



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0021489
 (43) 공개일자 2015년03월02일

- | | |
|---|---|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>C12N 15/113</i> (2010.01) <i>A61K 31/7125</i> (2006.01)
<i>A61K 31/713</i> (2006.01) | (71) 출원인
알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캠브리지 써드 스트리트
300 |
| (21) 출원번호 10-2014-7016494 | (72) 발명자
라제브 칼란토타틸 지. |
| (22) 출원일자(국제) 2012년11월16일
심사청구일자 없음 | 미국 매사추세츠주 02142 캐임브리지 써드 스트리트
300 |
| (85) 번역문제출일자 2014년06월17일 | 짐머만 트레이시 |
| (86) 국제출원번호 PCT/US2012/065601 | 미국 매사추세츠주 02142 캐임브리지 써드 스트리트
300 |
| (87) 국제공개번호 WO 2013/074974 | (뒷면에 계속) |
| 국제공개일자 2013년05월23일 | |
| (30) 우선권주장
61/561,710 2011년11월18일 미국(US) | (74) 대리인
장훈 |

전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 **변형된 RNAi 제제**

(57) 요약

본 발명의 일 양태는 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi(dsRNA) 듀플렉스 제제에 관한 것이다. dsRNA 듀플렉스는, 한쪽 가닥 또는 양 가닥에서, 특히 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함한다. 본 발명의 다른 양태들은 이들 dsRNA 제제를 포함하며 치료 용도에 적절한 약학적 조성물, 및 다양한 질환 병태의 치료를 위해 이들 dsRNA 제제를 투여함으로써 타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

마노하란 무티아

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 스트리트 300

마이에르 마르틴

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 스트리트 300

쿠치만치 사티아나라야나

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 스트리트 300 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드

카리제 클라우스

미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 써드 스트리트 300 알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드

특허청구의 범위

청구항 1

각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며 타겟 유전자 의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi 제제로서,

듀플렉스는 화학식 (III)으로 표시되며:

센스: $5' - N_p - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$

안티센스: $3' - N_p' - N_a' - (X' X' X')_k - N_b' - Y' Y' Y' - N_b' - (Z' Z' Z')_l - N_a' - n_q' 5'$

(III)

식에서:

i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

N_a 및 N_a' 는 각각 독립적으로, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드 0개 내지 25개 또는 이들의 조합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 2개 이상 포함하며, N_b 및 N_b' 는 각각 독립적으로, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드 0개 내지 10개 또는 이들의 조합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;

n_p , n_p' , n_q 및 n_q' 는 각각 독립적으로 0개 내지 6개의 뉴클레오타이드를 포함하는 오버행 뉴클레오타이드 서열을 나타내며;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 하나의 모티프를 나타내며; 및

N_b 상에서의 변형은 Y 상에서의 변형과 상이하며, N_b' 상에서의 변형은 Y' 상에서의 변형과 상이한, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, i가 1이며; j가 1이며; 또는 i와 j 둘 다 1인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, k가 1이며; l이 1이며; 또는 k와 l 둘 다 1인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, YYY 모티프가 센스 가닥의 분해(cleavage) 부위 또는 그 부근에서 발생하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, Y'Y'Y' 모티프가 5' 말단으로부터 안티센스 가닥의 11, 12 및 13번 위치에서 발생하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, Y'가 2'-OMe인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 (III)가 화학식 (IIIA)로서 표시되며,

5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a-n_q 3'

3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a'n_q' 5'

(IIIa)

N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 1개 내지 5개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 화학식 (III)가 화학식 (IIIb)로서 표시되며,

5' n_p-N_a-X X X -N_b-Y Y Y -N_a-n_q 3'

3' n_p-N_a-X'X'X'-N_b-Y'Y'Y'-N_a-n_q 5'

(IIIb)

N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 1개 내지 5개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 화학식 (III)가 화학식 (IIIc)로서 표시되며,

5' n_p-N_a-X X X -N_b-Y Y Y -N_b-Z Z Z -N_a-n_q 3'

3' n_p-N_a-X'X'X'-N_b-Y'Y'Y'-N_b-Z'Z'Z'-N_a-n_q 5'

(IIIc)

N_b 및 N_b'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 1개 내지 5개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 듀플렉스 영역이 17개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 11

제10항에 있어서, 듀플렉스 영역이 17개 내지 19개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 12

제10항에 있어서, 듀플렉스 영역이 27개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 13

제1항에 있어서, 각각의 가닥이 뉴클레오타이드를 17개 내지 30개로 가지는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 14

제1항에 있어서, 뉴클레오타이드 상에서의 변형이 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-0-알킬, 2'-0-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 15

제14항에 있어서, 뉴클레오타이드가 2'-OCH₃ 또는 2'-F로 변형된, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 16

제1항에 있어서, 하나 이상의 리간드를 추가로 포함하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 17

제16항에 있어서, 리간드가 2가 또는 3가의 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc 유도체인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 18

제1항에 있어서, 뉴클레오타이드 상에서의 변형이 2'-0-메틸 뉴클레오타이드, 2'-데옥시플루오로 뉴클레오타이드, 2'-0-N-메틸아세타미도(2'-0-NMA) 뉴클레오타이드, 2'-0-디메틸아미노에톡시에틸(2'-0-DMAEOE) 뉴클레오타이드, 2'-0-아미노프로필(2'-0-AP) 뉴클레오타이드, 2'-ara-F, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 19

제14항에 있어서, 리간드가 센스 가닥의 3' 말단에 부착되는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 20

제1항에 있어서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간(internucleotide) 결합을 하나 이상 추가로 포함하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 21

제1항에 있어서, 안티센스 가닥의 듀플렉스의 5' 말단의 1번 위치에 있는 뉴클레오타이드가 A, dA, dU, U, 및 dT로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 22

제1항에 있어서, 듀플렉스의 5' 말단의 1번 위치에 있는 염기쌍이 AU 염기쌍인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 23

제1항에 있어서, Y 뉴클레오타이드가 2'-플루오로 변형을 포함하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 24

제1항에 있어서, Y' 뉴클레오타이드가 2'-0-메틸 변형을 포함하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 25

각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi 제제로서,

센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 2개 이상 포함하며, 상기 모티프 중 하나는 가닥의 분해 부위에서 발생하며 상기 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생하며;

안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 제1 모티프를 적어도 포함하며, 상기 모티프 중 하나는 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생하며 제2 모티프는 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 제1 모티프로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생하며;

센스 가닥의 분해 부위에서 발생하는 모티프에서의 변형은 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생하는 모티프에서의 변형과 상이한, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 26

제25항에 있어서, 센스 가닥의 분해 부위에서 발생하는 뉴클레오타이드 중 하나 이상이, 안티센스 가닥의 분해

부위 또는 그 부근에 발생하는 모티프의 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 27

제25항에 있어서, 듀플렉스가 뉴클레오타이드를 17개 내지 30개로 가지는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 28

제25항에 있어서, 듀플렉스가 뉴클레오타이드를 17개 내지 19개로 가지는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 29

제25항에 있어서, 듀플렉스가 뉴클레오타이드를 17개 내지 23개로 가지는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 30

제25항에 있어서, 뉴클레오타이드 상에서의 변형이 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 31

제25항에 있어서, 뉴클레오타이드 상에서의 변형이 2'-OCH₃ 또는 2'-F인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 32

제31항에 있어서, 센스 가닥의 3' 말단에 부착된 리간드를 추가로 포함하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 33

각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며 타겟 유전자 의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi 제제로서,

센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 상기 모티프 중 하나는 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생하며; 및

안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 상기 모티프 중 하나는 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 34

제33항에 있어서, 센스 가닥이 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 상기 모티프는 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 3개의 2'-F 변형으로부터 분리된 가닥의 또 다른 부위에서 발생하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 35

제33항에 있어서, 안티센스 가닥이 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 상기 모티프는 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 3개의 2'-O-메틸 변형으로부터 분리된 가닥의 또 다른 부위에서 발생하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 36

제33항에 있어서, 2'-F 변형을 가진 뉴클레오타이드의 하나 이상이 2'-O-메틸 변형을 가진 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 37

제33항에 있어서, 듀플렉스가 17개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 38

제33항에 있어서, 듀플렉스가 17개 내지 19개의 뉴클레오타이드 쌍 길이인, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 39

제33항에 있어서, 각각의 가닥이 뉴클레오타이드를 17개 내지 23개로 가지는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 40

제33항에 있어서, 센스 가닥의 3' 말단에 부착된 리간드를 추가로 포함하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 이중-가닥 RNAi 제제를 단독으로, 또는 약학적으로 허용가능한 캐리어 또는 부형제와 조합하여 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 이중-가닥 RNAi 제제를, 타겟 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 이중-가닥 RNAi 제제가 피하 투여 또는 정맥내 투여를 통해 투여되는, 방법.

청구항 44

화학식 (III)로 표시되는 상기 dsRNA 제제를 투여함으로써, 피험자에서 폴리뉴클레오타이드를 특정 타겟에 전달하는 방법으로서,

센스: $5' - n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$

안티센스: $3' - n_p' - N_a' - (X' X' X')_k - N_b' - Y' Y' Y' - N_b' - (Z' Z' Z')_l - N_a' - n_q' 5'$

(III)

식에서:

i, j, k , 및 l 은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

p 및 q 는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

N_a 및 N_a' 는 각각 독립적으로, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드 0개 내지 25개 또는 이들의 조합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 2개 이상 포함하며, N_b 및 N_b' 는 각각 독립적으로, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드 0개 내지 10개 또는 이들의 조합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;

n_p, n_p', n_q 및 n_q' 는 각각 독립적으로 0개 내지 6개의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 오버행 뉴클레오타이드 서열을 나타내며;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 하나의 모티프를 나타내며; 및

N_b 상에서의 변형은 Y 상에서의 변형과 상이하며, N_b' 상에서의 변형은 Y' 상에서의 변형과 상이한, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 투여 단계가 근육내, 기관지내, 흉·강내(intrapleural), 복강내, 동맥내, 림프, 정맥내, 피하, 뇌척수, 또는 이들의 조합을 포함하는 투여 수단에 의해 수행되는, 방법.

청구항 46

제1항에 따른 dsRNA 제제를 피험자에게 피하 투여로 전달하여 폴리뉴클레오타이드가 이 피험자의 특정 타겟에 전달되도록 하는 단계를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드를 피험자의 특정 타겟에 전달하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2011년 11월 18일에 출원된 미국 출원 제61/561,710호를 우선권으로 주장하며, 이는 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 발명은, 타겟 유전자 발현의 억제에 유리한 특정 모티프를 가진 RNAi 듀플렉스 제제, 뿐만 아니라 치료 용도에 적절한 RNAi 조성물에 관한 것이다. 부가적으로는, 본 발명은, 예를 들어, 다양한 질환들의 치료를 위해, 이를 RNAi 듀플렉스 제제를 투여함으로써 타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다.

배경기술

[0003] RNA 간섭 또는 "RNAi"는, 이중-가닥 RNAi(dsRNA)가 유전자 발현을 차단할 수 있다는 관찰을 설명하기 위해 Fire 와 그의 동료들이 처음으로 사용한 용어이다 (Fire et al. (1998) Nature 391, 806-811; Elbashir et al. (2001) Genes Dev. 15, 188-200). 짧은 dsRNA는 척추동물을 비롯한 다수의 개체들에서 유전자-특이적, 전사-후 사일런싱(silencing)을 지시하는 것이며, 유전자의 기능을 연구하기 위한 새로운 툴을 제공하였다. RNAi는, 사일런싱 촉발제(silencing trigger)에 상동성인 메신저 RNA를 파괴하는 서열-특이적인 다성분 뉴클레아제인 RNA-유도성 사일런싱 복합체(RISC)에 의해 매개된다. RISC는 이중-가닥 RNA 촉발제로부터 유래된 짧은 RNA(약 22개의 뉴클레오타이드)를 함유하는 것으로 알려져 있지만, 이런 활성의 단백질 구성분은 알려지지 않았다.

[0004] 양호한 유전자-사일런싱 특성을 가진 이중-가닥 RNA(dsRNA) 분자는 RNA 간섭(RNAi)을 토대로 한 약물 개발에 필요하다. RNAi의 초기 단계는, dsRNA 듀플렉스의 센스 가닥의 분해를 필요로 하는 RNA-유도성 사일런싱 복합체(RISC)의 활성화이다. 센스 가닥은, 듀플렉스 영역의 중간에 있는 아르고노트 2(Argonaute 2)에 의해 분해되는 제1 RISC 기질로서 작용하는 것으로 알려졌다. 센스 가닥의 분해된 5' 말단 및 3' 말단 분절이 엔도뉴클레아제 Ago2로부터 제거된 직후, RISC는 안티센스 가닥에 의해 활성화된다(Rand et al. (2005) Cell 123, 621).

[0005] 센스 가닥의 분해가 억제된 경우, 타겟 mRNA의 엔도뉴클레오리티ك 분해(endonucleolytic cleavage)가 감소되는 것으로 생각되었다(Leuschner et al. (2006) EMBO Rep., 7, 314; Rand et al. (2005) Cell 123, 621; Schwarz et al. (2004) Curr. Biol. 14, 787). Leuschner 등은, 센스 가닥의 Ago2 분해 부위에 2'-O-Me 리보스를 삽입하면 HeLa 세포에서 RNAi를 억제하는 것을 확인하였다(Leuschner et al. (2006) EMBO Rep., 7, 314). 유사한 효과는 포스포로티오에이트 변형으로 관찰되었으며, 이는 센스 가닥의 분해가 포유류에서도 효율적인 RNAi에 필요함을 확인하였다.

[0006] Morrissey 등은, 다른 부위들 중에서 2'-F 변형된 잔기 및 Ago2 분해 부위에서 변형을 포함하는 siRNA 듀플렉스를 사용하였으며, 비변형된 siRNA와 비교해 적절한(compatible) 사일런싱을 수득하였다(Morrissey et al. (2005) Hepatology 41, 1349). 그러나, Morrissey의 변형은 모티프 특이적이지 않은데, 예를 들어, 하나의 변형은, 피리미딘 잔기가 존재하는 한 선택성이 없이, 센스 가닥과 안티센스 가닥 둘 다에 있는 모든 피리미딘 상에 2'-F 변형을 포함하며; 그러므로, 이들 교시를 토대로 해서는, 센스 가닥의 분해 부위에서의 특이적인 모티프 변형이 유전자 사일런싱 활성에 실질적인 효과를 가질 수 있는지 확실치 않다.

[0007] Muhonen 등은, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 Ago2 분해 부위에 2'-F 변형된 잔기를 2개 포함하는 siRNA 듀플렉스를 사용하였으며, 이것이 관용화된 것을 발견하였다(Muhonen et al. (2007) Chemistry & Biodiversity 4, 858-873). 그러나, Muhonen의 변형은 또한, 서열 특이적인데, 예를 들어, 각각의 특정 가닥에 있어, Muhonen은 단지 임의의 선택성 없이, 모든 피리미딘 또는 모든 퓨린을 변형한다.

[0008] Choung 등은, 혈청 내 siRNA를 Sur10058에 대해 안정화시키기 위해, 2'-OMe에 의한 다른 변형, 또는 2'-F 변형, 2'-OMe 변형과 포스포로티오에이트 변형의 다양한 조합을 포함하는 siRNA 듀플렉스를 사용하였다(Choung et al. (2006) Biochemical and Biophysical Research Communication 342, 919-927). Choung은, siRNA의 안정성을 높이기 위해서는, 안티센스 가닥의 분해 부위의 잔기가 2'-OMe으로 변형되어서는 안된다고 제시하였다.

[0009] 따라서, siRNA 유전자 치료의 유전자 사일런싱 효능을 개선하기 위한 iRNA 듀플렉스 제제가 계속해서 요구되고 있다. 본 발명은 이러한 요구에 관한 것이다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은, 타겟 유전자 발현의 억제에 유리한, 하나 이상의 리간드에 선택적으로 접합된 dsRNA 제제를 위한 효

과적인 뉴클레오타이드 또는 화학적 모티프, 뿐만 아니라 치료 용도에 적절한 RNAi 조성물을 제공한다.

[0011] 본 발명자들은 놀랍게도, 변형된 센스 및 안티센스 가닥으로 구성된 dsRNA 제제의 분해 부위 또는 그 부근에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 도입하면 dsRNA 제제의 유전자 사일런싱 활성을 증대시킴을 발견하였다.

[0012] 일 양태에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi(dsRNA) 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가진다. dsRNA 듀플렉스는 화학식 (III)로 표시된다:

[0013] 센스: 5' n_p -N_a -(X X X)_i-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)_j -N_a -n_q 3'

[0014] 안티센스: 3' n_p' -N_a' -(X'X'X')_k-N_b' -Y'Y'Y' -N_b' -(Z'Z'Z')_l-N_a' -n_q' 5'

[0015] (III),

[0016] 화학식 (III)에서, i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며; p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며; n은 뉴클레오타이드를 표시하며; N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드 0개 내지 25개 또는 이들의 조합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시하고, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 2개 이상 포함하며; N_a 및 N_a'는 각각 독립적으로, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드 0개 내지 10개 또는 이들의 조합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시하며; n_p 및 n_q는 각각 독립적으로, 뉴클레오타이드를 0개 내지 6개 포함하는 오버행(overhang) 뉴클레오타이드 서열을 표시하며; XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 하나의 모티프를 표시하며; N_b 상에서의 변형은 Y 상에서의 변형과 상이하며, N_b' 상에서의 변형은 Y' 상에서의 변형과 상이하며; 하나 이상의 Y 뉴클레오타이드는 이의 상보적인 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 이루며, Y 뉴클레오타이드 상에서의 변형은 Y' 뉴클레오타이드 상에서의 변형과 상이하다.

[0017] n_p 및 n_q는 각각 독립적으로 0개 내지 6개의 뉴클레오타이드를 포함하는 오버행 뉴클레오타이드 서열을 표시하며; n 및 n'는 각각 오버행 뉴클레오타이드를 표시하며; p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가진다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 2개 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 가닥 내의 분해 부위 또는 그 부근에 발생하며, 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프와 분리되는 가닥의 또 다른 위치에 부위에 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 가닥 내의 분해 부위 또는 그 부근에 발생하며, 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프와 분리되는 가닥의 또 다른 위치에 부위에 발생한다. 센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에 발생하는 모티프에서의 변형은 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에 발생하는 모티프의 변형과 상이하다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가진다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 안티센스 가닥은, 분해 부위 또는 그 부근에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가진다. 센스 가닥은, 5' 말단으로부터 9, 10, 11번 위치에서 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다. 안티센스 가닥은, 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에서 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 피하 투여 또는 정맥내 투여에 의해 dsRNA를 피험자의 특정 타겟에 전달하는 방법을 추가로 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022]

하나 이상의 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 하나 이상의 모티프를 dsRNA 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에, 특히 분해 부위 또는 그 부근에 도입함으로써 우수한 결과가 수득될 수 있다. 이와 달리, dsRNA 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥은 완전히 변형될 수 있다. 이들 모티프의 도입이 존재하는 경우, 이는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴에 혼란을 준다. dsRNA 제제는 선택적으로, 예를 들어 센스 가닥 상의, GalNAc 유도체 리간드와 접합된다. 생성되는 dsRNA 제제는 우수한 유전자 사일런싱 활성을 제시한다.

[0023]

본 발명자들은 놀랍게도, dsRNA 제제의 하나 이상의 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 가지는 경우 dsRNA 제제의 유전자 사일런싱 활성을 상당히 증대시킴을 발견하였다.

[0024]

따라서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi(dsRNA) 제제를 제공한다. dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며. dsRNA 제제의 각각의 가닥은 12개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이 범위일 수 있다. 예를 들어, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 17개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 25개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 27개 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이, 17개 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이, 17개 내지 21개의 뉴클레오타이드 길이, 17개 내지 19개의 뉴클레오타이드 길이, 19~25개의 뉴클레오타이드 길이, 19개 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이, 19개 내지 21개의 뉴클레오타이드 길이, 21개 내지 25개의 뉴클레오타이드 길이, 또는 21개 내지 23개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다.

[0025]

센스 가닥 및 안티센스 가닥 전형적으로 듀플렉스 dsRNA를 형성한다. dsRNA 제제의 듀플렉스 영역은 12개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 예를 들어, 듀플렉스 영역은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 25개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 27개 내지 30개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17개 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17개 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 17개 내지 19개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19개 내지 25개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19개 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 19개 내지 21개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 21개 내지 25개의 뉴클레오타이드 쌍 길이, 또는 21개 내지 23개의 뉴클레오타이드 쌍 길이일 수 있다. 또 다른 예에서, 듀플렉스 영역은 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 및 27개로부터 선택된다.

[0026]

일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 가닥의 3' 말단, 또는 5' 말단 또는 양 말단에 dsRNA 제제의 오버행 영역 및/또는 캡핑기(capping group)를 하나 이상 포함할 수 있다. 오버행은 1개 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이, 예를 들어 2개 내지 6개의 뉴클레오타이드 길이, 1개 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이, 2개 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이, 1개 내지 4개의 뉴클레오타이드 길이, 2개 내지 4개의 뉴클레오타이드 길이, 1개 내지 3개의 뉴클레오타이드 길이, 2개 내지 3개의 뉴클레오타이드 길이, 또는 1개 내지 2개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 오버행은 하나의 가닥이 다른 가닥보다 더 길어서 생기는 것이거나, 또는 동일한 길이의 가닥 2개가 서로 엇갈려서 생기는 것일 수 있다. 오버행은 타겟 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나, 또는 오버행은 타겟화된 유전자 서열과 상보적일 수 있거나 또는 기타 서열일 수 있다. 제1 가닥과 제2 가닥은 또한, 예를 들어, 부가의 염기에 의해 결합되어 헤어핀을 형성할 수 있거나, 또는 다른 비-염기 링커에 의해 결합될 수 있다.

[0027]

일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제의 오버행 영역에 있는 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로, 2-F 2'-0메틸, 티미딘(T), 2'-0-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Tho), 2'-0-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2'-0-메톡시에틸-5-메틸시티딘(m5Ceo), 및 이들의 임의의 조합과 같은 2'-당 변형을 포함하나 이로 한정되지 않는, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드일 수 있다. 예를 들어, TT는 어느 한 가닥에 있는 어느 한 말단에 대한 오버행 서열일 수 있다. 오버행은 타겟 mRNA와 미스매치를 형성할 수 있거나, 또는 오버행은 타겟화된 유전자 서열과 상보적일 수 있거나 또는 기타 서열일 수 있다.

[0028]

본 발명의 dsRNA 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥 모두에 있는 5' 또는 3' 오버행은 인산화될 수 있다. 일부 구현예에서, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드 사이에 포스포로티오에이트를 가지는 뉴클레오타이드를 2개 포함하며, 2개의 뉴클레오타이드는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 일 구현예에서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥의 3' 말단에 존재한다. 일 구현예에서, 이런 3'오버행은 안티센스 가닥에 존재한다. 일 구현예에서, 이런 3'오버행은 센스 가닥에 존재한다.

[0029]

본 발명의 dsRNA 제제는, dsRNA의 전체적인 안정성에 영향을 미치지 않으면서 이의 간접 활성을 강화할 수 있는 단일 오버행만을 포함한다. 예를 들어, 단일-가닥 오버행은 센스 가닥의 3'-말단에 위치하거나, 또는 다르게는,

안티센스 가닥의 3'-말단에 위치한다. dsRNA는 또한, 안티센스 가닥의 5' 말단 (또는 센스 가닥의 3' 말단)에 위치하거나 또는 그 반대로 위치하는 블런트 말단을 가질 수 있다. 일반적으로, dsRNA의 안티센스 가닥은 3' 말단에 뉴클레오타이드 오버행을 가지며, 5' 말단이 블런트이다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 안티센스 가닥의 5' 말단 및 안티센스 가닥의 3' 말단 오버행에서의 비대칭성 블런트 말단은 가이드 가닥이 RISC 공정으로 로딩되는 것을 선호한다.

[0030] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 또한, dsRNA 듀플렉스의 양 말단에 2개의 블런트 말단을 가질 수 있다.

[0031] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 길이가 19 nt인 이중 말단 블런트머 (double ended bluntmer)로서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 7, 8, 9번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0032] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 길이가 20 nt인 이중 말단 블런트머로서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 8, 9, 10번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0033] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 길이가 21 nt인 이중 말단 블런트머로서, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 9, 10, 11번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다. 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0034] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 21개의 뉴클레오타이드(nt) 센스 가닥 및 23개의 뉴클레오타이드(nt) 안티센스를 포함하며, 센스 가닥은 5' 말단으로부터 9, 10, 11번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함하며; 안티센스 가닥은 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함하고, dsRNA의 한쪽 말단은 블런트이며 한편 다른 쪽 말단은 2 nt 오버행을 포함한다. 바람직하게는, 2 nt 오버행은 안티센스의 3' 말단에 존재한다. 선택적으로, dsRNA는 리간드(바람직하게는 GaINAc3)를 추가로 포함한다.

[0035] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 25개 내지 30개의 뉴클레오타이드 잔기 길이이며, 상기 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오타이드(1번 위치)의 1번 내지 23번 위치에서 시작하는 것은 리보뉴클레오타이드를 8개 이상 포함하며; 안티센스 가닥은 36개 내지 66개의 뉴클레오타이드 잔기 길이이며, 3' 말단 뉴클레오타이드로부터 시작하는 것은 센스 가닥의 1번 위치 내지 23번 위치와 쌍을 이루는 위치에서 리보뉴클레오타이드를 8개 이상 포함하여 듀플렉스를 형성하며; 적어도 안티센스 가닥의 3' 말단의 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않으며, 3' 말단의 6개 이하의 연속적인 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 쌍을 이루지 않아, 1개 내지 6개의 뉴클레오타이드의 3' 단일 가닥 오버행을 형성하며; 안티센스 가닥의 5' 말단은 센스 가닥과 쌍을 이루지 않는 연속적인 뉴클레오타이드를 10개 내지 30개로 포함하여, 10개 내지 30개의 뉴클레오타이드의 단일 가닥 5' 오버행을 형성하며; 적어도 센스 가닥의 5' 말단 및 3' 말단의 뉴클레오타이드들은 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드들과 염기쌍을 이루며, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 상보성이 최대가 되는 형태로 정렬되어, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 실질적으로 듀플렉스된 영역을 형성하며; 상기 이중 가닥 핵산이 포유류 세포에 도입되는 경우, 안티센스 가닥은 안티센스 가닥의 19개 이상의 리보뉴클레오타이드 길이를 따라 타겟 RNA에 충분히 상보적이어서 타겟 유전자의 발현을 저하시키며; 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 있는 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 있는 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 분해 부위 또는 그 부근에 하나 이상 포함한다.

[0036] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 dsRNA 제제는 25개 이상 29개 이하의 뉴클레오타이드 길이의 제1 가닥, 및 30개 이하의 뉴클레오타이드 길이의 제2 가닥을 포함하며, 5' 말단으로부터 11, 12, 13번 위치에 있는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 가지며; 상기 제1 가닥의 상기 3' 말단 및 상기 제2 가닥의 상기 5' 말단은 블런트 말단을 형성하며, 상기 제2 가닥은 이의 3' 말단이 제1 가닥보다 1개 내지 4개 뉴클레오타이드만큼 더 길며, 듀플렉스 영역은 25개 이상의 뉴클레오타이드 길이의 영역이며, 상기 dsRNA 제제가 포유류 세포에 도입되는 경우 상기 제2 가닥은 상기 제2 가닥의 적어도 19 nt의 길이를 따라 타겟 mRNA와 충분히 상보적이어서 타겟 유전자의 발현을 저하시키며, 상기 dsRNA의 다이서(dicer) 분해는 상기 제2 가닥의 상기 3' 말단을 포함하는 siRNA를 우선적으로

생성하여, 포유류에서 타겟 유전자의 발현을 저하시킨다. 선택적으로, dsRNA 제제는 리간드를 추가로 포함한다.

[0037] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 이 모티프 중 하나는 센스 가닥의 분해 부위에 발생한다.

[0038] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 안티센스 가닥은 또한, 하나 이상의 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함할 수 있으며, 이 모티프 중 하나는 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에 발생한다.

[0039] 17 nt 내지 23 nt 길이의 듀플렉스 영역을 가지는 dsRNA 제제에서, 안티센스 가닥의 분해 부위는 전형적으로 5' 말단으로부터 10, 11 및 12번 위치 주변에 존재한다. 따라서, 3개의 동일한 변형의 모티프는 안티센스 가닥의 9, 10, 11번 위치; 10, 11, 12번 위치; 11, 12, 13번 위치; 12, 13, 14번 위치; 또는 13, 14, 15번 위치에서 발생할 수 있으며, 반대쪽은 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 제1 뉴클레오타이드로부터 시작하거나, 또는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터의 듀플렉스 영역 내의 제1의 쌍을 이룬 뉴클레오타이드로부터 시작한다. 안티센스 가닥의 분해 부위는 또한, 5' 말단으로부터 dsRNA의 듀플렉스 영역의 길이를 따라 변할 수도 있다.

[0040] dsRNA 제제의 센스 가닥은, 가닥의 분해 부위에, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며; 안티센스 가닥은 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함한다. 센스 가닥과 안티센스 가닥이 dsRNA 듀플렉스를 형성하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드의 모티프 하나와 안티센스 가닥 상의 3개의 뉴클레오타이드의 모티프 하나가 하나 이상의 뉴클레오타이드 오버랩을 가지고 류, 즉, 센스 가닥의 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 하나 이상이 안티센스 가닥의 모티프의 3개의 뉴클레오타이드 중 하나 이상과 염기쌍을 형성하도록, 정렬될 수 있다. 다르게는, 양 가닥 모두의 모티프에 있는 뉴클레오타이드 2개 이상이 오버랩을 가질 수 있거나, 또는 3개의 뉴클레오타이드 모두가 오버랩될 수 있다.

[0041] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 초과로 포함한다. 제1 모티프는 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생해야 하며, 또 다른 모티프는 왕(왕) 변형일 수 있다. 본원에서, 용어 "왕 변형"은 동일한 가닥의 분해 부위 또는 그 부근의 모티프로부터 분리된, 가닥의 또 다른 부위에서 발생한 모티프를 지칭한다. 왕 변형은 제1 모티프에 인접해 있거나, 또는 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리된다. 모티프가 서로 바로 인접해 있는 경우 모티프의 화학은 서로 구별되며, 모티프라 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 분리되어 있는 경우 모티프의 화학은 동일하거나 또는 상이 할 수 있다. 2개 이상의 왕 변형이 존재할 수 있다. 예를 들어, 2개의 왕 변형이 존재하는 경우, 왕 변형은 분해 부위 또는 그 부근에 존재하는 제1 모티프에 대해 듀플렉스 영역의 한쪽 말단에서 발생할 수 있거나, 또는 왕 변형은 각각 제1 모티프의 어느 한쪽 면에서 발생할 수 있다.

[0042] 센스 가닥처럼, dsRNA 제제의 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 2개 이상으로 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 이 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥에 존재하는 왕 변형과 유사한 정렬로 된 왕 변형을 하나 이상 포함할 수도 있다.

[0043] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 두 가닥에 있는 왕 변형은 전형적으로, 가닥의 3' 말단, 5' 말단 또는 양 말단 모두에서 제1 뉴클레오타이드를 하나 또는 2개 포함하지 않는다.

[0044] 또 다른 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 두 가닥에 있는 왕 변형은 전형적으로, 가닥의 3' 말단, 5' 말단 또는 양 말단 모두에서 듀플렉스 영역 내에 제1의 쌍으로 된 뉴클레오타이드를 1개 또는 2개 포함하지 않는다.

[0045] dsRNA 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 하나 이상의 왕 변형을 포함하는 경우, 왕 변형은 듀플렉스 영역의 동일한 말단에 존재할 수 있으며, 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드의 오버랩을 가진다.

[0046] dsRNA 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 2개 이상의 왕 변형을 포함하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은, 하나의 가닥의 왕 변형 2개가 각각 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드의 오버랩을 가지는 듀플렉스 영역의 한쪽 말단에 존재하도록 정렬될 수 있으며; 하나의 가닥의 변형 2개는 각각 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드의 오버랩을 가지는 듀플렉스 영역의 다른쪽 말단에 존재한다.

[0047] 일 구현예에서, 모티프의 일부인 뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 있는 모든 뉴클레오타이드는 변형될 수 있다. 각각의 뉴클레오타이드는, 비-연결 포스페이트 산소의 하나 또는

둘다 및/또는 연결 포스페이트 산소 하나 이상의 변화; 리보스 당의 구성분, 예를 들어, 리보스 당의 2'-하이드록실의 변화; 포스페이트 모이어티의 "포스포" 링커의 치환; 자연적으로 존재하는 염기의 변형 또는 치환; 및 리보스-포스페이트 백본의 치환 또는 변형을 하나 이상 포함할 수 있는 동일 또는 상이한 변형으로 변형될 수 있다.

[0048] 핵산이 하위단위의 중합체이기 때문에, 다수의 변형들은 핵산에서 반복되는 위치에서 발생할 수 있으며, 예를 들어, 염기, 또는 포스페이트 모이어티, 또는 포스페이트 모이어티의 비-연결 0의 변형이다. 일부 경우에, 변형은 핵산의 모든 위치에서 발생할 것이지만, 많은 경우 그렇지 않을 것이다. 예를 들어, 변형은 3' 또는 5' 말단 위치에서만 발생할 수 있으며, 가닥의 말단 영역, 예를 들어 말단 뉴클레오타이드 상의 위치, 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있다. 변형은 이중 가닥 영역, 단일 가닥 영역, 또는 두 영역 모두에서 발생할 수 있다. 예를 들어, RNA의 이중 가닥 영역에서만 발생할 수 있거나, 또는 RNA의 단일 가닥 영역에서만 발생할 수 있다. 예를 들어, 비-연결 0 위치에서의 포스포로티오에이트 변형은 한쪽 말단 또는 양 말단 모두에서만 발생할 수 있거나, 가닥의 말단 영역, 예를 들어, 말단 뉴클레오타이드 상의 위치 또는 마지막 2, 3, 4, 5, 또는 10개의 뉴클레오타이드에서만 발생할 수 있거나, 또는 이중 가닥 및 단일 가닥 영역, 특히 말단에서 발생할 수 있다. 5' 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.

[0049] 예를 들어, 안정성을 증대시키거나, 오버행에 특정 염기들을 포함하거나, 또는 단일 가닥 오버행, 예를 들어 5' 또는 3' 오버행 또는 둘 다에 변형된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 서로게이트(surrogate)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 오버행에 퓨린 뉴클레오타이드를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 구현예에서, 3' 또는 5' 오버행에 있는 염기들 중 모두 또는 일부는 변형되는데, 예를 들어, 본원에서 기술된 변형으로 변형될 수 있다. 변형으로는, 예를 들어, 당해 기술분야에 공지된 변형을 가지는 리보스 당의 2' 위치에서의 변형의 사용, 예를 들어, 뉴클레오베이스의 리보당 대신에 변형된 데옥시리보뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 2'-0-메틸의 사용, 및 인산기에서의 변형, 예를 들어, 포스포로티오에이트 변형을 포함한다. 오버행은 타겟 서열과 동종성일 필요가 없다.

[0050] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각각의 잔기는 독립적으로 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-0-메틸, 2'-0-알릴, 2'-C-알릴, 2'-데옥시, 또는 2'-플루오로로 변형된다. 가닥은 변형을 하나 초과로 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 잔기는 각각 독립적으로 2'-0-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다.

[0051] 2가지 이상의 상이한 변형은 전형적으로, 센스 가닥 및 안티센스 가닥에 존재한다. 2개의 변형들은 2'-0-메틸 또는 2'-플루오로 변형, 또는 그외의 변형일 수 있다.

[0052] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 2'-0-메틸 또는 2'-플루오로로부터 선택되는 상이하게 변형된 뉴클레오타이드를 2개로 포함한다.

[0053] 일 구현예에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 독립적으로, 2'-0-메틸 뉴클레오타이드, 2'-데옥시플루오로 뉴클레오타이드, 2'-0-N-메틸아세타미도(2'-0-NMA) 뉴클레오타이드, 2'-0-디메틸아미노에톡시에틸(2'-0-DMAEOE) 뉴클레오타이드, 2'-0-아미노프로필(2'-0-AP) 뉴클레오타이드, 또는 2'-ara-F 뉴클레오타이드로 변형된다.

[0054] 일 구현예에서, N_a 및/또는 N_b는 교대 패턴의 변형을 포함한다. 본원에서, 용어 "교대 모티프" 또는 "교대 패턴"은 하나 이상의 변형을 포함하는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 하나의 가닥의 교대 뉴클레오타이드에서 발생한다. 교대 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드 2개마다 하나, 또는 뉴클레오타이드 3개마다 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오타이드에 대한 일 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 "ABABABABABAB...", "ABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAAB...", "AAABBAAABBB...", 또는 "ABCABCABCABC..." 등일 수 있다.

