(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0035480
(43) 공개일자 2020년04월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/7125* (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/7125 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7008667(분할)
(22) 출원일자(국제) 2012년11월16일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2014-7016462
원출원일자(국제) 2012년11월16일
심사청구일자 2017년11월16일
(85) 번역문제출일자 2020년03월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/065691
(87) 국제공개번호 WO 2013/075035
국제공개일자 2013년05월23일
(30) 우선권주장
61/561,710 2011년11월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
알닐람 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캠브릿지 써드 스트리트 300
(72) 발명자
라제브 칼란토타틸 지.
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로어 써드 스트리트 300
짐머만 트레이시
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로어 써드 스트리트 300
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

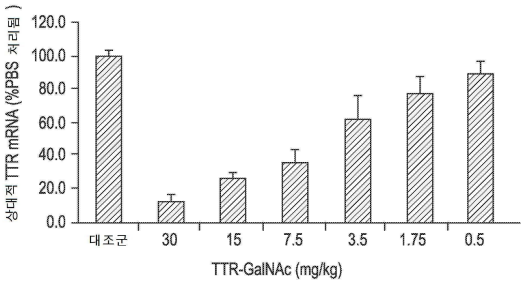
전체 청구항 수 : 총 114 항

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

(57) 요 약

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

대 표 도



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

(72) 발명자
마노하란 무티아
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로어 써드 스트리트 300
마이에르 마르틴
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로어 써드 스트리트 300
쿠치만치 사티아나라야나
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로어 써드 스트리트 300
카리쎄 클라우스
미국 매사추세츠주 02142 케임브리지 3알디 플로어 써드 스트리트 300

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

명 세 서

청구범위

청구항 1

안티센스 가닥에 대하여 상보적인 센스 가닥을 포함하는 이중가닥 RNAi 제제로서, 상기 안티센스 가닥은 mRNA 인코딩 트랜스티레틴(TTR)의 일부에 대하여 상보적인 영역을 포함하고, 각 가닥은 약 14개 내지 약 30개의 뉴클레오타이드들을 가지며, 상기 이중가닥 RNAi 제제는 하기의 화학식 (III)으로 나타내는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제:

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

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

(화학식 III에서, i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

p, p', q 및 q'는 각각 독립적으로 0-6이며;

각 N_a 및 N_a'는 각 변형된 또는 변형되지않은 0-25개의 뉴클레오타이드들, 또는 이들의 조합물들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며, 각 서열은 적어도 2개의 다르게 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하고;

각 N_b 및 N_b'는 각 변형된 또는 변형되지않은 0-10개의 뉴클레오타이드들 또는 이들의 조합물들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며;

각 n_p, n_p', n_q, 및 n_q'는 오버행(overhang) 뉴클레오타이드들을 독립적으로 나타내며;

XXX, YYY, ZZZ, X'X'X', Y'Y'Y' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형의 1개의 모티프를 나타내며;

N_b 상에서의 변형은 Y 상에서의 변형과 상이하며, N_b' 상에서의 변형은 Y' 상에서의 변형과 상이하며; 및

센스 가닥은 적어도 1개의 리간드에 콘쥬게이트된다.)

청구항 2

제1항에 있어서,

i는 1; j는 1; 또는 i 및 j 모두 1인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 3

제1항에 있어서,

k는 1; l은 1; 또는 k 및 l 모두 1인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 4

제1항에 있어서,

XXX는 X'X'X'에 대하여 상보적이며, YYY는 Y'Y'Y'에 대하여 상보적이며, 및 ZZZ는 Z'Z'Z'에 대하여 상보적인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 5

제1항에 있어서,

YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생하는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 6

제1항에 있어서,

Y'Y'Y' 모티프는 5'-말단으로부터 안티센스 가닥의 11, 12 및 13 위치에서 발생하는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 7

제6항에 있어서,

Y'는 2'-O-메틸인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 8

제1항에 있어서,

화학식 (III)은 하기 화학식 (IIIa)로 나타내는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제:

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

안티센스: 3' n_p′ -N_a′ -Y′ Y′ Y′ -N_b′ -Z′ Z′ Z′ -N_a′ n_q′ 5'

(IIIa)

(상기 화학식 IIIa에서, 각 N_b 및 N_b'는 독립적으로, 1-5개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.)

청구항 9

제1항에 있어서,

화학식 (III)는 하기 화학식 (IIIb)로 나타내는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제:

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

안티센스: 3' n_p′ -N_a′ -X'X'X'-N_b′ -Y′ Y′ Y′ -N_a′ n_q′ 5'

(IIIb)

(화학식 IIIb에서, 각 N_b 및 N_b'는 독립적으로, 1-5개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.)

청구항 10

제1항에 있어서,

화학식 (III)은 하기 화학식 (IIIc)로 나타내는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제:

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

안티센스: 3' n_p′ -N_a′ -X′ X′ X′ -N_b′ -Y′ Y′ Y′ -N_b′ -Z′ Z′ Z′ -N_a′ -n_q′ 5'

(IIIc)

(화학식 IIIc에서, 각 N_b 및 N_b'는 독립적으로, 1-5개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 및 각 N_a 및 N_a'는 독립적으로, 2-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.)

청구항 11

제1항에 있어서,

듀플렉스 영역은 길이가 15-30개의 뉴클레오타이드 쌍인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 12

제11항에 있어서,

듀플렉스 영역은 길이가 17-23개의 뉴클레오타이드 쌍인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 13

제11 항에 있어서,

듀플렉스 영역은 길이가 17-25개의 뉴클레오타이드 쌍인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 14

제11 항에 있어서,

듀플렉스 영역은 길이가 23-27개의 뉴클레오타이드 쌍인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 15

제11 항에 있어서,

듀플렉스 영역은 길이가 19-21개의 뉴클레오타이드 쌍인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 16

제13 항에 있어서,

듀플렉스 영역은 길이가 21-23개의 뉴클레오타이드 쌍인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 17

제1항에 있어서,

각 가닥은 15-30개의 뉴클레오타이드들을 가지는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 18

제1항에 있어서,

뉴클레오타이드들 상의 변형은 LNA, HNA, CeNA, 2′-메톡시에틸, 2′-O-알킬, 2′-O-알릴, 2′-C-알릴, 2′-플루오로, 2′-데옥시, 2′-하이드록실 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 19

제18항에 있어서,

뉴클레오타이드들 상의 변형은 2′-O-메틸 또는 2′-플루오로 또는 둘 다인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

