



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

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

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

전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 **변형된 RNA i 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

**카리셰 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 유전자의 발현을 억제할 수 있는 이중-가닥 RNAi 제제로서,

듀플렉스는 화학식 (III)으로 표시되며:

센스: 5'  $n_p$  - $N_a$  -(X X X)<sub>i</sub>- $N_b$  -Y Y Y - $N_b$  -(Z Z Z)<sub>j</sub>- $N_a$  -  $n_q$  3'

안티센스: 3'  $n_p'$  - $N_a'$  -(X'X'X')<sub>k</sub>- $N_b'$  -Y'Y'Y' - $N_b'$  -(Z'Z'Z')<sub>l</sub>- $N_a'$  - $n_q'$  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

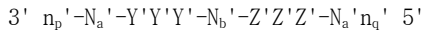
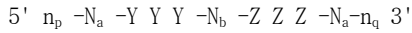
제1항에 있어서, Y'Y'Y' 모티프가 5' 말단으로부터 안티센스 가닥의 11, 12 및 13번 위치에서 발생하는, 이중-가닥 RNAi 제제.

### 청구항 6

제5항에 있어서, Y'가 2'-OMe인, 이중-가닥 RNAi 제제.

### 청구항 7

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

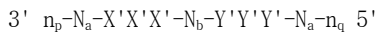
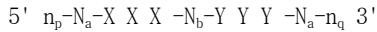


(IIIa)

$N_b$  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,



(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,



(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'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이중-가닥 RNAi 제제.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 뉴클레오타이드가 2'-OCH<sub>3</sub> 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'-O-메틸 뉴클레오타이드, 2'-데옥시플루오로 뉴클레오타이드, 2'-O-N-메틸아세타미도(2'-O-NMA) 뉴클레오타이드, 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸(2'-O-DMAEOE) 뉴클레오타이드, 2'-O-아미노프로필(2'-O-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'-O-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 이상은, 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'-OCH<sub>3</sub> 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 유전자의 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:  $5' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -(X \text{ } X \text{ } X)_i \text{ } -N_b \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_b \text{ } -(Z \text{ } Z \text{ } Z)_j \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$

안티 센스:  $3' \text{ } n_p' \text{ } -N_a' \text{ } -(X'X'X')_k \text{ } -N_b' \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_b' \text{ } -(Z'Z'Z')_l \text{ } -N_a' \text{ } -n_q' \text{ } 5'$

(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 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, 흉강내(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 가출원 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, 이들 RNAi 듀플렉스 제제를 투여함으로써 타겟 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다.

### 배경 기술

[0003] RNA 간섭 또는 "RNAi"는, 이중-가닥 RNAi(dsRNA)가 유전자 발현을 차단할 수 있다는 관찰을 설명하기 위해 Fire와 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-후사일런싱(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 엔도뉴클레오리틱 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 활성화에 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;  $N_b$  및  $N_b'$ 는 각각 독립적으로, 변형 또는 비변형된 뉴클레오타이드 0개 내지 10개 또는 이들의 조합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 표시하며;  $n_p$  및  $n_q$ 는 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  $n_q$ 는 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 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'-O메틸, 티미딘(T), 2'-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Teo), 2'-O-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2'-O-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 간섭 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 GalNAc3)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 가지도록, 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 링(링) 변형일 수 있다. 본원에서, 용어 "링 변형"은 동일한 가닥의 분해 부위 또는 그 부근의 모티프로부터 분리된, 가닥의 또 다른 부위에서 발생한 모티프를 지칭한다. 링 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 상이할 수 있다. 2개 이상의 링 변형이 존재할 수 있다. 예를 들어, 2개의 링 변형이 존재하는 경우, 링 변형은 분해 부위 또는 그 부근에 존재하는 제1 모티프에 대해 듀플렉스 영역의 한쪽 말단에서 발생할 수 있거나, 또는 링 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 링 변형과 유사한 정렬로 된 링 변형을 하나 이상 포함할 수도 있다.

[0043] 일 구현예에서, dsRNA 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 두 가닥에 있는 링 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 링 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 링 변형을 포함하는 경우, 링 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 링 변형을 포함하는 경우, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은, 하나의 가닥의 링 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 O의 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. 변형은 RNA의 이중 가닥 영역에서만 발생할 수 있거나, 또는 RNA의 단일 가닥 영역에서만 발생할 수 있다. 예를 들어, 비-연결 O 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'-O-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'-O-메틸, 2'-O-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'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다.

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

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

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

[0054] 일 구현예에서,  $N_a$  및/또는  $N_b$ 는 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 "ABABABABAB...", "ABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAABAAAB...", "AAABBBAAABBB...", 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 "ABABABABAB...", "ABBAABBAABB...", "AABAABAABAAB...", "AAABAABAAAB...", "AAABBBAAABBB...", 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'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴을 처음에 포함하며, 안티센스 가닥 상의 2'-O-메틸 변형 및 2'-F 변형의 교대 모티프의 패턴에 대해 이동을 처음에 가지는데, 즉, 센스 가닥 상의 2'-O-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'-O-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<sub>a</sub>YYN<sub>b</sub>..."로서, "Y"는 3개의 연속적인 뉴클레오타이드 상의 3개의 동일한 변형의 모티프의 변형을 나타내며, "N<sub>a</sub>" 및 "N<sub>b</sub>"는 Y의 변형과 상이한 모티프 "YYY"의 옆에 있는 뉴클레오타이드의 변형을 나타내며, N<sub>a</sub> 및 N<sub>b</sub>는 동일하거나 또는 상이한 변형일 수 있다. 다르게는, N<sub>a</sub> 및/또는 N<sub>b</sub>는 땀 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 발생할 수 있으며; 또는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥은 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 뉴클레오타이드간 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 뉴클레오타이드간 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



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 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]  $5' \text{ } n_p\text{-}N_a\text{-(X X X)}_i\text{-}N_b\text{-Y Y Y}\text{-}N_b\text{-(Z Z Z)}_j\text{-}N_a\text{-}n_q \text{ } 3' \text{ (I)}$

[0097] 식에서,

[0098] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0099] p 및 q는 각각 독립적으로 0 내지 6이며;

[0100]  $N_a$ 는 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  $Y$ 는 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,  $i$ 는 1이고  $j$ 는 0이며, 또는  $i$ 는 0이고  $j$ 는 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 Z는 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  $l$ 은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;
- [0119]  $p$  및  $q$ 는 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,  $k$ 는 1이고  $l$ 은 0이며, 또는  $k$ 는 0이고  $l$ 은 1이며, 또는  $k$  및  $l$  둘다 1이다.
- [0129] 따라서, 안티센스 가닥은 하기 화학식으로 표시될 수 있다:
- [0130]  $5' \text{ } n_q' \text{ } -N_a' \text{ } -Z'Z'Z' \text{ } -N_b' \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_a' \text{ } -n_p' \text{ } 3' \quad (\text{IIa});$
- [0131]  $5' \text{ } n_q' \text{ } -N_a' \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_b' \text{ } -X'X'X' \text{ } -n_p' \text{ } 3' \quad (\text{IIb});$  또는
- [0132]  $5' \text{ } n_q' \text{ } -N_a' \text{ } -Z'Z'Z' \text{ } -N_b' \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_b' \text{ } -X'X'X' \text{ } -N_a' \text{ } -n_p' \text{ } 3' \quad (\text{IIc}).$
- [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'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 또는 2'-플루오로로 변형될 수 있다. 예를 들어, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드는 각각 독립적으로, 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로로 변형된다.  $X'$ ,  $Y'$ ,  $Z'$ ,  $X'$ ,  $Y'$  및  $Z'$ 는 각각 특히 2'-O-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 링 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'-O-메틸 변형을 표시한다. 안티센스 가닥은 부가적으로, 듀플렉스 영역의 반대쪽 말단에 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프를 쌍 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:  $5' \text{ } n_p \text{ } -N_a-(X \text{ } X \text{ } X)_i \text{ } -N_b \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_b \text{ } -(Z \text{ } Z \text{ } Z)_j \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$
- [0143] 안티센스:  $3' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -(X'X'X')_k \text{ } -N_b \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_b \text{ } -(Z'Z'Z')_l \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 5'$
- [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:  $5' \text{ } N_a \text{ } -(X \text{ } X \text{ } X)_i \text{ } -N_b \text{ } -Y \text{ } Y \text{ } Y \text{ } -N_b \text{ } -(Z \text{ } Z \text{ } Z)_j \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 3'$
- [0156] 안티센스:  $3' \text{ } n_p \text{ } -N_a \text{ } -(X'X'X')_k \text{ } -N_b \text{ } -Y'Y'Y' \text{ } -N_b \text{ } -(Z'Z'Z')_l \text{ } -N_a \text{ } -n_q \text{ } 5'$
- [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 l은 0이며; k는 0이고 l은 1이며; 또는 k 및 l은 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 Z는 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

문헌들로는, W02007/091269, 미국 특허 No. 7858769, W02010/141511, W02007/117686, W02009/014887 및 W02011/031520를 포함하며, 이들은 원용에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함되어 있다.

[0202]

하나 이상의 탄수화물 모이어티가 dsRNA 제제에 접합된 dsRNA 제제는 dsRNA 제제의 특성들 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 이용가능한 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 구성원 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 피로릴리딘, 피라졸리딘, 피라졸리디닐, 이미다졸리딘, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, [1,3]디옥솔란, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리딘, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 퀴놀살리딘, 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.

[0206]

### 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 분자의 분포, 타겟화 또는 수명을 변경한다. 바람직한 구현예에서, 리간드는 선별된 타겟, 예를 들어, 분자, 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 엔도솜분해 특성을 가질 수 있다. 엔도솜분해성 리간드는 엔도솜의 파쇄 및/또는 본 발명의 조성물 또는 이의 구성분의 세포의 엔도솜에서 세포질로의 수송을 촉진한다. 엔도솜분해성 리간드는 pH-의존성 막 활성화 및 융합형성을 나타내는 폴리음이온성 펩타이드 또는 펩티도미메틱일 수 있다. 일 구현예에서, 엔도솜분해성 리간드는 엔도솜의 pH에서 이의 활성화 형태를 취한다. "활성" 형태란, 엔도솜분해성 리간드가 엔도솜의 파쇄 및/또는 본 발명의 조성물 또는 이의 구성분의 세포의 엔도솜에서 세포질로의 수송을 촉진하는 형태이다. 예시적인 엔도솜분해성 리간드로는, GALA 펩타이드(Subbarao et al., Biochemistry, 1987, 26: 2964-2972), EALA 펩타이드(Vogel et al., J. Am. Chem. Soc., 1996, 118: 1581-1586), 및 이들의 유도체(Turk et al., Biochem. Biophys. Acta, 2002, 1559: 56-68)를 포함한다. 일 구현예에서, 엔도솜분해성 구성분은 pH 변화에 반응하여 전하의 변화 또는 양성자화를 수행할 화학적 기(예를 들어, 아미노산)를 포함한다. 엔도솜분해성 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 변형체; 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, 펩타이드, 폴리아민, 및 펩타이드 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, 사이클로덱스트린 또는 히알루론산); 또는 지질을 포함할 수 있다. 리간드는 또한, 제조합 또는 합성 분자, 예컨대 합성 중합체, 예를 들어, 합성 폴리아미노산, 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 앵타머(aptamer))일 수 있다. 폴리아미노산의 예로는, 폴리아미노산을 포함하며, 폴리로신(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, 폴리에틸렌이민, 폴리로신(PLL), 스페르민, 스페르미딘, 폴리아민, 슈도펩타이드-폴리아민, 펩티도미메틱 폴리아민, 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포피린, 폴리아민의 4차 염, 또는 알파 나선형 펩타이드를 포함한다.
- [0213] 리간드는 또한, 신장 세포와 같은 특정 유형의 세포에 결합하는, 타겟화 기, 예를 들어, 세포 또는 조직 타겟화제, 예를 들어, 렉틴, 당단백질, 지질 또는 단백질, 예를 들어, 항체를 포함할 수 있다. 타겟화기는 티로트로핀, 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 펩타이드, RGD 펩타이드 모방체 또는 앵타머일 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, 페나진, 디하이드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제 또는 킬레이트제(예를 들어, EDTA), 친유성 분자, 예를 들어, 콜레스테롤, 담즙산, 아다만탄 아세트산, 1-피렌 부티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 게라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르네올(borneol), 멘톨, 1,3-프로판디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스산, O3-(올레일)리토콜릭산, O3-(올레일)콜레닉산, 디메톡시트리틸, 또는 페녹사진) 및 펩타이드 접합체(예를 들어, 안테나페디아 펩타이드, Tat 펩타이드), 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, 아스피린, 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 펩타이드, 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 앵타머와 같은 비-펩티드성 화학종을 포함할 수도 있다. 리간드는 예를 들어, 리포폴리사라이드, 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(taxan), 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 사이토칼라신(cytochalasin), 노코다졸(nocodazole), 야플라키놀리드(japlakinolide), 라트룬쿨린 A(latrunculin A), 팔로이딘(phalloidin), 스윈홀라이드 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 신체로부터 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, 비오틴, 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 펩타이드이다. 제제가 펩타이드인 경우, 이는 펩티딜미메틱(peptidylmimetic), 인버토머(invertomer), 비-펩타이드 또는 슈도-펩타이드 결합 및 D-아미노산의 사용을 비롯하여 변형될 수 있다. 나선형 제제는 바람직하게는 알파-나선형 제제로서, 바람직하게는 친유성 및 소수성(lipophobic) 상을 가진다.
- [0224] 리간드는 펩타이드 또는 펩티도미메틱일 수 있다. 펩티도미메틱(본원에서 올리고펩티도미메틱으로도 지칭됨)은 천연 펩타이드와 유사한 한정된 3차원 구조로 폴딩될 수 있는 분자이다. 펩타이드 또는 펩티도미메틱 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. 펩타이드 또는 펩티도미메틱은 예를 들어, 세포 투과 펩타이드, 양이온성 펩타이드, 양친매성 펩타이드, 또는 소수성 펩타이드(예를 들어, 주로 Tyr, Trp 또는 Phe로 이루어짐)일 수 있다. 펩타이드 모이어티는 텐드리머 펩타이드, 속박된(constrained) 펩타이드 또는 가교된 펩타이드일 수 있다. 다른 대안에서, 펩타이드 모이어티는 소수성 막 전좌 서열(MTS)을 포함할 수 있다. 예시적인 소수성 MTS-함유 펩타이드는 아미노산 서열 AAVALLPAVLLALLAP을 가지는 RFGF이다. 소수성 MTS를 포함하는 RFGF 유사체(예를 들어, 아미노산 서열 AALLPVLLAAP)는 또한 타겟화 모이어티일 수 있다. 펩타이드 모이어티는 "전달" 펩타이드일 수 있으며, 이는 세포막을 가로질러 펩타이드, 올리고뉴클레오타이드, 및 단백질을 포함하는 거대 극성 분자를 가질 수 있다. 예를 들어, HIV Tat 단백질(GRKKRRQRRRPQ) 및 초파리 안테나페디아(Drosophila Antennapedia) 단백질(RQIKIWFQNRRMKWKK)의 서열은 전달 펩타이드로서 작용할 수 있는 것으로 확인되었다. 펩타이드 또는 펩티도미메틱은, 파지-디스플레이 라이브러리 또는 윈-비드-윈-화합물(OBOC) 조합 라이브러리로부터 동정되는 펩타이드와 같이, DNA의 랜덤 서열에 의해 코딩될 수 있다(Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991). 바람직하게는 혼입된 단량체 단위를 통해 iRNA 제제에 테더링된 펩타이드 또는 펩티도미메틱은, 아르기닌-글리신-아스파르트산(RGD)-펩타이드, 또는 RGD 모방체와 같은 세포 타겟화 펩타이드이다. 펩타이드 모이어티는 약 5개 아미노산 내지 약 40개 아미노산 길이의 범위일 수 있다. 펩타이드 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 펩타이드 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 펩타이드는 iRNA 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 펩타이드는 iRNA 제제를 신장에게 타겟화하는 것을 촉진할 것이다. RGD 펩타이드는 선형 또는 환형일 수 있으며, 특정 조직으로의 타겟화를 촉진하기 위해 글리코실화되거나 또는 메틸화되는 것과 같이 변형될 수 있다. 예를 들어, 글리코실화된 RGD 펩타이드는 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 증식 세포에 농화된 펩타이드가 사용될 수 있다. 예를 들어, RGD 함유 펩타이드 및 펩티도미메틱은 암세포, 특히 인테그린을 제시하는 세포를 타겟으로 할 수 있다. 따라서, 당업자는 RGD 펩타이드, RGD 함유 사이클릭 펩타이드, D-아미노산을 포함하는 RGD 펩타이드, 뿐만 아니라 합성 RGD 모방체를 사용할 수 있다. RGD 외에도, 당업자는 인테그린 리간드를 타겟화하는 기타 모이어티를 사용할 수 있다. 일반적으로, 이런 리간드는 증식 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 펩타이드"는 박테리아 세포 또는 진균류 세포와 같은 미생물 세포, 또는 인간 세포와 같은 포유류 세포와 같은 세포를 투과할 수 있는 펩타이드이다. 미생물 세포-투과성 펩타이드는 예를 들어,  $\alpha$ -나선형 선형 펩타이드(예를 들어, LL-37 또는 Ceropin P1), 이황화 결합-함유 펩타이드(예를 들어,  $\alpha$ -테펜신,  $\beta$ -테펜신 또는 박테네신(bactenecin)), 또는 지배(dominating) 아미노산을 단지 1개 또는 2개 함유하는 펩타이드(예를 들어, PR-39 또는 인돌리시딘(indolicidin))일 수 있다. 세포 투과 펩타이드는 또한, 핵 위치화 신호(NLS)를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 세포 투과 펩타이드는 또한, 핵 위치화 신호(NLS)를 포함할 수도 있다. 예를 들어, 세포 투과 펩타이드는 SV40 거대 T 항원의 NLS 및 HIV-1 gp41의 융합 펩타이드 도메인으로부터 유래되는 MPG와 같은 바이파타이트(bipartite) 양친매성 펩타이드일 수 있다(Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003).

[0226]

일 구현예에서, 타겟화 펩타이드는 양친매성  $\alpha$ -나선형 펩타이드일 수 있다. 예시적인 양친매성  $\alpha$ -나선형 펩타이드로는, 세크로핀(cecropin), 라이코톡신(lycotoxin), 파라다신(paradaxin), 부포린(bufoin), CPF, 봄비닌-유사(bombinin-like) 펩타이드(BLP), 카텔리시딘(cathelicidin), 세라토톡신(ceratotoxin), S. 클라바(S. clava) 펩타이드, 하그피쉬 장 항균 펩타이드(hagfish intestinal antimicrobial peptide)(HFIAP), 마가이닌(magainine), 브레비닌-2(brevinin-2), 데르마셉틴(dermaseptin), 멜리틴(melittin), 플레우로시딘(pleurocidin), H2A 펩타이드, 제노푸스(Xenopus) 펩타이드, 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 다리의 형성은 안정성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 리신, 아르기닌, 호모-아르기닌, 오르니틴 또는 히스티딘과 같은 양이온성 잔기는 음이온성 잔기인 글루타메이트 또는 아스파테이트와 염 다리를 형성할 수 있다.

