10배 계열 희석)을 이용하여 각각 인간 (Hs) 및 마우스 (Mm) 검정을 시험하였다. qPCR 검정을 384-웰 플레이트에서 설정하고, 마이크로앰프(MicroAmp) 필름으로 덮고, 어플라이드 바이오시스템즈 (Applied Biosystems)로부터의 7900HT 상에서 작동시켰다. 시약 농도 및 사이클링 조건은 다음을 포함하였다: 2X SYBR 혼합물, 10 μM 정방향 프라이머, 10 μM 역방향 프라이머, DD H₂O, 및 cDNA 주형, 10 μL의 총 부피까지.

[0181] 클로닝

[0182] 단일 용융-폭선을 제시하는 PCR 앰플리콘을 제조자의 지침에 따라 프로메가로부터의 pGEM ®-T 이지(Easy) 벡터 키트에 라이게이션하였다. 제조자의 프로토콜에 따라, JM109 고효율 세포를 새로 라이게이션된 벡터로 형질전환시켰다. 이어서, 세포를 앰피실린을 함유하는 LB 플레이트 상에 플레이트팅하고, 콜로니 성장을 위해 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0183] PCR 스크리닝 및 플라스미드 미니-프렙

[0184] PCR을 이용하여 라이게이션된 관심 앰플리콘을 함유하는 벡터로 형질전환된 이. 콜라이(*E. coli*)의 콜로니를 확인하였다. 삽입체를 플랭킹하는 벡터-특이적인 프라이머를 PCR 반응에서 사용하였다. 이어서, 모든 PCR 생성물을 1% 아가로스 겔 상에서 작동시키고, 염색한 후에 투과조명기에 의해 영상화하였다. 겔을 정성적으로 평가하여, 예상된 크기의 라이게이션된 앰플리콘 (대략 300 bp, 사용된 프라이머에 대해 특이적인 앰플리콘 및 플랭킹 벡터 서열 포함)을 함유하는 것으로 보이는 플라스미드를 결정하였다.

[0185] PCR 스크리닝에 의해 확인된 형질전환체인 콜로니를 37°C에서 진탕시키면서 앰피실린과 함께 2 mL LB 브로스로 이루어진 배양물에서 밤새 인큐베이션하였다. 이어서, 이. 콜라이 세포를 용해시키고, 관심 플라스미드를 프로메가의 미니-프렙(Mini-Prep) 키트를 사용하여 단리하였다. 플라스미드 농도는 260 nm에서 UV 흡광도에 의해 측정하였다.

[0186] 플라스미드 시퀀싱 및 정량화

[0187] 정제된 플라스미드를 빅다이 터미네이터(BigDye® Terminator) 시퀀싱 키트를 사용하여 시퀀싱하였다. 벡터-특이적인 프라이머, T7을 사용하여 삽입체에 걸쳐 이어지는 판독 길이를 제공하였다. 시퀀싱 반응에 하기 시약을 사용하였다: 물, 5X 시퀀싱 완충제, 빅다이 터미네이터 혼합물, T7 프라이머, 및 플라스미드 (100 ng/μL), 10 μL의 부피까지. 혼합물을 96°C에서 1 분 동안 유지시킨 다음, 96°C에서 10 초 동안, 50°C에서 5 초 동안, 60°C에서 1 분 15 초 동안의 15회 사이클; 96°C에서 10 초 동안, 50°C에서 5 초 동안, 60°C에서 1 분 30 초 동안의 5회 사이클; 및 96°C에서 10 초 동안, 50°C에서 5 초 동안, 및 60°C에서 2 분 동안의 5회 사이클에 적용하였다. 이어서, 어플라이드 바이오시스템즈의 모세관 전기영동 시퀀서를 사용하여 염료 종결 반응을 시퀀싱하였다.

[0188] 이어서, 서열-검증된 플라스미드를 정량화하였다. 이들을 단일 절단 제한 엔도뉴클레아제를 사용하여 선형화하였다. 아가로스 겔 전기영동을 이용하여 선형성을 확인하였다. 모든 플라스미드 희석액을 mL 완충제당 100 μg의 tRNA와 함께 TE 완충제 (pH 7.5) 중에서 제조하여, 폴리프로필렌 바이알에 대한 플라스미드의 비특이적인 결합을 감소시켰다.

[0189] 이어서, 선형화된 플라스미드를 μL당 1,000,000 내지 01 카피로 계열 희석하고, qPCR에 적용하였다. 검정 효율을 계산하였고, 효율이 90-110%의 범위인 경우에는 검정이 허용가능한 것으로 고려되었다.

[0190] 멀티플렉싱 검정

[0191] 각각의 표적에 대해, 2가지 5' 뉴클레아제 검정에 의해 mRNA 수준을 정량화하였다. 일반적으로, 몇몇 검정을 각각의 표적에 대해 스크리닝한다. 선택된 2가지 검정은 양호한 효율, 낮은 검출 한계, 및 관심 유전자 (GOI)의 넓은 5'→3' 범위의 조합을 제시하였다. 상이한 형광단이 각각의 프로브에 대해 사용될 때, 하나의 GOI에 대한 두 검정 모두 하나의 반응으로 조합될 수 있었다. 따라서, 검정 검증에서 최종 단계는, 선택된 검정이 동일한 qPCR에서 조합되거나 또는 "멀티플렉싱"될 때 이들의 효율을 결정하는 것이었다.

[0192] 10배 희석액으로 두 검정 모두에 대해 선형화된 플라스미드를 조합하였고, qPCR을 수행하였다. 각각의 검정 효율을 상기 기재된 바와 같이 측정하였다. 허용 효율은 90-110%이었다.

[0193] 선형화된 플라스미드 표준을 이용하여 멀티플렉싱된 반응을 검증하면서, 주형으로서 cDNA를 사용하여 관심 표적에 대한 C_q 값 또한 평가하였다. 인간 또는 마우스 표적의 경우, HeLa 및 Hepa1-6 cDNA를 각각 사용하였다.

이 경우에, cDNA는 형질감염되지 않은 세포로부터 코르벳 (물 중 ~5 ng/μl) 상에서 단리된 RNA로부터 유래되었다. 이러한 방식으로, 이 샘플 cDNA로부터 관찰된 C_q 값은 96-웰 플레이트 형질감염으로부터 예상된 C_q 값을 대표하였다. C_q 값이 30 초과인 경우에, 관심 유전자의 보다 높은 발현 수준을 나타내는 다른 세포주를 찾았다. 각각의 인간 및 마우스 세포주로부터 코르벳 상에서 고처리량 방법을 통해 단리된 총 RNA의 라이브러리를 생성하였고, 표적 발현의 허용가능한 수준에 대해 스크리닝하기 위해 사용하였다.

[0194] 올리고뉴클레오티드 명명법에 대한 설명

[0195] 본원에 기재된 모든 올리고뉴클레오티드는 SN₁-ASN₂-MN₃으로 지칭된다. 하기 명칭이 적용된다:

[0196] · N₁: 센스 가닥 서열의 서열 식별 번호

[0197] · N₂: 안티센스 가닥 서열의 서열 식별 번호

[0198] · N₃: 변형 패턴의 참고 번호, 각각의 번호는 올리고뉴클레오티드에서 변형된 뉴클레오티드의 패턴을 나타냄.

[0199] 예를 들어, S27-AS219-M1은 서열식별번호: 27에 제시된 센스 서열, 서열식별번호: 219에 제시된 안티센스 서열을 갖고, M1로서 확인된 변형 패턴에 대해 적합화된 올리고뉴클레오티드를 나타낸다.

[0200] 표 4. GYS2 RNAi 올리고뉴클레오티드

App 명칭	센스 서열	S SEQ ID NO	안티센스 서열	AS SEQ ID NO
S1-AS193-M1	CAGGUGCAUUUUGGAAGAUGGCUGA	1	UCAGCCAUCUCCAAAAUG CACCUGGC	193
S2-AS194-M1	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGCUGAT	2	AUCAGCCAUCUCCAAAAU GCACCUGG	194

[0201]

S3-AS195-M1	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCUGATA	3	UAUCAGCCAUCUCCAAA UGCACCU	195
S4-AS196-M1	GUGCAUUUUGGAAGAUGGCUGAUAG	4	CUAUCAGCCAUCUCCAAA AUGCACCU	196
S5-AS197-M1	UGCAUUUUGGAAGAUGGCUGAUAGA	5	UCUAUCAGCCAUCUCCAA AAUGCACC	197
S6-AS198-M1	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUACUUTT	6	AAAAGUACCACAUAGGAC UUCUUCU	198
S7-AS199-M1	GAAGUCCUUAUGUGGUACUUUUUGA	7	UCAAAAAGUACCACAUAG GACUUCU	199
S8-AS200-M1	AAGUCCUUAUGUGGUACUUUUUGAC	8	GUCAAAAAGUACCACAUAA GGACUUC	200
S9-AS201-M1	AGUCCUUAUGUGGUACUUUUUGACA	9	UGUCAAAAAGUACCACAU AGGACUUC	201
S10-AS202-M1	GUCCUUAUGUGGUACUUUUUGACAT	10	AUGUCAAAAAGUACCACAU AAGGACU	202
S11-AS203-M1	CCUUAUGUGGUACUUUUUGACAUAG	11	CUAUGUCAAAAAGUACCAC AUAAGGAC	203
S12-AS204-M1	GUACUUUUUGACAUAGGCUAUUCAG	12	CUGAAUAGCCUUAUGUCAAA AAGUACCA	204
S13-AS205-M1	CGAGAAGCCAAUGAUUUGCUGAUAT	13	AUAUCAGCAUAUCAUUGG CUUCUCGGU	205
S14-AS206-M1	GAGAAGCCAAUGAUUUGCUGAUATT	14	AAUAUCAGCAUAUCAUUG GCUUCUCGG	206
S15-AS207-M1	AGAAGCCAAUGAUUUGCUGAUUTT	15	AAUAUCAGCAUAUCAU GGCUUCUCG	207
S16-AS208-M1	GAGCCAAUGAUUUGCUGAUUUTG	16	CAAAUAUCAGCAUAUCAU GGCUUCUC	208
S17-AS209-M1	AGCCAAUGAUUUGCUGAUUUUGGA	17	UCCAAUAUCAGCAUAUCA UUGGCUUC	209
S18-AS210-M1	GCCAAUGAUUUGCUGAUUUUGGAT	18	AUCCAAUAUCAGCAUAUC AUUGGCUU	210
S19-AS211-M1	CCAAUGAUUUGCUGAUUUUGGATC	19	GAUCCAAUAUCAGCAUA CAUUGGCU	211
S20-AS212-M1	AAUGAUUUGCUGAUUUUGGAUCTT	20	AAGAUCCAAUAUCAGCAU AUCAUUGG	212
S21-AS213-M1	AUGAUUUGCUGAUUUUGGAUCUTT	21	AAAGAUCCAAUAUCAGCA UAUCAUUG	213
S22-AS214-M1	UGAUUUGCUGAUUUUGGAUCUUTA	22	UAAAGAUCCAAUAUCAGC AUAUCAU	214
S23-AS215-M1	AUAUGCUGAUUUUGGAUCUUUAAAC	23	GUUAAAGAUCCAAUAUCA GCAUAUCA	215
S24-AS216-M1	AUGCUGAUUUUGGAUCUUUAACTG	24	CAGUUAAGAUCCAAUAU CAGCAUAU	216
S25-AS217-M1	UCUUUAAACUGCCUGGUUCUUAAAAG	25	CUUUUAAGAACCAGGCAG UUAAAGAUC	217
S26-AS218-M1	CUUUAAACUGCCUGGUUCUUAAAAGA	26	UCUUUAAGAACCAGGCA GUUAAAGAU	218
S27-AS219-M1	UUUAAACUGCCUGGUUCUUAAAAGAG	27	CUCUUUAAGAACCAGGCA GUUAAAGA	219
S28-AS220-M1	UUAAACUGCCUGGUUCUUAAAAGAGG	28	CCUCUUUAAGAACCAGGC AGUUAAAG	220

[0202]

S29-AS221-M1	UAACUGCCUGGUUCUJAAAAGAGGT	29	ACCUCUUUUAGAACCAGG CAGUJAAA	221
S30-AS222-M1	UUGCCCAAUCCAUGAAUGGCAGGC	30	GCCUGCCAUUCAUGGAAU UGGGCAACG	222
S31-AS223-M1	UGCCCAAUCCAUGAAUGGCAGGCT	31	AGCCUGCCAUUCAUGGAAU UGGGCAAC	223
S32-AS224-M1	GCCCAAUCCAUGAAUGGCAGGCTG	32	CAGCCUGCCAUUCAUGGAA UUGGGCAA	224
S33-AS225-M1	CCCAAUCCAUGAAUGGCAGGCUGG	33	CCAGCCUGCCAUUCAUGGA AUUGGGCA	225
S34-AS226-M1	CCAAUCCAUGAAUGGCAGGCUGGA	34	UCCAGCCUGCCAUUCAUGG AAUUGGGC	226
S35-AS227-M1	CAAUCCAUGAAUGGCAGGCUGGAA	35	UUCAGCCUGCCAUUCAUG GAUUGGG	227
S36-AS228-M1	AAUCCAUGAAUGGCAGGCUGGAAT	36	AUUCAGCCUGCCAUUCAU GGAAUUGG	228
S37-AS229-M1	AUCCAUGAAUGGCAGGCUGGAATT	37	AAUCCAGCCUGCCAUUCA UGGAAUUG	229
S38-AS230-M1	UCCAUGAAUGGCAGGCUGGAAUTG	38	CAAUCCAGCCUGCCAUUC AUGGAAUJ	230
S39-AS231-M1	UCCAUGAAUGGCAGGCUGGAAUUGG	39	CCAAUCCAGCCUGCCAUU CAUGGAAU	231
S40-AS232-M1	GGAAACUUCUUAUUGCCACAAUATT	40	AAUAUUGUGGCAAUAGGA AGUUUCCUG	232
S41-AS233-M1	GGUAUCUCUGUGCAGCAAUAUUGA	41	UCAUAUUUGCUGCACAG AGAUACCUC	233
S42-AS234-M1	GUAUCUCUGUGCAGCAAUAUUGAT	42	AUCAUAUUUGCUGCACA GAGAUACCU	234
S43-AS235-M1	UAUCUCUGUGCAGCAAUAUUGATT	43	AAUCAUAUUUGCUGCACA GAGAUACC	235
S44-AS236-M1	AUCUCUGUGCAGCAAUAUUGAUTT	44	AAUCAUAUUUGCUGCAC AGAGAUAC	236
S45-AS237-M1	UCUCUGUGCAGCAAUAUUGAUUTC	45	GAAUCAUAUUUGCUGC ACAGAGAU	237
S46-AS238-M1	CUCUGUGCAGCAAUAUUGAUUUCT	46	AGAAAUCAAUAUUUGCUG CACAGAGAU	238
S47-AS239-M1	UCUGUGCAGCAAUAUUGAUUUCTA	47	UAGAAUCAUAUUUGCU GCACAGAGA	239
S48-AS240-M1	CUGUGCAGCAAUAUUGAUUUCUAC	48	GUAGAAUCAUAUUUGC UGCACAGAG	240
S49-AS241-M1	UGUGCAGCAAUAUUGAUUUCUACA	49	UGUAGAAUCAUAUUUG CUGCACAGA	241
S50-AS242-M1	GUGCAGCAAUAUUGAUUUCUACAA	50	UUGUAGAAUCAUAUUU GCUGCACAG	242
S51-AS243-M1	UGCAGCAAUAUUGAUUUCUACAAC	51	GUUGUAGAAUCAUAUU UGCUGCACA	243
S52-AS244-M1	GCAAGCAAUAUUGAUUUCUACAACC	52	GGUUGUAGAAUCAUAU UUGCUGCAC	244
S53-AS245-M1	CAGCAAUAUUGAUUUCUACAACCA	53	UGGUUGUAGAAUCAUA UUUGCUGCA	245
S54-AS246-M1	AGCAAUAUUGAUUUCUACAACCAT	54	AUGGUUGUAGAAUCAUA AUUGCUGC	246

[0203]

S55-AS247-M1	GCAAUUAUUGAUUUCUACAACCATC	55	GAUGGUUGUAGAAUCAA UAUUUGCUG	247
S56-AS248-M1	AUAUUGAUUUCUACAACCAUCUUGA	56	UCAAGAUUGGUUGUAGAAA UCAUAUUU	248
S57-AS249-M1	UUGAUUUCUACAACCAUCUUGAUAA	57	UUAUCAAGAUUGGUUGUAG AAUCAUA	249
S58-AS250-M1	GAUUUCUACAACCAUCUUGAUAAAGT	58	ACUUAUCAAGAUUGGUUGU AGAAUCAA	250
S59-AS251-M1	AUUUCUACAACCAUCUUGAUAAAGTT	59	AACUUAUCAAGAUUGGUUG UAGAAUCA	251
S60-AS252-M1	UUCUACAACCAUCUUGAUAAAGUUTA	60	UAAACUUAUCAAGAUUGGU UGUAGAAU	252
S61-AS253-M1	CUACAACCAUCUUGAUAAAGUUUAAAC	61	GUUAAACUUAUCAAGAU GUUGUAGAA	253
S62-AS254-M1	UACAACCAUCUUGAUAAAGUUUAAACA	62	UGUUAAACUUAUCAAGAU GGUUGUAGA	254
S63-AS255-M1	ACAACCAUCUUGAUAAAGUUUAAACAT	63	AUGUUAACUUAUCAAGA UGGUUGUAG	255
S64-AS256-M1	CAACCAUCUUGAUAAAGUUUAAACATT	64	AAUGUUAACUUAUCAAG AUGGUUGUA	256
S65-AS257-M1	AACCAUCUUGAUAAAGUUUAAACAUTG	65	CAUGUUAACUUAUCA GAUGGUUGU	257
S66-AS258-M1	ACCAUCUUGAUAAAGUUUAAACAUUGA	66	UCAUGUUAACUUAUCA AGAUGGUUG	258
S67-AS259-M1	CCAUCUUGAUAAAGUUUAAACAUUGAC	67	GUCAUGUUAACUUAUC AAGAUGGUU	259
S68-AS260-M1	CAUCUUGAUAAAGUUUAAACAUUGACA	68	UGUCAUGUUAACUUAU CAAGAUGGU	260
S69-AS261-M1	AUCUUGAUAAAGUUUAAACAUUGACAA	69	UUGUCAUGUUAACUUA UCAAGAUUG	261
S70-AS262-M1	GUUCACCACGGUUUCUGAAUAAACA	70	UGUUUUAUCAGAAACCGU GGUGAACAC	262
S71-AS263-M1	CACCACGGUUUCUGAAUAAACAGCA	71	UGCUGUUUUUCAGAAAC CGUGGUGAA	263
S72-AS264-M1	CCACGGUUUCUGAAUAAACAGCAAT	72	AUJGCUGUUAUUUCAGAA ACCGUGGUG	264
S73-AS265-M1	CACGGUUUCUGAAUAAACAGCAATA	73	UAUJGCUGUUAUUUCAGA AACCGUGGU	265
S74-AS266-M1	CGGUUUCUGAAUAAACAGCAUAGA	74	UCUAUJGCUGUUAUUUCA GAAACCGUG	266
S75-AS267-M1	GGUUUCUGAAUAAACAGCAUAGAA	75	UUCUAUJGCUGUUAUUUC AGAAACCGU	267
S76-AS268-M1	GUUUCUGAAUAAACAGCAUAGAAG	76	CUUCUAUJGCUGUUAUUU CAGAAACCG	268
S77-AS269-M1	CUGAAUAAACAGCAUAGAAGCUGA	77	UCAGCUUCUAUJGCUGUU AUUUCAGAA	269
S78-AS270-M1	AAGAGAAAGCCUGAUGUAGUUACTC	78	GAGUAACUACAUCAGGCU UUCUCUUA	270
S79-AS271-M1	AGAGAAAGCCUGAUGUAGUUACUCC	79	GGAGUAACUACAUCAGGC UUUCUCUUC	271
S80-AS272-M1	GGCUUGAAUGUUAAGAAUUUUCAG	80	CUGAAAUUUUCUUAACAU UCAAGCCGU	272

[0204]

S81-AS273-M1	GCUUGAAUGUUAGAAUUUUCAGC	81	GCUGAAAAUUUCUUAACA UUCAAGCCG	273
S82-AS274-M1	CUUGAAUGUUAGAAUUUUCAGCA	82	UGCUGAAAAUUUCUUAAC AUUCAAGCC	274
S83-AS275-M1	UUGAAUGUUAGAAUUUUCAGCAG	83	CUGCUGAAAAUUUCUUA CAUUCAAGC	275
S84-AS276-M1	UGAAUGUUAGAAUUUUCAGCAGT	84	ACUGCUGAAAAUUUCUUA ACAUUCAAG	276
S85-AS277-M1	GAAUGUUAGAAUUUUCAGCAGTG	85	CACUGCUGAAAAUUUCUU AACAUUCA	277
S86-AS278-M1	AUGUUAGAAUUUUCAGCAGUGCA	86	UGCACUGCUGAAAAUUUC UUAACAUUC	278
S87-AS279-M1	AGAAUUUUCAGCAGUGCAUGAGTT	87	AACUCAUGCACUGCUGAAA AUUUCUUA	279
S88-AS280-M1	AGCAGUGCAUGAGUUUCAAUAUCTA	88	UAGAUUUUGAAACUCAUG CACUGCUGA	280
S89-AS281-M1	AGAUUUUGUUCGAGGUCAUUUCUAT	89	AUAGAAAUGACCUCGAACA AAUUCUUG	281
S90-AS282-M1	GUUCGAGGUCAUUUCUUGGUCATC	90	GAUGACCAUAGAAAUGACC UCGAACAA	282
S91-AS283-M1	UUCGAGGUCAUUUCUUGGUCAUCT	91	AGAUGACCAUAGAAAUGAC CUCGAACA	283
S92-AS284-M1	UCGAGGUCAUUUCUUGGUCAUCTC	92	GAGAUUGACCAUAGAAAUG ACCUCGAAC	284
S93-AS285-M1	CGAGGUCAUUUCUUGGUCAUUCUG	93	CGAGAUUGACCAUAGAAAUG ACCUCGAA	285
S94-AS286-M1	GAGGUCAUUUCUUGGUCAUUCUGA	94	UCGAGAUUGACCAUAGAAA UGACCUCGA	286
S95-AS287-M1	AGGUCAUUUCUUGGUCAUUCUGAC	95	GUCGAGAUUGACCAUAGAAA UGACCUCG	287
S96-AS288-M1	GGUCAUUUCUUGGUCAUUCUGACT	96	AGUCGAGAUUGACCAUAGAA AUGACCUC	288
S97-AS289-M1	GUCAUUUCUUGGUCAUUCUGACTT	97	AAGUCGAGAUUGACCAUAGA AAUGACCUC	289
S98-AS290-M1	UGAAAAGACUUUGUCCUUUUCATT	98	AAUGAAAAGGAACAAAGUC UUUUCAAG	290
S99-AS291-M1	GAAAAGACUUUGUCCUUUUCAUTG	99	CAAUGAAAAGGAACAAAGU CUUUUCA	291
S100-AS292-M1	AAAGACUUUGUCCUUUUCUUGCT	100	AGCAAUGAAAAGGAACAAA GUCUUUUC	292
S101-AS293-M1	CUGAGGAUGCAUAAAAGUGACAUCA	101	UGAUGUCACUUUUAUGCA UCCUCAGCA	293
S102-AS294-M1	GAGGAUGCAUAAAAGUGACAUCACA	102	UGUGAUGUCACUUUUAUG CAUCCUCAG	294
S103-AS295-M1	UUUUUCAUUUUGCCUGCCAAGACAA	103	UUGUCUUGGCAGGCAUAA UGAAAAACA	295
S104-AS296-M1	UCAUUUUGCCUGCCAAGACAAUAA	104	UUUUUUGUCUUGGCAGGC AUAAUGAAA	296
S105-AS297-M1	CAUUUUGCCUGCCAAGACAAUAAT	105	AUUUUUUGUCUUGGCAGG CAUAAUGAA	297
S106-AS298-M1	AUUUUGCCUGCCAAGACAAUAATT	106	AUUUUUUGUCUUGGCAG GCAUAAUGA	298