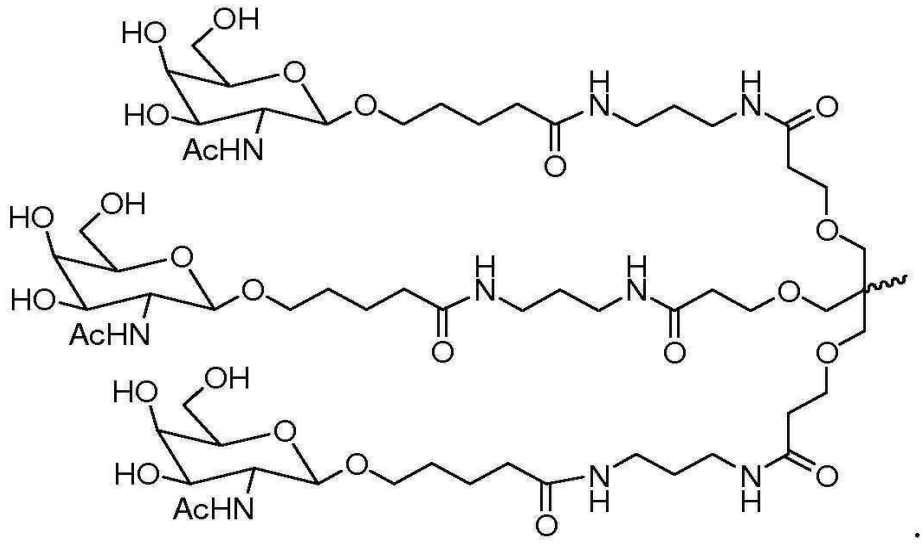
청구항 20

제1항에 있어서,

리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 1개 또는 그 이상의 GalNAc 유도체인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 21

제1항에 있어서,



리간드는 인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 22

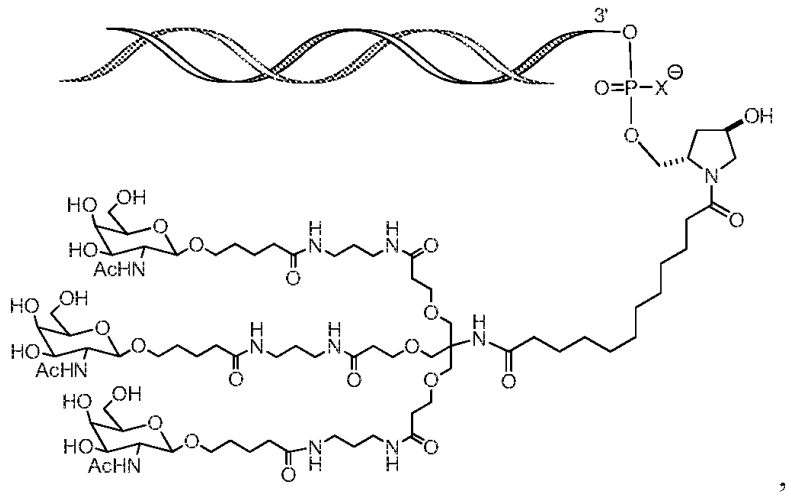
제1항에 있어서,

리간드는 센스 가닥의 3' 말단에 부착되는 것을 특징으로 RNAi 제제.

청구항 23

제22항에 있어서,

RNAi 제제는 하기 구조식으로 나타낸 바와 같이 리간드에 콘쥬게이트되는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제:

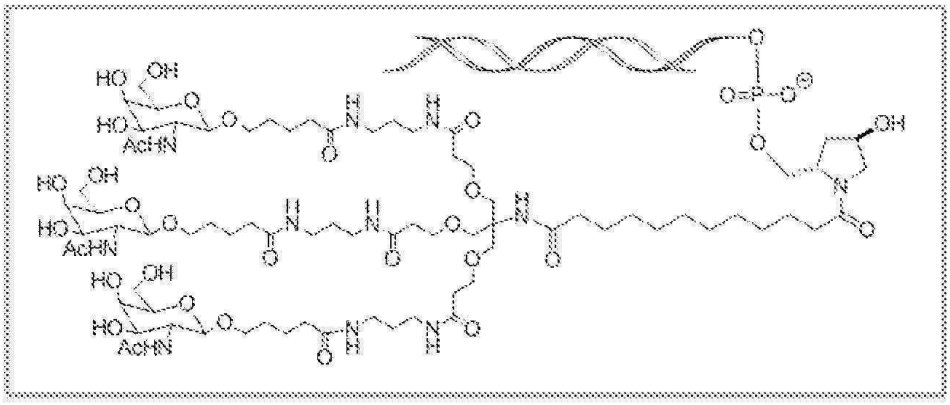


(여기에서, X는 O 또는 S이다.)

청구항 24

제23항에 있어서,

RNAi 제제는 하기 구조식으로 나타낸 바와 같이 리간드에 콘쥬게이트되는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제:



청구항 25

적어도 1개의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 추가로 포함하는 제1항의 RNAi 제제.

청구항 26

제25항에 있어서,

포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합은 한 가닥의 3'-말단에 있는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 27

제26항에 있어서,

상기 가닥은 안티센스 가닥인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 28

제26항에 있어서,

상기 가닥은 센스 가닥인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 29

제1항에 있어서,

듀플렉스의 안티센스 가닥의 5'-말단의 1 위치에서 염기쌍은 AU 염기쌍인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 30

제1항에 있어서,

Y 뉴클레오타이드들은 2'-플루오로 변형을 포함하는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 31

제1항에 있어서,

Y' 뉴클레오타이드들은 2'-O-메틸 변형을 포함하는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 32

제1항에 있어서,

p'>0인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 33

제1항에 있어서,

p'=2인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 34

제33항에 있어서,

q'=0, p=0, q=0이며, 및 p' 오버행 뉴클레오타이드들은 타겟 mRNA에 대하여 상보적인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 35

제33항에 있어서,

q'=0, p=0, q=0이며, 및 p' 오버행 뉴클레오타이드들은 타겟 mRNA에 대하여 비-상보적인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 36

제33항에 있어서,

센스 가닥은 총 21개의 뉴클레오타이드들을 가지며, 안티센스 가닥은 총 23개의 뉴클레오타이드들을 가지는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 1개의 np'는 포스포로티오에이트 결합을 통해 이웃하는 뉴클레오타이드에 결합되는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 38

제37항에 있어서,

모든 np'들은 포스포로티오에이트 결합을 통해 이웃하는 뉴클레오타이드에 결합되는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 39

제1항에 있어서,

RNAi 제제는 표 1에 기록된 RNAi 제제들의 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 40

제1항에 있어서,

RNAi 제제는 AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 41

제40항에 있어서,

RNAi 제제는 AD-51547인 것을 특징으로 하는 RNAi 제제.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 이중가닥 RNAi 제제를 함유하는 세포.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 RNAi 제제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서,

RNAi 제제는 비완충용액으로 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서,

상기 비완충용액은 식염수 또는 물인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 46

제43항에 있어서,

상기 siRNA는 완충용액과 함께 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서,

상기 완충용액은 아세테이트, 사이트레이트, 프롤레민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서,

상기 완충용액은 인산완충식염수(PBS)인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 49

제43항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 리포좀인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 50

제43항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 지질 배합물인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 51

세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법으로서, 상기 세포를 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의 RNAi 제제와, 또는 제43항 내지 제50항 중 어느 한 항의 약학적 조성물과 상기 세포내 상기 TTR의 발현을 억제하기에 효과적인 양으로 접촉시킴으로써, 상기 세포내 상기 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서,

상기 TTR의 발현은 적어도 약10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%까지 억제되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53

제51항에 있어서,

상기 세포는 시험관내에서 상기 RNAi 제제와 접촉되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 54

제51항에 있어서,

상기 세포는 피험자내에 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서,

상기 피험자는 사람인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 56

제54항에 있어서,

상기 피험자는 TTR-관련 질병으로 고통받고, 상기 유효량은 치료적으로 효과적인 양인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57

제54항에 있어서,

상기 피험자는 TTR-관련 질병이 발병할 위험에 있는 피험자이며, 상기 유효량은 예방적으로 효과적인 양인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58

제57항에 있어서,

상기 피험자는 TTR-관련 질병의 발병과 관련된 TTR 유전자 돌연변이를 가지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59

제56항 또는 제57항에 있어서,

TTR-관련 질병은 노인성 전신아밀로이드증(SSA), 전신 가족성 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근증(FAC), 연수막/중추신경계(CNS) 아밀로이드증 및 고티록신혈증으로 구성된 그룹에서 선택되는 방법.