[0227]

펩타이드 및 펩티도미메틱 리간드는, 자연적으로 존재하는 펩타이드 또는 변형된 펩타이드, 예를 들어, D 또는 L 펩타이드;  $\alpha$ ,  $\beta$ , 또는  $\gamma$  펩타이드; N-메틸 펩타이드; 아자펩타이드; 하나 이상의 아미드를 가지는 펩타이드, 즉, 하나 이상의 우레아, 티오우레아, 카르바메이트, 또는 설포닐 우레아 결합으로 치환된 연결을 가진 펩타이드; 또는 사이클릭 펩타이드를 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 앵타머이다. 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, 앵타머와 같은 핵산을 기재로 할 수 있다. 앵타머는 비변형될 수 있거나, 또는 본원에서 개시되는 변형의 조합을 가질 수 있다.

[0229]

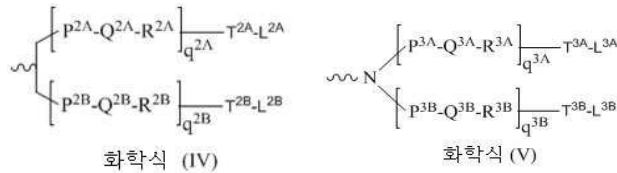
엔도솜 방출제로는, 이미다졸, 폴리이미다졸 또는 올리고이미다졸, PEI, 펩타이드, 융합형성 펩타이드, 폴리카르복실레이트, 폴리야양이온, 마스킹된(masked) 올리고 또는 폴리 양이온 또는 음이온, 아세탈, 폴리아세탈, 케탈/폴리케탈, 오르토에스테르, 마스킹 또는 비-마스킹된 양이온성 또는 음이온성 전하를 가진 중합체, 마스킹 또는 비-마스킹된 양이온성 또는 음이온성 전하를 가진 덴드리머를 포함한다.

- [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, 스펅고지질, 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 앵타머는 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, 엔도솜분해성 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" 다량체가 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-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>는 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 뉴클레오베이스, 당 모이어티, 또는 뉴클레오사이드간 결합에 접합될 수 있다. 퓨린 뉴클레오베이스 또는 이의 유도체와의 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 유도체와의 접합은 임의의 위치에서 발생할 수도 있다. 일부 구현예에서, 피리미딘 뉴클레오베이스의 2-위치, 5-위치, 및 6-위치는 접합 모이어티로 치환될 수 있다. 뉴클레오사이드의 당 모이어티와의 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, 포스포로디티오에이트, 포스포로아미데이트 등), 접합 모이어티는 인 원자, 또는 인 원자에 결합된 O, N, 또는 S 원자에 직접 부착될 수 있다. 아민-함유 또는 아마이드-함유 뉴클레오사이드간 결합(예를 들어, PNA)의 경우, 접합 모이어티는 아민 또는 아마이드의 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.

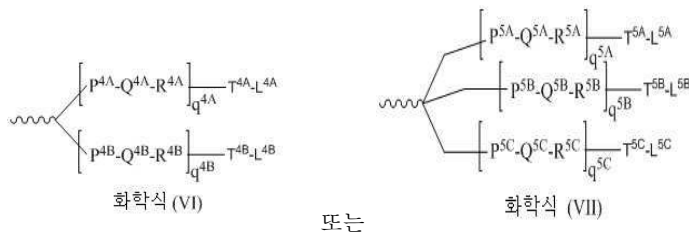


[0239] 리간드를 핵산에 접합시키는 링커로는 전술한 것들을 포함한다. 예를 들어, 리간드는, 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 하나 이상의 GalNAc (N-아세틸글루코사민) 유도체일 수 있다.

[0240] 일 구현예에서, 본 발명의 dsRNA는 2가 및 3가 분지형 링커에 접합되며 이로는 화학식 (IV) 내지 화학식 (VII)에 나타난 구조들을 포함하며:



[0241]



[0242]

또는

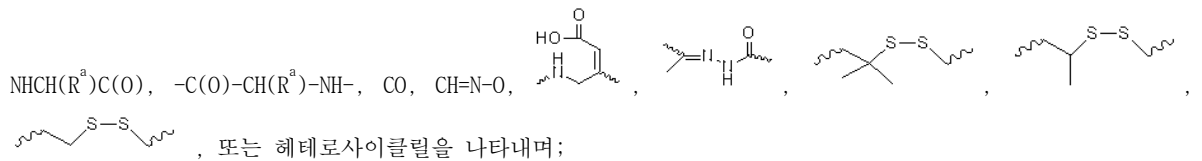
[0243] 식에서,

[0244]  $q^2A, q^2B, q^3A, q^3B, q^4A, q^4B, q^5A, q^5B$  및  $q^5C$ 는 각각 독립적으로 0 내지 20을 표시하며, 반복 단위는 동일하거나 또는 상이할 수 있으며;

[0245]  $P^2A, P^2B, P^3A, P^3B, P^4A, P^4B, P^5A, P^5B, P^5C, T^2A, T^2B, T^3A, T^3B, T^4A, T^4B, T^5A, T^5B, T^5C$ 는 각각 독립적으로 부재이거나, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH 또는 CH<sub>2</sub>O이며;

[0246]  $Q^2A, Q^2B, Q^3A, Q^3B, Q^4A, Q^4B, Q^5A, Q^5B, Q^5C$ 는 각각 독립적으로 부재이거나, 알킬렌, 치환된 알킬렌이며, 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, N(R<sup>N</sup>), C(R')=C(R''), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상에 의해 방해를 받거나 또는 종료될 수 있으며;

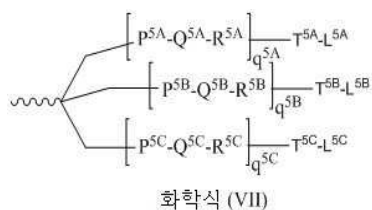
[0247]  $R^2A, R^2B, R^3A, R^3B, R^4A, R^4B, R^5A, R^5B, R^5C$ 는 각각 독립적으로 부재이거나, NH, O, S, CH<sub>2</sub>, C(O)O, C(O)NH,



[0248]  $L^2A, L^2B, L^3A, L^3B, L^4A, L^4B, L^5A, L^5B$  및  $L^5C$ 는 리간드를 나타내는데; 즉, 각각 독립적으로 단당류(예컨대 GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 다당류, 올리고당류, 또는 다당류이며; 및

[0249] R<sup>a</sup>는 H 또는 아미노산 측쇄이다.

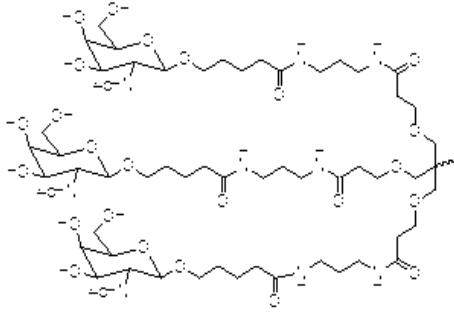
[0250] 3가 접합 GalNAc 유도체는 특히, 화학식 (VII)의 것과 같은 타겟 유전자의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제와 함께 사용하기에 유용하며:



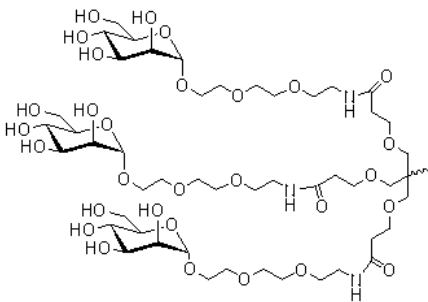
[0251]

[0252] 식에서, L<sup>5A</sup>, L<sup>5B</sup> 및 L<sup>5C</sup>는 단당류, 예컨대 GalNAc 유도체이다.

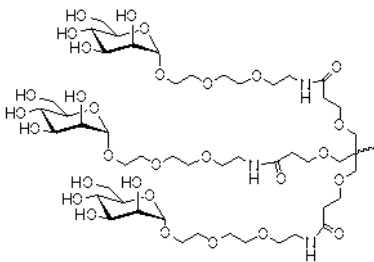
[0253] GalNAc 유도체를 접합시키는 적절한 2가 및 3가 분지형 링커의 예로는, 하기의 화합물을 포함하나, 이로 한정되지 않는다:



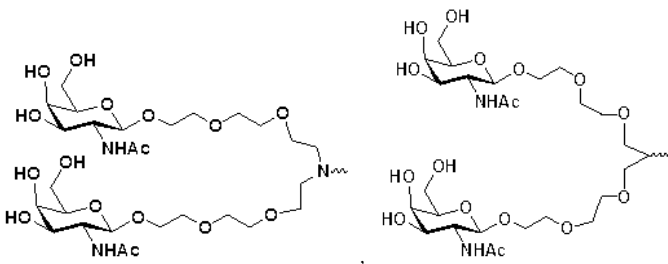
[0254]



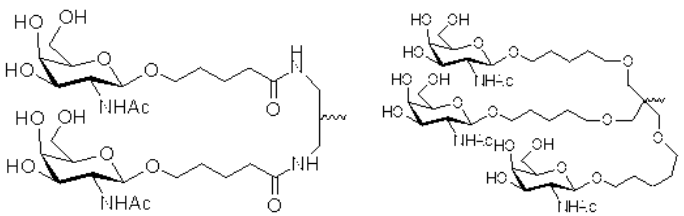
[0255]



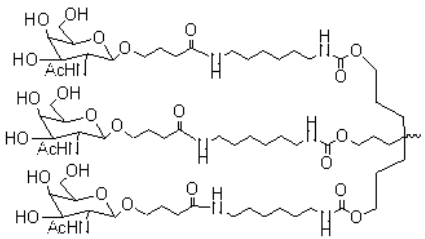
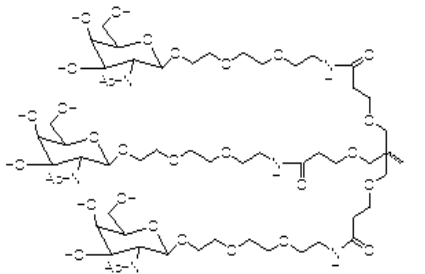
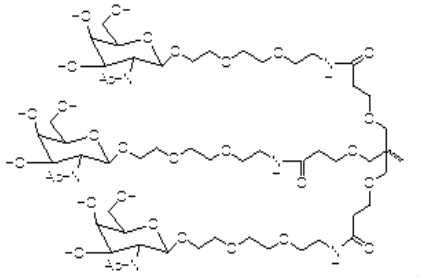
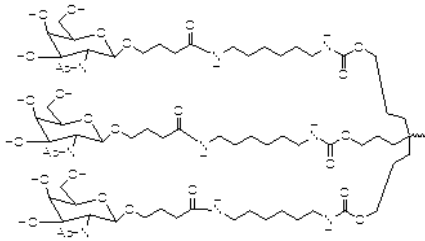
[0256]



[0257]



[0258]



# 정의

본원에서, 용어 "dsRNA", "siRNA" 및 "iRNA" 제제는 타겟 RNA, 예를 들어, mRNA, 예를 들어, 단백질을 코딩하는 유전자의 전사체의 사일런싱을 매개할 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.

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

본원에서, "특이적으로 혼성화할 수 있는" 및 "상보적인"은, 안정하고 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.

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 매개할 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 프로파질을 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, 페닐, 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, 사이클로헥틸, 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, 티오펜, 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 설펍사이드 또는 설펍을 형성하는, 산소 원자를 지칭한다.

[0275] 용어 "아실"은 알킬카르보닐, 사이클로알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로사이클릴카르보닐, 또는 헤테로아릴카르보닐 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, 알킬닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 알킬티오알킬, 아릴티오알킬, 알킬설폰닐, 알킬설폰닐알킬, 아릴설폰닐알킬, 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, 설펜산, 설폰, 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 연결 기는, 세포 외부에서는 충분히 안정하지만 타겟 세포 내로 들어가는 경우 분해되어, 링커가 함께 고정하고 있는 2개의 파트를 방출하는 기이다. 바람직한 구현예에서, 분해형 연결 기는 피험자의 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 연결 기는 분해 제제, 예를 들어, pH, 산화환원 퍼텐셜 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 연결 기를 분해할 수 있으며, 세포에 존재하는 예를 들어, 산화 또는 환원 효소 또는 머캡탄과 같은 환원제를 비롯하여 특정 기질에 선택되거나 또는 기질 특이성을 가지지 않는 산화환원 제제; 에스테라제; 엔도솜 또는 산성 환경을 만들 수 있는 제제, 예를 들어, pH가 5 이하로 되게 하는 제제; 일반 산으로서 작용함으로써 산 분해형 연결 기를 가수분해하거나 또는 분해할 수 있는 효소, (기질 특이성일 수 있는) 펩티다제, 및 포스포타제를 포함한다.

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

[0281] 링커는 특정 효소에 의해 분해될 수 있는 분해형 연결 기를 포함할 수 있다. 링커에 혼입되는 분해형 연결 기의 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, 폐 세포, 신피질 세포, 및 고환 세포를 포함한다.

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

[0283] 일반적으로, 후보물질 분해형 연결 기의 적합성은 분해성 제제(또는 조건)가 후보물질 연결 기를 분해하는 능력을 시험함으로써 평가될 수 있다. 혈액, 또는 기타 비-타겟 조직과 접촉한 경우의 분해에 대해 저항성을 나타내는 능력에 대해 후보물질 분해형 연결 기를 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 세포의 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)과 비교해 세포(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관 내 조건 하)에서 적어도 2, 4, 10 또는 100배 더 빠르게 분해된다.

[0284] 산화환원 분해형 연결 기

[0285] 분해형 연결 기의 일 클래스는 환원 또는 산화 시 분해되는 산화환원 분해형 연결 기이다. 환원에 의해 분해되는 연결 기의 일례는 디설파이드 연결기(-S-S-)이다. 후보물질인 분해형 연결기가 적절한 "환원 분해형 연결 기"이거나 또는 특정 iRNA 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 세포의 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 카이네틱스 분석법을 이용해 측정되며, 세포의 배지를 모방하도록 선택된 조건과 비교될 수 있다.

[0286]

포스페이트-기재의 분해형 연결기

[0287]

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,  $-O-P(O)(OR_k)-O-$ ,  $-O-P(S)(OR_k)-O-$ ,  $-O-P(S)(SR_k)-O-$ ,  $-S-P(O)(OR_k)-O-$ ,  $-O-P(O)(OR_k)-S-$ ,  $-S-P(O)(OR_k)-S-$ ,  $-O-P(S)(OR_k)-S-$ ,  $-S-P(S)(OR_k)-O-$ ,  $-O-P(O)(R_k)-O-$ ,  $-O-P(S)(R_k)-O-$ ,  $-S-P(O)(R_k)-O-$ ,  $-S-P(S)(R_k)-O-$ ,  $-S-P(O)(R_k)-S-$ ,  $-O-P(S)(R_k)-S-$ 이다. 바람직한 구현예는  $-O-P(O)(OH)-O-$ ,  $-O-P(S)(OH)-O-$ ,  $-O-P(S)(SH)-O-$ ,  $-S-P(O)(OH)-O-$ ,  $-O-P(O)(OH)-S-$ ,  $-S-P(O)(OH)-S-$ ,  $-O-P(S)(OH)-S-$ ,  $-S-P(S)(OH)-O-$ ,  $-O-P(O)(H)-O-$ ,  $-O-P(S)(H)-O-$ ,  $-S-P(O)(H)-O-$ ,  $-S-P(S)(H)-O-$ ,  $-S-P(O)(H)-S-$ ,  $-O-P(S)(H)-S-$ 이다. 바람직한 구현예는  $-O-P(O)(OH)-O-$ 이다. 이들 후보물질은 전술한 것들과 유사한 방법을 이용해 평가될 수 있다.

[0288]

산 분해형 연결 기

[0289]

산 분해형 연결 기는 산성 조건 하에 분해되는 연결 기이다. 바람직한 구현예에서, 산 분해형 연결 기는, 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, 엔도솜 및 리소솜과 같이 pH가 낮은 특정 세포소기관은 산 분해형 연결 기에 대해 분해 환경을 제공할 수 있다. 산 분해형 연결 기의 예로는, 하이드라존, 에스테르, 및 아미노산의 에스테르를 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 산 분해 기는 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.

[0290]

에스테르-기재의 연결 기

[0291]

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

[0292]

펩타이드-기재의 분해 기(peptide-based cleaving group)

[0293]

펩타이드-기재의 분해형 연결기(linking group)는 세포에서 펩티다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 분해된다. 펩타이드-기재의 분해형 연결기는 아미노산들 사이에 형성되어 올리고펩타이드(예를 들어, 디펩타이드, 트리펩타이드 등) 및 폴리펩타이드를 제공하는 펩타이드 결합이다. 펩타이드-기재의 분해 기는 아마이드기( $-C(O)NH-$ )를 포함하지 않는다. 아마이드기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알킬닐렌 간에 형성될 수 있다. 펩타이드 결합은 아미노산들 간에 형성되어 펩타이드 및 단백질을 제공하는 아마이드 결합의 특수한 유형이다. 펩타이드-기재의 분해 기는 일반적으로, 아미노산들 간에 형성되어 펩타이드 및 단백질을 제공하는 펩타이드 결합(즉, 아마이드 결합)으로 한정되며, 전체의 아마이드 작용기를 포함하지 않는다. 펩타이드-기재의 분해형 연결기는 화학식  $-NHCH(RA)C(O)NHCH(RB)C(O)-$ 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 당당류 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 당당류 단위로 이루어진 탄수화물 모이어티를 이의 일부로서 가지는 화합물이다. 대타겟인 탄수화물로는, 당(단당류, 이당류, 삼당류 및 약 4개 내지 9개의 당당류 단위를 포함하는 올리고당류), 및 전분, 글리코젠, 셀룰로스 및 다당류 검과 같은 다당류를 포함한다. 특정 당당류는 C5 이상의(바람직하게는 C5 내지 C8) 당을 포함하며; 이당류 및 삼당류는 당당류 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, 리포솜(특히, 수성상의 경우) 또는 입자(예를 들어, 마이크로입자가 결정질 조성물에 적절할 수 있음)와 같은 전달 비히클 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] 리포솜. 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 ssiRNA 화합물(예를 들어, 전구체, 예를 들어, ssiRNA 화합물로 공정될 수 있는 보다 큰 siRNA 화합물, 또는 siRNA 화합물, 예를 들어, 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssiRNA 화합물, 또는 이의 전구체를 코딩하는 DNA) 제제는 리포솜 또는 미셀과 같은 막 분자 조립에서 전달을 위해 제형될 수 있다. 본원에서, 용어 "리포솜"은 하나 이상의 이중층, 예를 들어, 하나의 이중층 또는 복수의 이중층에 배열된 양친매성 지질로 구성된 비히클을 지칭한다. 리포솜은 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. 리포솜은 활성 성분들을 작용 부위에 수송 및 전달하는 데 유용하다. 리포솜 막이 생물학적 막과 구조상 유사하기 때문에, 리포솜이 조직에 적용되는 경우, 리포솜의 이중층은 세포막의 이중층과 융합된다. 리포솜 및 세포의 병합이 진행됨에 따라, siRNA를 포함하는 내부의 수성 내용물은 siRNA가 타겟 RNA에 특이적으로 결합하여 RNAi를 매개할 수 있는 세포 내로 전달된다. 일부 경우에, 리포솜은 또한, 예를 들어, siRNA를 특정 유형의 세포로 지시하기 위해, 특이적으로 타겟화된다.
- [0308] siRNA를 포함하는 리포솜은 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 일 예에서, 리포솜의 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, 데옥시콜레이트 및 라우릴 사코신(lauroyl sarcosine)을 포함한다. 그 후, siRNA 제제는 지질 구성분을 포함하는 미셀에 첨가된다. 지질 상의 양이온성 기는 siRNA와 상호작용하고 siRNA 부근에서 축합되어, 리포솜을 형성한다. 축합 후, 세제는 예를 들어, 투석에 의해 제거되어, siRNA의 리포솜 제제가 수득된다.
- [0309] 필요한 경우, 축합을 돕는 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. 리포솜 형성은 또한, Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987; 미국 특허 제 4,897,355호; 미국 특허 제 5,171,678호; 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, 소니케이션 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). 이들 방법은 siRNA 제제를 리포솜에 포장하는 데에 쉽게 채택된다.