[0205]

S107-AS299-M1	AUGCCUGCCAAGACAAUAAUUUCA	107	UGAAAUUAAUUUGUCUUGG CAGGCAUAA	299
S108-AS300-M1	AAUUUCAACGUGGAAACCCUGAAAG	108	CUUUCAGGGUUUCCACGU UGAAAUUAAU	300
S109-AS301-M1	AUUUCAACGUGGAAACCCUGAAAGG	109	CCUUUCAGGGUUUCCACG UUGAAAUUA	301
S110-AS302-M1	UUUCAACGUGGAAACCCUGAAAGGA	110	UCCUUUCAGGGUUUCCAC GUUGAAAUU	302
S111-AS303-M1	UUCAACGUGGAAACCCUGAAAGGAC	111	GUCCUUUCAGGGUUUCCA CGUUGAAAU	303
S112-AS304-M1	UCAACGUGGAAACCCUGAAAGGACA	112	UGUCCUUUCAGGGUUUCC ACGUUGAAA	304
S113-AS305-M1	UUGCACAUCUGUGAAGGAAAAGTT	113	AACUUUUCCUUCACAGAAU GUGCAACA	305
S114-AS306-M1	UGCACAUCUGUGAAGGAAAAGUTT	114	AAACUUUCCUUCACAGAA UGUGCAAC	306
S115-AS307-M1	GCACAUCUGUGAAGGAAAAGUUTG	115	CAAACUUUCCUUCACAGA AUGUGCAA	307
S116-AS308-M1	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGGAAA	116	UUUCCAAACUUUCCUUCA CAGAAUGU	308
S117-AS309-M1	GUGAAGGAAAAGUUUGGAAAAAAC	117	GUUUUUUCCAAACUUUU CCUUCACAG	309
S118-AS310-M1	GAAAAAACUCUAUGAUGCAUUATT	118	AAUAAUGCAUCAUAGAGU UUUUUUCCA	310
S119-AS311-M1	AAAAAACUCUAUGAUGCAUUUTA	119	UAAUAAUGCAUCAUAGAG UUUUUUUCC	311
S120-AS312-M1	AAAAACUCUAUGAUGCAUUUUAA	120	UUAAUAAUGCAUCAUAGA GUUUUUUUC	312
S121-AS313-M1	AAAAACUCUAUGAUGCAUUUUAAAG	121	CUUAAUAAUGCAUCAUAG AGUUUUUUU	313
S122-AS314-M1	UUUUUAAAGAGGAGAAAUUCCUGACC	122	GGUCAGGAAUUUCUCCUC UUAAUAAUG	314
S123-AS315-M1	UAUUUAAAGAGGAGAAAUUCCUGACCT	123	AGGUCAGGAAUUUCUCCU CUUAAUAAU	315
S124-AS316-M1	AUUUAAAGAGGAGAAAUUCCUGACCTG	124	CAGGUCAGGAAUUUCUCC UCUUAAUAA	316
S125-AS317-M1	UUUAAAGAGGAGAAAUUCCUGACCUGA	125	UCAGGUCAGGAAUUUCUC CUCUUAAUA	317
S126-AS318-M1	UAAGAGGAGAAAUUCCUGACCUGAA	126	UUCAGGUCAGGAAUUUCU CCUUUAAU	318
S127-AS319-M1	AAGAGGAGAAAUUCCUGACCUGAAC	127	GUUCAGGUCAGGAAUUUC UCCUCUAA	319
S128-AS320-M1	CGAGAUGAUCUAACAAUUAUGAAAA	128	UUUUCAUAAUUGUUAGAU CAUCUCGAU	320
S129-AS321-M1	AGAUGAUCUAACAAUUAUGAAAAGA	129	UCUUUUCAUAAUUGUUAG AUAUCUCG	321
S130-AS322-M1	GAUGAUCUAACAAUUAUGAAAAGAG	130	CUCUUUUCUAAUUGUUA GAUCAUCUC	322
S131-AS323-M1	AUGAUCUAACAAUUAUGAAAAGAGC	131	GCUCUUUUCUAAUUGUU AGAUCUUCU	323
S132-AS324-M1	ACAAUUAUGAAAAGAGCCAUCUUTT	132	AAAAGAUGGCUCUUUUA UAAUUGUUA	324

[0206]

S133-AS325-M1	GAAAAGAGCCAUCUUUUAACUCAG	133	CUGAGUUGAAAAGAUGGCUCUUUUAU	325
S134-AS326-M1	CCCAUCCUCAGCACCAUUAGACGGA	134	UCCGUCUAAUGGUGCUGAGGAUGGGGU	326
S135-AS327-M1	CCAUCCUCAGCACCAUUAGACGGAT	135	AUCCGUCUAAUGGUGCUGAGGAUGGGG	327
S136-AS328-M1	CAUCCUCAGCACCAUUAGACGGATT	136	AAUCCGUCUAAUGGUGCUGAGGAUGGG	328
S137-AS329-M1	AUCCUCAGCACCAUUAGACGGAUTG	137	CAAUCCGUCUAAUGGUGCUGAGGAUGG	329
S138-AS330-M1	UCCUCAGCACCAUUAGACGGAUUGG	138	CCAAUCCGUCUAAUGGUGCUGAGGAUG	330
S139-AS331-M1	CCCAUGGACUAUGAAGAGUUUGUTA	139	UAACAAACUCUUAUAGUCAUGGGUA	331
S140-AS332-M1	CCAUGGACUAUGAAGAGUUUGUUAG	140	CUAACAACUCUUAUAGUCAUGGGU	332
S141-AS333-M1	CUUGGAGUAUUCCAUCAUACUATG	141	CAUAGUAUGAUGGAAUACUCCAAGAU	333
S142-AS334-M1	UGGAGUAUUCCAUCAUACUUGAA	142	UUCAUAGUAUGAUGGAAUACUCCAAG	334
S143-AS335-M1	GGAGUAUUCCAUCAUACUUGAAC	143	GUUCAUAGUAUGAUGGAAUACUCCA	335
S144-AS336-M1	GAGUAUUCCAUCAUACUUGAAC	144	GGUUCAUAGUAUGAUGGAAUACUCCA	336
S145-AS337-M1	UAUUCCAUCAUACUUGAACCTG	145	CAGGUUCAUAGUAUGAUGGAAUACU	337
S146-AS338-M1	AUACUCCAGCUGAAUGCACUGUGAT	146	AUCACAGUGCAUUCAGCUGAGUAUA	338
S147-AS339-M1	GGCAGUAUUACCAGCAUGCCAGAC	147	GUCUGGCAUGCUGGUAUUAUCGCCUA	339
S148-AS340-M1	GCAGUAUUACCAGCAUGCCAGACA	148	UGUCUGGCAUGCUGGUAUUAUCGCCU	340
S149-AS341-M1	CAGUAUUACCAGCAUGCCAGACAC	149	GUGUCUGGCAUGCUGGUAUUAUCGCC	341
S150-AS342-M1	AGUAUUACCAGCAUGCCAGACACC	150	GGUGUCUGGCAUGCUGGUAUUAUCGC	342
S151-AS343-M1	GAUAUUACCAGCAUGCCAGACACCT	151	AGGUGUCUGGCAUGCUGGUAUUAUCUG	343
S152-AS344-M1	AUAUUACCAGCAUGCCAGACACCTG	152	CAGGUGUCUGGCAUGCUGGUAUUAUCU	344
S153-AS345-M1	UAUUACCAGCAUGCCAGACACCUGA	153	UCAGGUGUCUGGCAUGCUGGUAUUAUC	345
S154-AS346-M1	AUUACCAGCAUGCCAGACACCUGAC	154	GUCAGGUGUCUGGCAUGCUGGUAUUAU	346
S155-AS347-M1	UUACCAGCAUGCCAGACACCUGACA	155	UGUCAGGUGUCUGGCAUGCUGGUAUA	347
S156-AS348-M1	UACCAGCAUGCCAGACACCUGACAT	156	AUGUCAGGUGUCUGGCAUGCUGGUAU	348
S157-AS349-M1	ACCAGCAUGCCAGACACCUGACATT	157	AAUGUCAGGUGUCUGGCAUGCUGGUA	349
S158-AS350-M1	CCAGCAUGCCAGACACCUGACAUTA	158	UAAUGUCAGGUGUCUGGCAUGCUGGUA	350

[0207]

S159-AS351-M1	CAGCAUGCCAGACACCUGACAUUAA	159	UUA AUGUCAGGUGUCUGG CAUGCUGGU	351
S160-AS352-M1	AGCAUGCCAGACACCUGACAUUAAG	160	CUUAAUGUCAGGUGUCUG GCAUGCUGG	352
S161-AS353-M1	GCAUGCCAGACACCUGACAUUAAGC	161	GCUUAAUGUCAGGUGUCU GGCAUGCUG	353
S162-AS354-M1	UGCCAGACACCUGACAUUAAGCAGA	162	UCUGCUUAAUGUCAGGUG UCUGGCAUG	354
S163-AS355-M1	CCUGACAUUAAGCAGAGCUUUUCCA	163	UGGAAAAGCUCUGCUUAA UGUCAGGUG	355
S164-AS356-M1	AAGCAGAGCUUUUCCAGAUAAAUTC	164	GAAUUUAUCUGGAAAAGC UCUGCUUAA	356
S165-AS357-M1	GCAGAGCUUUUCCAGAUAAAUCCA	165	UGGAAUUUAUCUGGAAAA GCUCUGCUU	357
S166-AS358-M1	CCAGAUAAAUCCAUGUGGAACUAA	166	UUAGUCCACAUGGAAUU UAUCUGGAA	358
S167-AS359-M1	CAGAUAAAUCCAUGUGGAACUAA	167	GUUAGUCCACAUGGAAU UUAUCUGGA	359
S168-AS360-M1	UCCUCAGUACCACCUUCUCCUUCAG	168	CUGAAGGAGAAGGUGGUA CUGAGGAAG	360
S169-AS361-M1	CCUCAGUACCACCUUCUCCUUCAGG	169	CCUGAAGGAGAAGGUGGU ACUGAGGAA	361
S170-AS362-M1	GAAAGGGAUCGGUUAAAUAUCAAGT	170	ACUUGAUUUUAACCGAU CCCUUUCAG	362
S171-AS363-M1	AGGGAUCCGGUUAAAUAUCAAGUCAC	171	GUGACUUGAUUUUAACC GAUCCCUUU	363
S172-AS364-M1	AUCGGUAAAUAUCAAGUCACCATT	172	AAUGGUGACUUGAUUUU AACCGAUCC	364
S173-AS365-M1	GGUUAAAUAUCAAGUCACCAUUUTC	173	GAAAAUGGUGACUUGAUA UUUAACCGA	365
S174-AS366-M1	GUUAAAUAUCAAGUCACCAUUUUA	174	UGAAAUGGUGACUUGAU AUUUUAACCG	366
S175-AS367-M1	AAAUUCAAGUCACCAUUUUCACTG	175	CAGUGAAAUGGUGACUU GAUUAUUAA	367
S176-AS368-M1	AAGAAAAGCUGCAUGGUGAAUATA	176	UAUAUUCACCAUGCAGCU UUUUCUCC	368
S177-AS369-M1	AGAAAAGCUGCAUGGUGAAUUAUA	177	UUUAUUCACCAUGCAGC UUUUUCUUC	369
S178-AS370-M1	AAAAGCUGCAUGGUGAAUUAAGA	178	UCUUUAUUCACCAUGCA GCUUUUUCU	370
S179-AS371-M1	AAAAGCUGCAUGGUGAAUUAAGAA	179	UUCUUUAUUCACCAUGC AGCUUUUUC	371
S180-AS372-M1	AAGCUGCAUGGUGAAUUAAGAACT	180	AGUUCUUAUUCACCAU GCAGCUUUU	372
S181-AS373-M1	GCUGCAUGGUGAAUUAAGAACUGA	181	UCAGUUCUUAUUCACC AUGCAGCUU	373
S182-AS374-M1	CUGCAUGGUGAAUUAAGAACUGAA	182	UUCAGUUCUUAUUCAC CAUGCAGCU	374
S183-AS375-M1	GCAUGGUGAAUUAAGAACUGAATT	183	AAUUCAGUUCUUAUUC ACCAUGCAG	375
S184-AS376-M1	CAUGGUGAAUUAAGAACUGAAUTC	184	GAAUUCAGUUCUUAUUC ACCAUGCAG	376

[0208]

S185-AS377-M1	AUGGUGAAUAUAGAACUGAAUUCT	185	AGAAUUCAGUUCUUAUUAUUCACCAUGC	377
S186-AS378-M1	UGGUGAAUAUAGAACUGAAUUCTA	186	UAGAAUUCAGUUCUUAUAUUCACCAUG	378
S187-AS379-M1	GGUGAAUAUAGAACUGAAUUCUAC	187	GUAGAAUUCAGUUCUUAUAUUCACCAU	379
S188-AS380-M1	GUGAAUAUAGAACUGAAUUCUACA	188	UGUAGAAUUCAGUUCUUAUAUUCACCA	380
S189-AS381-M1	AAUAUAAGAACUGAAUUCUACAUGT	189	ACAUGUAGAAUUCAGUUCUUAUAUUCA	381
S190-AS382-M1	AUAUAAGAACUGAAUUCUACAUGTG	190	CACAUGUAGAAUUCAGUUCUUAUAUUC	382
S191-AS383-M1	AUAAGAACUGAAUUCUACAUGUGCT	191	AGCACAUUGUAGAAUUCAGUUCUUAUUAU	383
S192-AS384-M1	AAGAACUGAAUUCUACAUGUGCUGC	192	GCAGCACAUUGUAGAAUUCAGUUCUUAU	384
S385-AS417-M2	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCGAAAGGCGUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	417
S385-AS417-M3	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCGAAAGGCGUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	417
S385-AS417-M4	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCGAAAGGCGUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	417
S385-AS417-M5	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCGAAAGGCGUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	417
S385-AS417-M6	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCGAAAGGCGUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	417
S385-AS417-M7	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCGAAAGGCGUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	417
S385-AS417-M8	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCGAAAGGCGUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	417
S385-AS417-M9	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCGAAAGGCGUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	417
S385-AS417-M10	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCGAAAGGCGUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	417
S385-AS417-M11	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCGAAAGGCGUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	417
S386-AS418-M12	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGCAGCCGAAAGGCGUGC	386	CAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	418
S386-AS418-M13	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGCAGCCGAAAGGCGUGC	386	CAUCUCCAAAAUGCACCUUGG	418
S387-AS419-M2	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCGCAGCCGAAAGGCGUGC	387	GCCAUCUCCAAAAUGCACCUUG	419
S387-AS419-M3	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCGCAGCCGAAAGGCGUGC	387	GCCAUCUCCAAAAUGCACCUUG	419
S387-AS419-M4	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCGCAGCCGAAAGGCGUGC	387	GCCAUCUCCAAAAUGCACCUUG	419
S387-AS419-M5	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCGCAGCCGAAAGGCGUGC	387	GCCAUCUCCAAAAUGCACCUUG	419
S387-AS419-M6	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCGCAGCCGAAAGGCGUGC	387	GCCAUCUCCAAAAUGCACCUUG	419
S387-AS419-M7	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCGCAGCCGAAAGGCGUGC	387	GCCAUCUCCAAAAUGCACCUUG	419

[0209]

S387-AS419-M8	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCGCAGCC GAAAGGCUGC	387	GCCAUCUCCAAAUGCAC CUG	419
S387-AS419-M9	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCGCAGCC GAAAGGCUGC	387	GCCAUCUCCAAAUGCAC CUG	419
S387-AS419-M10	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCGCAGCC GAAAGGCUGC	387	GCCAUCUCCAAAUGCAC CUG	419
S387-AS419-M11	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGCGCAGCC GAAAGGCUGC	387	GCCAUCUCCAAAUGCAC CUG	419
S388-AS420-M12	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCC GAAAGGCUGC	388	CCAUCUCCAAAUGCACC UG	420
S388-AS420-M13	GGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGCC GAAAGGCUGC	388	CCAUCUCCAAAUGCACC UG	420
S389-AS421-M2	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCU UCU	421
S389-AS421-M3	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCU UCU	421
S389-AS421-M4	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCU UCU	421
S389-AS421-M5	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCU UCU	421
S389-AS422-M6	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCCT UCU	422
S389-AS421-M7	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCU UCU	421
S389-AS421-M8	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCU UCU	421
S389-AS421-M9	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCU UCU	421
S389-AS421-M10	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCU UCU	421
S389-AS421-M11	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCU UCU	421
S390-AS423-M12	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUGCAGCCG AAAGGCUGC	390	ACCACUAAGGACUCCU CU	423
S390-AS424-M13	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUGCAGCCG AAAGGCUGC	390	ACCACUAAGGACUCCUU CU	424
S391-AS425-M2	AUGAUUGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAUAUCAGCAUAUCA UUG	425
S391-AS425-M3	AUGAUUGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAUAUCAGCAUAUCA UUG	425
S391-AS425-M4	AUGAUUGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAUAUCAGCAUAUCA UUG	425
S391-AS425-M5	AUGAUUGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAUAUCAGCAUAUCA UUG	425
S391-AS426-M6	AUGAUUGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAUAUCAGCAUATCA UUG	426
S391-AS425-M7	AUGAUUGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAUAUCAGCAUAUCA UUG	425
S391-AS425-M8	AUGAUUGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAUAUCAGCAUAUCA UUG	425
S391-AS425-M9	AUGAUUGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAUAUCAGCAUAUCA UUG	425

[0210]

S391-AS425-M10	AUGAU AUGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAAUUCAGCAUAUCA UUG	425
S391-AS425-M11	AUGAU AUGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAAUUCAGCAUAUCA UUG	425
S392-AS427-M12	AUGAU AUGCUGAUUUUGGGCAGCC GAAAGGCUGC	392	CCAAAUUCAGCAUATCAU UG	427
S392-AS428-M13	AUGAU AUGCUGAUUUUGGGCAGCC GAAAGGCUGC	392	CCAAAUUCAGCAUAUCAU UG	428
S393-AS429-M2	AGCAAAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAAUCAAUUUUG CUGC	429
S393-AS429-M3	AGCAAAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAAUCAAUUUUG CUGC	429
S393-AS429-M4	AGCAAAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAAUCAAUUUUG CUGC	429
S393-AS429-M5	AGCAAAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAAUCAAUUUUG CUGC	429
S393-AS430-M6	AGCAAAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAAUCAATAUUTGC UGC	430
S393-AS429-M7	AGCAAAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAAUCAAUUUUG CUGC	429
S393-AS429-M8	AGCAAAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAAUCAAUUUUG CUGC	429
S393-AS429-M9	AGCAAAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAAUCAAUUUUG CUGC	429
S393-AS429-M10	AGCAAAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAAUCAAUUUUG CUGC	429
S393-AS429-M11	AGCAAAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAAUCAAUUUUG CUGC	429
S394-AS431-M12	AGCAAAUUGAUUUUCUACGCAGCCG AAAGGCUGC	394	GTAGAAUCAATAUUTGCU GC	431
S394-AS432-M13	AGCAAAUUGAUUUUCUACGCAGCCG AAAGGCUGC	394	GUAGAAUCAAUUUUGC UGC	432
S395-AS433-M2	CCACGGUUUCUGAAAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433
S395-AS433-M3	CCACGGUUUCUGAAAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433
S395-AS433-M4	CCACGGUUUCUGAAAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433
S395-AS433-M5	CCACGGUUUCUGAAAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433
S395-AS433-M6	CCACGGUUUCUGAAAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433
S395-AS433-M7	CCACGGUUUCUGAAAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433
S395-AS433-M8	CCACGGUUUCUGAAAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433
S395-AS433-M9	CCACGGUUUCUGAAAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433
S395-AS433-M10	CCACGGUUUCUGAAAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433
S395-AS433-M11	CCACGGUUUCUGAAAUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433

[0211]

S396-AS434-M12	CCACGGUUUCUGAAUAACGCAGCCG AAAGGCUGC	396	GTUAAUUCAGAAACCGUG GUG	434
S396-AS435-M13	CCACGGUUUCUGAAUAACGCAGCCG AAAGGCUGC	396	GUUAAUUCAGAAACCGUG GUG	435
S397-AS436-M2	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	436
S397-AS436-M3	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	436
S397-AS436-M4	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	436
S397-AS436-M5	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	436
S397-AS436-M6	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	436
S397-AS436-M7	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	436
S397-AS436-M8	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	436
S397-AS436-M9	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	436
S397-AS436-M10	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	436
S397-AS436-M11	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	436
S398-AS437-M12	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUGCAGCCG AAAGGCUGC	398	AAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	437
S398-AS437-M13	CUUGAAUGUUAAAGAAUUUGCAGCCG AAAGGCUGC	398	AAAUUUCUUAACAUUCAA GCC	437
S399-AS438-M2	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAG	438
S399-AS438-M3	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAG	438
S399-AS438-M4	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAG	438
S399-AS438-M5	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAG	438
S399-AS439-M6	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACATUC AAG	439
S399-AS438-M7	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAG	438
S399-AS438-M8	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAG	438
S399-AS438-M9	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAG	438
S399-AS438-M10	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAG	438
S399-AS438-M11	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAG	438
S400-AS440-M12	UGAAUGUUAAGAAUUUCGAGCCG AAAGGCUGC	400	GAAAAUUUCUUAACATUCA AG	440
S400-AS441-M13	UGAAUGUUAAGAAUUUCGAGCCG AAAGGCUGC	400	GAAAAUUUCUUAACAUUC AAG	441

[0212]