청구항 60

제54항에 있어서,

상기 피험자는 TTR-관련 아밀로이드증을 가지며, 상기 방법은 상기 피험자내 아밀로이드 TTR 침전을 감소시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 61

제54항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 피하, 정맥내, 근육내, 기관지내, 흉강내, 복막내, 동맥내, 림프, 뇌척수 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 투여수단들에 의해 상기 피험자에게 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 62

제54항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 피하, 근육내 또는 정맥내 투여를 통해 상기 피험자에게 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서,

상기 피하 투여는 피하 펌프 또는 피하 데포를 통한 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 64

제54항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 상기 RNAi 제제가 상기 피험자의 특정 부위에 전달되도록 상기 피험자에게 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 65

제64항에 있어서,

상기 부위는 간, 맥락막망, 망막 및 췌장으로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 66

제64항에 있어서,

상기 부위는 간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 67

제64항에 있어서,

상기 RNAi 제제의 전달은 간세포내에 존재하는 아시알로글리코단백질 수용체(ASGP-R)에 의해 매개되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 68

제54항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 약 0.25-50 mg/kg의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 69

제54항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 2회 또는 그 이상의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 70

제69항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 48시간마다 1회, 약 72시간마다 1회, 및 약 96시간마다 1회로 구성된 그룹에서 선택되는 간격으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 71

제54항에 있어서,

피험자로부터 얻은 샘플내 TTR mRNA 발현 또는 TTR 단백질 발현의 수준을 평가하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 72

제54항에 있어서,

상기 RNAi 제제를 투여하는 것은 G-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12 (p70), IL1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, TNFα, 및 이들의 조합물들로 구성된 그룹에서 선택된 케모킨 또는 사이토킨의, 상기 피험자의 샘플내 수준에 기초하여 평가될 때, 상기 피험자내에 염증반응을 일으키지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 73

제54항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 약학적 조성물을 사용하여 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 74

제73항에 있어서,

상기 siRNA는 비완충 용액에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 75

제74항에 있어서,

상기 비완충 용액은 식염수 또는 물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 76

제73항에 있어서,

상기 siRNA는 완충 용액과 함께 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 77

제76항에 있어서,

상기 완충 용액은 아세테이트, 사이트레이트, 프롤레민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 78

제77항에 있어서,

상기 완충 용액은 인산완충식염수(PBS)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 79

제73항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 리포좀인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 80

피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

제1항 내지 상기 제41항 중 어느 한 항의 치료적으로 유효한 양 또는 예방적으로 유효한 양의 RNAi 제제 또는 제43항 내지 제50항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 상기 피험자에게 투여함으로써, 상기 피험자내 상기 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 81

제80항에 있어서,

상기 피험자로부터 얻은 샘플내 TTR 발현은 적어도 약 10%, 적어도 약20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%까지 억제되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 82

제80항에 있어서,

상기 피험자는 사람인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 83

제80항에 있어서,

상기 피험자는 TTR-관련 질병으로 고통받는 피험자인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 84

제80항에 있어서,

상기 피험자는 TTR-관련 질병이 발병할 위험에 있는 피험자인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 85

제80항에 있어서,

상기 피험자는 TTR-관련 질병의 발병과 관련된 TTR 유전자 돌연변이를 지닌 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 86

제80항에 있어서,

상기 TTR-관련 질병은 노인성 전신아밀로이드증(SSA), 전신 가족성 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드성 다발성 신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근증(FAC), 연수막/중추신경계(CNS) 아밀로이드증 및 고티록신혈증으로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 87

제80항에 있어서,

상기 피험자는 TTR-관련 아밀로이드증을 가지며, 상기 방법은 피험자내 아밀로이드 TTR 침전을 감소시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 88

제80항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 피하, 정맥내, 근육내, 기관지내, 흉강내, 복막내, 동맥내, 림프, 뇌척수 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 투여수단들에 의해 상기 피험자에게 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 89

제80항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 피하, 근육내 또는 정맥내 투여를 통해 상기 피험자에게 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 90

제89항에 있어서,

상기 피하 투여는 피하 펌프 또는 피하 데포를 통한 투여를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 91

제80항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 RNAi 제제가 상기 피험자의 특정 부위에 전달되도록 상기 피험자에게 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 92

제91항에 있어서,

상기 부위는 간, 맥락막망, 망막 및 췌장으로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 93

제91항에 있어서,

상기 부위는 간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 94

제91항에 있어서,

상기 RNAi 제제의 전달은 간세포내에 존재하는 아시알로글리코단백질 수용체(ASGP-R)에 의해 매개되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 95

제80항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 0.05-50 mg/kg의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 96

제80항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 둘 또는 그 이상의 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 97

제96항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 48시간마다 1회, 약 72시간마다 1회, 및 약 96시간마다 1회로 구성된 그룹에서 선택되는 간격으로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 98

제80항에 있어서,

피험자로부터 얻은 샘플내 TTR mRNA 발현 또는 TTR 단백질 발현의 수준을 평가하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 99

제80항에 있어서,

상기 RNAi 제제를 투여하는 것은 G-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12 (p70), IL1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, TNFα, 및 이들의 조합물들로 구성된 그룹에서 선택된 케모킨 또는 사이토킨의, 상기 피험자의 샘플내 수준에 기초하여 평가될 때, 상기 피험자내에 염증반응을 일으키지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 100

제80항에 있어서,

상기 RNAi 제제는 약학적 조성물을 사용하여 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 101

제100항에 있어서,

상기 siRNA는 비완충 용액에 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 102

제101항에 있어서,

상기 비완충 용액은 식염수 또는 물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 103

제100항에 있어서,

상기 siRNA는 완충 용액과 함께 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 104

제103항에 있어서,

상기 완충 용액은 아세테이트, 사이트레이트, 프롤레민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 105

제104항에 있어서,

상기 완충 용액은 인산완충식염수(PBS)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 106

제100항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 리포좀인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 107

세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법으로서,

세포내에서 TTR의 발현을 억제하기에 유효한 양으로, 상기 세포를 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 이중가닥 RNAi 제제는 표 1에 기록된 RNAi 제제들의 그룹들로부터 선택되며, 이것에 의해 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 108

세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법으로서,

세포내에서 TTR의 발현을 억제하기에 유효한 양으로, 상기 세포를 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 이중가닥 RNAi 제제는 AD-51544, AD-51545, AD-51546 및 AD-51547로 구성된 그룹에서 선택되며, 이것에 의해 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 109