[0311] pH-감수성이거나 또는 음으로 하전된 리포솜들은 이들과 복합체를 이루기보다는 핵산 분자를 포획한다. 핵산 분자와 지질은 둘 다 유사하게 하전되기 때문에, 복합체 형성보다는 반발이 발생한다. 그렇지만, 일부 핵산 분자들은 이들 리포솜의 수성 내부에 포획된다. pH-감수성 리포솜이 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] 리포솜 조성물의 한 주요 유형은, 자연적으로 유래된 포스파티딜콜린 이외의 인지질을 포함한다. 중성 리포솜 조성물은 예를 들어, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포솜 조성물은 일반적으로, 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되며, 음이온성 융합형성(fusogenic) 리포솜들은 본질적으로 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE)으로부터 형성된다. 또 다른 유형의 리포솜 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 리포솜을 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 리포솜이 사용된다. 양이온성 리포솜은 세포막에 융합할 수 있다는 이점을 가진다. 비-양이온성 리포솜은 원형질막과 효율적으로 융합할 수 없다고 하더라도, 생체 내에서 대식세포에 의해 취해져서 siRNA를 대식 세포에 전달하는 데 사용될 수 있다.

[0315] 리포솜의 다른 이점으로는, 천연 인지질로부터 수득되는 리포솜이 생체적합성이며 생분해성이라는 점; 리포솜이 광범위한 물 및 지질 가용성 약물에 혼입될 수 있다는 점; 리포솜이 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). 리포솜 제형의 제조에서 중요하게 고려되어야 할 점은, 지질의 표면 전하, 비히클의 크기, 및 리포솜의 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 리포솜을 형성하는 데 사용될 수 있으며, 이는 조직 배양 세포의 세포막의 음으로 하전된 지질과 융합하여 siRNA를 전달할 수 있다(OTMA 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 제 4,897,355호 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 리포솜을 포함하는, 살아 있는 조직 배양 세포에 매우 음이온성인 핵산을 전달하는데 효과적인 제제이다. 양으로 하전된 리포솜이 충분히 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 카르복시스테르민을 비롯하여 다양한 모이어티에 접합된 것들을 포함하며, 5-카르복시스테르민글리신 디옥타올레일아미드 ("DOGS")(Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) 및 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 5-카르복시스테르민-아미드("DPPEs")(예를 들어, 미국 특허 제5,171,678호 참조)와 같은 화합물을 포함한다.

[0319] 또 다른 양이온성 지질 접합으로는, DOPE와 조합하여 리포솜으로 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 리포솜은 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. 올리고뉴클레오타이드의 전달에 적절한 기타 양이온성 지질은 WO 98/39359 및 WO 96/37194에 기술되어 있다.

[0320] 리포솜 제형은 특히, 국소 투여에 적절하며, 리포솜은 다른 제형들을 능가하는 이점들을 몇몇 제시한다. 이런 이점들로는, 투여 약물의 높은 전신 흡수와 관련된 부작용의 감소, 목적하는 타겟에서의 투여 약물의 축적 증가, 및 siRNA를 피부에 투여하는 능력을 포함한다. 일부 시행들에서, 리포솜은 siRNA를 상피 세포에 전달하는데 사용되며, 또한 피부와 같은 진피 조직에의 siRNA의 침투를 증대시키기 위해서도 사용된다. 예를 들어, 리포솜은 국소 적용될 수 있다. 리포솜으로서 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 리포솜 시스템은 또한, 비-이온성 계면활성제 및 콜레스테롤을 포함하는 특정 시스템에서, 약물을 피부에 전달하는 유용성을 측정하기 위해 시험되었다. 노바솜(Novasome) I(글리세릴 디라우레이트/콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르) 및 노바솜 II(글리세릴 디스테아레이트/ 콜레스테롤/폴리옥시에틸렌-10-스테아릴 에테르)를 포함하는 비-이온성 리포솜 제형은 마우스 피부의 진피에 약물을 전달하는 데 사용되었다. siRNA를 포함하는 이런 제형은 피부학적 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0322] siRNA를 포함하는 리포솜은 매우 변형적으로 제조될 수 있다. 이런 변형성(deformability)은 리포솜이, 리포솜의 평균 반경보다 작은 기공을 통해 침투될 수 있게 한다. 예를 들어, 트랜스페로솜(transfersome)은 변형성 리포솜의 일 유형이다. 트랜스페로솜은 표면 에지(surface edge) 활성화제, 통상 계면활성제를 표준 리포솜 조성물에 첨가함으로써 제조될 수 있다. siRNA를 포함하는 트랜스페로솜은 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 트랜스페로솜은, (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 가출원 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 (마이크로에멀전을 포함한) 에멀전 및 리포솜(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 에멀전으로서 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, 에컨대 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르, 및 에톡실화된 에스테르를 포함한다. 비이온성 알카놀아미드 및 에테르, 에컨대 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, 에컨대 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 에멀전에서의 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 ssiRNA 화합물(예를 들어, 전구체, 예를 들어, ssiRNA 화합물로 가공될 수 있는 거대 siRNA 화합물, 또는 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssiRNA 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, 모노올레에이트, 모노라우레이트, 보라지 오일(borage oil), 달맞이꽃유, 덴틀, 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, 데옥시콜레이트, 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 등장성 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 혼돈 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 ssiRNA 화합물(예를 들어, 전구체, 예를 들어, ssiRNA 화합물로 가공될 수 있는 거대 siRNA 화합물, 또는 이중-가닥 siRNA 화합물, 또는 ssiRNA 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 이들 기술의 조합을 비롯한 기타 방법들에 의해 생성될 수도 있다.

#### [0338] 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 현탁액), 정제, 예를 들어, 협착, 설하, 및 전신 흡수를 타겟으로 하는 것들, 볼루스(bolus), 분말, 과립, 허 적용용 페이스트(paste); (2) 비경구 투여, 예를 들어, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여, 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액, 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, 페서리(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 충전제, 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 비히클을 의미한다. 각각의 캐리어는 제형의 다른 성분들과 융화성이며 환자에게 상해를 입히지 않는 점에서 "허용가능해야" 한다. 약학적으로 허용가능한 캐리어로서 작용할 수 있는 물질들의 일부 예로는, (1) 락토스, 포도당 및 수크로스 및 같은 당; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; (3) 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 및 이



의 유도제; (4) 분말화된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 마그네슘 스테이트(state), 소듐 라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 윤활제; (8) 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 면실유, 홍화유, 세삼 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) 링거액; (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 용화성 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, 리포솜, 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 생체활용성 있게 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, 킬레이트제, 예를 들어, EDTA(예를 들어,  $Mg^{2+}$  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 현탁액을 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 현탁함으로써 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 벡터에 삽입되어 유전자 치료 벡터로서 사용될 수 있다. 유전자 치료 벡터는 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 벡터의 약학적 제제는 허용가능한 희석제에 유전자 치료 벡터를 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 전사단위를 포함할 수 있다. 주형이 전사되는 경우, dsRNA 제제가 생성되어, 유전자 사일런싱을 매개하는 siRNA 제제 분자로 가공된다.

- [0352] 전달 경로
- [0353] iRNA를 포함하는 조성물은 다양한 경로로 피험자에게 전달될 수 있다. 예시적인 경로로는, 정맥내, 피하, 국소, 직장, 항문, 질, 코, 폐, 눈을 포함한다.
- [0354] 본 발명의 iRNA 분자는 투여에 적절한 약학적 조성물에 혼입될 수 있다. 이런 조성물은 전형적으로, siRNA 화학 중 하나 이상 및 약학적으로 허용가능한 캐리어를 포함한다. 본원에서, 용어 "약학적으로 허용가능한 캐리어"는, 약학적 투여와 용화성인 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장성제 및 흡수 지연제 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 비용화성인 점을 제외하고는, 조성물에서 이의 사용이 고려된다. 보충적 활성 화합물이 또한 이 조성물에 혼입될 수 있다.
- [0355] 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.
- [0356] 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 벌룬 카테터(balloon catheter)를 iRNA로 코팅하고 DNA를 기계적으로 도입함으로써 타겟화될 수 있다.
- [0357] 투약량
- [0358] 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 10<sup>16</sup> 카피(cpy)), 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.
- [0359] 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.
- [0360] 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.
- [0361] 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.
- [0362] 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  $\mu$ g 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 모니터링할 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 축진이 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, 볼루스 또는 분산형 투입), 피내, 복강내, 근육내, 척추강내, 뇌실내(intraventricular), 두개내, 피하, 경정맥, 협측, 설하, 내시경적, 직장, 경구, 질, 국소, 폐, 비내, 요도 또는 안내 투여될 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.

#### [0368] 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, 헵시덴(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, 계류중인 특허 출원 및 공개 특허의 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℃, 5% CO<sub>2</sub>에서, 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  $\mu$ l + 리포펙타민 RNAiMax 0.2 $\mu$ l (Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를, 96-웰 플레이트의 웰 당 siRNA 듀플렉스 5  $\mu$ l에 첨가하고, 실온에서 15분간 인큐베이션함으로써 수행하였다. 그 후, Hep3B 세포를 약  $2 \times 10^4$  개로 포함하는, 무-항생제 완전 성장 배지 80  $\mu$ l를 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.

[0376] DYNABEADS mRNA 분리 키트(Invitrogen, part #: 610-12)를 사용한 총 RNA 분리:

[0377] 세포를 파쇄/결합 완충액 150  $\mu$ l에서 수집 및 파쇄한 다음, Eppendorf Thermomixer를 사용해 850 rpm에서 5분간 혼합하였다(혼합 속도는 공정 전기간 동안 동일하였음). 자기 비드 10  $\mu$ l 및 파쇄/결합 완충액 혼합물 80  $\mu$ l를 둥근 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  $\mu$ l 세정 완충액 A로 2회 세정하고 1분간 혼합하였다. 비드를 다시 포착하고, 상층액을 제거하였다. 그 후, 비드를 150  $\mu$ l 세정 완충액 B로 세정하고, 포착하고, 상층액을 제거하였다. 그런 다음, 비드를 150  $\mu$ l 용출 완충액으로 다시 세정하고, 포착하고, 상층액을 제거하였다. 비드가 건조되도록 2분간 방치하였다. 건조 후, 용출 완충액 50  $\mu$ l를 첨가하고, 70℃에서 5분간 혼합하였다. 비드를 자석에서 5분간 포착하였다. 상층액 40  $\mu$ l를 제거하고, 또 다른 96웰 플레이트에 첨가하였다.

[0378] ABI 고통량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystem, Foster City, CA, Cat #4368813)를 사용한 cDNA 합성

[0379] 반응 당 1  $\mu$ l 10X 완충액, 0.4  $\mu$ l 25X dNTPs, 1  $\mu$ l 랜덤 프라이머, 0.5  $\mu$ l 역전사효소, 0.5  $\mu$ l RNase 억제제 및 1.6  $\mu$ l H<sub>2</sub>O의 마스터 믹스(master mix)를 5  $\mu$ l의 총 RNA에 첨가하였다. Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 유전자 증폭기(thermal cycler)(Hercules, CA)를 25℃ 10 min, 37℃ 120 min, 85℃ 5 sec, 4℃ 유지로 이루어진 단계들을 통해 사용함으로써 cDNA를 생성하였다.

[0380] 실시간 PCR

[0381] 384웰 플레이트(Roche cat # 04887301001)의 웰 당 0.5  $\mu$ l GAPDH TaqMan 프로브(Applied Biosystem Cat #4326317E (인간) Cat # 4308313 (설치류)), 0.5  $\mu$ l ANGPTL TaqMan 프로브(Applied Biosystem cat # HS00174914 \_m1 (인간) cat # Rn00562124\_m1 (래트)) 및 5  $\mu$ l Lightcycler 480 프로브 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 포함하는 마스터 믹스에 cDNA 2  $\mu$ l를 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  $\Delta\Delta C_t$  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 형질감염 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.

[0384] **실시에 2. RNA 합성 및 듀플렉스 어닐링**

[0385] **1. 올리고뉴클레오타이드 합성:**



[0386]

모든 올리고뉴클레오타이드들은 AKTAoligopilot 합성장치 또는 ABI 394 합성장치에서 합성하였다. 다르게 명시되지 않는 한, 시판중인 제어 기공 유리 고체 기관(dT-CPG, 500Å, Prime Synthesis) 및 RNA 포스포라미다이트를 표준 보호기, 5'-O-디메톡시트리틸 N6-벤조일-2'-t-부틸디메틸실릴-아데노신-3'-O-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 5'-O-디메톡시트리틸-N4-아세틸-2'-t-부틸디메틸실릴-시티딘-3'-O-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 5'-O-디메톡시트리틸-N2--이소부틸-2'-t-부틸디메틸실릴-구아노신-3'-O-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트, 및 5'-O-디메톡시트리틸-2'-t-부틸디메틸실릴-우리딘-3'-O-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸포스포라미다이트(Pierce Nucleic Acids Technologies)와 함께 올리고뉴클레오타이드 합성에 사용하였다. 2'-F 포스포라미다이트, 5'-O-디메톡시트리틸-N4-아세틸-2'-플루오로-시티딘-3'-O-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸-포스포라미다이트 및 5'-O-디메톡시트리틸-2'-플루오로-우리딘-3'-O-N,N'-디이소프로필-2-시아노에틸-포스포라미다이트를 구입하였다(Promega). 모든 포스포라미다이트는, 10% THF/AN(Cv/v)에서 0.2 M 농도로 사용한 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN)에서 0.2 M의 농도로 사용하였다. 커플링/재순환 시간은 16분으로 사용하였다. 활성화제는 5-에틸 티오테트라졸(0.75 M, American International Chemicals)이었으며, PO-산화의 경우 요오드/물/피리딘을 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 숙시네이트 링커를 통해 고체 지지체에 결합시키거나, 또는 표준 포스포화 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)<sub>3</sub> 중합체 지지체는 38.6 μmol/g의 로딩량으로 하우스에서 제조하였다. 만노스(Man)<sub>3</sub> 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 CH<sub>3</sub>CN 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/아세토니트릴/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 황 전달 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℃에서 6.5시간 동안 에탄올계 암모니아의 혼합물[암모니아: 에탄올 (3:1)] 80 mL을 이용해 염기와 인산기를 동시에 탈보호하였다. 이 병을 얼음에서 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-맵(roto-vap)에 의해 약 30 ml로 줄였다. 그런 다음, 혼합물을 건조 얼음에서 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℃에서 90분간 가열하여, 2' 위치에서 tert-부틸디메틸실릴(TBDMS)기를 제거하였다. 그런 다음, 반응은 20 mM 아세트산나트륨 50 ml로 켄칭하고, pH는 6.5로 조정된 다음, 정제할 때까지 냉동고에



보관하였다.

#### 4. 분석

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

#### 5. HPLC 정제

리간드가 접합된 올리고뉴클레오타이드는 역상 제조 HPLC에 의해 정제하였다. 비-접합된 올리고뉴클레오타이드는 하우스에서 포장된 TSK 젤 컬럼 상에서의 음이온-교환 HPLC에 의해 정제하였다. 완충액은 10% CH<sub>3</sub>CN 중 20 mM 인산나트륨(pH 8.5)(완충액 A) 및 10% CH<sub>3</sub>CN, 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 희석시켜 150  $\mu$ l로 만든 다음, CGE 및 LC/MS 분석용 특수 바이알에 파이펫팅하였다. 화합물은 최종적으로 LC-ESMS 및 CGE로 분석하였다.

#### 6. siRNA 제조

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.

표 2는 ANGPTL3 변형된 듀플렉스이다.