S401-AS442-M2	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAAUGACCUC GAA	442
S401-AS442-M3	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAAUGACCUC GAA	442
S401-AS442-M4	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAAUGACCUC GAA	442
S401-AS442-M5	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAAUGACCUC GAA	442
S401-AS443-M6	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAATGACCUC GAA	443
S401-AS442-M7	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAAUGACCUC GAA	442
S401-AS442-M8	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAAUGACCUC GAA	442
S401-AS442-M9	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAAUGACCUC GAA	442
S401-AS442-M10	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAAUGACCUC GAA	442
S401-AS442-M11	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAAUGACCUC GAA	442
S402-AS444-M12	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCGAGCCG AAAGGCUGC	402	GACCAUAGAAATGACCUCG AA	444
S402-AS445-M13	CGAGGUCAUUUCUAUGGUCGAGCCG AAAGGCUGC	402	GACCAUAGAAAUGACCUCG AA	445
S403-AS446-M2	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	403	AAACUUUUCUUCACAGAA UGU	446
S403-AS446-M3	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	403	AAACUUUUCUUCACAGAA UGU	446
S403-AS446-M4	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	403	AAACUUUUCUUCACAGAA UGU	446
S403-AS446-M5	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	403	AAACUUUUCUUCACAGAA UGU	446
S403-AS446-M6	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	403	AAACUUUUCUUCACAGAA UGU	446
S403-AS446-M7	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	403	AAACUUUUCUUCACAGAA UGU	446
S403-AS446-M8	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	403	AAACUUUUCUUCACAGAA UGU	446
S403-AS446-M9	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	403	AAACUUUUCUUCACAGAA UGU	446
S403-AS446-M10	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	403	AAACUUUUCUUCACAGAA UGU	446
S403-AS446-M11	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	403	AAACUUUUCUUCACAGAA UGU	446
S404-AS447-M12	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCCG AAAGGCUGC	404	AACUUUUCUUCACAGAAU GU	447
S404-AS447-M13	AUUCUGUGAAGGAAAAGUUUGCAGCCG AAAGGCUGC	404	AACUUUUCUUCACAGAAU GU	447
S405-AS448-M2	CUUGGAGUAUUCCAUCAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448
S405-AS448-M3	CUUGGAGUAUUCCAUCAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448

[0213]

S405-AS448-M4	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448
S405-AS448-M5	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448
S405-AS448-M6	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448
S405-AS448-M7	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448
S405-AS448-M8	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448
S405-AS448-M9	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448
S405-AS448-M10	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448
S405-AS448-M11	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448
S406-AS449-M12	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	406	ATGAUGGAAAUACUCCAAG AU	449
S406-AS450-M13	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	406	AUGAUGGAAAUACUCCAA GAU	450
S407-AS451-M2	UGGAGUAAUUCCAUCUACUGCAGCC GAAAGGCUGC	407	AGUAUGAUGGAAAUACUC CAAG	451
S407-AS451-M3	UGGAGUAAUUCCAUCUACUGCAGCC GAAAGGCUGC	407	AGUAUGAUGGAAAUACUC CAAG	451
S407-AS451-M4	UGGAGUAAUUCCAUCUACUGCAGCC GAAAGGCUGC	407	AGUAUGAUGGAAAUACUC CAAG	451
S407-AS451-M5	UGGAGUAAUUCCAUCUACUGCAGCC GAAAGGCUGC	407	AGUAUGAUGGAAAUACUC CAAG	451
S407-AS452-M6	UGGAGUAAUUCCAUCUACUGCAGCC GAAAGGCUGC	407	AGUAUGAUGGAAAUACTCC AAG	452
S407-AS451-M7	UGGAGUAAUUCCAUCUACUGCAGCC GAAAGGCUGC	407	AGUAUGAUGGAAAUACUC CAAG	451
S407-AS451-M8	UGGAGUAAUUCCAUCUACUGCAGCC GAAAGGCUGC	407	AGUAUGAUGGAAAUACUC CAAG	451
S407-AS451-M9	UGGAGUAAUUCCAUCUACUGCAGCC GAAAGGCUGC	407	AGUAUGAUGGAAAUACUC CAAG	451
S407-AS451-M10	UGGAGUAAUUCCAUCUACUGCAGCC GAAAGGCUGC	407	AGUAUGAUGGAAAUACUC CAAG	451
S407-AS451-M11	UGGAGUAAUUCCAUCUACUGCAGCC GAAAGGCUGC	407	AGUAUGAUGGAAAUACUC CAAG	451
S408-AS453-M12	UGGAGUAAUUCCAUCUACGCAGCCG AAAGGCUGC	408	GTAUGAUGGAAAUACTCCA AG	453
S408-AS454-M13	UGGAGUAAUUCCAUCUACGCAGCCG AAAGGCUGC	408	GUUGAUGGAAAUACUCC AAG	454
S409-AS455-M2	GAGUAAUUCCAUCUACUAGCAGCC GAAAGGCUGC	409	AUAGUAUGAUGGAAAUAC UCCA	455
S409-AS455-M3	GAGUAAUUCCAUCUACUAGCAGCC GAAAGGCUGC	409	AUAGUAUGAUGGAAAUAC UCCA	455
S409-AS455-M4	GAGUAAUUCCAUCUACUAGCAGCC GAAAGGCUGC	409	AUAGUAUGAUGGAAAUAC UCCA	455
S409-AS455-M5	GAGUAAUUCCAUCUACUAGCAGCC GAAAGGCUGC	409	AUAGUAUGAUGGAAAUAC UCCA	455

[0214]

S409-AS456-M6	GAGUAUUUCCAUCAUACUAUGCAGCC GAAAGGCUGC	409	ATAGUAUGAUGGAAAUACT CCA	456
S409-AS455-M7	GAGUAUUUCCAUCAUACUAUGCAGCC GAAAGGCUGC	409	AUAGUAUGAUGGAAAUAC UCCA	455
S409-AS455-M8	GAGUAUUUCCAUCAUACUAUGCAGCC GAAAGGCUGC	409	AUAGUAUGAUGGAAAUAC UCCA	455
S409-AS455-M9	GAGUAUUUCCAUCAUACUAUGCAGCC GAAAGGCUGC	409	AUAGUAUGAUGGAAAUAC UCCA	455
S409-AS455-M10	GAGUAUUUCCAUCAUACUAUGCAGCC GAAAGGCUGC	409	AUAGUAUGAUGGAAAUAC UCCA	455
S409-AS455-M11	GAGUAUUUCCAUCAUACUAUGCAGCC GAAAGGCUGC	409	AUAGUAUGAUGGAAAUAC UCCA	455
S410-AS457-M12	GAGUAUUUCCAUCAUACUAGCAGCCG AAAGGCUGC	410	UAGUAUGAUGGAAAUACT CCA	457
S410-AS458-M13	GAGUAUUUCCAUCAUACUAGCAGCCG AAAGGCUGC	410	UAGUAUGAUGGAAAUACU CCA	458
S411-AS459-M2	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	411	UCAGGUGUCUGGCAUGCU GGUA	459
S411-AS459-M3	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	411	UCAGGUGUCUGGCAUGCU GGUA	459
S411-AS459-M4	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	411	UCAGGUGUCUGGCAUGCU GGUA	459
S411-AS459-M5	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	411	UCAGGUGUCUGGCAUGCU GGUA	459
S411-AS459-M6	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	411	UCAGGUGUCUGGCAUGCU GGUA	459
S411-AS459-M7	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	411	UCAGGUGUCUGGCAUGCU GGUA	459
S411-AS459-M8	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	411	UCAGGUGUCUGGCAUGCU GGUA	459
S411-AS459-M9	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	411	UCAGGUGUCUGGCAUGCU GGUA	459
S411-AS459-M10	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	411	UCAGGUGUCUGGCAUGCU GGUA	459
S411-AS459-M11	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	411	UCAGGUGUCUGGCAUGCU GGUA	459
S412-AS460-M12	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	412	CAGGUGUCUGGCAUGCUG GUA	460
S412-AS460-M13	CCAGCAUGCCAGACACCUAGCAGCCG AAAGGCUGC	412	CAGGUGUCUGGCAUGCUG GUA	460
S413-AS461-M2	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461
S413-AS461-M3	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461
S413-AS461-M4	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461
S413-AS461-M5	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461
S413-AS462-M6	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UTCACCAUGCAGCUUUTUC UUC	462
S413-AS461-M7	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461

[0215]

S413-AS461-M8	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461
S413-AS461-M9	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461
S413-AS461-M10	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461
S413-AS461-M11	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461
S414-AS463-M12	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAGCAGCCG AAAGGCUGC	414	UCACCAUGCAGCUUUTUCU UC	463
S414-AS464-M13	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAGCAGCCG AAAGGCUGC	414	UCACCAUGCAGCUUUUUC UUC	464
S415-AS465-M2	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAUG	465
S415-AS465-M3	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAUG	465
S415-AS465-M4	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAUG	465
S415-AS465-M5	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAUG	465
S415-AS598-M6	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UTCAGUUCUUAUAUUCACC AUG	598
S415-AS465-M7	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAUG	465
S415-AS465-M8	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAUG	465
S415-AS465-M9	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAUG	465
S415-AS465-M10	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAUG	465
S415-AS465-M11	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAUG	465
S416-AS466-M12	UGGUGAAUAUAAGAACUGAGCAGCCG AAAGGCUGC	416	UCAGUUCUUAUAUUCACC AUG	466
S416-AS466-M13	UGGUGAAUAUAAGAACUGAGCAGCCG AAAGGCUGC	416	UCAGUUCUUAUAUUCACC AUG	466
S467-AS518-M1	GGAGGCAUCUAUCUGUGAUUCAGA	467	UCUGAAUCACAGUAUAGA UGCCUCCA	518
S468-AS519-M1	GGCAUCUAUACUGUGAUUCAGACAA	468	UUUGUCUGAAUCACAGUAU AGAUGCCUC	519
S469-AS520-M1	GCAUCUAUACUGUGAUUCAGACAAA	469	UUUGUCUGAAUCACAGUA UAGAUGCCU	520
S470-AS521-M1	GUCCAUAUUUUGAGCAUUAUUGAA	470	UUCAUAUUUUGCUCAAAA UAUGGACCU	521
S471-AS522-M1	AUAUUUUGAGCAUUAUUGAAGACT	471	AGUCUUCUAUUUUGCUC AAAAUUGG	522
S52-AS244-M1	GCAGCAAUAUUGAUUUCUACAACC	52	GGUUGUAGAAUCAAUU UUGCUGCAC	244
S55-AS247-M1	GCAAAUAUUGAUUUCUACAACCATC	55	GAUGGUUGUAGAAUCA UAUUUGCUG	247
S75-AS267-M1	GGUUUCUGAAUAACAGCAAUAGAA	75	UUCUAUUGCUGUUAUUUC AGAAACCGU	267

[0216]

S77-AS269-M1	CUGAAAUAACAGCAAUAGAAGCUGA	77	UCAGCUUCUAUUGCUGUU AUUUCAGAA	269
S472-AS523-M1	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAUUUTC	472	GAAAAUUUCUUAACAUUC AAGCCGUUU	523
S473-AS524-M1	CGGCUUGAAUGUUAAGAAUUUCA	473	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAGCCGUU	524
S80-AS272-M1	GGCUUGAAUGUUAAGAAUUUCAG	80	CUGAAAAUUUCUUAACAU UCAAGCCGU	272
S81-AS273-M1	GCUUGAAUGUUAAGAAUUUCAGC	81	GCUGAAAAUUUCUUAACA UUCAAGCCG	273
S82-AS274-M1	CUUGAAUGUUAAGAAUUUCAGCA	82	UGCUGAAAAUUUCUUAAC AUUCAAGCC	274
S83-AS275-M1	UUGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAG	83	CUGCUGAAAAUUUCUUA CAUUAAGC	275
S84-AS276-M1	UGAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGT	84	ACUGCUGAAAAUUUCUUA ACAUAAG	276
S85-AS277-M1	GAAUGUUAAGAAUUUCAGCAGTG	85	CACUGCUGAAAAUUUCUU AACAUUCA	277
S474-AS525-M1	AAUGUUAAGAAUUUCAGCAGUGC	474	GCACUGCUGAAAAUUUCU UAACAUUCA	525
S86-AS278-M1	AUGUUAAGAAUUUCAGCAGUGCA	86	UGCACUGCUGAAAAUUUC UUAACAUUC	278
S475-AS526-M1	UGUUAAGAAUUUCAGCAGUGCAT	475	AUGCACUGCUGAAAAUU CUUAACAUU	526
S476-AS527-M1	GUUAAGAAUUUCAGCAGUGCATG	476	CAUGCACUGCUGAAAAUU UCUUAACAU	527
S143-AS335-M1	GGAGUAUUCCAUCUAACUAUGAAC	143	GUUCAUAGUAUGAUGGAA AUACUCCA	335
S181-AS373-M1	GCUGCAUGGUGAAUAAGAACUGA	181	UCAGUUCUUAUUAUACCC AUGCAGCUU	373
S182-AS374-M1	CUGCAUGGUGAAUAAGAACUGAA	182	UUCAGUUCUUAUUAUUCAC CAUGCAGCU	374
S477-AS528-M1	UGCAUGGUGAAUAAGAACUGAAT	477	AUUCAGUUCUUAUUAUCA CCAUGCAGC	528
S183-AS375-M1	GCAUGGUGAAUAAGAACUGAATT	183	AAUUCAGUUCUUAUUAUUC ACCAUGCAG	375
S184-AS376-M1	CAUGGUGAAUAAGAACUGAAUTC	184	GAAUUCAGUUCUUAUUAU CACCAUGCA	376
S185-AS377-M1	AUGGUGAAUAAGAACUGAAUUCT	185	AGAAUUCAGUUCUUAUUA UCACCAUGC	377
S186-AS378-M1	UGGUGAAUAAGAACUGAAUUCTA	186	UAGAAUUCAGUUCUUAUA UUCACCAUG	378
S187-AS379-M1	GGUGAAUAAGAACUGAAUUCUAC	187	GUAGAAUUCAGUUCUUAU AUUCACCAU	379
S188-AS380-M1	GUGAAUAAGAACUGAAUUCUACA	188	UGUAGAAUUCAGUUCUUA UAUUCACCA	380
S478-AS529-M1	UGAAUAAGAACUGAAUUCUACAT	478	AUGUAGAAUUCAGUUCUU AUUAUACCC	529
S479-AS530-M1	GAAUAAGAACUGAAUUCUACATG	479	CAUGUAGAAUUCAGUUCU UAUUAUUCAC	530
S189-AS381-M1	AAUAAGAACUGAAUUCUACAUGT	189	ACAUGUAGAAUUCAGUUC UUAUAUUCA	381

[0217]

S480-AS531-M1	CAAAGUAAGACUAAUUUUUAAAAT	480	AUUUUAAAUAUUUAGUCU UACUUUGCU	531
S481-AS532-M1	AAAGUAAGACUAAUUUUUAAAATA	481	UAUUUUAAAUAUUUAGUC UUACUUUGC	532
S482-AS533-M1	AGAAAUUGAGUGAAUGACAAUUUTG	482	CAAAUUUGUCAUUCACUCA AUUUUCUUC	533
S483-AS534-M1	AAAUUGAGUGAAUGACAAUUUUGTA	483	UACAAAUUUGUCAUUCACU CAAUUUCU	534
S484-AS535-M1	AUUGAGUGAAUGACAAUUUUGUAAT	484	AUUACAAAUUUGUCAUUC ACUCAUUUU	535
S485-AS536-M1	AAUGACAAUUUUGUAAUUUAGGATA	485	UAUCCUAAAUAACAAAUAU GUCAUUCA	536
S486-AS537-M1	AAGUGUUUUUAAAUGGUGAAUUTA	486	UAAAUUCACCAUUUUAAAA ACACUUUU	537
S487-AS538-M1	AGUGUUUUUAAAUGGUGAAUUUAA	487	UUAAAUUCACCAUUUUAA AAACACUUU	538
S488-AS539-M1	CUUACUCUGUUUUUUUAAAUGAT	488	AUCAUUUAAAUAACAG AGUAAGAG	539
S489-AS540-M1	CUCUGUUUUUUUAAAUGAUCATC	489	GAUGAUCAUUUAAAAUA AACAGAGUA	540
S490-AS541-M1	UCUGUUUUUUUAAAUGAUCAUCA	490	UGAUGAUCAUUUAAAAU AAACAGAGU	541
S491-AS542-M1	GUUUUUUUUAAAUGAUCAUCAA	491	UUUUGAUGAUCAUUUAAA AAUAAACAG	542
S492-AS543-M1	AUCAUCAUAAUCCUUGCUUACUAT	492	AUAGUAAGCAAAGGAUUA UGAUGAUCU	543
S493-AS544-M1	GUGCACUACUACAUUUUUUAAATA	493	UAUUUAAAAAUGUAGGU AGUGCACAU	544
S494-AS545-M1	GCUAGGUUUUACUGAUUUUUUCA	494	UGAAAUAUACAGUAAAA CCUAGCUA	545
S495-AS546-M1	CUAGGUUUUACUGAUUUUUUCAT	495	AUGAAAUAUACAGUAAAA ACCUAGCU	546
S496-AS547-M1	AGGUUUUACUGAUUUUUUCAUTT	496	AAAUGAAAUAUACAGUAA AAACCUAG	547
S497-AS548-M1	CUGAUUUUUUCAUUUUUCAUGC	497	GCAUGUGAAAAUGAAAA UUAUCAGUA	548
S498-AS549-M1	AUGGACAUUUUUGUCACUUUGAAA	498	UUUCAAAAGUGACAUAAA UGUCCAUUA	549
S499-AS550-M1	GACAUUUUUGUCACUUUGAAAUCT	499	AGAUUUCAAAGUGACAU AAAUGUCCA	550
S500-AS551-M1	ACAUUUUUGUCACUUUGAAAUCTA	500	UAGAUUUCAAAGUGACA UAAAUGUCC	551
S501-AS552-M1	UAGAAUUGAUGUGUAAUUAAUGCA	501	UGCAUUAAUACAACAUC AUUCUAGA	552
S502-AS553-M1	AGAAUUGAUGUUGUAAUUAAUGCAA	502	UUGCAUUAAUACAACAUC AAUUCUAG	553
S503-AS554-M1	GAAUUGAUGUUGUAAUUAAUGCAAG	503	CUUGCAUUAAUACAACAUC CAAUUCUA	554
S504-AS555-M1	ACCAUCUUACUGUAACAUUUUUCTA	504	UAGAAAAUGUUACAGUA AGAUGGUGG	555
S505-AS556-M1	CAUCUUACUGUAACAUUUUUCUATT	505	AAUAGAAAAUGUUACAG UAAGAUGGU	556

[0218]

S506-AS557-M1	UCUUACUGUAACAUUUUUCUAUUGT	506	ACAAUAGAAAAUGUUACA GUAAGAUG	557
S507-AS558-M1	CUUACUGUAACAUUUUUCUAUUGTT	507	AACAAUAGAAAAUGUUAC AGUAAGAU	558
S508-AS559-M1	UUACUGUAACAUUUUUCUAUUGUTT	508	AAACAAUAGAAAAUGUUA CAGUAAGA	559
S509-AS560-M1	ACUGUAACAUUUUUCUAUUGUUAAA	509	UUAAACAUAAGAAAAUG UUACAGUAA	560
S510-AS561-M1	CUGUAACAUUUUUCUAUUGUUAAA	510	UUUAAACAUAAGAAAAU GUUACAGUA	561
S511-AS562-M1	UGUAACAUUUUUCUAUUGUUAAAT	511	AUUUAAACAUAAGAAAA UGUUACAGU	562
S512-AS563-M1	GUAACAUUUUUCUAUUGUUAAATA	512	UAUUUAAACAUAAGAAAA AUGUUACAG	563
S513-AS564-M1	UAACAUUUUUCUAUUGUUAAAAG	513	CUAUUUAAACAUAAGAAAA AUGUUACA	564
S514-AS565-M1	AACAUUUUUCUAUUGUUAAAAGAA	514	UCUAUUUAAACAUAAGAA AAAUGUAC	565
S515-AS566-M1	ACAUUUUUCUAUUGUUAAAAGAA	515	UUCUAUUUAAACAUAAGA AAAUGUUA	566
S516-AS567-M1	CAUUUUUCUAUUGUUAAAAGAAA	516	UUUCUAUUUAAACAUAAG AAAAUGUU	567
S517-AS568-M1	GUCAAUUCUAUAGAUAAACUTG	517	CAAGUUUCAUCUAUGAA GAUUGACCA	568
S569-AS575-M14	GGCAUCUAUACUGUGAUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	569	UGAAUCACAGUAUAGAUG CCGG	575
S569-AS575-M15	GGCAUCUAUACUGUGAUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	569	UGAAUCACAGUAUAGAUG CCGG	575
S570-AS576-M14	GCAUCUAUACUGUGAUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	570	CUGAAUCACAGUAUAGAU GCGG	576
S570-AS576-M15	GCAUCUAUACUGUGAUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	570	CUGAAUCACAGUAUAGAU GCGG	576
S571-AS577-M14	GCAGCAAUAUUGAUUUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	571	UAGAAUCAAUUUUGCU GCGG	577
S571-AS577-M15	GCAGCAAUAUUGAUUUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	571	UAGAAUCAAUUUUGCU GCGG	577
S572-AS578-M15	CUGAAUAACAGCAAUAGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	572	UUCUAUUGCUGUUUUUC AGGG	578
S573-AS579-M15	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUAACAUUCAAGCC GUGG	579
S574-AS580-M14	AGUGUUUUUAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAACAC UGG	580
S574-AS580-M15	AGUGUUUUUAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAACAC UGG	580
S385-AS417-M16	AGGUGCAUUUUGGAAGAUGGGCAGC CGAAAGGCUGC	385	CCAUCUCCAAAAUGCACC UGG	417
S389-AS421-M17	AAGGAAGUCCUUAUGUGGUAGCAGCC GAAAGGCUGC	389	UACCACUAAGGACUCCU UCU	421
S391-AS425-M16	AUGAUUAGCUGAUUUUGGAGCAGC CGAAAGGCUGC	391	UCCAAUAUCAGCAUAUCA UUG	425
S393-AS429-M16	AGCAAUAUUGAUUUUCUACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAUCAAUUUUG CUGC	429

[0219]

S397-AS436-M16	CUUGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCA GCC	436
S397-AS586-M18	CUUGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	UAAUUUCUUAACAUUCA AGGG	586
S397-AS587-M19	CUUGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCA GGG	587
S395-AS433-M17	CCACGGUUUCUGAAUAACAGCAGCC GAAAGGCUGC	395	UGUUUUUCAGAAACCGU GGUG	433
S399-AS438-M16	UGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAAG	438
S401-AS442-M17	CGAGGUCAUUUCUUAUGGUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	401	UGACCAUAGAAAUGACCUC GAA	442
S405-AS448-M17	CUUGGAGUAAUUCCAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	405	UAUGAUGGAAAUACUCCA AGAU	448
S413-AS461-M17	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461
S413-AS588-M20	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUGG	588
S413-AS589-M21	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UCACCAUGCAGCUUUUUC UGG	589
S413-AS461-M22	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUUC	461
S415-AS465-M16	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAUG	465
S393-AS589-M18	AGCAAAUUAUUAUUUCACAGCAGCC GAAAGGCUGC	393	UGUAGAAUCAAUAUUUG CUGG	589
S397-AS586-M23	CUUGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	UAAUUUCUUAACAUUCA AGGG	586
S399-AS590-M18	UGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S413-AS588-M20	AGAAAAAGCUGCAUGGUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	413	UUCACCAUGCAGCUUUUU CUGG	588
S415-AS591-M18	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAGG	591
S415-AS591-M23	UGGUGAAUAUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUAUUCAC CAGG	591
S397-AS592-M24	CUUGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCA GGG	592
S397-AS592-M25	CUUGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCA GGG	592
S397-AS592-M26	CUUGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCA GGG	592
S397-AS592-M27	CUUGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCA GGG	592
S399-AS590-M24	UGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S399-AS590-M25	UGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S399-AS590-M26	UGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S399-AS590-M27	UGAAUGUUUAGAAUUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590