[0055] 일 구현예에서, N_a' 및/또는 N_b'는 교대 패턴의 변형을 포함한다. 본원에서, 용어 "교대 모티프" 또는 "교대 패턴"은 하나 이상의 변형을 가지는 모티프를 지칭하며, 각각의 변형은 하나의 가닥의 교대 뉴클레오타이드에 발생한다. 교대 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드 2개마다 하나, 또는 뉴클레오타이드 3개마다 하나 또는 유사한 패턴을 지칭할 수 있다. 예를 들어, A, B 및 C가 각각 뉴클레오타이드에 대한 일 유형의 변형을 나타내는 경우, 교대 모티프는 "ABABABABABAB...", "AABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAAABAAAB...", "AAABBAAABBB...", 또는 "ABCABCABCABC..." 등일 수 있다.

[0056]

교대 모티프에 포함되는 변형의 유형은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 예를 들어, A, B, C, D가 각각 일 유형의 뉴클레오타이드 상에서의 변형을 나타내는 경우, 교대 패턴, 즉 2개 뉴클레오타이드마다의 변형은 동일할 수 있지만, 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 각각 교대 모티프 예컨대 "ABABAB..." "ACACAC..." "BDBDBD..." 또는 "CDCDCD..." 등에서의 몇몇 변형 가능성으로부터 선택될 수 있다.

[0057]

일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는, 안티센스 가닥에서의 교대 모티프에 대한 변형 패턴이 이동된 것에 대해, 센스 가닥에서의 교대 모티프에 대한 변형 패턴을 포함한다. 이 이동은, 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 변형된 기가 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 상이하게 변형된 기에 상응하도록 이루어질 수 있으며, 그 반대이기도 하다. 예를 들어, dsRNA 듀플렉스에서 안티센스 가닥과 쌍을 이루는 경우의 센스 가닥, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "ABABAB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역의 가닥의 3'5'으로부터 "BABABA"로부터 시작할 수 있다. 또 다른 예로서, 센스 가닥의 교대 모티프는 가닥의 5'-3'으로부터 "AABBAABB"로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 교대 모티프는 듀플렉스 영역의 3'-5'으로부터 "BBAABBA"로 시작할 수 있으며, 따라서 센스 가닥과 안티센스 가닥의 변형 패턴의 완전하거나 또는 부분적인 이동이 존재한다.

[0058]

일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 센스 가닥 상에 2'-0-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴을 처음에 포함하며, 안티센스 가닥 상의 2'-0-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴에 대해 이동을 처음에 가지는데, 즉, 센스 가닥 상의 2'-0-메틸 변형된 뉴클레오타이드는 안티센스 가닥 상의 2'-F 변형된 뉴클레오타이드와 염기쌍을 이루며 또 그 반대이기도 하다. 센스 가닥의 1번 위치는 2'-F 변형으로 시작할 수 있으며, 안티센스 가닥의 1번 위치는 2'-0-메틸 변형으로 시작할 수 있다.

[0059]

3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나 이상을 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 도입하면, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에 존재하는 초기 변형 패턴을 방해한다. 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나 이상을 센스 및/또는 안티센스 가닥에 도입함으로써 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 방해하는 것은 놀랍게도, 타겟 유전자에 대한 유전자 사일런싱 활성을 증대시킨다.

[0060]

일 구현예에서, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프가 가닥에 도입되는 경우, 모티프의 옆에 있는 뉴클레오타이드의 변형은 모티프의 변형과 상이한 변형이다. 예를 들어, 모티프를 포함하는 서열의 부위는 "...N_aYYYN_b...",로서, "Y"는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프의 변형을 나타내며, "N_a" 및 "N_b"는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY"의 옆에 있는 뉴클레오타이드의 변형을 나타내며, N_a 및 N_b는 동일하거나 또는 상이한 변형일 수 있다. 다르게는, N_a 및/또는 N_b는 왕 변형이 존재하는 경우 존재하거나 또는 부재할 수 있다.

[0061]

본 발명의 dsRNA 제제는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 하나 이상 추가로 포함할 수 있다. 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 가닥의 임의의 위치 모두의 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드에서 발생할 수 있으며; 각각의 뉴클레오타이드간 결합 변형은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 교대 패턴에서 뉴클레오타이드간 결합 변형 둘 다를 포함한다. 센스 가닥에서의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥과 동일하거나 또는 상이할 수 있으며, 센스 가닥에서의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴은 안티센스 가닥에서의 뉴클레오타이드간 결합 변형의 교대 패턴에 대해 이동을 가질 수 있다.

[0062]

일 구현예에서, dsRNA는 오버행 영역에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 포함한다. 예를 들어, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드 간에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 가지는 뉴클레오타이드를 2개 포함한다. 뉴클레오타이드간 결합 변형은 또한, 듀플렉스 영역 내의 말단 쌍의 뉴클레오타이드와 오버행 뉴클레오타이드를 연결하도록 만들어질 수 있다. 예를 들어, 적어도 2개, 3개, 4개, 또는 모든 오버행 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 통해 연결될 수 있으며, 선택적으로, 오버행 뉴클레오타이드의 옆에 존재하는 쌍으로 된 뉴클레오타이드와 오버행 뉴클레오타이드를 연결하는 부가적인 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합이 존재할 수 있다. 예를 들어, 말단의 3개의 뉴클레오타이드 간에는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합이 2개 이상 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오타이드 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드이며,

세번째 뉴클레오타이드는 오버행 뉴클레오타이드 옆의 쌍으로 된 뉴클레오타이드이다. 바람직하게는, 이들 말단의 뉴클레오타이드 3개는 안티센스 가닥의 3' 말단에 존재할 수 있다.

[0063] 일 구현예에서, dsRNA의 센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 또는 16개 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 2개 내지 10개 중 1개 내지 10개의 블록을 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 안티센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0064] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개 또는 18개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 2개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0065] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 또는 16개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 3개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0066] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 또는 14개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 4개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0067] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 또는 12개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 5개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0068] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 6개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0069] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 또는 8개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 7개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0070] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 포스페이트 뉴클레오타이드간

결합 8개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0071] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥은 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합 9개에 의해 분리된 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합의 블록을 2개 포함하며, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 중 하나는 올리고뉴클레오타이드 서열의 임의의 위치에 놓이며, 상기 안티센스 가닥은 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트 및 포스페이트 뉴클레오타이드간 결합의 조합을 포함하는 센스 가닥 또는 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 또는 포스페이트 결합을 포함하는 안티센스 가닥과 쌍을 이룬다.

[0072] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 말단 위치(들) 1 내지 10 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 하나 이상 추가로 포함한다. 예를 들어, 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 뉴클레오타이드는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 한쪽 말단 또는 양쪽 말단에서 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 통해 연결될 수 있다.

[0073] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 센스 및/또는 안티센스 가닥의 듀플렉스의 내부 영역 1 내지 10 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 하나 이상 추가로 포함한다. 예를 들어, 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 뉴클레오타이드는 센스 가닥의 5' 말단에서부터 계수하여 듀플렉스의 8번 내지 16번 위치에서 포스포로티오에이트 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 통해 연결될 수 있으며; dsRNA는 선택적으로, 말단 위치(들) 1 내지 10 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 하나 이상 추가로 포함한다.

[0074] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 내지 5번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 1개 내지 5개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개 내지 5개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개 내지 5개, 및 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 18번 내지 23번 위치 내에 1개 내지 5개를 추가로 포함한다.

[0075] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 내지 5번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 1개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0076] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 내지 5번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 2개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0077] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 내지 5번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 2개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 2개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개, 및 18번 내지 23번 위치 내에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0078] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 내지 5번 위치 내에 포스포로

결합 변형 2개, 및 20번 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0088] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 2개, 및 21번 및 22번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 2개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개, 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개를 추가로 포함한다.

[0089] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 1개, 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개, 및 21번 및 22번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0090] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 2개, 및 22번 및 23번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 2개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개, 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 1개를 추가로 포함한다.

[0091] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는, (5' 말단으로부터 계수하여) 센스 가닥의 1번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들)을 1개, 및 21번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형(들) 1개, 및 (5' 말단으로부터 계수하여) 안티센스 가닥의 1번 및 2번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개, 및 23번 및 23번 위치에 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합 변형 2개를 추가로 포함한다.

[0092] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 듀플렉스 내에서 타겟과 미스매치(들), 또는 이들의 조합을 포함한다. 미스매치는 오버행 영역 또는 듀플렉스 영역에서 발생할 수 있다. 염기쌍은 해리 또는 용융을 촉진하는 특성을 토대로 순위가 매겨질 수 있다(예를 들어, 특정 페어링(pairing)의 결합 또는 해리의 자유 에너지에서, 가장 간단한 방법은 개별 쌍 기준으로 쌍을 시험하지만, 옆의 인접한 또는 유사한 분석이 또한 사용될 수 있음). 해리의 촉진 면에서, A:U는 G:C보다 바람직하며; G:U는 G:C보다 바람직하고; I:C는 G:C보다 바람직하다(I=이노신). 미스매치, 예를 들어, 비-원형(canonical) 또는 원형 페어링 이외의 페어링(전술한 바와 같음)은 원형(A:T, A:U, G:C) 페어링보다 바람직하며; 보편적인 염기를 포함하는 페어링이 원형 페어링보다 바람직하다.

[0093] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 듀플렉스 영역 내에 제1의 염기쌍 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 중 하나 이상을 포함하며, 듀플렉스의 5' 말단에서 안티센스 가닥의 해리를 촉진하기 위해, 독립적으로 A:U, G:U, I:C, 및 미스매칭된 쌍, 예를 들어, 비-원형 또는 원형 페어링 이외의 페어링 또는 보편적인 염기를 포함하는 페어링의 군으로부터 선택된다.

[0094] 일 구현예에서, 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 1번 위치의 뉴클레오타이드는 A, dA, dU, U, 및 dT로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다르게는, 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 제1의 염기쌍 1개, 2개 또는 3개 중 하나 이상은 AU 염기쌍이다. 예를 들어, 안티센스 가닥의 5' 말단으로부터 듀플렉스 영역 내의 제1 염기쌍은 AU 염기쌍이다.

[0095] 일 구현예에서, 센스 가닥 서열은 화학식 (I)로 표시되어질 수 있으며:

[0096] 5' n_p-N_a-(X X X)_i-N_b-Y Y Y-N_b-(Z Z Z)_j-N_a-n_q 3' (I)

[0097] 식에서,

[0098] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0099] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0100] N_a는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 25개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 2개 이상을 포함하며;

- [0101] N_b 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;
- [0102] n_p 및 n_q 는 각각 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;
- [0103] N_b 및 Y는 동일한 변형을 가지지 않으며; 및
- [0104] XXX, YYY 및 ZZZ은 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나를 나타낸다. 바람직하게는 YYY는 모든 2'-F 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0105] 일 구현예에서, N_a 및/또는 N_b 는 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0106] 일 구현예에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 예를 들어, dsRNA 제제가 17개 내지 23개 뉴클레오타이드 쌍 길이의 듀플렉스 영역을 포함하는 경우, YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위 또는 그 근처에서 발생할 수 있으며(예를 들어, 6번, 7번, 8번, 7번, 8번, 9번, 8번, 9번, 10번, 9번, 10번, 11번, 10번, 11번, 12번 또는 11번, 12번, 13번 위치에서 발생할 수 있음), 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며; 또는 선택적으로, 계수는 듀플렉스 영역 내의 제1의 쌍으로 된 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작한다.
- [0107] 일 구현예에서, i는 1이고 j는 0이며, 또는 i는 0이고 j는 1이며, 또는 i 및 j 둘다 1이다. 따라서, 센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0108] 5' $n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q$ 3' (Ia);
- [0109] 5' $n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q$ 3' (Ib); 또는
- [0110] 5' $n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q$ 3' (Ic).
- [0111] 센스 가닥은 화학식 (Ia)로 표시되며, N_b 는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N_a 는 각각 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.
- [0112] 센스 가닥은 화학식 (Ib)로 표시되며, N_b 는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N_a 는 각각 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.
- [0113] 센스 가닥은 화학식 (Ic)로 표시되며, N_b 는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. 바람직하게는, N_b 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. N_a 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.
- [0114] X, Y 및 Z은 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0115] 일 구현예에서, dsRNA의 안티센스 가닥 서열은 화학식 (II)로 표시될 수 있으며:
- [0116] 5' $n_q'-N_a'-(Z'Z'Z')_k-N_b' -Y'Y'Y'-N_b'-(X'X'X')_l-N_a'-n_p'$ 3' (II)
- [0117] 식에서,
- [0118] k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;
- [0119] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;
- [0120] N_a' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 25개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 2개 이상을 포함하며;

- [0121] N_b' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;
- [0122] n_p' 및 n_q' 는 각각 독립적으로, 0개 내지 6개의 뉴클레오타이드를 포함하는 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;
- [0123] N_b' 및 Y' 는 동일한 변형을 가지지 않으며; 및
- [0124] $X'X'X'$, $Y'Y'Y'$ 및 $Z'Z'Z'$ 은 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나를 나타낸다.
- [0125] 일 구현예에서, N_a' 및/또는 N_b' 는 교대 패턴의 변형을 포함한다.
- [0126] $Y'Y'Y'$ 모티프는 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 예를 들어, dsRNA 제제가 17 nt 내지 23 nt의 듀플렉스 영역을 가지는 경우, $Y'Y'Y'$ 모티프는 안티센스 가닥의 9번, 10번, 11번; 10번, 11번, 12번; 11번, 12번, 13번; 12번, 13번, 14번; 또는 13번, 14번, 15번 위치에서 발생할 수 있으며, 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며; 또는 선택적으로, 계수는 듀플렉스 영역 내의 제1의 쌍으로 된 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작한다. 바람직하게는, $Y'Y'Y'$ 모티프는 11번, 12번, 13번 위치에서 발생한다.
- [0127] 일 구현예에서, $Y'Y'Y'$ 모티프는 모든 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0128] 일 구현예에서, k는 1이고 l은 0이며, 또는 k는 0이고 l은 1이며, 또는 k 및 l 둘다 1이다.
- [0129] 따라서, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0130] $5' n_q' - N_a' - Z'Z'Z' - N_b' - Y'Y'Y' - N_a' - n_p' 3'$ (IIa);
- [0131] $5' n_q' - N_a' - Y'Y'Y' - N_b' - X'X'X' - n_p' 3'$ (IIb); 또는
- [0132] $5' n_q' - N_a' - Z'Z'Z' - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - X'X'X' - N_a' - n_p' 3'$ (IIc).
- [0133] 안티센스 가닥이 화학식 (IIa)로 표시되는 경우, N_b' 는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N_a' 는 각각 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.
- [0134] 안티센스 가닥이 화학식 (IIb)로 표시되는 경우, N_b' 는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N_a' 는 각각 독립적으로 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.
- [0135] 안티센스 가닥이 화학식 (IIc)로 표시되는 경우, N_b' 는 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N_a' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. 바람직하게는, N_b 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.
- [0136] X' , Y' 및 Z' 는 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.
- [0137] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로, LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-0-메틸, 2'-0-알릴, 2'-C- 알릴, 또는 2'-플루오로로 변형될 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로, 2'-0-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다. X , Y , Z , X' , Y' 및 Z' 는 각각 특히 2'-0-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 표시할 수 있다.
- [0138] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥은, 듀플렉스 영역이 21 nt인 경우 가닥의 9번, 10번 및 11번 위치에서 발생하는 YYY 모티프를 포함하며, 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며, 또는 선택적으로, 계수는 듀플렉스 영역 내의 제1의 쌍으로 된 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며; Y 는 2'-F 변형을 표시한다. 센스 가닥은 부가적으로, 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프를 왕 변

형으로서 포함하며; XXX 및 ZZZ은 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 표시한다.

[0139] 일 구현예에서, 안티센스 가닥은 가닥의 11번, 12번 및 13번 위치에서 발생하는 Y'Y'Y' 모티프를 포함하며, 계수는 제1 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며, 또는 선택적으로, 계수는 듀플렉스 영역 내의 제1의 쌍으로 된 뉴클레오타이드로부터 5' 말단으로부터 시작하며; Y'는 2'-0-메틸 변형을 표시한다. 안티센스 가닥은 부가적으로, 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프를 왕 변형으로서 포함하며; X'X'X' 및 Z'Z'Z'은 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 표시한다.

[0140] 상기 화학식 (Ia), (Ib) 및 (Ic) 중 하나로 표시되는 센스 가닥은 각각 화학식 (IIa), (IIb) 및 (IIc) 중 하나로 표시되는 안티센스 가닥과 듀플렉스를 형성한다.

[0141] 따라서, dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함할 수 있으며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 포함하며, dsRNA 듀플렉스는 화학식 (III)로 표시되며:

[0142] 센스: $5' n_p - N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$

[0143] 안티센스: $3' n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q' 5'$

[0144] (III)

[0145] 식에서,

[0146] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0147] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0148] N_a 및 N_a' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 25개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 2개 이상을 포함하며;

[0149] N_b 및 N_b' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;

[0150] 여기서,

[0151] n_p' , n_p , n_q' , 및 n_q 는 각각 독립적으로, 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;

[0152] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나를 표시한다.

[0153] 일 구현예에서, i는 1이고 j는 0이며; 또는 i는 0이고 j는 1이며; 또는 i 및 j는 둘다 1이다. 또 다른 구현예에서, k는 1이고 l은 0이며; k는 0이고 l은 1이며; 또는 k 및 l은 둘다 1이다.

[0154] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지며, dsRNA 듀플렉스는 화학식 (V)로 표시되며:

[0155] 센스: $5' N_a - (X X X)_i - N_b - Y Y Y - N_b - (Z Z Z)_j - N_a - n_q 3'$

[0156] 안티센스: $3' n_p - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' 5'$

[0157] (V)

[0158] 식에서,

[0159] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0160] p 및 q는 각각 독립적으로 2이며;

[0161] N_a 및 N_a' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 25개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 2개 이상을 포함하며;

[0162] N_b 및 N_b' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;

- [0163] 여기서,
- [0164] n_p' 및 n_q 는 각각 독립적으로, 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며; 및
- [0165] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나를 표시한다.
- [0166] 일 구현예에서, i는 1이고 j는 0이며; 또는 i는 0이고 j는 1이며; 또는 i 및 j는 둘다 1이다. 또 다른 구현예에서, k는 1이고 1은 0이며; k는 0이고 1은 1이며; 또는 k 및 1은 둘다 1이다.
- [0167] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각각의 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지며, dsRNA 듀플렉스는 화학식 (Va)로 표시되며:
- [0168] 센스: $5' N_a-(X X X)_i-N_b-Y Y Y-N_b-(Z Z Z)_j-N_a 3'$
- [0169] 안티센스: $3' n_p'-N_a'-(X'X'X')_k-N_b'-(Y'Y'Y')-N_b'-(Z'Z'Z')_l-N_a' 5'$
- [0170] (Va)
- [0171] 식에서,
- [0172] i, j, k, 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;
- [0173] p 및 q는 각각 독립적으로 2이며;
- [0174] N_a 및 N_a' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 25개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각각의 서열은 상이하게 변형된 뉴클레오타이드 2개 이상을 포함하며;
- [0175] N_b 및 N_b' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며
- [0176] 여기서,
- [0177] n_p' 는 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며; 및
- [0178] XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y', 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프 하나를 표시한다.
- [0179] dsRNA 듀플렉스를 형성하는 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 예시적인 조합으로는 하기 화학식들이 포함된다:
- [0180] $5' n_p-N_a-Y Y Y-N_b-Z Z Z-N_a-n_q 3'$
- [0181] $3' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a' n_q 5'$
- [0182] (IIIa)
- [0183] $5' n_p-N_a-X X X-N_b-Y Y Y-N_a-n_q 3'$
- [0184] $3' n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_q 5'$
- [0185] (IIIb)
- [0186] $5' n_p-N_a-X X X-N_b-Y Y Y-N_b-Z Z Z-N_a-n_q 3'$
- [0187] $3' n_p'-N_a'-X'X'X'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-Z'Z'Z'-N_a-n_q 5'$
- [0188] (IIIc)
- [0189] dsRNA 제제가 화학식 (IIIa)로 표시되는 경우, N_b 및 N_b' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N_a 및 N_a' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2

개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.

[0190] dsRNA 제제가 화학식 (IIIb)로 표시되는 경우, N_b 및 N_b' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N_a 및 N_a' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다.

[0191] dsRNA 제제가 화학식 (IIIc)로 표시되는 경우, N_b 및 N_b' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 0개 내지 10개, 0개 내지 7개, 0개 내지 5개, 0개 내지 4개, 0개 내지 2개 또는 0개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N_a 및 N_a' 는 각각 독립적으로, 변형된 뉴클레오타이드를 2개 내지 20개, 2개 내지 15개, 또는 2개 내지 10개로 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시한다. N_a , N_a' , N_b 및 N_b' 는 각각 독립적으로, 교대 패턴의 변형을 포함한다.

[0192] 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 및 (IIIc)에서 X, Y 및 Z은 각각 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0193] dsRNA 제제가 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)로 표시되는 경우, Y 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 Y' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 다르게는, Y 뉴클레오타이드 중 2개 이상은 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; 또는 Y 뉴클레오타이드 3개 모두는 상응하는 Y' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.

[0194] N_a' 와의 염기쌍으로부터의 N_a 뉴클레오타이드, N_b' 와의 염기쌍으로부터의 N_b 뉴클레오타이드, X'와의 염기쌍으로부터의 X 뉴클레오타이드, Y'와의 염기쌍으로부터의 Y 뉴클레오타이드, 및 Z'와의 염기쌍으로부터의 Z 뉴클레오타이드인 것으로 이해된다.

[0195] dsRNA 제제가 화학식 (IIIa) 또는 (IIIc)로 표시되는 경우, Z 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 Z' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 다르게는, Z 뉴클레오타이드 중 2개 이상은 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; 또는 Z 뉴클레오타이드 3개 모두는 상응하는 Z' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.

[0196] dsRNA 제제가 화학식 (IIIb) 또는 (IIIc)로 표시되는 경우, X 뉴클레오타이드 중 하나 이상은 X' 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 다르게는, X 뉴클레오타이드 중 2개 이상은 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성하거나; 또는 X 뉴클레오타이드 3개 모두는 상응하는 X' 뉴클레오타이드와 염기쌍을 형성한다.

[0197] 일 구현예에서, Y 뉴클레오타이드에서의 변형은 Y' 뉴클레오타이드에서의 변형과 상이하며, Z 뉴클레오타이드에서의 변형은 Z' 뉴클레오타이드에서의 변형과 상이하며, 및/또는 X 뉴클레오타이드에서의 변형은 X' 뉴클레오타이드에서의 변형과 상이하다.

[0198] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)로 표시되는 듀플렉스를 2개 이상 포함하는 다량체(multimer)로서, 상기 듀플렉스들은 링커에 의해 연결된다. 링커는 분해형 또는 비-분해형일 수 있다. 선택적으로, 상기 다량체는 리간드를 추가로 포함한다. dsRNA 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 타겟으로 할 수 있거나; 또는 dsRNA 각각은 2개의 상이한 타겟 부위에 있는 동일한 유전자를 타겟으로 할 수 있다.

[0199] 일 구현예에서, dsRNA 제제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)로 표시되는 듀플렉스를 3개, 4개, 5개, 6개 이상 포함하는 다량체로서, 상기 듀플렉스들은 링커에 의해 연결된다. 링커는 분해형 또는 비-분해형일 수 있다. 선택적으로, 상기 다량체는 리간드를 추가로 포함한다. dsRNA 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 타겟으로 할 수 있거나; 또는 dsRNA 각각은 2개의 상이한 타겟 부위에 있는 동일한 유전자를 타겟으로 할 수 있다.

[0200] 일 구현예에서, 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)로 표시되는 2개의 dsRNA 제제들은 5' 말단에서 서로 연결되며, 3' 말단 중 하나 또는 둘 다는 리간드에 선택적으로 접합된다. dsRNA 각각은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자를 타겟으로 할 수 있거나; 또는 dsRNA 각각은 2개의 상이한 타겟 부위에 있는 동일한 유전자를 타겟으로 할 수 있다.

[0201] 다양한 공개문헌들은 다량체성 siRNA를 기술하였으며, 모두 본 발명의 siRNA와 함께 사용될 수 있다. 이런 공개

문현들로는, WO2007/091269, 미국 특허 No. 7858769, WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 및 WO2011/031520를 포함하며, 이들은 원용에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함되어 있다.

[0202] 하나 이상의 탄수화물 모이어티가 dsRNA 제제에 접합된 dsRNA 제제는 dsRNA 제제의 특성을 중 하나 이상을 최적화할 수 있다. 많은 경우, 탄수화물 모이어티는 dsRNA 제제의 변형된 하위단위에 부착될 것이다. 예를 들어, dsRNA 제제의 하나 이상의 리보뉴클레오타이드 하위단위의 리보스 당은 또 다른 모이어티, 예를 들어, 탄수화물 리간드에 부착되는 비-탄수화물 (바람직하게는 사이클릭) 캐리어로 치환될 수 있다. 하위단위의 리보스 당이 치환된 리보뉴클레오타이드 하위단위는 본원에서, 리보스 치환 변형 하위단위(RRMS)로 지칭된다. 사이클릭 캐리어는 카르보사이클릭 고리 시스템일 수 있는데, 즉 모든 고리 원자들이 탄소 원자이며, 또는 헤테로사이클릭 고리 시스템일 수 있는데, 즉, 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소, 황과 같은 헤테로원자일 수 있다. 사이클릭 캐리어는 모노사이클릭 고리 시스템일 수 있거나, 또는 융합 고리와 같은 고리를 2개 이상 포함할 수 있다. 사이클릭 캐리어는 완전히 포화된 고리 시스템일 수 있거나, 또는 이중 결합을 하나 이상 포함할 수 있다.

[0203] 리간드는 캐리어를 통해 폴리뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 캐리어로는, (i) 하나 이상의 "백본 부착점", 바람직하게는 2개의 "백본 부착점", 및 (ii) 하나 이상의 "에테르 부착점"을 포함한다. 본원에서, "백본 부착점"은 하이드록실기와 같은 작용기, 또는 일반적으로 백본으로의 캐리어의 삽입에 적절하며 이에 이용 가능한 결합, 예를 들어, 포스페이트, 또는 변형된 포스페이트, 예를 들어, 리보핵산의 황 함유 백본을 포함한다. 일부 구현예에서, "에테르 부착점"(TAP)은 선택된 모이어티를 연결하는 (백본 부착점을 제공하는 원자와 구별되는) 탄소 원자 또는 헤테로원자와 같은 사이클릭 캐리어의 구성원 고리 원자를 지칭한다. 모이어티는, 단당류, 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류 및 다당류와 같은 탄수화물이다. 선택적으로, 선택된 모이어티는 사이클릭 캐리어에의 개입 테터링에 의해 연결된다. 따라서, 사이클릭 캐리어는 종종 아미노기와 같은 작용기를 포함하거나, 또는 일반적으로 구성분 고리에의 리간드와 같은 또 다른 화학적 엔터티(entity)의 삽입 또는 테터링에 적절한 결합을 제공한다.

[0204] 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 캐리어를 통해 리간드에 접합되며, 캐리어는 사이클릭기 또는 비-사이클릭기일 수 있으며; 바람직하게는, 사이클릭기는 피로릴디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, [1,3]디옥솔란, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리닐, 이소티아졸리디닐, 퀴녹살리닐, 피리다지노닐, 테트라하이드로푸릴 및 데칼린으로부터 선택되며; 바람직하게는, 비-사이클릭기는 세리놀 백본 또는 디에탄올아민 백본으로부터 선택된다.

[0205] 본 발명의 이중-가닥 RNA(dsRNA) 제제는 선택적으로 하나 이상의 리간드에 접합될 수 있다. 리간드는 3' 말단, 5' 말단 또는 양 말단에서 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥 모두에 부착될 수 있다. 예를 들어, 리간드는 센스 가닥, 특히 센스 가닥의 3' 말단에 접합될 수 있다.

리간드

[0207] 매우 다양한 엔터티들이 본 발명의 올리고뉴클레오타이드에 결합될 수 있다. 바람직한 모이어티는 리간드로서, 이는 개입 테터를 통해 간접적으로 또는 직접적으로 커플링, 바람직하게는 공유 결합되어 있다.

[0208] 바람직한 구현예에서, 리간드는, 이것이 삽입되는 문자의 분포, 타겟화 또는 수명을 변경한다. 바람직한 구현예에서, 리간드는 선별된 타겟, 예를 들어, 문자, 세포 또는 세포 유형, 신체의 구획, 수용체, 예를 들어, 세포 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 영역에 대해, 이런 리간드가 존재하지 않는 화학종과 비교해, 증대된 친화성을 제공한다. 선별된 타겟에 대해 증대된 친화성을 제공하는 리간드는 또한, 타겟화 리간드로도 일컬어진다.

[0209] 일부 리간드들은 엔도좀분해 특성을 가질 수 있다. 엔도좀분해성 리간드는 엔도좀의 파쇄 및/또는 본 발명의 조성물 또는 이의 구성분의 세포의 엔도좀에서 세포질로의 수송을 촉진한다. 엔도좀분해성 리간드는 pH-의존성 막활성 및 융합형성을 나타내는 폴리음이온성 웨პ타이드 또는 웨პ티도미메틱일 수 있다. 일 구현예에서, 엔도좀분해성 리간드는 엔도좀의 pH에서 이의 활성 형태를 취한다. "활성" 형태란, 엔도좀분해성 리간드가 엔도좀의 파쇄 및/또는 본 발명의 조성물 또는 이의 구성분의 세포의 엔도좀에서 세포질로의 수송을 촉진하는 형태이다. 예시적인 엔도좀분해성 리간드로는, GALA 웨პ타이드(Subbarao et al., Biochemistry, 1987, 26: 2964-2972), EALA 웨პ타이드(Vogel et al., J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 1581-1586), 및 이들의 유도체(Turk et al., Biochem. Biophys. Acta, 2002, 1559: 56-68)를 포함한다. 일 구현예에서, 엔도좀분해성 구성분은 pH 변화에 반응하여 전하의 변화 또는 양성자화를 수행할 화학적 기(예를 들어, 아미노산)를 포함한다. 엔도좀분해성 구성분은 선형 또는 분지형일 수 있다.

- [0210] 리간드는 수송, 혼성화, 및 특이성을 향상시킬 수 있으며, 또한 생성되는 천연 또는 변형된 올리고리보뉴클레오타이드, 또는 본원에서 기술되는 단량체 및/또는 천연 또는 변형된 리보뉴클레오타이드의 조합을 포함하는 중합체성 분자의 뉴클레아제 내성을 향상시킬 수 있다.
- [0211] 리간드는 일반적으로, 예를 들어 흡수 증대를 위한 치료 변형제; 예를 들어 분포를 모니터링하기 위한 진단 화합물 또는 리포터 기; 가교제; 및 뉴클레아제-내성 부여 모이어티를 포함할 수 있다. 일반적인 예로는, 지질, 스테로이드, 비타민, 당, 단백질, 웨타이드, 폴리아민, 및 웨타이드 모방체를 포함한다.
- [0212] 리간드는 자연적으로 존재하는 성분, 예컨대 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA), 저밀도 지질단백질(LDL), 고밀도 지질단백질(HDL), 또는 글로불린); 탄수화물(예를 들어, 텍스트란, 풀루란, 키틴, 이눌린, 사이클로텍스트란 또는 히알루론산); 또는 지질을 포함할 수 있다. 리간드는 또한, 제조함 또는 합성 분자, 예컨대 합성 중합체, 예를 들어, 합성 폴리아미노산, 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 앱타머(aptamer))일 수 있다. 폴리아미노산의 예로는, 폴리아미노산을 포함하며, 폴리리신(PLL), 폴리 L-아스파르트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 폴리(L-락타이드-코-글리콜화된) 공중합체, 디비닐 에테르-말레산 무수물 공중합체, N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아미드 공중합체 (HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레탄, 폴리(2-에틸아크릴산), N-이소프로필아크릴아미드 중합체, 또는 폴리포스파진을 포함한다. 폴리아민의 예로는, 폴리에틸레이민, 폴리리신(PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도웨타이드-폴리아민, 웨타도미메틱 폴리아민, 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포피린, 폴리아민의 4차 염, 또는 알파 나선형 웨타이드를 포함한다.
- [0213] 리간드는 또한, 신장 세포와 같은 특정 유형의 세포에 결합하는, 타겟화 기, 예를 들어, 세포 또는 조직 타겟화제제, 예를 들어, 렉틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, 예를 들어, 항체를 포함할 수 있다. 타겟화기는 디로트로핀, 멜라노트로핀, 렉틴, 당단백질, 계면활성제 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 글리코실화된 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스페린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 담즙산, 폴레이트, 비타민 B12, 비오틴, RGD 웨타이드, RGD 웨타이드 모방체 또는 앱타머일 수 있다. 표 2는 리간드 및 이들과 관련된 수용체들을 타겟으로 하는 일부 예들을 보여주고 있다.
- [0214] 리간드의 다른 예로는, 염료, 삽입(intercalating) 제제(예를 들어, 아크리딘), 가교제(예를 들어, 프소랄렌(psoralene), 미토마이신 C), 포피린(TPPC4, 텍사피린(texaphyrin), 사피린(Sapphyrin)), 폴리사이클릭 방향족 탄화수소(예를 들어, 폐나진, 디하이드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제 또는 킬레이트제(예를 들어, EDTA), 친유성 분자, 예를 들어, 콜레스테롤, 담즙산, 아다만탄 아세트산, 1-페렌 부티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-0(헥사데실)글리세롤, 계라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르네올(borneol), 멘톨, 1,3-프로판디올, 헬타데실기, 팔미트산, 미리스트산, 03-(올레일)리토콜릭산, 03-(올레일)콜레닉산, 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진) 및 웨타이드 접합제(예를 들어, 안테나페디아 웨타이드, Tat 웨타이드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 머캅토, PEG(예를 들어, PEG-40K), MPEG, [MPEG]2, 폴리아미노, 알킬, 치환된 알킬, 방사성표지 마커, 효소, 헵텐(예를 들어, 비오틴), 수송/흡수 촉진제(예를 들어, 아스파린, 비타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예를 들어, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 접합체, 테트라아자마크로사이클의 Eu³⁺ 복합체), 디니트로페닐, HRP, 또는 AP를 포함한다.
- [0215] 리간드는, 암세포, 내피 세포 또는 뼈 세포와 같은 특정 유형의 세포에 결합하는, 단백질, 예를 들어, 당단백질, 또는 웨타이드, 예를 들어, 코-리간드에 대해 특이적인 친화성을 가지는 분자, 또는 항체, 예를 들어, 항체이다. 리간드는 또한, 호르몬 및 호르몬 수용체를 포함할 수 있다. 이들은 또한, 지질, 렉틴, 탄수화물, 비타민, 보조인자, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토사민, N-아세틸-글루코사민 다가 만노스, 다가 푸코스, 또는 앱타머와 같은 비-웨타이드성 화학종을 포함할 수도 있다. 리간드는 예를 들어, 리포폴리사카라이드, p38 MAP 키나제의 활성화제, 또는 NF-κB의 활성화제일 수 있다.
- [0216] 리간드는 세포의 세포골격을 붕괴함으로써, 예를 들어 세포의 미세소관, 미세섬유 및/또는 중간 섬유를 붕괴함으로써 iRNA 제제의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있는 약물과 같은 성분일 수 있다. 약물은 예를 들어, 탁손(taxon), 빙크리스틴(vincristine), 빙블라스틴(vinblastine), 사이토칼라신(cytochalasin), 노코다졸(nocodazole), 야풀라키놀리드(japlakinolide), 라트룬콜린 A(latrunculin A), 팔로이딘(phalloidin), 스위홀라이드 A(swinholide A), 인다노신(indanocine), 또는 마이오세르빈(myoservin)일 수 있다.
- [0217] 리간드는 예를 들어, 염증 반응을 활성화시킴으로써 올리고뉴클레오타이드의 세포로의 흡수를 증가시킬 수 있다. 이런 효과를 가지는 예시적인 리간드로는, 종양 괴사 인자 알파(TNF알파), 인터루킨-1 베타, 또는 감마

인터페론을 포함한다.

[0218] 일 양태에서, 리간드는 지질 또는 지질-기재 분자이다. 이런 지질 또는 지질-기재 분자는 바람직하게는 혈청 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA)에 결합한다. HSA 결합 리간드는, 신체의 비-신장 타겟 조직과 같은 타겟 조직에의 접합을 분포시킬 수 있다. 예를 들어, 타겟 조직은 간의 실질 세포를 비롯하여 간일 수 있다. HSA에 결합할 수 있는 기타 분자가 또한 리간드로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 나프록센(naproxen) 또는 아스피린이 사용될 수 있다. 지질 또는 지질-기재 리간드는, (a) 접합체의 분해에 대한 내성을 증가시키며, (b) 타겟화 또는 타겟 세포 또는 세포막에의 수송을 증가시키며, 및/또는 (c) HSA와 같은 혈청 단백질에의 결합을 조정하는 데 사용될 수 있다.