세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법으로서,

상기 세포내에서 TTR의 발현을 억제하기에 유효한 양으로, 상기 세포를 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 단계를 포함하며, 상기 이중가닥 RNAi 제제는 AD-51547이며, 이것에 의해 상기 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 110

피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

치료적으로 유효한 양 또는 예방적으로 유효한 양의 이중가닥 RNAi 제제를 상기 피험자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 이중가닥 RNAi 제제는 표 1에 기록된 제제들의 그룹에서 선택되며, 이것에 의해 피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 111

피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

치료적으로 유효한 양 또는 예방적으로 유효한 양의 이중가닥 RNAi 제제를 상기 피험자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 이중가닥 RNAi 제제는 AD-51544, AD-51545, AD-51546 및 AD-51547로 구성된 그룹에서 선택되며,

이것에 의해 상기 피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 112

피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법으로서,

치료적으로 유효한 양 또는 예방적으로 유효한 양의 이중가닥 RNAi 제제를 상기 피험자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 이중가닥 RNAi 제제는 AD-51547이며, 이것에 의해 상기 피험자내 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 113

제46항의 방법을 수행하기 위한 킷트로서,

a) 상기 RNAi 제제, 및

b) 사용 설명서를 포함하는 것을 특징으로 하는 킷트.

청구항 114

제74항의 방법을 수행하기 위한 킷트로서,

a) 상기 RNAi 제제,

b) 사용 설명서, 및

c) 선택적으로, 상기 피험자에게 상기 RNAi 제제를 투여하기 위한 수단을 포함하는 것을 특징으로 하는 킷트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련출원**

[0002] 본 출원은 2011년 11월 18일자 미국 가출원 제61/561,710호, 2012년 3월 26일자 제61/615,618호, 및 2012년 8월 6일자 제61/680,098호에 대하여 우선권을 청구하며, 이들 각각의 전문은 이후에 참고문헌으로 통합된다.

[0003] **서열목록**

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 포맷으로 제출된 서열목록을 포함하며, 그의 전문은 이후에 참고문헌으로 통합된다. 2012년 11월 13일에 생성된 상기 ASCII 사본은 121301WO.txt로 명명하며, 크기는 541,508bytes이다.

배 경 기 술

[0005] 트랜스티레틴(TTR)(프리알부민이라고도 알려져 있음)은 혈청 및 뇌척수액(CSF)에서 발견된다. TTR은 레티놀-결합 단백질(RBP) 및 티록신(T4)을 수송하며, 혈액 및 CSF에서 RBP와 연합하여 레티놀(비타민 A)의 운반체로서 작용한다. 트랜스티레틴은 티록신 및 레티놀의 수송(트랜스포트)을 따서 이름이 지어졌다. TTR은 또한, 프로테아제로서 기능하며, 아포A-I(apoA-I, 주요 HDL 아포리포단백질), 아밀로이드 β-펩타이드 및 뉴로펩타이드 Y를 포함한 단백질들을 분해할 수 있다. Liz, M.A. *et al.* (2010) *IUBMB Life*, 62(6):429-435를 참조한다.

[0006] TTR은 베타 시트 구조가 풍부한 4개의 동일한 127-아미노산 서브유닛들(모노머들)의 테트라머이다. 각 모노머는 2개의 4-가닥 베타 시트 및 편장타원체의 형태를 가지고 있다. 역평행 베타-시트 상호작용들은 모노머들을 다이머들로 연결시킨다. 각 모노머로부터의 짧은 루프는 주요 다이머-다이머 상호작용을 형성한다. 이러한 2쌍의 루프들은 다이머들의 반대되는 볼록 베타-시트들을 분리시켜, 내부 채널을 형성한다.

[0007] 간은 주요 TTR 발현 부위이다. 다른 중요한 발현부위들로는 맥락막망, 망막(특히, 망막색소상피) 및 췌장이 포함된다.

[0008] 트랜스티레틴은 아밀로이드 피브릴 형성에서 전구단백질인 적어도 27개의 구별되는 타입들 중 하나이다. Guan, J. *et al.* (Nov. 4, 2011) Current perspectives on cardiac amyloidosis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, doi:10.1152/ajpheart.00815.2011을 참조한다. 기관 및 조직들에서 아밀로이드 피브릴의 세포외 부착

은 아밀로이드증의 특징이다. 아밀로이드 피브릴은 구조변성(misfolded) 단백질 응집체들로 조성되어 있으며, 전구 단백질의 과잉 생산 또는 특정 돌연변이로부터 얻어질 수 있다. TTR의 아밀로이드성 포텐셜은 그의 광범위한 베타 시트 구조와 관련되어 있으며; X-선 결정학적 연구는 특정 아밀로이드성 돌연변이가 단백질의 테트라머 구조를 불안정하게 함을 보여준다. 예를 들면, Saraiva M.J.M. (2002) *Expert Reviews in Molecular Medicine,* 4(12):1-11을 참조한다.

[0009] 아밀로이드증은 아밀로이드 침전을 특징으로 하는 아밀로이드 질병들 그룹의 일반적인 용어이다. 아밀로이드 질병은 그들의 전구단백질을 기준으로 하여 분류된다; 예를 들면, 명칭은 아밀로이드의 "A"로 시작하며, 전구단백질의 약어가 뒤따르는데, 예를 들면 ATTR은 아밀로이드성 트랜스티레틴(**a**myloidogenic **t**rans**t**hy**r**etin)에 대한 약어이다. *Ibid.*

[0010] 수많은 TTR-관련 질병들이 있으며, 그들 중 대부분은 아밀로이드 질병이다. 정상-서열 TTR은 노인들의 심장 아밀로이드증과 관련되어 있으며, 노인성 전신아밀로이드증(SSA)이라고 명명한다(또한, 노인성 심장 아밀로이드증(SCA) 또는 심장 아밀로이드증이라고도 불리움). SSA는 종종 많은 다른 기관들에서 미세한 침전물을 동반한다. TTR 아밀로이드증은 다양한 형태로 나타난다. 말초신경계가 보다 현저하게 영향을 받을 때, 질병은 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP)라고 불리운다. 심장이 주로 포함되지만 신경계는 포함되지 않는 경우, 질병은 가족성 아밀로이드 심근증(FAC)라고 불리운다. TTR 아밀로이드증의 세번째 주요 타입은 연수막 아밀로이드증이며, 연수막 또는 척수막 뇌혈관 아밀로이드증, 중추신경계(CNS) 아밀로이드증 또는 VII형태 아밀로이드증이라고도 알려져 있다. TTR의 돌연변이는 아밀로이드성 유리체 혼탁, 손목터널 증후군, 및 정상갑상선기능 고티록신혈증을 유발할 수도 있으며, 이는 티록신에 대한 친화도가 증가된 돌연변이 TTR 분자로 인해 티록신과 TTR의 증가된 연합이 부차적으로 생각되는 비-아밀로이드성 질병이다. 예를 들면, Moses *et al.* (1982) *J. Clin. Invest.*, 86, 2025-2033을 참조한다.