[0220]

S415-AS591-M28	UGGUGAAUUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUUAUCAC CAGG	591
S415-AS591-M29	UGGUGAAUUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUUAUCAC CAGG	591
S415-AS591-M30	UGGUGAAUUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUUAUCAC CAGG	591
S415-AS591-M31	UGGUGAAUUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUUAUCAC CAGG	591
S397-AS592-M32	CUUGAAUGUUAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	397	AAAAUUUCUUAACAUUCA GGG	592
S399-AS590-M32	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S415-AS591-M33	UGGUGAAUUAAGAACUGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	415	UUCAGUUCUUAUUAUCAC CAGG	591
S399-AS590-M34	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M35	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M28	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M36	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S581-AS593-M37	GAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC AAAGGCUGC	581	UGAAAAUUUCUUAACAU CGG	593
S399-AS590-M38	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M39	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M40	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M41	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M42	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M43	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M24	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M44	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M28	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M45	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M40	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M46	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M38	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590
S399-AS590-M46	UGAAUGUUAAGAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAU CAGG	590

[0221]

S571- AS577-M47	GCAGCAAAUUAUGAUUUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	571	UAGAAAUCAAUUUUGCU GCGG	577
S573- AS579-M47	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUAACAUUCAAGCC GUGG	579
S582- AS594-M47	UGCAUGAGUUUCAAAAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	582	UAGAUUUUGAAACUCAUG CAGG	594
S583- AS595-M47	UCGAGAUGAUCUAACAAUUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUAUCUC GAGG	595
S584- AS596-M47	AGACUAAUUUUAAAAUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	584	UUUUUUAAAAUUAUJAGU CUGG	596
S574- AS580-M47	AGUGUUUUUUAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAAACAC UGG	580
S585- AS597-M47	AGAAUUGAUGUUGUAAUUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	585	UUAAUUACAACAUCAAUUC UGG	597
S399- AS590-M48	UGAAUGUUAAGAAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S399- AS590-M49	UGAAUGUUAAGAAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S399- AS590-M50	UGAAUGUUAAGAAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S399- AS590-M51	UGAAUGUUAAGAAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S399- AS590-M52	UGAAUGUUAAGAAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S399- AS590-M53	UGAAUGUUAAGAAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S399- AS590-M54	UGAAUGUUAAGAAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S399- AS590-M55	UGAAUGUUAAGAAAUUUUCAGCAGCC GAAAGGCUGC	399	UGAAAAUUUCUUAACAUU CAGG	590
S573- AS579-M56	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUAACAUUCAAGCC GUGG	579
S573- AS579-M57	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUAACAUUCAAGCC GUGG	579
S573- AS579-M50	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUAACAUUCAAGCC GUGG	579
S573- AS579-M51	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUAACAUUCAAGCC GUGG	579
S573- AS579-M52	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUAACAUUCAAGCC GUGG	579
S573- AS579-M53	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUAACAUUCAAGCC GUGG	579
S573- AS579-M54	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUAACAUUCAAGCC GUGG	579
S573- AS579-M55	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUAACAUUCAAGCC GUGG	579
S583- AS595-M56	UCGAGAUGAUCUAACAAUUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUAUCUC GAGG	595
S583- AS595-M58	UCGAGAUGAUCUAACAAUUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUAUCUC GAGG	595
S583- AS595-M50	UCGAGAUGAUCUAACAAUUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUAUCUC GAGG	595

[0222]

S583-AS595-M51	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M52	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M53	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M54	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M55	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M59	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M60	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M61	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M62	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M63	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M64	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M65	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S583-AS595-M66	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S574-AS580-M56	AGUGUUUUUAAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAAACAC UGG	580
S574-AS580-M58	AGUGUUUUUAAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAAACAC UGG	580
S574-AS580-M50	AGUGUUUUUAAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAAACAC UGG	580
S574-AS580-M51	AGUGUUUUUAAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAAACAC UGG	580
S574-AS580-M52	AGUGUUUUUAAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAAACAC UGG	580
S574-AS580-M53	AGUGUUUUUAAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAAACAC UGG	580
S574-AS580-M54	AGUGUUUUUAAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAAACAC UGG	580
S574-AS580-M55	AGUGUUUUUAAAAUGGUGAAGCAGC CGAAAGGCUGC	574	UUCACCAUUUUAAAAACAC UGG	580
S612-AS620-M5	UGGGAGGUUAGAGUUUCAAGCAGC CGAAAGGCUGC	612	UUGAAAACUCAUACCUCCC AGG	620
S613-AS621-M5	AGGAAAAGUUUGGAAAAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	613	UUUUUUUCCAAACUUUUC CUGG	621
S614-AS622-M5	UGGUCAAUCUCAUAGAUGAGCAGCC GAAAGGCUGC	614	UCAUCUAUGAAGAUUGAC CAGG	622
S615-AS623-M5	GGUUUCUGAAUAACAGCAAGCAGCC GAAAGGCUGC	615	UUGCUGUUUUUCAGAAA CCGG	623
S572-AS578-M5	CUGAAAUAACAGCAUAGAAGCAGCC GAAAGGCUGC	572	UUCUAUUGCUGUUUUUUC AGGG	578

[0223]

S616-AS624-M5	GUGAAUUAAGAACUGAAUUGCAGCC GAAAGGCUGC	616	AAUUCAGUUCUUAUUAUUC ACGG	624
S617-AS625-M5	AUUGAGUGAAUGACAAUUUGCAGCC GAAAGGCUGC	617	AAAAUUGUCAUUCACUCA UGG	625
S618-AS626-M5	AAUGACAAUUUGUAAUUAGCAGCC GAAAGGCUGC	618	UAAAUUACAAAUUGUCA UUGG	626
S585-AS597-M5	AGAAUUGAUGUUAUUAAGCAGCC GAAAGGCUGC	585	UUAUUACAACAUCAAUUC UGG	597
S619-AS627-M5	GAAUUGAUGUUGAAUUUAAGCAGC CGAAAGGCUGC	619	AUUAAUACAACAUCAAUU CGG	627
S573-AS579-M5	ACGGCUUGAAUGUUAAGAAAGCAGCC GAAAGGCUGC	573	UUUCUUACAUCUAGCC GUGG	579
S582-AS594-M5	UGCAUGAGUUCAAAAUCUAGCAGCC GAAAGGCUGC	582	UAGAUUUUGAAACUCAUG CAGG	594
S583-AS595-M5	UCGAGAUGAUCUAACAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	583	UAAUUGUUAGAUCUC GAGG	595
S584-AS596-M5	AGACUAAUUUUUUAAAAUAGCAGCC GAAAGGCUGC	584	UUUUUUUUUUUUUUUAGU CUGG	596

[0224]

[0225] 본원에 예시적으로 기재된 본 개시내용은 본원에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들의 부재하에 적합하게 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원의 각각의 예에서, 용어 "포함하는", "로 본질적으로 이루어진" 및 "로 이루어진"은 다른 두 용어와 교체될 수 있다. 사용된 용어 및 표현은 제한이 아니라 기재의 측면에서 사용되고, 이러한 용어 및 표현의 사용에 있어서 도시되고 기재된 특징 또는 그의 일부의 임의의 증가물을 제외하려는 의도는 없으며, 청구된 발명의 범위 내에서 다양한 변형이 가능한 것으로 인식된다. 따라서, 본 발명이 바람직한 실시양태에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에 개시된 개념의 임의적인 특징, 변형 및 변동이 관련 기술분야의 기술자에 의해 재분류될 수 있고, 이러한 변형 및 변동이 상기 기재 및 첨부된 청구항에 의해 한정되는 본 발명의 범위 내에서 고려된다는 것을 이해해야 한다.

[0226] 또한, 본 발명의 특징 또는 측면이 마쿠시(Markush) 그룹 또는 대안적인 다른 그룹에 관하여 기재되는 경우, 관련 기술분야의 기술자는 본 발명이 또한 마쿠시 그룹 또는 다른 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 하위 그룹에 관하여 기재됨을 인식할 것이다.

[0227] 일부 실시양태에서, 서열 목록에 제시된 서열이 올리고뉴클레오타이드 또는 다른 핵산의 구조를 기재하는데 있어서 지칭될 수 있음을 이해해야 한다. 이러한 실시양태에서, 실제 올리고뉴클레오타이드 또는 다른 핵산은, 명시된 서열과 본질적으로 동일하거나 유사한 상보성을 유지하면서, 명시된 서열과 비교하여 1개 이상의 대안적인 뉴클레오타이드 (예를 들어, DNA 뉴클레오타이드의 RNA 대응물 또는 RNA 뉴클레오타이드의 DNA 대응물) 및/또는 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드 및/또는 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결 및/또는 1개 이상의 다른 변형을 가질 수 있다.

[0228] 본 발명의 기재하는 문맥에서 (특히 하기 청구항의 문맥에서) 단수 용어 및 유사한 지시대상의 사용은 본원에서 달리 지시되지 않거나 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는다면 단수 및 복수 둘 다를 포함하는 것으로 파악되어야 한다. 용어 "포함하는(comprising)", "갖는(having)", "포함하는(including)" 및 "함유하는(containing)"은 달리 언급되지 않는다면 개방형 용어로서 파악되어야 한다 (즉, "포함하나 이에 제한되지 않음"을 의미함). 본원에서 값의 범위의 기재는 단지 본원에서 달리 지시되지 않는다면 상기 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서 작용하기 위해 단지 의도되는 것이고, 각각의 별개의 값은 본원에 개별적으로 인용된 것과 같이 명세서에 포함된다. 본원에 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 지시되지 않거나 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는다면 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예시 또는 예시적인 표현 (예를 들어, "예컨대")의 사용은 단지 본 발명을 보다 잘 설명하기 위해 의도된 것이고, 달리 청구되지 않는다면 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 명세서의 어떠한 표현도 본 발명의 실시에서 필수적인 것으로 청구되지 않은 임의의 요소를 나타내는 것으로 파악되어서는 안된다.

[0229] 본 발명의 실시양태가 본원에 기재된다. 이들 실시양태의 변동은 상기 기재된 것을 읽은 후에 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 수 있다.

[0230] 본 발명자들은 숙련가들이 이러한 변동을 적절하게 이용할 것으로 예상하며, 본 발명자들은 본 발명이 본원에 구체적으로 기재된 것과 다르게 실시되는 것을 의도한다. 따라서, 본 발명자들은 적용가능한 법률에 의해 허용되는 바와 같이 본원에 첨부된 청구항에 인용된 대상의 모든 변형 및 증가물을 포함한다. 더욱이, 그의 모든 가능한 변동에서 상기 기재된 요소들의 임의의 조합은 본원에서 달리 지시되지 않거나 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는다면 본 발명에 포괄된다. 관련 기술분야의 기술자들은 일상적인 실험만으로도 본원에 기재된 본 발명의 구체적인 실시양태에 대한 여러 증가물을 인식할 것이다. 이러한 증가물은 하기 청구항에 포괄되는 것으로 의도된다.

추가 실시양태의 목록

1. 서열식별번호: 417-466, 575-580, 586-598 및 620-627 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함하는, GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오타이드.
2. 실시양태 1에 있어서, 서열식별번호: 385-416, 569-574, 581-585 및 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 센스 가닥을 추가로 포함하는 올리고뉴클레오타이드.
3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 안티센스 가닥이 서열식별번호: 417-466, 575-580, 586-598 및 620-627 중 어느 하나에 제시된 서열로 이루어지는 것인 올리고뉴클레오타이드.
4. 실시양태 2 또는 3에 있어서, 센스 가닥이 서열식별번호: 385-416, 569-574, 581-585 및 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열로 이루어지는 것인 올리고뉴클레오타이드.

5. 15 내지 30개 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하는, GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드이며, 여기서 안티센스 가닥은 서열식별번호: 599-608 중 어느 하나에 제시된 GYS2의 표적 서열에 대해 상보성인 영역을 갖고, 상보성 영역이 적어도 15개의 연속 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.
6. 실시양태 5에 있어서, 상보성 영역이 GYS2의 표적 서열에 대해 완전히 상보성인 올리고뉴클레오티드.
7. 실시양태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 안티센스 가닥이 19 내지 27개 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.
8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 안티센스 가닥이 21 내지 27개 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.
9. 실시양태 2 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥이 15 내지 40개 뉴클레오티드 길이이고, 센스 가닥이 안티센스 가닥과 듀플렉스 영역을 형성하는 것인 올리고뉴클레오티드.
10. 실시양태 9에 있어서, 센스 가닥이 19 내지 40개 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.
11. 실시양태 9 또는 10에 있어서, 듀플렉스 영역이 적어도 19개 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.
12. 실시양태 9 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 듀플렉스 영역이 적어도 21개 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.
13. 실시양태 5 내지 12 중 어느 하나에 있어서, GYS2에 대해 상보성인 영역이 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.
14. 실시양태 5 내지 13 중 어느 하나에 있어서, GYS2에 대해 상보성인 영역이 적어도 21개의 연속 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.
15. 실시양태 9 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥이 서열식별번호: 385-416, 569-574, 581-585 및 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 것인 올리고뉴클레오티드.
16. 실시양태 5 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 안티센스 가닥이 서열식별번호: 417-466, 575-580, 586-598 및 620-627 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하는 것인 올리고뉴클레오티드.
17. 실시양태 9 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥이 서열식별번호: 385-416, 569-574, 581-585 및 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열로 이루어지는 것인 올리고뉴클레오티드.
18. 실시양태 5 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 안티센스 가닥이 서열식별번호: 417-466, 575-580, 586-598 및 620-627 중 어느 하나에 제시된 서열로 이루어지는 것인 올리고뉴클레오티드.
19. 실시양태 9 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 센스 가닥이 그의 3'-말단에 S₁-L-S₂로 제시된 스템-루프를 포함하고, S₁이 S₂에 대해 상보성이고, L이 S₁과 S₂ 사이에 3 내지 5개 뉴클레오티드 길이의 루프를 형성하는 것인 올리고뉴클레오티드.
20. 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하는, GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드이며, 여기서 안티센스 가닥은 21 내지 27개 뉴클레오티드 길이이고, GYS2에 대해 상보성인 영역을 갖고, 센스 가닥은 그의 3'-말단에 S₁-L-S₂로 제시된 스템-루프를 포함하고, S₁은 S₂에 대해 상보성이고, L은 S₁과 S₂ 사이에 3 내지 5개 뉴클레오티드 길이의 루프를 형성하고, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 적어도 19개 뉴클레오티드 길이의 듀플렉스 구조를 형성하지만, 공유 연결되지 않은 것인 올리고뉴클레오티드.
21. 실시양태 20에 있어서, 상보성 영역이 GYS2 mRNA의 적어도 19개의 연속 뉴클레오티드에 대해 완전히 상보성인 올리고뉴클레오티드.
22. 실시양태 19 내지 21 중 어느 하나에 있어서, L이 테트라루프인 올리고뉴클레오티드.
23. 실시양태 19 내지 22 중 어느 하나에 있어서, L이 4개 뉴클레오티드 길이인 올리고뉴클레오티드.
24. 실시양태 19 내지 23 중 어느 하나에 있어서, L이 GAAA로 제시된 서열을 포함하는 것인

올리고뉴클레오타이드.

25. 실시양태 9 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 안티센스 가닥이 27개 뉴클레오타이드 길이이고, 센스 가닥이 25개 뉴클레오타이드 길이인 올리고뉴클레오타이드.
26. 실시양태 25에 있어서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥이 25개 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
27. 실시양태 20 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 2개 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥 상의 3'-오버행 서열을 추가로 포함하는 올리고뉴클레오타이드.
28. 실시양태 9 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 각각 21 내지 23개 범위의 뉴클레오타이드 길이인 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
29. 실시양태 28에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 19 내지 21개 범위의 뉴클레오타이드 길이인 듀플렉스 구조를 포함하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
30. 실시양태 28 또는 29에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 1개 이상의 뉴클레오타이드 길이의 3'-오버행 서열을 포함하고, 3'-오버행 서열이 안티센스 가닥, 센스 가닥, 또는 안티센스 가닥 및 센스 가닥 상에 존재하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
31. 실시양태 28 또는 29에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 2개 뉴클레오타이드 길이의 3'-오버행 서열을 포함하고, 3'-오버행 서열이 안티센스 가닥 상에 존재하고, 센스 가닥이 21개 뉴클레오타이드 길이이고, 안티센스 가닥이 23개 뉴클레오타이드 길이이며, 이에 따라 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 21개 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 형성하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
32. 실시양태 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 적어도 1개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
33. 실시양태 32에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드가 2'-변형을 포함하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
34. 실시양태 33에 있어서, 2'-변형이 2'-아미노에틸, 2'-플루오로, 2'-0-메틸, 2'-0-메톡시에틸, 및 2'-테옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산으로부터 선택된 변형인 올리고뉴클레오타이드.
35. 실시양태 32 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드가 변형되는 것인 올리고뉴클레오타이드.
36. 실시양태 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 적어도 1개의 변형된 뉴클레오타이드간 연결을 포함하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
37. 실시양태 36에 있어서, 적어도 1개의 변형된 뉴클레오타이드간 연결이 포스포포티오에이트 연결인 올리고뉴클레오타이드.
38. 실시양태 1 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소가 포스페이트 유사체를 포함하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
39. 실시양태 38에 있어서, 포스페이트 유사체가 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트, 또는 말로닐포스포네이트인 올리고뉴클레오타이드.
40. 실시양태 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드의 적어도 1개의 뉴클레오타이드가 1개 이상의 표적화 리간드에 접합되는 것인 올리고뉴클레오타이드.
41. 실시양태 40에 있어서, 각각의 표적화 리간드가 탄수화물, 아미노 당, 콜레스테롤, 폴리펩티드 또는 지질을 포함하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
42. 실시양태 41에 있어서, 각각의 표적화 리간드가 N-아세틸갈락토사민 (GalNAc) 모이어티를 포함하는 것인 올리고뉴클레오타이드.
43. 실시양태 42에 있어서, GalNAc 모이어티가 1가 GalNAc 모이어티, 2가 GalNAc 모이어티, 3가 GalNAc 모이어티, 또는 4가 GalNAc 모이어티인 올리고뉴클레오타이드.
44. 실시양태 19 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 스템-루프의 L의 4개 이하의 뉴클레오타이드 각각이 1가 GalNAc

모이어티에 접합되는 것인 올리고뉴클레오티드.

45. 실시양태 40에 있어서, 표적화 리간드가 압타머를 포함하는 것인 올리고뉴클레오티드.

46. 실시양태 1 내지 45 중 어느 하나의 올리고뉴클레오티드 및 부형제를 포함하는 조성물.

47. 실시양태 46의 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에게 올리고뉴클레오티드를 전달하는 방법.

48. 실시양태 46의 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 글리코겐 저장 질환의 하나 이상의 증상을 감소시키는 방법.

49. 실시양태 46의 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 간비대, 간 결절 형성, 간 독성, 간 섬유증, 간세포 증식, 간에서 지방산 침착, 간 과형성, 간세포 선종, 및/또는 간세포 암종을 감소시키거나 또는 예방하는 방법.

50. 실시양태 49에 있어서, AST, ALT 및 ALP로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 효소의 수준을 감소시키는 것인 방법.

51. 실시양태 49 또는 50에 있어서, 대상체가 글리코겐 저장 질환을 앓고 있는 것인 방법.

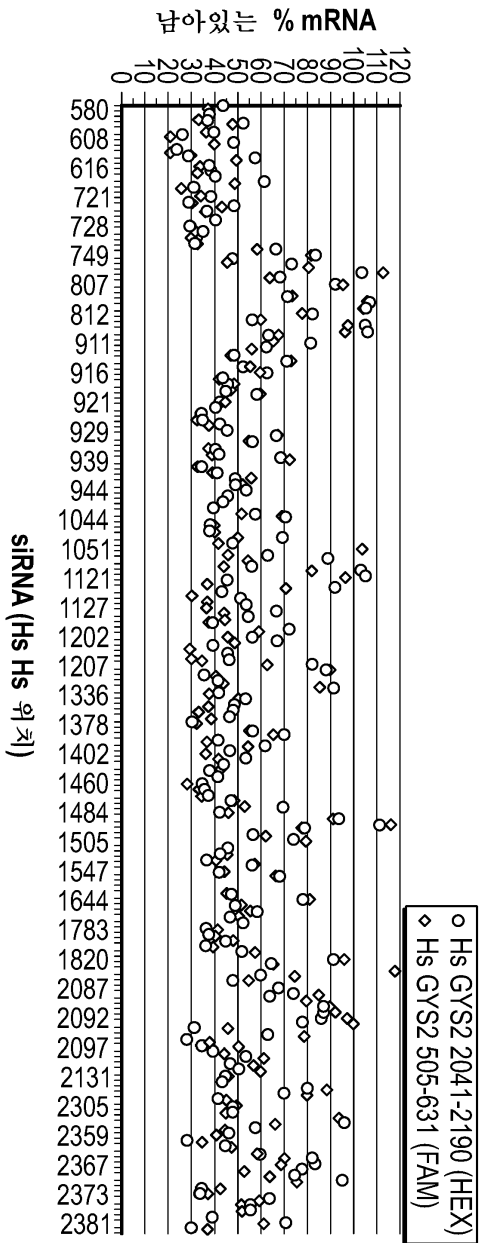
52. 실시양태 48 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 글리코겐 저장 질환이 GSDIa, GSDIII, GSDIV, GSDVI 및 GSDIX로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

53. 15 내지 50개 뉴클레오티드 길이의 센스 가닥 및 15 내지 30개 뉴클레오티드 길이의 안티센스 가닥을 포함하는, GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드이며, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥과 듀플렉스 영역을 형성하고, 센스 가닥은 서열식별번호: 385-416, 569-574, 581-585 및 612-619 중 어느 하나에 제시된 서열을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열식별번호: 417-466, 575-580, 586-598 및 620-627로부터 선택된 상보성 서열을 포함하는 것인 올리고뉴클레오티드.