[0219] 지질-기재 리간드는 타겟 조직에의 접합체의 결합을 조정, 예를 들어 조절하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, HSA에 보다 강하게 결합하는 지질 또는 지질-기재 리간드는 신장으로 타겟화되는 경향이 낮으며 따라서 신체로 부터 소거되는 경향도 낮을 것이다. HSA에 덜 강하게 결합하는 지질 또는 지질-기재 리간드는 신장에의 접합을 타겟화하는 데 사용될 수 있다.

[0220] 바람직한 구현예에서, 지질-기재 리간드는 HSA에 결합한다. 바람직하게는, 이는, 접합이 바람직하게는 비-신장 조직에 분포되도록 충분한 친화성으로 HSA에 결합한다. 그러나, 이 친화성은 HSA-리간드 결합이 역행될 수 없을 정도로 강하지 않은 것이 바람직하다.

[0221] 또 다른 바람직한 구현예에서, 지질-기재 리간드는 HSA에 약하게 결합하거나 또는 전혀 결합하지 않아, 접합체는 바람직하게는 신장에 분포될 것이다. 신장 세포를 타겟으로 하는 기타 모이어티는 또한, 지질-기재 리간드 대신에 또는 이에 더하여 사용될 수 있다.

[0222] 또 다른 양태에서, 리간드는 증식 세포와 같은 타겟 세포에 의해 취해지는 비타민과 같은 모이어티이다. 이들은 특히, 암세포와 같은 악성 유형 또는 비-악성 유형의 세포의 불필요한 세포 증식을 특징으로 하는 장애를 치료하는 데 유용하다. 예시적인 비타민으로는, 비타민 A, E, 및 K를 포함한다. 기타 예시적인 비타민으로는, 암세포에 의해 취해지는 B 비타민, 예를 들어, 엽산, B12, 리보플라빈, 비오텐, 피리독살 또는 기타 비타민 또는 영양소를 포함한다. 또한, HAS, 저밀도 지질단백질(LDL) 및 고밀도 지질단백질(HDL)이 포함된다.

[0223] 또 다른 양태에서, 리간드는 세포-투과 제제, 바람직하게는 나선형(helical) 세포-투과 제제이다. 바람직하게는, 제제는 양친매성이다. 예시적인 제제는 tat 또는 안테노페디아(antennopedia)와 같은 웹타이드이다. 제제가 웹타이드인 경우, 이는 웹타이드미메틱(peptidylmimetic), 인버토머(invertomer), 비-웹타이드 또는 슈도-웹타이드 결합 및 D-아미노산의 사용을 비롯하여 변형될 수 있다. 나선형 제제는 바람직하게는 알파-나선형 제제로서, 바람직하게는 친유성 및 소유성(lipophobic) 상을 가진다.

[0224] 리간드는 웹타이드 또는 웹타이드미메틱일 수 있다. 웹타이드미메틱(본원에서 올리고웹타이드미메틱으로도 지칭됨)은 천연 웹타이드와 유사한 한정된 3차원 구조로 폴딩될 수 있는 분자이다. 웹타이드 또는 웹타이드미메틱 모이어티는 약 5개 내지 50개 아미노산 길이, 예를 들어, 약 5개, 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 또는 50개 아미노산 길이일 수 있다. 웹타이드 또는 웹타이드미메틱은 예를 들어, 세포 투과 웹타이드, 양이온성 웹타이드, 양친매성 웹타이드, 또는 소수성 웹타이드(예를 들어, 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 이루어짐)일 수 있다. 웹타이드 모이어티는 덴드리머 웹타이드, 속박된(constrained) 웹타이드 또는 가교된 웹타이드일 수 있다. 다른 대안에서, 웹타이드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 웹타이드는 아미노산 서열 AAVALLPAVVLLAP을 가지는 RFGF이다. 소수성 MTS를 포함하는 RFGF 유사체(예를 들어, 아미노산 서열 AALLPVLLAAP)는 또한 타겟화 모이어티일 수 있다. 웹타이드 모이어티는 "전달" 웹타이드일 수 있으며, 이는 세포막을 가로질러 웹타이드, 올리고뉴클레오타이드, 및 단백질을 포함하는 거대 극성 분자를 가질 수 있다. 예를 들어, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRPPQ) 및 초파리 안테나페디아(Drosophila Antennapedia) 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK)의 서열은 전달 웹타이드로서 작용할 수 있는 것으로 확인되었다. 웹타이드 또는 웹타이드미메틱은, 과지-디스플레이 라이브러리 또는 원-비드-원-화합물(OBOC) 조합 라이브러리로부터 동정되는 웹타이드와 같이, DNA의 랜덤 서열에 의해 코딩될 수 있다(Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991). 바람직하게는 혼입된 단량체 단위를 통해 tRNA 제제에 테터링된 웹타이드 또는 웹타이드미메틱은, 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-웹타이드, 또는 RGD 모방체와 같은 세포 타겟화 웹타이드이다. 웹타이드 모이어티는 약 5개 아미노산 내지 약 40개 아미노산 길이의 범위일 수 있다. 웹타이드 모이어티는 예컨대 안정성을 높이거나 또는 형태적 특성을 지시하기 위해 구조적 변형을 가질 수 있다. 하기에 기술한 구조적 변형 중 임의의 변형이 이용될 수 있다. RGD 웹타이드 모이어티는 내피 종양 세포 또는 유방암 종양 세포와 같은 종양 세포를 타겟으로 하는 데 사용될 수 있다(Zitzmann et al., Cancer Res., 62:5139-43, 2002). RGD 웹타이드는 tRNA 제제를 폐, 신장, 비

장 또는 간을 비롯한 기타 다양한 조직의 종양으로 타겟화하는 것을 촉진할 수 있다(Aoki et al., Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001). 바람직하게는, RGD 웹타이드는 iRNA 제제를 신장에게 타겟화하는 것을 촉진할 것이다. RGD 웹타이드는 선형 또는 환형일 수 있으며, 특정 조직으로의 타겟화를 촉진하기 위해 글리코실화되거나 또는 메틸화되는 것과 같이 변형될 수 있다. 예를 들어, 글리코실화된 RGD 웹타이드는 iRNA 제제를 $\alpha v \beta_3$ 를 발현하는 종양 세포에 전달할 수 있다(Haubner et al., Jour. Nucl. Med., 42:326-336, 2001). 타겟 마커가 종식 세포에 농화된 웹타이드가 사용될 수 있다. 예를 들어, RGD 함유 웹타이드 및 웹티도미메틱은 암세포, 특히 인테그린을 제시하는 세포를 타겟으로 할 수 있다. 따라서, 당업자는 RGD 웹타이드, RGD 함유 사이클릭 웹타이드, D-아미노산을 포함하는 RGD 웹타이드, 뿐만 아니라 합성 RGD 모방체를 사용할 수 있다. RGD 외에도, 당업자는 인테그린 리간드를 타겟화하는 기타 모이어티를 사용할 수 있다. 일반적으로, 이런 리간드는 종식 세포 및 혈관신생을 조절하는 데 사용될 수 있다. 이런 유형의 바람직한 접합은, PECAM-1, VEGF, 또는 기타 암 유전자, 예를 들어, 본원에서 기술된 암 유전자를 타겟으로 하는 리간드이다.

[0225] "세포 투과 웹타이드"는 박테리아 세포 또는 진균류 세포와 같은 미생물 세포, 또는 인간 세포와 같은 포유류 세포와 같은 세포를 투과할 수 있는 웹타이드이다. 미생물 세포-투과성 웹타이드는 예를 들어, α -나선형 선형 웹타이드(예를 들어, LL-37 또는 Ceropin P1), 이황화 결합-함유 웹타이드(예를 들어, α -데펜신, β -데펜신 또는 박테네신(bactenecin)), 또는 지배(dominating) 아미노산을 단지 1개 또는 2개 함유하는 웹타이드(예를 들어, PR-39 또는 인돌리시딘(indolicidin))일 수 있다. 세포 투과 웹타이드는 또한, 핵 위치화 신호(NLS)를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 세포 투과 웹타이드는 또한, 핵 위치화 신호(NLS)를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 세포 투과 웹타이드는 SV40 거대 T 항원의 NLS 및 HIV-1 gp41의 융합 웹타이드 도메인으로부터 유래되는 MPG와 같은 바이파티드(bipartite) 양친매성 웹타이드일 수 있다(Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

[0226] 일 구현예에서, 타겟화 웹타이드는 양친매성 α -나선형 웹타이드일 수 있다. 예시적인 양친매성 α -나선형 웹타이드로는, 세크로핀(cecropin), 라이코톡신(lycotoxin), 파라닥신(paradaxin), 부포린(buforin), CPF, 봄비닌-유사(bombinin-like) 웹타이드(BLP), 카렐리시딘(cathelicidin), 세라토톡신(ceratotoxin), S. 클라바(S. clava) 웹타이드, 하그피쉬 장 항균 웹타이드(hagfish intestinal antimicrobial peptide)(HFIAP), 마가이닌(magainine), 브레비닌-2(brevinin-2), 테르마셉틴(dermaseptin), 멜리틴(melittin), 플레우로시딘(pleurocidin), H2A 웹타이드, 제노푸스(Xenopus) 웹타이드, 에스쿨렌티니스-1(esculentinis-1), 및 캐린(caerin)이 포함되나, 이로 한정되지 않는다. 다수의 인자들은 바람직하게는, 나선형 안정성의 온전성(integrity)을 유지하는 것으로 여겨질 수 있다. 예를 들어, 최대 수의 나선 안정화 잔기가 이용될 것이며(예를 들어, leu, ala, 또는 lys), 최소 수의 나선 탈안정화 잔기가 이용될 것이다(예를 들어, 프롤린, 또는 사이클릭 단량체성 단위). 캡핑 잔기가 고려될 것이며, 예를 들어, Gly은 예시적인 N-캡핑 잔기이며 및/또는 C-말단 아미드화가 사용되어 나선을 안정화시키기 위한 여분의 H-결합을 제공할 수 있다. $i \pm 3$, 또는 $i \pm 4$ 번 위치에 의해 분리된, 반대 전하를 가진 잔기들 간의 염 달리의 형성을 안정성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 리신, 아르기닌, 호모-아르기닌, 오르니틴 또는 히스티딘과 같은 양이온성 잔기는 음이온성 잔기인 글루타메이트 또는 아스파테이트와 염 달리를 형성할 수 있다.

[0227] 웹타이드 및 웹티도미메틱 리간드는, 자연적으로 존재하는 웹타이드 또는 변형된 웹타이드, 예를 들어, D 또는 L 웹타이드; α , β , 또는 γ 웹타이드; N-메틸 웹타이드; 아자웹타이드; 하나 이상의 아미드를 가지는 웹타이드, 즉, 하나 이상의 우레아, 티오우레아, 카르바메이트, 또는 설포닐 우레아 결합으로 치환된 연결을 가진 웹타이드; 또는 사이클릭 웹타이드를 가진 것들을 포함한다.

[0228] 타겟화 리간드는 특정 수용체를 타겟화할 수 있는 임의의 리간드일 수 있다. 예로는, 폴레이트, GalNAc, 갈락토스, 만노스, 만노스-6P, GalNAc 클러스터, 만노스 클러스터, 갈락토스 클러스터와 같은 당의 클러스터, 또는 앱타머이다. 클러스터는 당 단위 2개 이상의 조합이다. 타겟화 리간드는 또한, 인테그린 수용체 리간드, 케모카인 수용체 리간드, 트랜스페린, 비오틴, 세로토닌 수용체 리간드, PSMA, 엔도텔린, GCPII, 소마토스타틴, LDL 및 HDL 리간드를 포함한다. 리간드는 또한, 앱타머와 같은 핵산을 기재로 할 수 있다. 앱타머는 비변형될 수 있거나, 또는 본원에서 개시되는 변형의 조합을 가질 수 있다.

[0229] 엔도좀 방출제로는, 이미다졸, 폴리이미다졸 또는 올리고이미다졸, PEI, 웹타이드, 융합형성 웹타이드, 폴리카르복실레이트, 폴리아양이온, 마스킹된(masked) 올리고 또는 폴리 양이온 또는 음이온, 아세탈, 폴리아세탈, 케탈/폴리케탈, 오르토에스테르, 마스킹 또는 비-마스킹된 양이온성 또는 음이온성 전하를 가진 중합체, 마스킹 또는 비-마스킹된 양이온성 또는 음이온성 전하를 가진 텐드리머를 포함한다.

[0230]

PK 조절제는 약동학적 조절제를 나타낸다. PK 조절제로는, 친유성제(lipophile), 담즙산, 스테로이드, 인지질 유사체, 펩타이드, 단백질 결합제, PEG, 비타민 등을 포함한다. 예시적인 PK 조절제로는, 콜레스테롤, 지방산, 담즙산, 리토콜릭산, 디알킬글리세라이드, 디아실글리세라이드, 인지질, 스팽고지질, 나프록센, 이부프로펜, 비타민 E, 비오틴 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 다수의 포스포로티오에이트 결합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드는 또한 혈청 단백질에 결합하는 것으로 알려져 있으며, 따라서 백본에서 포스포로티오에이트 결합을 복수 개로 포함하는 약 5개 염기, 10개 염기, 15개 염기 또는 20개 염기의 올리고뉴클레오타이드와 같은 짧은 올리고뉴클레오타이드는 또한, 본 발명에서 리간드로서(예를 들어, PK 조절 리간드로서) 용이하다.

[0231]

또한, 혈청 구성분(예를 들어, 혈청 단백질)에 결합하는 앱타머는 또한, 본 발명에서 PK 조절 리간드로서 용이하다.

[0232]

본 발명에 용이한 기타 리간드 접합체는, 2004년 10월 10일에 출원된 미국 특허 출원 USSN: 10/916,185; 2004년 9월 21일에 출원된 USSN: 10/946,873; 2007년 8월 3일에 출원된 USSN: 10/833,934; 2005년 4월 27일에 출원된 USSN: 11/115,989 및 2007년 11월 21일에 출원된 USSN: 11/944,227에 기술되어 있으며, 이들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함되어 있다.

[0233]

2개 이상의 리간드가 존재하는 경우, 리간드는 모두 동일한 특성을 가질 수 있으며, 모두 서로 다른 특성들을 가질 수 있거나, 또는 일부 리간드들은 동일한 특성들을 가지는 한편 다른 것들은 서로 다른 특성들을 가진다. 예를 들어, 리간드는 타겟화 특성을 가지거나, 엔도좀분해성 활성을 가지거나, 또는 PK 조절 특성을 가질 수 있다. 바람직한 구현예에서, 리간드들은 모두 서로 다른 특성들을 가진다.

[0234]

리간드는 3' 말단, 5' 말단, 및/또는 내부 위치와 같은 다양한 위치에서 올리고뉴클레오타이드에 결합될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 리간드는 본원에서 기술되는 캐리어와 같은 개입 테터를 통해 올리고뉴클레오타이드에 부착된다. 리간드 또는 테터링된 리간드는, 단량체가 성장중인 가닥에 혼입되는 경우, 상기 단량체 상에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 리간드는, "전구체" 단량체가 성장중인 가닥에 혼입된 후에, 상기 "전구체" 단량체에 커플링을 통해 혼입될 수 있다. 예를 들어, 예를 들어, 아미노-말단화된 테터를 가진(즉, 관련된 리간드를 가지지 않는) 단량체, 예를 들어, TAP-(CH₂)_nNH₂는 성장중인 올리고뉴클레오타이드 가닥에 혼입될 수 있다. 후속적인 작업에서, 즉, 전구체 단량체를 가닥에 삽입한 후, 친전자성 기를 가지는 리간드, 예를 들어, 펜타플루오로페닐 에스테르 또는 알데하이드 기는 후속해서, 전구체 단량체의 테터의 말단 친핵성 기와 함께 리간드의 친전자성 기를 커플링함으로써 전구체 단량체에 부착될 수 있다.

[0235]

또 다른 예에서, 클릭 화학 반응에 참여하는데 적절한 화학 기를 가지는 단량체, 예를 들어, 아자이드 또는 알카인 말단화된 테터/링커가 혼입될 수 있다. 후속적인 작업에서, 즉, 전구체 단량체를 가닥에 삽입한 후, 알카인 또는 아자이드와 같은 상보적인 화학 기를 가지는 리간드는 알카인 및 아자이드를 함께 커플링함으로써 전구체 단량체에 부착될 수 있다.

[0236]

이중 가닥 올리고뉴클레오타이드의 경우, 리간드는 한쪽 가닥 또는 양쪽 가닥에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 이중-가닥 iRNA 제제는 센스 가닥에 접합된 리간드를 포함한다. 다른 구현예에서, 이중-가닥 iRNA 제제는 안티센스 가닥에 접합된 리간드를 포함한다.

[0237]

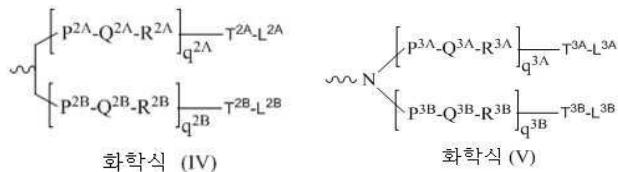
일부 구현예에서, 리간드는 핵산 분자의 뉴클레오사이드스, 당 모이어티, 또는 뉴클레오사이드간 결합에 접합될 수 있다. 퓨린 뉴클레오베이스 또는 이의 유도체에의 접합은 엔도사이클릭 원자 및 엑소사이클릭 원자를 비롯한 임의의 위치에서 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 퓨린 뉴클레오베이스의 2-위치, 6-위치, 7-위치, 또는 8-위치는 접합 모이어티에 부착된다. 피리미딘 뉴클레오베이스 또는 이의 유도체에의 접합은 임의의 위치에서 발생할 수도 있다. 일부 구현예에서, 피리미딘 뉴클레오베이스의 2-위치, 5-위치, 및 6-위치는 접합 모이어티로 치환될 수 있다. 뉴클레오사이드의 당 모이어티에의 접합은 임의의 탄소 원자에서 발생할 수 있다. 접합 모이어티에 부착될 수 있는 당 모이어티의 예시적인 탄소 원자는 2', 3', 및 5' 탄소 원자를 포함한다. 1' 위치는 또한, 무염기(abasic) 잔기와 같은 접합 모이어티에 부착될 수도 있다. 뉴클레오사이드간 결합은 또한, 접합 모이어티를 가질 수 있다. 인-함유 결합의 경우(예를 들어, 포스포디에스테르, 포스포로티오에이트, 포스포로디오테이트, 포스포로아미레이트 등), 접합 모이어티는 인 원자, 또는 인 원자에 결합된 O, N, 또는 S 원자에 직접 부착될 수 있다. 아민-함유 또는 아미드-함유 뉴클레오사이드간 결합(예를 들어, PNA)의 경우, 접합 모이어티는 아민 또는 아미드의 질소 원자 또는 인접한 탄소 원자에 부착될 수 있다.

[0238]

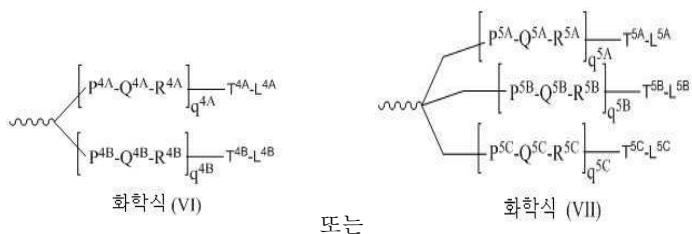
RNA 간섭 분야에서 임의의 적절한 리간드가 사용될 수 있지만, 리간드는 전형적으로 탄수화물, 예를 들어 단당류(예컨대 GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 다당류이다.

리간드를 핵산에 접합시키는 링커로는 전술한 것들을 포함한다. 예를 들어, 리간드는, 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc (N-아세틸글루코사민) 유도체일 수 있다.

일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 2가 및 3가 분지형 링커에 접합되며 이로는 화학식 (IV) 내지 화학식 (VII)에 나타낸 구조들을 포함하며:



[0241]



[0242]

식에서,

$\frac{2A}{q}$, $\frac{2B}{q}$, $\frac{3A}{q}$, $\frac{3B}{q}$, $\frac{A}{q^4}$, $\frac{4B}{q}$, $\frac{5A}{q}$, $\frac{5B}{q}$ 및 $\frac{5C}{q}$ 는 각각 독립적으로 0 내지 20을 표시하며, 반복 단위는 동일하거나 또는 상이할 수 있으며;

P^{2A} , P^{2B} , P^{3A} , P^{3B} , P^{4A} , P^{4B} , P^{5A} , P^{5B} , P^{5C} , T^{2A} , T^{2B} , T^{3A} , T^{3B} , T^{4A} , T^{4B} , T^{4A} , T^{5B} , T^{5C} 는 각각 독립적으로 부재이거나, CO , NH , O , S , $OC(O)$, $NHC(O)$, CH_2 , CH_2NH 또는 CH_2O 이며;

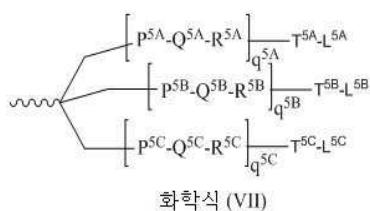
Q^{2A} , Q^{2B} , Q^{3A} , Q^{3B} , Q^{4A} , Q^{4B} , Q^{5A} , Q^{5B} , Q^{5C} 는 각각 독립적으로 부재이거나, 알킬렌, 치환된 알킬렌이며, 하나 이상의 메틸렌은 O , S , $S(O)$, SO_2 , $N(R^N)$, $C(R')=C(R'')$, $C\equiv C$ 또는 $C(O)$ 중 하나 이상에 의해 방해를 받거나 또는 종료될 수 있으며;

R^{2A} , R^{2B} , R^{3A} , R^{3B} , R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} , R^{5B} , R^{5C} 는 각각 독립적으로 부재이거나, NH, O, S, CH₂, C(O)O, C(O)NH, NHCH(R^a)C(O), -C(O)-CH(R^a)-NH-, CO, CH=N-O, 또는 헤테로사이클을 나타내며:

L^{2A} , L^{2B} , L^{3A} , L^{3B} , L^{4A} , L^{4B} , L^{5A} , L^{5B} 및 L^{5C} 는 리간드를 나타내는데; 즉, 각각 독립적으로 단당류(예컨대 GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 다당류, 올리고당류, 또는 다당류이며; 및

R^a 는 H 또는 아미노산 출쇄이다.

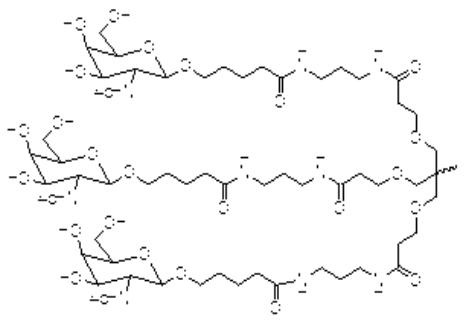
3가 접합 GalNAc 유도체는 특히, 화학식 (VII)의 것과 같은 타겟 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제와 함께 사용하기에 유용하면:



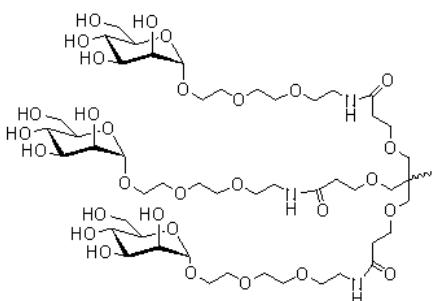
화학식 (VII)

[0252] 식에서, L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 단당류, 예컨대 GalNAc 유도체이다.

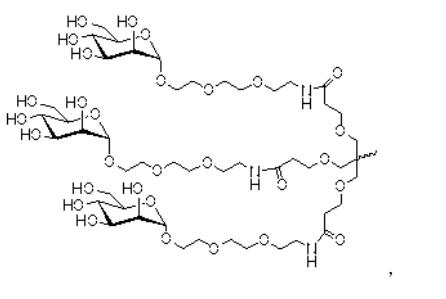
[0253] GalNAc 유도체를 접합시키는 적절한 2가 및 3가 분지형 링커의 예로는, 하기의 화합물을 포함하나, 이로 한정되지 않는다:



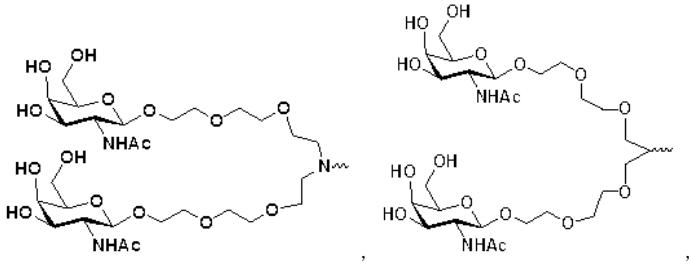
[0254]



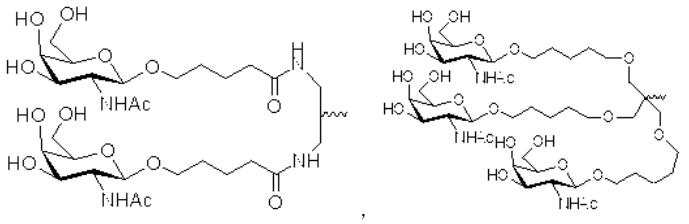
[0255]



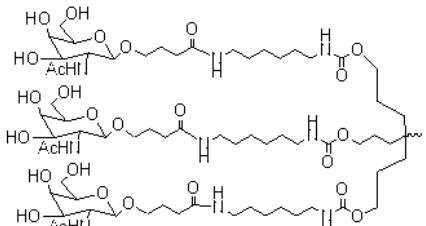
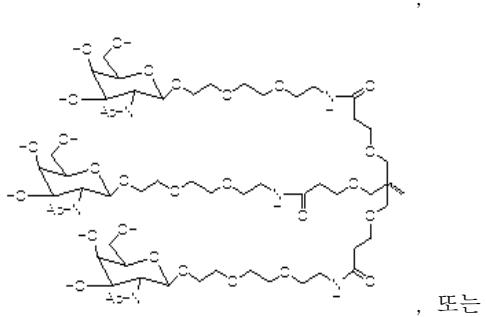
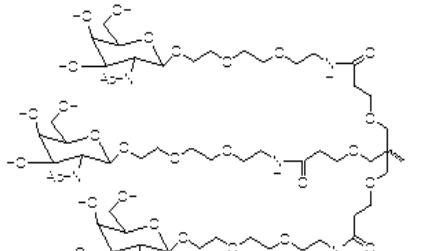
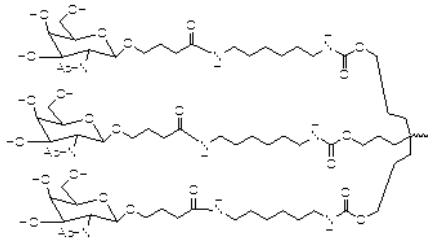
[0256]



[0257]



[0258]



정의

[0263] 본원에서, 용어 "dsRNA", "siRNA" 및 "iRNA" 제제는 타겟 RNA, 예를 들어, mRNA, 예를 들어, 단백질을 코딩하는 유전자의 전사체의 사일런싱을 막개할 수 있는 제제와 상호교환적으로 사용된다. 편의상, 이런 mRNA는 본원에서 사일런싱되는 mRNA로도 지칭된다. 이런 유전자는 또한 타겟 유전자로도 지칭된다. 일반적으로, 사일런싱되는 RNA는 내인성 유전자 또는 병원체 유전자이다. 또한, mRNA 이외의 RNA, 예를 들어, tRNA, 및 바이러스 RNA가 또한 타겟화될 수 있다.

[0264] 본원에서, 문구 "RNAi를 막개한다"는, 타겟 RNA를 서열 특이적 방식으로 사일런싱시키는 능력을 지칭한다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 사일런싱은 RNAi 머시너리(machinery) 또는 공경 및 가이드 RNA, 예를 들어, 21개 내지 23개의 뉴클레오타이드로 이루어진 siRNA 제제를 사용하는 것으로 여겨진다.

[0265] 본원에서, "특이적으로 혼성화할 수 있는" 및 "상보적인"은, 인정하고 특이적인 결합이 본 발명의 화합물과 타겟 RNA 분자 간에 발생하도록 충분한 정도의 상보성을 지시하는 데 사용되는 용어이다. 특이적 결합은, 특이적 결합이 바람직한 조건 하에, 즉, 분석법 또는 치료적 치료의 경우 생리학적 조건 하에, 또는 시험관 내 분석법의 경우 분석법이 수행되는 조건 하에, 올리고머 화합물이 비-타겟 서열에 비-특이적 결합하는 것을 피하기 위해 충분한 정도의 상보성을 필요로 한다. 비-타겟 서열은 전형적으로, 뉴클레오타이드 5개 이상이 차이난다.

[0266] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 타겟 mRNA와 같은 타겟 RNA에 "충분히 상보적"이어서, dsRNA 제제는 타

겟 mRNA에 의해 코딩되는 단백질의 생성을 사일런싱시킨다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 타겟 mRNA와 같은 타겟 RNA에 "정확하게 상보적"이며, dsRNA 듀플렉스 제제는 어닐링되어, 예를 들어 정확한 상보성 영역에서 왓슨-크릭 염기쌍만으로 만들어진 하이브리드를 형성할 수 있다. "충분히 상보적인" 타겟 RNA는 타겟 RNA에 정확히 상보적인 내부 영역(예를 들어, 10개 이상의 뉴클레오타이드)을 포함할 수 있다. 더욱이, 일부 구현예에서, 본 발명의 dsRNA 제제는 단일-뉴클레오타이드 차이를 특이적으로 구별한다. 이 경우, dsRNA 제제는, 정확한 상보성이 (예를 들어, 7개의 뉴클레오타이드 내의) 영역에서 발견되는 경우 RNAi를 막개할 뿐이다.

[0268] 본원에서, 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 예를 들어, 100개, 200개, 300개, 또는 400개 미만의 뉴클레오타이드 길이의 핵산 분자(RNA 또는 DNA)를 지칭한다.

[0269] 용어 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 임의의 라디칼을 지칭한다. 용어 "알킬"은, 지시된 수의 탄소 원자를 포함하며 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화 및 불포화된 비-방향족 탄화수소 사슬을 지칭하며(이들로는 프로필, 알릴, 또는 프로파길을 포함하나, 이로 한정되지 않음), 이는 선택적으로는 N, O, 또는 S가 삽입되어 있을 수 있다. 예를 들어, C1-C10은, 1개 내지 10개(중점 포함)의 탄소 원자를 가질 수 있는 기를 말한다. 용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼을 지칭한다. 용어 "알킬렌"은 2가 알킬(즉, -R-)을 지칭한다. 용어 "알킬렌디옥소"는 -O-R-O- 구조의 2가 화학종을 지칭하며, 여기서 R은 알킬렌을 나타낸다. 용어 "아미노알킬"은 아미노로 치환된 알킬을 지칭한다. 용어 "머캅토"는 -SH 라디칼을 지칭한다. 용어 "티오알콕시"는 -S-알킬 라디칼을 지칭한다.

[0270] 용어 "아릴"은 6-탄소 모노사이클릭 또는 10-탄소 바이사이클릭 방향족 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 각 고리의 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개 원자는 치환기에 의해 치환될 수 있다. 아릴기의 예로는, 폐닐, 나프틸 등을 포함한다. 용어 "아릴알킬" 또는 용어 "아르알킬"은 아릴로 치환된 알킬을 지칭한다. 용어 "아릴알콕시"는 아릴로 치환된 알콕시를 지칭한다.

[0271] 본원에서, 용어 "사이클로알킬"은, 3개 내지 12개의 탄소, 예를 들어, 3개 내지 8개의 탄소, 및 예를 들어, 3개 내지 6개의 탄소를 포함하는 포화 및 부분적으로 불포화된 환형 탄화수소를 포함하며, 여기서 사이클로알킬기는 또한 선택적으로 치환될 수 있다. 사이클로알킬기로는, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함하나, 이로 한정되지 않는다.

[0272] 용어 "헤테로아릴"은, 모노사이클릭인 경우 1개 내지 3개의 헤테로원자, 바이사이클릭인 경우 1개 내지 6개의 헤테로원자, 또는 트리사이클릭인 경우 1개 내지 9개의 헤테로원자를 포함하는, 방향족 5-8원 모노사이클릭, 8-12원 바이사이클릭, 또는 11-14원 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S(예를 들어, 각각 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭인 경우 N, O, 또는 S의 1개 내지 3개, 1개 내지 6개, 또는 1개 내지 9개의 헤테로원자 및 탄소 원자)로부터 선택되며, 각각의 고리 중 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 원자는 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로아릴기의 예로는, 피리딜, 푸릴 또는 푸라닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피리미딜, 티오페닐, 또는 티에닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 티아졸릴 등을 포함한다. 용어 "헤테로아릴알킬" 또는 용어 "헤테로아르알킬"은 헤테로아릴로 치환된 알킬을 지칭한다. 용어 "헤테로아릴알콕시"는 헤테로아릴로 치환된 알콕시를 지칭한다.

[0273] 용어 "헤테로사이클릴"은, 모노사이클릭인 경우 1개 내지 3개의 헤테로원자, 바이사이클릭인 경우 1개 내지 6개의 헤테로원자, 또는 트리사이클릭인 경우 1개 내지 9개의 헤테로원자를 포함하는, 비-방향족 5-8원 모노사이클릭, 8-12원 바이사이클릭, 또는 11-14원 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S(예를 들어, 각각 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭인 경우 N, O, 또는 S의 1개 내지 3개, 1개 내지 6개, 또는 1개 내지 9개의 헤테로원자 및 탄소 원자)로부터 선택되며, 각각의 고리 중 0개, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 원자는 치환기로 치환될 수 있다. 헤테로사이클릴기의 예로는, 트리졸릴, 테트라졸릴, 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐 등을 포함한다.

[0274] 용어 "옥소"는 탄소에 부착된 경우 카르보닐을 형성하며, 질소에 부착된 경우 N-옥사이드를 형성하며, 황에 부착된 경우 설포사이드 또는 설플론을 형성하는, 산소 원자를 지칭한다.

[0275] 용어 "아실"은 알킬카르보닐, 사이클로알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 또는 헤테로아릴 카르보닐 치환기를 지칭하며, 이들 중 임의의 것은 치환기에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0276] 용어 "치환된"은, 주어진 구조에서 하나 이상의 수소 라디칼을, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 알킬티오알킬, 아릴티오알킬, 알킬설포닐, 알킬설포닐알킬, 아릴설포닐알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아르알콕시, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아

릴옥시카르보닐, 할로알킬, 아미노, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 알킬아미노, 아릴아미노, 알킬아미노알킬, 아릴아미노알킬, 아미노알킬아미노, 하이드록시, 알콕시알킬, 카르복시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노카르보닐알킬, 아실, 아르알콕시카르보닐, 카르복실산, 셀론산, 설포닐, 포스폰산, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 지방족을 포함하나, 이로 한정되지 않는 특정 치환기의 라디칼로 치환하는 것을 지칭한다. 치환기는 추가로 치환될 수 있는 것으로 이해된다.

[0277] 분해형 연결 기

[0278] 분해형 연결기는 세포 외부에서는 충분히 안정하지만 타겟 세포 내로 들어가는 경우 분해되어, 링커가 함께 고정하고 있는 2개의 파트를 방출하는 것이다. 바람직한 구현예에서, 분해형 연결기는 화학자의 혈액보다는 (예를 들어, 세포내 조건을 모방하거나 또는 나타내도록 선택될 수 있는) 제1의 대조군 조건 하에서, 또는 (예를 들어, 혈액 또는 혈청에서 발견되는 조건들을 모방하거나 또는 나타내도록 선택될 수 있는) 제2의 대조군 조건 하에서, 타겟 세포에서 적어도 10배 이상, 바람직하게는 적어도 100배 이상 더 빠르게 분해된다.

[0279] 분해형 연결기는 분해 제제, 예를 들어, pH, 산화환원 펜탈 또는 분해성 분자의 존재에 취약하다. 일반적으로, 분해 제제는 혈청 또는 혈액에서보다 세포 내에서 더욱 만연하거나 보다 높은 수준 또는 활성으로 발견된다. 이런 분해성 제제의 예로는, 환원에 의해 산화환원 분해형 연결기를 분해할 수 있으며, 세포에 존재하는 예를 들어, 산화 또는 환원 효소 또는 면역반응과 같은 환원제를 비롯하여 특정 기질에 선택되거나 또는 기질 특이성을 가지지 않는 산화환원 제제; 에스테라제; 엔도펩타제 또는 산성 환경을 만들 수 있는 제제, 예를 들어, pH가 5 이하로 되게 하는 제제; 일반 산으로서 작용함으로써 산 분해형 연결기를 가수분해하거나 또는 분해할 수 있는 효소, (기질 특이성을 가진) 웨티다제, 및 포스파타제를 포함한다.