[0011] 비정상적 아밀로이드성 단백질은 선천적이거나, 또는 체세포 돌연변이를 통해 후천적일 수 있다. Guan, J. *et al.* (Nov. 4, 2011) Current perspectives on cardiac amyloidosis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, doi:10.1152/ajpheart.00815.2011. 트랜스티레틴 연합된 ATTR은 유전적 전신성 아밀로이드증의 가장 빈번한 형태이다. Lobato, L. (2003) *J. Nephrol.*, 16:438-442. TTR 돌연변이는 TTR 아밀로이드 형성과정을 촉진시키며, ATTR 발생의 가장 중요한 위험인자이다. 85개 이상의 아밀로이드생성 TTR 변이체들은 전신 가족성 아밀로이드증을 유발시키는 것으로 알려져 있다. TTR 돌연변이는 보통 전신성 아밀로이드 침전을 일으키며, 특히 말초신경계와 연관되어 있지만, 일부 돌연변이는 심근증 또는 유리체 혼탁과 연관되어 있다. *Ibid.*

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

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

[0014] **<u>발명의 요약</u>**

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

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

[0017] 센스: 5' n_p -N_a -(X X X)$_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

[0018] 안티센스: 3' n_p′ -N_a′ -(X′ X′ X′)$_k$-N_b′ -Y′ Y′ Y′ -N_b′ -(Z′ Z′ Z′)$_l$-N_a′ - n_q′ 5'

[0019] (III)

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

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

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

[0023] 일부 실시형태에서, i는 0; j는 1이다.

[0024] 일부 실시형태에서, i는 1, j는 0이다.

[0025] 일부 실시형태에서, k는 0; l은 1이다.

[0026] 일부 실시형태에서, k는 1; l은 0이다.

[0027] 일부 실시형태에서, XXX는 X'X'X'에 대하여 상보적이며, YYY는 Y'Y'Y'에 대하여 상보적이며, 및 ZZZ는 Z'Z'Z'에 대하여 상보적이다.

[0028] 일부 실시형태에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위 또는 그 부근에서 발생한다.

[0029] 일부 실시형태에서, Y'Y'Y' 모티프는 5'-말단으로부터 안티센스 가닥의 11, 12 및 13 위치에서 발생한다.

[0030] 일부 실시형태에서, Y'는 2'-O-메틸이다.

[0031] 일부 실시형태에서, Y'는 2'-플루오로이다.

[0032] 일부 실시형태에서, 화학식 (III)은 하기 화학식 (IIIa)로 나타낸다:

[0033] 센스: 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a-n_q 3'

[0034] 안티센스: 3' n_p′ -N_a′ -Y′ Y′ Y′ -N_b′ -Z′ Z′ Z′ -N_a′ n_q′ 5'

[0035] (IIIa)

[0036] 화학식 IIIb에서, 각 N_b 및 N_b'는 각각 1-5개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0037] 일부 실시형태에서, 화학식 (III)은 하기 화학식 (IIIb)로 나타낸다:

[0038] 센스: 5' n_p -N_a -X X X -N_b -Y Y Y -N_a-n_q 3'

[0039] 안티센스: 3' n_p′ -N_a′ -X'X'X'-N_b′ -Y′ Y′ Y′ -N_a′ n_q′ 5'

[0040] (IIIb)

[0041] 화학식 IIIb에서, 각 N_b 및 N_b'는 독립적으로, 1-5개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다.

[0042] 일부 실시형태에서, 화학식 (III)은 하기 화학식 (IIIc)로 나타낸다:

[0043] 센스: 5' n_p-N_a-X X X -N_b-Y Y Y -N_b-Z Z Z -N_a-n_q 3'

[0044] 안티센스: 3' n_p' -N_a' -X' X' X' -N_b' -Y' Y' Y' -N_b' -Z' Z' Z' -N_a' -n_q' 5'

[0045] (IIIc)

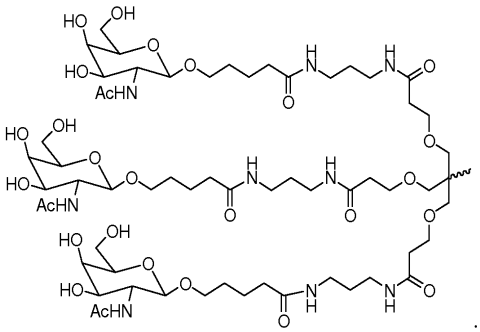
[0046] 화학식 IIIc에서, 각 N_b 및 -N_b'는 1-5개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며, 및 각 N_a 및 N_a'는 2-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다.

[0047] 많은 실시형태에서, 듀플렉스 영역은 길이가 15-30개의 뉴클레오타이드 쌍이다. 일부 실시형태에서, 듀플렉스 영역은 길이가 17-23개의 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 17-25개의 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 23-27개의 뉴클레오타이드 쌍, 길이가 19-21개의 뉴클레오타이드 쌍, 또는 길이가 21-23개의 뉴클레오타이드 쌍이다.

[0048] 특정 실시형태에서, 각 가닥은 15-30개의 뉴클레오타이드들을 가진다.

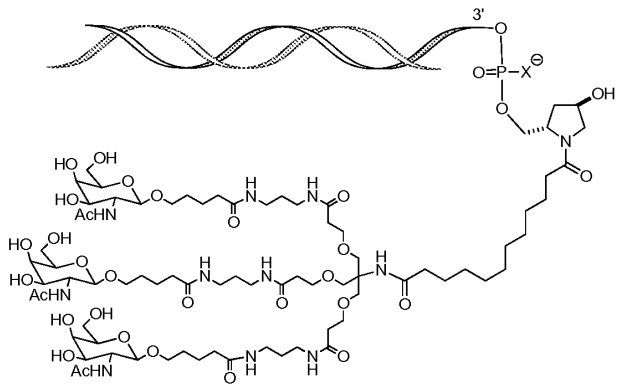
[0049] 일부 실시형태에서, 뉴클레오타이드들 상의 변형은 LNA, HNA, CeNA, 2′ -메톡시에틸, 2′ -O-알킬, 2′ -O-알릴, 2′ -C-알릴, 2′ -플루오로, 2′ -데옥시, 2′ -하이드록실 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 일부 바람직한 실시형태에서, 뉴클레오타이드들 상의 변형은 2′ -O-메틸 또는 2′ -플루오로이다.

[0050] 일부 실시형태에서, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 1개 또는 그 이상의 N-아세틸갈락토스아민(GalNAc) 유도체이다. 특정 실시형태에서, 리간드는

[0051]  이다.

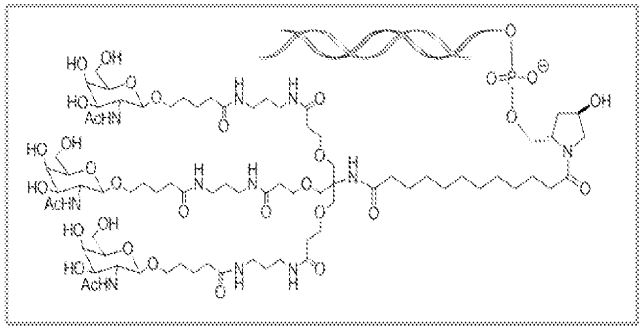
[0052] 일부 실시형태에서, 리간드는 센스 가닥의 3' 말단에 부착된다.