표 2

ANGPTL3 변형 뉴클레오타이드

뉴클레오타이드 ID	S ID	센스 가닥(S)	AS ID	안티센스 가닥(AS)	잔여 mRNA의 % siRNA 농도		
					1 nM	0.1 nM	IC50 (nM)
D1000	S1000	AfuGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuUfcCfasu	AS1000	AfuGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.1	0.47
D1001	S1001	AfsuGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1001	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.10	0.49
D1002	S1002	AfuGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1002	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.04	0.10	0.46
D1003	S1003	AfuGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1003	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.12	0.56
D1004	S1004	aUGuaACccAGagUAuuCcasu	AS1004	aUfgAAuaCUcuUGguUAcuUsgsa	0.07	0.13	0.44
D1005	S1005	AfuGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1005	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.11	0.53
D1006	S1006	AfuGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1006	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.16	0.55
D1007	S1007	AfuGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1007	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.14	0.48
D1008	S1008	auguaacccaadGadAudAcdGasu	AS1008	aUfsgGfaAfuAfcUfcUfgUfuAfcAfusGfsa	0.07	0.11	0.33
D1009	S1009	UfgGfgAfauUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1009	uCUuugGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.03	0.14	0.56
D1010	S1010	UfgGfgauUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1010	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.03	0.14	0.65
D1011	S1011	aUfgfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1011	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.10	0.55
D1012	S1012	UfgGfgAfauUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1012	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.13	0.54
D1013	S1013	auguaacccaadGadAudAcdGasu	AS1013	aUfsgGfaAfuAfcUfcUfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.19	0.49
D1014	S1014	AfuGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1014	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.04	0.16	0.59
D1015	S1015	AfuguAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuUfcCcdAsu	AS1015	dAUdGgaAdTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.07	0.15	0.51
D1016	S1016	auGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1016	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.14	0.64
D1017	S1017	UfgGfgAfauUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1017	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.09	0.41	0.74
D1018	S1018	AfuguAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1018	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.14	0.61
D1019	S1019	AfuGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1019	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.02	0.2	0.7
D1020	S1020	AfsuGfuAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1020	asUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.04	0.16	0.67
D1021	S1021	aUfguAfaCfaCfaAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1021	aUfsgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.24	0.64

[0401]

D1022	S1022	dTdgGgdAdTuudCdAugdTdAacdCdAagsdA	AS1022	uCdTugdgdTuaadCdAugAdAdAacdCdCcasdTsc	0.08	0.27	0.64	0.0161
D1023	S1023	AfsuGfuAfaCfaAfAfaGfaGfuAfuuccFcasUf	AS1023	aUfgsGfaFAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfuusGfsa	0.03	0.19	0.63	0.0163
D1024	S1024	UfgGfgAfUfuCfaUfUfguaAfcCfaAfgsAf	AS1024	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.05	0.25	0.69	0.0164
D1025	S1025	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaFAfAfcCfaAfgsAf	AS1025	uCUuUfgGfuuaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.18	0.75	0.0166
D1026	S1026	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1026	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.19	0.66	0.0178
D1027	S1027	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaAfcAfgsAf	AS1027	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.19	0.69	0.018
D1028	S1028	AdTgudAdAccdAdAgadGdTaudTdCcasdT	AS1028	adTgagdadAdTacdTdCudGGuudAdCausdGsa	0.15	0.29	0.72	0.018
D1029	S1029	AdTgTdAdACadACadAGdAGdTAdTudCCdAsU	AS1029	dAUdGGdAAdTAdCUdUdTGdGUdTAdCAdTsGsdA	0.1	0.27	0.61	0.018
D1030	S1030	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1030	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.21	0.64	0.0187
D1031	S1031	AfuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuAfuuccAfsu	AS1031	AFUGGfAFAfuAfcUfcUfcUfcUfuGfGfuAfaCfausGfsa	0.06	0.15	0.62	0.019
D1032	S1032	AfsuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuAfuuccFcasUf	AS1032	asUfgGfaFAfuAfcUfcuuGfgUfsuAfcAfuusGfsa	0.09	0.34	0.78	0.021
D1033	S1033	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaaCfaAfgsAf	AS1033	uCUuUfgGfuUfacaUfgAfaAfuCfcCfasUfsc	0.06	0.26	0.57	0.0212
D1034	S1034	AfuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1034	aUfgGfaAfaAfcUfcUfuGfguuAfaCfausGfsa	0.11	0.39	0.82	0.0216
D1035	S1035	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1035	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.16	0.56	0.0222
D1036	S1036	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1036	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.06	0.31	0.78	0.0234
D1037	S1037	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1037	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.03	0.14	0.62	0.0235
D1038	S1038	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1038	uCUuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.09	0.39	0.78	0.0239
D1039	S1039	AfuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuAfuuccFcasUf	AS1039	aUfgGfaFAfuAfcUfcuuGfgUfuAfaCfausGfsa	0.03	0.14	0.59	0.025
D1040	S1040	AfuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuAfuUfccasUf	AS1040	aUfgGfaAfaAfcUfcuuGfgUfuAfaCfausGfsa	0.03	0.13	0.56	0.025
D1041	S1041	AfsuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuAfuuccFcasUf	AS1041	asUfgGfaFAfuAfcUfcuuGfgUfuAfaCfausGfsa	0.06	0.27	0.79	0.0252
D1042	S1042	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1042	uCUuUfgGfuuaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.05	0.27	0.67	0.0259
D1043	S1043	AfuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuauUfcCfasUf	AS1043	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfaCfausGfsa	0.02	0.16	0.63	0.027
D1044	S1044	AfsuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuAfuuccFcasUf	AS1044	asUfgGfaFAfuAfcUfcuuGfgsUfsuAfaCfausGfsa	0.06	0.30	0.81	0.0271
D1045	S1045	aUfguAfaCfaCfaAfaGfaGfuauUfcCfasUf	AS1045	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfguuAfaCfaUfsgsa	0.12	0.29	0.8	0.028
D1046	S1046	AfuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1046	aUfgGfaAfaAfcUfcuuGfgUfuAfaCfausGfsa	0.03	0.15	0.59	0.030
D1047	S1047	UfgGfgAfUfuCfaUfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1047	uCUuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfuuccFcasUfsc	0.08	0.44	0.83	0.0324
D1048	S1048	AfuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1048	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfaCfausGfsa	0.07	0.23	0.67	0.036
D1049	S1049	AfuGfuAfaCfaCfaAfaGfaGfuAfuuccAfsu	AS1049	AFUGGfAFAfuAfcUfcUfcUfcUfuGfGfuAfaCfausGfsa	0.08	0.23	0.73	0.037

D1050	S1050	UfgGfAfuuCfaUfgUfAfcAfAfAfsAf	AS1050	UfgGfAfuuCfaUfgUfAfcAfAfAfsAf	AS1050	uUfgGfUfUfAfcUfAfcAfAfAfcAfUsc	0.06	0.29	0.78	0.0372
D1051	S1051	AfUgUfAfcAaagagUfUfcfAfsUf	AS1051	AfUgUfAfcAaagagUfUfcfAfsUf	AS1051	aUfgGfAfuUdAcDfcdUdgGdUfAfcAfUsgsa	0.12	0.41	0.86	0.040
D1052	S1052	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1052	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1052	alUfgGfAfuAfcUfUfcUfUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.1	0.22	0.72	0.042
D1053	S1053	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1053	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1053	dAUdGGdAfuAfcUfUfcUfgGfUfUfAfcAfUsgsa	0.09	0.31	0.69	0.044
D1054	S1054	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1054	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1054	adTdgGfAfuAdAcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.1	0.45	0.75	0.047
D1055	S1055	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1055	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1055	dAUdGGdAadTfUfcUfUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.12	0.26	0.7	0.049
D1056	S1056	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1056	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1056	aUfgGfAfuAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.08	0.24	0.65	0.050
D1057	S1057	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1057	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1057	alUfgGfAfuAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.14	0.42	0.62	0.051
D1058	S1058	AfUgUfAfcAaagagUfUfcfAfsUf	AS1058	AfUgUfAfcAaagagUfUfcfAfsUf	AS1058	aUfgGfAfuUdAcDfcdUdgGdUfAfcAfUsgsa	0.12	0.36	0.86	0.053
D1059	S1059	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1059	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1059	dAUdGGdAadTfUfcUfUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.09	0.27	0.7	0.054
D1060	S1060	adTgUdAdAcCdAdAgadTadUcdCsdUf	AS1060	adTgUdAdAcCdAdAgadTadUcdCsdUf	AS1060	adTdgGdAadTcdCdtCduudGduudAcadTsgsa	0.11	0.37	0.66	0.056
D1061	S1061	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1061	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1061	adTdgGfAfuAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.1	0.31	0.77	0.059
D1062	S1062	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1062	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1062	alUfgGfAfuAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.1	0.27	0.65	0.059
D1063	S1063	adTgUdAdAcCdAdAgadTadUcdCsdUf	AS1063	adTgUdAdAcCdAdAgadTadUcdCsdUf	AS1063	dAdTgGdAduadCdtCduudGduudAcadTsgsa	0.12	0.44	0.82	0.064
D1064	S1064	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1064	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1064	adTdgGfAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.12	0.32	0.83	0.064
D1065	S1065	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1065	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1065	dAUdGGdAadTfUfcUfUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.13	0.34	0.72	0.066
D1066	S1066	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1066	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1066	adTdgGfAadTfUfcUfUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.11	0.33	0.72	0.067
D1067	S1067	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1067	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1067	alUfgGfAfuAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.11	0.37	0.62	0.070
D1068	S1068	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1068	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1068	dAUdGGdAduadCdtCduudGduudAcadTsgsa	0.16	0.33	0.64	0.072
D1069	S1069	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1069	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1069	alUfgGfAfuAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.14	0.43	0.73	0.074
D1070	S1070	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1070	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1070	uUfgGfAfuAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.08	0.42	0.94	0.075
D1071	S1071	UfgGfAfuuCfaUfgUfAfcAfAfAfsAf	AS1071	UfgGfAfuuCfaUfgUfAfcAfAfAfsAf	AS1071	uUfUfgGfUfUfAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsc	0.14	0.28	0.83	0.0797
D1072	S1072	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1072	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1072	alUfgGfAfuAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.05	0.26	0.8	0.082
D1073	S1073	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1073	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1073	alUfgGfAadTadAcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.12	0.41	0.73	0.083
D1074	S1074	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1074	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1074	alUfgGfAfuAfcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.14	0.44	0.75	0.086
D1075	S1075	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1075	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1075	alUfgGfAadTadAcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.1	0.41	0.72	0.088
D1076	S1076	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1076	AfUgUfAfcAfAfGfGfAdTudUcdAsu	AS1076	alUfgGfAadTadAcUfUfcUfgUfUfAfcAfUsgsa	0.15	0.45	0.86	0.088

[0403]

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



[0404]

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

[illegible]

[illegible]

[0407]

D1185	S1185	auGfuAfaCfaGfaGfuAfuuccasu	AS1185	auUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.16	0.52	0.72
D1186	S1186	auguaaccaagaGfuAfuUfcCfasUf	AS1186	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.2	0.53	0.74
D1187	S1187	AfuGfuAfaCfaaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1187	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.34	0.66	0.85
D1188	S1188	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1188	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.61	0.98	1.02
D1189	S1189	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuuccasu	AS1189	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.3	0.73	0.85
D1190	S1190	auguaaccaagaguauuccasu	AS1190	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.28	0.69	0.78
D1191	S1191	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1191	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.33	0.88	0.64
D1192	S1192	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1192	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.31	0.64	0.83
D1193	S1193	AfuGfuAfaCfaaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1193	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.64	0.82	0.92
D1194	S1194	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuauuccasu	AS1194	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.21	0.62	0.77
D1195	S1195	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1195	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.17	0.7	0.95
D1196	S1196	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1196	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.19	0.71	0.65
D1197	S1197	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1197	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.64	0.82	0.93
D1198	S1198	auguaCfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1198	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.19	0.65	0.72
D1199	S1199	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1199	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.15	0.52	0.64
D1200	S1200	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1200	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.48	0.74	0.92
D1201	S1201	auguaCfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1201	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.17	0.71	0.77
D1202	S1202	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1202	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.43	0.69	0.85
D1203	S1203	auguaaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1203	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.14	0.61	0.76
D1204	S1204	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1204	adTdGGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.16	0.56	0.89
D1205	S1205	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1205	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.13	0.57	0.9
D1206	S1206	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1206	adTdGdGdAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.29	0.73	0.89
D1207	S1207	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1207	adTdGGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.16	0.56	0.78
D1208	S1208	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1208	aUfgGdGdAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.22	0.67	0.89
D1209	S1209	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1209	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.14	0.55	0.78
D1210	S1210	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1210	aUfgGdGdAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.14	0.5	0.84
D1211	S1211	AfuGfuAfaCfaAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1211	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfuGfsa	0.14	0.59	0.72

[0408]

D1212	S1212	auguaaccaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1212	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugdgudTadCadTsgsa	0.21	0.74	0.77
D1213	S1213	AfuGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCcdAsUf	AS1213	adTdgGdAAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.15	0.53	0.91
D1214	S1214	aUfgUfaAfCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1214	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.12	0.71	0.87
D1215	S1215	AfuGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCcdCasUf	AS1215	aUfdGdGdAdAAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.18	0.67	0.97
D1216	S1216	AfuGfuAfAcCaagaguAfuUfcCfasUf	AS1216	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.36	0.87	1.07
D1217	S1217	AfuGfuAfAcCaagaguAfuUfcCfasUf	AS1217	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.37	0.73	1.03
D1218	S1218	AfuGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1218	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.23	0.42	0.84
D1219	S1219	AfuGfuAfAcCaagaguAfuUfcCfasUf	AS1219	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.43	0.71	1.03
D1220	S1220	AfuGfuAfAcCaagaguAfuUfcCfasUf	AS1220	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.37	0.63	0.99
D1221	S1221	AfuGfuAfAcCaagaguAfuUfcCfasUf	AS1221	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.29	0.84	0.88
D1222	S1222	AfuGfuAfAcCaagaguAfuUfcCfasUf	AS1222	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.31	0.8	0.99
D1223	S1223	auGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1223	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.09	0.52	0.82
D1224	S1224	AfuGfuAfAcCaagaguAfuUfcCfasUf	AS1224	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.22	0.79	1
D1225	S1225	auGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1225	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.31	0.76	0.84
D1226	S1226	AfuGfuAfAcCaagaguAfuUfcCfasUf	AS1226	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.26	0.64	0.87
D1227	S1227	augUfaacCfaagAfguaUfuCcfAfsu	AS1227	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.33	0.79	0.81
D1228	S1228	AfuGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1228	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.464	0.932	0.978
D1229	S1229	AfuGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1229	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.453	1.047	1.178
D1230	S1230	AfuGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1230	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.831	0.967	1.151
D1231	S1231	auGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1231	AfuGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.09	0.5	1.07
D1232	S1232	AfuGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1232	AfuGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.11	0.54	1.1
D1233	S1233	AfuGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1233	AfuGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.19	0.61	0.74
D1234	S1234	aUfgUfaAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1234	AfuGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.22	0.61	0.98
D1235	S1235	aUfgUfaAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1235	AfuGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.27	0.69	0.92
D1236	S1236	AfuGfuAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1236	AfuGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.54	1.08	0.8
D1237	S1237	augUfaAfAcCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1237	AfuGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.29	0.61	0.79
D1238	S1238	AfuGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	AS1238	AfuGfaAfuAfcUfcUfugGfuAfuAfcAfuGfsa	0.31	0.6	0.88



D1239	S1239	AfuGfuAfaCfaCfaGfaGfaUfuCfCfasUf	AS1239	dAUdGgAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.2	0.67	0.85	
D1240	S1240	AfuGfuAfaCfaCfaGfaGfaUfuCfCfasUf	AS1240	dAUdGgAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.23	0.58	0.68	
D1241	S1241	AfuGfuAfaCfaCfaGfaGfaUfuCfCfasUf	AS1241	dAUdGgAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.25	0.65	0.78	
D1242	S1242	AfuGfuAfaCfaCfaGfaGfaUfuCfCfasUf	AS1242	dAUdGgAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.18	0.64	0.84	
D1243	S1243	AfuGfuAfaCfaCfaGfaGfaUfuCfCfasUf	AS1243	dAUdGgAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.19	0.72	0.87	
D1244	S1244	AfuGfuAfaCfaCfaGfaGfaUfuCfCfasUf	AS1244	dAUdGgAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.55	0.8	
D1245	S1245	AfuGfuAfaCfaCfaGfaGfaUfuCfCfasUf	AS1245	dAUdGgAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.22	0.51	0.9	
D1246	S1246	AfuGfuAfaCfaCfaGfaGfaUfuCfCfasUf	AS1246	dAUdGgAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.27	0.78	0.66	
D1247	S1247	AfuGfuAfaCfaCfaGfaGfaUfuCfCfasUf	AS1247	dAUdGgAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.57	0.97	
D1248	S1248	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1248	dTUDAdAgdAGfcAfAGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.09	0.36	0.0047
D1249	S1249	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1249	UfUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.10	0.47	0.005
D1250	S1250	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1250	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.55	0.005
D1251	S1251	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1251	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.49	0.006
D1252	S1252	cAGUGuucuuGcucuAuaAdTdT	AS1252	UuAuAGAGcAAGAcACUCUGdTdT				0.006
D1253	S1253	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1253	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.05	0.12	0.43	0.006
D1254	S1254	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1254	UfUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.39	0.006
D1255	S1255	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1255	UfUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.17	0.48	0.007
D1256	S1256	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1256	UfUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.14	0.40	0.007
D1257	S1257	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1257	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.12	0.40	0.007
D1258	S1258	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1258	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.13	0.41	0.007
D1259	S1259	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1259	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.05	0.11	0.35	0.008
D1260	S1260	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1260	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.12	0.40	0.008
D1261	S1261	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1261	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.42	0.008
D1262	S1262	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1262	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.37	0.008
D1263	S1263	cAGUGuucuuGcucuAuaAdTdT	AS1263	UuAuAGAGcAAGAcACUCUGdTdT				0.008
D1264	S1264	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1264	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.12	0.50	0.008
D1265	S1265	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfaUfasa	AS1265	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.12	0.13	0.48	0.009

[0410]

D1266	S1266	AfacaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1266	uUfaUaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.51	0.009
D1267	S1267	AfacaAfugUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1267	dTudAudAgdaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.48	0.0088
D1268	S1268	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1268	uUfaUfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.05	0.09	0.35	0.009
D1269	S1269	cAGuGuucuuGcucuAuaAdTdT	AS1269	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT				0.009
D1270	S1270	aaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1270	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.49	0.009
D1271	S1271	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1271	uUfaUfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.10	0.36	0.009
D1272	S1272	cAGuGuucuuGcucuAuaAdTdT	AS1272	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT				0.009
D1273	S1273	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1273	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.51	0.009
D1274	S1274	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1274	uUfaUfaGfaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.12	0.46	0.010
D1275	S1275	cAGuGuucuuGcucuAuaAdTdT	AS1275	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT				0.010
D1276	S1276	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1276	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.47	0.010
D1277	S1277	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1277	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.50	0.010
D1278	S1278	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1278	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.43	0.010
D1279	S1279	cAGuGuucuuGcucuAuaAdTdT	AS1279	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT				0.010
D1280	S1280	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1280	UfUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.45	0.010
D1281	S1281	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1281	UfUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.18	0.46	0.011
D1282	S1282	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1282	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.55	0.011
D1283	S1283	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1283	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.12	0.45	0.011
D1284	S1284	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1284	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.48	0.011
D1285	S1285	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1285	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.11	0.40	0.011
D1286	S1286	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1286	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.16	0.47	0.011
D1287	S1287	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1287	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.19	0.46	0.012
D1288	S1288	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1288	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.17	0.46	0.012
D1289	S1289	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1289	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.05	0.09	0.31	0.012
D1290	S1290	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1290	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.16	0.49	0.013
D1291	S1291	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1291	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.11	0.32	0.013
D1292	S1292	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaUfasAf	AS1292	uUfaUfagaGfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.44	0.013