[0280] 이황화 결합과 같은 분해형 연결기는 pH에 취약할 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4이며, 평균 세포내 pH는 약간 더 낮아 약 7.1 내지 7.3의 범위이다. 엔도펩타제는 5.5 내지 6.0 범위의 보다 산성의 pH를 가지며, 리소펩타제는 약 5.0의 보다 더 산성인 pH를 가진다. 일부 링커들은 바람직한 pH에서 분해되는 분해형 연결기를 가질 것이며, 이로써 세포 내에서 리간드로부터 또는 세포의 목적하는 구획으로 양이온성 지질을 방출할 것이다.

[0281] 링커는 특정 효소에 의해 분해될 수 있는 분해형 연결기를 포함할 수 있다. 링커에 혼입되는 분해형 연결기의 유형은 타겟화되는 세포에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 간 타겟화 리간드는 에스테르기를 포함하는 링커를 통해 양이온성 지질에 연결될 수 있다. 간세포는 에스테라제가 풍부하므로, 링커는 에스테라제가 풍부하지 않은 세포 유형에서보다 간세포에서 보다 효율적으로 분해될 것이다. 에스테라제가 풍부한 다른 세포 유형으로는, 폐세포, 신피질 세포, 및 고환 세포를 포함한다.

[0282] 웨티다제 결합을 포함하는 링커는, 간세포 및 활막세포와 같이 웨티다제가 풍부한 세포를 타겟화하는 경우에 사용될 수 있다.

[0283] 일반적으로, 후보물질 분해형 연결기의 적합성은 분해성 제제(또는 조건)가 후보물질 연결기를 분해하는 능력을 시험함으로써 평가될 수 있다. 혈액, 또는 기타 비-타겟 조직과 접촉한 경우의 분해에 대해 저항성을 나타내는 능력에 대해 후보물질 분해형 연결기를 또한 시험하는 것도 바람직할 것이다. 따라서, 당업자는 제1 조건과 제2 조건 사이에서 분해에 대한 상대적인 취약성을 측정할 수 있으며, 제1 조건은 타겟 세포에서의 분해의 지표인 것으로 선택되며 제2 조건은 기타 조직 또는 혈액이나 혈청과 같은 생물학적 유체에서의 분해의 지표인 것으로 선택된다. 평가는 세포 무함유 시스템, 세포, 세포 배양물, 기관 또는 조직 배양물, 또는 전체 동물에서 수행될 수 있다. 세포-무함유 또는 배양 조건에서 초기 평가를 하고 전체 동물에서 추가로 평가하여 확인하는 것이 유용할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 유용한 후보물질 화합물은 혈액 또는 혈청(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험판 내 조건 하)과 비교해 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험판 내 조건 하)에서 적어도 2, 4, 10 또는 100배 더 빠르게 분해된다.

[0284] 산화환원 분해형 연결 기

[0285] 분해형 연결기의 일 클래스는 환원 또는 산화 시 분해되는 산화환원 분해형 연결기이다. 환원에 의해 분해되는 연결기의 일례는 디설파이드 연결기(-S-S-)이다. 후보물질인 분해형 연결기가 적절한 "환원 분해형 연결기"이거나 또는 특정 tRNA 모이어티 및 특정 타겟화 제제와 사용하기에 적절한지 결정하기 위해, 당업자는 본원에서 기술된 방법을 고찰할 수 있다. 예를 들어, 후보물질은, 타겟 세포와 같은 세포에서 관찰되는 분해의 속도

를 모방하는, 디티오프레이톨(DTT) 또는 당해 기술분야에 공지된 시약을 사용하는 기타 환원제와 함께 인큐베이션함으로써 평가될 수 있다. 후보물질은 또한, 혈액 또는 혈청 조건을 모방하는 조건 하에 평가될 수도 있다. 바람직한 구현예에서, 후보물질 화합물은 혈액에서 10% 이하 분해된다. 바람직한 구현예에서, 유용한 후보물질 화합물은, 혈액(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)과 비교해 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)에서 적어도 2배, 4배, 10배 또는 100배 더 빠르게 분해된다. 후보물질 화합물의 분해 속도는 세포내 배지를 모방하도록 선택된 조건 하에서 표준 효소 카이네티스 분석법을 이용해 측정되며, 세포외 배지를 모방하도록 선택된 조건과 비교될 수 있다.

[0286] 포스페이트-기재의 분해형 연결기

포스페이트-기재의 분해형 연결기는 인산기를 분해하거나 또는 가수분해하는 제제에 의해 분해된다. 세포에서 인산기를 분해하는 제제의 일례는, 세포에서 포스파타제와 같은 효소이다. 포스페이트-기재의 연결 기의 예는, $-O-P(O)(ORk)-O-$, $-O-P(S)(ORk)-O-$, $-O-P(S)(SRk)-O-$, $-S-P(O)(ORk)-O-$, $-O-P(O)(ORk)-S-$, $-S-P(O)(ORk)-S-$, $-O-P(S)(ORk)-S-$, $-S-P(S)(ORk)-O-$, $-O-P(O)(Rk)-O-$, $-O-P(S)(Rk)-O-$, $-S-P(O)(Rk)-O-$, $-S-P(S)(Rk)-O-$, $-S-P(O)(Rk)-S-$, $-O-P(S)(Rk)-S-$ 이다. 바람직한 구현예는 $-O-P(O)(OH)-O-$, $-O-P(S)(OH)-O-$, $-O-P(S)(SH)-O-$, $-S-P(O)(OH)-O-$, $-O-P(O)(OH)-S-$, $-S-P(O)(OH)-S-$, $-S-P(S)(OH)-O-$, $-O-P(O)(H)-O-$, $-O-P(S)(H)-O-$, $-S-P(S)(H)-O-$, $-S-P(O)(H)-S-$, $-O-P(S)(H)-S-$ 이다. 바람직한 구현예는 $-O-P(O)(OH)-O-$ 이다. 이들 후보물질은 전술한 것들과 유사한 방법을 이용해 평가될 수 있다.

[0288] 산 분해형 연결기

산 분해형 연결기는 산성 조건 하에 분해되는 연결기이다. 바람직한 구현예에서, 산 분해형 연결기는, pH가 약 6.5 이하(예를 들어, 약 6.0, 5.5, 5.0 이하)인 산성 환경에서, 또는 일반 산(general acid)으로서 작용할 수 있는 효소와 같은 제제에 의해 분해된다. 세포에서, 엔도좀 및 리소좀과 같이 pH가 낮은 특정 세포소기관은 산 분해형 연결기에 대해 분해 환경을 제공할 수 있다. 산 분해형 연결기의 예로는, 하이드라존, 에스테르, 및 아미노산의 에스테르를 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 산 분해기는 화학식 $-C=NN-$, $C(O)O$, 또는 $-OC(O)$ 을 가질 수 있다. 바람직한 구현예는, 에스테르의 산소에 부착된 탄소(알콕시기)가 아릴기, 치환된 알킬기, 또는 디메틸 펜틸 또는 t-부틸과 같은 3차 알킬기인 경우이다. 이들 후보물질은 전술한 것들과 유사한 방법을 이용해 평가될 수 있다.

[0289] 에스테르-기재의 연결기

에스테르-기재의 분해형 연결기는 세포에서 에스테라제(esterase) 및 아미다제와 같은 효소에 의해 분해된다. 에스테르-기재의 분해형 연결기의 예로는, 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기의 에스테르를 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 에스테르 분해형 연결기는 화학식 $-C(O)O-$, 또는 $-OC(O)-$ 를 가진다. 이들 후보물질은 전술한 것들과 유사한 방법을 이용해 평가될 수 있다.

[0290] 웨타이드-기재의 분해기(peptide-based cleaving group)

웨타이드-기재의 분해형 연결기(linking group)는 세포에서 웨타이드 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 분해된다. 웨타이드-기재의 분해형 연결기는 아미노산들 사이에 형성되어 올리고웨타이드(예를 들어, 디웨타이드, 트리웨타이드 등) 및 폴리웨타이드를 제공하는 웨타이드 결합이다. 웨타이드-기재의 분해기는 아미드기($-C(O)NH-$)를 포함하지 않는다. 아미드기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 간에 형성될 수 있다. 웨타이드 결합은 아미노산들 간에 형성되어 웨타이드 및 단백질을 제공하는 아미드 결합의 특수한 유형이다. 웨타이드-기재의 분해기는 일반적으로, 아미노산들 간에 형성되어 웨타이드 및 단백질을 제공하는 웨타이드 결합(즉, 아미드 결합)으로 한정되며, 전체의 아미드 작용기를 포함하지 않는다. 웨타이드-기재의 분해형 연결기는 화학식 $-NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-$ 를 가지며, 여기서, RA 및 RB는 2개의 인접한 아미노산의 R 기이다. 이들 후보물질들은 전술한 것들과 유사한 방법을 이용해 평가될 수 있다. 본원에서, "탄수화물"은, 그 자체가 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원자와 함께 (선형, 분지형 또는 환형일 수 있는) 6개 이상의 탄소 원자를 가진 하나 이상의 단당류 단위로 이루어진 탄수화물인 화합물; 또는 각각의 탄소 원자에 결합된 산소, 질소 또는 황 원

자와 함께 (선형, 분지형 또는 환형일 수 있는) 6개 이상의 탄소 원자를 가진 하나 이상의 단당류 단위로 이루어진 탄수화물 모이어티를 이의 일부로서 가지는 화합물이다. 대타겟인 탄수화물로는, 당(단당류, 이당류, 삼당류 및 약 4개 내지 9개의 단당류 단위를 포함하는 올리고당류), 및 전분, 글리코겐, 셀룰로스 및 다당류 검과 같은 다당류를 포함한다. 특정 단당류는 C5 이상의(바람직하게는 C5 내지 C8) 당을 포함하며; 이당류 및 삼당류는 단당류 단위(바람직하게는 C5 내지 C8)를 2개 또는 3개 포함한다.

[0294] 다른 구현예들

[0295] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형되었다. 센스 가닥 및 안티센스 가닥에서의 변형은 각각 독립적으로, 서로 다른 변형을 2가지 이상 포함한다.

[0296] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함한다. 안티센스 가닥의 변형 패턴은 센스 가닥의 변형 패턴에 대해 하나 이상의 뉴클레오타이드가 이동된 것이다.

[0297] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상이 가닥의 분해 부위에서 발생하는 경우 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상이 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생하는 경우 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다.

[0298] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 각각의 가닥이 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 2개 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상이 가닥의 분해 부위에서 발생하는 경우 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상이 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생하는 경우 모티프 중 하나 이상은 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 모티프로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다. 센스 가닥의 분해 부위에서 발생하는 모티프의 변형은 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에 발생하는 모티프의 변형과 상이하다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 타겟 유전자의 발현을 억제할 수 있는 dsRNA 제제에 관한 것이다. dsRNA 제제는 각각의 가닥이 12개 내지 30개의 뉴클레오타이드를 가지는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 2'-F 변형의 모티프를 하나 이상 포함하며, 모티프 중 하나 이상은 가닥의 분해 부위에서 발생한다. 안티센스 가닥은, 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에서의 3개의 2'-O-메틸 변형의 모티프를 하나 이상 포함한다.

[0299] 센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 추가로 포함할 수 있으며, 이때 하나 이상의 부가적인 모티프는, 분해 부위에서 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 3개의 2'-F 변형으로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다. 안티센스 가닥은 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상에 3개의 동일한 변형을 가진 모티프를 하나 이상 추가로 포함할 수 있으며, 이때 하나 이상의 부가적인 모티프는, 하나 이상의 뉴클레오타이드에 의해 3개의 2'-O-메틸 변형으로부터 분리되는 가닥의 또 다른 부위에서 발생한다. 2'-F 변형을 가진 하나 이상의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 변형을 가진 뉴클레오타이드 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다.

[0300] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 완충액에서 투여된다.

[0301] 일 구현예에서, 본원에서 기술되는 siRNA 화합물은 피험자에게 투여하기 위해 제형될 수 있다. 제형된 siRNA 조성물은 여러 가지 상태를 취할 수 있다. 일부 예들에서, 조성물은 적어도 부분적으로 결정질이거나, 균일하게 결정질이거나, 및/또는 무수(예를 들어, 80%, 50%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이 물임)일 수 있다. 또 다른 예에서, siRNA는 수성상에 존재하는데, 예를 들어, 물을 포함하는 용액에 존재한다.

[0302] 수성상 또는 결정질 조성물은, 예를 들어, 리포좀(특히, 수성상의 경우) 또는 입자(예를 들어, 마이크로입자)가 결정질 조성물에 적절할 수 있음)와 같은 전달 비히를 내에 혼입될 수 있다. 일반적으로, siRNA 조성물은 본원에서 기술된 의도하는 투여 방법과 상용성인 방식으로 제형된다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 조성물은 하기의 방법들 중 하나 이상에 의해 제조된다: 분무 건조, 동결건조, 진공 건조, 증발, 유동상 건조, 또는 이들 기술들의 조합; 또는 지질을 이용한 소니케이션(sonication), 냉동-건조, 축합 및 기타 자가-조립(self-assembly).

[0303] siRNA 제제는 다른 제제, 예를 들어, 다른 치료 제제 또는 siRNA를 안정화시키는 제제, 예를 들어, siRNA와 복합체화되어 iRNP를 형성하는 단백질과 조합하여 제형될 수 있다. 보다 다른 제제로는, 킬레이트제, 예를 들어, EDTA(예를 들어, Mg^{2+} 와 같은 2가 양이온을 제거하기 위한 것), 염, RNase 억제제(예를 들어, RNAsin과 같이 광범위한 특이성 RNase 억제제) 등을 포함한다.

[0304] 일 구현예에서, siRNA 제제로는, 제2 유전자 또는 동일한 유전자에 대해 RNAi를 매개할 수 있는 제2 siRNA와 같은 또 다른 siRNA 화합물을 포함한다. 보다 다른 제제는, 적어도 3, 5, 10, 20, 50 또는 100가지 이상의 서로 다른 siRNA 화학종을 포함할 수 있다. 이런 siRNA는 유사한 수의 서로 다른 유전자들에 대해 RNAi를 매개할 수 있다.

[0305] 일 구현예에서, siRNA 제조는 적어도 제2 치료 제제(예를 들어, RNA 또는 DNA 이외의 제제)를 포함한다. 예를 들어, HIV와 같은 바이러스 질환의 치료를 위한 siRNA 조성물은 공지된 안티바이러스 제제(예를 들어, 프로테아제 억제제 또는 역전사효소 억제제)를 포함할 것이다. 또 다른 예에서, 암 치료용의 siRNA 조성물은 화학치료제를 추가로 포함할 것이다.

[0306] 예시적인 제형은 하기에 논의된다.

[0307] 리포좀. 제형을 보다 쉽게 설명하기 위해, 본 섹션의 조성물 및 방법은 비변형된 siRNA 화합물과 관련하여 광범위하게 논의된다. 그러나, 이들 제형, 조성물 및 방법은 변형된 siRNA와 같이 기타 siRNA 화합물을 사용해 시행될 수 있으며, 이러한 시행은 본 발명에 포함되는 것으로 이해될 수 있다. siRNA 화합물, 예를 들어, 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물(예를 들어, 전구체, 예를 들어, ssRNA 화합물로 공정될 수 있는 보다 큰 siRNA 화합물, 또는 siRNA 화합물, 예를 들어, 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물, 또는 이의 전구체를 코딩하는 DNA) 제제는 리포좀 또는 미셀과 같은 막 분자 조립에서 전달을 위해 제형될 수 있다. 본원에서, 용어 "리포좀"은 하나 이상의 이중층, 예를 들어, 하나의 이중층 또는 복수의 이중층에 배열된 양친매성 지질로 구성된 비히클을 지칭한다. 리포좀은 친유성 물질 및 수성의 내부로부터 형성된 막을 가지는 단일막 및 다중막 비히클을 포함한다. 수성 부위는 siRNA 조성물을 포함한다. 친유성 물질은 수성 내부를, 전형적으로 siRNA 조성물을 포함하지 않는 수성 외부로부터 분리하지만, 일부 예들에서는 포함할 수 있다. 리포좀은 활성 성분들을 작용 부위에 수송 및 전달하는 데 유용하다. 리포좀 막이 생물학적 막과 구조상 유사하기 때문에, 리포좀이 조직에 적용되는 경우, 리포좀의 이중층은 세포막의 이중층과 융합된다. 리포좀 및 세포의 병합이 진행됨에 따라, siRNA를 포함하는 내부의 수성 내용물은 siRNA가 타겟 RNA에 특이적으로 결합하여 RNAi를 매개할 수 있는 세포내로 전달된다. 일부 경우에, 리포좀은 또한, 예를 들어, siRNA를 특정 유형의 세포로 지시하기 위해, 특이적으로 타겟화된다.

[0308] siRNA를 포함하는 리포좀은 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 일 예에서, 리포좀의 지질 구성분은 세제에서 용해되어, 지질 구성분을 이용해 미셀이 형성된다. 예를 들어, 지질 구성분은 양친매성 양이온성 지질 또는 지질 접합일 수 있다. 세제는 높은 임계 미셀 농도를 가질 수 있으며 비이온성일 수 있다. 예시적인 세제로는, 콜레이트(콜레이트), CHAPS, 옥틸글루코사이드, 테옥시콜레이트 및 라우릴 사코신(lauroyl sarcosine)을 포함한다.

그 후, siRNA 제제는 지질 구성분을 포함하는 미셀에 첨가된다. 지질 상의 양이온성 기능 siRNA와 상호작용하고 siRNA 부근에서 축합되어, 리포좀을 형성한다. 축합 후, 세제는 예를 들어, 투석에 의해 제거되어, siRNA의 리포좀 제제가 수득된다.

[0309] 필요한 경우, 축합을 돋는 캐리어 화합물이 축합 반응 동안에, 예를 들어, 조절된 첨가에 의해, 첨가될 수

있다. 예를 들어, 캐리어 화합물은 핵산보다는 중합체일 수 있다(예를 들어, 스페르민(spermin) 또는 스페르미딘(spermidine)). pH 또한 축합에 바람직하도록 조정될 수 있다.

[0310] 폴리뉴클레오타이드/양이온성 지질 복합체를 전달 비히클의 구조적 구성분으로서 혼입하는 안정한 폴리뉴클레오타이드 전달 비히클을 제조하는 방법에 관한 부가적인 설명은, 예를 들어, WO 96/37194에 기술되어 있다. 리포좀 형성은 또한, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987; 미국 특허 제4,897,355호; 미국 특허 제5,171,678호; Bangham, et al. M. Mol. Biol. 23:238, 1965; Olson, et al. Biochim. Biophys. Acta 557:9, 1979; Szoka, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 75: 4194, 1978; Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta 775:169, 1984; Kim, et al. Biochim. Biophys. Acta 728:339, 1983; 및 Fukunaga, et al. Endocrinol. 115:757, 1984에 기술된 예시적인 방법들의 양태들을 하나 이상 포함한다. 전달 비히클로서 사용되기에 적절한 크기의 지질 응집물을 제조하기 위해 보편적으로 사용되는 기술들로는, 소니 케이션 및 냉동-해동 + 압출을 포함한다(예를 들어, Mayer, et al. Biochim. Biophys. Acta 858:161, 1986 참조). 미세유체화(microfluidization)는, 일정하게 작으며(50 nm 내지 200 nm) 상대적으로 균일한 응집물이 바람직한 경우, 사용될 수 있다(Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta 775:169, 1984). 이를 방법은 siRNA 제제를 리포좀에 포장하는 데에 쉽게 채택된다.

[0311] pH-감수성이거나 또는 음으로 하전된 리포좀들은 이들과 복합체를 이루기보다는 핵산 분자를 포획한다. 핵산 분자와 지질은 둘 다 유사하게 하전되기 때문에, 복합체 형성보다는 반발이 발생한다. 그렇지만, 일부 핵산 분자들은 이들 리포좀의 수성 내부에 포획된다. pH-감수성 리포좀이 사용되어, 티미딘 키나제를 코딩하는 DNA를 배양액 중 세포의 단층에 전달한다. 외인성 유전자의 발현은 타겟 세포에서 검출되었다(Zhou et al., Journal of Controlled Release, 19, (1992) 269-274).

[0312] 리포좀 조성물의 한 주요 유형은, 자연적으로 유래된 포스파티딜콜린 이외의 인지질을 포함한다. 중성 리포좀 조성물은 예를 들어, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포좀 조성물은 일반적으로, 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되며, 음이온성 응합형성(fusogenic) 리포좀들은 본질적으로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 또 다른 유형의 리포좀 조성물은 포스파티딜콜린 (PC), 예를 들어, 대두 PC, 및 달걀 PC로부터 형성된다. 또 다른 유형은 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 형성된다.

[0313] 시험관 내에서 리포좀을 세포에 도입하는 다른 방법의 예로는, 미국 특허 제 5,283,185호; 미국 특허 제 5,171,678호; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, J. Biol. Chem. 269:2550, 1994; Nabel, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:11307, 1993; Nabel, Human Gene Ther. 3:649, 1992; Gershon, Biochem. 32:7143, 1993; 및 Strauss EMBO J. 11:417, 1992를 포함한다.

[0314] 일 구현예에서, 양이온성 리포좀이 사용된다. 양이온성 리포좀은 세포막에 융합할 수 있다는 이점을 가진다. 비-양이온성 리포좀은 원형질막과 효율적으로 융합할 수 없다고 하더라도, 생체 내에서 대식세포에 의해 취해져서 siRNA를 대식 세포에 전달하는 데 사용될 수 있다.

[0315] 리포좀의 다른 이점으로는, 천연 인지질로부터 수득되는 리포좀이 생체적합성이며 생분해성이라는 점; 리포좀이 광범위한 물 및 지질 가용성 약물에 혼입될 수 있다는 점; 리포좀이 캡슐화된 siRNA의 내부 구획들이 대사 및 분해되는 것으로부터 이 siRNA를 보호하는 점을 포함한다(Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). 리포좀 제형의 제조에서 중요하게 고려되어야 할 점은, 지질의 표면 전하, 비히클의 크기, 및 리포좀의 수성 부피이다.

[0316] 양으로 하전된 합성 양이온성 지질인 N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)는, 핵산과 자발적으로 상호작용하여 지질-핵산 복합체를 형성하는 소형 리포좀을 형성하는 데 사용될 수 있으며, 이는 조직 배양 세포의 세포막의 음으로 하전된 지질과 융합하여 siRNA를 전달할 수 있다(DOTMA 및 DNA와 함께 이의 용도에 관한 설명에 대해서는 예를 들어, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 및 미국 특허 제4,897,355호 참조).

[0317] DOTMA 유사체, 1,2-비스(올레일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로판(DOTAP)은 인지질과 함께 사용되어 DNA-복합체화 비히클을 형성할 수 있다. Lipofectin™ (Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)은, 음으로 하전된 폴리뉴클레오타이드와 자발적으로 상호작용하여 복합체를 형성하는 양으로 하전된 DOTMA 리포좀을 포함하는, 살아 있는 조직 배양 세포에 매우 음이온성인 핵산을 전달하는데 효과적인 제제이다. 양으로 하전된 리포좀이 충분하게 사용되는 경우, 생성되는 복합체 상의 순전하 또한 양성이다. 이런 방식으로 제조된 양으로 하전

된 복합체는 음으로 하전된 세포 표면에 자발적으로 부착하고, 원형질막과 융합하고, 기능성 핵산을 예를 들어, 조직 배양 세포에 효율적으로 전달한다. 또 다른 시판중인 양이온성 지질인 1,2-비스(올레일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로판("DOTAP") (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)은, 올레일 모이어티가 에테르 결합보다는 에스테르에 의해 결합되어 있는 DOTMA와 상이하다.

[0318] 기타 보고된 양이온성 지질 화합물은, 예를 들어, 2가지 유형의 지질들 중 하나에 접합된 카르복시스페르민을 비롯하여 다양한 모이어티에 접합된 것들을 포함하며, 5-카르복시스페르밀글리신 디옥타올레일아미드 ("DOGS") (TransfectamTM, Promega, Madison, Wisconsin) 및 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 5-카르복시스페르밀-아미드("DPPES") (예를 들어, 미국 특히 제5,171,678호 참조)와 같은 화합물을 포함한다.

[0319] 또 다른 양이온성 지질 접합으로는, DOPE와 조합하여 리포좀으로 제형된 콜레스테롤을 이용한 지질의 유도체화 ("DC-Chol")를 포함한다(Gao, X. and Huang, L., Biochim. Biophys. Res. Commun. 179:280, 1991 참조). 폴리리신을 DOPE에 접합시킴으로써 제조된 리포폴리리신은 혈청의 존재 하에서의 형질감염에 효과적인 것으로 보고된 바 있다(Zhou, X. et al., Biochim. Biophys. Acta 1065:8, 1991). 소정의 세포주에 있어서, 접합된 양이온성 지질을 포함하는 이들 리포좀은 DOTMA-함유 조성물보다 더 낮은 독성을 나타내며 보다 효율적인 형질감염을 제공하는 것으로 기술된다. 기타 시판중인 양이온성 지질 산물들은 DMRIE 및 DMRIE-HP(Vical, La Jolla, California) 및 리포펙타민(DOSPA)(Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)을 포함한다. 올리고뉴클레오파타이드의 전달에 적절한 기타 양이온성 지질은 WO 98/39359 및 WO 96/37194에 기술되어 있다.

[0320] 리포좀 제형은 특히, 국소 투여에 적절하며, 리포좀은 다른 제형들을 능가하는 이점들을 몇몇 제시한다. 이런 이점들로는, 투여 약물의 높은 전신 흡수와 관련된 부작용의 감소, 목적하는 타겟에서의 투여 약물의 축적증가, 및 siRNA를 피부에 투여하는 능력을 포함한다. 일부 시행들에서, 리포좀은 siRNA를 상피 세포에 전달하는데 사용되며, 또한 피부와 같은 진피 조직에의 siRNA의 침투를 증대시키기 위해서도 사용된다. 예를 들어, 리포좀은 국소 적용될 수 있다. 리포좀으로서 제형된 약물의 피부에의 국소 전달이 보고된 바 있다(예를 들어, Weiner et al., Journal of Drug Targeting, 1992, vol. 2,405-410 및 du Plessis et al., Antivirus Research, 18, 1992, 259-265; Mannino, R. J. and Fould-Fogerite, S., Biotechniques 6:682-690, 1988; Itani, T. et al. Gene 56:267-276. 1987; Nicolau, C. et al. Meth. Enz. 149:157-176, 1987; Straubinger, R. M. and Papahadjopoulos, D. Meth. Enz. 101:512-527, 1983; Wang, C. Y. and Huang, L., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:7851-7855, 1987 참조).

[0321] 비-이온성 리포좀 시스템은 또한, 비-이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 특정 시스템에서, 약물을 피부에 전달하는 유용성을 측정하기 위해 시험되었다. 노바좀(Novasome) I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 노바좀 II(글리세릴 디스테아레이트/ 콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비-이온성 리포좀 제형은 마우스 피부의 진피에 약물을 전달하는 데 사용되었다. siRNA를 포함하는 이런 제형은 피부학적 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0322] siRNA를 포함하는 리포좀은 매우 변형적으로 제조될 수 있다. 이런 변형성(deformability)은 리포좀이, 리포좀의 평균 반경보다 작은 기공을 통해 침투될 수 있게 한다. 예를 들어, 트랜스페로좀(transfersosome)은 변형성 리포좀의 일 유형이다. 트랜스페로좀은 표면 에지(surface edge) 활성화제, 통상 계면활성제를 표준 리포좀 조성물에 첨가함으로써 제조될 수 있다. siRNA를 포함하는 트랜스페로좀은 예를 들어, 감염에 의해 피하로 전달되어, 피부의 케라티노사이트에 siRNA를 전달할 수 있다. 온전한 포유류의 피부를 가로지르기 위해서, 지질 비히클은, 적절한 경피 구배의 영향 하에, 각각의 직경이 50 nm 미만인 일련의 미세한 기공을 통과해야 한다. 또한, 지질 특성으로 인해, 이들 트랜스페로좀은, (기공, 예를 들어, 피부의 기공 모양에 맞도록) 자가-최적화, 자가-복구형일 수 있으며, 종종 분절 없이 이들의 타겟에 도달할 수 있으며, 종종 자가-로딩될 수 있다.

[0323] 본 발명에 따라 처리될 수 있는 기타 제형은 2008년 1월 2일에 출원된 미국 출원번호 시리얼 번호 제61/018,616호; 2008년 1월 2일에 출원된 제61/018,611호; 2008년 3월 26일에 출원된 제61/039,748호; 2008년 4월 22일에 출원된 제61/047,087호 및 2008년 5월 8일에 출원된 제61/051,528호에 기술되어 있다. 2007년 10월 3일에 출원된 PCT 출원 PCT/US2007/080331 또한, 본 발명에 따라 처리될 수 있는 제형을 기술하고 있다.

[0324] 계면활성제. 설명을 쉽게 하기 위해, 본 섹션에서 제형, 조성물 및 방법은 비변형된 siRNA 화합물과 관련하여 광범위하게 논의된다. 그러나, 이들 미셀 및 기타 제형, 조성물 및 방법은 다른 siRNA 화합물, 예를 들어, 변형된 siRNA 화합물과 함께 시행될 수 있으며, 이런 시행은 본 발명에 포함되는 것으로 이해될 수 있다. 계면활성제는 (마이크로에멀젼을 포함한) 에멀젼 및 리포좀(상기 참조)과 같은 제형에서 광범위하게 적용된다. siRNA (또는 전구체, 예를 들어, siRNA 화합물로 가공될 수 있는 거대 dsRNA 화합물, 또는 siRNA 또는 이의 전구체를

코딩하는 DNA) 조성물은 계면활성제를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, siRNA는 계면활성제를 포함하는 에멀젼으로서 제형된다. 다수의 서로 다른 유형의 계면활성제(천연 및 합성 포함)의 특성들을 분류하고 등급화하는 가장 보편적인 방법은 친수성/친유성 균형(HLB)을 이용하는 것이다. 친수성 기의 특성은 제형에서 사용되는 서로 다른 계면활성제를 범주화하는 가장 유용한 수단을 제공한다(Rieger, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1988, p. 285).

[0325] 계면활성제 분자가 이온화되지 않는 경우, 비이온성 계면활성제로서 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약학적 산물에서 광범위하게 적용되며 넓은 pH 값에서 이용가능하다. 일반적으로 이들의 HLB 값의 범위는 이들의 구조에 따라 2 내지 약 18이다. 비이온성 계면활성제로는, 비이온성 에스테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르, 및 에톡실화된 에스테르를 포함한다. 비이온성 알카놀아미드 및 에테르, 예컨대 지방산 알코올 에톡실레이트, 프로폭실화된 알코올, 및 에톡실화된/프로폭실화된 블록 중합체들도 이 클래스에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 클래스에서 가장 인기있는 구성원이다.

[0326] 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산된 경우 음전하를 가지는 경우, 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제로는, 카르복실레이트, 예컨대 소프(soap), 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아미드, 알킬 설페이트 및 에톡실화된 알킬 설페이트와 같은 황산의 에스테르, 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포숙시네이트와 같은 설포네이트, 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 클래스에서 가장 중요한 구성원은 알킬 설페이트와 소프이다.

[0327] 계면활성제 분자가 물에 용해되거나 분산된 경우 양전하를 가지는 경우, 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제로는, 4차 암모늄염 및 에톡실화된 아민을 포함한다. 4차 암모늄염은 이 클래스에서 가장 자주 사용되는 구성원이다.

[0328] 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하를 가지는 능력을 가진 경우, 계면활성제는 양친매성으로 분류된다. 양친매성 계면활성제로는, 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 포스파티드를 포함한다.

[0329] 약품, 제형 및 에멀젼에서의 계면활성제의 사용은 검토된 바 있다(Rieger, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1988, p. 285).

[0330] 미셀 및 기타 막성(membranous) 제형. 설명을 쉽게 하기 위해 본 섹션에서 미셀 및 기타 제형, 조성물 및 방법은 비변형된 siRNA 화합물과 관련하여 광범위하게 논의된다. 그러나, 이들 미셀 및 기타 제형, 조성물 및 방법은 다른 siRNA 화합물, 예를 들어, 변형된 siRNA 화합물과 함께 시행될 수 있으며, 이런 시행은 본 발명에 포함되는 것으로 이해될 수 있다. 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물(예를 들어, 전구체, 예를 들어, ssRNA 화합물로 가공될 수 있는 거대 siRNA 화합물, 또는 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물, 또는 이의 전구체와 같은 siRNA 화합물을 코딩하는 DNA) 제제와 같은 siRNA 화합물은 미셀형 제형으로서 제공될 수 있다. 본원에서, "미셀"은, 분자의 소수성 부분이 모두 안으로 향해 있어서 친수성 부분은 주변의 수성상과 접촉한 상태로 있는 양친매성 분자가 구형 구조로 배열되어 있는 분자 조립의 특정 유형으로서 정의된다. 환경이 소수성인 경우, 반대의 배열이 존재한다.

[0331] 경피막을 통해 전달하는 데 적절한 혼합형 미셀 제형은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 C8 내지 C22 알킬 설페이트, 및 미셀 형성 화합물의 수용액을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 미셀 형성 화합물은, 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약학적으로 허용가능한 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올레이트, 모노라우레이트, 보라지 오일(borage oil), 달맞이꽃유, 멘톨, 트리하이드록시 옥소 콜라닐 글리신 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 리신, 폴리리신, 트리올레인, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 이의 유사체, 폴리도카놀 알킬 에테르 및 이의 유사체, 케노데옥시콜레이트, 테옥시콜레이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 미셀 형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트의 첨가와 동시에 또는 이후에 첨가될 수 있다. 혼합형 미셀은 격렬한 혼합을 제외하고 임의의 유형의 혼합을 이용해 실질적으로 형성되어 보다 작은 크기의 미셀을 제공할 것이다.

[0332] 일 방법에서, 제1 미셀 조성물은 siRNA 조성물 및 적어도 알칼리 금속 알킬 설페이트를 포함하도록 제조된다. 그 후, 제1 미셀 조성물은 3가지 이상의 미셀 형성 화합물과 혼합하여, 혼합형 미셀 조성물을 형성한다. 또 다른 방법에서, 미셀 조성물은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 알킬 설페이트 및 하나 이상의 미셀 형성 화합물을 혼합하고, 잔여 미셀 형성 화합물을 첨가하고 격렬히 교반함으로써 제조된다.

[0333] 페놀 및/또는 m-크레졸은 혼합형 미셀 조성물에 첨가되어, 제형을 안정화시키고 박테리아 생장에 대해 보호할

수 있다. 다르게는, 페놀 및/또는 m-크레졸은 미셀 형성 성분들과 함께 첨가될 수 있다. 글리세린과 같은 등장 성 제제는 또한, 혼합형 미셀 조성물의 형성 후에 첨가될 수도 있다.

[0334] 미셀 제형을 스프레이로서 전달하기 위해, 제형은 에어로졸 디스펜서에 투입될 수 있으며, 디스펜서는 압축가스(propellant)로 충전된다. 압력 하의 압축가스는 디스펜서에서 액체 형태로 존재한다. 성분들의 비율은 수성상 및 압축가스 상이 하나로 되도록, 즉, 하나의 상이 존재하도록 조정된다. 2개의 상이 존재하는 경우, 디스펜서를 혼든 후에 내용물의 일부를 예를 들어, 계량 밸브(metered valve)를 통해 분배할 필요가 있다. 분배된 투약량의 약학적 제제는 미세 스프레이에서 계량 밸브로부터 추진된다.

[0335] 압축가스는 수소-함유 클로로플루오로카본, 수소-함유 플루오로카본, 디메틸 에테르 및 디에틸 에테르를 포함할 수 있다. 소정의 구현예에서, HFA 134a(1,1,1,2 테트라플루오로에탄)가 사용될 수 있다.

[0336] 필수 성분들의 특정 농도는 상대적으로 간단한 실험으로 측정될 수 있다. 구강을 통한 흡수를 위해, 위장관을 통한 투여 또는 주사를 통한 투약량을 예를 들어, 2배 또는 3배 이상 높이는 것이 종종 바람직하다.