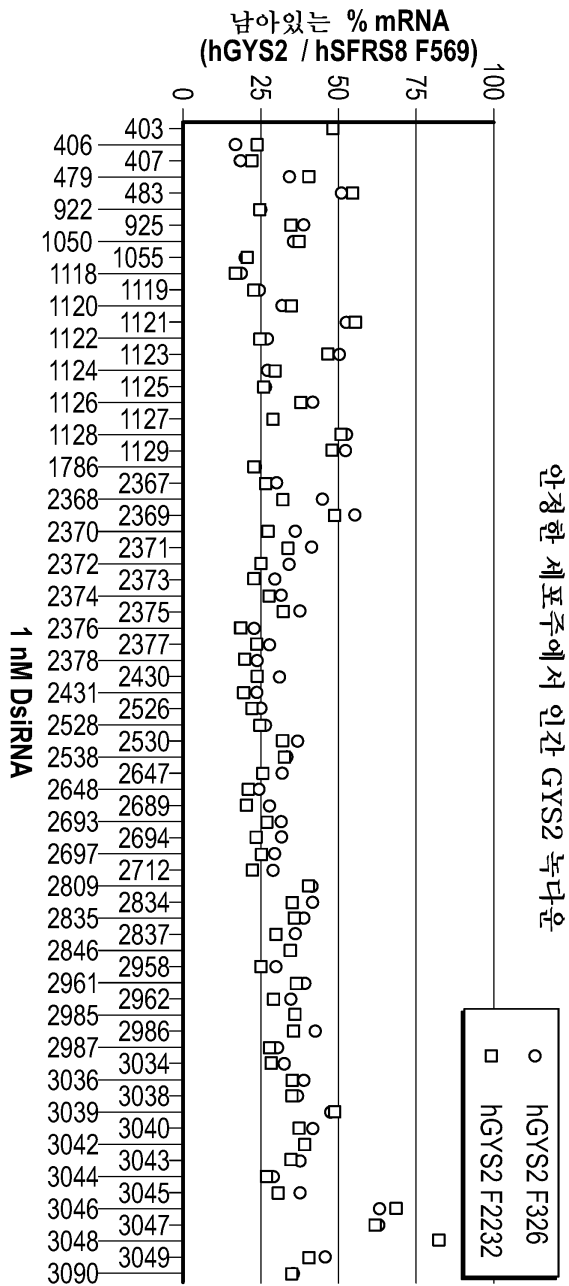
54. 표 4에 제시된 표의 열로부터 선택된 센스 및 안티센스 가닥의 쌍을 포함하는, GYS2의 발현을 감소시키기 위한 올리고뉴클레오티드.

도면

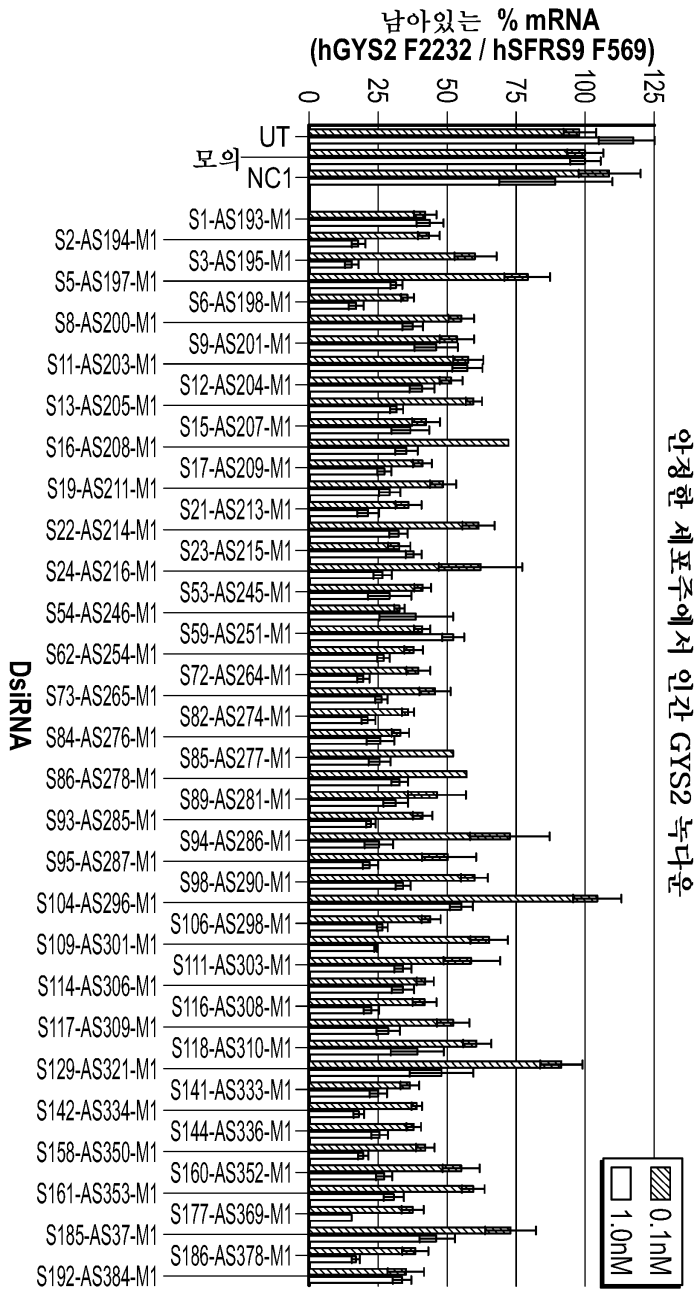
도면1a



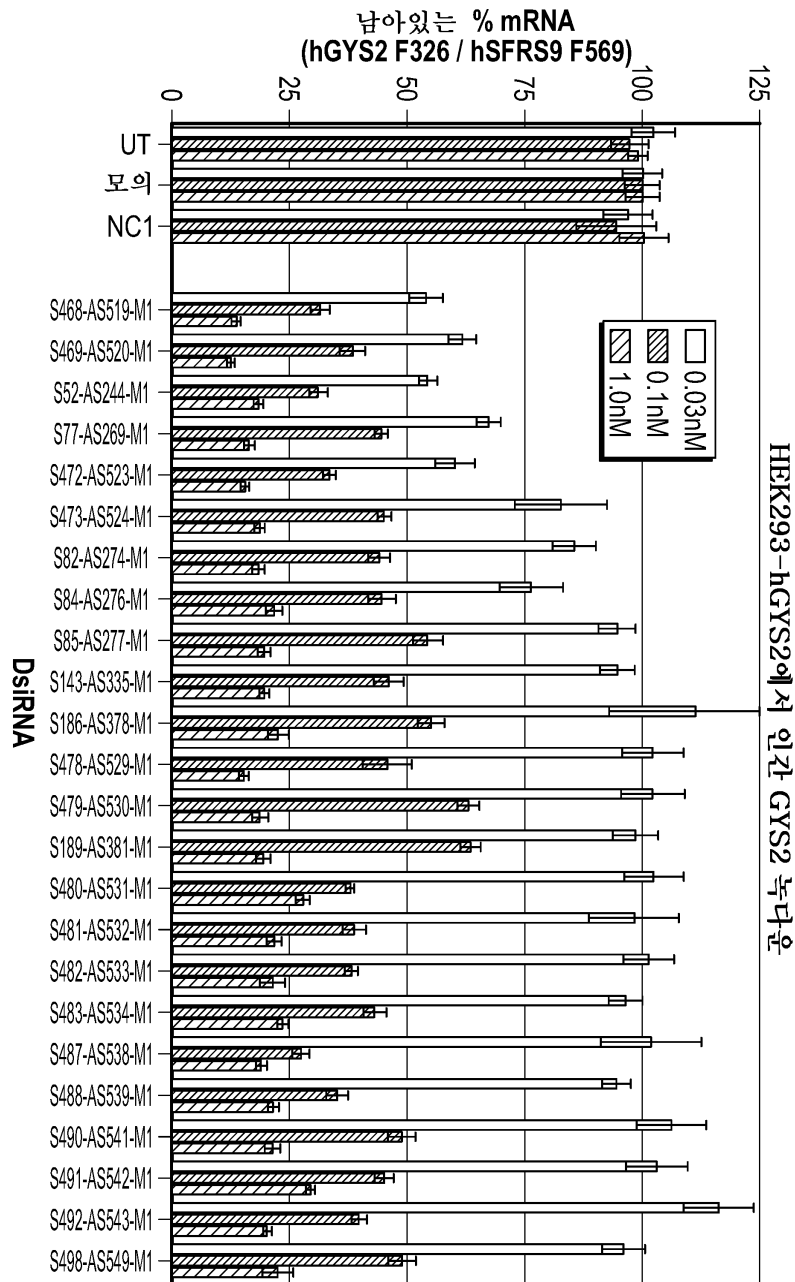
도면1b



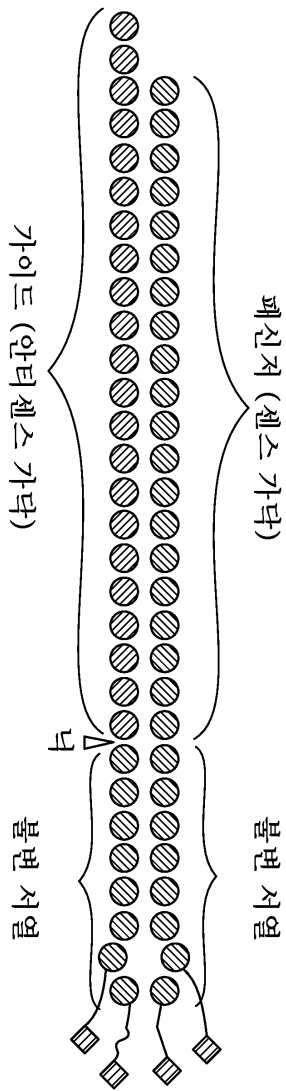
도면2a



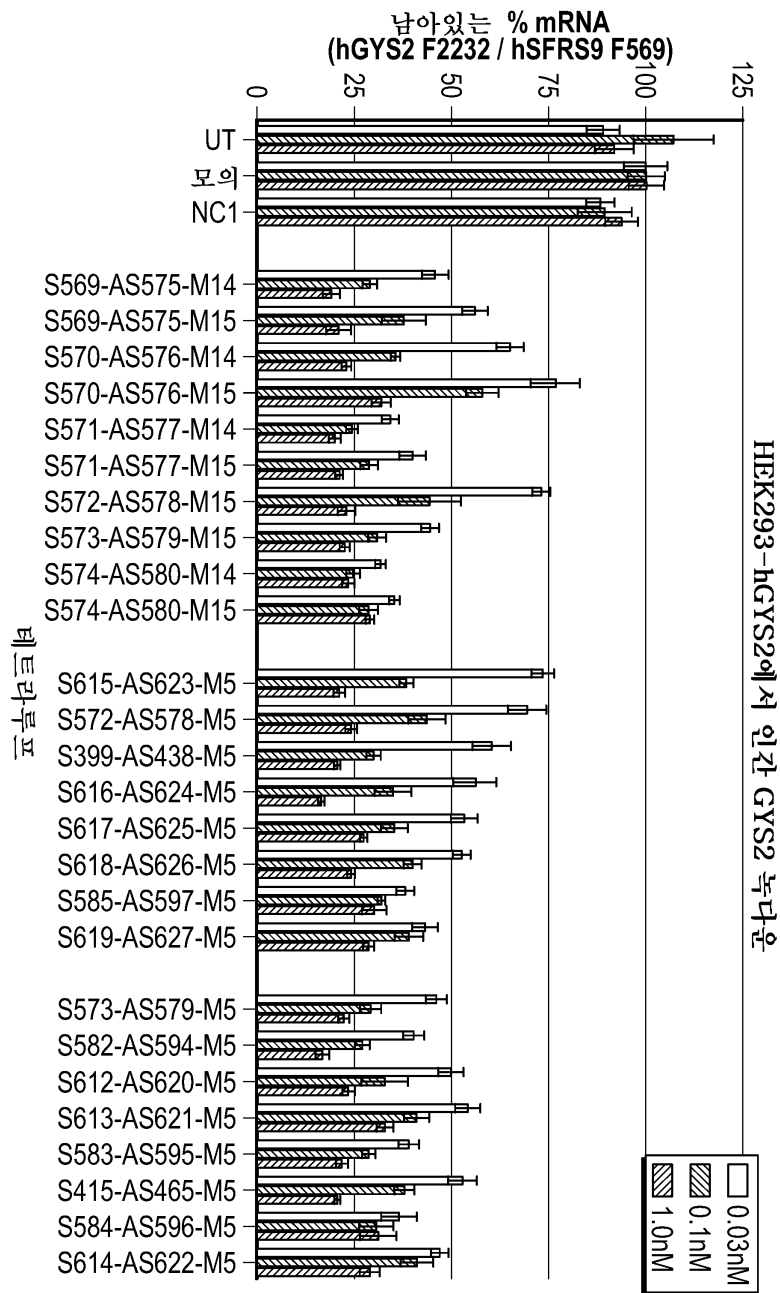
도면2b



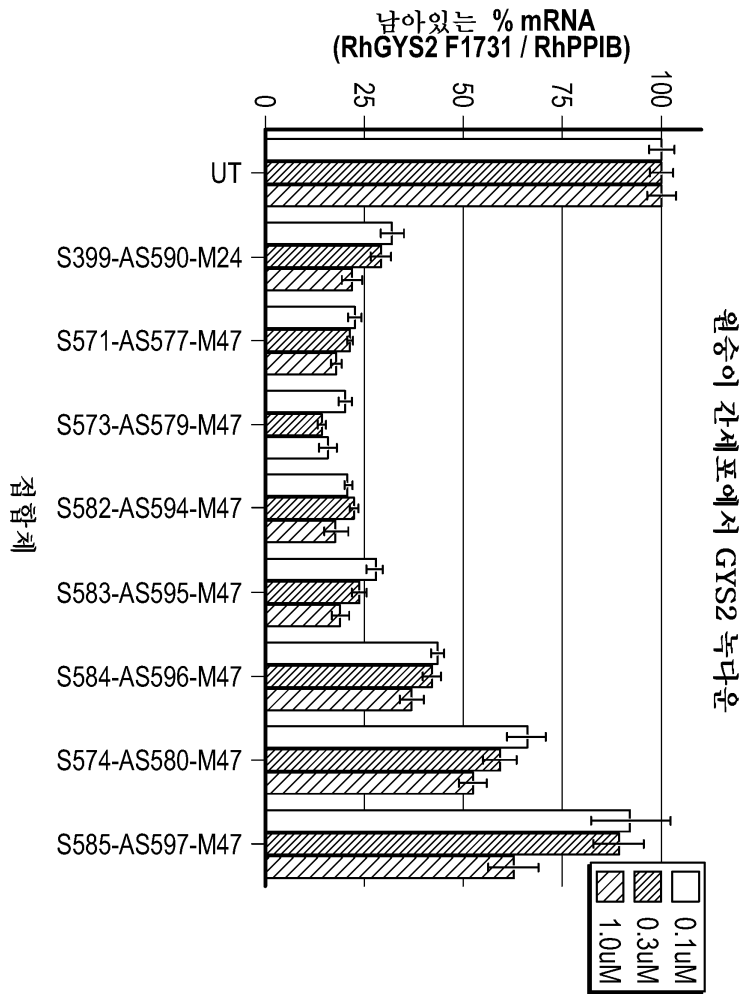
도면3



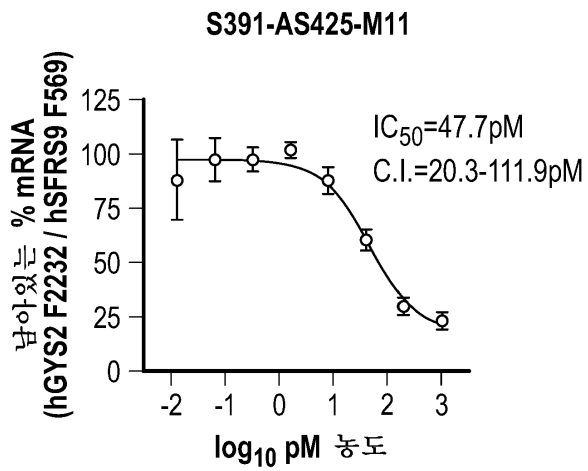
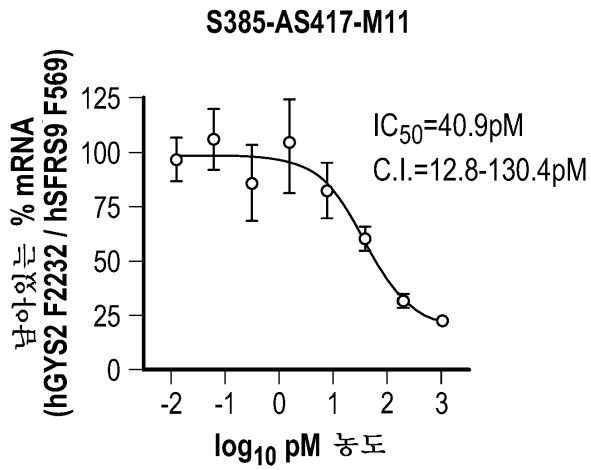
도면4



도면5

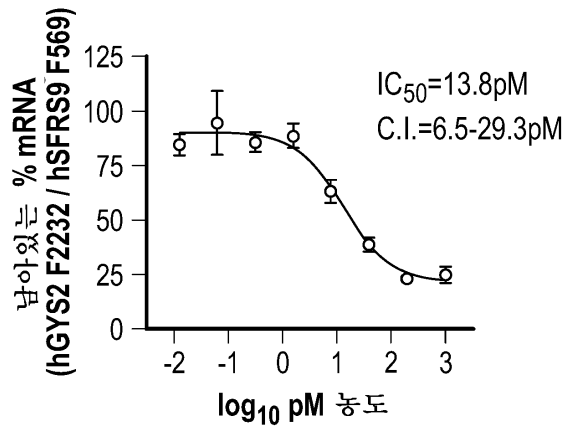


도면6aa

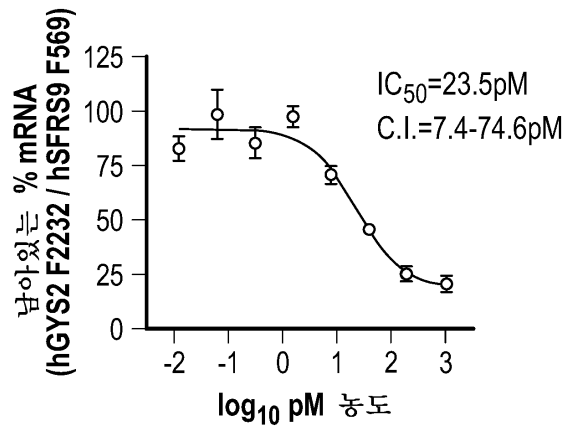


도면6ab

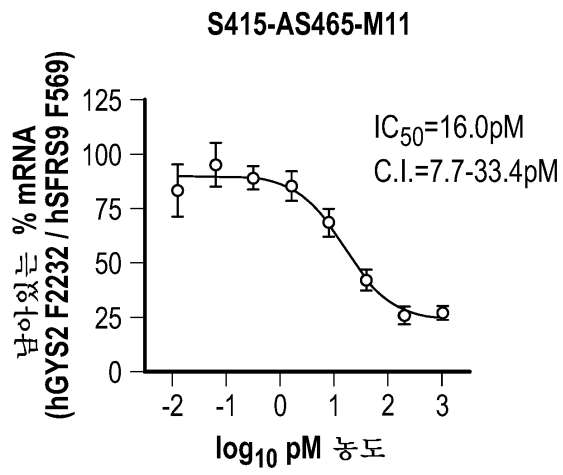
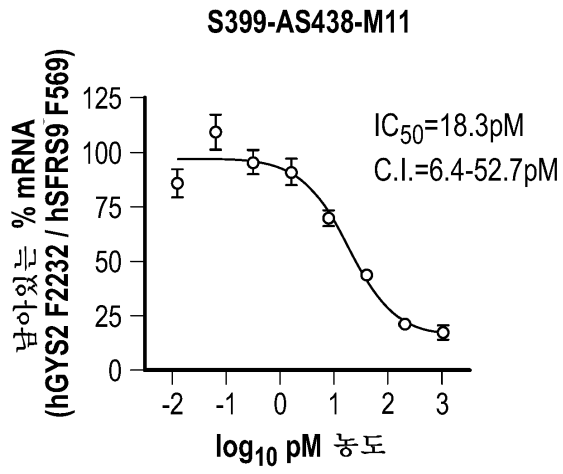
S393-AS429-M11



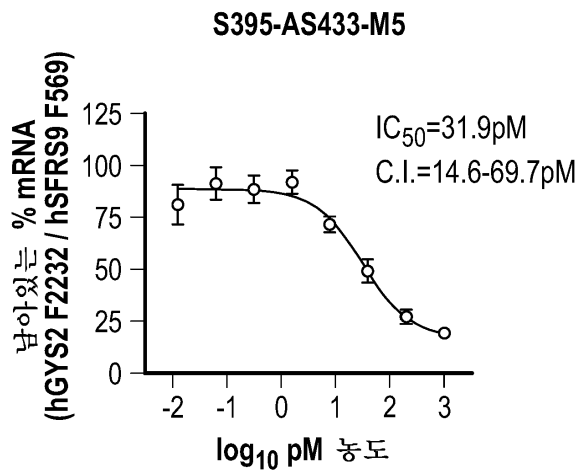
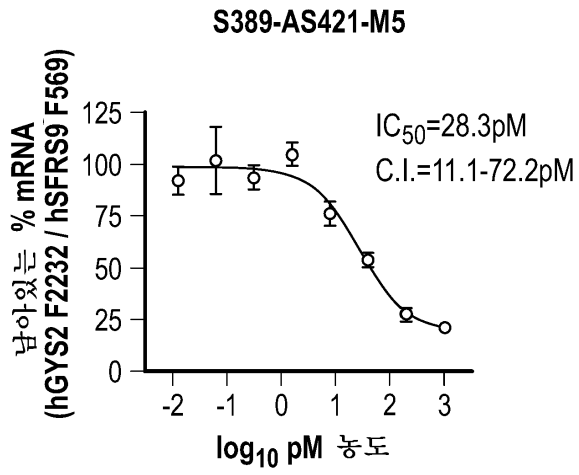
S397-AS436-M11



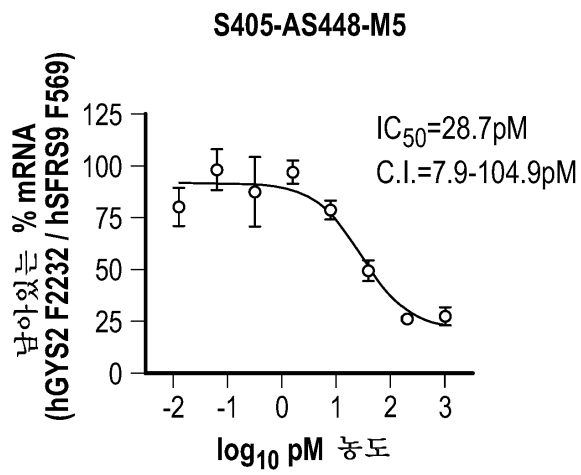
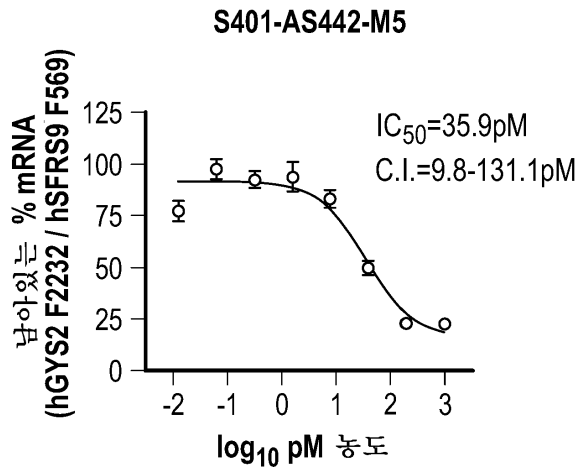
도면6ac