D1293	S1293	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1293	UfuUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.16	0.39	0.013
D1294	S1294	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1294	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.18	0.41	0.014
D1295	S1295	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1295	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.18	0.47	0.014
D1296	S1296	adAdCagdTdauuGcdTugeCdTcuAdTasa	AS1296	dtTdTaudAdGagCdAdGagdAdAcadCdTgdtTsdu	0.12	0.21	0.68	0.0146
D1297	S1297	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1297	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.06	0.15	0.50	0.016
D1298	S1298	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1298	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.08	0.17	0.50	0.016
D1299	S1299	AfaCfaGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1299	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.16	0.50	0.018
D1300	S1300	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1300	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.06	0.12	0.43	0.020
D1301	S1301	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1301	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.17	0.45	0.021
D1302	S1302	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1302	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.49	0.021
D1303	S1303	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1303	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.24	0.51	0.022
D1304	S1304	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1304	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.09	0.27	0.47	0.033
D1305	S1305	aadCdAgudGdTuCdTdgCdTcdCuAdTdAsa	AS1305	uotTdAdAgadGdCaadGdAdCdAdTdTsusu	0.19	0.36	0.86	0.045
D1306	S1306	AfaCfaGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1306	dTUaUaUdAGdGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.08	0.22	0.61	
D1307	S1307	AfaCfaGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1307	dTUaUaUdAGdGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.13	0.39	0.84	
D1308	S1308	AfaCfaGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1308	dTUaUaUdAGdGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.09	0.13	0.48	
D1309	S1309	AfaCfaGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1309	dTUaUaUdAGdGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.13	0.58	
D1310	S1310	AfaCfaGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1310	dTUaUaUdAGdGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.55	
D1311	S1311	AfaCfaGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1311	dTdTdAdTaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.10	0.30	0.66	
D1312	S1312	AfaCfaGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1312	dTUaUaUdAGdGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.09	0.13	0.48	
D1313	S1313	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1313	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.14	0.38	0.74	
D1314	S1314	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1314	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.19	0.54	
D1315	S1315	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1315	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.55	
D1316	S1316	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1316	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.16	0.53	
D1317	S1317	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1317	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.07	0.16	0.55	
D1318	S1318	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1318	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.10	0.32	0.61	
D1319	S1319	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1319	ufluUfaGfaGfaCfaGfaAfaCfaUfgUfusUfsu	0.08	0.16	0.53	

[0412]

D1320	S1320	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1320	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.08	0.16	0.61
D1321	S1321	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1321	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.58
D1322	S1322	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1322	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.15	0.49	0.84
D1323	S1323	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1323	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.07	0.20	0.62
D1324	S1324	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1324	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.25	0.78
D1325	S1325	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1325	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.18	0.80
D1326	S1326	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1326	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.21	0.66
D1327	S1327	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1327	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.10	0.31	0.70
D1328	S1328	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1328	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.55
D1329	S1329	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1329	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.19	0.71
D1330	S1330	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1330	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.27	0.76
D1331	S1331	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1331	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.21	0.65
D1332	S1332	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1332	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.17	0.53
D1333	S1333	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1333	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.25	0.73
D1334	S1334	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1334	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.18	0.54
D1335	S1335	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1335	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.14	0.38	0.57
D1336	S1336	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1336	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.16	0.50	0.96
D1337	S1337	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1337	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.19	0.54
D1338	S1338	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1338	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.20	0.69
D1339	S1339	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1339	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.16	0.55
D1340	S1340	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1340	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.17	0.57
D1341	S1341	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1341	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.08	0.22	0.63
D1342	S1342	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1342	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.21	0.56	0.86
D1343	S1343	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1343	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.14	0.37	0.73
D1344	S1344	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1344	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.20	0.66
D1345	S1345	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1345	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.12	0.34	0.73
D1346	S1346	AfaCfaGfuGfuUfcUfgUgcUfcUfaUfasAf	AS1346	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.16	0.42	0.90

[0413]

D1347	S1347	AfaCfaGfuGfuUfUfcUfUgCfUfcUfaUfasAf	AS1347	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaaAfcUfgUfusUfsUf	0.17	0.43	0.85
D1348	S1348	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1348	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaAfcUfgUfusUfsUf	0.08	0.21	0.58
D1349	S1349	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1349	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaaAfcUfgUfusUfsUf	0.21	0.39	0.88
D1350	S1350	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1350	uUfaUfaGfaGfaaGfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.06	0.13	0.52
D1351	S1351	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1351	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaAfcUfgUfusUfsUf	0.08	0.21	0.58
D1352	S1352	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1352	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaAfcUfgUfusUfsUf	0.18	0.49	0.84
D1353	S1353	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1353	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaaAfcUfgUfusUfsUf	0.11	0.25	0.68
D1354	S1354	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1354	uUfaUfaGfaGfaaGfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.07	0.15	0.52
D1355	S1355	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1355	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaAfcUfgUfusUfsUf	0.10	0.26	0.63
D1356	S1356	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1356	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaaAfcUfgUfusUfsUf	0.16	0.33	0.79
D1357	S1357	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1357	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaAfcUfgUfusUfsUf	0.09	0.19	0.51
D1358	S1358	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1358	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaaAfcUfgUfusUfsUf	0.22	0.48	0.71
D1359	S1359	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1359	uUfaUfaGfaGfaaGfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.10	0.17	0.61
D1360	S1360	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1360	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaaAfcUfgUfusUfsUf	0.14	0.40	0.87
D1361	S1361	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1361	uUfaUfaGfaGfaaGfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.07	0.14	0.52
D1362	S1362	aacCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1362	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaAfcUfgUfusUfsUf	0.10	0.28	0.81
D1363	S1363	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1363	uUfaaGfaGfaAfaGfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.06	0.16	0.68
D1364	S1364	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1364	uuuUfaGfaGfaAfaGfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.09	0.26	0.67
D1365	S1365	aacCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1365	uUfaUfaGfaGfaAfaGfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.20	0.59	0.95
D1366	S1366	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1366	uUfaUfaGfaGfaaGfaAfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.06	0.13	0.53
D1367	S1367	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1367	uUfaUfaGfaGfaaGfaAfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.08	0.16	0.53
D1368	S1368	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1368	uUfaaGfaGfaAfaGfaAfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.07	0.15	0.54
D1369	S1369	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1369	uuuUfaGfaGfaAfaGfaAfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.23	0.56	0.89
D1370	S1370	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1370	uUfaUfaGfaGfaaGfaAfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.06	0.12	0.55
D1371	S1371	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1371	uUfaUfaGfaGfaaGfaAfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.07	0.18	0.58
D1372	S1372	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1372	uUfaaGfaGfaAfaGfaAfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.06	0.15	0.56
D1373	S1373	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1373	uuuUfaGfaGfaAfaGfaAfaAfaAfcUfgUfusUfsUf	0.21	0.51	0.89



[0414]

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

D1401	S1401	AfaCfaAfuGfuUfcUfudGdCdAdCUfaUfaAf	AS1401	uUfaUfaGdAdGdCfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.67	0.83	0.85
D1402	S1402	aacCfaGfuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1402	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.18	0.47	0.80
D1403	S1403	AfaCfaAfuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1403	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.73	0.89	0.77
D1404	S1404	aacAguGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1404	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.12	0.39	0.79
D1405	S1405	AaCaGuguUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1405	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.12	0.37	0.77
D1406	S1406	AfaCfaAfuGfuUfcUfudGdCdAdCUfaUfaAf	AS1406	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.59	0.93	0.89
D1407	S1407	aACagUGuuCUgCUcuUfaAfa	AS1407	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.09	0.16	0.55
D1408	S1408	AfaCfaAfuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1408	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.22	0.64	0.86
D1409	S1409	aacAGuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1409	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.13	0.31	0.76
D1410	S1410	AfaCfaAfuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1410	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.77	0.94	0.93
D1411	S1411	aacAguGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1411	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.23	0.53	1.04
D1412	S1412	aacAGuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1412	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.30	0.64	0.90
D1413	S1413	AfaCfaAfuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1413	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.09	0.19	0.63
D1414	S1414	AfaCfaAfuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1414	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.11	0.28	0.66
D1415	S1415	AfaCfaAfuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1415	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.06	0.13	0.53
D1416	S1416	aacAGuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1416	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.20	0.53	0.99
D1417	S1417	AfaCfaAfuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1417	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.07	0.17	0.53
D1418	S1418	aACfagUfugUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1418	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.08	0.20	0.70
D1419	S1419	AfaCfaAfuGfuUfcUfugCfuaUfaAfa	AS1419	uUfaUfaGfaGfaGfaGfaAfcAfcUfusUfsu	0.08	0.20	0.70

실시에 3: TTR siRNA 상에 다양한 화학적 변형이 발생한 경우의 시험관 내 사일런스 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  $\mu$ l에 Opti-MEM 5  $\mu$ l를 웰 당 Opti-MEM 10  $\mu$ l + 리포펙타민 RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA, cat # 13778-150) 0.5  $\mu$ l와 함께 첨가하고, 실온에서 15분 내지 20분간 인큐베이션함으로써 수행한다. 인큐베이션한 다음, 12,000개 내지 15,000개의 Hep3B 세포가 든, 무-항생제 완전 성장 배지 100  $\mu$ l를 각 웰에 첨가한다. 세포를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 24시간 동안 인큐베이션한 다음, 파쇄하고, 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	뉴클레오타이드(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'-O-메틸아데노신
c	2'-O-메틸시티딘
g	2'-O-메틸구아노신
u	2'-O-메틸우리딘
dT	2'-데옥시티미딘
s	포스포로티오에이트 결합

[0418]

[0419]

표 3은 ANGPTL3 변형된 듀플렉스이다.

표 3

ANGPTL3 변형 듀플렉스					AS 서열	RNAimax, Hep3b		
듀플렉스 ID	세스 ID	SS 서열	AS ID	AS 서열		10nM	0.1nM	0.025nM
D2000	S2000	UfcAfcAfaUfuAfaGfcUfcCfcUfcUfuUf	A2000	aAfaGfaAfgGfaGfcuAfaUfuGfuGfasA'fc		0.036	0.274	0.233
D2001	S2001	UfuAfuUfgUfuCfcUfcUfcUfaGfuUfaUfuUf	A2001	aAfaUfaAfcUfaGfagAfaCfaAfuAfasA'fsa		0.044	0.278	0.247
D2002	S2002	GfcUfaUfgUfuAfcGfcAfcUfgUfaAfaAf	A2002	uUfuUfaCfaUfcGfcuAfaCfaUfaGfcsA'fsa		0.062	0.474	0.449
D2003	S2003	GfgAfcAfuGfgUfcUfuAfaAfgAfcUfuUf	A2003	aAfaGfcUfuUfuAfaGagaCfaAfuGfuCfcsC'fsa		0.303	1.042	0.912
D2004	S2004	CfaAfaAfaCfcUfaAfcAfaAfuUfuGfaUf	A2004	aUfaAfaAfuAfuGfuagaAfgUfuUfuUfgsA'fsa		0.102	0.623	0.499
D2005	S2005	AfcCfaGfuGfaAfaUfcAfaAfgAfaAf	A2005	uUfcUfuCfuUfuGfaauUfcAfcUfgGfuaUfsu		0.124	0.901	0.756
D2006	S2006	CfaCfaAfuUfaAfcGfcUfcUfcUfuUfuUf	A2006	aAfaAfgAfaGfgAfgcuUfaAfuUfgUfgsA'fsa		0.069	0.269	0.244
D2007	S2007	CfuAfuGfuUfaGfaGfcUfcUfcUfuAfaAf	A2007	uUfuUfuAfcAfuCfugcuUfaAfcAfuAfgsC'fsa		0.052	0.622	0.589
D2008	S2008	UfaAfaCfaUfaUfuUfgAfuCfaGfcUfuUf	A2008	aAfgAfcUfgAfuCfaaaUfaUfgUfuGfasGfsu		0.133	0.798	0.785
D2009	S2009	AfaCfuGfaGfaAfcAfaCfaAfcAfuAfuUf	A2009	uAfaUfuGfuAfgUfcUfcUfcAfgUfusC'fc		0.097	0.671	0.528
D2010	S2010	AfaAfaUfaAfaGfcUfcCfuUfcUfuUfuUf	A2010	aAfaAfaGfaAfgGfagcUfuAfaUfuGfusG'fsa		0.145	0.308	0.293
D2011	S2011	CfuCfaAfgAfgCfaAfaAfaUfaAfaGfaUf	A2011	aUfcUfuGfaUfuUfuggCfuCfuGfgAfgsA'fsu		0.122	0.882	0.938
D2012	S2012	CfgAfuGfuAfaAfaAfuUfuUfgAfcCfaAf	A2012	uUfgGfcUfaAfaAfaUfuUfuAfcAfuCfgsU'fc		0.102	0.843	0.733
D2013	S2013	GfuCfuUfaAfaGfaCfuUfuGfuCfcAfuAf	A2013	uAfuGfgAfaAfaAfgcuUfuUfaAfgAfcscC'fsa		1.133	1.105	1.022
D2014	S2014	CfaAfaAfuAfuUfgGfaUfaAfgUfcUfuUf	A2014	aAfaGfaCfuGfaUfaaAfuAfuGfuUfgsA'fsg		0.077	0.413	0.450
D2015	S2015	AfcUfgAfgAfaGfaAfcUfaCfaUfaUfaAf	A2015	uUfaUfaUfgUfaGfuucUfuCfuCfaGfusU'fsc		0.055	0.293	0.364
D2016	S2016	CfcAfgAfgCfaAfaAfaUfaAfgaUfuUf	A2016	aAfaUfcUfuGfaUfuuuGfgCfuCfuGfgsA'fsg		0.080	0.650	0.499
D2017	S2017	GfaUfgUfaAfaAfaAfuUfuAfgCfaAfaUf	A2017	aUfuGfgCfuAfaAfaUfuUfaCfaUfcsG'fsu		0.076	0.605	0.579
D2018	S2018	UfuUfaAfaAfgAfcUfuUfgUfcCfaUfaAf	A2018	uUfaUfgGfaCfaAfaGcuUfuUfaAfaGfasC'fc		1.326	1.098	0.927
D2019	S2019	AfaCfaUfaUfuUfgGfaUfaCfaGfuCfuUfuUf	A2019	aAfaAfgAfcUfgAfuAfaUfaUfgUfusG'fsa		0.047	0.560	0.477
D2020	S2020	CfuGfaGfaAfgAfaCfuAfaAfuAfaAfaAf	A2020	uUfuAfuAfuAfuAfuuuCfuUfcUfaAfgsU'fsu		0.066	0.690	0.681
D2021	S2021	AfaUfaAfaGfcUfcCfuUfcUfuUfuUfaUf	A2021	aUfaAfaAfaAfggaGfcUfuAfaUfusG'fsu		0.041	0.611	0.251
D2022	S2022	AfaAfuCfaAfgAfuUfuUfgUfcUfaUfuUf	A2022	uAfaCfaUfaGfaAfaaCfuUfgAfuUfusU'fsg		0.053	0.555	0.516
D2023	S2023	UfuCfaGfuUfgGfgAfaAfuGfgUfcUfuAf	A2023	uAfaGfaCfaAfuGfuuccCfaAfcUfgAfasG'fsg		0.779	1.045	0.963

[0420]

[0421]

D2024	S2024	GfgGfcCfaAfaUfUfAfaUfAfaUfAfaUfUf	A2024	aAfuAfuGfuCfuAfuuaUfUfgGfcCfcscUfsu	1.487	0.949	0.883
D2025	S2025	AfcAfuAfuUfUfGfAfuUfcUfgUfcUfuUfuUf	A2025	aAfaAfaGfaCfuGfaucAfaAfaUfuGfusUfsg	0.043	0.432	0.477
D2026	S2026	AfgAfaCfuAfcAfuAfuAfaAfcUfaCfaAf	A2026	uUfgUfaGfuUfuAfuuaufuAfgUfuCfusUfsc	0.324	1.042	0.905
D2027	S2027	AfuUfaAfgCfuCfcUfuCfuUfuUfuAfuUf	A2027	aAfuAfaAfaAfaAfgAfgCfuUfaAfuUfsg	0.042	0.283	0.224
D2028	S2028	AfgAfuUfuGfuUfaUfUfgUfuAfgAfcGfaUf	A2028	aUfgGfuCfuAfaCfaCfaGfaAfaAfuCfusUfsg	0.349	0.936	0.896
D2029	S2029	UfcAfgUfuGfgGfaCfaUfgGfuCfuUfaAf	A2029	uUfaAfgAfcCfaUfgucCfaCfaCfuGfcCfcscUfsu	0.914	0.907	0.944
D2030	S2030	GfgCfcAfaUfuUfaAfaUfaGfaCfaUfaUf	A2030	aAfaUfaUfgUfaAfuuaAfuUfuGfgCfcscUfsu	0.047	0.353	0.326
D2031	S2031	CfaUfaUfuUfgAfuUfcGfaGfuCfuUfuUfuAf	A2031	uAfaAfaAfaAfcUfgauCfaAfaUfaUfgUfsu	0.110	0.867	0.842
D2032	S2032	UfaCfaUfaUfaAfaAfcUfaAfaGfuCfaAf	A2032	uUfgAfcUfuGfuAfguuUfaUfaUfgUfasGfsu	0.200	0.699	0.656
D2033	S2033	UfuUfuAfuUfgUfuUfcUfcUfaGfuUfaUf	A2033	aUfaAfcUfaGfaGfgaaCfaAfaAfaAfaAfsAfsu	0.050	0.218	0.192
D2034	S2034	UfuGfcUfaUfgUfuAfaAfgAfcGfaUfgUfaAf	A2034	uUfaCfaUfcGfuCfuuaCfaUfaGfaAfaAfsAfsu	0.096	0.792	0.640
D2035	S2035	CfaGfuUfgGfgAfcAfaUfgUfcUfuAfaAf	A2035	uUfuAfaGfaCfcAfuugCfcCfaAfcUfgsAfsa	0.127	0.936	0.890
D2036	S2036	AfaAfuUfaAfuGfaCfaUfaUfuUfcAfaAf	A2036	uUfuGfaAfaUfaUfgucAfuUfaAfuUfusGfsg	0.061	0.683	0.668
D2037	S2037	GfaUfaAfgUfcUfuUfuUfuUfaUfgAfuCfuAf	A2037	uAfgAfuCfaUfaAfaaaGfaCfuGfaUfcsAfsa	0.157	1.010	0.723
D2038	S2038	AfcAfuAfuAfaAfcUfaCfaAfgUfaCfaAf	A2038	uUfuGfaCfuUfgUfgauUfuAfuUfgUfusAfsu	0.047	0.532	0.525
D2039	S2039	UfuUfaUfuGfuUfcUfcUfuAfgUfuUfuUf	A2039	aAfuAfaCfuAfgAfggaAfaAfaAfaAfsAfsa	0.031	0.505	0.238
D2040	S2040	UfgCfuAfuGfuUfaAfgfaCfaAfuGfuAfaAf	A2040	uUfuAfaCfuCfuUfcuaAfaAfaAfgCfasAfsa	0.056	0.484	0.408
D2041	S2041	GfgGfaCfaUfgGfuUfcUfuAfaAfaGfaCfuUf	A2041	aAfgUfcUfuUfaAfgacCfaUfgUfcCfcAfsa	0.570	0.999	0.994
D2042	S2042	UfgAfaCfuAfuUfuUfcAfaAfaCfuCfaAf	A2042	uUfgAfgUfuUfuUfgaaAfuAfuUfcUfasUfsu	0.065	0.870	0.728
D2043	S2043	AfuCfaGfuCfuUfuUfuUfuUfaUfgAfuUfcUfaUf	A2043	aUfaGfaUfaCfuAfaaaAfgAfcUfgAfuUfcsAfsa	0.048	0.362	0.282
D2044	S2044	CfaUfaUfaAfaCfuUfaAfaAfaGfuCfaAfaAf	A2044	uUfuUfgAfcUfuGfuagUfuUfaUfaUfgsUfsa	0.314	0.904	0.937
D2045	S2045	CfuUfgAfaCfuCfaAfaCfuCfaAfaCfuUf	A2045	aAfgUfuUfuGfaGfuugAfgUfuCfaAfgsUfsg	0.060	0.295	0.251
D2046	S2046	CfuAfcUfciaAfaCfaAfaAfaAfgUfgAfaAf	A2046	uUfuCfaCfuUfuUfuugUfgAfaCfuAfgsAfsa	0.052	0.570	0.599
D2047	S2047	AfaGfaGfaCfaCfuAfaCfaCfuUfaCfuUfaAf	A2047	uUfaAfgUfaAfgUfuagUfuGfcUfcUfusCfsu	0.028	0.369	0.381
D2048	S2048	AfaAfaCfaGfaUfaAfaUfaAfgCfaUfaAfaAf	A2048	uUfuGfaUfgCfuAfuuaUfcUfuCfuUfusUfsu	0.039	0.227	0.204
D2049	S2049	GfcAfuAfgUfaCfaAfaAfaAfaAfaGfaAfaUf	A2049	aUfuUfcUfuUfaAfuuuGfaCfuAfuGfcsUfsg	0.032	0.437	0.422
D2050	S2050	AfuAfaAfaAfcUfaCfaAfgUfaAfaAfaAf	A2050	uUfuUfuGfaCfuUfguaGfuUfuAfuAfuGfsu	0.297	0.946	0.850