[0337] 입자. 쉽게 설명하기 위해 본 섹션에서 입자, 제형, 조성물 및 방법은 변형된 siRNA 화합물과 관련하여 광범위하게 논의된다. 그러나, 이들 입자, 제형, 조성물 및 방법은 다른 siRNA 화합물, 예를 들어, 비변형된 siRNA 화합물과 함께 시행될 수 있으며, 이런 시행은 본 발명에 포함되는 것으로 이해될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물(예를 들어, 전구체, 예를 들어, ssRNA 화합물로 가공될 수 있는 거대 siRNA 화합물, 또는 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssRNA 화합물, 또는 이의 전구체와 같은 siRNA 화합물을 코딩하는 DNA) 제제와 같은 siRNA 화합물은 마이크로입자와 같은 입자에 혼입될 수 있다. 마이크로입자는 분무-건조에 의해 생성될 수 있지만, 동결건조, 증발, 유동층 건조, 진공 건조, 또는 이를 기술의 조합을 비롯한 기타 방법들에 의해 생성될 수도 있다.

약학적 조성물

[0339] 본 발명의 siRNA 제제는 약학적 용도를 위해 제형될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 조성물은 전술한 구현예들 중 임의의 구현예의 dsRNA 제제 중 하나 이상을 치료적 유효량으로, 단독으로 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 캐리어 (첨가제), 부형제 및/또는 희석제와 함께 제형되어 포함한다.

[0340] 약학적 조성물은 하기의 투여에 맞도록 조정된 것들을 비롯하여, 고체 또는 액체 형태로 투여용으로 특수하게 제형될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들어, 드렌치(drench)(수성 또는 비-수성 용액 또는 혼탁액), 정제, 예를 들어, 협죽, 설하, 및 전신 흡수를 타겟으로 하는 것들, 볼루스(bolus), 분말, 과립, 혀 적용용 페이스트(paste); (2) 비경구 투여, 예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여, 예를 들어, 멀균 용액 또는 혼탁액, 또는 서방성 제형으로서의 비경구 투여; (3) 국소 적용, 예를 들어, 크림, 연고, 또는 조절-방출형 패치 또는 피부에 적용되는 스프레이로서의 국소 적용; (4) 질내 또는 직장내 투여, 예를 들어, 폐서리(pessary), 크림 또는 폼(foam)으로서의 투여; (5) 설하 투여; (6) 안내 투여; (7) 경피 투여; 또는 (8) 비내 투여. 피하 또는 정맥내 방법에 의한 전달이 특히 유익할 수 있다.

[0341] 본원에서, 문구 "치료적 유효량"은, 의학적 치료에 적용될 수 있는 이상적인 이익 대 위험 비율(benefit/risk ratio)에서 동물의 하위 세포군(sub-population of cells)에서 바람직한 치료 효과를 어느 정도 유도하는데 효과적인, 본 발명의 화합물, 물질, 또는 화합물을 포함하는 조성물의 양을 의미한다.

[0342] 문구 "약학적으로 허용가능한"은, 합리적인 의학적 판단의 범위 내에서, 이상적인 이익 대 위험 비율에 비례하며, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제점 또는 합병증을 유발하지 않으면서 인간 및 동물의 조직과 접촉해서 사용되기에 적절한, 이들 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭하는 것으로 본원에서 적용된다.

[0343] 본원에서, 문구 "약학적으로 허용가능한 캐리어"는, 대상 화합물을 신체의 한 기관 또는 부위에서 신체의 다른 기관 또는 부위로 옮기거나 또는 이동시키는데 관여하는, 액체 또는 고체 충전재, 희석제, 부형제, 제조 보조제(예를 들어, 윤활제, 탈크 마그네슘, 칼슘, 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비허리를 의미한다. 각각의 캐리어는 제형의 다른 성분들과 용화성이며 환자에게 상해를 입히지 않는 점에서 "허용가능해야" 한다. 약학적으로 허용가능한 캐리어로서 작용 할 수 있는 물질들의 일부 예로는, (1) 락토스, 포도당 및 수크로스와 같은 당; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; (3) 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 및 이

의 유도체; (4) 분말화된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 마그네슘 스테이트(state), 소듐 라우릴 설페 이트 및 탈크와 같은 윤활제; (8) 코코아 버터 및 콩제 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 면실유, 홍화유, 세암 오일(sesame oil), 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 한천; (14) 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 피로젠-프리(pyrogen-free) 물; (17) 등장성 식염수; (18) 립거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 다가무수물; (22) 폴리펩타이드 및 아미노산과 같은 벌킹 제제(bulking agent); (23) 혈청 알부민, HDL 및 LDL과 같은 혈청 구성분; 및 (22) 약학적 제형에 사용되는 기타 비-독성의 융화성 성분들을 포함한다.

[0344] 제형은 통상적으로, 단위 투약 형태로 존재할 수 있으며, 약학 분야에 잘 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 캐리어 물질과 조합되어 단일 투약 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료를 받는 숙주, 특정 투여 방식에 따라 다를 것이다. 캐리어 물질과 조합되어 단일 투약 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 화합물이 치료 효과를 유발하는 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 활성 성분 약 0.1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 바람직하게는 약 10% 내지 약 30% 범위일 것이다.

[0345] 소정의 구현예에서, 본 발명의 제형은 사이클로덱스트린, 셀룰로스, 리포좀, 미셀 형성제, 예를 들어, 담즙산, 및 중합체성 캐리어, 예를 들어, 폴리에스테르 및 다가무수물로 이루어진 군으로부터 선택되는 부형제; 및 본 발명의 화합물을 포함한다. 소정의 구현예에서, 전술한 제형은 본 발명의 화합물을 경구로 생체활용성에게 만든다.

[0346] iRNA 제제의 제조는 또 다른 제제, 예를 들어, 또 다른 치료제 또는 iRNA를 안정화시키는 제제, 예를 들어, iRNA와 복합체를 이루어 iRNP를 형성하는 단백질과 함께 제형될 수 있다. 보다 다른 제제로는, 퀼레이트제, 예를 들어, EDTA(예를 들어, Mg²⁺와 같은 2가 양이온을 제거하기 위한 것), 염, RNase 억제제(예를 들어, RNAsin과 같은 광범위한 특이성 RNase 억제제) 등을 포함한다.

[0347] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은, 본 발명의 화합물을 캐리어, 및 선택적으로는 하나 이상의 부가(accessory) 성분들과 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 캐리어, 또는 미분된 고체 캐리어, 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 혼합한 다음, 필요한 경우 생성물을 성형함으로써, 제조된다.

[0348] 일부 경우, 약물의 효과를 연장하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물의 흡수를 지연시키는 것이 바람직하다. 이는, 수용성이 불량한 결정질 또는 비정질 물질의 액체 혼탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 그런 다음, 약물의 흡수율은 이의 용해 속도에 따라 다른데, 즉, 결정의 크기 및 결정질 형태에 따라 다를 수 있다. 다르게는, 비경구로 투여된 약물 형태의 흡수 지연은 약물을 오일 비히클에 용해시키거나 또는 혼탁함으로써 달성된다.

[0349] 본 발명에 따른 화합물은 기타 약제학과 유추하여, 인간 또는 척추동물용 의약으로서 사용하기에 편리한 방식으로 투여하도록 제형될 수 있다.

[0350] 용어 "치료"는 예방, 치료 및 치유를 또한 포함하는 것으로 의도된다. 이런 치료를 받는 환자는 치료가 필요한 임의의 동물로서, 일반적으로 영장류, 특히 인간, 및 말, 소, 돼지 및 양과 같은 기타 포유류; 및 가금류 및 애완 동물을 포함한다.

[0351] 이중-가닥 RNAi 제제는 생체 내에서 예를 들어, 세포에 전달되는 외인성 DNA 주형으로부터 생성된다. 예를 들어, DNA 주형은 백터에 삽입되어 유전자 치료 백터로서 사용될 수 있다. 유전자 치료 백터는 예를 들어, 정맥내 주사, 국소 투여(미국 특허 제 5,328,470), 또는 정위고정성 주사(stereotactic injection)에 의해 피험자에게 전달될 수 있다(예를 들어, Chen et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:3054-3057 참조). 유전자 치료 백터의 약학적 제제는 허용 가능한 희석제에 유전자 치료 백터를 포함할 수 있거나, 또는 유전자 전달 비히클이 내포된(imbedded) 서방성 매트릭스를 포함할 수 있다. 예를 들어, DNA 주형은, dsRNA 제제의 상부 가닥을 포함하는 전사체를 생성하는 하나와 dsRNA 제제의 하부 가닥을 포함하는 전사체를 생성하는 하나인, 2개의 전사 단위를 포함할 수 있다. 주형이 전사되는 경우, dsRNA 제제가 생성되어, 유전자 사일런싱을 막개하는 siRNA 제제 분절로 가공된다.

[0352] 전달 경로

iRNA를 포함하는 조성물은 다양한 경로로 피험자에게 전달될 수 있다. 예시적인 경로로는, 정맥내, 피하, 국소, 직장, 항문, 질, 코, 폐, 눈을 포함한다.

본 발명의 iRNA 분자는 투여에 적절한 약학적 조성물에 혼입될 수 있다. 이런 조성물은 전형적으로, siRNA 화학 종 하나 이상 및 약학적으로 허용가능한 캐리어를 포함한다. 본원에서, 용어 "약학적으로 허용가능한 캐리어"는, 약학적 투여와 융화성인 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장성제 및 흡수지연제 등을 포함하는 것으로 의도된다. 약학적 활성 성분에 대한 이런 매질 및 제제의 사용은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 임의의 종래 매질 또는 제제가 활성 화합물과 비융화성인 점을 제외하고는, 조성물에서 이의 사용이 고려된다. 보충적 활성 화합물이 또한 이 조성물에 혼입될 수 있다.

본 발명의 조성물은, 국소 또는 전신 치료가 바람직한지의 여부, 및 치료 영역에 따라, 다수의 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 (안내, 질, 직장, 비내, 경피를 비롯하여) 국소 투여, 경구 투여 또는 비경구 투여일 수 있다. 비경구 투여로는, 정맥내 드립(drip), 피하, 복강내 또는 근육내 주사, 또는 척추강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다.

투여 경로 및 부위는 타겟화를 증대시키도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 근육 세포를 타겟으로 하기 위해서는, 목적하는 근육으로 근육내 주사하는 것이 타당한 선택일 것이다. 폐세포는 iRNA를 에어로졸 형태로 투여함으로써 타겟화될 것이다. 혈관 내피 세포는 볼룬 카테터(balloon catheter)를 iRNA로 코팅하고 DNA를 기계적으로 도입함으로써 타겟화될 수 있다.

[0357] 투약량

일 양태에서, 본 발명은 siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제를 피험자(예를 들어, 인간 피험자)에게 투여하는 방법을 특징으로 한다. 이 방법은, siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제, 예를 들어, (a) 이중-가닥 파트(part)가 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드(nt) 길이, 예를 들어, 21 nt 내지 23 nt 길이이며, (b) 타겟 RNA(예를 들어, 내인성 또는 병원체 타겟 RNA)와 상보적이며, 선택적으로는, (c) 1개 내지 5개 뉴클레오타이드 길이의 3' 오버행을 하나 이상 포함하는 이중 가닥 siRNA 제제를 단위 투약량으로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 단위 투약량은 체중 kg 당 10 mg 미만, 또는 체중 kg 당 10 mg, 5 mg, 2 mg, 1 mg, 0.5 mg, 0.1 mg, 0.05 mg, 0.01 mg, 0.005 mg, 0.001 mg, 0.0005 mg, 0.0001 mg, 0.00005 mg 또는 0.00001 mg 미만, 및 체중 kg 당 RNA 제제 200 nmole 미만(예를 들어, 약 4.4 x 10¹⁶ 카피(cpoy)), 또는 체중 kg 당 RNA 제제 1500 nmole, 750 nmole, 300 nmole, 150 nmole, 75 nmole, 15 nmole, 7.5 nmole, 1.5 nmole, 0.75 nmole, 0.15 nmole, 0.075 nmole, 0.015 nmole, 0.0075 nmole, 0.0015 nmole, 0.00075 nmole, 0.00015 nmole 미만이다.

정해진 양은 질환 또는 장애, 예를 들어, 타겟 RNA와 관련 있는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는데 효과적인 양일 수 있다. 예를 들어, 단위 투약량은 주사(예를 들어, 정맥내, 피하 또는 근육내), 흡입 투여, 또는 국소 적용에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투약량은 체중 kg 당 10 mg, 5 mg, 2 mg, 1 mg, 또는 0.1 mg 미만일 수 있다.

일부 구현예에서, 단위 투약량은 1일 1회 미만의 빈도로, 예를 들어, 2일, 4일, 8일 또는 30일마다 1회 미만의 빈도로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 단위 투약량은 임의의 빈도로 투여되지 않는다(예를 들어, 규칙적인 빈도로 투여되지 않음). 예를 들어, 단위 투약량은 1회 투여될 수 있다.

일 구현예에서, 효과적인 투약량은 다른 전형적인 치료제(therapeutic modality)와 함께 투여된다. 일 구현예에서, 피험자는 바이러스에 감염되어 있으며, 치료제는 dsRNA 제제, 예를 들어 siRNA 제제 이외의 안티바이러스 제제이다. 또 다른 구현예에서, 피험자가 아테롬성 동맥경화증을 앓고 있으며 효과적인 투약량의 siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제는 예를 들어, 혈관형성술과 같은 수술적 개입 후와 함께 투여된다.

일 구현예에서, 피험자는 siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제(예를 들어, 전구체, 예를 들어, siRNA 제제로 공정될 수 있는 거대 dsRNA 제제, 또는 siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제를 코딩하는 DNA, 또는 이의 전구체)를 초기 투약량 및 하나 이상의 유지 투약량으로 투여받는다. 유지 투약량 또는 투약량은 초기 투약량과 동일하거나 또는 이보다 적을 수 있으며, 예를 들어, 초기 투약량의 1/2 미만일 수 있다. 유지 양생법은, 피험자에게 하루에 체중 kg 당 0.01 µg 내지 15 mg/kg 범위, 예를 들어, 하루에 체중 kg 당 10 mg, 1 mg, 0.1 mg, 0.01 mg, 0.001 mg, 또는 0.00001 mg의 투약량 또는 투약량들을 처리하는 단계를 포함할 수 있다. 유지 투약량은, 예를 들어, 2

일, 5일, 10일, 또는 30일마다 1회 이하로 투여된다. 또한, 치료 양생법은, 특정 질환의 특성, 이의 중증도 및 환자의 전반적인 병태에 따라 상이한 기간 동안 지속될 수 있다. 소정의 구현예에서, 투약량은 1일 1회 이하, 예를 들어, 24시간, 36시간, 48시간 이상마다 1회 이하, 예를 들어, 5일 또는 8일마다 1회 이하로 전달될 수 있다. 치료 후, 환자의 상태 변화 및 질환 병태의 증상의 완화에 대해 환자를 모니터할 수 있다. 환자가 현재의 투약량 수준에 대해 유의하게 반응하지 않는 경우 화합물의 투약량은 증가될 수 있으며, 또는 질환 병태의 증상들의 완화가 관찰되거나, 질환 병태가 없어진 경우, 또는 원치않는 부작용이 관찰되는 경우에 투약량은 감소될 수 있다.

[0363] 효과적인 투약량은, 특정 조건 하에 바람직하거나 또는 적절한 것으로 사료되는 경우, 단일 투약량 또는 2회 이상의 투약량으로 투여될 수 있다. 반복 투입 또는 빈번한 투입의 촉진이 요구되는 경우, 펌프, 반투과성(semi-permanent) 스텐트(예를 들어, 정맥내, 복강내, 수조내(intracisternal) 또는 캡슐내(intracapsular)), 또는 레저보어(reservoir)와 같은 전달 장치의 이식이 권고될 수 있다.

[0364] 일 구현예에서, 조성물은 dsRNA 제제 화학종을 다수 포함한다. 또 다른 구현예에서, dsRNA 제제 화학종은 자연적으로 존재하는 타겟 서열에 대해 또 다른 화학종과 비-오버랩핑되고 비-인접한 서열을 가진다. 또 다른 구현예에서, 복수의 dsRNA 제제 화학종은 서로 다른 자연적으로 존재하는 타겟 유전자에 대해 특이적이다. 또 다른 구현예에서, dsRNA 제제는 대립유전자(allele) 특이적이다.

[0365] 본원에서 기술된 본 발명의 dsRNA 제제는 포유류, 특히 인간이 아닌 영장류 또는 인간과 같은 거대 포유류에 다수의 방식으로 투여될 수 있다.

[0366] 일 구현예에서, siRNA 제제와 같은 dsRNA 제제, 조성물의 투여는 비경구, 예를 들어, 정맥내(예를 들어, 블루스 또는 분산형 투입), 피내, 복강내, 근육내, 척추강내, 뇌실내(intraventricular), 두개내, 피하, 경첨막, 협측, 설하, 내시경적, 직장, 경구, 질, 국소, 폐, 비내, 요도 또는 안내 투여일 수 있다. 투여는 피험자 또는 의료인과 같은 다른 사람에 의해 수행될 수 있다. 약제는 측정된 투약량, 또는 계량된 투약량을 전달하는 디스펜서(dispenser)로 제공될 수 있다. 선택된 전달 방식은 하기에 보다 상세히 기술된다.

[0367] 본 발명은 본원에서 기술된 dsRNA 제제의 직장 투여 또는 전달을 위한, 방법, 조성물, 및 키트를 제공한다.

타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법

[0369] 본 발명의 구현예들은 또한, 타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은, 전술한 구현예들 중 임의의 구현예의 dsRNA 제제를, 타겟 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0370] 본 발명의 또 다른 양태는, 본 발명의 dsRNA 제제를 세포에 제공하는 단계를 포함하는, 상기 세포에서 타겟 유전자의 발현을 조절하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 타겟 유전자는 인자 VII, Eg5, PCSK9, TPX2, apoB, SAA, TTR, RSV, PDGF 베타 유전자, Erb-B 유전자, Src 유전자, CRK 유전자, GRB2 유전자, RAS 유전자, MEKK 유전자, JNK 유전자, RAF 유전자, Erk1/2 유전자, PCNA(p21) 유전자, MYB 유전자, JUN 유전자, FOS 유전자, BCL-2 유전자, 헬피덴(hepciden), 활성화된 단백질 C, 사이클린 D 유전자, VEGF 유전자, EGFR 유전자, 사이클린 A 유전자, 사이클린 E 유전자, WNT-1 유전자, 베타-카테닌 유전자, c-MET 유전자, PKC 유전자, NFKB 유전자, STAT3 유전자, 서바이빈(survivin) 유전자, Her2/Neu 유전자, 토포아이소머라제 I 유전자, 토포아이소머라제 II 알파 유전자에서의 돌연변이, p73 유전자에서의 돌연변이, p21(WAF1/CIP1) 유전자에서의 돌연변이, p27(KIP1) 유전자에서의 돌연변이, PPM1D 유전자에서의 돌연변이, RAS 유전자에서의 돌연변이, 카베올린(caveolin) I 유전자에서의 돌연변이, MIB I 유전자에서의 돌연변이, MTAI 유전자에서의 돌연변이, M68 유전자, 종양 억제자 유전자에서의 돌연변이, 및 p53 종양 억제자 유전자에서의 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0371] 본 발명은 하기의 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가로 한정하는 것으로 여겨져서는 안된다. 본 출원 전체에서 언급되는 모든 참조문헌, 계류증인 특히 출원 및 공개 특히의 내용들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0372] [실시예]

[0373] 실시예 1. siRNA 듀플렉스의 시험관 내 스크리닝

[0374] 세포 배양 및 형질감염:

[0375] 인간 Hep3B 세포 또는 래트 H.II.4.E 세포(ATCC, Manassas, VA)를 37°C, 5% CO₂에서, 10% FBS, 스트렙토마이신, 및 글루타민(ATCC)이 보충된 RPMI(ATCC)에서 거의 꽉 차게(confluence) 배양한 다음, 트립신으로 처리하여 플레이트에서 떼어내었다. 형질감염은, 웰 당 Opti-MEM 14.8 μl + 리포펙타민 RNAiMax 0.2μl (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를, 96-웰 플레이트의 웰 당 siRNA 듀플렉스 5 μl에 첨가하고, 실온에서 15분간 인큐베이션함으로써 수행하였다. 그 후, Hep3B 세포를 약 2 x 10⁴개로 포함하는, 무-항생제 완전 성장 배지 80 μl를 siRNA 혼합물에 첨가하였다. 세포는 24시간 또는 120시간 동안 인큐베이션한 다음, RNA 정제하였다. 단일 용량 실험은 10 nM 및 0.1 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험은 10 nM의 최종 듀플렉스 농도의 최대 용량을 8,4배 단계 희석하여 수행하였다.

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

[0376] 세포를 파쇄/결합 완충액 150 μl에서 수집 및 파쇄한 다음, Eppendorf Thermomixer를 사용해 850 rpm에서 5분간 혼합하였다(혼합 속도는 공정 전기간 동안 동일하였음). 자기 비드 10 μl 및 파쇄/결합 완충액 혼합물 80 μl를 둘근 바닥 플레이트에 첨가하고 1분간 혼합하였다. 자기 비드를 자기 스탠드를 사용해 포착하고, 비드를 건드리지 않고서 상층액을 제거하였다. 상층액 제거 후, 파쇄된 세포를 잔여 비드에 첨가하고, 5분간 혼합하였다. 상층액 제거 후, 자기 비드를 150 μl 세정 완충액 A로 2회 세정하고 1분간 혼합하였다. 비드를 다시 포착하고, 상층액을 제거하였다. 그 후, 비드를 150 μl 세정 완충액 B로 세정하고, 포착하고, 상층액을 제거하였다. 그런 다음, 비드를 150 μl 용출 완충액으로 다시 세정하고, 포착하고, 상층액을 제거하였다. 비드가 건조되도록 2분간 방치하였다. 건조 후, 용출 완충액 50 μl를 첨가하고, 70°C에서 5분간 혼합하였다. 비드를 자석에서 5분간 포착하였다. 상층액 40 μl를 제거하고, 또 다른 96웰 플레이트에 첨가하였다.

ABI 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystem, Foster City, CA. Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성

[0379] 반응 당 1 μl 10X 완충액, 0.4 μl 25X dNTPs, 1 μl 랜덤 프라이머, 0.5 μl 역전사효소, 0.5 μl RNase 억제제 및 1.6 μl H₂O의 마스터 믹스(master mix)를 5 μl의 총 RNA에 첨가하였다. Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 유전자 증폭기(thermal cycler)(Hercules, CA)를 25°C 10 min, 37°C 120 min, 85°C 5 sec, 4°C 유지로 이루어진 단계들을 통해 사용함으로써 cDNA를 생성하였다.

실시간 PCR

[0381] 384웰 플레이트(Roche cat # 04887301001)의 웰 당 0.5 μl GAPDH TaqMan 프로브(Applied Biosystem Cat #4326317E (인간) Cat # 4308313 (설치류)), 0.5 μl ANGPTL TaqMan 프로브(Applied Biosystem cat # HS00174914_m1 (인간) cat # Rn00562124_m1 (래트)) 및 5 μl Lightcycler 480 프로브 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 포함하는 마스터 믹스에 cDNA 2 μl를 첨가하였다. 실시간 PCR은 Roche LC 480 실시간 PCR 장비(Roche)에서 수행하였다. 다르게 주지하지 않는 한, 각각의 듀플렉스는 2개 이상의 독립적인 형질감염에서 시험하였으며, 각각의 형질감염은 이중으로 분석하였다.

[0382] 상대 배수 변화(relative fold change)를 계산하기 위해, 실시간 데이터를 △△Ct 방법으로 분석하고, 10 nM AD-1955로 형질감염된 세포, 또는 mock 형질감염된 세포로 수행한 분석법에 대해 정상화(normalization)하였다. IC50은 XLFit를 이용해 4개의 파라미터 피트 모델을 사용해 계산하고, 동일한 용량 범위 또는 이 자체의 최저 용량에서 AD-1955로 형질감염된 세포 또는 네이브(naive) 세포에 대해 정상화하였다. IC50은 각각의 개별 형질 감염 뿐만 아니라 조합의 경우에 대해서도 계산하였으며, 단일 IC50은 형질감염 두 경우 모두의 데이터에 맞게 조정하였다.

[0383] 본 발명의 다양한 모티프 변형이 발생한 예시 siRNA 듀플렉스의 유전자 사일런싱 결과는 하기 표에 제시한다.

실시예 2. RNA 합성 및 듀플렉스 어닐링

1. 올리고뉴클레오타이드 합성:

[0386]

모든 올리고뉴클레오타이드들은 AKTA oligopilot 합성장치 또는 ABI 394 합성장치에서 합성하였다. 다르게 명시되지 않는 한, 시판중인 제어 기공 유리 고체 기판(dT-CPG, 500Å, Prime Synthesis) 및 RNA 포스포라미다이트를 표준 보호기, 5'-0-디메톡시트리틸 N6-벤조일-2'-t-부틸디메틸실릴-아데노신-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 5'-0-디메톡시트리틸-N4-아세틸-2'-t-부틸디메틸실릴-시티딘-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 5'-0-디메톡시트리틸-N2--이소부트릴-2'-t-부틸디메틸실릴-구아노신-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트(Pierce Nucleic Acids Technologies)와 함께 올리고뉴클레오타이드 합성에 사용하였다. 2'-F 포스포라미다이트, 5'-0-디메톡시트리틸-N4-아세틸-2'-플루오로-시티딘-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸-포스포라미다이트 및 5'-0-디메톡시트리틸-2'-t-부틸디메틸실릴-우리딘-3'0-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸-포스포라미다이트를 구입하였다(Promega). 모든 포스포라미다이트는, 10% THF/ANC(v/v)에서 0.2 M 농도로 사용한 아세토나트릴(CH3CN)에서 0.2 M의 농도로 사용하였다. 커플링/재순환 시간은 16분으로 사용하였다. 활성화제는 5-에틸 티오태트라졸(0.75 M, American International Chemicals)이었으며, PO-산화의 경우 요오드/물/파리딘을 사용하였으며, PS-산화의 경우 2,6-루티딘/ACN (1:1 v/v) 중 PADS(2%)를 사용하였다.

[0387]

리간드가 접합된 가닥은 상응하는 리간드를 포함하는 고체 지지체를 사용해 합성하였다. 예를 들어, 서열의 3' 말단에 탄수화물 모이어티/리간드(예를 들어, GalNAc)를 도입하는 것은, 상응하는 탄수화물 고체 지지체와의 합성을 시작함으로써 달성하였다. 유사하게는, 3' 말단의 콜레스테롤 모이어티는 콜레스테롤 지지체 상에서의 합성을 시작함으로써 도입하였다. 일반적으로, 리간드 모이어티를 이전의 실시예에서 기술한 바와 같이 선택적인 테터(tether)를 통해 trans-4-하이드록시프롤리놀에 테터링(tethering)하여, 하이드록시프롤리놀-리간드 모이어티를 수득하였다. 그 후, 하이드록시프롤리놀-리간드 모이어티를 속시네이트 링커를 통해 고체 지지체에 결합시키거나, 또는 표준 포스피탈화 조건을 통해 포스포라미다이트로 전환시켜 바람직한 탄수화물 접합 빌딩 블록을 수득하였다. 형광단이 표지된 siRNA는, Biosearch Technologies에서 구입한 상응하는 포스포라미다이트 또는 고체 지지체로부터 합성하였다. 올레일 리토콜릭(lithocholic)(GalNAc)3 중합체 지지체는 38.6 μmol/g의 로딩량으로 하우스에서 제조하였다. 만노스(Man)3 중합체 지지체 또한, 42.0 μmol/g의 로딩량으로 하우스에서 제조하였다.

[0388]

원하는 위치, 예를 들어 서열의 5' 말단에서의 선택적인 리간드의 접합은, 다르게 명시되지 않는 한, 표준 포스포라미다이트 커플링 조건 하에 상응하는 포스포라미다이트를 성장중인 사슬에 커플링함으로써 달성하였다. 5-(에틸티오)-1H-테트라졸 활성화제의 존재 하에 무수 CH3CN 중 포스포라미다이트의 0.1 M 용액을 고체에 15분간 더 커플링시키는 것은 올리고뉴클레오타이드를 결합시켰다. 뉴클레오타이드간 포스파이트의 포스페이트로의 산화는, 보고한 바와 같이 표준 요오드-물을 사용하거나 (1) 또는 tert-부틸 하이드로퍼옥사이드/아세토나트릴/물(10: 87: 3)을 10분간의 산화 대기 시간(oxidation wait time) 동안 접합된 올리고뉴클레오타이드와 처리함으로써, 수행하였다. 포스포로티오에이트는 DDTT(AM Chemicals에서 구입), PADS 및/또는 Beaucage 시약과 같은 황전달 시약을 사용함으로써 포스파이트를 포스포로티오에이트로 산화시킴으로써 도입하였다. 콜레스테롤 포스포라미다이트는 하우스에서 합성하였으며, 디클로로메탄 중 0.1 M의 농도로 사용하였다. 콜레스테롤 포스포라미다이트의 경우 커플링 시간은 16분이었다.

[0389]

2. 탈보호-I(뉴클레오베이스(nucleobase) 탈보호)

[0390]

합성이 완료된 후, 지지체를 100 mL의 유리병(VWR)에 옮겼다. 올리고뉴클레오타이드를 지지체로부터 분해하고, 55°C에서 6.5시간 동안 에탄올계 암모니아의 혼합물[암모니아: 에탄올 (3:1)] 80 mL을 이용해 염기와 인산기를 동시에 탈보호하였다. 이 병을 열음에서 간단히 냉각시킨 다음, 에탄올계 암모니아 혼합물을 250 mL의 새 병으로 여과하였다. CPG는 에탄올/물(1:1 v/v) 2 x 40 mL 분획으로 세정하였다. 그 후, 혼합물의 부피를 로토-뱁(roto-vap)에 의해 약 30 mL로 줄였다. 그런 다음, 혼합물을 건조 열음에서 동결시키고, 스피드 백(speed vac)에서 진공 하에 건조하였다.

[0391]

3. 탈보호-II(2' TBDMs 기의 제거)

[0392]

건조된 잔기는 트리에틸아민, 트리에틸아민 트리하이드로플루오라이드(TEA.3HF) 또는 피리딘-HF 및 DMSO(3:4:6) 26 mL에 재현탁시키고, 60°C에서 90분간 가열하여, 2' 위치에서 tert-부틸디메틸실릴(TBDMs)기를 제거하였다. 그런 다음, 반응은 20 mM 아세트산나트륨 50 mL로 켄칭하고, pH는 6.5로 조정한 다음, 정제할 때까지 냉동고에

보관하였다.

[0393] 4. 분석

[0394] 올리고뉴클레오타이드는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분석한 다음, 완충액을 정제 및 선별하고, 컬럼은 서열 및/또는 접합된 리간드의 특성에 따라 다르다.

[0395] 5. HPLC 정제

[0396] 리간드가 접합된 올리고뉴클레오타이드는 역상 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 비-접합된 올리고뉴클레오타이드는 하우스에서 포장된 TSK 젤 컬럼 상에서의 음이온-교환 HPLC에 의해 정제하였다. 완충액은 10% CH3CN 중 20 mM 인산나트륨(pH 8.5)(완충액 A) 및 10% CH3CN, 1 M NaBr 중 20 mM 인산나트륨(pH 8.5)(완충액 B)이었다. 전장 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 분획을 풀링(pooling)하고, 탈염시키고, 동결건조하였다. 약 0.15 OD의 탈염된 올리고뉴클레오타이드를 물에서 회석시켜 150 μl 로 만든 다음, CGE 및 LC/MS 분석용 특수 바이얼에 파이펫팅하였다. 화합물은 최종적으로 LC-ESMS 및 CGE로 분석하였다.

[0397] 6. siRNA 제조

[0398] siRNA의 제조를 위해, 등몰량의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 1xPBS, 95°C에서 5분간 가열하고, 실온으로 서서히 냉각시켰다. 듀플렉스의 완전성(integrity)은 HPLC 분석에 의해 확인하였다.

[0399] 표 2는 ANGPTL3 변형된 듀플렉스이다.