도면 6ba

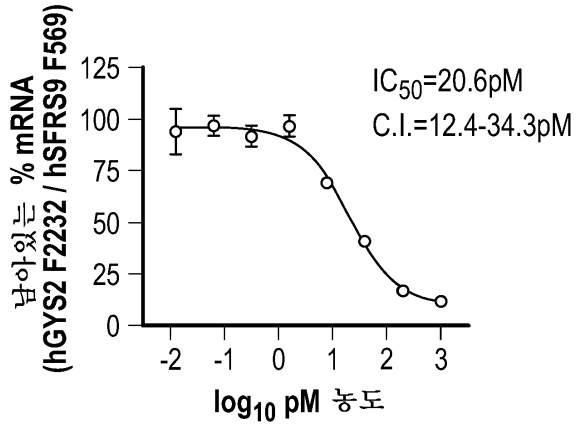


도면 6bb

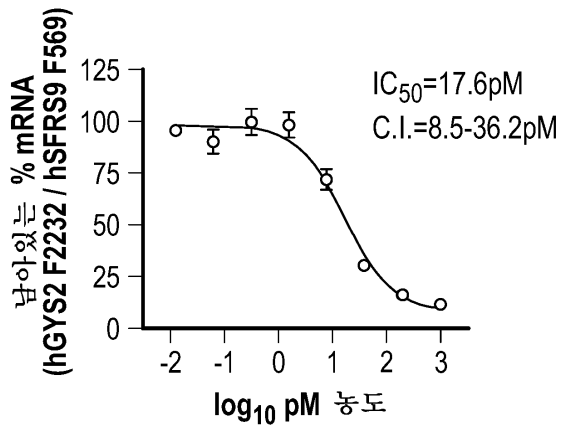


도면6bc

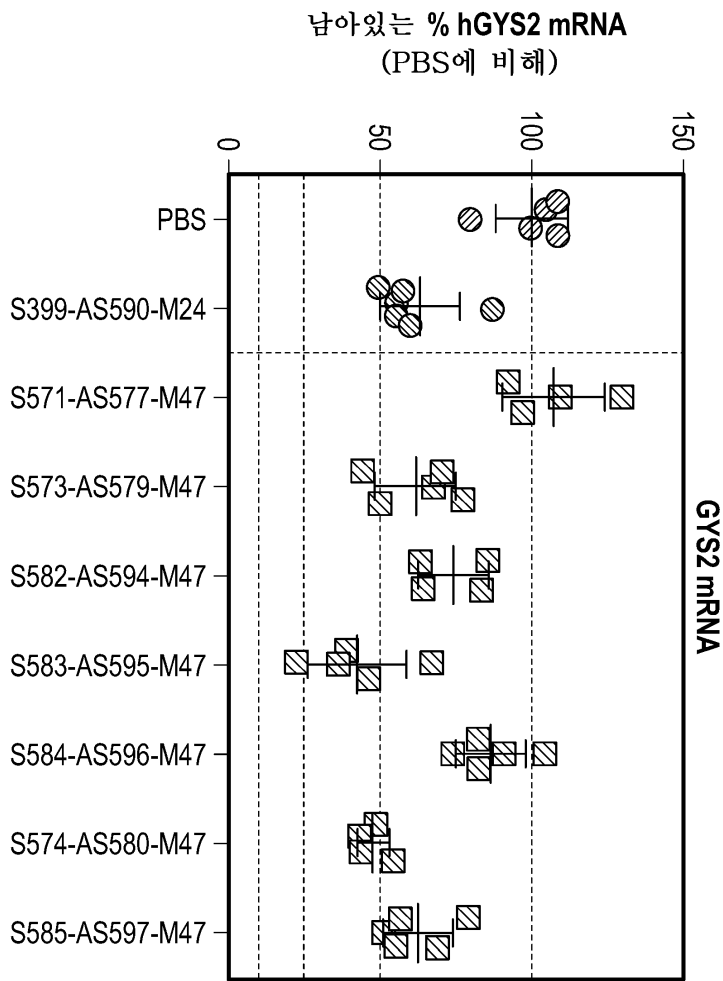
S413-AS461-M5



S413-AS461-M8



도면7



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Dicerna Pharmaceuticals, Inc.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING GYS2 EXPRESSION

<130> D0800.70014W000

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> 62/637,574

<151> 2018-03-02

<160> 627

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 25

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 1
 caggugcauu uuggaagaug gcuga 25
 <210> 2
 <211> 25
 <212>
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 2
 aggugcauuu uggaagaugg cugat 25
 <210> 3
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 3
 ggugcauuuu ggaagauggc ugata 25
 <210> 4
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 4
 gugcauuuug gaagauggcu gauag 25

 <210> 5
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 5
 ugcauuuugg aagauggcug auaga 25

<210> 6
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 6
 aaggaagucc uuauguggua cuutt 25
 <210> 7
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 7
 gaaguccuua ugugguacuu uuuga 25

 <210> 8
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 8
 aaguccuau gugguacuuu uugac 25
 <210> 9
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 9
 aguccuuug ugguacuuuu ugaca 25
 <210> 10
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 10

guccuuuaugu gguacuuuuu gacat	25
<210> 11	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 11	
ccuuuauuggg uacuuuuuga cauag	25
<210> 12	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 12	
guacuuuuug acauaggcua uucag	25
<210> 13	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 13	
cgagaagcca augauaugcu gauat	25
<210> 14	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 14	
gagaagccaa ugauaugcug auatt	25
<210> 15	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 15	
agaagccaau gauaugcuga uauuu	25
<210> 16	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 16	
gaagccaau auaugcuga uauuu	25
<210> 17	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 17	
agccaauaug auaugcuga uuuuu	25
<210> 18	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 18	
gccaauaug auaugcuga uuuuu	25
<210> 19	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 19	
ccaauaug auaugcuga uuuuu	25
<210> 20	
<211> 25	

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 20
 aaugauaugc ugauuuugg auctt 25
 <210> 21
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 21
 augauaugcu gauuuugga ucutt 25
 <210> 22
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 22
 ugauaugcug auuuuggau cuuta 25

 <210> 23
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 23
 auaugcugau auuuggaucu uuaac 25
 <210> 24
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 24
 augcugauau uuggaucuuu aactg 25
 <210> 25

<211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 25
 ucuuuuacug ccugguucuu aaaag 25

<210> 26
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 26
 cuuuuacugc cugguucuu aaaga 25

<210> 27
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 27
 uuuaacugcc ugguucuuaa aagag 25

<210> 28
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 28
 uuaacugccu gguucuuaaa agagg 25

<210> 29
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 29

uaacugccug guucuaaaa gaggt 25

<210> 30

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 30

uugcccauu ccaugaaugg caggc 25

<210> 31

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 31

ugcccaauuc caugaauggc aggct 25

<210> 32

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 32

gcccuuucc augauggca ggctg 25

<210> 33

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 33

cccauuucca ugauggcag gcugg 25

<210> 34

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 34
 ccaauuccau gaauggcagg cugga 25

<210> 35
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 35
 caauuccaug aauggcaggc ugga 25

<210> 36
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 36
 aaauccauga auggcaggcu ggaat 25

<210> 37
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 37
 auuccaugaa uggcaggcug gaatt 25

<210> 38
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 38
 uuccaugaau ggcaggcugg aautg 25

<210> 39
 <211> 25
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 39
 uccaugaaug gcaggcugga auugg 25
 <210> 40
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 40
 ggaaacuucc uauugccaca auatt 25

 <210> 41
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 41
 gguaucucug ugcagcaau auuga 25
 <210> 42
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 42
 guaucucugu gcagcaaua uugat 25
 <210> 43
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 43
 uaucucugug cagcaauau ugatt 25

 <210> 44

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 44
 aucucugugc agcaaaauuu gautt 25
 <210> 45
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 45
 ucucugugca gcaaaauuug auutc 25
 <210> 46
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 46
 cucugugcag caaaauuuga uuuct 25

 <210> 47
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 47
 ucugugcagc aaauauugau uucta 25
 <210> 48
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 48
 cugugcagca aaauugauu ucuac 25

<210> 49
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 49
 ugugcagcaa auauugauuu cuaca 25

<210> 50
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 50
 gugcagcaaaa uauugauuuc uacaa 25

<210> 51
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 51
 ugcagcaaa auugauuucu acaac 25

<210> 52
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 52
 gcagcaaaau uugauuucua caacc 25

<210> 53
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 53	
cagcaaaauu ugauuucuaac aacca	25
<210> 54	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 54	
agcaaaauuu gauuucuaca accat	25
<210> 55	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 55	
gcaaaauaug auuucuaca ccatc	25
<210> 56	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 56	
auauugauuu cuacaaccau cuuga	25
<210> 57	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 57	
uugauuucua caaccaucuu gauaa	25
<210> 58	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 58
 gauuucuaca accaucuuga uaagt 25

<210> 59
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 59
 auuucuacaa ccaucuugau aagtt 25

<210> 60
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 60
 uucuacaacc aucuugauaa guuta 25

<210> 61
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 61
 cuacaaccu cuugauaagu uuaac 25

<210> 62
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 62
 uacaaccauc uugauaaguu uaaca 25

<210> 63
 <211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 63
 acaaccaucu ugauaaguuu aacat 25
 <210> 64
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 64
 caaccaucuu gauaaguuuu acatt 25

 <210> 65
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 65
 aaccaucuug auaaguuuuaa cautg 25
 <210> 66
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 66
 accaucuuga uaaguuuuac auuga 25
 <210> 67
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 67
 ccaucuugau aaguuuuaca uugac 25

<210> 68
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 68
 caucuugaua aguuuaacau ugaca 25
 <210> 69
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 69
 aucuugauaa guuuuacauu gacaa 25
 <210> 70
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 70
 guucaccacg guuucugaaa uaaca 25

 <210> 71
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 71
 caccacgguu ucugaaaaua cagca 25
 <210> 72
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 72

ccacgguuuc ugaauaaca gcaat 25

<210> 73

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 73

cacgguuucu gaaauaacag caata 25

<210> 74

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 74

cgguucuga auaacagca auaga 25

<210> 75

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 75

gguucugaa auaacagcaa uagaa 25

<210> 76

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 76

guucugaaa uaacagcaau agaag 25

<210> 77

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 77
 cugaaaauaac agcaauagaa gcuga 25
 <210> 78
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 78
 aagagaaagc cugauguagu uactc 25
 <210> 79
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 79
 agagaaagcc ugauguaguu acucc 25
 <210> 80
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 80
 ggcuugaaug uuaagaaauu uucag 25
 <210> 81
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 81
 gcuugaaugu uaagaaauuu ucagc 25
 <210> 82
 <211> 25
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 82
 cuugaauguu aagaaauuuu cagca 25

<210> 83
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 83
 uugaauguua agaaauuuuc agcag 25

<210> 84
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 84
 ugaauguuaa gaaauuuuca gcagt 25

<210> 85
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 85
 gaauguuaag aaauuuucag cagtg 25

<210> 86
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 86
 auguuaagaa auuuucagca gugca 25

<210> 87

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 87
 agaaaauuuc agcagugcau gagtt 25
 <210> 88
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 88
 agcagugcau gaguucaaa aucta 25

 <210> 89
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 89
 agauuuuguu cgaggucauu ucuat 25
 <210> 90
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 90
 guucgagguc auuucuaugg ucatc 25
 <210> 91
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 91

uucgagguca uuucuauggu cauct	25
<210> 92	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 92	
ucgaggucau uuucuauggu auctc	25
<210> 93	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 93	
cgaggucauu ucuaugguca ucucg	25
<210> 94	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 94	
gaggucauuu cuauggucau cucga	25
<210> 95	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 95	
aggucauuuc uauggucauc ucgac	25
<210> 96	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 96
 ggucuuuuu auggucaucu cgact 25
 <210> 97
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 97
 gucauuuua uggucaucuc gactt 25

 <210> 98
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 98
 ugaaaagacu uuguuccuuu ucatt 25
 <210> 99
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 99
 gaaaagacuu uguuccuuuu cautg 25
 <210> 100
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 100
 aaagacuuug uuccuuuuca uuget 25

 <210> 101
 <211> 25

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 101
 cugaggauc auaaaaguga cauca 25
 <210> 102
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 102
 gaggaugcau aaaagugaca ucaca 25
 <210> 103
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 103
 uuuuucauaa ugccugccaa gacaa 25

 <210> 104
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 104
 ucauuaugcc ugccaagaca aaaua 25
 <210> 105
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 105
 cauuugccu gccaagacaa auaat 25
 <210> 106

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 106
 auuauGCCUG ccaagacaaa uaatt 25

<210> 107
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 107
 auGCCUGCCA agacaaaUAA uuUCA 25

<210> 108
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 108
 aauuuCAACG uggaaacCCU gaaAG 25

<210> 109
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 109
 auuUCAACGU ggaaacCCUG aaAG 25

<210> 110
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 110

uuucaacgug gaaaccuga aagga	25
<210> 111	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 111	
uucaacgugg aaaccugaa aggac	25
<210> 112	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 112	
ucaacgugga aaccugaaa ggaca	25
<210> 113	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 113	
uugcacauc ugugaaggaa aagtt	25
<210> 114	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 114	
ugcacaucu gugaaggaaa agutt	25
<210> 115	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	

<400> 115
gcacauucug ugaaggaaaa guutg 25

<210> 116
<211> 25
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 116
auucugugaa ggaaaaguuu ggaaa 25
<210> 117
<211> 25
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 117
gugaaggaaa aguuuggaaa aaaac 25
<210> 118
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 118
gaaaaaaaaacu cuaugaugca uuatt 25
<210> 119
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 119
aaaaaaaaacuc uaugaugcau uauta 25
<210> 120
<211> 25
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 120
 aaaaaacucu augaugcauu auuaa 25
 <210> 121
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 121
 aaaaacucua ugaugcauuu uuaag 25

 <210> 122
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 122
 uuauuaagag gagaaauucc ugacc 25
 <210> 123
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 123
 uauuaagagg agaaauuccu gacct 25
 <210> 124
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 124
 auuaagagga gaaauuccug acctg 25

 <210> 125

<211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 125
 uuaagaggag aaauuccuga ccuga 25
 <210> 126
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 126
 uaagaggaga aaauccugac cugaa 25
 <210> 127
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 127
 aagaggagaa auuccugacc ugaac 25

 <210> 128
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 128
 cgagaugauc uaacaauuau gaaaa 25
 <210> 129
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 129
 agaugaucua acaauuuga aaaga 25

<210> 130
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 130
 gaugaucuaa caauaugaa aagag 25

<210> 131
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 131
 augaucuaac aauaugaaa agagc 25

<210> 132
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 132
 acauuuuga aaagaccu cuutt 25

<210> 133
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 133
 gaaaagagcc aucuuucaa cucag 25

<210> 134
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 134	
cccauccuca gcaccauuag acgga	25
<210> 135	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 135	
ccauccucag caccauuaga cggat	25
<210> 136	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 136	
cauccucagc accauuagac ggatt	25
<210> 137	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 137	
auccucagca ccuuuagacg gautg	25
<210> 138	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 138	
uccucagcac cauuagacgg auugg	25
<210> 139	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 139
 cccauggacu augaagaguu uguta 25

<210> 140
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 140
 ccauggacua ugaagaguuu guuag 25

<210> 141
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 141
 cuuggaguau uucaucaua cuatg 25

<210> 142
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 142
 uggaguauuu ccacauacu augaa 25

<210> 143
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 143
 ggaguauuuc caucauacua ugaac 25

<210> 144
 <211> 25

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 144
 gaguauuucc aucauacuau gaacc 25
 <210> 145
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 145
 uauuuccauc auacuaugaa ccctg 25

 <210> 146
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 146
 auacuccagc ugaaugcacu gugat 25
 <210> 147
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 147
 ggcagauuu accagcaugc cagac 25
 <210> 148
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 148
 gcagauuuu ccagcaugcc agaca 25

<210> 149
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 149
 cagauauuac cagcaugcca gacac 25
 <210> 150
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 150
 agauauuacc agcaugccag acacc 25
 <210> 151
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 151
 gauauuacca gcaugccaga cacct 25

 <210> 152
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 152
 auauuaccag caugccagac acctg 25
 <210> 153
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 153

uauuaccagc augccagaca ccuga	25
<210> 154	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 154	
auuaccagca ugccagacac cugac	25
<210> 155	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 155	
uuaccagcau gccagacacc ugaca	25
<210> 156	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 156	
uaccagcaug ccagacaccu gacat	25
<210> 157	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 157	
accagcaugc cagacaccug acatt	25
<210> 158	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 158
 ccagcaugcc agacaccuga cauta 25
 <210> 159
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 159
 cagcaugcca gacaccugac auuaa 25
 <210> 160
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 160
 agcaugccag acaccugaca uuaag 25

 <210> 161
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 161
 gcaugccaga caccugacau uaagc 25
 <210> 162
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 162
 ugccagacac cugacauuaa gcaga 25
 <210> 163
 <211> 25
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 163
 ccugacauua agcagagcuu uucca 25

<210> 164
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 164
 aagcagagcu uuuccagaua aautc 25

<210> 165
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 165
 gcagagcuuu uccagauaaa uucca 25

<210> 166
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 166
 ccagauaaa uccaugugga acuaa 25

<210> 167
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 167
 cagauaaaau ccauguggaa cuaac 25

<210> 168

<211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 168
 uccucaguac caccuucucc uucag 25
 <210> 169
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 169
 ccucaguacc accuucuccu ucagg 25

 <210> 170
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 170
 gaaagggauc gguuaaaauu caagt 25
 <210> 171
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 171
 agggaucggu uaaauaucaa gucac 25
 <210> 172
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 172

aucgguuaaa uaucaaguca ccatt	25
<210> 173	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 173	
gguuaaaauu caagucacca uuutc	25
<210> 174	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 174	
guuaaaauac aagucaccau uuuca	25
<210> 175	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 175	
aaauaucaag ucaccuuuu cactg	25
<210> 176	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 176	
aagaaaaagc ugcaugguga auata	25
<210> 177	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 177
 agaaaaagcu gcauggugaa uauaa 25
 <210> 178
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 178
 aaaaagcugc auggugaaua uaaga 25

 <210> 179
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 179
 aaaagcugca uggugaauau aagaa 25
 <210> 180
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 180
 aagcugcaug gugaauuaa gaact 25
 <210> 181
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 181
 gcugcauggu gaauuaaaga acuga 25

 <210> 182
 <211> 25

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 182
 cugcauggug aaauaaagaa cugaa 25
 <210> 183
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 183
 gcauggugaa uauaagaacu gaatt 25
 <210> 184
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 184
 cauggugaau auaagaacug aautc 25

 <210> 185
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 185
 auggugaaua uaagaacuga auuct 25
 <210> 186
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 186
 uggugaauau aagaacugaa uucta 25
 <210> 187

<211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 187
 ggugaaauua agaacugaau ucuac 25

<210> 188
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 188
 gugaauuaa gaacugaau cuaca 25

<210> 189
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 189
 aaauaaaga cugaauucua caugt 25

<210> 190
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 190
 auauaagaac ugaauucua augtg 25

<210> 191
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 191

auaagaacug aaucuacau gugct	25
<210> 192	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 192	
aagaacugaa uucuacaugu gcugc	25
<210> 193	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 193	
ucagccaucu uccaaaaugc accuggc	27
<210> 194	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 194	
aucagccauc uucaaaaug caccugg	27
<210> 195	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 195	
uauagccau cuucaaaaau gcaccug	27
<210> 196	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	

<400> 196
cuaucagcca ucuuccaaaa ugcaccu 27

<210> 197
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 197
ucuauagcc aucuuccaaa augcacc 27

<210> 198
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 198
aaaaguacca cauaaggacu uccuucu 27

<210> 199
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 199
ucaaaaagua ccacauaagg acuuccu 27

<210> 200
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 200
gucaaaaagu accacauaag gacuucc 27

<210> 201
<211> 27
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 201
 ugucaaaaag uaccacauaa ggacuuc 27
 <210> 202
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 202
 augucaaaaa guaccacaua aggacuu 27

 <210> 203
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 203
 cuaugucaaa aaguaccaca uaaggac 27
 <210> 204
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 204
 cugaauagcc uaugucaaaa aguacca 27
 <210> 205
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 205
 auaucagcau aucauuggcu ucucggu 27

 <210> 206

<211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 206
 aaauaucagca uaucuauuggc uucucgg 27
 <210> 207
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 207
 aaauaucagc auaucuauuggc cuucucg 27
 <210> 208
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 208
 caaaauaucag cauaucuaug gcuucuc 27

 <210> 209
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 209
 uccaauauc agcauaucau uggcuuc 27
 <210> 210
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 210
 auccaauau cagcauauca uggcuu 27

<210> 211
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 211
 gaucCAAua ucagcauac auuggcu 27

<210> 212
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 212
 aagaucAAA uaucagcau ucauugg 27

<210> 213
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 213
 aaagaucAA auaucagcau aucauug 27

<210> 214
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 214
 uaaagaucAA aaauaucagca uaucauu 27

<210> 215
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 215	
guuaaagauc caaauaucag cauauca	27
<210> 216	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 216	
caguuaaaga uccaaauauc agcauau	27
<210> 217	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 217	
cuuuuaagaa ccaggcaguu aaagauc	27
<210> 218	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 218	
ucuuuaaaga accaggcagu uaaagau	27
<210> 219	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 219	
cucuuuaag aaccaggcag uuaaaga	27
<210> 220	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 220
 ccucuuuuua gaaccaggca guuaaag 27

<210> 221
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 221
 accucuuuuu agaaccaggc aguuaaa 27
 <210> 222
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 222
 gccugccauu cauggaaauug ggcaacg 27
 <210> 223
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 223
 agccugccau ucauggaaau gggcaac 27
 <210> 224
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 224
 cagccugcca uucauggaaau ugggcaa 27
 <210> 225
 <211> 27

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 225
 ccagccugcc auucauggaa uugggca 27
 <210> 226
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 226
 uccagccugc caucaugga auugggc 27

 <210> 227
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 227
 uuccagccug ccauucaugg aauggg 27
 <210> 228
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 228
 auuccagccu gccauucaug gaauugg 27
 <210> 229
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 229
 aauccagcc ugccauucau ggaauug 27

<210> 230
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 230
 caauuccagc cugccauca uggaau 27
 <210> 231
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 231
 ccaauuccag ccugccauuc auggaau 27
 <210> 232
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 232
 aaauugugg caauaggaag uuuccug 27