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

[0054]  ,

[0055] (여기에서, X는 O 또는 S이다.)

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



[0057]

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

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

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

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

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

[0063] 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 총 21개의 뉴클레오타이드들을 가지며, 안티센스 가닥은 총 23개의 뉴클레오타이드들을 가진다.

[0064] 특정 실시형태에서, n_p' 사이의 결합들은 포스포로티오에이트 결합들을 포함한다. 일부 상기 실시형태에서, n_p' 사이의 결합들은 포스포로티오에이트 결합들이다.

[0065] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 표 1에 기록된 제제들의 그룹으로부터 선택된다.

[0066] 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제는 AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0067] 보다더 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제는 하기 구조를 갖는 AD-51547이다:

[0068] 센스: 5'-UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96-3' (SEQ ID NO:2)

[0069] 안티센스:5'-uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc-3'(SEQ ID NO:3)

[0070] 여기에서, 소문자 뉴클레오타이드(a, u, g, c)는 2'-O-메틸 뉴클레오타이드들을 나타내며; Nf(예를 들면, Af)는 2'-플루오로 뉴클레오타이드를 나타내며; s는 포스포티오레이트 결합을 나타내며; L96은 $GalNAc_3$ 리간드를 나타낸다.

[0071] 다른 측면에서, 본 발명은 TTR의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제를 함유하는 세포를 특징으로 한다.

[0072] 추가의 측면에서, 본 발명은 TTR의 발현을 억제하기 위한 RNAi 제제를 포함하는 약학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 RNAi 제제를 포함하는 용액이다. 일부 실시형태에서, RNAi 제제를 포함하는 용액은 비완충용액, 예를 들면 식염수 또는 물이다. 다른 실시형태에서, 용액은 완충용액, 예를 들면 인산완충식염수(PBS) 용액이다. 다른 실시형태에서, 약학적 조성물은 리포좀 또는 지질 배합물이다. 일부 실시형태에서, 지질 배합물은 XTC 또는 MC3을 포함한다.

[0073] 또다른 측면에서, 본 발명은 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법들을 특징으로 한다. 상기 방법들은 세포내 TTR의 발현을 억제하는데 효과적인 양으로, 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제와 접

촉시킴으로써, 세포내 TTR의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0074] 일부 실시형태에서, TTR의 발현은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%까지 억제된다.

[0075] 다른 실시형태에서, 세포는 RNAi 제제와 시험관내 접촉된다. 다른 실시형태에서, 세포는 피험자내에 존재한다. 바람직한 실시형태에서, 피험자는 사람이다.

[0076] 추가의 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병으로 고통받는 피험자이며, 유효량은 치료적으로 효과적인 양이다. 다른 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병이 발병할 위험이 있는 피험자이며, 유효량은 예방에 효과적인 양이다. 일부 실시형태에서, TTR-관련 질병이 발병할 위험이 있는 피험자는 TTR-관련 질병 발병과 관련된 TTR 유전자 돌연변이를 지니고 있는 피험자이다.

[0077] 특정 실시형태에서, TTR-관련 질병은 노인성 전신아밀로이드증(SSA), 전신 가족성 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근증(FAC), 연수막/중추신경계(CNS) 아밀로이드증 및 고티록신혈증으로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0078] 일부 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 아밀로이드증을 가지며, 이 방법은 피험자내 아밀로이드 TTR 침전을 감소시킨다.

[0079] 다른 실시형태에서, RNAi 제제는 피하, 정맥내, 근육내, 기관지내, 흉강내, 복막내, 동맥내, 림프, 뇌척수 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 투여수단들에 의해 피험자에게 투여된다. 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 피하 또는 정맥내 투여를 통해 피험자에게 투여된다. 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제는 피하 투여를 통해 피험자에게 투여된다. 일부 상기 실시형태에서, 피하 투여는 피하 펌프 또는 피하 데포(depot)를 통한 투여를 포함한다.

[0080] 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 RNAi 제제가 피험자의 특정 부위에 전달되도록 피험자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 부위는 간, 맥락막망, 망막 및 췌장으로 구성된 그룹에서 선택된다. 바람직한 실시형태에서, 부위는 간이다. 일부 실시형태에서, RNAi 제제의 전달은 간세포내에 존재하는 아시알로글리코단백질 수용체(ASGP-R)에 의해 매개된다.

[0081] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약 0.25 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 예를 들면, 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 또는 약 40 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0082] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약 0.25 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 19 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 21 mg/kg, 약 22 mg/kg, 약 23 mg/kg, 약 24 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 26 mg/kg, 약 27 mg/kg, 약 28 mg/kg, 약 29 mg/kg, 30 mg/kg, 약 31 mg/kg, 약 32 mg/kg, 약 33 mg/kg, 약 34 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 36 mg/kg, 약 37 mg/kg, 약 38 mg/kg, 약 39 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 41 mg/kg, 약 42 mg/kg, 약 43 mg/kg, 약 44 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 46 mg/kg, 약 47 mg/kg, 약 48 mg/kg, 약 49 mg/kg 또는 약 50 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0083] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 둘 또는 그 이상의 투여량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 약 2시간마다 1회, 약 3시간마다 1회, 약 4시간마다 1회, 약 6시간마다 1회, 약 8시간마다 1회, 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 48시간마다 1회, 약 72시간마다 1회, 약 96시간마다 1회, 약 120시간마다 1회, 약 144시간마다 1회, 약 168시간마다 1회, 약 240시간마다 1회, 약 336시간마다 1회, 약 504시간마다 1회, 약 672시간마다 1회 및 약 720시간마다 1회로 구성된 그룹에서 선택되는 간격으로 투여된다.

[0084] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 피험자로부터 얻은 샘플내 TTR mRNA 발현 또는 TTR 단백질 발현의 수준을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0085] 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제를 투여하는 것은 G-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12 (p70), IL1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, TNFα, 및 이들의 조합물들로 구성된 그룹에서 선택된 케모킨 또는

사이토킨의 피험자의 샘플내 수준에 기초하여 평가될때, 피험자내에 염증반응을 일으키지 않는다.

[0086] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약학적 조성물을 사용하여 투여된다.

[0087] 바람직한 구체예에서, RNAi 제제는 용액으로 투여된다. 일부 상기 실시형태에서, siRNA는 비완충용액으로 투여된다. 한 실시형태에서, siRNA는 물로 투여된다. 다른 실시형태에서, siRNA는 완충용액, 예를 들면, 아세테이트 버퍼, 사이트레이트 버퍼, 프롤레민 버퍼, 카보네이트 버퍼 또는 포스페이트 버퍼, 또는 이들의 조합물과 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 버퍼 용액은 인산완충식염수(PBS)이다.

[0088] 다른 실시형태에서, 약학적 조성물은 SNALP 또는 XTC를 포함하는 지질 배합물 또는 리포좀이다. 한 실시형태에서, 지질 배합물은 MC3을 포함한다.