[0422]

D2051	S2051	GfaCfUcAfaCfUfCfaAfaAfcUfUfGfaAf	A2051	uUfCfaGfuUfuUfGagUfuGfagGfuUfcsAfsa	0.179	0.929	0.884
D2052	S2052	UfaCfuUfcAfaCfaAfaAfaGfuGfaAfaUf	A2052	aUfuUfcAfcUfuUfuUgUfuGfaAfGfUfcsAfsa	0.091	0.536	0.524
D2053	S2053	AfgAfgCfaAfcUfAfaUfCfaAfcUfuAfaUf	A2053	aUfuAfaGfuUfGfaGfuuaGfuUfGfCfuUfcsUfsc	0.086	0.611	0.621
D2054	S2054	GfaUfaAfaUfGfAfaUfCfaAfaGfAfcUfuUf	A2054	aAfgGfuCfuUfuGfagCfuAfuUfaUfcsUfsu	0.058	0.676	0.591
D2055	S2055	CfaUfaGfuCfaAfaUfaAfaAfaGfaAfaUf	A2055	uAfuUfuCfuUfuUfaUfauUfagUfCfuAfaUfcsUfsu	0.048	0.630	0.674
D2056	S2056	UfaUfaAfaCfuAfaCfaAfaGfuCfaAfaAfaUf	A2056	aUfuUfuUfGfAfcUfuUfagUfuAfuUfcsUfsc	0.072	0.534	0.459
D2057	S2057	AfaCfuCfaAfcUfCfaAfaCfuUfGfaAfaUf	A2057	uUfuCfaAfaGfuUfGfaGfuUfGfUfcsUfsa	0.161	0.864	0.775
D2058	S2058	AfcUfuCfaAfaCfaAfaAfaGfuAfaAfaUf	A2058	uAfuUfuCfaCfuUfuUuuGfuUfGfAfaGfUfcsUfsc	0.198	0.969	0.865
D2059	S2059	GfaGfcAfaCfuAfaCfuAfaCfuUfaAfaUf	A2059	aAfuUfaAfgUfuAfuUuuAfgUfuGfUfcsUfsc	0.031	0.253	0.210
D2060	S2060	AfaCfaAfaCfaGfAfaUfUfCfaAfaAfaUf	A2060	uAfuUfuGfAfaCfuAfuGfUfGfUfcsUfsa	0.035	0.561	0.569
D2061	S2061	AfgUfCfaAfaAfaAfaGfaAfaUfaGfaAf	A2061	uUfCfaUfuUfuUfuUuuAfuUfuGfAfaCfuAfsu	0.057	0.668	0.386
D2062	S2062	AfgUfCfaAfaAfaUfGfaAfaGfUfGfaAfaUf	A2062	uUfuAfcCfuCfuUfcauUfuUfuGfAfaUfsc	0.720	1.017	0.924
D2063	S2063	CfuUfGfaAfaGfCfuUfCfuAfaGfaAfaUf	A2063	uUfCfuCfuAfaGfagGfUfuCfaAfaGfUfsc	0.324	1.020	0.963
D2064	S2064	CfuUfCfaAfaAfaAfaGfuGfaAfaUfaUf	A2064	aUfaUfuUfCfaAfuUuuUfGfuGfaAfaGfUfsc	0.048	0.549	0.531
D2065	S2065	CfaAfcUfaAfcUfaAfaCfuUfaUfaUfCfaAf	A2065	uUfGfaAfaUfaAfaGfuuaGfuUfaGfuUfcsUfsc	0.046	0.739	0.649
D2066	S2066	AfcCfaAfaAfgCfaUfaGfuCfaAfaUfaAfaUf	A2066	uUfaUfuUfGfAfcUfagCfuGfuUfGfUfcsUfsu	0.076	0.840	0.777
D2067	S2067	GfaAfcCfaAfaAfaAfaUfuUfuCfuAfaUf	A2067	uAfaAfaAfaAfuUfuUuuGfuGfUfcsUfsu	0.103	0.916	0.808
D2068	S2068	GfaAfaUfuGfuAfaCfuUfGfaAfaCfuAfaUf	A2068	uUfGfAfgUfuCfaAfaGfuAfaAfuUfcsUfsu	0.046	0.532	0.520
D2069	S2069	UfGfaAfaGfCfuUfCfuAfaAfaGfaAfaUf	A2069	uUfuUfuCfuAfaGfaGfuGfuUfCfaAfaGfUfsc	0.067	0.894	0.822
D2070	S2070	UfuCfaAfaAfaAfaAfaUfGfaAfaAfaUf	A2070	aAfuAfuUfuCfaCfuUuuUfuGfuUfGfaAfaGfUfsc	0.052	0.557	0.395
D2071	S2071	AfaCfuAfaCfuAfaCfuUfaAfuUfCfaAfaUf	A2071	uUfuGfaAfaUfaAfaGfuuaAfgUfuAfgUfcsUfsc	0.025	0.220	0.232
D2072	S2072	CfaAfaCfaGfCfaUfaAfaUfCfaAfaAfaUf	A2072	uUfuAfuUfuGfaCfuAfaGfuUfGfUfcsUfsc	0.293	0.923	0.899
D2073	S2073	AfaCfaCfaAfaAfaAfaUfuUfuUfCfaAfaUf	A2073	aUfaGfaGfaAfaUfuUfuUfGfUfcsUfsc	0.021	0.375	0.356
D2074	S2074	UfGfAfaCfuUfuGfaAfaCfuAfaCfuAfaUf	A2074	uUfGfAfgUfuGfaGfuuaAfaGfuGfaCfaUfsc	0.052	0.402	0.513
D2075	S2075	GfaAfaGfcCfuCfuUfaGfaAfaAfaAfaUf	A2075	uUfuUfuCfuUfCfuUfagGfUfGfUfcsUfsc	0.171	0.904	0.893
D2076	S2076	AfaUfaUfuUfaGfaAfaAfaGfCfaAfaUf	A2076	uUfaGfuUfGfCfuCfuUfCfaAfaUfcsUfsc	0.142	0.614	0.688
D2077	S2077	AfcUfaAfaCfuAfaCfuUfaUfaUfaCfaAfaUf	A2077	uUfuUfGfaAfaUfaAfaGfuUfaGfuUfcsUfsc	0.020	0.312	0.316

[0423]

D2078	S2078	CfaAfcAfcGfCfaUfaGfUfCfaAfaUfaAfaAf	A2078	uUfuUfaUfuUfgAfuaUfgCfuGfuUfgsGfsu	0.026	0.313	0.393
D2079	S2079	CfcAfcAfgAfaUfuUfuCfuCfuAfuCfuUf	A2079	aAfgAfuAfgAfgAfaaUfuCfuGfuUfgsGfsu	0.012	0.596	0.345
D2080	S2080	GfuCfaCfuUfgAfAfcUfCfaAfcAfaAf	A2080	uUfuGfaGfuUfgAfgAfuUfCfaAfgUfgAfcAfsu	0.054	0.503	0.456
D2081	S2081	CfuCfuUfaGfaAfgAfaAfaUfuCfuAfu	A2081	uAfgAfaUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfgAfgAfcGfsc	0.050	0.596	0.531
D2082	S2082	AfuUfuAfgAfaGfAfgAfaCfuAfaCfuAfu	A2082	uAfgUfuAfgUfuUfgUfuUfuUfuUfuUfuAfaAfaAfsu	0.064	0.806	0.928
D2083	S2083	CfuAfaCfuAfaCfuUfuUfaUfuUfuAfaAfu	A2083	aUfuUfuUfgAfaUfuUfaagUfuAfgUfuUfgsUfsu	0.056	0.844	0.761
D2084	S2084	CfaGfaAfaUfgUfCfaAfaAfaAfaGfaAf	A2084	uUfcUfuUfuAfuAfuUfugaCfaUfuGfuUfgsUfsu	0.046	0.859	0.756
D2085	S2085	GfaAfaUfaAfgAfaUfuUfuUfuAfaAfaCfaUf	A2085	aUfgUfuUfuAfaCfaUfuUfuUfuUfuUfuUfcsAfsu	0.039	0.615	0.612
D2086	S2086	UfcAfcUfuGfaAfcUfCfaCfaCfuCfaAfaAf	A2086	uUfuUfgAfgUfuUfgagUfCfaGfaGfuUfgAfcAfsa	0.057	0.724	0.663
D2087	S2087	UfuUfaCfuUfCfaAfcAfaAfaAfaGfuGfaAf	A2087	uUfcAfcUfuUfuUfuUfguuGfaAfgUfaGfaAfsu	0.732	1.028	0.915
D2088	S2088	UfuUfaGfaAfgAfgCfaAfcUfaAfcUfaAfu	A2088	uUfaGfuUfaGfuUfgUfuUfuUfuUfuUfuAfaAfsa	0.061	0.795	0.785
D2089	S2089	AfaAfaCfaAfgAfuUfaUfaUfaGfcAfuCfaAf	A2089	uUfgAfuGfcUfaUfaUfaUfaUfuUfuUfuUfsc	0.330	1.017	0.865
D2090	S2090	AfgCfaUfaGfuCfaAfaAfaAfaAfaAfaAfaAf	A2090	uUfuCfuUfuUfaUfaUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.038	0.606	0.589
D2091	S2091	AfgAfcCfaAfgCfaAfcUfuUfuAfaGfuUfuUf	A2091	aAfcUfuGfaGfaGfuUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.301	0.850	0.753
D2092	S2092	AfgUfcCfaUfgGfaAfcUfuUfaUfuCfaAf	A2092	uUfgAfaUfaAfaUfgucCfaUfgGfaCfaAfcAfsa	0.407	0.791	0.726
D2093	S2093	GfaUfgGfaUfcAfcAfaAfaCfuUfCfaAfu	A2093	aUfuGfaAfgUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.120	0.658	0.654
D2094	S2094	CfuAfgAfaGfaAfaUfaUfaCfuCfaAfuAfu	A2094	uAfuGfaAfgUfaUfaUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.071	0.610	0.645
D2095	S2095	AfaAfgAfcAfaCfaAfaCfaUfuUfuUfuUfuUf	A2095	aAfuAfuAfaUfgUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.029	0.306	0.461
D2096	S2096	CfaUfuAfuUfuUfgAfaUfaUfuCfuUfuUfuUf	A2096	aAfaAfgAfaUfaUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.031	0.510	0.595
D2097	S2097	GfaCfcCfaGfaAfaCfuCfuCfaAfgUfuUfuUf	A2097	aAfaCfuUfgAfgAfguuGfuUfgGfuUfcsUfsg	0.075	0.697	0.845
D2098	S2098	GfgAfuCfaCfaAfaAfaCfuCfaAfuGfaAf	A2098	uUfcAfuUfgAfaGfuUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.130	0.831	0.951
D2099	S2099	GfaAfgAfuAfuAfcUfCfaUfaGfuGfaAf	A2099	uUfcAfuUfaUfgGfaUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.058	0.828	0.938
D2100	S2100	GfaCfaAfaAfaCfaUfuUfaUfuUfuUfuGfaAf	A2100	uUfcAfaUfaUfaAfuUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.026	0.564	0.856
D2101	S2101	GfgGfaAfaUfaAfcAfcGfaAfaCfaCfuAfu	A2101	uAfgUfuUfgUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.314	0.948	1.033
D2102	S2102	AfcCfcAfgCfaAfcUfuUfuAfaGfuUfuUfuUf	A2102	aAfaAfcUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.033	0.448	0.675
D2103	S2103	GfgAfaCfuUfaUfuUfuUfuAfaCfaUfCfaAf	A2103	uUfcGfaUfgUfuUfuUfuUfuUfuUfuUfsc	0.156	0.897	0.912
D2104	S2104	GfaUfaAfaAfaCfuUfuAfaUfgAfaAf	A2104	uUfuCfaUfuGfaAfguuUfuUfuUfuUfsc	0.056	0.619	0.769



D2105	S2105	AfcUfcCfaUfaGfuUfgGfaAfgCfaAfuCfuAf	A2105	uAfgAfuUfgCfuUfCacUfaUfgGfaGfuAfsu	0.100	0.823	0.925
D2106	S2106	AfcAfaCfaAfaCfaUfuAfuUfgAfuUf	A2106	auFucAfaUfuAfaugUfuUfgUfuGfusCfsu	0.035	0.565	0.843
D2107	S2107	GfgAfaUfuCfaGfGfaAfaAfcCfaAfuUf	A2107	auFagfuUfgGfuUfucgUfgAfuUfuUfcCfsa	0.076	0.701	0.890
D2108	S2108	CfcCfaGfaAfaCfuUfcUfaAfgUfuUfuUf	A2108	aAfaAfaCfuUfgAfgagUfuGfuUfgGfgsUfsc	0.057	0.626	0.884
D2109	S2109	GfaCfaUfuAfaUfuUfcAfaAfcUfgAfuUf	A2109	auUfcAfuGfuUfgaaUfuAfaUfgUfcCfsa	0.160	0.873	1.012
D2110	S2110	AfaCgUfgGfaAfaCfuAfaAfaUfuUf	A2110	uAfuUfuGfuAfgUfuUfcUfcCfaCfuUfsc	0.101	0.881	0.981
D2111	S2111	CfuCfaAfaUfgUfgAfaGfaAfaUfcUfaUf	A2111	uAfaGfaUfuGfuUfuCfaCfuAfuGfaUfsc	0.026	0.435	0.691
D2112	S2112	CfaAfaAfaCfaUfuUfaUfuUfgAfuUf	A2112	uAfuUfaAfaUfaUfaUfuGfuUfgUfsc	0.154	0.882	1.091
D2113	S2113	GfaAfaUfcAfaCfaAfaCfaAfuUfuUf	A2113	uAfuUfgUfuGfuUfuGfuUfuUfcCfsa	0.045	0.764	1.004
D2114	S2114	CfuCfaAfaUfgUfuUfuUfcAfuGfuCfuUf	A2114	uAfgAfaUfaAfaaaCfuUfgAfgsUfsc	0.105	0.925	0.988
D2115	S2115	AfaUfuAfaUfuUfcAfaCfaUfcGfaAfuUf	A2115	uAfuUfcGfaUfgUfgaAfuUfaAfuGfusCfsc	0.114	0.919	0.905
D2116	S2116	GfgGfaGfaAfuUfcAfaAfaUfgGfuUf	A2116	aAfcCfaUfaUfuUfguaGfuUfcUfcCfsAfcsc	0.234	1.023	0.951
D2117	S2117	UfcCfaUfaGfuGfaAfaAfgCfaAfuCfuUf	A2117	auFuAfgAfuUfgCfuUfcAfaUfgGfasGfsu	0.033	0.566	0.778
D2118	S2118	AfaCfaAfaCfaUfuUfaUfuUfgAfaUfaUf	A2118	auAfuCfaAfaUfaaaUfgUfuUfgUfsc	0.031	0.535	0.785
D2119	S2119	UfgGfaAfaUfgUfcCfcCfaAfuGfaUf	A2119	auFuGfaUfuUfgGfggaCfaUfuGfcCfasGfsu	0.065	0.815	0.967
D2120	S2120	UfaAfgGfuUfgUfcCfaUfgGfaCfaUfuUf	A2120	uAfaUfgUfcCfaUfggaCfuAfcCfuGfasUfsc	0.223	0.825	0.924
D2121	S2121	UfuAfaUfuCfaAfaCfaUfuUfgAfaGfaUf	A2121	auUfuUfaUfuCfaUfgaUfuAfaUfaUfsc	0.083	0.781	0.915
D2122	S2122	GfgAfaCfaUfaAfaAfaUfuUfgUfuUf	A2122	aAfaCfaUfaUfuUfguaUfgUfuCfuCfsCfsa	0.079	0.680	0.767
D2123	S2123	CfaAfaUfgUfgAfaGfaAfuUfaUfuUf	A2123	aAfuUfaGfaUfuGfuUfuCfaAfuGfgsAfcsc	0.026	0.537	0.793
D2124	S2124	AfaAfaAfaUfuUfaUfuUfgAfaAfuUf	A2124	aAfuAfuUfaAfaUfaaaUfuUfgUfsc	0.044	0.680	0.828
D2125	S2125	AfaUfgCfaAfuUfcCfcGfgAfaAfaAfaUf	A2125	uUfuGfuUfuUfcCfcgggaAfuUfgCfaUfscGfsc	0.349	0.971	1.005
D2126	S2126	CfaGfgUfaGfuCfaAfuGfgAfaUfaUf	A2126	uUfaAfuGfuCfaUfggaAfaUfaCfuUfsc	0.070	0.548	0.546
D2127	S2127	UfuCfaAfaCfuUfcGfaAfaUfgGfaUf	A2127	auUfcCfaUfuUfuUfgaAfuGfuUfgAfasUfsc	0.225	0.958	0.967
D2128	S2128	GfuUfgGfgCfuUfaGfaAfaAfuUfuUf	A2128	uAfuAfuUfuUfuUfgaGfgCfaAfasCfsa	0.765	0.969	0.922
D2129	S2129	CfaUfaGfuAfaAfaCfaAfuCfuUfuUf	A2129	uAfaUfaUfgAfuUfgcuUfcAfuUfgsGfsa	0.028	0.583	0.777
D2130	S2130	AfaCfaUfuAfuUfuUfgAfaUfuCfuUf	A2130	aAfgAfaUfaUfuCfaaaUfaUfuUfgUfsc	0.249	0.916	0.981
D2131	S2131	GfaAfaUfcCfcGfgAfaAfaCfaAfaUf	A2131	auUfuUfuUfgUfuUfuUfgGfaUfuGfcAfsu	0.435	1.002	1.019