표 2

유풀렉스 ID	유풀렉스 가락(s)	AS ID	전위 mRNA의 % siRNA 흡도	
			0.01 nM (nM)	0.1 nM (nM)
D1000	AfuGfuAfacCAfAfGfGfGfuAfuUfcCasu	AS1000	AfuGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuAfuGsfa	0.03
D1001	AfsuGfuAfaCtcAfaGfaGfAfuuCsfasuf	AS1001	aUfsGfuAfaUfcUfcCasuGfGfuAfuAfuGsfa	0.03
D1002	AfuGfuAfacCAfAfGfGfuAfuuCsfasuf	AS1002	aUgGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuAfuGsfa	0.04
D1003	AfuGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuuCsfasuf	AS1003	aUgGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuAfuGsfa	0.05
D1004	aUGuaACCCAGagUAuUCasuu	AS1004	AUGAAauaCUCUcUGguAcaUgsaa	0.07
D1005	AfuGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuuCsfasuf	AS1005	aUfGfGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuAfuGsfa	0.06
D1006	AfuGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	AS1006	aUfGfGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuAfuGsfa	0.05
D1007	AfuGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	AS1007	aUfGfGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuAfuGsfa	0.05
D1008	auguaaacaaadGadGidAdcGsu	AS1008	aUfGfGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuAfuGsfa	0.07
D1009	UfGfGfUfuUfcCasuGfAfuGfAfaGsaf	AS1009	uCtuuGfGfuUfcCasuGfAfuGfAfuGsaf	0.03
D1010	UfGfGfUfuUfcCasuGfAfuGfAfaGsaf	AS1010	uCtuuGfGfuUfcCasuGfAfuGfAfuGsaf	0.03
D1011	aUfGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	AS1011	aUfGfGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuGsfa	0.06
D1012	UfGfGfUfuUfcCasuGfAfuGfAfaGsaf	AS1012	uCtuuGfGfuUfcCasuGfAfuGfAfuGsaf	0.04
D1013	auguaaacaaadGadGidAdcGsu	AS1013	aUfGfGfUfuUfcCasuGfAfuGfAfuGsaf	0.11
D1014	AfuGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	AS1014	aUfGfGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuGsfa	0.04
D1015	AfugJfaAfacCAfGfdGfGfuAfuUfcCdsu	AS1015	dAUfGfGfuAadtaAduUfcCasuGfGfuAfuGsfa	0.07
D1016	auGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	AS1016	aUfGfGfUfuUfcCasuGfGfuAfuAfuGsfa	0.05
D1017	UfGfGfUfuUfcCasuGfAfaGsaf	AS1017	uCtuuGfGfuUfcCasuGfAfuGfAfaGsaf	0.09
D1018	AfugJfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	AS1018	aUfGfGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuGsfa	0.03
D1019	AfuGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	AS1019	aUfGfGfuAfuAfuUfcCasuGfGfuAfuGsfa	0.02
D1020	AfsuGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	AS1020	asUfGfGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	0.04
D1021	aUfGfGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	AS1021	aUfGfGfuAfaCtcAfaGfGfGfuAfuUfcCasuf	0.11

D1022	S1022	dndGegdAdtTuocAaugdTdaacdcdAagsdA	AS1022	udCdTuqdGdtUadcdAugdAdAadcdCdcasdTsc	0.08	0.27	0.64	0.0161
D1023	S1023	AfusGiuAfactAfATGfaGuiaAfliuccfsUF	AS1023	aUfgGefAfkiAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.03	0.19	0.63	0.0163
D1024	S1024	UfgGefAfutUfcuAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1024	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.05	0.25	0.69	0.0164
D1025	S1025	UfgGefAfutUfcuAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1025	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.04	0.18	0.75	0.0166
D1026	S1026	UfgGefAfutUfcuAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1026	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.04	0.19	0.66	0.0178
D1027	S1027	UfgGefAfutUfcuAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1027	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.04	0.19	0.69	0.018
D1028	S1028	dAdgjuidAdaccdAaAgadGdtaudiCdcasdT	AS1028	addgjuidAdtAccdAaAgadGdtaudiCdcasdT	0.15	0.29	0.72	0.018
D1029	S1029	AdtGetaAdtActAdcAgAaGAGAActtJucCAsu	AS1029	AdtGetaAdtActAdcAgAaGAGAActtJucCAsu	0.1	0.27	0.61	0.018
D1030	S1030	UfgGefAfuiuCiAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1030	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.04	0.21	0.64	0.0187
D1031	S1031	AfusGiuAfactAfATGfaGuiaAfliuccfsUf	AS1031	AfUfgGifAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.06	0.15	0.62	0.019
D1032	S1032	AfusGiuAfactAfATGfaGuiaAfliuccfsUf	AS1032	asUfgGefAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.09	0.34	0.78	0.021
D1033	S1033	UfgGefAfutUfcuAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1033	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.06	0.26	0.57	0.0212
D1034	S1034	AfusGiuAfactAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsUf	AS1034	aUfgGefAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.11	0.39	0.82	0.0216
D1035	S1035	UfgGefAfuiuCiAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1035	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.04	0.16	0.56	0.0222
D1036	S1036	UfgGefAfutUfcuAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1036	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.06	0.31	0.78	0.0234
D1037	S1037	UfgGefAfutUfcuAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1037	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.03	0.14	0.62	0.0235
D1038	S1038	UfgGefAfutUfcuAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1038	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.09	0.39	0.78	0.0239
D1039	S1039	AfusGiuAfactAfATGfaGuiaAfliuccfsUf	AS1039	aUfgGifAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.03	0.14	0.59	0.025
D1040	S1040	AfusGiuAfactAfATGfaGuiaAfliuccfsUf	AS1040	asUfgGefAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.03	0.13	0.56	0.025
D1041	S1041	AfusGiuAfactAfATGfaGuiaAfliuccfsUf	AS1041	asUfgGefAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.06	0.27	0.79	0.0252
D1042	S1042	UfgGefAfuiuCiAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1042	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.05	0.27	0.67	0.0259
D1043	S1043	AfUfgGifAfccfaAfgsAf	AS1043	aUfgGefAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.02	0.16	0.63	0.027
D1044	S1044	AfusGiuAfactAfATGfaGuiaAfliuccfsUf	AS1044	asUfgGefAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.06	0.30	0.81	0.0271
D1045	S1045	AfusGiuAfactAfATGfaGuiaAfliuccfsUf	AS1045	aUfgGefAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.12	0.29	0.8	0.028
D1046	S1046	AfusGiuAfactAfATGfaGuiaAfliuccfsUf	AS1046	aUfgGefAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.03	0.15	0.59	0.030
D1047	S1047	UfgGefAfuiuCiAfUgiuAfccfaAfgsAf	AS1047	uCfuUfgGefGuiaAfUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.08	0.44	0.83	0.0324
D1048	S1048	AfusGiuAfactAfATGfaGuiaAfliuccfsUf	AS1048	aUfgGefAfutUfcuGuigfUafAfciusGfsa	0.07	0.23	0.67	0.036
D1049	S1049	AfusGiuAfactAfAfccfaAfgsAf	AS1049	AfUfgGifAfccfaAfgsAf	0.08	0.23	0.73	0.037

D1050	S1050	AfugGfaAfuuCfaUgfUgfAfcAfafAsAf	A\$1050	uUgfueGfuUfaCufuAfcAfufCfcAfusGfa	0.06	0.29	0.78	0.0372
D1051	S1051	AfugGfaAfcaAgaggaukfufCfaUsUf	A\$1051	aUgfGfaAfufAdCufufdGefuAfcAfusGfa	0.12	0.41	0.86	0.040
D1052	S1052	AfugGfaAfcaFgIdAfGidAfTdCcAsu	A\$1052	aUgfGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.1	0.22	0.72	0.042
D1053	S1053	AfugGfaAfcaFgIdAfGidAfTdCcAsu	A\$1053	iaUdgGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.09	0.31	0.69	0.044
D1054	S1054	AfugGfaAfcaFcfaFgfaGdAfAfuUfdCcAsUf	A\$1054	adTdgGfaAfufAdCufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.1	0.45	0.75	0.047
D1055	S1055	AfugGfaAfcaFcfaFgfaGdAfTdCcAsu	A\$1055	iaUdgGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.12	0.26	0.7	0.049
D1056	S1056	AUGuaAcGaGuAuUcsu	A\$1056	AUgGaAcuUgGuAcsu	0.08	0.24	0.65	0.050
D1057	S1057	AfugGfaAfcaAfagGfuUfcasUf	A\$1057	AUgfGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.14	0.42	0.62	0.051
D1058	S1058	AfugGfaAfcaAgaggaukfufCfaUsUf	A\$1058	aUgfGfaAfufAdCufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.12	0.36	0.86	0.053
D1059	S1059	AfugGfaAfcaFaGfdAfGidAfTdCcAsu	A\$1059	iaUdgGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.09	0.27	0.7	0.054
D1060	S1060	adTgeudAdAccdAdgcgfdafudCcAsdI	A\$1060	adTdgGfaAfufAdCufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.11	0.37	0.66	0.056
D1061	S1061	AfugGfaAfcaFcfaFgIdAfGuAfuUfdCcAsUf	A\$1061	adTdgGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.1	0.31	0.77	0.059
D1062	S1062	AfugGfaAfcaFcfaFgIdAfTdCcAsu	A\$1062	aUgfGfaAfufAdCufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.1	0.27	0.65	0.059
D1063	S1063	adTgGuardAccdAdgcgfdaluidCcAsu	A\$1063	adTgeudAdAccdAdgcgfdafudCcAsdI	0.12	0.44	0.82	0.064
D1064	S1064	AfugGfaAfcaFcfaFgIdAfGuAfuUfdCcAsUf	A\$1064	adTdgGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.12	0.32	0.83	0.064
D1065	S1065	AfugGfaAfcaFcfaFgIdAfTdCcAsu	A\$1065	iaUdgGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.13	0.34	0.72	0.066
D1066	S1066	AfugGfaAfcaFcfaFgIdAfUfdCcAsUf	A\$1066	adTdgGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.11	0.33	0.72	0.067
D1067	S1067	AfugGfaAfcaFcfaFgIdAfTdCcAsu	A\$1067	aUgfGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.11	0.37	0.62	0.070
D1068	S1068	AfugGfaAfcaFcfaFgIdAfTdCcAsu	A\$1068	iaUdgGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.16	0.33	0.64	0.072
D1069	S1069	aUgfGfaAfCicCAFgfaUfufCfcAsu	A\$1069	AUfBgfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.14	0.43	0.73	0.074
D1070	S1070	AfugGfaAfcaFcfaFgfaGdAfUfdCcAsUf	A\$1070	AUgfGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.08	0.42	0.94	0.075
D1071	S1071	UfgGfaAfuuCfaUgfUgfAfcAfakAsUf	A\$1071	UcfuUgfGfuAfufCufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.14	0.28	0.83	0.0797
D1072	S1072	AfugGfaAfcaFcfaFgfaUfufCfcAsUf	A\$1072	AUgfGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.05	0.26	0.8	0.082
D1073	S1073	AfugGfaAfcaFcfaFgfaGdAfUfdCcAsUf	A\$1073	AUgfGfaAdidAdCufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.12	0.41	0.73	0.083
D1074	S1074	AfugGfaAfcaAfagGuAfuUfcasUf	A\$1074	aUgfGfaAfufAfcufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.14	0.44	0.75	0.086
D1075	S1075	AfugGfaAfcaFcfaGfaGuAfuUfcasUf	A\$1075	aUgfGfaAdidAdCufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.1	0.41	0.72	0.088
D1076	S1076	AfugGfaAfcaFcfaGfaGuAfuUfdCcAsUf	A\$1076	augdGfaAdidAdTufufuUgfGfuAfcAfusGfa	0.15	0.45	0.86	0.088

D1077	S1077	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasu	AS1077	AufGfaAfauUfcfUfuGfgfufuAfafGfsa	0.08	0.46	0.95	0.092
D1078	S1078	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1078	duUGGdaAdTafcfUfuUfgfufuAfafGfsa	0.09	0.32	0.76	0.093
D1079	S1079	AfuGfaAfaccAfafGfaGfauUfcfCcdAsu	AS1079	dudGgdaAdTafcfUfuUfgfufuAfafGfsa	0.14	0.38	0.76	0.095
D1080	S1080	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1080	aufGfaAfauUfcfUfuGfgfufuAfafGfsa	0.05	0.42	0.86	0.099
D1081	S1081	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasAdT	AS1081	adTdgGfaAdTafcfUfuUfgfufuAfafGfsa	0.17	0.47	0.9	0.105
D1082	S1082	AfuGfuAfaccAgBgaAfufcfcasuf	AS1082	aufGfaAfifAdTafcfUfuUfgfufuAfafGfsa	0.12	0.44	0.83	0.106
D1083	S1083	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1083	adTdgGfaAdTafcfUfuUfgfufuAfafGfsa	0.11	0.34	0.74	0.109
D1084	S1084	AfuGfuAfaccAfafGfaGfauUfcfCasuf	AS1084	aufGfaAfufcfcuUfuUfgfufuAfafGfsa	0.1	0.45	0.93	0.117
D1085	S1085	AfuGfuAfaccAfafGfaGfauUfcfCasuf	AS1085	aufGfaAfufcfcuUfuUfgfufuAfafGfsa	0.07	0.42	0.78	0.120
D1086	S1086	AfuGfaAfaccAfafGfaGfauUfcfCaslf	AS1086	aufGfaAfafCcfUfuUfgfufuAfafGfsa	0.17	0.45	0.83	0.1197
D1087	S1087	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasu	AS1087	aufGfaAfucufUfuUfgfufuAfafGfsa	0.05	0.3	0.7	0.120
D1088	S1088	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1088	aUrgGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.11	0.46	0.8	0.120
D1089	S1089	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCaslf	AS1089	aUrgGfaAfucufUfuUfgfufuAfafGfsa	0.14	0.49	0.85	0.122
D1090	S1090	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1090	aUrgGfaAfufcfcuUfuUfgfufuAfafGfsa	0.1	0.41	0.85	0.125
D1091	S1091	AfuGfaAfaccAfafGfaGfauUfcfCcdAsu	AS1091	aUrgGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.16	0.38	0.77	0.125
D1092	S1092	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1092	AufGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.05	0.31	0.93	0.126
D1093	S1093	aUGfaAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1093	AufGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.06	0.33	0.9	0.135
D1094	S1094	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1094	AufGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.07	0.39	0.85	0.142
D1095	S1095	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1095	AufGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.09	0.39	0.76	0.146
D1096	S1096	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1096	AufGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.06	0.38	0.85	0.147
D1097	S1097	AfuGfuAfaccAfafGfaGfauUfcfCasuf	AS1097	AufGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.12	0.47	0.87	0.147
D1098	S1098	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1098	AufGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.06	0.42	0.85	0.151
D1099	S1099	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1099	duUGGdaAdTafcfUfuUfgfufuAfafGfsa	0.16	0.41	0.85	0.152
D1100	S1100	AfuGfaAfaccAfafGfaGfauUfcfCasuf	AS1100	aUrgGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.15	0.48	0.72	0.152
D1101	S1101	AfuGfuAfafCafAfaGfaGfauUfcfCasuf	AS1101	aUrgGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.06	0.38	0.94	0.158
D1102	S1102	AfuGfuAfaccAgBgaAfufcfcasuf	AS1102	aUrgGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.21	0.45	0.89	0.162
D1103	S1103	AfuGfuAcaCfAfafGfaGfauUfcfCasuf	AS1103	aUrgGfaAfafCafUfuUfgfufuAfafGfsa	0.14	0.49	0.95	0.163

D1104	S1104	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1104	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.06	0.36	0.92	0.163
D1105	S1105	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1105	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.1	0.45	0.84	0.167
D1106	S1106	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1106	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.09	0.43	0.91	0.170
D1107	S1107	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1107	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.09	0.46	1	0.171
D1108	S1108	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1108	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.11	0.39	0.71	0.176
D1109	S1109	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1109	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.1	0.43	0.9	0.180
D1110	S1110	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1110	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.06	0.42	0.88	0.182
D1111	S1111	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1111	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.18	0.49	0.79	0.183
D1112	S1112	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1112	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.14	0.48	0.85	0.195
D1113	S1113	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1113	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.09	0.41	0.85	0.201
D1114	S1114	auGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1114	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.05	0.44	0.94	0.201
D1115	S1115	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1115	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.08	0.41	0.96	0.204
D1116	S1116	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1116	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.15	0.47	0.79	0.208
D1117	S1117	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1117	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.08	0.42	0.92	0.224
D1118	S1118	auguaaceabagaiauuccasu	AS1118	AufUGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.19	0.5	0.87	0.303
D1119	S1119	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1119	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.14	0.55	0.89	
D1120	S1120	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1120	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.19	0.63	0.72	
D1121	S1121	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1121	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.14	0.61	0.91	
D1122	S1122	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1122	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.14	0.54	0.95	
D1123	S1123	auGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1123	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.13	0.61	0.97	
D1124	S1124	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1124	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.14	0.56	0.94	
D1125	S1125	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1125	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.21	0.74	0.95	
D1126	S1126	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1126	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.2	0.69	0.91	
D1127	S1127	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1127	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.17	0.7	0.96	
D1128	S1128	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1128	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.19	0.62	0.85	
D1129	S1129	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1129	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.23	0.76	0.98	
D1130	S1130	AfuGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	AS1130	aufGfaAfaccAfafGfaGfaGfaAfauUfcCfasuf	0.21	0.64	0.9	

D1131	S1131	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1131	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.17	0.7	1.01
D1132	S1132	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1132	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.17	0.58	0.87
D1133	S1133	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1133	augGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.33	0.89	1.05
D1134	S1134	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1134	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.16	0.64	0.96
D1135	S1135	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1135	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.12	0.53	0.96
D1136	S1136	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1136	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.16	0.58	0.98
D1137	S1137	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1137	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.16	0.6	0.91
D1138	S1138	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1138	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.1	0.54	0.91
D1139	S1139	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1139	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.24	0.68	0.98
D1140	S1140	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1140	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.13	0.75	0.9
D1141	S1141	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1141	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.15	0.52	1.05
D1142	S1142	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1142	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.16	0.66	0.89
D1143	S1143	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1143	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.12	0.51	0.89
D1144	S1144	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1144	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.25	0.71	0.95
D1145	S1145	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1145	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.17	0.74	0.98
D1146	S1146	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1146	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.11	0.51	0.86
D1147	S1147	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1147	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.1	0.52	0.83
D1148	S1148	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1148	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.14	0.63	0.98
D1149	S1149	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1149	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.13	0.58	0.88
D1150	S1150	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1150	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.15	0.62	0.94
D1151	S1151	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1151	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.18	0.73	0.94
D1152	S1152	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1152	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.13	0.53	0.97
D1153	S1153	AfuGfuAfAfCfcfaGfaGfuAfUrcfcsasUF	AS1153	aufGfaAfAfAfUrcfcsasUfUrgfusuaAfAfusGfsa	0.13	0.53	0.98
D1154	S1154	UfgGigAfUlfUfUrgfusAfCcfaAfgsAf	AS1154	uctfusUrgfusAfCcfaAfgsAfCcfaUfsc	0.09	0.5	0.78
D1155	S1155	UfgGigAfUlfuCfauUrgfusAfCcfaAfgsAf	AS1155	uctfusUrgfusAfCcfaAfgsAfCcfaUfsc	0.13	0.62	0.89
D1156	S1156	UfgGigAfUlfuCfauUrgfusAfCcfaAfgsAf	AS1156	uctfusUrgfusAfCcfaAfgsAfCcfaUfsc	0.12	0.65	0.85
D1157	S1157	UfgGigAfUlfuCfauUrgfusAfCcfaAfgsAf	AS1157	uctfusUrgfusAfCcfaAfgsAfCcfaUfsc	0.11	0.54	0.85

D1158	S1158	UfgGfgAfuaCfaUfgfAfafCfaAfAfgsAf	AS1158	utGfGfuaCfaUfgfAfafCfaAfGsAf	0.13	0.53	0.8
D1159	S1159	UfgGfgAfuaCfaUfgfAfafCfaAfAfgsAf	AS1159	utGfGfuaCfaUfgfAfafCfaAfGsAf	0.59	0.89	0.81
D1160	S1160	UfgGfgAfuaCfaUfgfAfafCfaAfAfgsAf	AS1160	utGfGfuaCfaUfgfAfafCfaAfGsAf	0.16	0.72	0.9
D1161	S1161	UfgGfgAfuaCfaUfgfAfafCfaAfAfgsAf	AS1161	utGfGfuaCfaUfgfAfafCfaAfGsAf	0.27	0.69	0.86
D1162	S1162	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1162	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.12	0.6	0.95
D1163	S1163	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1163	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.05	0.56	1.02
D1164	S1164	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1164	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.13	0.55	1
D1165	S1165	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1165	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.09	0.6	0.97
D1166	S1166	AfuguAfacCfaAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1166	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.15	0.59	0.91
D1167	S1167	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1167	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.11	0.59	1
D1168	S1168	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1168	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.13	0.57	0.94
D1169	S1169	augGfaAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1169	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.08	0.5	0.9
D1170	S1170	AfuguAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1170	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.06	0.53	0.91
D1171	S1171	augGfaAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1171	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.07	0.56	0.89
D1172	S1172	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1172	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.13	0.59	0.98
D1173	S1173	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1173	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.2	0.65	1.03
D1174	S1174	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1174	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.07	0.51	0.95
D1175	S1175	AfuguAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1175	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.2	0.53	0.76
D1176	S1176	augGfaAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1176	augGfakfuAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.74	0.98	0.81
D1177	S1177	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1177	aufGfAfaFuAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.43	0.64	0.88
D1178	S1178	auguaccAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1178	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.17	0.49	0.81
D1179	S1179	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1179	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.22	0.65	0.73
D1180	S1180	AfuguAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1180	augGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.6	1.09	0.8
D1181	S1181	augGfaAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1181	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.3	0.78	0.78
D1182	S1182	auguaccAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1182	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.35	0.73	0.84
D1183	S1183	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1183	aufGfGfaAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.19	0.6	0.94
D1184	S1184	AfuGfuAfaccAfafGfaGfuAfUfcfCsAf	AS1184	augGfakfuAfafCfaUfcfUfGfUfGfUfAfGsfa	0.61	1.08	0.8

[0407]

D1212	S1212	auguaaccaGraGfuAfuUfcCasUf	AS1212	aUfgfaAfuAfcluUfugfuTadCadiGsaa	0.21	0.74	0.77
D1213	S1213	AfuGfuAfactAfaGrafuAfuUfcdCasUf	AS1213	aUfgfaAfuAfcluUfugfuAfuAtusGfsa	0.15	0.53	0.91
D1214	S1214	aUfgfaAfcAfaGfaGfuAfuUfcAfsu	AS1214	aUfgfaAfuAfcluUfugfuAfuAtusGfsa	0.12	0.71	0.87
D1215	S1215	AfuGfuAfactAfaGrafuAfuUfddCasUf	AS1215	aUfgfaAfuAfcluUfugfuAfuAtusGfsa	0.18	0.67	0.97
D1216	S1216	AfuGfuAfaccAaagauAfuUfcCasUf	AS1216	aUfgfaAfuAcuucuugfuAfuAfusgsa	0.36	0.87	1.07
D1217	S1217	AfuGfuAfaccAaagauAfuUfcCasUf	AS1217	aUfgfaAfuAfcluUfugfuAfuAfusgsa	0.37	0.73	1.03
D1218	S1218	AfuGfuAfccAfAgGfuAfuUfcCasUf	AS1218	aUfgfaAfuAfcluUfugfuAfuAfusgsa	0.23	0.42	0.84
D1219	S1219	AfuGfuAfaccAaagauAfuUfcCasUf	AS1219	aUfgfaAfuAfcluUfugfuAfuAfusgsa	0.43	0.71	1.03
D1220	S1220	AfuGfuAfaccAaagauAfuUfcCasUf	AS1220	aUfgfaAfuAfcluUfugfuAfuAfusgsa	0.37	0.63	0.99
D1221	S1221	AfuGfuAfaccAaagauAfuUfcCasUf	AS1221	aUfgfaAfuAfcluUfugfuAfuAfusgsa	0.29	0.84	0.88
D1222	S1222	AfuGfuAfaccAaagauAfuUfcCasUf	AS1222	aUfgfaAfuAfcluUfugfuAfuAfusgsa	0.31	0.8	0.99
D1223	S1223	aUfgfaAfaAfAfaGraGfuAfuUfcCasUf	AS1223	aUfgfaAfuAfcluUfugfuAfuAfusgsa	0.09	0.52	0.82
D1224	S1224	AfuGfuAfaccAaagauAfuUfcCasUf	AS1224	aUfgfaAfuAdCudCudgfuAfuAfusgsa	0.22	0.79	1
D1225	S1225	aUfgfaAfCtaAfAgAfuAfusCsasUf	AS1225	aUfgfaAfAfuAfCfuUfugfuAfuAfusGsaa	0.31	0.76	0.84
D1226	S1226	AfuGfuAfaccAaagauAfuUfcCasUf	AS1226	aUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusgsa	0.26	0.64	0.87
D1227	S1227	augUfaaccAaagauAfuUfcCasUf	AS1227	aUfgfaAfAfuAfCtuUfugfuAfuAfusGsaa	0.33	0.79	0.81
D1228	S1228	AfuGfuAfactAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1228	aUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsaa	0.464	0.932	0.978
D1229	S1229	AfuGfuAfactAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1229	aUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsaa	0.453	1.047	1.178
D1230	S1230	AfuGfuAfaccAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1230	aUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsaa	0.831	0.967	1.151
D1231	S1231	aUfgfaAfCtaAfAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1231	AUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsaa	0.09	0.5	1.07
D1232	S1232	AfuGfuAfccAfCtaAfAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1232	AUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsaa	0.11	0.54	1.1
D1233	S1233	AfuGfuAfccAfCtaAfAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1233	AUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsaa	0.19	0.61	0.74
D1234	S1234	aUfgfaAfccAfAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1234	AUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsAf	0.22	0.61	0.98
D1235	S1235	aUfgfaAfccAfAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1235	AUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsAf	0.27	0.69	0.92
D1236	S1236	AfuGfuAfccAfAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1236	AUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsAf	0.54	1.08	0.8
D1237	S1237	aUfgfaAfccAfAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1237	AUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsAf	0.29	0.61	0.79
D1238	S1238	AfuGfuAfccAfAfaGrafuAfuUfcCasUf	AS1238	AUfgfaAfAfuAfcluUfugfuAfuAfusGsAf	0.31	0.6	0.88

D1239	S1239	AfuGfuAfactAfaGfaFuAfUfcfesuf	AS1239	dAUdGGdAauAfclifefUfuGfgefuAfafusGfa	0.2	0.67	0.85
D1240	S1240	AfuGfuAfactAfaGfaFuAfUfcfesuf	AS1240	dAUdGGdAauAfclifefUfuGfgefuAfafusGfa	0.23	0.58	0.68
D1241	S1241	AfuGfuAfactAfaGfaFuAfUfcfesuf	AS1241	dAUdGGdAauAfclifefUfuGfgefuAfafusGfa	0.25	0.65	0.78
D1242	S1242	AfuGfuAfactAfaGfaFuAfUfcfesuf	AS1242	dAUdGGdAadT AfclifefUfuGfgefuAfafusGfa	0.18	0.64	0.84
D1243	S1243	AfuGfuAfactAfaGfaFuAfUfcfesuf	AS1243	dAUdGGdAauAfclifefUfuGfgefuAfafusGfa	0.19	0.72	0.87
D1244	S1244	AfuGfuAfactAfaGfaFuAfUfcfesuf	AS1244	dAUdGGdAauAfclifefUfuGfgefuAfafusGfa	0.16	0.55	0.8
D1245	S1245	AfuGfuAfactAfaGfaFuAfUfcfesuf	AS1245	dAUdGGdAauAfclifefUfuGfgefuAfafusGfa	0.22	0.51	0.9
D1246	S1246	AfuGfuAfactAfaGfaFuAfUfcfesuf	AS1246	dAUdGGdAactAfcUfuGfgefuAfafusGfa	0.27	0.78	0.66
D1247	S1247	AfuGfuAfactAfaGfaFuAfUfcfesuf	AS1247	dAUdGGdAauAfclifefUfuGfgefuAfafusGfa	0.16	0.57	0.97
D1248	S1248	AfacaAfugueUfuGfgefuCudAudsA	AS1248	dAUdGGdAactAfcUfuGfgefuAfafusGfa	0.06	0.09	0.36
D1249	S1249	AfacaAfgefuGfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1249	UfuafuAfGfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.06	0.10	0.47
D1250	S1250	AfacaAfgefuGfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1250	UfuafuAfGfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.07	0.14	0.55
D1251	S1251	AfacaAfgefuGfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1251	UfuafuAfGfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.07	0.14	0.49
D1252	S1252	cAGuGuicuwGeucuAuAAactdT	AS1252	UfuafuAfGfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.05	0.12	0.43
D1253	S1253	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1253	UfuafuAfgeAfTAfAfGfaAfcaAfUfuUfuUfu	0.06	0.13	0.39
D1254	S1254	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1254	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.06	0.13	0.39
D1255	S1255	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1255	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.08	0.17	0.48
D1256	S1256	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1256	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.08	0.14	0.40
D1257	S1257	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1257	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.07	0.12	0.40
D1258	S1258	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1258	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.08	0.13	0.41
D1259	S1259	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1259	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.05	0.11	0.35
D1260	S1260	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1260	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.06	0.12	0.40
D1261	S1261	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1261	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.06	0.13	0.42
D1262	S1262	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1262	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.06	0.13	0.37
D1263	S1263	cAGuGuicuwGeucuAuAAactdT	AS1263	UfuafuAfGfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.06	0.12	0.08
D1264	S1264	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1264	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.07	0.12	0.50
D1265	S1265	AfacaAfgefuUfuUfcUfgefuUfcUfufasAf	AS1265	UfuafuAfgeAfGfaAfcaAfUfuUfuUfuUfu	0.12	0.13	0.48

[0411]

[0413]

D1374	S1374	AfaCfaGfugufuUfuGfufufuUfuUfuAf	AS1374	UfuUfuGfagfAfaGfaAfcAfAfUfuUfuUfuUfu	0.08	0.21	0.64
D1375	S1375	AfaCfaGfugufuUfuGfufufuUfuUfuAf	AS1375	UfuUfuGfagfAfaGfaAfcAfAfUfuUfuUfuUfu	0.15	0.40	0.94
D1376	S1376	AfaCfaGfugufuUfuGfufufuUfuUfuAf	AS1376	UfuUfuGfagfAfaGfaAfcAfAfUfuUfuUfuUfu	0.13	0.40	0.96
D1377	S1377	AfaCfaGfugufuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1377	UfuUfuGfagfAfaGfaAfcAfAfUfuUfuUfuUfu	0.08	0.17	0.64
D1378	S1378	AfaCfaGfugufuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1378	UfuUfuGfagfAfcGfaAfcAfAfUfuUfuUfuUfu	0.18	0.50	0.97
D1379	S1379	AfaCfaGfugufuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1379	UfuUfuGfagfAfcGfaAfcAfAfUfuUfuUfuUfu	0.08	0.24	0.79
D1380	S1380	aacCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1380	UfuUfuGfagfAfcGfaAfcAfAfUfuUfuUfuUfu	0.07	0.14	0.58
D1381	S1381	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1381	UfuUfuGfagfAfcGfaAfcAfAfUfuUfuUfuUfu	0.11	0.34	0.96
D1382	S1382	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1382	UfuUfuGfagfAfcGfaAfcAfAfUfuUfuUfuUfu	0.08	0.18	0.69
D1383	S1383	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1383	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.14	0.38	0.85
D1384	S1384	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1384	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.07	0.16	0.54
D1385	S1385	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1385	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.08	0.20	0.75
D1386	S1386	aacagiguuGfufufuGfufufuUfuUfuAsA	AS1386	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.25	0.56	0.90
D1387	S1387	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1387	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.08	0.19	0.70
D1388	S1388	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1388	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.08	0.14	0.60
D1389	S1389	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1389	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.08	0.19	0.62
D1390	S1390	aacCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1390	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.08	0.27	0.76
D1391	S1391	aacagiguuGfufufuGfufufuUfuUfuAsA	AS1391	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.18	0.36	0.81
D1392	S1392	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1392	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.07	0.17	0.55
D1393	S1393	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1393	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.07	0.15	0.57
D1394	S1394	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1394	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.26	0.68	1.06
D1395	S1395	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1395	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.06	0.18	0.58
D1396	S1396	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1396	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.09	0.27	0.73
D1397	S1397	AfaCfaAtfufufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1397	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.20	0.51	0.73
D1398	S1398	AfaCfaGfugufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1398	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.13	0.34	0.86
D1399	S1399	daacagiguuGfufufuGfufufuUfuUfuAsA	AS1399	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.24	0.42	0.82
D1400	S1400	AfaCfaAtfufufuUfuUfuGfufufuUfuUfuAsAf	AS1400	UfuUfuGfagfAfcAfGfaAfcAfAfUfuUfuUfu	0.49	0.85	0.78

D1401	S1401	AfaCfaAfuGsfuifUfuifdGadCAdCufuAfusAf aaCfAfgJGfuifUfuifUgcfuifUfAfsa	AS1401	uifufuAdGdGdCAdGfaGfaGfaGfaGfufuUfsu uiufuAfGgGfcaGfaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	0.67	0.83	0.85
D1402	S1402	AfaCfaAfuGsfuifUfuifUgcfuifUfAfsa	AS1402	uiufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu udfdufuAdGdGfcaGfaGfaGfufuUfsu	0.18	0.47	0.80
D1403	S1403	AfaCfaAfuGsfuifUfuifUgcfAdCufuAdtdAsAf aaAGugUcUuUcUuUcAusa	AS1403	udfdufuAdGdGfcaGfaGfaGfufuUfsu uuaUuAgGcGAgaCAcUGJusu	0.73	0.89	0.77
D1404	S1404	aaAGugUcUuUcUuUcAusa	AS1404	uuaUuAgGcGAgaCAcUGJusu uUAuAGGcAAgACAUGJusu	0.12	0.39	0.79
D1405	S1405	AaaGigUuUcUuUcUuUcAusa	AS1405	uUAuAGGcAAgACAUGJusu udfdufuAdGdGfcaGfaGfaGfufuUfsu	0.12	0.37	0.77
D1406	S1406	AfaCfaAfuGsfuifUfuifdGAdCufuAdtdAsAf aaAGugUuUcUuUcUuUcAala	AS1406	udfdufuAdGdGfcaGfaGfaGfufuUfsu uuaUuAgGcAAgACAUGJusu	0.59	0.93	0.89
D1407	S1407	aaAGugUuUcUuUcUuUcAala	AS1407	uuaUuAgGcAAgACAUGJusu udfduAdtAdGfaGfaGfaGfaGfufuUfsu	0.09	0.16	0.55
D1408	S1408	AfaCfaAfuGsfuifUfuifUgcfAdCufuAdtdAsAf aaAGugUuUcUuUcUuUcAusa	AS1408	udfduAdtAdGfaGfaGfaGfaGfufuUfsu uuaUuAgGcAAgACAUGJusu	0.22	0.64	0.86
D1409	S1409	aaAGugUuUcUuUcUuUcAusa	AS1409	uuaUuAgGcAAgACAUGJusu udfduAdtAdGfaGfaGfaGfufuUfsu	0.13	0.31	0.76
D1410	S1410	AfaCfaAfuGsfuifUfuifUgcfAdCufuAdtdAsAf aaAGugUuUcUuUcUuUcAusa	AS1410	udfduAdtAdGfaGfaGfaGfufuUfsu uiufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	0.77	0.94	0.93
D1411	S1411	aaAGugUuUcUuUcUuUcAusa	AS1411	uiufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu udfduAdGdGdGdGdGdGdGdCudGdGdGdTsusu	0.23	0.53	1.04
D1412	S1412	aacdAgugUuUcUuUcUuUcAusa	AS1412	udfduAdGdGdGdGdGdGdGdGdCudGdGdGdTsusu uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	0.30	0.64	0.90
D1413	S1413	uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	AS1413	uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	0.09	0.19	0.63
D1414	S1414	AfaCfaGfuifUfuifUgcfuifUfAfsa	AS1414	uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	0.11	0.28	0.66
D1415	S1415	AfaCfaGfuifUfuifUgcfuifUfAfsa	AS1415	uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	0.06	0.13	0.53
D1416	S1416	aaAGugUuUcUuUcUuUcAusa	AS1416	uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	0.20	0.53	0.99
D1417	S1417	AfaCfaGfuifUfuifUgcfuifUfAfsa	AS1417	uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	0.07	0.17	0.53
D1418	S1418	aACfAfgufGfuifUfuifUgcfuifUfAfsa	AS1418	uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	0.08	0.20	0.70
D1419	S1419	AfaCfAfgufGfuifUfuifUgcfuifUfAfsa	AS1419	uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu uifufuAfGgGfcaGfaGfaAfcIChgeUfUfsu	0.08	0.20	0.70

[0415]

실시예 3: TTR siRNA 상에 다양한 화학적 변형이 발생한 경우의 시험관 내 사일런싱 활성

각각의 변형된 siRNA에 대한 IC₅₀은 리포펙타민 RNAiMAX를 사용한 표준 리버스 형질감염(reverse transfection)에 의해 Hep3B 세포에서 측정한다. 간단히 말해서, 리버스 형질감염은 96-웰 플레이트에 웰 당 siRNA 듀플렉스 5 μl에 Opti-MEM 5 μl를 웰 당 Opti-MEM 10 μl + 리포펙타민 RNAiMax (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150) 0.5 μl와 함께 첨가하고, 실온에서 15분 내지 20분간 인큐베이션함으로써 수행한다. 인큐베이션한 다음, 12,000개 내지 15,000개의 Hep3B 세포가 든, 무-항생제 완전 성장 배지 100 μl를 각 웰에 첨가한다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐ベ이션한 다음, 과제하고, bDNA(Quantigene)에 의해 ApoB 및 GAPDH mRNA를 분석한다. IC₅₀ 측정을 위해 10 nM 내지 0.6 pM 범위의 7가지의 서로 다른 siRNA 농도를 평가하고, ApoB 형질감염된 세포에 대한 ApoB/GAPDH는 10 nM Luc siRNA로 형질감염된 세포에 대해 정상화한다.

약어	뉴클레오티드(들)
Af	2'-F-아데노신
Cf	2'-F-시티딘
Gf	2'-F-구아노신
Uf	2'-F-우리딘
A	아데노신
C	시티딘
G	구아노신
U	우리딘
a	2'-0-메틸아데노신
c	2'-0-메틸시티딘
g	2'-0-메틸구아노신
u	2'-0-메틸우리딘
dT	2'-데옥시티미딘
s	포스포로티오에이트 결합

[0418]

[0419]

표 3은 ANGPTL3 변형된 듀플렉스이다.