 <210> 233
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 233
 ucaauuuug cugcacagag auaccuc 27
 <210> 234
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 234

aucaauuuu gcugcacaga gauaccu	27
<210> 235	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 235	
aaucauuuu ugcugcacag agauacc	27
<210> 236	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 236	
aaaauuuuu ugcugcaca gagauac	27
<210> 237	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 237	
gaaaauuuu uuugcugcac agagaua	27
<210> 238	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 238	
agaaaauuu auuugcugca cagagau	27
<210> 239	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 239
 uagaaaauca uuuuugcugc acagaga 27
 <210> 240
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 240
 guagaaaauca auuuugcug cacagag 27
 <210> 241
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 241
 uguagaaauc aaauuuugcu gcacaga 27
 <210> 242
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 242
 uuguagaaa caauuuugc ugcacag 27
 <210> 243
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 243
 guuguagaaa ucaauuuugcugcaca 27
 <210> 244
 <211> 27
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 244
 gguuguagaa aucauuuuu gcugcac 27

<210> 245
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 245
 ugguguuga aaucuuuuu ugcugca 27

<210> 246
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 246
 augguuguag aaucuuuuu ugcugc 27

<210> 247
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 247
 gaugguugua gaaucuuuu uuugcug 27

<210> 248
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 248
 ucaagauggu uguaguuuu aaauuuu 27

<210> 249

<211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 249
 uuaucaagau gguuguagaa aucaaua 27
 <210> 250
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 250
 acuuaucaag augguuguag aaaucaa 27

 <210> 251
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 251
 aacuuaucaa gaugguugua gaaauca 27
 <210> 252
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 252
 uaaacuuauc aagaugguug uagaaau 27
 <210> 253
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 253

guuaaacuua ucaagauggu uguagaa 27

<210> 254
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 254

uguuaaacuu aucaagaugg uguuga 27

<210> 255
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 255

auguuaaacu uaucaagaug guuguag 27

<210> 256
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 256

aauguuaaac uuaucaagau gguugua 27

<210> 257
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 257

caauguuaaa cuuaucaaga ugguugu 27

<210> 258
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 258
 ucaauguuaa acuuaucaag augguug 27
 <210> 259
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 259
 gucaauguua aacuuauca gaugguu 27

 <210> 260
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 260
 ugucaauguu aaacuuauca agauggu 27
 <210> 261
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 261
 uugucaaugu uaaacuuauc aagaugg 27
 <210> 262
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 262
 uguuauuua gaaaccgugg ugaacac 27

 <210> 263
 <211> 27

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 263
 ugcuguuuuu ucagaaaccg uggugaa 27
 <210> 264
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 264
 auugcuguua uuucagaaac cguggug 27
 <210> 265
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 265
 uauugcuguu auuucagaaa ccguggu 27

 <210> 266
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 266
 ucuaaugcug uuauucaga aaccgug 27
 <210> 267
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 267
 uucuaaugcu guauuucag aaaccgu 27
 <210> 268

<211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 268
 cuucuauugc uguuauuua gaaaccg 27

<210> 269
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 269
 ucagcuucua uugcuguuau uucagaa 27

<210> 270
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 270
 gaguaacuac aucaggcuu cucuua 27

<210> 271
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 271
 ggaguaacua caucaggcuu ucucuuc 27

<210> 272
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 272

cugaaaauu cuuaacauuc aagccgu 27

<210> 273

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 273

gcugaaaau ucuaacauu caagccg 27

<210> 274

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 274

ugcugaaaau uucuuaacau ucaagcc 27

<210> 275

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 275

cugcugaaaa uuucuuaaca uucaagc 27

<210> 276

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 276

acugcugaaa auucuuaac auucaag 27

<210> 277

<211> 27

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 277
cacugcugaa aauuucuuaa cauucuaa 27

<210> 278
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 278
ugcacugcug aaaaauuucu aacauuc 27
<210> 279
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 279
aacucaugca cugcugaaaa uuucuaa 27
<210> 280
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 280
uagauuuuga aacucaugca cugcuga 27

<210> 281
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 281
auagaaauga ccucgaacaa aaucuug 27
<210> 282
<211> 27
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 282
 gaugaccaua gaaaugaccu cgaacaa 27
 <210> 283
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 283
 agaugaccau agaaaugacc ucgaaca 27

 <210> 284
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 284
 gagaugacca uagaaaugac cucgaac 27
 <210> 285
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 285
 cgagaugacc auagaaauga ccucgaa 27
 <210> 286
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 286
 ucgagaugac cauagaaaug accucga 27

 <210> 287

<211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 287
 gucgagauga ccuagaaa gaccucg 27
 <210> 288
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 288
 agucgagaug accauagaaa ugaccuc 27
 <210> 289
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 289
 aagucgagau gaccuagaaa augaccu 27

 <210> 290
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 290
 aaugaaaagg aacaaagucu uuucaag 27
 <210> 291
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 291
 caaugaaaag gaacaaaguc uuuucaa 27

<210> 292
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 292
 agcaaugaaa aggaacaaag uuuuuc 27

<210> 293
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 293
 ugaugucacu uuuaugcauc cucagca 27

<210> 294
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 294
 ugugauguca cuuuuugca uccucag 27

<210> 295
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 295
 uuugucuuggc aggcauaaug aaaaaca 27

<210> 296
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 296
uuuuuugucu uggcaggcau aaugaaa 27
<210> 297
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 297
auuuuuuguc uggcaggca uaaugaa 27
<210> 298
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 298
aauuuuuugu cuggcaggc auaauga 27
<210> 299
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 299
ugaaauuuuu ugucuuggca ggcauaa 27
<210> 300
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 300
cuuucagggg uuccacguug aaauuau 27
<210> 301
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 301
 ccuuucaggg uuuccacguu gaaaaua 27

<210> 302
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 302
 uccuuucagg guuuccacgu ugaaaau 27

<210> 303
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 303
 guccuuucag gguuuccacg uugaaaau 27

<210> 304
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 304
 uguccuuuca ggguuuccac guugaaa 27

<210> 305
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 305
 aacuuuuccu ucacagaaug ugcaaca 27

<210> 306
 <211> 27

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 306
 aaacuuuucc uucacagaau gugcaac 27
 <210> 307
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 307
 caaacuuuuc cuucacagaa ugugcaa 27

 <210> 308
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 308
 uuuccaaacu uuuccuucac agaaugu 27
 <210> 309
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 309
 guuuuuuucc aaacuuuucc uucacag 27
 <210> 310
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 310
 aauaaugcau cauagaguuu uuuucca 27

<210> 311
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 311
 uaaauaugca ucauagaguu uuuuucc 27
 <210> 312
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 312
 uuaauaugc aucauagagu uuuuuuc 27
 <210> 313
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 313
 cuuaauaug caucauagag uuuuuuu 27

 <210> 314
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 314
 ggucaggaau uucuccucu auaaauug 27
 <210> 315
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 315

aggucagga uuucuccucu uaauaau	27
<210> 316	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 316	
caggucagga auuucuccuc uuaaaua	27
<210> 317	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 317	
ucaggucagg aaauucuccu cuaaaua	27
<210> 318	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 318	
uucaggucag gaauuuccuc ucuaaua	27
<210> 319	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 319	
guucagguca ggaauuucuc cucuaaa	27
<210> 320	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 320
 uuuucauaau uguuagauca ucucgau 27
 <210> 321
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 321
 uuuuucaua auuguuagau caucugc 27
 <210> 322
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 322
 cucuuuucan aauuguuaga ucaucuc 27
 <210> 323
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 323
 gcucuuuucan aaauuguuag aucaucu 27
 <210> 324
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 324
 aaaagauggc uuuuucaua auuguua 27
 <210> 325
 <211> 27
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 325
 cugaguugaa aagauggcuc uuuucau 27

<210> 326
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 326
 uccgucuaau ggugcugagg auggggu 27

<210> 327
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 327
 auccgucuaa uggugcugag gaugggg 27

<210> 328
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 328
 aauccgucua auggugcuga ggauggg 27

<210> 329
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 329
 caauccgucu aauggugcug aggaugg 27

<210> 330

<211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 330
 ccaauccguc uaauggugcu gaggaug 27
 <210> 331
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 331
 uaacaaacuc uucauagucc augggua 27

 <210> 332
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 332
 cuaacaaacu cuucauaguc caugggu 27
 <210> 333
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 333
 cauaguauga uggaaauacu ccaagau 27
 <210> 334
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 334

uucauaguau gauggaaaau cuccaag	27
<210> 335	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 335	
guucauagua ugauggaaaau acuccaa	27
<210> 336	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 336	
gguucauagu augauggaaa uacucca	27
<210> 337	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 337	
caggguucau aguaugaugg aaauacu	27
<210> 338	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 338	
aucacagugc auucagcugg aguauaa	27
<210> 339	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 339
 gucuggcaug cugguaauau cugccua 27
 <210> 340
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 340
 ugucuggcau gcugguaaua ucugccu 27

 <210> 341
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 341
 gugucuggca ugcugguaau aucugcc 27
 <210> 342
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 342
 ggugucuggc augcugguaa uaucugc 27
 <210> 343
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 343
 aggugucugg caugcuggua auaucug 27

 <210> 344
 <211> 27

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 344
 caggugucug gcaugcuggu aaauacu 27
 <210> 345
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 345
 ucaggugucu ggcaugcugg uaauauc 27
 <210> 346
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 346
 gucagguguc uggcaugcug guaaauau 27

 <210> 347
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 347
 ugucaggugu cuggcaugcu gguaaua 27
 <210> 348
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 348
 augucaggug ucuggcaugc ugguaau 27
 <210> 349

<211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 349
 aaugucaggu gucuggcaug cugguaa 27

<210> 350
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 350
 uaaugucagg ugucuggcau gcuggua 27

<210> 351
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 351
 uuaaugucag gugucuggca ugcuggu 27

<210> 352
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 352
 cuuaauguca ggugucuggc augcugg 27

<210> 353
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 353

gcuuaauguc aggugucugg caugcug	27
<210> 354	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 354	
ucugcuuaau gucagguguc uggcaug	27
<210> 355	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 355	
uggaaaagcu cugcuuaaug ucaggug	27
<210> 356	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 356	
gaauuuaucu ggaaaagcuc ugcuuaa	27
<210> 357	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 357	
uggaauuuau cuggaaaagc ucugcuu	27
<210> 358	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	

<400> 358
uuaguuccac auggaauuuu ucuggaa 27

<210> 359
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 359
guuaguucca cauggaauuu aucugga 27

<210> 360
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 360
cugaaggaga aggugguacu gaggaag 27

<210> 361
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 361
ccugaaggag aaggugguac ugaggaa 27

<210> 362
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 362
acuugauuuu uaaccgaucc cuucag 27

<210> 363
<211> 27
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 363
 gugacuugau auuuuaccga uccuuu 27
 <210> 364
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 364
 aauggugacu ugauuuuuuua ccgaucc 27

 <210> 365
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 365
 gaaaauuggug acuugauuuu uaaccga 27
 <210> 366
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 366
 ugaaaauuggu gacuugauuu uuaaccg 27
 <210> 367
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 367
 cagugaaaau ggugacuuga uuuuuu 27

 <210> 368

<211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 368
 uauauucacc augcagcuuu uucuucc 27
 <210> 369
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 369
 uuauauucac caugcagcuu uuucuuc 27
 <210> 370
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 370
 ucuuauuuuc accaugcagc uuuuuuc 27

 <210> 371
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 371
 uucuuaauuu caccaugcag cuuuuuc 27
 <210> 372
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 372
 aguucuuaa uucaccaugc agcuuuu 27

<210> 373
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 373
 ucaguucuua uauucaccau gcagcuu 27

<210> 374
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 374
 uucaguucuu auauucacca ugcagcu 27

<210> 375
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 375
 aaucaguuc uuauauucac caugcag 27

<210> 376
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 376
 gaauucaguu cuuauuuca ccaugca 27

<210> 377
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 377
 agaaauucagu ucuuauauuc accaug 27

<210> 378
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 378
 uagaauucag uucuuaauu caccaug 27

<210> 379
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 379
 guagaauuca guucuuaau ucaccau 27

<210> 380
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 380
 uguagaauuc aguucuuaau uucacca 27

<210> 381
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 381
 acauguagaa uucaguucuu auauuca 27

<210> 382
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 382
 cacauguaga auucaguucu uauauuc 27

<210> 383
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 383
 agcacaugua gaauucaguu cuuauau 27

<210> 384
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 384
 gcagcacaug uagaauucag uucuuau 27

<210> 385
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 385
 aggugcauu uggaagaugg gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 386
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 386
 aggugcauu uggaagaugg cagccgaaag gcugc 35

<210> 387
 <211> 36

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 387
 ggugcauuuu ggaagauggc gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 388
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 388
 ggugcauuuu ggaagauggg cagccgaaa ggcugc 35

 <210> 389
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 389
 aaggaagucc uuauguggua gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 390
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 390
 aaggaagucc uuauguggug cagccgaaa ggcugc 35
 <210> 391
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 391
 augauaugcu gauauuugga gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 392
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 392
 augauaugcu gauauuuggg cagccgaaag gcugc 35
 <210> 393
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 393
 agcaaaauuu gauuucuaca gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 394
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 394
 agcaaaauuu gauuucuacg cagccgaaag gcugc 35

 <210> 395
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 395
 ccacgguuuc ugaaauaaca gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 396
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 396

ccacgguuuc ugaauaacg cagccgaaag gcugc	35
<210> 397	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 397	
cuugaauguu aagaaauuu gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 398	
<211> 35	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 398	
cuugaauguu aagaaauuug cagccgaaag gcugc	35
<210> 399	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 399	
ugaauguuaa gaaauuuca gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 400	
<211> 35	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 400	
ugaauguuaa gaaauuucg cagccgaaag gcugc	35
<210> 401	
<211> 36	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 401
 cgaggucuu ucuaugguca gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 402
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 402
 cgaggucuu ucuauggucg cagccgaaag gcugc 35
 <210> 403
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 403
 auucugugaa ggaaaaguuu gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 404
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 404
 auucugugaa ggaaaaguug cagccgaaag gcugc 35
 <210> 405
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 405
 cuuggaguau uuccaucuaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 406
 <211> 35
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 406
 cuuggaguau uucaucaug cagccgaaag gcugc 35

<210> 407
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 407
 uggaguauuu ccacauacu gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 408
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 408
 uggaguauuu ccacauacg cagccgaaag gcugc 35

<210> 409
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 409
 gaguauuucc aucauacuau gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 410
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 410
 gaguauuucc aucaucuag cagccgaaag gcugc 35

<210> 411

<211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 411
 ccagcaugcc agacaccuga gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 412
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 412
 ccagcaugcc agacaccugg cagccgaaag gcugc 35

 <210> 413
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 413
 agaaaaagcu gcauggugaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 414
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 414
 agaaaaagcu gcauggugag cagccgaaag gcugc 35
 <210> 415
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 415

uggugaaau aagaacugaa gcagccgaaa ggcugc	36
<210> 416	
<211> 35	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 416	
uggugaaau aagaacugag cagccgaaag gcugc	35
<210> 417	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 417	
ccaucucca aaaugcaccu gg	22
<210> 418	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 418	
caucuucca aaugcaccug g	21
<210> 419	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 419	
gccaucuucc aaaaugcacc ug	22
<210> 420	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 420
 ccaucuucca aaaugcaccu g 21
 <210> 421
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 421
 uaccacauaa ggacuuccu cu 22

 <210> 422
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 422
 uaccacauaa ggacuucctu cu 22
 <210> 423
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 423
 accacauaag gacuucctuc u 21
 <210> 424
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 424
 accacauaag gacuuccuuc u 21

 <210> 425
 <211> 22

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 425
 uccaaauauc agcauaucau ug 22
 <210> 426
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 426
 uccaaauauc agcauatcau ug 22
 <210> 427
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 427
 ccaaaaucau gcuaatcauu g 21

 <210> 428
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 428
 ccaaaaucau gcuaaucauu g 21
 <210> 429
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 429
 uguagaauc aaauuuugcu gc 22
 <210> 430

<211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 430
 uguagaaauc aatautgcu gc 22

<210> 431
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 431
 gtagaaauc atautgcug c 21

<210> 432
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 432
 guagaaauc auuuugcug c 21

<210> 433
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 433
 uguuuuuca gaaaccgugg ug 22

<210> 434
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 434

gtuauuucag aaaccguggu g	21
<210> 435	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 435	
guuauuucag aaaccguggu g	21
<210> 436	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 436	
aaaauuucu aacaucaag cc	22
<210> 437	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 437	
aaaauuucu acaucaagc c	21
<210> 438	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 438	
ugaaaauuc uaaacauca ag	22
<210> 439	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	

<400> 439	
ugaaaauuuc uuaacatuca ag	22
<210> 440	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 440	
gaaaauuucu uaacatucaa g	21
<210> 441	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 441	
gaaaauuucu uaacauuca g	21
<210> 442	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 442	
ugaccuaga aaugaccug aa	22
<210> 443	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 443	
ugaccuaga aatgaccug aa	22
<210> 444	
<211> 21	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 444
 gaccuauagaa atgaccucga a 21
 <210> 445
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 445
 gaccuauagaa augaccucga a 21

 <210> 446
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 446
 aaacuuuucc uucacagaau gu 22
 <210> 447
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 447
 aacuuuuccu ucacagaau g u 21
 <210> 448
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 448
 uaugauggaa auacuccaag au 22

 <210> 449

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 449
 atgauggaaa uacuccaaga u 21
 <210> 450
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 450
 augauggaaa uacuccaaga u 21
 <210> 451
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 451
 aguaugaugg aaauacucca ag 22

 <210> 452
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 452
 aguaugaugg aaauactcca ag 22
 <210> 453
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 453
 gtaugaugga aaauactccaa g 21

<210> 454
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 454
 guaugaugga aauacuccaa g 21

<210> 455
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 455
 auaguaugau ggaaauacuc ca 22

<210> 456
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 456
 ataguaugau ggaaauactc ca 22

<210> 457
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 457
 uaguaugaug gaaauactcc a 21

<210> 458
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 458	
uaguaugaug gaaauacucc a	21
<210> 459	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 459	
ucaggugucu ggcaugcugg ua	22
<210> 460	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 460	
caggugucug gcaugcuggu a	21
<210> 461	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 461	
uucaccaugc agcuuuuucu uc	22
<210> 462	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 462	
utcaccaugc agcuutucu uc	22
<210> 463	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 463
 ucaccaugca gcuutucuu c 21

<210> 464
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 464
 ucaccaugca gcuuuuucuu c 21

<210> 465
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 465
 uucaguucuu auauucacca ug 22

<210> 466
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 466
 ucaguucua uauucacau g 21

<210> 467
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 467
 ggaggcaucu auacugugau ucaga 25

<210> 468
 <211> 25

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 468
 ggcaucuaua cugugauuca gacaa 25
 <210> 469
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 469
 gcaucuauac ugugauucag acaaa 25

 <210> 470
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 470
 guccauauuu ugagcauauu augaa 25
 <210> 471
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 471
 auauuuugag cauauauga agact 25
 <210> 472
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 472
 acggcuugaa uguuaagaaa uuutc 25

<210> 473
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 473
 cggcuugaau guuaagaaau uuuca 25
 <210> 474
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 474
 aauguuaaga aauuucagc agugc 25
 <210> 475
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 475
 uguuaagaaa uuucagcag ugcac 25
 <210> 476
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 476
 guuaagaaau uuucagcagu gcatg 25
 <210> 477
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 477

ugcaugguga auauaagaac ugaat	25
<210> 478	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 478	
ugaauauaag aacugaauc uacat	25
<210> 479	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 479	
gaauauaaga acugaauc acatg	25
<210> 480	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 480	
caaaguaaga cuaauuuuu aaaat	25
<210> 481	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 481	
aaaguaagac uaauuuuuu aaata	25
<210> 482	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 482
 agaaaugag ugaaugacaa uuutg 25
 <210> 483
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 483
 aaaugagug aaugacaauu uugta 25
 <210> 484
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 484
 auugagugaa ugacaauuuu guaat 25
 <210> 485
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 485
 aaugacaauu uuguaauuuu ggata 25
 <210> 486
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 486
 aaguguuuuu aaaaugguga auuta 25
 <210> 487
 <211> 25
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 487
 aguguuuuua aaauggugaa uuuaa 25

<210> 488
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 488
 cuuacucugu uuauuuuuuaa augat 25

<210> 489
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 489
 cucuguuuau uuuaaauga ucatc 25

<210> 490
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 490
 ucuguuuuuu uuuaaaugau cauca 25

<210> 491
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 491
 guuuuuuuu aaaugaucau cauaa 25

<210> 492

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 492
 aucaucauaa uccuuugcuu acuat 25
 <210> 493
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 493
 gugcacuacc uacauuuuuu aaata 25

 <210> 494
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 494
 gcuagguuuu uacugauuau uuuca 25
 <210> 495
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 495
 cuagguuuuu acugauuau uucacat 25
 <210> 496
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 496

agguuuuuac ugauuuuuu cautt	25
<210> 497	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 497	
cugauuuuuu ucuuuuuua caugc	25
<210> 498	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 498	
auggacauuu augucacuuu ugaaa	25
<210> 499	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 499	
gacuuuuuug ucacuuuuga aauct	25
<210> 500	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 500	
acauiuuaugu cacuuuugaa aucta	25
<210> 501	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 501
 uagaaugau guuguaauua augca 25
 <210> 502
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 502
 agaauugaug uuguaauuaa ugcaa 25

 <210> 503
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 503
 gaaugaugu uguauuaau gcaag 25
 <210> 504
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 504
 accaucuac ugaacauuu uucta 25
 <210> 505
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 505
 caucuacug uaacauuuuu cuatt 25

 <210> 506
 <211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 506
 ucuuacugua acauuuuucu auugt 25
 <210> 507
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 507
 cuuacuguaa cauuuuucua uugtt 25
 <210> 508
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 508
 uuacuguaac auuuuucua ugtt 25

 <210> 509
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 509
 acuguaacau uuucuaaug uuuaa 25
 <210> 510
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 510
 cuguaacauu uuucuaauugu uuuaa 25
 <210> 511

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 511
 uguaacauuu uucuuuuuu uaaat 25

<210> 512
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 512
 guaacauuuu ucuaauuuuu aaata 25

<210> 513
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 513
 uaacauuuuu cuauuuuuu aauag 25

<210> 514
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 514
 aacauuuuuu uauuuuuuu auaga 25

<210> 515
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 515

acaauuuucu auuguuuaaa uagaa	25
<210> 516	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 516	
cauuuuucua uuguuuuaau agaaa	25
<210> 517	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 517	
gucaaucuuc auagaugaua acutg	25
<210> 518	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 518	
ucugaaucac aguauagaug ccuccaa	27
<210> 519	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 519	
uugucugaau cacaguauag augccuc	27
<210> 520	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	

<400> 520
uuugucugaa ucacaguaua gaugccu 27

<210> 521
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 521
uucauuuuu gcucaaaaaua uggaccu 27
<210> 522
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 522
agucuucaua uuaugcucaa aaauagg 27
<210> 523
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 523
gaaaauuucu uaacauuca gcccguu 27
<210> 524
<211> 27
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 524
ugaaaauuuc uuaacauuca agccguu 27
<210> 525
<211> 27
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 525
 gcacugcuga aaauuucuua acauuca 27
 <210> 526
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 526
 augcacugcu gaaaauuucu uaacauu 27