[0425]

D2132	S2132	GfUfaGfuCfcaUfGfGfAfcAfuUfaAfuUf	A2132	aAfuUfaAfuGfuCfcauGfGfAfcUfaCfcsUfsg	0.427	0.988	0.918
D2133	S2133	AfuCfGfAfaUfaGfAfuGfGfAfcAfaAfa	A2133	uUfuGfuGfAfuCfcauUfaUfaUfaCfGfAfuGfGfu	0.170	0.706	0.890
D2134	S2134	CfcUfaGfGfAfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2134	aUfGfGfAfuAfuUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfGfu	0.033	0.543	0.733
D2135	S2135	GfuUfGfAfaUfaUfGfGfAfaGfAfaAfa	A2135	uUfGfUfuUfuCfcaUfuCfuUfaCfAfaUfsc	0.137	0.975	0.944
D2136	S2136	AfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2136	aAfaGfaAfuAfuUfaUfaUfaUfaUfaUfGfuUfsc	0.114	0.882	0.940
D2137	S2137	CfaAfuCfcCfGfAfaAfaAfaAfaAfaUf	A2137	aAfuCfuUfuGfuUfuUfuCfGfGfAfuUfGfGfsc	0.155	0.755	0.686
D2138	S2138	CfuAfcUfuGfGfAfuUfaUfaUfaUfaUf	A2138	uUfGfCfuUfuGfuGfAfuCfcaUfaGfAfuGfGfAfa	0.196	0.825	0.658
D2139	S2139	AfaAfaCfuUfaAfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2139	uAfuAfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfuUfsc	0.133	0.704	0.671
D2140	S2140	AfuCfcAfuCfcaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2140	uUfuUfGfAfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfAfu	0.184	0.775	0.658
D2141	S2141	AfaCfuGfGfGfAfaUfaUfaUfaUfaUf	A2141	uCfuUfuUfaAfaUfaUfuUfuGfCfuUfaUfGfGfsc	0.076	0.682	0.777
D2142	S2142	AfaUfGfAfuUfGfUfaAfaUfaUfaUfaUf	A2142	aCfaGfaUfuUfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.448	0.659	0.761
D2143	S2143	AfaUfcCfcGfGfAfaAfaAfaAfaAfaUf	A2143	aAfaUfuUfuUfGfUfuUfuUfuUfuUfuUfGfGfu	0.097	0.844	0.924
D2144	S2144	UfaCfuUfGfGfAfuUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2144	uUfuGfCfuUfuUfGfUfGfAfuUfaUfaUfaUfGfGfu	0.084	0.875	0.947
D2145	S2145	CfaAfcCfuAfaAfuUfGfGfUfaAfaUfaUfaUf	A2145	uUfaUfaUfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.104	0.811	0.814
D2146	S2146	UfuGfAfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2146	aAfuUfuUfGfCfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.046	0.549	0.680
D2147	S2147	AfuUfGfGfGfAfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2147	uCfcUfuUfuUfaAfaUfaUfuUfuUfuUfuUfuUfGfGfu	0.079	0.890	1.005
D2148	S2148	GfaGfuAfuGfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2148	uAfaUfaUfuUfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.497	0.676	0.783
D2149	S2149	AfuUfGfGfGfAfuUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2149	uUfuUfGfCfuUfuUfGfGfAfuUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.049	0.699	0.907
D2150	S2150	AfuUfGfGfAfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2150	uUfGfGfuUfuGfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.093	0.928	0.941
D2151	S2151	UfaAfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2151	aAfaUfuUfGfCfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.201	0.736	0.885
D2152	S2152	CfuGfGfGfAfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2152	uGfCfuUfuUfaAfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.071	0.938	0.872
D2153	S2153	AfuUfaUfGfUfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2153	uUfaCfaGfaUfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.504	0.816	0.689
D2154	S2154	GfaAfaAfaAfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2154	aAfaCfaCfaAfaAfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.061	0.723	0.922
D2155	S2155	AfuUfGfGfGfAfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2155	uUfaGfGfuUfuGfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.071	0.689	0.869
D2156	S2156	GfuCfuCfaAfaUfGfGfAfaUfaUfaUfaUf	A2156	uAfuAfaCfuUfuCfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.133	0.643	0.974
D2157	S2157	GfaAfuGfAfuUfGfGfAfaUfaUfaUfaUf	A2157	uAfaAfuUfuUfuGfCfuUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.204	0.751	1.008
D2158	S2158	UfGfGfGfAfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUf	A2158	uUfGfCfuUfuUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfaUfGfGfu	0.089	0.820	0.937

D2159	S2159	GfuAfuGfuGuaAfAfAfAaFufCfuGfuAfAaUf	A2159	aUfaUcAfGfuAfUfuuuuAtcAfCfaUfaUfCfsc	0.535	0.697	0.788
D2160	S2160	AfaAfaCfaAfaGfaUfuUfGfufGfuUfuUfuUf	A2160	aAfaAfCfaAfCfaAfaUcUfuUfGfuUfuUfCfsc	0.297	0.954	1.004
D2161	S2161	GfuGfuGfGfAfAfAfAfAfaCfaAfCfuAfaAf	A2161	uUfuAfGfuUfGfuUfuuuuChuCfCfaCfaCfaUfsc	0.178	0.872	0.918
D2162	S2162	AfuGfAfGfGfuUfAfAfAfUfCfuAfUfaAf	A2162	uUfaUfaGfAfGfAfuaaCfcUfuCfCfaUfCfaUfsc	0.026	0.489	0.890
D2163	S2163	AfaUfAfAfCfuGfAfGfAfCfaAfaUfuUfaAf	A2163	uUfaAfaUfaUfGfCfuAfGfuUfCfuCfaUfCfaUfsc	0.111	0.789	0.859
D2164	S2164	GfaGfGfCfaAfAfUfUfAfAfAfAfGfGfCfaAf	A2164	aUfuGfCfuUfuUfAfaaUfuUfGfCfuUfCfaUfAfsg	0.241	0.956	0.869
D2165	S2165	UfuUfUfGfUfaAfAfAfAfAfUfCfuUfAfAaUf	A2165	uAfuUfaCfaGfaUfuuuuUfaUfCfaCfaCfaUfaCfsc	0.571	0.762	0.931
D2166	S2166	AtcAfAaAfGfuUfUfGfGfUfGfuUfuUfuUfuUf	A2166	uAfGfaAfAfaCfaCfaaAfUfuUfuUfGfuUfsc	0.106	0.981	0.924
D2167	S2167	UfGfUfGfAfAfAfAfAfAfCfaCfuAfaUfaUf	A2167	aUfuUfaGfUfGfuUuuuuUfCfuCfaCfaCfaCfsc	0.064	0.765	0.902
D2168	S2168	UfGfAfGfGfuUfaUfaUfaUfCfuUfaUfaAf	A2168	uUfuUfaAfGfUfUfaaAfCfcUfuUfCfaUfsc	0.029	0.675	0.859
D2169	S2169	AfuGfaAfCfuGfAfGfGfCfaAfAfUfaUfaAf	A2169	uUfuAfaUfuUfGfCfuCfaGfuUfGfuUfsc	0.054	0.733	0.843
D2170	S2170	AfGfGfCfaAfAfUfUfAfAfAfAfGfGfCfaAfAf	A2170	uAfuUfGfCfCfuUfuaaAfUfuGfCfCfaUfsc	0.075	0.754	0.881
D2171	S2171	AfaGfaUfuUfGfGfUfGfuUfuUfCfuUfuUf	A2171	aAfGfuAfaAfaAfAfAfCfaAfAfUfUfUfsc	0.303	1.065	0.977
D2172	S2172	AfaAfCfaCfcUfAfAfAfAfAfGfGfuAfaUfaUf	A2172	uAfuUfuAfCfAfUfuaaGfGfuGfuUfUfUfsc	0.101	0.855	0.880
D2173	S2173	AfuAfCfuUfGfAfGfAfAfAfAfAfCfaAfCfaAf	A2173	uUfGfGfuAfGfuAfUfuaaUfCfaGfaGfuAfAfsc	0.107	0.961	0.960
D2174	S2174	UfAfGfaCfuGfAfGfGfCfaAfAfAfAfAfAfAf	A2174	uUfuUfaAfuUfUfUfUfUfCfaGfuUfCfaUfsc	0.078	0.714	0.878
D2175	S2175	GfGfCfaAfAfUfuUfAfAfAfAfAfGfGfCfaAfAf	A2175	uUfuUfGfCfuUfUfaaAfAfAfUfUfGfCfaUfsc	0.054	0.767	0.918
D2176	S2176	UfuUfuUfCfuAfUfUfGfGfGfAfAfCfaAfAf	A2176	uUfuGfuGfAfUfCfAfGfGfAfAfAfAfCfaUfsc	0.915	1.030	0.916
D2177	S2177	AfaCfaAfCfcUfAfAfAfAfAfGfGfuAfaUfaUf	A2177	aUfaUfUfaCfAfAfAfAfAfGfGfuUfUfUfsc	0.042	0.260	0.448
D2178	S2178	AfaCfuUfaUfAfAfAfAfAfAfCfaCfaAfAf	A2178	uUfGfUfGfuGfaUfuuuAfUfaAfGfUfUfsc	0.063	0.897	0.869
D2179	S2179	GfaAfUfGfAfGfGfAfAfAfAfAfAfAfAfAf	A2179	uUfuUfuAfaUfuUfGfCfuCfaGfGfuUfCfaUfsc	0.178	0.858	0.869
D2180	S2180	CfaGfGfGfAfGfUfGfAfAfAfAfAfAfAfUfUf	A2180	aAfaUfuUfuUfAfCfaCfaAfAfUfUfUfUfsc	0.436	0.677	0.813

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

## 세포 배양 및 형질감염

Hep3B 세포 (ATCC, Manassas, VA)는 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서, 10% FBS, 스트렙토마이신, 및 글루타민(ATCC)이 보충된 RPMI(ATCC)에서 거의 4차 계 배양한 다음, 트립신으로 처리하여 플레이트에서 떼어낸다. 형질감염은, 웰 당 Opti-MEM 14.8  $\mu$ l + 리포펙타민 RNAiMax 0.2  $\mu$ l(Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를, 96-웰 플레이트의 웰 당 siRNA 듀플렉스 5  $\mu$ l에 첨가하고, 실온에서 15분간 인큐베이션함으로써 수행하였다. 그 후, Hep3B 세포를 약  $2 \times 10^4$  개로 포함하는, 무-항생제 완전 성장 배지 80  $\mu$ l를 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, 0.0001 nM, 0.00005 nM 및 0.00001 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 수행한다.

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

반응 당 2  $\mu$ l 10X 완충액, 0.8  $\mu$ l 25X dNTPs, 2  $\mu$ l 랜덤 프라이머, 1  $\mu$ l 역전사효소, 1  $\mu$ l RNase 억제제 및

3.2 $\mu$ l H<sub>2</sub>O의 마스터 믹스(master mix)를 10  $\mu$ 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

[0433] 384웰로 구성된 50개의 플레이트(Roche cat # 04887301001)의 웰 당 0.5  $\mu$ l GAPDH TaqMan 프로브(Applied Biosystem Cat #4326317E), 0.5  $\mu$ l ANGPLT TaqMan 프로브(Applied Biosystem cat # Hs00205581\_m1) 및 5  $\mu$ l Lightcycler 480 프로브 마스터 믹스(Roche Cat #04887301001)를 포함하는 마스터 믹스에 cDNA 2  $\mu$ l를 첨가하였다. 실시간 PCR은  $\Delta\Delta C_t$ (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  $\Delta\Delta C_t$  방법으로 분석하고, 10 nM AD-1955로 형질감염된 세포, 또는 mock 형질감염된 세포로 수행한 분석법에 대해 정상화하였다. IC<sub>50</sub>은 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 루시페라제를 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 gaguauucca u 21

<210> 6

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 6

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 7

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 7

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 8

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 8

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 9

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide



<400> 9  
 auguaaccca gaguauucca u 21  
 <210> 10  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 10  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 11  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 11  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 12  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 12  
 auguaaccaa gaguauucca 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 gaguauacga 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 gaguauucca u	21
<210> 17	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	

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

oligonucleotide

<400> 17

ugggauuuca uguaaccaag 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 gaguauacga u

21

<210> 19

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 19

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 20

<211> 21

<212> 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 uguaaccaag 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 gaguauucca u	21
<210> 25	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 25	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 26	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 26	
auguaaccaa gaguauucca 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 ughtaccaag a	21
<210> 28	
<211> 21	

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

auguaaccaa gagauuucca 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

ugggauuuga ugaaccaag 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

atguaaccaa 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 gaguauucca u 21

<210> 37

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 38

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 39

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 39

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 40

<211> 21

<212> 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  
 auguaccaa gagauucca u 21  
 <210> 45  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 45  
 auguaccaa gagauucca u 21  
 <210> 46  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 46  
 auguaccaa gagauucca 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 gaguauucca u	21
<210> 49	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 49	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 50	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 50	
auguaaccaa gaggauucca u	21
<210> 51	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 51	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 52	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 54

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 54

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 55

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 56

<211> 21



<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 56  
 auguaaccaa gaguauucca 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 gaguaaucca u

21

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 63

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

auguaaccaa gaguauucca 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 gagtatuca 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

atguaaccaa 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 gaguauucca 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 gagtauucca 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 gagtauucca 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 gagtatucca u

21

<210> 71

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<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 gaguauucca u

21

<210> 75

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 75

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 76

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 76

ugggauuuca uguaaccaag a

21

<210> 77

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide



<400> 77	
auguaaccaa gaguauucca 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 gaguauucca u	21
<210> 80	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 80	
auguaaccaa gaguauucca 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

<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 gaguauucca 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 gaguauucca t 21

<210> 87

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 88

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 88  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 89  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 89  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 90  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 90  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 91  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 91  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 92  
 <211> 21  
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 92

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 93

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 93

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 94

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 94

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 95

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 95

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 96

<211> 21

<212> 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 gaguauucca u

21

<210> 98

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 99

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 100

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

oligonucleotide

<400> 100  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 101  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 101  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 102  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 102  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 103  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 103  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 104  
 <211> 21



<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 106

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 109

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 109

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 111

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 112

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 112	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 113	
<211> 21	
<212> 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 gagtatucca u	21
<210> 114	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 114	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 115	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 115	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 116	

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

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 120

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 121

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 121

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 122

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 122

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 123

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 123

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 124

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 125

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 126

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 127

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 127

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 128

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 129

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 129

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 130

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 130

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 131

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 131

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 132

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide



<400> 132  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 133  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 133  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 134  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 134  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 135  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 135  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 136  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 136

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 139

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

auguaaccaa gaguauucca u 21

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

oligonucleotide

<400> 141  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

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

oligonucleotide

<400> 142  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

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

oligonucleotide

<400> 143  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

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

oligonucleotide

<400> 144  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 145

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 145  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 146  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 146  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 147  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 147  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 148  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
     oligonucleotide  
 <400> 148  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 149  
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 153

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 154

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 155

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 156

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 157

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

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 uguaaccaag a 21

<210> 162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 162

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 163

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 163

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 164

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

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

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 176

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 176

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 178

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 178  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 179  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 179  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 180  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 180  
 auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 181  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 181  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 182  
 <211> 21  
 <212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 182

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 183

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 183

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 184

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 184

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 185

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 186

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 186  
auguaaccaa gaguauucca u 21  
<210> 187  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 187  
auguaaccaa gaguauucca u 21  
<210> 188  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 188  
auguaaccaa gaguauucca u 21  
<210> 189  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 189  
auguaaccaa gaguauucca u 21  
<210> 190  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 190

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 191

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 191

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 192

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 192

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 193

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 193

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 194

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 194



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

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

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

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

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

<210> 203

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 203

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 204

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 204

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 205

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 205

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 206

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 206

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 207

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 208

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 210

<211> 21

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

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 215

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 216

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 217

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 218

<211> 21

<212> 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 gaguautcca u	21
<210> 219	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 219	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 220	
<211> 21	
<212> 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 u	21
<210> 221	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 221	
auguaaccaa gaguauucca u	21
<210> 222	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

auguaaccaa gaguauucca u

21

<210> 226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence



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

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

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 228  
auguaaccaa gaguauucca u 21  
<210> 229  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 229  
auguaaccaa gaguauucca u 21  
<210> 230  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 230

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 231

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 231

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 232

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 232

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 233

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 233

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 234

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 234  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 235  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 235  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 236  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 236  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 237  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 237  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 238  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 238

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 241

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 242

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 243

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 243

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 244

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 244

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 245

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 245

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 246

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 246

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 247

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 247  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 248  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 248  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 249  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 249  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 250  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
     oligonucleotide  
 <400> 250  
 auguaaccaa gaguauucca u 21  
 <210> 251  
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 251

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 252

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 253

<211> 21

<212> 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

caguguucuu 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  
aacaaguuc 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 gcucuuaat 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 gcucuuaat 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 tugtcuata 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

aacauguuc 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

aacauguuc 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

<400> 357

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 358

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 358  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 359  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 359  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 360  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 360  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 361  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 361  
aacaguguuc uugcucuaua a 21  
<210> 362  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide	
<400> 362	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 363	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 363	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 364	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 364	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 365	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 365	
aacaguguuc uugcucuaua a	21
<210> 366	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 366	

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 367

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 367

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 368

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 368

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 369

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 369

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 370

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 370

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 371  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 oligonucleotide  
 <400> 371  
 aacaguguuc uugcucuaua a 21  
 <210> 372  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 oligonucleotide  
 <400> 372  
 aacaguguuc uugcucuaua a 21  
 <210> 373  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 oligonucleotide  
 <400> 373  
 aacaguguuc uugcucuaua a 21  
  
 <210> 374  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 oligonucleotide  
 <400> 374  
 aacaguguuc uugcucuaua a 21  
 <210> 375