[0089] 다른 측면에서, 본 발명은 피험자에게 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적으로 유효한 양 또는 예방적으로 유효한 양의 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제를 피험자에 투여함으로써, 피험자의 TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 단계를 포함한다.

[0090] 일부 실시형태에서, 피험자로부터 얻은 샘플내 TTR 발현은 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60% 또는 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%까지 억제된다.

[0091] 일부 실시형태에서, 피험자는 사람이다.

[0092] 일부 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병으로 고통받는 피험자이다. 다른 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병이 발병할 위험이 있는 피험자이다.

[0093] 일부 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병의 발병과 관련된 TTR 유전자 돌연변이를 지니는 피험자이다.

[0094] 특정 실시형태에서, TTR-관련 질병은 노인성 전신아밀로이드증(SSA), 전신 가족성 아밀로이드증, 가족성 아밀로이드성 다발성신경병증(FAP), 가족성 아밀로이드 심근증(FAC), 연수막/중추신경계(CNS) 아밀로이드증 및 고티록신혈증으로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0095] 일부 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 아밀로이드증을 가지며, 이 방법은 피험자내 아밀로이드 TTR 침전을 감소시킨다.

[0096] 다른 실시형태에서, RNAi 제제는 피하, 정맥내, 근육내, 기관지내, 흉강내, 복막내, 동맥내, 림프, 뇌척수 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된 투여수단들에 의해 피험자에게 투여된다. 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 피하 또는 정맥내 투여를 통해 피험자에게 투여된다. 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제는 피하 투여를 통해 피험자에게 투여된다. 일부 상기 실시형태에서, 피하 투여는 피하 펌프 또는 피하 데포를 통한 투여를 포함한다.

[0097] 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 RNAi 제제가 피험자의 특정 부위에 전달되도록 피험자에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 부위는 간, 맥락막망, 망막 및 췌장으로 구성된 그룹에서 선택된다. 바람직한 실시형태에서, 부위는 간이다. 일부 실시형태에서, RNAi 제제의 전달은 간세포내에 존재하는 아시알로글리코단백질 수용체(ASGP-R)에 의해 매개된다.

[0098] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약 0.25 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 예를 들면, 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.25 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 15 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 35 mg/kg, 또는 약 40 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0099] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약 0.25 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 16 mg/kg, 약 17 mg/kg, 약 18 mg/kg, 약 19 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 21 mg/kg, 약 22 mg/kg, 약 23 mg/kg, 약 24 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 26 mg/kg, 약 27 mg/kg, 약 28 mg/kg, 약 29 mg/kg, 30 mg/kg, 약 31 mg/kg, 약 32 mg/kg, 약 33 mg/kg, 약 34 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 36 mg/kg, 약 37 mg/kg, 약 38 mg/kg, 약 39 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 41 mg/kg, 약 42 mg/kg, 약 43 mg/kg, 약 44 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 46 mg/kg, 약 47 mg/kg, 약 48 mg/kg, 약 49 mg/kg 또는 약 50 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0100] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 둘 또는 그 이상의 투여량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 약 2시간마다 1회, 약 3시간마다 1회, 약 4시간마다 1회, 약 6시간마다 1회, 약 8시간마다 1회, 약 12시간마다 1회, 약 24시간마다 1회, 약 48시간마다 1회, 약 72시간마다 1회, 약 96시간마다 1회, 약 120시간마다 1회, 약 144시간마다 1회, 약 168시간마다 1회, 약 240시간마다 1회, 약 336시간마다 1회, 약 504시간마다 1회, 약 672시간마다 1회 및 약 720시간마다 1회로 구성된 그룹에서 선택되는 간격으로 투여된다.

[0101] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 피험자로부터 얻은 샘플내 TTR mRNA 발현 또는 TTR 단백질 발현의 수준을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0102] 바람직한 실시형태에서, RNAi 제제를 투여하는 것은 G-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12 (p70), IL1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, TNFα, 및 이들의 조합물들로 구성된 그룹에서 선택된 케모킨 또는 사이토킨의 피험자의 샘플내 수준에 기초하여 평가될때, 피험자내에 염증반응을 일으키지 않는다.

[0103] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 약학적 조성물, 예를 들면 리포좀을 사용하여 투여된다.

[0104] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 용액으로 투여된다. 일부 상기 실시형태에서, siRNA는 비완충용액으로 투여된다. 한 실시형태에서, siRNA는 식염수 또는 물로 투여된다. 다른 실시형태에서, siRNA는 완충용액, 예를 들면, 아세테이트 버퍼, 사이트레이트 버퍼, 프롤레민 버퍼, 카보네이트 버퍼 또는 포스페이트 버퍼, 또는 이들의 조합물과 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 버퍼 용액은 인산완충식염수(PBS)이다.

[0105] 다른 측면에서, 본 발명은 세포내에서 TTR의 발현을 억제하기에 효과적인 양으로, 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 이중가닥 RNAi 제제는 표 1에 기록된 제제들의 그룹들로부터 선택되며, 이것에 의해 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제한다.

[0106] 다른 측면에서, 본 발명은 세포내에서 TTR의 발현을 억제하기에 효과적인 양으로, 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 이중가닥 RNAi 제제는 AD-51544, AD-51545, AD-51546 및 AD-51547로 구성된 그룹에서 선택되며, 이것에 의해 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제한다.

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

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

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

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

도면의 간단한 설명

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

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

도 3은 사람 TTR mRNA 서열을 도시하고 있다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

도 15는 AD-51547을 투여량당 2.5 mg/kg (백색 사각형), 5 mg/kg (흑색 사각형) 또는 10 mg/kg (패턴 사각형)을 피하 투여하거나, 또는 PBS를 음성 대조군(회색 사각형)으로 투여한 후, 비-사람 영장류내 TTR 단백질의 억제를 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0112] **발명의 상세한 설명**

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

[0114] **I.정의들**

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

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

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

[0118] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "트랜스티레틴"("TTR")은 잘 알려진 유전자 및 단백질이다. TTR은 또한, 프리알부민, HsT2651, PALB 및 TBPA로도 알려져 있다. TTR은 레티놀-결합 단백질(RBP), 티록신(T4) 및 레티놀의 트랜스포터로 기능하며, 프로테아제로 작용하기도 한다. 간은 혈액안으로 TTR을 분비하며, 맥락막망은 뇌척수액으로

TTR을 분비한다. TTR은 췌장 및 망막색소상피 내에서 발현된다. TTR의 가장 큰 임상적인 관련성은 정상 및 돌연변이체 TTR 단백질 모두 아밀로이드증을 유발시키는 세포외 침전물로 응집하는 아밀로이드 피브릴을 형성할 수 있다는 점이다. 예를 들면, 리뷰를 위해, Saraiva M.J.M. (2002) *Expert Reviews in Molecular Medicine,* 4(12):1-11을 참조한다. 쥐 트랜스티레틴의 분자 클로닝 및 뉴클레오타이드 서열 뿐만 아니라, mRNA 발현의 분포는 Dickson, P.W. et al. (1985) *J. Biol. Chem.* 260(13)8214-8219에 의해 설명되었다. 사람 TTR의 X-선 결정구조는 Blake, C.C. et al. (1974) *J Mol Biol* 88, 1-12에서 설명되었다. 사람 TTR mRNA 전사물의 서열은 National Center for Biotechnology Information (NCBI) RefSeq 등록번호 NM_000371에서 발견될 수 있다. 마우스 TTR mRNA의 서열은 RefSeq 등록번호 NM_013697.2에서 발견될 수 있으며, 쥐 TTR mRNA의 서열은 RefSeq 등록번호 NM_012681.1에서 발견될 수 있다.