 <210> 527
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 527
 caugcacugc ugaaaauuuc uuaacau 27
 <210> 528
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 528
 auucaguucu uauauucacc augcagc 27
 <210> 529
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 529
 auguagaauu caguucuau auucacc 27

 <210> 530

<211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 530
 cauguagaau ucaguucuua uauucac 27
 <210> 531
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 531
 auuuuaaaua auuagucuua cuuugcu 27
 <210> 532
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 532
 uauuuuaaau aauuagucuu acuuugc 27

 <210> 533
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 533
 caaaaauuguc auucacucua uuucuc 27
 <210> 534
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 534
 uacaaaauug ucauucacuc aauuucu 27

<210> 535
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 535
 auuacaaaau ugucauucac ucaauuu 27

<210> 536
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 536
 uauccuaaa uacaaaauug ucauuca 27

<210> 537
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 537
 uaaaucacc auuuuaaaa cacuuuu 27

<210> 538
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 538
 uaaaauucac cauuuuuaaaa acacuuu 27

<210> 539
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 539
 aucauuuuuu aaauaacaga gaaagag 27
 <210> 540
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 540
 gaugaucuu uaaaauuuuu cagagua 27
 <210> 541
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 541
 ugaugaucu uaaaauuuuu acagagu 27

 <210> 542
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 542
 uuaugaugu cauuuuuuuu uaaacag 27
 <210> 543
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 543
 auaguaagca aaggauuau augauca 27
 <210> 544
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 549
 uuucaaaagu gacauaaaug uccauua 27
 <210> 550
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 550
 agauuucaaa agugacauaa augucca 27

 <210> 551
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 551
 uagauuucaa aagugacaua aaugucc 27
 <210> 552
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 552
 ugcauuuuuu acaacaucaa uucuaga 27
 <210> 553
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 553
 uugcauuuuu uacaacauca auucuag 27

<210> 554
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 554
 cuugcauuaa uuacaacauc aaucua 27
 <210> 555
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 555
 uagaaaaaug uuacaguaag auggugg 27
 <210> 556
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 556
 aaauagaaaa uguuacagua agauggu 27

 <210> 557
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 557
 acaauagaaa aauguuacag uaagaug 27
 <210> 558
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 558

aacaauagaa aaauguuaca guaagau	27
<210> 559	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 559	
aaacaauaga aaaauguuac aguaaga	27
<210> 560	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 560	
uuaaacaaua gaaaaauguu acaguaa	27
<210> 561	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 561	
uuuaaacaau agaaaaaugu uacagua	27
<210> 562	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 562	
auuaaacaau uagaaaaaug uuacagu	27
<210> 563	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 563
 uauuuuaaca auagaaaau guuacag 27
 <210> 564
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 564
 cuauuuuac aaugaaaaa uguuaca 27
 <210> 565
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 565
 ucuauuuuaa caauagaaaa auguuac 27
 <210> 566
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 566
 uucuauuuua acaauagaaa aauguua 27
 <210> 567
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 567
 uuucuauuuu aacaauagaa aaauguu 27
 <210> 568
 <211> 27
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 568
 caaguuauca ucuaugaaga uugacca 27

<210> 569
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 569
 ggcaucuaua cugugauuca gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 570
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 570
 gcaucuauac ugugauucag gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 571
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 571
 gcagcaaua uugauuucua gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 572
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 572
 cugaaauaac agcaauagaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 573

<211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 573
 acggcuugaa uguuaagaaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 574
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 574
 aguguuuuua aaauggugaa gcagccgaaa ggcugc 36

 <210> 575
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 575
 ugaaucacag uauagaugcc gg 22
 <210> 576
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 576
 cugaaucaca guauagaugc gg 22
 <210> 577
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 577

uagaaaaucaa uuuugcugc gg 22

<210> 578
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 578

uucuauugcu guuuuucag gg 22

<210> 579
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 579

uuucuuuaca uucaagccgu gg 22

<210> 580
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 580

uucaccuuu uaaaaacacu gg 22

<210> 581
 <211> 35
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 581

gaauguuaag aaauuucag cagccgaaag gcugc 35

<210> 582
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 582
 ugcaugaguu ucaaaaucua gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 583
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 583
 ucgagaugau cuaacaauua gcagccgaaa ggcugc 36

 <210> 584
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 584
 agacuaauua uuuuuuuuaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 585
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 585
 agaauugaug uuguauuaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 586
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 586
 uaaaauucu aacauucaag gg 22

 <210> 587
 <211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 587
 aaaauuuuuua acauucaagg g 21
 <210> 588
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 588
 uucaccaugc agcuuuuuu g 22
 <210> 589
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 589
 ucaccaugca gcuuuuuucug g 21

 <210> 590
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 590
 ugaaaauuuc uuaacauuca gg 22
 <210> 591
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 591
 uucaguucuu auauucacca gg 22
 <210> 592

<211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 592
 aaaaauucuu aacaucaag gg 22

<210> 593
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 593
 ugaaaauuc uaaacauucg g 21

<210> 594
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 594
 uagauuuuga aacucaugca gg 22

<210> 595
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 595
 uaaauuuag aucaucugca gg 22

<210> 596
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 596

<211> 37
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400>
 > 602
 ttgttcgagg tcatttctat ggtcatctcg actttga 37
 <210> 603
 <211> 56
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 603
 tgcacattct gtgaaggaaa agtttgaaa aaaactctat gatgcattat taagag 56
 <210> 604
 <211> 43
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 604
 aagctgcatg gtgaatataa gaactgaatt ctacatgtgc tgc 43
 <210> 605
 <211> 47
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 605
 gtggaagaaa ttgagtgaat gacaattttg taatttagga taagatc 47
 <210> 606
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 606
 tttctcttac tctgtttatt tttaaagat catcataat 39
 <210> 607
 <211> 44
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 607
tagctaggtt tttactgatt attttcattt ttcacatgca tcag 44

<210> 608
<211> 37
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 608
tcttactgta acatttttct attgtttaa tagaaag 37

<210> 609
<211> 3132
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<

400> 609
agatactgac agggcagata ccgtcctcac aatacctgcc cagaaagacg agaaagagga 60
ggaagaattc ctcttccac caggaattct gtgggaagca cataagattt catgctacta 120
gtttattccc aagagaagct accaaagcct gtaactcta ccaactctaa cttttgtgcc 180
tgtaagtctt ctctcctgg gattacaact aattgaaaca ggaattcaaa ggagtctcgg 240
aggactgtaa gaagaatgct tccagggcca tcctctctcg taacatccct gggtaggctt 300
ccccagtggg aagtcgaaga acttctctgt gaggagtac tgctctttga agttgcttgg 360
gaagtgacca ataaagtgg aggcattctat actgtgattc agacaaaggc caaaacaaca 420

gcagatgaat ggggagagaa ctatctctg ataggtccat atttgagca taatatgaag 480
actcaggtgg aacagtgtga acctgtaaat gatgctgtca gaagagcagt ggacgcaatg 540
aataagcatg gctgccaggt gcattttgga agatggctga tagaaggaag tccttatgtg 600
gtactttttg acataggcta ttcagcttgg aatctggaca ggtggaaggg tgacctctgg 660
gaagcatgca gtgtcggcat tccttatcat gaccgagaag ccaatgatat gctgatattt 720
ggatctttaa ctgcttggtt cttaaagag gtgacagatc atgcagatgg taaatatgtc 780
gttgcccaat tccatgaatg gcagctgga atggactga tcctttctcg agccaggaaa 840

cttctattg ccacaatatt tacaaccac gctacactac ttggaggta tctctgtgca 900
gcaaatattg atttctaca ccatcttgat aagttaaca ttgacaaaga ggctggggaa 960
aggcagattt accaccgta ctgcatggag cgagcttccg ttcattgcgc tcacgtgttc 1020
accacggttt ctgaaataac agcaatagaa gctgaacata tgctgaagag aaagcctgat 1080
gtagtactc caaacggctt gaatgttaag aaatctcag cagtgcata gtttcaaat 1140

ctacatgcc a tgiacaaggc cagaatccaa gattttgttc gaggtcattt ctatggcat 1200
ctcgactttg atcttgaaaa gactttgttc cttttcattg ctgggaggta tgagttttca 1260

aacaaaggag ctgacatctt cctagaatcc ttatccaggc taaatttctt getgaggatg 1320
cataaaagtg acatcacagt gatggtgttt ttattatgc ctgccaagac aaataatttc 1380
aacgtggaaa ccttgaaagg acaagcagtg cgaaaacagc tgtgggatgt tgcacattct 1440
gtgaaggaaa agtttgaaa aaaactctat gatgcattat taagaggaga aattcctgac 1500
ctgaacgata ttttagatcg agatgatcta acaattatga aaagagccat cttttcaact 1560
cagcgacagt cattgcccc agtgaccacg cacaacatga ttgatgactc caccgacccc 1620
atcctcagca ccattagacg gattggactt ttcaacaacc gcacagatag agtcaaggtg 1680

attttgacc cagagtttct atcctccacc agtcccttac taccatgga ctatgaagag 1740
ttgttagag gttgtcatct tggagtattt ccatcact atgaacctg gggttatact 1800
ccagctgaat gactgtgat gggatcccc agtgtgacca cgaatctctc cgggtttggc 1860
tgtttcatgc aggagcacgt ggctgatcct actgcttacg gtatttacct cgttgacagg 1920
cggttccgtt ctccagatga ttcttgcaat cagctgacta agtttctcta tggattttgc 1980
aaacagtcac gccccaag gattatccag aggaacagaa ctgagaggct ctcatctt 2040
ctggattgga gatacttagg cagatattac cagcatgcca gacacctgac attaagcaga 2100

gcttttcag ataaattcca tgtggaacta acatcaccac caacgacaga aggatttaaa 2160
tatcccagc cttcctcagt accaccttct cttcagggt ctgagcctc cagtctcag 2220
agcagtgatg tggaagatga agtggaggat gagagatag atgaggaaga ggagctgaa 2280
agggatcggg taaatatcaa gtcaccattt tctactgacc acgttctca tgggaagaaa 2340
aagctgcatg gtgaatafaa gaactgaatt ctacatgtgc tgcatgaaga gctaatttaa 2400
aaaagcaaag taagactaat tatttaaaat aaaaatgcca caaatttcat tttctccttc 2460
taagtattac aatggagttt attctctgcc taaaagtgg aagaaattga gtgaatgaca 2520

attttgtaat ttaggataag atccaagtta ttttcccaa ctcttgtttc cccataaag 2580
ttaggcatga ggaggagcac tcattaaagg cagaagacgg aaaagtgttt ttaaaatggt 2640
gaatttaagt ggtaaggatt ttctcttact ctgtttattt ttaaagatc atcataatcc 2700
tttgcttact atttatgcag cttctctacc ccaccacaca aatttccat ttccccccg 2760
aaaacctga tcttacct gaatgtgcac tacctacatt ttttaaatag ctaggttttt 2820
actgattatt ttcattttc acatgcatca gaacctgat ttagatgtag ttttgcagag 2880

acaaaaatcc atgagtgaat agctatccia agtccatatt ttgatgcata ttaatggaca 2940

 tttatgtcac ttttgaatc tagaattgat gttgtaatta atgcaagata ttaccatgta 3000
 catggtacca ccatcttact gtaacatttt tctattgttt aaatagaaag cctttttaa 3060
 atttggtcaa tcttcataga tgataacttg taaaatccaa gtaataaac acattaatat 3120
 ttaataactt aa 3132
 <210> 610
 <211> 3149
 <212> DNA
 <213> Macaca mulatta
 <400> 610
 agatactggt agggcagaaa cttcctaaca atacctgccc agaaagacgg gaaagaggag 60
 gaaaaattcc tctttccacc aggaattctc tgggaagcac ataggatttc acgctactag 120

 tttattccca agagaagcta ccaaagcttg gtaactacca actcttaact tttgtgtctc 180
 taagtacact tctcctggga ttacaacaaa ttgaaccagg gatttaacgg aatctcagag 240
 gaccgtaaga agaatgcttc gaggccgac cctgtctgta acatccctga gtgggctgcc 300
 ccggtgggaa gtcaaagaac ttctgtgga ggagtactg ctctttgaag ttgcttggga 360
 ggtgaccaat aaagtggag gcatctatac tgtgattcag acaaaggcca aaacaacagc 420
 agatgaatgg ggagacaact attttctgat aggtccatatt tttagcata atatgaagac 480
 tcaggtggaa caatgtgaac ctgtaaatga tgctgtcaga agagcagtgg atgcaatgaa 540

 taagcatggc tgccagggtc attttgaag atggctgata gaaggaagtc cttatgtggt 600
 actttttgac ataggctttt cagcttggaa tctggatagg tggaaaggtg acctctggga 660
 agcatgcagt gtcggcattc cttatcatga ccgagaagcc aatgatatgc tgatatttgg 720
 atctttaact gcctggttct taaaagaggi gacagatcac gcagatgata aacatgtcgt 780
 tgcccaatc catgaatggc aggcctggaat tggactgac ctttctcgag ccagaaact 840
 tcctattgce acaatattta caaccacgc tacactactc gggaggtatc tetgtgcagc 900
 aaatattgat ttctacaacc atcttgataa gtttaacata gacaaagagg ctggggaaag 960

 gcagatttac caccggtact gcatggagcg agectccgtt cattgcgctc atgtgttcac 1020
 cacggtttct gaaataacag caatagaggc cgaacacatg ctgaagagaa agcctgatgt 1080
 agttactcca aatggcttga atgttaagaa attttcagca gtgcatgagt ttcaaaatct 1140
 acatgccatg tacaaggcca gaatccaaga ttttgttcga ggtcatttct atggtcatct 1200
 ggactttgat ctgaaaaga ctttgttct tttcattgct gggagatatg agttttcaaa 1260

caaaggagct gacatcttcc tagaatcctt atccaggcta aatttcctgc tgaggatgca 1320
 taaaagtgc gtcacagtgg tgggtttttt cattatgcct gccaaagaca ataatttcaa 1380

 cgtggaace ctgaaaggac aagcagtgcg aaaacaactg tgggacattg cacattctgt 1440
 gaaggaaaag ttiggaaaa aactctatga tgcattatta agaggagaaa ttctgacat 1500
 gaacaatatt ttagatcgag atgatctaac aattatgaaa agagccatct tttcaactca 1560
 gcgacagtca ttgccccag tgaccacgca caacatgatt gatgactcca cggaccccat 1620
 cctcagcacc attagacgga tcggactttt caacaaccgc acagacagag tcaagtgat 1680
 ttgaccccg gaatttctat cctccaccag tccctacta cccatggact atgaagagt 1740
 cgtcagaggt tgcaccttg gagtatttcc atcatactat gaaccctggg gttatactcc 1800

 agctgaatgc acagtgatgg gtatccccag tfgaccacg aatctctccg ggtttggctg 1860
 ttatcatgag gagcatgtgg ctgatcctac tgettacggt atttacctg ttgacaggcg 1920
 gttccgttct ccagatgatt cttgcaatca gctgactcag tttctttatg gattttgcaa 1980
 acagtacgc cgccaaagga ttatccagag gaacagaact gagaggctct cagatcttct 2040
 ggattggaga tacttaggca gatattacca gcataccaga cacctgacat taagcagagc 2100
 tttccagat aaattccatg tggactaac atcaccacca atgacagaag gatttaata 2160
 tcccaggcct tctcagtac caccttctcc ttcagggtct caggcctcca gtctcagag 2220

 cagtgatgtg gaagacgaag tggaggatga gagatacgat gaggaaaagg aggctgaaag 2280
 ggatcggtta aatatcaagt caccatttgc actgagccac gttctctgtg ggaagaaaa 2340
 gctgcatggt gaatataaga actgaattct acatgtgctg agaagagcta atttcataaa 2400
 gcaaagtaag actaattatt taaaataaaa atgccacaca tttcattttc tccttctaag 2460
 tattacaatg gaatttatta tctgcctaaa aagtggaaga aattgagtga atgacaattt 2520
 cataatttag aataagatcc aagttgtttt cccaactct tgttttcccc gtaaaagtta 2580
 ggcatgagga ggagcactca ttaaaggcag aagatggaaa agtgttttta aatggtgaa 2640

 ttttaagtgtg aaggattttc tcttactctg tttattttta aattatcacc ataactcttt 2700
 gcttactatt taigcagctt ctctaccca ccacacaaat ttctcatttc cctctgaaaa 2760
 ccttgatctt tccatgaat gtgactacc tacatatttt aaatagctag atttttactg 2820
 attattttca tttttcacat gcatacagaac catgatttat atgtagtgtt gcagagacaa 2880
 aatccatgtg tgaacagcta tccaaagttc atattttgat gcatactaat gcacatttat 2940
 gtcacttttg aactctagaa tttatgttgi aattaatgga agatattatc atgtgaatgg 3000

aagatattac catgtgcatg gtaccaacat ctactgtaa ctttttcta ttgtttaa 3060

agaaagactt taaaaaatt tggccaatct tcatagatga taagtgtta aatcccagta 3120

aataaatgca ttaatattta ataacttaa 3149

<210> 611

<211> 2671

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 611

tcatgctcag tctgtcctct ggctacctgc cctgctgtga atagtcaggt ttcagctgcg 60

atTTTTgtt ttgtttgtc ttgtttttt tgtttttggg tgtctgtgtg gattataact 120

gtgaggcact gccctctct gaaaggcagc aaggagctgg gcacgcttca tccagctgcg 180

ctgggttcat gtgacctcag attgctggct cacctgtag aggctatccc aaggctgctg 240

ctttttctca gtgctgactg cagtcagctg aatcaggtcc caaacggcac cacacagctg 300

gaagaagaat gctcagaggc cgctccttgt cggtgacatc ccttgggtggg ctccctgtgt 360

gggaagctga aagactcctt gtggaagact tactgctttt tgaagtttct tgggaggtga 420

ccaacaaagt tgggggcatc tgtactgtga tccagaccaa ggccaaaacg acagccgatg 480

agtggggaga gaattacttc ctgataggtc cgtactttga gcataaatg aagactcaag 540

tagaacaatg tgagcccacc aacgatgctg tcagaaaagc tgtggatgcg atgaataaac 600

atggctgcca ggtgcatttt ggaagatggc tcatagaagg gagtccctac gtggtgctct 660

ttgacatcag ctctcagca tggaaacctgg acagatggaa gggtgacttc tgggaagctt 720

gtggcgttgg catccctcat catgaccgag aagctaacga catgctcata ttgggtctt 780

taactgcctg gttcttaaag gaggtgacag accacgcaga cggtaaacac gtcattgccc 840

aattccatga atggcaggct gggactgggc tgatcctttc tcgtgccagg aaactccca 900

ttgccacagt atttacaacc catgccacac tgcttgggcg ttatctctgt gcagcaata 960

ttgacttcta caaccagctt gacaagtctg acattgaca agaggccggg gagaggcaga 1020

tataccaccg ctactgcatg gagcgggcat ccgtgactg tgcgcacgtg ttcaccacag 1080

tgtcagaaat cacagccatc gaggcagagc acatgctgaa gaggaagcct gatgtagtga 1140

ctccaaatgg ttigaatgtt aagaagtttt ctgcagtga tgaatttcaa aatctccacg 1200

ccatgtacaa ggccaggata caggatttcg ttcgaggtca tttctatggt catctggact 1260

ttgatcttga gaagacttta ttctcttca ttgctgggag atatgaattc tcaacaaag 1320

gagcagacat ctctctggag tcttatcca ggcttaattt cctctgagg atgcataaga 1380

gtaacgtcac cgtggtagtg ttttcatca tgctgcca gacaaacaat ttcaacgtgg 1440
 aaacctgaa gggccaggca gtgcggaaac agctgtggga cactgtgcat tgtttgaagg 1500

agaagtttgg gaagaaactc tatgacgggt tattaagagg agaaattcct gacatgaata 1560
 gtatitttga tcgagatgac ttaacaatta tgaagaggc cattttttca actcagagac 1620
 agtctttgcc tctgtgacc actcacaata tgatcgatga ttccacggat cccatcctca 1680
 gcaccattag acgaatcgga cttttcaaca atcgtgcaga cagagtcaag gtgattttac 1740
 acccagaatt cctgtcctcc accagccctc tattgcccac ggattatgaa gattttgtcc 1800
 gaggttgtca ccttgggggtg tttccatcgt actatgaacc ctggggttac acaccagctg 1860
 aatgcacagt gatgggcatc cccagtgtga ctacaaacct ctccggtttt ggggtgtttcg 1920

tgcaggagca tgtggctgac cctactgcat acggtattta catcgtggac agacgcttcc 1980
 gctctccaga cgattcttgc aaccagctga ctcagttcct ctacgggttt tghtaacagt 2040
 cacgccggca aaggatcatt cagaggaacc gcacggagag gctctcagat ctctggact 2100
 ggagatacct gggcagatat taccagcatg ccagacacct gacactgagc agggcttttc 2160
 cagacaaatt ccacctagag cccacatcac caccaacgac ggatggcttt aagtatccca 2220
 ggccctctc agtaccact tctccgtcag gatcccaggc ctccagtcct cagtgcagtg 2280
 atgcggaaga cgaagaagat gaggatgaga ggtatgatga ggaagaggag gctgagaggg 2340

atcggctaaa tatcaagtca ccgttttctc tgaaccactt tccaaagggg aagaaaaagc 2400
 ttcattggaga atataagaac tgactgagct caaacgaaat gattcagaat ccacaagaaa 2460
 atgagctgcc ccaagtccac acctgatgc agaccaacag atatttacct cctgacatct 2520
 gaaatctaga atttgtatcc agatcattga taggaacttg tagccaccaa tgtgagtcac 2580
 cttactgtaa cggctacttt gttgtcta tggaaatttc aatctgttag agataataaa 2640
 ttgccaaatt caaatgaaaa aaaaaaaaaa a 2671

<210> 612

<211> 36

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 612

ugggagguau gaguuuucaa gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 613

<211> 36

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 613
 aggaaaaguu uggaaaaaaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 614
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 614
 ugguaaucu ucauagauga gcagccgaaa ggcugc 36

 <210> 615
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 615
 gguuucugaa auaacagcaa gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 616
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 616
 gugaauauaa gaacugaaau gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 617
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 617
 auugagugaa ugacaauuuu gcagccgaaa ggcugc 36

<210> 618
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 618
 aaugacaauu uguaauuuu gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 619
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 619
 gaaugaugu uguaauuuu gcagccgaaa ggcugc 36
 <210> 620
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 620
 uugaaaacuc auaccucca gg 22

 <210> 621
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 621
 uuuuuuucca aacuuuuccu gg 22
 <210> 622
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 622

ucaucauga agauugacca gg	22
<210> 623	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 623	
uugcuguuau uucagaaacc gg	22
<210> 624	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 624	
aaucaguuc uuauauucac gg	22
<210> 625	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 625	
aaaauuguca uucacucaau gg	22
<210> 626	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polynucleotide	
<400> 626	
uaaaauacaa aaugucauu gg	22
<210> 627	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 627

auuaauuaca acaucaauuc gg

22