五三

[0420]

[0421]

D2051	S2051	GfaAfcUfcAfaCfUfcAfaAfUfuGfaAf	A2051	uUfcAfcUfcAfaCfUfcAfaAfUfuGfaAf	0.179	0.929	0.884
D2052	S2052	UfaCfuUfaAfCfAfaAfAfcUfcAfaAfUf	A2052	aUfuUfcAfcUfuUfuugUfuGfaAfUfuGfaAf	0.091	0.536	0.524
D2053	S2053	AfgAfCfaAfUfcAfcUfaAfUfaAfUf	A2053	aUfuAfcUfcUfuUfuugUfuGfaAfUfuGfaAf	0.086	0.611	0.621
D2054	S2054	GfaUfcAfcUfcAfaCfUfcAfaAfUfcUf	A2054	aAfGfcUfcUfcAfcUfcAfaAfUfcUf	0.058	0.676	0.591
D2055	S2055	CfaUfaGfcUfcAfcUfcAfaAfUfcUf	A2055	uAfUfuUfcUfuUfuugUfuGfaAfUfuGfaAf	0.048	0.630	0.674
D2056	S2056	UfaUfaAfCfUfcAfcUfcAfaAfUf	A2056	aUfuUfuUfcUfuUfuugUfuGfaAfUfuGfaAf	0.072	0.534	0.459
D2057	S2057	AfcUfcAfcUfcAfcUfcAfaAfUfcAfaAf	A2057	uUfuCfaAfUfcUfuUfuugUfuGfaAfUfuGfaAf	0.161	0.864	0.775
D2058	S2058	AfcUfcAfcUfcAfaAfUfcAfaAfUf	A2058	uAfUfuUfcAfcUfcAfaAfUfcAfaAfUf	0.198	0.969	0.865
D2059	S2059	GfaGfcAfcUfcAfcUfcAfaAfUf	A2059	aAfUfuAfcUfcUfcAfaAfUfcAfaAfUf	0.031	0.253	0.210
D2060	S2060	AfcCfaAfCfcGfcUfcAfaAfUf	A2060	uAfUfuUfcAfcUfcAfaAfUfcAfaAfUf	0.035	0.561	0.569
D2061	S2061	AfgUfcAfcUfaAfAfcUfaAfUfaGfaAf	A2061	uUfuAfcUfuUfcUfuUfuUfcAfcUfaAfUf	0.057	0.668	0.386
D2062	S2062	AfgUfcAfcUfaAfUfGfaAfUfGfaAf	A2062	uUfuAfcUfcUfcUfuUfcUfuUfcAfcUfcUf	0.720	1.017	0.924
D2063	S2063	CfuUgAfAfcCfcUfcUfcAfcUfcAfcUf	A2063	uUfuUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.324	1.020	0.963
D2064	S2064	CfuUfcAfcAfaAfAfcUfcAfcUfcAfcUf	A2064	aUfuUfuUfcAfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.048	0.549	0.531
D2065	S2065	CfaAfCfaAfUfcUfcAfcUfcUfcUfcAfcUf	A2065	uUfgAfAfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.046	0.739	0.649
D2066	S2066	AfcCfaAfAfcAfcUfcUfcUfcAfcUfcUf	A2066	uUfuUfuUfcAfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.076	0.840	0.777
D2067	S2067	GfaAfCcAfAfcAfGfaAfAfcAfUfcUfcAf	A2067	uAfGfaAfAfcAfUfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.103	0.916	0.808
D2068	S2068	GfaAfUfuGfcUfcAfUfcAfUfcAfUfcAf	A2068	uUfgAfUfuUfcAfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.046	0.532	0.520
D2069	S2069	UfgAfAfcGfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcAf	A2069	uUfuUfuUfcAfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.067	0.894	0.822
D2070	S2070	UfuCfaAfAfcAfcAfAfUfcAfUfcAfUf	A2070	aAfAfUfuUfcCfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.052	0.557	0.395
D2071	S2071	AfcAfUfcAfCfaAfAfUfcAfUfcAfAf	A2071	uUfuGfaAfUfuUfcAfcUfcUfcUfcUfcUf	0.025	0.220	0.232
D2072	S2072	CfcAfAfCfcAfUfcAfUfcAfAf	A2072	uUfuUfuUfcAfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.293	0.923	0.899
D2073	S2073	AfcCfcAfCfcGfaAfUfcAfUfcAfUf	A2073	aUfuGfaAfAfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.021	0.375	0.356
D2074	S2074	UfgUfcAfUfcUfcAfUfcAfUfcAfUf	A2074	uUfgAfUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.052	0.402	0.513
D2075	S2075	GfaAfAfGfcUfcCfcUfcAfAfGfaAfAf	A2075	uUfuUfuUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.171	0.904	0.893
D2076	S2076	AfaUfuUfuGfaAfAfGfaAfAfUf	A2076	uUfuGfaAfAfGfaAfAfUfUfuUfcAfcUfcAf	0.142	0.614	0.688
D2077	S2077	AfcUfaAfUfaAfUfaAfUfaAfUf	A2077	uUfuUfuUfcUfcUfcUfcUfcUfcUfcUf	0.020	0.312	0.316

D2078	S2078	CfaAtCAfcfaUaIAfGiuCfaAfaUfaAtfaAf	A2078	ujfuUfaUfaUfugAfcauUfugCfuGiuUfugCfsu	0.026	0.313	0.393
D2079	S2079	CfcAtCAfcfaUaUfuchUfchUfchUfchUf	A2079	aAfAtAfAgAfAgfaUfaUfuchUfchUfchUfchUf	0.012	0.556	0.345
D2080	S2080	GfuCfaChUfugAtfCfaUfchUfchUfchUf	A2080	ujfuGfaGiuUfugAfAgfaUfchUfchUfchUfchUf	0.054	0.503	0.456
D2081	S2081	CfuCfdUfsgfaAtGfaAtfCfaUfchUfchUf	A2081	aAfAtAfUfchUfchUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.050	0.556	0.531
D2082	S2082	AfuUfuAfAgfAgfaAtfAfaUfchUfchUf	A2082	uAfUfUfchUfchUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.064	0.806	0.928
D2083	S2083	CfuAtAtfUfchUfchUfchUfchUfchUf	A2083	aUfuUfuGfaAtfUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.056	0.844	0.761
D2084	S2084	CfaGicAtfaUfugUfcafaUfaUfaUfaGfaAf	A2084	ujfuUfuGfaAtfUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.046	0.859	0.756
D2085	S2085	GfaAtfaUfaAgAtfaAfUfchUfchUfchUf	A2085	ujfuUfuGfaAtfUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.039	0.615	0.612
D2086	S2086	UfcAtcfUfGfaAtCfUfAfcUfCfaAf	A2086	ujfuUfuGfaAtfUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.057	0.724	0.663
D2087	S2087	UfcUfchUfAtfCfaAtfaAfGfaAf	A2087	ujfuUfuGfaAtfUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.732	1.028	0.915
D2088	S2088	UfuUfuGfaAtfGicfaAtfUfchUfchUf	A2088	ujfuUfuGfaAtfGicfaAtfUfchUfchUfchUf	0.061	0.795	0.785
D2089	S2089	AfaAtfAtfAgAtfAtfaUfchUfchUfchUf	A2089	ujfuUfuGfaAtfAtfaUfchUfchUfchUfchUf	0.330	1.017	0.865
D2090	S2090	AgCfaUfugUfchUfchUfchUfchUfchUf	A2090	ujfuUfuGfaAtfAtfaUfchUfchUfchUfchUf	0.038	0.606	0.589
D2091	S2091	AgAtccAtAgCfaAtfCfaUfchUfchUf	A2091	aAtUfuUfuGfaAtfAtfCfaUfchUfchUfchUf	0.301	0.850	0.753
D2092	S2092	AfgUfcUfUfugGfaCfUfUfchUfchUf	A2092	uAfUfUfUfugUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.407	0.791	0.726
D2093	S2093	GfaUfugGfaUfcaCfUfAfcAtfUfchUf	A2093	aUfuGfaAtfUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.120	0.658	0.654
D2094	S2094	CfuAtAgfAgfaAtfAfaUfchUfchUfchUf	A2094	ujfuUfugAgUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.071	0.610	0.645
D2095	S2095	AfaAtAgfAgfaAtfAfcAtfUfchUfchUf	A2095	aAfUfUfUfugUfchUfchUfchUfchUfchUf	0.029	0.306	0.461
D2096	S2096	CfaUfUfUfugUfchUfchUfchUfchUf	A2096	aAfAtAgfAgfaAtfAfcAtfUfchUfchUf	0.031	0.510	0.595
D2097	S2097	GfaCfcCfcGfcAtfCfcUfchUfchUf	A2097	aAfAtUfUfugAgfAgfaAtfAfcAtfUfchUf	0.075	0.697	0.845
D2098	S2098	GfaAtUfUfugAgfAgfaAtfAfcAtfUfchUf	A2098	ujfuUfUfugAgfAgfaAtfAfcAtfUfchUf	0.130	0.831	0.951
D2099	S2099	GfaAtgAfAtfAfcAtfUfchUfchUfchUf	A2099	ujfuAtUfUfugAgfAgfaAtfAfcAtfUfchUf	0.058	0.838	0.938
D2100	S2100	GfaCfaAtfAfcAtfCfaAtfUfchUfchUf	A2100	ujfuAtUfUfugAgfAgfaAtfAfcAtfUfchUf	0.026	0.564	0.856
D2101	S2101	GigGfaAtfAtfCfAtfAfcAtfCfaAtfUf	A2101	ujfuUfuGfuUfugAgfAgfaAtfAfcAtfUfchUf	0.314	0.948	1.033
D2102	S2102	AfcCfAfcAtfCfaAtfCfcUfchUfchUf	A2102	aAfAtCfcUfUfugAgfAgfaAtfAfcAtfCfaAtfUf	0.033	0.448	0.675
D2103	S2103	GigAtfAtfUfugAtfAfcAtfAtfCfaAtfUf	A2103	ujfuUfuGfuUfugAgfAgfaAtfAfcAtfCfaAtfUfchUf	0.156	0.897	0.912
D2104	S2104	GfaUfUfugAgfAgfaAtfAfcAtfCfaAtfUf	A2104	ujfuUfuGfuUfugAgfAgfaAtfAfcAtfCfaAtfUfchUf	0.056	0.619	0.769

[0424]

D2132	S2132	GfUfaGfUfcAfuUfUfUfAfcAfuUfaAfUf	A2132	aAfUfaAfUfUfCfaUfGfAfUfcUfCfcUfsUsg	0.427	0.988	0.918
D2133	S2133	AfUfGfAfaGfAfuUfGfAfUfAfcAfaAf	A2133	uUfUfGfAfaGfAfuUfUfCfaUfGfAfUfGfU	0.170	0.706	0.890
D2134	S2134	CfcUfaGfAfaGfAfuUfAfcUfCfcUf	A2134	aUfGfAfaGfAfaGfAfuUfUfCfaUfGfAfUfGfU	0.033	0.543	0.733
D2135	S2135	GfUfGfGfaAfAfcUfUfGfAfUfAfcAfaAf	A2135	uUfGfUfGfGfaAfAfcUfUfGfAfUfAfcUfUfGfU	0.137	0.975	0.944
D2136	S2136	AfcAfUfUfUfUfUfGfAfUfAfcUfUfUf	A2136	aAfAfUfUfUfUfUfGfAfUfAfcUfUfGfU	0.114	0.882	0.940
D2137	S2137	CfaAfUfCfcUfGfAfUfAfcAfaAfUf	A2137	aAfAfUfUfUfUfUfUfUfUfGfAfUfAfcUfUfGfU	0.155	0.755	0.686
D2138	S2138	CfUAfUfUfGfGfAfUfAfcAfaAfUfAfcAf	A2138	uUfGfCfcUfUfUfUfUfGfAfUfAfcUfUfGfU	0.196	0.825	0.658
D2139	S2139	AfcAfUfUfUfUfUfUfGfAfUfAfcAfUf	A2139	aAfAfUfUfUfUfUfUfUfUfGfAfUfAfcAfUfGfU	0.133	0.704	0.671
D2140	S2140	AfcAfUfCfcAfAfcAfCfcAfUfAfcAf	A2140	uUfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUfUfGfAfUfAfcAf	0.184	0.775	0.658
D2141	S2141	AfcAfUfGfGfAfUfUfUfAfcAfUfAfcAf	A2141	uUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfGfAfUfUfAfcAf	0.076	0.582	0.777
D2142	S2142	AfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2142	aAfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.448	0.559	0.761
D2143	S2143	AfAfUfCfcGfAfAfcAfUfAfcAfUfUf	A2143	aAfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.097	0.844	0.924
D2144	S2144	UfaCfcUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2144	uUfUfGfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.084	0.875	0.947
D2145	S2145	CfaAfCfcUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2145	uUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.104	0.811	0.814
D2146	S2146	UfUfGfAfuUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2146	aAfUfUfGfCfcUfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.046	0.549	0.680
D2147	S2147	AfcUfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2147	uUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.079	0.890	1.005
D2148	S2148	GfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2148	uAfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.497	0.676	0.783
D2149	S2149	AfcUfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2149	uUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.049	0.699	0.907
D2150	S2150	AfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2150	uUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.093	0.928	0.941
D2151	S2151	UfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2151	aAfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.201	0.736	0.885
D2152	S2152	CfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2152	uUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.071	0.938	0.872
D2153	S2153	AfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2153	uUfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.504	0.816	0.689
D2154	S2154	GfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAf	A2154	aAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAfAf	0.061	0.723	0.922
D2155	S2155	AfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2155	uUfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.071	0.689	0.869
D2156	S2156	GfUfCfcUfUfUfUfUfUfUfUfUf	A2156	uAfAfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.133	0.643	0.974
D2157	S2157	GfAfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUf	A2157	uAfAfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.204	0.751	1.008
D2158	S2158	UfAfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUf	A2158	uUfUfGfAfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUfUf	0.089	0.820	0.937

D2159	S2159	GfuAfuGfuGfuGfuAfaAfafAfuCfuGfuAfaUf	A2159	aUfuAfcAfafAfuUfuuAfcAfafAfcUfsc	0.535	0.637	0.788
D2160	S2160	AfaAfafCfcAfafAfaGfaUfuUfuGfuGfuUfuUf	A2160	aAfaAfafCfcAfafAfaGfaUfuUfuGfuGfuUfuUf	0.297	0.954	1.004
D2161	S2161	GfuGfuGfuGfuGfaAfafAfaCfcAfafAfaAf	A2161	uUfuAfGfuGfuGfuGfaAfafAfaCfcAfafAfaUfsc	0.178	0.872	0.918
D2162	S2162	AfuGfaAfafCfcAfafAfaCfcAfafAfaAf	A2162	uUfuAfGfaAfafCfcAfafAfaCfcAfafAfaUfsc	0.026	0.489	0.890
D2163	S2163	AfuUfgAfafCfcAfafAfaCfcAfafAfaAf	A2163	uUfuAfAfaUfgAfafCfcAfafAfaCfcAfafAfaUfsc	0.111	0.789	0.859
D2164	S2164	GfaGfcAfafAfaUfuUfuAfaAfafCfcAfafAfuAf	A2164	aUfuGfcUfuUfuUfuUfuUfuUfgCfcUfuUfsc	0.241	0.956	0.869
D2165	S2165	UfaUfgAfafAfaUfgAfafAfaUfgAfafAfuAf	A2165	uAfuUfaCfaGfaUfuUfuUfuUfuCfactAfafAfcUfsc	0.571	0.762	0.931
D2166	S2166	AfcAfafAfafAfuUfuUfgAfafUfuUfscUfuf	A2166	uAfgAfafAfafAfcAfafAfcUfuUfscUfuf	0.106	0.951	0.924
D2167	S2167	UfgUfgGfaAfafAfaAfafCfcUfuAfaUf	A2167	aUfuUfaGfgUfgUfgUfuUfuUfscCfactAfsc	0.064	0.765	0.902
D2168	S2168	UfgGfaAfafCfcUfuAfuUfuCfcUfuAfaAf	A2168	uUfuAfafCfcUfuAfuUfuCfcUfuAfuUfsc	0.029	0.675	0.859
D2169	S2169	AfuGraAfafUfuUfuCfcUfuAfaUfuUfuAfaAf	A2169	uUfuAfafUfuUfuUfuCfcUfuAfuUfsc	0.054	0.733	0.843
D2170	S2170	AfgGicAfafUfuUfuAfaAfafGicAfafAfuAf	A2170	uUfuUfuGicUfuUfuuAfuUfuUfgCfcUfuCfcA	0.075	0.754	0.881
D2171	S2171	AfaGfaUfuUfgGfuUfuUfuUfuUfuUfuUf	A2171	aAfgUfaGfaAfafAfcAfafAfcUfuUfscUfsg	0.303	1.065	0.977
D2172	S2172	AfaAfafCfcUfuAfuUfgAfafAfaAfafAfuAf	A2172	uAfuUfuAfccAfafUfuUfuUfuUfgAfafAfuUfsc	0.101	0.855	0.880
D2173	S2173	AfuAfcUfuUfuUfaAfafCfcAfafAfaAf	A2173	uUfgGfuUfgAfafUfuUfuUfuUfgAfafAfuUfsc	0.107	0.961	0.960
D2174	S2174	UfgAfafCfcGfcGfcGfcAfafAfuUfuUfuAfaf	A2174	uUfuUfuAfafUfuUfgccUfuAfafUfuCfcUfuUfsc	0.078	0.74	0.878
D2175	S2175	GfgCfaAfafUfuUfuUfuAfafGfgCfaAfafAfuAf	A2175	uUfuUfuGfcUfuUfuUfuAfafUfuUfgCfcUfsc	0.054	0.767	0.918
D2176	S2176	UfuUfuCfcUfuUfgUfgGfaUfcAfafAfuAf	A2176	uUfuGfuGfuUfcCfcAfafGfaAfafAfaCfcAfafAfu	0.915	1.030	0.916
D2177	S2177	AfaCfaAfccUfuAfuUfgAfafAfaAfafAfuUf	A2177	aUfuUfuAfccAfafUfuUfgAfafAfaAfafAfuUfsc	0.042	0.260	0.448
D2178	S2178	UfaCfcUfuAfafAfuUfuCfcAfafCfcAfafAfu	A2178	uUfuGfgUfuUfgAfafUfuUfuUfuAfafUfuUfsc	0.063	0.857	0.869
D2179	S2179	GfaAfafCfcAfafAfuUfuUfuAfafAfaAfafAfuAf	A2179	uUfuUfuAfafUfuUfuUfuUfuAfafUfuUfsc	0.178	0.858	0.869
D2180	S2180	CfaGfaGfaAfafGfuGfuAfafAfaAfafCfcUfuU	A2180	aAfgAfafGfaAfafGfuGfuAfafAfcUfuUfgUfgUfsc	0.436	0.677	0.813

[0426]

실시예 4: ANGPTL3 siRNA 상에 다양한 화학적 변형이 발생한 경우의 시험관 내 사일런싱 활성

세포 배양 및 형질감염

[0429]

Hep3B 세포 (ATCC, Manassas, VA)는 37°C, 5% CO₂에서, 10% FBS, 스트렙토마이신, 및 클루타린(ATCC)이 보충된 RPMI(ATCC)에서 거의 꽉 차게 배양한 다음, 트립신으로 처리하여 플레이트에서 떼어낸다. 형질감염은, 웰 당 Opti-MEM 14.8 μl + 리포벡타민 RNAiMax 0.2μl(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를, 96-웰 플레이트의 웰 당 siRNA 듀플렉스 5 μl에 첨가하고, 실온에서 15분간 인큐베이션함으로써 수행하였다. 그 후, Hep3B 세포를 약 2 x 10⁴ 개로 포함하는, 무-항생제 완전 성장 배지 80 μl를 siRNA 혼합물에 첨가한다. 세포는 24시간 또는 120시간 동안 인큐베이션한 다음, RNA 정제한다. 다르게 언급되지 않는 한, 단일 용량 실험은 10 nM 및 0.1 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행하고, 용량 반응 실험은 10 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.1, 0.05 nM, 0.01 nM, 0.005 nM, 0.001 nM, 0.0005 nM, 0.00005 nM 및 0.00001 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행한다.

[0430]

ABI 고용량 cDNA 역전사 키트 (Applied Biosystem, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성

[0431]

반응 당 2 μl 10X 완충액, 0.8 μl 25X dNTPs, 2 μl 랜덤 프라이머, 1 μl 역전사효소, 1 μl RNase 역제제 및

3.2 μ l H₂O의 마스터 믹스(master mix)를 10 μ l의 총 RNA에 첨가하였다. Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 유전자 증폭기(thermal cycler)(Hercules, CA)를 25°C 10 min, 37°C 120 min, 85°C 5 sec, 4°C 유지로 이루어진 단계들을 통해 사용함으로써 cDNA를 생성하였다.

[0432] 실시간 PCR

384웰로 구성된 50개의 플레이트(Roche cat # 04887301001)의 웰 당 0.5 μ l GAPDH TaqMan 프로브(Applied Biosystem Cat #4326317E), 0.5 μ l ANGPTL TaqMan 프로브(Applied Biosystem cat # Hs00205581_m1) 및 5 μ l Lightcycler 480 프로브 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 포함하는 마스터 믹스에 cDNA 2 μ l를 첨가하였다. 실시간 PCR은 $\Delta\Delta Ct$ (RQ) 분석법을 사용해 ABI 7900HT 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystem)에서 수행하였다. 요약한 표에서 다르게 주지하지 않는 한, 각각의 듀플렉스는 2개의 독립적인 형질감염에서 시험하였으며, 각각의 형질감염은 이중으로 분석하였다.

[0434] 상대 배수 변화를 계산하기 위해, 실시간 데이터를 $\Delta\Delta Ct$ 방법으로 분석하고, 10 nM AD-1955로 형질감염된 세포, 또는 mock 형질감염된 세포로 수행한 분석법에 대해 정상화하였다. IC50은 XLFit를 이용해 4개의 파라미터 피트 모델을 사용해 계산하고, 동일한 용량 범위 또는 이 자체의 최저 용량에서 AD-1955로 형질감염된 세포 또는 네이브(naive) 세포에 대해 정상화하였다. 음성 대조군으로서 사용되는 AD-1955 서열은 루시퍼라제를 타겟으로 하며 하기 서열을 가진다:

[0435] 센스: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT;

[0436] 안티센스: UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT.

[0437] 전술한 다양한 구현예들은 조합되어 추가적인 구현예들을 제공할 수 있다. 본 명세서에서 참조되는 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 공개들 모두는 각각 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 구현예들의 양태들은, 다양한 특허, 출원, 및 공개의 개념들을 적용할 필요가 있는 경우 변형되어, 더욱 추가적인 구현예들을 제공할 수 있다.

[0438] 전술한 설명의 구현예들에 이들 및 다른 변화들이 이루어질 수 있다. 일반적으로, 하기 청구항에서, 사용되는 용어들은 청구항을 상세한 설명 및 청구항에서 개시되는 특정 구현예들에 한정해서는 안되며, 그보다는 이런 청구항들에 대한 등가물의 전 범위에서 모든 가능한 구현예들을 포함해야 한다. 따라서, 청구항들은 개시내용에 의해 한정되지 않는다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> MODIFIED RNAi AGENTS

<130> XXXXXXXX

<150> US 61/561,710

<151> 2011-11-18

<160> 1208

<170> Kopatent In 1.71

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Exemplary

hydrophobic membrane translocation peptide

<400> 1

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

1 5 10 15

<210>

2

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: RFGF

analogue peptide

<400> 2

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro

1 5 10

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 3

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

1 5 10

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 4

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

1 5 10 15

<210> 5

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 5	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 6	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 6	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 7	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 7	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 8	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 8	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 9	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 9

auguaaccca gagauuucca u 21

<210> 10

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 11

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 11

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 12

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 12

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 13

auguaaccaa gagauauacga u 21

<210> 14

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 15

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 16

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 17

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 17

ugggauuuca uguuaccaag a

21

<210> 18

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 18

auguaaccaa gagauauacga u

21

<210> 19

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 19

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 20

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 20

auguaaccaa gagtatucca u

21

<210> 21

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 21

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 22

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 22

ugggauuuca uguaccaag a

21

<210> 23

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 23

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 24
 auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 25
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 25
 auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 26
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 26
 auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 27
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> see specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments
 <400> 27
 tgggatuuca ugtAACCAAG A 21

<210> 28
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 29

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 30

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 31

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

ugggauuuca uguuaccaag a

21

<210> 33

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 33

atguuaccaa gagtautcca t

21

<210> 34

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 34

atgtAACCAA gagtatucca u

21

<210> 35

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 36

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 37

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 38

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 39

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 39

auguaaccaa gagauuucca u	21
-------------------------	----

<210> 40

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 40

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 41

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 41

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 42

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 42

ugggauuuca uguaaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 43

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 43

ugggauuuca uguaccaag a 21

<210> 44

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 46

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 47

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

ugggauuuca uguaaccaag a	21
<210> 48	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 48	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 49	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 49	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 50	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 50	
auguaaccaa gaggauuucca u	21
<210> 51	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 51	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 52	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 52

ugggauuuca uguaccaag a

21

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 53

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 54

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 54

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 55

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 55

ugggauuuca uguaccaag a

21

<210> 56

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

auguaaccaa gagauucca u

21

<210> 57

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 57

auguaaccaa gagtatucca u

21

<210> 58

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 58

auguaaccaa gagtatucca u

21

<210> 59

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 59

auguaaccaa gagtauucca u

21

<210> 60

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 60

auguaaccaa gagtatucca u

21

<210> 61

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 63

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 64

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 64

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 65

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 65

atguaccaa gagtatucca t

21

<210> 66

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 66

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 67

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 67

auguaaccaa gagtatucca u

21

<210> 68

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 68

atguaaccca gagtaauucca u

21

<210> 69

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 69

auguaaccaa gagtaauucca u

21

<210> 70

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 70

auguaaccaa gagtatuucca u

21

<210> 71

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 71

auguaaccaa gaguatucca u

21

<210> 72

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 72

auguaaccaa gagtatucca u

21

<210> 73

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 73	
auguaaccaa gagtatucca u	21
<210> 74	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 74	
auguaaccca gagauauucca u	21
<210> 75	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 75	
auguaaccaa gagauauucca u	21
<210> 76	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 76	
ugggauuuca uguaaccaag a	21
<210> 77	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 77

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 78

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 78

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 79

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 79

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 80

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 80

auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 81

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 81

auguaaccaa gaguattcca u 21

<210> 82

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 83

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 84

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 84

auguaaccaa gagtatucca u

21

<210> 85

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 86

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 86

auguaaccaa gagauuucca t

21

<210> 87

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 88

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 88
auguaaccaa gagauuucca u 21
<210> 89
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 89
auguaaccaa gagauuucca u 21

<210> 90
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 90
auguaaccaa gagauuucca u 21
<210> 91
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 91
auguaaccaa gagauuucca u 21
<210> 92
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 93

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 94

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 94

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 95

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 95

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 96

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 96

auguaaccaa gagtatucca u

21

<210> 97

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 97

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 98

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 98

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 99

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 99

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 100

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

oligonucleotide

<400> 100 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 101

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

oligonucleotide

<400> 101 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 102

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

oligonucleotide

<400> 102 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 103

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

oligonucleotide

<400> 103 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 104

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 105

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 106

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 106

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 107

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 108

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 109

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 111

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 112

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 112
auguaaccaa gagauuucca u 21
<210> 113
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 113
auguaaccaa gagatatuucca u 21
<210> 114
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 114
auguaaccaa gagauuucca u 21
<210> 115
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 115
auguaaccaa gagauuucca u 21
<210> 116

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 116
auguaaccaa gagauuucca u
21
<210> 117
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 117
auguaaccaa gagauuucca u
21
<210> 118
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 118
auguaaccaa gagauuucca u
21
<210> 119
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 119
auguaaccaa gagauuucca u
21
<210> 120
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 120

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 121

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 121

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 122

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 122

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 123

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 123

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 124

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 125

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 126

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 127

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 128	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 129	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 129	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 130	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 130	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 131	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 131	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 132	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 132

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 133

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 134

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 134

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 135

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 135

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 136

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 136

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 139

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 141
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 141 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 142
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 142 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 143
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 143 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 144
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 144 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 145

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 145

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 146

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 146

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 147

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 147

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 148

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 148

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 149

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 155

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 156

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 157

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 161

ugggauuuca uguuaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 162

ugggauuuca uguuaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 163

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 163

ugggauuuca uguuaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 164

ugggauuuca uguuaccaag a	21
-------------------------	----

<210> 165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 165

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 167

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 168

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 169

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 170	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 170	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 171	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 171	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 172	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 172	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 173	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 173	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 174	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 174

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 175

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 176

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 176

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 177

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 178

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 178

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 179

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 179

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 180

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 180

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 181

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 181

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 182

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 182

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 183

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 183

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 184

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 184

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 185

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 186

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 186

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 188

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 190
 auguaaccaa gagauuucca u 21
 <210> 191
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 191
 auguaaccaa gagauuucca u 21
 <210> 192
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 192
 auguaaccaa gagauuucca u 21

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

auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 195	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 195	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 196	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 196	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 197	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 197	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 198	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 198	
auguaaccaa gagauuucca u	21

<210> 199

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 199

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 200

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 200

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 201

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 201

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 202

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 202

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 203

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 203
auguaaccaa gagauuucca u
21
<210> 204
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 204
auguaaccaa gagauuucca u
21
<210> 205
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 205
auguaaccaa gagauuucca u
21
<210> 206
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 206
auguaaccaa gagauuucca u
21
<210> 207
<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 208

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 210

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 210

auguaaccaa gagtattcca u	21
<210> 211	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 211	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 212	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 212	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 213	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 213	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 214	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 214	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 215	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 215

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 216

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 217

auguaaccaa gagauauucca u

21

<210> 218

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 218

auguaaccaa gaguaucca

21

<210> 219

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 219

auguaaccaa gaguauccu

21

<210> 220

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 220

auguaaccaa gaguattcca

21

<210> 221

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 221

auguaaccaa gaguauccu

21

<210> 222

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 227

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 230

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 230	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 231	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 231	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 232	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 232	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 233	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 233	
auguaaccaa gagauuucca u	21
<210> 234	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 234

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 235

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 236

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 237

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 237

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 238

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 238

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 241

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 242

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 243
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 243 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 244
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 244 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 245
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 245 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 246
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 246 auguaaccaa gagauauucca u 21

<210> 247

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 247

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 248

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 248

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 249

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 249

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 250

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 250

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 251

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 251

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 252

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

auguaaccaa gagauuucca u

21

<210> 253

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 253

aacaauguuc uugcucuaua a

21

<210> 254

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 254

aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 255	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 255	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 256	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 256	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 257	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments	
<400> 257	
caguguucu gcucuauaat t	21
<210> 258	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

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

<400> 258

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 259

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 259

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 260

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 261

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 262

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 262
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 263
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 263
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 264
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 264
 aacaguguuc uugcucuaua a 21

 <210> 265
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 265
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 266
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 266

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 267

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 268

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 268

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 269

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 270

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 270

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 271

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 271

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 272

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 272

aacaauguuc uugcucuaua a

21

<210> 273

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 273

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 274

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 274

caguguucuu gcucuauaat t

21

<210> 275

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 275

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 276

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 276

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 277

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 277

caguguucuu gcucuauaat t	21
-------------------------	----

<210> 278

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 278

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 279

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 279

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 280

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 280

caguguucuu gcucuauaat t

21

<210> 281

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 282

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 283

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 284

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 284

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 285

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 285

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 286

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 286

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 287

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 287

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 288

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 288
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 289
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 289
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 290
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 290
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 291
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 291
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 292
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 293

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 293

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 294

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 295

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 296

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 296

aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 297	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 297	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 298	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 298	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 299	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 299	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 300	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 300	
aacaguguuc uugcucuaua a	21

<210> 301
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 301
aacagtguuc tugctcuata a 21
<210> 302
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223>
Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 302
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 303
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 303
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 304
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 304
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 305
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 305
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 306
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 306
 aacaguguuc uugcucuaua a 21

 <210> 307
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 307
 aacaguguuc uugcucuaua a 21
 <210> 308
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 308

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 309

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 310

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 310

aacagugtuc ttgctcuata a 21

<210> 311

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 311

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 312

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 312

aacaguguuc utgcucuaua a

21

<210> 313

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 313

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 314

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 314

aacaguguuc utgcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 315

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 315

aacaauguuc utgcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 316

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 316

aacaauguuc uugcucuata a	21
-------------------------	----

<210> 317

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 317

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 318

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 318

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 319

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 319

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 320

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 320

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 321

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

<400> 321

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 322

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

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

oligonucleotide

<400> 322

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 323

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

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

oligonucleotide

<400> 323

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 324

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

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

oligonucleotide

<400> 324

aacaguguuc uugcucuaua a	21
-------------------------	----

<210> 325

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 325

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 326

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 326

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 327

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 327

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 328

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 328

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 329

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 329

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 330

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 330

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 331

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 331

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 332

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 332

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 333

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 333
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 334
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 335
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 336
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 337

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 338

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 338

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 339

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 339

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 340

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 340

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 341

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 342	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 342	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 343	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 343	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 344	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 344	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 345	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 345	
aacaguguuc uugcucuaua a	21

<210> 346

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 346

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 347

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 347

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 348

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 348

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 349

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 349

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 350

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 350

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 351

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 351

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 352

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 352

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 353

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 353

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 354

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 355

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 355

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 356

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 356

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 357

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 357

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 358

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 358

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 359

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 359

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 360

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 360

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 361

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 361

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 362

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 362
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 363
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 363
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 364
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 364
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 365
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 365
aacaguguuc uugcucuaua a 21
<210> 366
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 366

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 367

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 367

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 368

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 368

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 369

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 369

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 370

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 370

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 371
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 371 aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 372
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 372 aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 373
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 373 aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 374
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 374 aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 375

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 375

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 376

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 376

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 377

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 377

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 378

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 378

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 379

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 379

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 380

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 380

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 381

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 381

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 382

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 382

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 383

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 383

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 384

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 384

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 385

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

aacaguguuc uugcucuaua a

<400> 385

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 386

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 386

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 387

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 388

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 389

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 390

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 391

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 391

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 392

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 393

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 394

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 394

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 395

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 396

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 396

aacaguguuc tugctctata a

21

<210> 397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 398

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 398

aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 399	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 399	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 400	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 400	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 401	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 401	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 402	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 402

aacaauguuc uugcactaua a

21

<210> 403

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 403

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 404

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 404

aacagugutc uugcuctaua a

21

<210> 405

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 405

aacaauuuuc uugcactaua a

21

<210> 406

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 406

aacaauuuuc uugcacauua a

21

<210> 407

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 407

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 408

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 408

aacaauguuc uugcacuata a

21

<210> 409

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 409

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 410

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 410

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 411

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 411

aacaauguuc uugcacuata a

21

<210> 412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 412

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 413

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 413

aacaauguuc uugcactata a

21

<210> 414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 414

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 415

aacaauuu uugcactata a

21

<210> 416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 416

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 417

aacagugtuc utgcucuaua a

21

<210> 418

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 418

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 419

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 419

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 420

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 420

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 421

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 421

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 422

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 422

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 423

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 423
 aacaguguuc uugcucuaua a
 <210> 424
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 424
 aacaguguuc uugcucuaua a
 <210> 425
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 425
 auggaauacu cuugguuaca uga
 <210> 426
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 426
 auggaauacu cuugguuaca uga
 <210> 427
 <211> 23
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 427

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 428

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 428

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 429

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 429

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 430

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 430

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 431

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 431

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 432

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 432

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 433

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 433

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 434

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 434

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 435

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 435

ucuugguuac augaaauccc auc	23
---------------------------	----

<210> 436

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 436

auggaauac cuugguuaca uga	23
--------------------------	----

<210> 437

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 437

ucuugguuac augaaauccc auc	23
---------------------------	----

<210> 438

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 438

auggaauac cuuggutaca tga	23
--------------------------	----

<210> 439

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 439

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 440

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 440

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 441

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 441

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 442

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 442

ucuugguuac augaaaucc auc	23
<210> 443	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 443	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 444	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 444	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 445	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 445	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 446	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 446	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 447	

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 447

uctuggtuac augaaauccc atc

23

<210> 448

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 448

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 449

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 449

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 450

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 450

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 451

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 451

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 452

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 452

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 453

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 453

atggataact cuugguuaca uga

23

<210> 454

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 454

auggaatacu cutggutaca tga 23

<210> 455

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 455

ucuuggguuac augaaauccc auc 23

<210> 456

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 456

auggaauacu cuuggguaca uga 23

<210> 457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 457

auggaauacu cuuggguaca uga 23

<210> 458
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 458
ucuuggguuac augaaauccc auc 23

<210> 459
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 459
auggaaauacu cuuggguuaca uga 23

<210> 460
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 460
ucuuggguuac augaaauccc auc 23

<210> 461
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 461
ucuuggguuac augaaauccc auc 23
<210> 462

<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 462	
ucuugguuac augaaauccc auc	23
<210> 463	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 463	
ucuugguuac augaaauccc auc	23
<210> 464	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 464	
augggaaucu cuuggguaca uga	23
<210> 465	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 465	
augggaaucu cuuggguaca uga	23
<210> 466	
<211> 23	

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 466

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 467

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 467

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 468

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 468

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 469

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 469

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 470

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 470

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 471

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 471

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 472

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 472

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 473

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 473

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 474

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 474

augggaaucu cuugguuaca uga

23

<210> 475

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 475

ucuuggguac augaaauccc auc

23

<210> 476

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 476

augggaauct ctuggtuaca uga

23

<210> 477

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 477

augggaaucu cuugguuaca uga

23

<210> 478

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 478

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 479

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 479

atggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 480

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 480
 auggaatacu cuugguuaca uga 23
 <210> 481
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 481
 auggaaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 482
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 482
 auggaaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 483
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> see specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments

<400> 483
 auggaaauact ctuggtuaca uga 23
 <210> 484
 <211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 484

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 485

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 485

atggaatact cuugguuaca tga

23

<210> 486

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 486

atggaaauact cuugguuaca uga	23
<210> 487	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
 <400> 487	
auggaaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 488	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments	
<400> 488	
atggaaauact cutggutaca tga	23
 <210> 489	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide	
<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments	
<400> 489	
atggaaatacu cuugguuaca uga	23

<210> 490

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 490

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 491

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 491

atgaaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 492

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 492

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 493
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 493
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 494
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223>
Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 494
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 495
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 495
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 496
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 496
ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 497

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 497
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 498

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 498
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 499

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 499
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 500

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 500

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 501

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 501

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 502

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 502

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 503

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 503

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 504

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 504

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 505

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 505

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 506

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 506

atggaaacu cuugguuaca uga

23

<210> 507

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 507

auggaaacu cuuggutaca uga

23

<210> 508

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 508

atggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 509

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 509

augggauacu cuugguuaca uga 23

<210> 510

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 510

augggauacu cuugguuaca uga 23

<210> 511

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 511

augggauacu cuugguuaca uga 23

<210> 512

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 512

augggauacu cuugguuaca uga 23

<210> 513

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 513

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 514

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 514

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 515

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 515

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 516

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 516

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 517

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 517

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 518

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 518

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 519

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 519

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 520

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 520

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 521

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 521
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 522
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 522
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 523
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 523
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 524
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 524
auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 525

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 525
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 526
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 526
auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 527
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 527
auggaauacu ctugguuaca uga 23
<210> 528
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 528	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 529	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 529	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 530	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 530	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 531	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 531	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 532	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 532	
auggaauacu cuugguuaca uga	23

<210> 533
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 533
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 534
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 534
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 535
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 535
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 536
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments	
<400> 536	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 537	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 537	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 538	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 538	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 539	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 539	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 540	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	

<400> 540

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 541

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 541

atggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 542

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 542

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 543

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 543

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 544

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 544

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 545

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 545

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 546

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 546

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 547

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 547

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 548

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 548
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 549
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 549
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 550
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 550
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 551
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 551
auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 552
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 552