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 375  
 aacaguguuc uugcucuaua a 21  
 <210> 376  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 376  
 aacaguguuc uugcucuaua a 21  
 <210> 377  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 377  
 aacaguguuc uugcucuaua a 21  
 <210> 378  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
     oligonucleotide  
 <400> 378  
 aacaguguuc uugcucuaua a 21  
 <210> 379  
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 379

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 380

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 380

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 381

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 381

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 382

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 382

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 383

<211> 21

<212> RNA



<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 383

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 384

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 384

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 385

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 385

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 386

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 386

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 387  
aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 388  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 388  
aacaguguuc uugcucuaua a 21

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

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

<210> 391  
<211> 21  
<212> 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

aacauguuc 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	
aacaauguuc 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	
aacaauguuc uugcacuaua 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	
aacauguuc 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	
aacauguuc 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

aacaaguuc 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

21

<210> 424

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 424

aacaguguuc uugcucuaua a

21

<210> 425

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 425

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 426

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 426

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 427

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 427

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 428

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 428

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 429

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 429

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 430

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 430

auggaauacu 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 augaaaucac auc 23

<210> 436

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 436

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 437

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 437

ucuugguuac augaaaucac 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

auggaauacu 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 augaaauccc 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

auggaauacu 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 augaaaucce auc 23

<210> 451  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 451  
ucuugguuac augaaaucce auc 23

<210> 452  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide

<400> 452  
ucuugguuac augaaaucce 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  
atggaatact 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

ucuugguuac augaaauccc auc

23

<210> 456

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 456

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 457

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 458

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 458

ucuugguuac augaaaucac auc

23

<210> 459

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 459

auggaauacu cuugguaca uga

23

<210> 460

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 460

ucuugguuac augaaaucac auc

23

<210> 461

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 461

ucuugguuac augaaaucac auc

23

<210> 462

<211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 462  
 ucuugguuac augaaaucac auc 23

<210> 463  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 463  
 ucuugguuac augaaaucac auc 23

<210> 464  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 464  
 auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 465  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 465  
 auggaauacu cuugguuaca 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

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 475

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 475

ucuugguuac 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

auggaauact ctuggtuaca uga

23

<210> 477

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 477

auggaauacu 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

auggaauacu 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

atggaauacu 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	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 482	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223>	
Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 482	
auggaauacu 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	
auggaauact 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

atggaauact cuugguuaca uga 23

<210> 487

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 487

auggaauacu 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

atggaauact 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

atggaatacu 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

atggaatacu 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 augaaaucac 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

auggaauacu 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  
atggaauacu 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  
auggaauacu 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

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 510

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 510

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 511

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 511

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 512

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 512

auggaauacu 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

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 545

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 545

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 546

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 546

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 547

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 547

auggaauacu 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	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 553	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 553	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 554	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 554	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 555	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 555	
auggaauacu 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

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 574

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 575

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 575

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 576

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 577

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 577

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 578

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 578

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 579

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 579

ucuugguuac augaaaucac auc

23

<210> 580

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 580

ucuugguuac augaaaucac 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 augaaaucac auc 23  
 <210> 586  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 586  
 ucuugguuac augaaaucac 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

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 595

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 595

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 596

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 596

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 597

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 597

auggaauacu 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

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 603

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 603

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 604

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 604

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 605

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 605

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 606

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 606

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 607

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 607

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 608

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 608

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 609

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 609

auggaauacu 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

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 619

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 619

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 620

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 620

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 621

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 621

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 622

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 622

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 623

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 624

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 624

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 625

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 625

auggaauacu 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	
atggaauacu 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

auggaatacu 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

atggaauacu 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

atggaauact 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

auggaauacu 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	
atggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 639	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 639	
auggaauacu 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	
auggaauacu cuugguuaca uga	23
<210> 641	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 641	
auggaauacu 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

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 647

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 647

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 648

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 648

auggaauacu 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 cutgguuaca uga

23

<210> 650

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 650

auggaauacu cuugguuaca 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 ctugguuaca uga

23

<210> 652

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 652

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence



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

<400> 653

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 654

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 654

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 655

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 656

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 656

auggaauacu cuugguuaca uga

23

<210> 657

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide  
 <400> 657  
 auggaauacu cuugguuaca uga 23  
 <210> 658  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 658  
 auggaauacu cuugguuaca uga 23  
 <210> 659  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 659  
 auggaauacu cuugguuaca uga 23  
 <210> 660  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 660  
 auggaauacu 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

auggaauacu 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

auggaauacu 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

auggaatacu 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

atggaauacu 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

23

<210> 697

<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> 697

uuauagagca agaacacugt t

21

<210> 698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 698

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 699

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<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

&lt;211&gt; 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

&lt;211&gt; 23

<212> RNA

### <213> Artificial Sequence

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

<400> 713

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 714

&lt;211&gt; 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 agaacacagu uuu

23

<210> 738

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 738

uuauagagca agaacacagu 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

23

<210> 765

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 765

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 766

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 766

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 767

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 767

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<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

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 790

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 790

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 791

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 791

uuauagagca agaacacugu uuu

23

<210> 792

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 792

uuauagagca 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

<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 agagcacagu 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 agagcacagu uuu

23

<210> 827

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 827

uuauagagca agaacacugu uu

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

utauagagca agagcacagu uu

23

<210> 829

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 829

uuauagagca agaacacugu uu

23

<210> 830

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 830

uuauagagca agaacacugu uu

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	
ucacaaauuaa gcuccuucuu u	21
<210> 846	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 846	
uuauuguucc ucuaguuaau 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	
ggacaugguc uuaaagacuu u	21
<210> 849	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	

<400> 849  
caaaaacuca acauuuuga u 21  
<210> 850  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 850  
accagugaaa ucaaagaaga a 21  
<210> 851  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 851  
cacaauaag cuccuucuu u 21  
<210> 852  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 852  
cuauguuaga cgaugaaaa a 21  
<210> 853  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 853

ucaacauauu 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	
acaauuaagc uccuucuuuu u	21
<210> 856	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 856	
cuccagagcc aaaaucaaga 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  
 gucuuaaaga 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 aaucagauu 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

ucuuaaagac uuuguccaa a

21

<210> 864

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 864

aacauuuug 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

aaauaagcuc cuucuuuuua u

21

<210> 867

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 867

aaaaucaagau uugcuauguu a

21

<210> 868

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 868

uucaguuggg acauggucuu a

21

<210> 869

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 869

gggccaaaau aaugacauau u

21

<210> 870

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 870

acauuuuga ucagucuuu u 21

<210> 871

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 871

agaacuacau auaacuaca 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 cauggucuua a	21
<210> 875	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 875	
ggccaaauua augacauuu u	21
<210> 876	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 876	
cauauuugau cagucuuuuu 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	

uuuuuauuguu ccucuaguua u 21

<210> 879

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 879

uugcuauuguu agacgaugua a 21

<210> 880

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 880

caguugggac auggucuuaa a 21

<210> 881

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 881

aaaauuauga cauauucaa 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 cucuaguau u 21  
 <210> 885  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 oligonucleotide  
 <400> 885  
 ugcuauguua gacgauguua a 21  
  
 <210> 886  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
 oligonucleotide  
 <400> 886  
 gggacauggu cuuaaagacu u 21  
 <210> 887

<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 887  
 ugacauuuu 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 acaagucaaa 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 auagcauca a 21

<210> 894

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 894

gcuaugucua 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

<400> 897

uacuucaaca aaaagugaaa u

21

<210> 898

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

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

gauaaauagca ucaaagaccu u

21

<210> 900

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 900

cauagucaaa uaaaagaaau 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 cuaacuuaau u 21

<210> 905

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 905

aaccaacagc auagucaau a 21

<210> 906

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 906

agucaauuaa 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 aagugaaaau u 21  
 <210> 910  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 910  
 caacuaacua acuaauuca a 21  
 <210> 911  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 911

accaacagca uagucaaaaua 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 agugaaauau u	21
<210> 916	

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 916

aacuaacuaa cuuaauuca a

21

<210> 917

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 917

ccaacagcau agucaauua a

21

<210> 918

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 918

aaccacaga aaauucucua u

21

<210> 919

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 919

ugucacuuga acucaacua a

21

<210> 920

<211> 21

<212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 920  
 gaaagccucc uagaagaaa a 21

<210> 921  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 921  
 aaauuuuaga agagcaacua a 21

<210> 922  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 922  
 acuaacuaac uaaaucaaa a 21

<210> 923  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 923  
 caacagcaua gucaaaauaaa a 21  
 <210> 924  
 <211> 21  
 <212> RNA

<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 cucaacucua a

21

<210> 926

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 926

cuccuagaag aaaaaauucu 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 uaaaucaaaa 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  
gaaaauagaa auguaaaaca u 21  
<210> 931  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide  
<400> 931  
ucacuugaac ucaacucaa 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 aaupaaaagaa a 21

<210> 936

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 936

agaccagca acucucaagu u	21
<210> 937	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 937	
aguccaugga cauuaauuca a	21
<210> 938	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 938	
gauggaucac aaaacucaa 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 aacauuauau 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  
 gaccagcaa cucucaaguu u 21

<210> 943  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 943  
 ggaucacaaa acuucaauga 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 auuauuuuga a 21  
 <210> 946  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 946  
 gggaaauacac gaaaccaacu a 21  
 <210> 947  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 947  
 acccagcaac ucucaaguuu u 21  
 <210> 948  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 948  
 ggacauuaau ucaacaucga a 21  
 <210> 949  
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 949

gaucacaaaa cuucaaugaa a 21

<210> 950

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 950

acuccauagu gaagcaaucu a 21

<210> 951

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 951

acaacaaaca uuauaugaa u 21

<210> 952

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 952

ggaaaucacg aaaccaacua u 21

<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  
 caacaacau uauauugaau 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  
 acauuuuuuc acaucgaau a 21  
 <210> 961  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 961  
 gggagaacua caaauauggu 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  
 aacaacauu auauugaaua u 21  
 <210> 964  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide  
 <400> 964  
 uggcaauguc cccaugcaa 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	
uuaauucaac 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	
ccaauagugaa gcaaucuaau u	21
<210> 969	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 969	
acaacauua uauugaauau u	21

<210> 970  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 970  
 aaugcaaucc cggaaaacaa 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 aaugaugga 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 caaucuaau a

21

<210> 975

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 975

aacauuauau ugaauuuu u

21

<210> 976

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 976

gcaaucccg aaacaaaga u

21

<210> 977

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 977

gguaguccau ggacauuau u

21

<210> 978

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 978

aucgaauaga 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 uggaagaca a

21

<210> 981

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 981

acauuauuu gaauauucu 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 ugguaauau 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 aauuuuaaag a	21
<210> 987	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 987	
agaguaugug uaaaaaucug u	21
<210> 988	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 988	
aaucgccgaa 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	

caaccuaauu gguaaaaua a

21

<210> 991

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 991

uugaaugaac ugaggcaau u

21

<210> 992

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 992

acugaggcaa auuuaaaagg a

21

<210> 993

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 993

gaguaugugu aaaaaucugu 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

augguaaaaua uaacaaacca a

21

<210> 996

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 996

ugaaugaacu gaggcaaaau 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

aguaugugua aaaaucugua a

21

<210> 999



<211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 999  
 gaaaacaaag auuugguguu 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 ggaagguuau a 21  
 <210> 1002  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
  
     oligonucleotide  
 <400> 1002  
 gaaugaacug aggcaaaauu a 21  
 <210> 1003  
 <211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1003

ugaggcaau uaaaaaggca a 21

<210> 1004

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1004

guauguguaa aaacuguaa 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 auacucuaua a

21

<210> 1008

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1008

aaugaacuga ggcaauuuu a

21

<210> 1009

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1009

gaggcaauu uaaaaggcaa u

21

<210> 1010

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1010

uauguguaaa aaucuguauu a

21

<210> 1011

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1011

acaaagauuu gguguuuucu 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

uggaagguua uacucuauaa a 21

<210> 1014

<211> 21

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1014

augaacugag gcaauuuuaa a 21

<210> 1015

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1015	
aggcaaaauu 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 aaugguaau a	21
<210> 1018	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1018	
auacucuaua aaaucaacca 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	
ggcaauuuua aaaggcaaua 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	
aacaaccuaa augguaaaaua u	21
<210> 1023	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  oligonucleotide	
<400> 1023	
uacucuauaa aaucaaccaa 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	
cagaguaugu 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 ucuacauag 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

aucaaaauaug 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 gucuacaaua 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 gucuuaaaga cca	23
<210> 1040	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	

oligonucleotide

<400> 1040

aaagacugau caaauauguu gag 23

<210> 1041

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1041

uuauauguag uucucucag 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 ucaaaauaugu 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 uccaacuga agg 23  
 <210> 1050  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 1050  
 aaauaugucau uaauuuggcc cuu 23  
 <210> 1051  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 1051  
 aaaaagacug aucaaaauug uug 23  
 <210> 1052  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 1052  
 uuguaguuuu uauguaguuc uuc 23  
 <210> 1053

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1053

aaaaaaaaga 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

uuaagaccau guccaacug aag 23

<210> 1056

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1056

aaaauauguca uuaauuuggc ccu 23

<210> 1057

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1057

uaaaaagacu gaucaaaauau guu 23

<210> 1058

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1058

uugacuugua guuuauaugu 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 aa 23

<210> 1061

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1061

uuuaagacca ugucccaacu gaa 23

<210> 1062

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1062

uuugaaaauau gucauuauuu ugg 23

<210> 1063

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1063

uagaucauaa aaagacugau caa 23

<210> 1064

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1064

uuugacuugu aguuuauaug uag 23

<210> 1065

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence



<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

aagucuuuaa gaccaugucc caa

23

<210> 1068

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1068

uugaguuuuu gaaauauguc 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 uugagucaa 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  
 uuaaguuagu 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 uguugaagu 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 augcuauuau cuu	23
<210> 1081	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1081	
uauuucuuuu 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  
 aaauaaguua 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

auauuucacu uuuguugaa gua

23

<210> 1091

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1091

uugaauuaag uuaguaguu gcu

23

<210> 1092

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1092

uuauuugacu augcuguugg uuu

23

<210> 1093

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1093

uagagaaaau ucuguggguu cuu

23

<210> 1094

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1094

uugaguucac gugacauuu cuu

23

<210> 1095

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1095

uuuucucua ggagguuuc 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

uuugaauuaa guuaguuagu ugc

23

<210> 1098

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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



oligonucleotide	
<400> 1098	
uuuuuuugac uaucguguug 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	
uuuuucuucu aggaggcuuu caa	23
<210> 1102	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1102	

uuaguugcuc uucuaaaauau uuc	23
<210> 1103	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1103	
uuuugaauua aguuaguuag uug	23
<210> 1104	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1104	
uuuuuuuuga 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

uagaaauuuu ucuucuagga ggc

23

<210> 1108

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1108

uaguuaguug cucuucuaaa uau

23

<210> 1109

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1109

auuuugaauu aaguuaguua guu

23

<210> 1110

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1110

uuuuuuuuu ugacuaugcu guu

23

<210> 1111

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1111  
auguuuuaca uuucuuaauu cau 23

<210> 1112

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1112  
uuuugaguug aguucaagug aca 23

<210> 1113

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1113  
uucacuuuuu guugaaguag aa 23

<210> 1114

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1114  
uuaguuguu gcucuucuaa aua 23

<210> 1115

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1115

uugaugcuau 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 ugugaucgau cua

23

<210> 1120

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1120

uauggaguau aucuucucua ggc

23

<210> 1121

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1121

aaauaaaugu uuguugucuu ucc

23

<210> 1122

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1122

aaaagaauau ucaauauau 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 uuuugugauc cau 23

<210> 1125

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1125

uucacuaugg 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	
uucgauguug aaauaauguc 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 cacuauggag 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  
 uauuuuguagu 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 guaguucucc cac 23

<210> 1143

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1143

auuagauugc uucacuaugg agu 23

<210> 1144

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1144

auauucaaua 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 uguugaauua aug

23

<210> 1148

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1148

aaaccgauuu uguaguucuc cca

23

<210> 1149

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1149

aaauagauug cuucacuaug gag

23

<210> 1150

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1150

aaauaucaau auaauguuug uug

23

<210> 1151

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1151

uuuguuuucc 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 aaauaaaugu uug	23
<210> 1157	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1157	
aucuuuguuu uccgggauug cau	23
<210> 1158	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 1158	
aaauaauguc 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	
auggaguaua ucuucucuag gcc	23

<210> 1161  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213>  
 > Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 1161  
 uugucuuucc agucuccaa cuc 23  
 <210> 1162  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     oligonucleotide  
 <400> 1162  
 aaagaauauu caauuaaag 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

ucuuuuuuuu uugccucagu uca 23

<210> 1168

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 1168

acagauuuuuu 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

&lt;211&gt; 23

<212> RNA

### <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1170

uuugcuuugu gaucccaagu aga

23

<210> 1171

&lt;211&gt; 23

<212> RNA

### <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1171

uuauauuuac cauuuagguu guu

23

<210> 1172

&lt;211&gt; 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

uccuuuuaaa uuugccucag uuc

23

<210> 1174

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1174

uacagauuuu uacacauacu cug

23

<210> 1175

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1175

uuuugcuuug ugaucceaag uag

23

<210> 1176

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1176

uugguuuguu auauuuacca uuu

23

<210> 1177

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1177

aaauuugccu cagucauuc 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

aaacacaaaa uuuuuguuuu ccg

23

<210> 1181

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1181

uuagguuguu uuccacac uca 23

<210> 1182

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1182

uauaaccuuc cauuugaga cuu 23

<210> 1183

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1183

uaaaauugcc ucagucauu caa 23

<210> 1184

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1184

uugccuuua aauugccuc agu 23

<210> 1185

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1185  
 auuacagauu uuucacacua 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  
 uuuaagguuu uuucuccaca 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

uuaaaauuugc cucaguucau uca	23
<210> 1190	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1190	
auugccuuuu aaauugccu cag	23
<210> 1191	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1191	
uauuacagau 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 uuucuccac acu	23

<210> 1194  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 1194  
 uuuauagagu auaaccuucc auu 23

<210> 1195  
 <211> 23  
 <212> RNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           oligonucleotide  
 <400> 1195  
 uuuuuuuug 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 caccaauuc uug 23

<210> 1198  
 <211> 23



<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1198

uauuuaccuu uuagguuguu 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

uuuuuuuuu gccucaguuc auu

23

<210> 1201

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1201

uuauugccuu uuuuuuuugc cuc

23

<210> 1202

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1202

uuugugaucc caaguagaaa aca

23

<210> 1203

<211> 23

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1203

auauuuacca uuuaagguugu uuu

23

<210> 1204

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1204

uuugguugau uuuaagagu aua

23

<210> 1205

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1205

uuuuuuuuu ugccucaguu cau

23

<210> 1206

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 1206	
aagauuuuuu 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	
<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 cagcguaagt t	21