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 553

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 553

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 554

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 554

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 555

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 555

auggaaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 556

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 556

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 557

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 557

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 558

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 558

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 559

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 559

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 560

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 560

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 561
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 561
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 562
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 562
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 563
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 563
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 564
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 564
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 565

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 565

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 566

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 566

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 567

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 568

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 568

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 569

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 570

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 570

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 571

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 571

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 572

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 572

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 573

augggaaucu cuugguuaca uga

23

<210> 574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 574

augggaaucu cuugguuaca uga

23

<210> 575

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 575

augggaaucu cuugguuaca uga

23

<210> 576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 576

augggaaucu cuugguuaca uga

23

<210> 577

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 577

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 578

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 578

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 579

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 579

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 580

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 580

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 581

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 581

ucuugguuac augaaauccc auc	23
---------------------------	----

<210> 582

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 582

ucuugguuac augaaauccc auc	23
---------------------------	----

<210> 583

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 583

ucuugguuac augaaauccc auc	23
---------------------------	----

<210> 584

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 584

ucuugguuac augaaauccc auc	23
---------------------------	----

<210> 585

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 585	
ucuugguuac augaaauccc auc	23
<210> 586	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 586	
ucuugguuac augaaauccc auc	23
<210> 587	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 587	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 588	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 588	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 589	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 589	

auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 590	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 590	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 591	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 591	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 592	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 592	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 593	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 593	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 594	

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 594

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 595

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 595

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 596

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 596

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 597

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 597

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 598

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 598

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 599

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 599

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 600

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 600

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 601

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 601

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 602

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 602

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 603

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 603

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 604

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 604

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 605

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 605

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 606

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 606

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 607

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 607

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 608

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 608

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 609

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 609

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 610

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 610
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 611
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 611
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 612
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 612
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

 <210> 613
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 613
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
 <210> 614
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 614

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 615

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 615

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 616

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 616

auggaauacu cuuggutaca tga 23

<210> 617

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 617

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 618

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 618

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 619

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 619

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 620

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 620

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 621

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 621

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 622

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 622

augggaaucu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 623

augggaaucu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 624

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 624

augggaaucu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 625

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 625

augggaaucu cuugguuaca uga	23
---------------------------	----

<210> 626

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 626

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 627

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 627

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 628

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 628

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 629

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 629

atggaaucu cuugguuaca uga

23

<210> 630

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 630
atggaaatcu cuugguuaca uga

23

<210> 631
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 631
atggaaacu cuugguuaca uga

23

<210> 632
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223>
Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 632
atggaaact cuugguuaca uga

23

<210> 633
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 633

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 634

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 634

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 635

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 635

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 636

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 636

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 637

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 637

auggaaauacu cuuggutaca tga

23

<210> 638

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 638
 atggaaucu cuugguuaca uga 23
 <210> 639
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 639
 augggaaucu cuugguuaca uga 23
 <210> 640
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> see specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments
 <400> 640
 augggaaucu cuugguuaca uga 23
 <210> 641
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 641
 augggaaucu cuugguuaca uga 23
 <210> 642
 <211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 642

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 643

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 643

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 644

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 644

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 645

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 645

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 646

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 646

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 647

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 647

auggaaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 648

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 648

auggaaauacu cuugguuaca aga

23

<210> 649

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 649

auggaauacu cutgguaaca uga

23

<210> 650

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 650

auggaauacu cuugguaaca uga

23

<210> 651

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 651

auggaauacu ctugguaaca uga

23

<210> 652

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 652

auggaauacu cuugguaaca uga

23

<210> 653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 653

augggauacu cuugguuaca uga 23

<210> 654

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 654

augggauacu cuugguuaca uga 23

<210> 655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 655

augggauacu cuugguuaca uga 23

<210> 656

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 656

augggauacu cuugguuaca uga 23

<210> 657

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 657
augggaaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 658
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 658
augggaaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 659
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 659
augggaaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 660
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 660
augggaaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 661
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 661
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 662
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
<400> 662
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 663
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
<400> 663
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 664
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments
<400> 664
 auggaauacu cuugguuaca uga 23
<210> 665
<211> 23
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 665

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 666

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 666

augggauacu cuugguuaca uga

23

<210> 667

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 667

augggatacu cuugguuaca uga

23

<210> 668

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 668

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 669

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 669

auggaatacu cuugguuaca uga

23

<210> 670

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 670

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 671

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 671

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 672

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 672

atggaaucu cuugguuaca uga 23

<210> 673

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 673

tuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 674

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 674

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 675

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 675

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 676

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 676

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 677

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 677

uuauagagca agaacacugt t

21

<210> 678

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 678

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 679

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 679

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 680

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 680

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 681	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 681	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 682	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 682	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 683	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 683	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 684	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 684	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 685	

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 685

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 686

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 686

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 687

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 687

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 688

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 688

uuauagagca agaacacugt t

21

<210> 689

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 689

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 690

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 690

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 691

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 691

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 692

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 692

tuauagagca agaacacagu uuu 23

<210> 693

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 693

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 694

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 694

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 695

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 695

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 696
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 696

uuauagagca agaacacugu uuu
<210> 697
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

23

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 697

uuauagagca agaacacugt t
<210> 698
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

21

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

<400> 698

uuauagagca agaacacugu uuu
<210> 699
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

23

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

oligonucleotide
 <400> 699
 uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 700
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> see specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments

<400> 700
 uuauagagca agaacacugt t 21
 <210> 701
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 701
 uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 702
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 702
 uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 703
 <211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 703
 uuauagagca agaacacugu uuu 23
 <210> 704
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide
 <220><223> see specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments
 <400> 704
 uuauagagca agaacacugt t 21
 <210> 705
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 705
 uuauagagca agaacacugu uuu 23
 <210> 706
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 706

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 707	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 707	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 708	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 708	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 709	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 709	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 710	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 710	
uuauagagca agaacacugu uuu	23

<210> 711

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 711

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 712

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 712

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 713

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 713

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 714

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 714

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 715

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 715

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 716

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 716

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 717

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 717

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 718

<211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 718

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 719

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 719

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 720

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 720

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 721

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 721

ttauagagca agaacactgu ttu

23

<210> 722

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 722

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 723	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 723	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 724	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 724	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 725	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 725	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 726	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 726	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 727	

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 727

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 728

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 728

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 729

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 729

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 730

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 730

utatagagca agaacacugt tuu

23

<210> 731

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 731

tuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 732

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 732

tuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 733

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 733

tuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 734

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 734

tuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 735

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 735

tuauagagca agaacacagu uuu	23
---------------------------	----

<210> 736

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 736

ttatagagca agaacacagu uuu

23

<210> 737

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 737

tuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 738

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 738

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 739

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 739

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 740

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 740

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 741

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 741

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 742

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 742

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 743

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 743
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 744
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 744
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 745
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 745
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 746
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 746
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 747
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 747

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 748

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 748

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 749

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 749

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 750

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 750

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 751

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 751

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 752
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 752
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 753
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 753
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 754
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 754
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 755
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 755
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 756

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 756

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 757

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 757

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 758

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 758

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 759

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 759

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 760

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 760

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 761

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 761

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 762

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 762

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 763

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 763

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 764

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 764
uuauagagca agaacacugu uuu
<210> 765
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 765
uuauagagca agaacacugu uuu
<210> 766
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 766
uuauagagca agaacacugu uuu
<210> 767
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 767
uuauagagca agaacacugu uuu
<210> 768
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 768

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 769

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 769

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 770

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 770

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 771

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 771

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 772

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 772
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 773
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 773
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 774
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 774
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 775
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 775
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 776
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 776

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 777

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 777

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 778

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 778

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 779

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 779

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 780

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 780

uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 781	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 781	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 782	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 782	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 783	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 783	
uuauagagca agaacacugu uuu	23
<210> 784	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 784	
uuauagagca agaacacugu uuu	23

<210> 785

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 785

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 786

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 786

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 787

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 787

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 788

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 788

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 789

<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide	
<400> 789	
uuauuagagca agaacacugu uuu	23
<210> 790	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 790	
uuauuagagca agaacacugu uuu	23
<210> 791	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 791	
uuauuagagca agaacacugu uuu	23
<210> 792	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 792	
uuauuagagca agaacacugu uuu	23
<210> 793	
<211> 23	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence

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

<400> 793

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 794

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 794

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 795

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 795

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 796

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 796

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 797

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 797

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 798

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 798

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 799

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 799

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 800

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 800

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 801

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 801

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 802

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 802

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 803

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 803

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 804

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 804

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 805

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 805

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 806

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 806

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 807

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 807

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 808

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 808

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 809

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 810
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 810
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 811
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 811
uuauagagca agaacacugt tuu 23

<210> 812
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 812
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 813
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 813
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 814
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 814
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 815
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 815
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 816
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 816
uuauagagca agaacacugu tuu 23
<210> 817
<211> 23

<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
oligonucleotide		
<400> 817		
uuauagagca agaacacugu uuu	23	
<210> 818		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
oligonucleotide		
<400> 818		
uuauagagca agaacacugu uuu	23	
<210> 819		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
oligonucleotide		
<400> 819		
uuauagagca agaacacugu uuu	23	
<210> 820		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
oligonucleotide		
<400> 820		
uuauagagca agaacacugu uuu	23	
<210> 821		
<211> 23		
<212> RNA		

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 821
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 822
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments
<400> 822
uuatagagca agagcacagu uuu 23
<210> 823
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 823
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 824
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 824

utatagagca agaacactgt utu 23

<210> 825

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 825

uuauagagca aggcacagu uuu 23

<210> 826

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 826

uuauagagca aggcacagu uuu 23

<210> 827

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 827
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 828
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 828
utaugagca agagcacagu uuu 23
<210> 829
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223>
Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 829
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 830
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 830
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 831
<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 831

utauagagca agagcacagu uuu

23

<210> 832

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 832

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 833

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 833

utatagagca agaacacagu uuu

23

<210> 834

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 834

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 835

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 835

utatagagca agagcacagu uuu

23

<210> 836

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 836

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 837

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 837

utatagagca agaacacugt tuu	23
---------------------------	----

<210> 838

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 838

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 839

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 839

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 840

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 840

uuauagagca agaacacugu uuu	23
---------------------------	----

<210> 841

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 841

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 842

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 842

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 843

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 843

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 844

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 844

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 845

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 845
ucacaauuaa gcuccuuucuu u 21
<210> 846
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 846
uuauuguucc ucuaguauu u 21
<210> 847
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 847
gcuauguuag acgauguaaa a 21
<210> 848
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 848
ggacauugguc uuaaagacuu u 21
<210> 849
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 849

caaaaacuca acauauuuga u

21

<210> 850

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 850

accagugaaaa ucaaagaaga a

21

<210> 851

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 851

cacaauuaag cuccuucuuu u

21

<210> 852

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 852

cuauguuaga cgauguaaaa a

21

<210> 853

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 853

ucaacauau ugaucagucu u	21
<210> 854	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 854	
aacugagaag aacuacauau a	21
<210> 855	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 855	
acaauuaagg ucuuucuuuu u	21
<210> 856	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 856	
cuccagagcc aaaaucaga u	21
<210> 857	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 857	
cgauguaaaa auuuuagcca a	21

<210> 858

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 858

gucuuuaaga cuuuguccau a

21

<210> 859

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 859

caacauauuu gaucagucuu u

21

<210> 860

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 860

acugagaaga acuacauua a

21

<210> 861

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 861

ccagagccaa aaucaagauu u

21

<210> 862

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 862

gauguaaaaa uuuuagccaa u

21

<210> 863

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 863

ucuuuaagac uuuguccaua a

21

<210> 864

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 864

aacauauuug aucagucuuu u

21

<210> 865

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 865

cugagaagaa cuacauauaa a

21

<210> 866

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 866

aauuaagcuc cuucuuuuua u

21

<210> 867

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 867

aaaucaagau uugcuaauguu a

21

<210> 868

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 868

uucaguuggg acaaggucuu a

21

<210> 869

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 869

gggccaaauu aaugacauau u

21

<210> 870

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 870

acaauuuuga ucagucuuuu u

21

<210> 871

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 871

agaacuacau auaaacuaca a

21

<210> 872

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 872

auuaagcucc uucuuuuuau u

21

<210> 873

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 873

agauuugcua uguuagacga u

21

<210> 874

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 874
ucaguuggga cauggucuu a 21
<210> 875
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 875
ggccaaauua augacauau u 21
<210> 876
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 876
cauauuugau cagucuuuu a 21
<210> 877
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 877
uacauauaaa cuacaaguca a 21
<210> 878
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 878

uuuuauuguu ccucuaguua u

21

<210> 879

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 879

uugcuauguu agacgaugua a

21

<210> 880

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 880

caguugggac auggucuua a

21

<210> 881

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 881

aaauuaauga cauauuucaa a

21

<210> 882

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 882

gaucagucuu uuuaugaucu a

21

<210> 883
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 883
acauauaaac uacaagucaa a 21

<210> 884
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 884
uuuaauuguuc cucuaguauu u 21

<210> 885
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 885
ugcuauguua gacgauguaa a 21

<210> 886
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 886
gggacauggu cuuaagacu u 21
<210> 887

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 887

ugacauauuu caaaaacuca a

21

<210> 888

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 888

aucagucuuu uuaugaucua u

21

<210> 889

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 889

cauauaaacu acaaguaaaa a

21

<210> 890

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 890

cuugaacuca acucaaaaacu u

21

<210> 891

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 891

cuacuucaac aaaaagugaa a

21

<210> 892

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 892

aagagcaacu aacuaacuua a

21

<210> 893

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 893

aaacaagaua auagcaucaa a

21

<210> 894

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 894

gcauagucaa auaaaagaaa u

21

<210> 895

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 895

auauaaacua caagucaaaa a

21

<210> 896

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 896

gaacucaacu caaaacuuga a

21

<210> 897

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 897

uacuucaaca aaaagugaaa u

21

<210> 898

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 898

agagcaacua acuaacuuaa u

21

<210> 899

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 899

gauaauagca ucaaagaccu u

21

<210> 900

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 900

cauaguaaaa uaaaagaaaa a

21

<210> 901

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 901

uauaaacuac aagucaaaaa u

21

<210> 902

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 902

aacucaacuc aaaacuugaa a

21

<210> 903

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 903
acuucaacaa aaagugaaau a 21
<210> 904
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 904
gagcaacuaa cuaacuuauu u 21
<210> 905
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 905
aaccaacagc auagucaaau a 21
<210> 906
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 906
agucaaauaa aagaaauaga a 21
<210> 907
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 907

agucaaaaau gaagagguaa a 21

<210> 908

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 908

cuugaaagcc uccuagaaga a 21

<210> 909

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 909

cuucaacaaa aagugaaaua u 21

<210> 910

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 910

caacuaacua acuuauuaca a 21

<210> 911

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 911

accaacagca uagucaaaua a	21
<210> 912	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 912	
gaacccacag aaauuucucu a	21
<210> 913	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 913	
gaauauguca cuugaacuca a	21
<210> 914	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 914	
ugaaagccuc cuagaagaaa a	21
<210> 915	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 915	
uucaacaaaa agugaaaaauu u	21
<210> 916	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 916

aacuaacuaa cuuaauucaa a

21

<210> 917

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 917

ccaacagcau agucaaauaa a

21

<210> 918

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 918

aacccacaga aauuucucua u

21

<210> 919

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 919

ugucacuuga acuacaacuca a

21

<210> 920

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 920
 gaaagccucc uagaagaaaa a

21

<210> 921
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 921
 aauauuuaga agagcaacua a

21

<210> 922
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 922
 acuaacuaac uuauuucaaa a

21

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 923
 caacagcaua gucaaauaaa a
<210> 924
<211> 21
<212> RNA

21

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 924

ccacagaaau uucucuaucu u

21

<210> 925

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 925

gucacuugaa cucaacucaa a

21

<210> 926

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 926

cuccuagaag aaaaaauuucu a

21

<210> 927

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 927

auuuagaaga gcaacuaacu a

21

<210> 928

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 928

cuaacuaacu uaauucaaaa u

21

<210> 929

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 929

cagcauaguc aaauaaaaga a

21

<210> 930

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 930

gaaauaagaaa auguaaaaaca u

21

<210> 931

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 931

ucacuugaac ucaacucaaaa a

21

<210> 932

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 932
 ucuacuucaa caaaaaguga a 21
 <210> 933
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 933
 uuuagaagag caacuaacua a 21
 <210> 934
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 934
 aaaacaagau aaugcauca a 21

 <210> 935
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 935
 agcauaguca aaaaaagaa a 21
 <210> 936
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 936

agacccagca acucucaagu u	21
<210> 937	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 937	
aguuccaugga cauuuaauca a	21
<210> 938	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 938	
gauggaucac aaaacuucaa u	21
<210> 939	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 939	
cuagagaaga uauacuccau a	21
<210> 940	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 940	
aaagacaaca aacauuaau u	21

<210> 941

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 941

cauuauauug aauauucuuu u

21

<210> 942

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 942

gaccaggcaa cucucaaguu u

21

<210> 943

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 943

ggaucacaaa acuucaaug a

21

<210> 944

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 944

gaagauauac uccauaguga a

21

<210> 945

<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 945
gacaacaaac auuauauuga a
21
<210> 946
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 946
gggaaaucac gaaaccaacu a
21
<210> 947
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 947
accaggAAC ucucaaguuu u
21
<210> 948
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 948
ggacauuaau ucaacauuga a
21
<210> 949
<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 949
 gaucacaaaa cuucaaugaa a
 <210> 950
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 950
 acuccauagu gaagcaaucu a
 <210> 951
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 951
 acaacaaaca uuauauugaa u
 <210> 952
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 952
 ggaaaucacg aaacccaacua u
 <210> 953
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 953

cccagcaacu cucaaguuuu u

21

<210> 954

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 954

gacauuaauu caacaucgaa u

21

<210> 955

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 955

aacgugggag aacuacaaau a

21

<210> 956

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 956

cuccauagug aagcaaucua a

21

<210> 957

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 957
caacaaacau uauauugaaau a 21
<210> 958
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 958
gaaaucacga aaccaacuau a 21
<210> 959
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 959
cucucaaguu uuucaugucu a 21
<210> 960
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 960
acaauuaauuc aacaucgaaau a 21
<210> 961
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 961

gggagaacua caaaauauggu u

21

<210> 962

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 962

uccauaguga agcaaucuaa u

21

<210> 963

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 963

aacaaacauu auauugaaaua u

21

<210> 964

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 964

uggcaauguc cccaaugcaa u

21

<210> 965

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 965

ucagguaguc cauggacauu a	21
<210> 966	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 966	
uuuaauucaac aucgaauaga u	21
<210> 967	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 967	
ggagaacuac aaauaugguu u	21
<210> 968	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 968	
ccauagugaa gcaaucuaau u	21
<210> 969	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 969	
acaaacauua uauugaaauu u	21

<210> 970

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 970

aaugcaaucc cgaaaaacaa a

21

<210> 971

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 971

cagguagucc auggacauua a

21

<210> 972

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 972

uucaacaucg aauagaugga u

21

<210> 973

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 973

guugggccua gagaagauau a

21

<210> 974

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 974

cauagugaag caaucuaauu a 21

<210> 975

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 975

aacauuuauu ugaauauuucu u 21

<210> 976

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 976

gcaaucccgg aaaacaaaga u 21

<210> 977

<211> 21

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 977

gguaguccau ggacauuaau u 21

<210> 978

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 978

aucgaaauaga uggaucacaa a

21

<210> 979

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 979

ccuagagaag auauacucca u

21

<210> 980

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 980

guuggaagac ugaaagac a

21

<210> 981

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

acauuuauuu gaauauucuu u

21

<210> 982

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 982

caaucccgga aaacaaagau u

21

<210> 983

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 983

cuacuuggga ucacaaagca a

21

<210> 984

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 984

acaaccuaaa ugguaaaauau a

21

<210> 985

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 985

auccauccaa cagauucaga a

21

<210> 986

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 986

aacugaggca aauuuuuuaaag a 21

<210> 987

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 987

agaguauguaaaaaacucug u 21

<210> 988

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 988

aaucccggaa aacaaagauu u 21

<210> 989

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 989

uacuugggau cacaaagcaa a 21

<210> 990

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 990

caaccuaaaau gguuaauuaa a

21

<210> 991

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 991

uugaaugaac ugaggcaaau u

21

<210> 992

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 992

acugaggcaa auuuaaaaagg a

21

<210> 993

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 993

gaguaugugu aaaaucugu a

21

<210> 994

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 994

acuugggauc acaaagcaaa a

21

<210> 995
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 995

augguaaaua uaacaaacca a 21

<210> 996

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 996

ugaaugaacu gaggcaaauu u 21

<210> 997

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 997

cugaggcaaa uuuaaaaggc a 21

<210> 998

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 998

aguauugugua aaaaucugua a 21

<210> 999

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 999

gaaaacaaag auuuggguuu u

21

<210> 1000

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1000

aguguggaga aaacaaccua a

21

<210> 1001

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1001

gucucaaaau ggaagguaau a

21

<210> 1002

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1002

gaaugaacug aggcaaauuu a

21

<210> 1003

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1003

ugaggcaaau uuaaaaggca a

21

<210> 1004

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1004

guauuguguuaa aaaucuguaa u

21

<210> 1005

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1005

aaaacaaaga uuugguguuu u

21

<210> 1006

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1006

guguggagaa aacaaccuaa a

21

<210> 1007

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1007

auggaagguu auacucuaau a

21

<210> 1008

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1008

aaugaacuga ggcaaaauua a

21

<210> 1009

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1009

gaggcaaaau uaaaaggcaa u

21

<210> 1010

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1010

uauguguaaa aaucuguaau a

21

<210> 1011

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1011
acaaagauuu gguguuuuucu a 21

<210> 1012
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1012
uguggagaaa acaaccuaaa u 21
<210> 1013
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1013
uggaagguaa uacucuauaa a 21
<210> 1014
<211> 21
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1014
augaacugag gcaaauuuua a 21
<210> 1015
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1015
 aggcaaauuu aaaaggcaau a 21
 <210> 1016
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1016
 aagauuuggu guuuucuacu u 21
 <210> 1017
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1017
 aaacaaccua aaugguaaau a 21
 <210> 1018
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1018
 auacucuaua aaaucacca a 21
 <210> 1019
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1019

ugaacugagg caaauuuaaa a	21
<210> 1020	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1020	
ggcaaaauua aaaggcaua a	21
<210> 1021	
<211> 21	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1021	
uuuucuacuu gggaucacaa a	21
<210> 1022	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1022	
aacaaccuua augguuaaua u	21
<210> 1023	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1023	
uacucuauaa aaucacccaa a	21

<210> 1024
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1024
gaacugaggc aaauuuaaaa a 21
<210> 1025
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1025
cagaguau guaaaaaucu u 21

<210> 1026
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1026
aaagaaggag cuuaauugug aac 23
<210> 1027
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1027
aaauaacuag aggaacaaua aaa 23
<210> 1028
<211> 23

<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1028
uuuuacaucg ucuaacauag caa 23
<210> 1029
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1029
aaagucuuua agaccauguc cca 23
<210> 1030
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1030
aucaaauaug uugaguuuuu gaa 23
<210> 1031
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1031
uucuucuuug auuucacugg uuu 23
<210> 1032
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1032

aaaagaagga gcuuaauugu gaa

23

<210> 1033

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1033

uuuuuacauc gucuaacaua gca

23

<210> 1034

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1034

aagacugauc aaauauguug agu

23

<210> 1035

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1035

uauauguagu ucuucucagu ucc

23

<210> 1036

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1036

aaaaagaagg agcuuaauug uga

23

<210> 1037

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1037

aucuugauuu uggcucugga gau

23

<210> 1038

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1038

uuggcuaaaa uuuuuacauc guc

23

<210> 1039

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1039

uauggacaaa gucuuuaaga cca

23

<210> 1040

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 1040
 aaagacugau caaaauauguu gag 23
 <210> 1041
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1041
 uuauaauguag uucuucucag uuc 23
 <210> 1042
 <211> 23
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1042
 aaaucuugau uuuggcucug gag 23
 <210> 1043
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1043
 auuggcuaaa auuuuuacau cgu 23
 <210> 1044
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 1044	
uuauaggacaa agucuuuaag acc	23
<210> 1045	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1045	
aaaagacuga ucaaauaugu uga	23
<210> 1046	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1046	
uuuauaugua guucuucuca guu	23
<210> 1047	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1047	
auaaaaagaa ggagcuuaau ugu	23
<210> 1048	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1048	
uaacauagca aaucuugauu uug	23

<210> 1049
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1049
uaagaccaug ucccaacuga agg 23
<210> 1050
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1050
aauaaugucau uaauuuuggcc cuu 23
<210> 1051
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1051
aaaaagacug aucaaauaug uug 23
<210> 1052
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1052
uuguaguuuua uauguaguuc uuc 23
<210> 1053

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1053

aauaaaaaga aggagcuuaa uug

23

<210> 1054

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1054

aucgucuaac auagcaaauc uug

23

<210> 1055

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1055

uuagagccau gucccaacug aag

23

<210> 1056

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1056

aaauauguca uuauuuuggc ccu

23

<210> 1057

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1057

uuaaaaagacu gaucaaaauau guu

23

<210> 1058

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1058

uugacuugua guuuauaaugu agu

23

<210> 1059

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1059

auaacuagag gaacaauaaa aag

23

<210> 1060

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1060

uuacaucguc uaacauagca aau

23

<210> 1061

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1061
uuuaagacca ugucccaacu gaa
<210> 1062
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1062
uuugaaauau gucauuaauu ugg
<210> 1063
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1063
uagaucauaa aaagacugau caa
<210> 1064
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1064
uuugacuugu aguuuauaug uag
<210> 1065
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

23

23

23

23

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1065

aauaacuaga ggaacaauaa aaa

23

<210> 1066

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1066

uuuacaucgu cuaacauagc aaa

23

<210> 1067

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1067

aagucuuuua gaccaugucc caa

23

<210> 1068

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1068

uugaguuuuu gaaaauauguc auu

23

<210> 1069

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1069
auagaucaua aaaagacuga uca 23
<210> 1070
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1070
uuuugacuug uaguuuauau gua 23
<210> 1071
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1071
aaguuuugag uugaguucaa gug 23
<210> 1072
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1072
uuucacuuuu uguugaagua gaa 23
<210> 1073
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1073	
uuaguugu uaguugcucu ucu	23
<210> 1074	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1074	
uuugaugcua uuaucuuguu uuu	23
<210> 1075	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1075	
auuucuuuuu uuugacuaug cug	23
<210> 1076	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1076	
uuuuugacuu guaguuuaua ugu	23
<210> 1077	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1077	

uucaaguuuu gaguugaguu caa	23
<210> 1078	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1078	
auuucacuuu uuguugaagu aga	23
<210> 1079	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1079	
auuaaguuag uuaguugcuc uuc	23
<210> 1080	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1080	
aaggucuuug augcuauau cuu	23
<210> 1081	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1081	
uaauucuuuu auuugacuau gcu	23

<210> 1082
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1082
auuuuugacu uguaguuuau aug 23
<210> 1083
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1083
uuucaaguuu ugaguugagu uca 23
<210> 1084
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1084
uauuucacuu uuuguugaag uag 23
<210> 1085
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1085
aaauuaaguua guuaguugcu cuu 23
<210> 1086
<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 1086
 uauuugacua ugcuguuggu uua 23
 <210> 1087
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1087
 uucuauuuucu uuuauuugac uau 23
 <210> 1088
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1088
 uuuaccucuu cauuuuugac uug 23
 <210> 1089
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1089
 uucuucuagg aggcuuucaa guu 23
 <210> 1090
 <211> 23
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1090

auauuuacacu uuuuguugaa gua

23

<210> 1091

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1091

uugaauuaag uuaguuaguu gcu

23

<210> 1092

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1092

uuauuuugacu augcuguugg uuu

23

<210> 1093

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1093

uagagaaaauu ucuguggguu cuu

23

<210> 1094

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1094
uugagucaa gugacauauu cuu 23

<210> 1095
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1095
uuuucuucua ggaggcuuuc aag 23

<210> 1096
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1096
aaauuuucac uuuuuguuga agu 23

<210> 1097
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1097
uuugaauuuaa guuaguuagu ugc 23

<210> 1098
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1098
uuuauuuugac uaugcuguug guu 23
<210> 1099
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1099
auagagaaau uucugugggu ucu 23
<210> 1100
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1100
uugaguugag uucaagugac aua 23
<210> 1101
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1101
uuuuucuuu aggaggcuu caa 23
<210> 1102
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1102

uuaguugcuc uucuaauau uuc

23

<210> 1103

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1103

uuuugaauua aguuaguag uug

23

<210> 1104

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1104

uuuuauuuuga cuaugcuguu ggu

23

<210> 1105

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1105

aagauagaga aauuucugug ggu

23

<210> 1106

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1106

uuugaguuga guucaaguga cau

23

<210> 1107
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1107 uagaauuuuu ucuucuagga ggc 23

<210> 1108
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1108 uaguuuaguug cucuucuaaa uau 23

<210> 1109
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1109 auuuugaaau aaguuaguua guu 23

<210> 1110
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1110 uucuuuuuau ugacuaugcu guu 23
<210> 1111

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1111
auguuuuaca uuucuuauuu cau 23
<210> 1112
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1112
uuuugaguug aguuaagug aca 23
<210> 1113
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1113
uucacuuuuu guugaaguag aau 23
<210> 1114
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1114
uuaguuuaguu gcucuucuaa aua 23
<210> 1115
<211> 23

<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1115	
uugaugeaua uaucuuguuu uuc	23
<210> 1116	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1116	
uuucuuuuau uugacuaugc ugu	23
<210> 1117	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1117	
aacuugagag uugcuggguc uga	23
<210> 1118	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1118	
uugaauuaau guccauggac uac	23
<210> 1119	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1119

auugaaguuu ugugauccau cua

23

<210> 1120

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1120

uauggaguau auuuucucua ggc

23

<210> 1121

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1121

aauauaaugu uuguugucuu ucc

23

<210> 1122

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1122

aaaagaauu ucaauauaa guu

23

<210> 1123

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1123
aaacuugaga guugcugggu cug 23

<210> 1124
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1124
uucauugaag uuuugugaua cau 23
<210> 1125
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1125
uucacuaagg aguauaucuu cuc 23
<210> 1126
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1126
uucaauauaa uguuuguugu cuu 23
<210> 1127
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1127
 uaguugguuu cgugauuucc caa 23
 <210> 1128
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1128
 aaaacuugag aguugcuggg ucu 23
 <210> 1129
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1129
 uucgaugug aauuaauguc cau 23
 <210> 1130
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1130
 uuucauugaa guuuugugau cca 23
 <210> 1131
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1131

uagauugcuu cacuaaggag uau	23
<210> 1132	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1132	
auucaauaua auguuuguug ucu	23
<210> 1133	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1133	
auaguugguu ucgugauuuc cca	23
<210> 1134	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1134	
aaaaacuuga gaguugcugg guc	23
<210> 1135	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1135	
auucgauguu gaauuaaugu cca	23

<210> 1136

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1136

uaauuguagu ucucccacgu uuc

23

<210> 1137

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1137

uuagauugcu ucacuaugga gua

23

<210> 1138

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1138

uauucaauau aauguuuguu guc

23

<210> 1139

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1139

uauaguuggu uucgugauuu ccc

23

<210> 1140

<211> 23

<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1140
uagacaugaa aaacuugaga guu 23
<210> 1141
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1141
uauucgaugu ugaauuaaug ucc 23
<210> 1142
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1142
aaccauauuu guaguuccc cac 23
<210> 1143
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1143
auuagauugc uucacuaagg agu 23
<210> 1144
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
<400> 1144		
auauucaauua uaauguuugu ugu	23	
<210> 1145		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
<400> 1145		
auugcauugg ggacauugcc agu	23	
<210> 1146		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
<400> 1146		
uaauguccau ggacuaccug aua	23	
<210> 1147		
<211> 23		
<212> RNA		
<213>		
> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide		
<400> 1147		
aucuauucga uguugaaauua aug	23	
<210> 1148		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> Artificial Sequence		

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1148

aaaccuaauu uguaguucuc cca

23

<210> 1149

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1149

aauuagauug cuucacuaug gag

23

<210> 1150

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1150

aauauucaau auaauguuug uug

23

<210> 1151

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1151

uuuguuuuucc gggauugcau ugg

23

<210> 1152

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1152
uuaaugucca uggacuaccu gau 23
<210> 1153
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1153
auccaucuau ucgauguuga auu 23
<210> 1154
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1154
uauaucuucu cuaggcccaa cca 23
<210> 1155
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1155
uaauuagauu gcuucacuau gga 23
<210> 1156
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1156	
aagaauauuc aaauuaaugu uug	23
<210> 1157	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1157	
aucuuuguuu uccgggaauug cau	23
<210> 1158	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1158	
aauuaauguc cauggacuac cug	23
<210> 1159	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1159	
uuugugaucc aucuauucga ugu	23
<210> 1160	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1160	
auggagauua ucuucucuag gcc	23

<210> 1161
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1161
uugucuuucc agucuuccaa cuc 23
<210> 1162
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1162
aaagaauauu caauauaaug uuu 23
<210> 1163
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1163
aaucuuuguu uuccgggauu gca 23
<210> 1164
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1164
uugcuuugug aucccaagua gaa 23
<210> 1165

<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1165
uauauuuuacc auuuagguug uuu 23

<210> 1166
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1166
uucugaaucu guuggaugga uca 23

<210> 1167
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1167
ucuuuuuaau uugccucagu uca 23

<210> 1168
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1168
acagauuuuu acacauacuc ugu 23

<210> 1169
<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1169

aaaucuuugu uuuccgggau ugc

23

<210> 1170

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1170

uuugcuuugu gaucccaagu aga

23

<210> 1171

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1171

uuauauuuac cauuuaggguu guu

23

<210> 1172

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1172

aauuugccuc aguucauuca aag

23

<210> 1173

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1173
uccuuuuuaaa uuugccucag uuc
<210> 1174
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1174
uacagauuuu uacacauacu cug
<210> 1175
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1175
uuuugcuuug ugaucccaag uag
<210> 1176
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1176
uugguuuguu auauuuacca uuu
<210> 1177
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

23

23

23

23

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1177

aaauuuugccu caguucauuc aaa

23

<210> 1178

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1178

ugccuuuuua auuugccuca guu

23

<210> 1179

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1179

uuacagauuu uuacacauac ucu

23

<210> 1180

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1180

aaacaccaaa ucuuuguuuu ccg

23

<210> 1181

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1181
uuaggguuguu uucuccacac uca 23
<210> 1182
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1182
uauaaccuuc cauuuugaga cuu 23
<210> 1183
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1183
uaaauuuugcc ucaguucauu caa 23
<210> 1184
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1184
uugccuuuuua aauuugccuc agu 23
<210> 1185
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1185	
auuacagauu uuuacacaua cuc	23
<210> 1186	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1186	
aaaacaccaa aucuuuguuu ucc	23
<210> 1187	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1187	
uuuaggug uuuuccaca cuc	23
<210> 1188	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1188	
uuauagagua uaaccuucca uuu	23
<210> 1189	
<211> 23	
<212> RNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1189	

uuuaauuuugc cucaguucau uca	23
<210> 1190	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1190	
auugccuuuu aaauuugccu cag	23
<210> 1191	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1191	
uaauuacagau uuuuacacau acu	23
<210> 1192	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1192	
uagaaaacac caaaucuuug uuu	23
<210> 1193	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1193	
auuuagguug uuuucuccac acu	23

<210> 1194
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1194
uuuauagagu auaacccuucc auu 23
<210> 1195
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1195
uuuaaaauuug ccucaguca uuc 23
<210> 1196
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1196
uauugccuuu uaaauuugcc uca 23
<210> 1197
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1197
aaguagaaaa caccaaaucu uug 23
<210> 1198
<211> 23

<212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 1198
 uauuuaccau uuaggguuguu uuc 23
 <210> 1199
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1199
 uugguugauu uuauagagua uaa 23
 <210> 1200
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1200
 uuuuaaaauuu gccucaguuc auu 23
 <210> 1201
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 1201
 uuaauugccuu uuaaaauuugc cuc 23
 <210> 1202
 <211> 23
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1202
uuugugaucc caaguagaaa aca
<210> 1203
<211> 23
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1203
auauuuacca uuuaggugu uuu
<210> 1204
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1204
uuugguugau uuuauagagu aua
<210> 1205
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide
<400> 1205
uuuuuuuuuu ugccucaguu cau
<210> 1206
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1206

aagauuuuu cacauacucu gug

23

<210> 1207

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 1207

cuuacgcuga guacuucgat t

21

<210> 1208

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> see specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 1208

ucgaaguacu cagcguagt t

21