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

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

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

[0122] "이중가닥 RNAi 제제", 본 명세서에서 서로 바꿔서 사용되는, "dsRNA 제제", "dsRNA", "siRNA", "iRNA 제제"라고도 언급되는 "이중-가닥 RNA(dsRNA) 분자"는 이하에 정의되는 바와 같이, 2개의 역평행 및 실질적으로 상보적인 핵산 가닥을 포함하는 듀플렉스(duplex) 구조를 갖는 리보핵산 분자들의 복합체를 의미한다. 일반적으로, 각 가닥의 대부분의 뉴클레오타이드들은 리보뉴클레오타이드들이지만, 이하에 상세히 설명되는 바와 같이, 각 가닥들 또는 두 가닥들 또한, 1개 또는 그 이상의 비-리보뉴클레오타이드들, 예를 들면 데옥시리보뉴클레오타이드 및/또는 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수도 있다. 게다가, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "RNAi 제제"는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오타이드들을 포함하며; RNAi 제제는 다중 뉴클레오타이드들에서 실질적인 변형을 포함할 수 있다. 상기 변형들은 본 명세서에 개시된 또는 당 분야에 공지된 모든 타입의 변형들을 포함한다. siRNA 타입 분자에 사용되는, 상기 변형들은 어느 것이나 본 명세서 및 특허청구범위의 목적을 위해 "RNAi 제제"로 포함된다.

[0123] 다른 실시형태에서, RNAi 제제는 타겟 mRNA를 억제하기 위해 세포 또는 기관내에 도입되는 단일-가닥 siRNA이다. 단일-가닥 RNAi 제제는 RISC 엔도뉴클레아제 아르고노트 2에 결합하여, 타겟 mRNA를 분해한다. 단일-가닥 siRNA는 일반적으로 15-30개의 뉴클레오타이드들이며, 화학적으로 변형된다. 단일-가닥 siRNA들의 디자인 및 시험은 미국특허 제8,101,348호 및 Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894에 설명되어 있으며, 이들 각각의 전문내용은 이후에 참고문헌으로 통합된다. 본 명세서에 기술된 안티센스 뉴클레오타이드 서열들은 본 명세서에 설명된 바와 같이 단일-가닥 siRNA로서 사용될 수 있거나, 또는 Lima *et al.*, (2012) *Cell* 150: 883-894에 설명된 방법에 의해 화학적으로 변형될 수 있다.

[0124] 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 가닥들은 1개의 큰 RNA 분자의 다른 부분이거나, 또는 별도의 RNA 분자들일 수 있다. 2개의 가닥들이 1개의 큰 분자의 일부이고, 따라서 듀플렉스 구조를 형성하는 한 가닥의 3'-말단과 각 다른 가닥의 5'-말단 사이에서 뉴클레오타이드들의 중단되지않은 사슬에 의해 연결되는 경우, 연결 RNA 사슬은 "헤어핀 루프(hairpin loop)"로 언급된다. 2개의 가닥들이 듀플렉스 구조를 형성하는 한 가닥의 3'-말단과 각 다른 가닥의 5'-말단 사이에서 뉴클레오타이드들의 중단되지않은 사슬과 다른 수단에 의해 공유연결되는 경우, 연결구조는 "링커(linker)"라고 언급된다. RNA 가닥들은 동일하거나 다른 수의 뉴클레오타이드들을 가진다. 염기쌍의 최대 수는 dsRNA의 최단 가닥내 뉴클레오타이드들의 수에서 듀플렉스 내에 존재하는 오버행들을 뺀

수이다. 듀플렉스 구조에 더해, RNAi 제제는 1개 또는 그 이상의 뉴클레오타이드 오버행들을 포함할 수 있다. 용어 "siRNA"는 또한, 상기 설명된 바와 같이 RNAi 제제로 언급되어 본 명세서에 사용된다.

[0125] 다른 측면에서, 제제는 단일-가닥 안티센스 RNA 분자이다. 안티센스 RNA 분자는 타겟 mRNA내 서열에 대하여 상보적이다. 안티센스 RNA는 mRNA에 대하여 염기 페어링하고, 해독기계를 물리적으로 방해하여, 화학량론적 방법으로 해독을 억제할 수 있다. Dias, N. *et al.*, (2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355를 참조한다. 안티센스 RNA 분자는 타겟 mRNA에 대하여 상보적인 약 15-30개의 뉴클레오타이드들을 가질 수 있다. 예를 들면, 안티센스 RNA 분자는 표 1의 안티센스 서열들 중 하나로부터 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 이상의 인접한 뉴클레오타이드들의 서열을 가질 수 있다.

[0126] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "뉴클레오타이드 오버행(overhang)"은 RNAi 제제의 한 가닥의 3'-말단이 다른 가닥의 5'-말단을 지나 연장할 때, 또는 반대일때, RNAi 제제의 듀플렉스 구조로부터 돌출하는 뉴클레오타이드들 또는 짝없는 뉴클레오타이드를 의미한다. "평활" 또는 "평활말단"은 이중가닥 RNAi 제제의 말단에 짝없는 뉴클레오타이드들이 없는 것, 즉 뉴클레오타이드 오버행이 없는 것을 의미한다. "평활 말단" RNAi 제제는 전체 길이에 걸쳐 이중가닥인 dsRNA, 즉 분자의 어느 말단에나 뉴클레오타이드 오버행이 없는 dsRNA이다. 본 발명의 RNAi 제제들은 한쪽 말단에 뉴클레오타이드 오버행들을 갖거나(즉, 1개의 오버행 및 1개의 평활말단을 갖는 제제들), 또는 양쪽 말단에 뉴클레오타이드 오버행들을 갖는 RNAi 제제들을 포함한다.

[0127] 용어 "안티센스 가닥"은 타겟 서열(예를 들면, 사람 TTR mRNA)에 대하여 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 이중가닥 RNAi 제제의 가닥을 의미한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "트랜스티레틴을 인코딩하는 mRNA의 일부에 대하여 상보적인 영역"은 TTR mRNA 서열의 일부에 대하여 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 의미한다. 상보성 영역이 타겟 서열에 대하여 완전히 상보적이지 않는 경우, 말단 영역에서 불일치가 가장 관용되며, 존재한다면, 일반적으로 말단 영역 또는 5' 및/또는 3' 말단의 6, 5, 4, 3 또는 2개의 뉴클레오타이드들 안의 영역에 있다.

[0128] 용어 "센스 가닥"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, 안티센스 가닥의 영역에 대하여 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 dsRNA의 가닥을 의미한다.

[0129] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "분해 영역"은 분해 영역에 바로 인접하여 위치된 영역을 의미한다. 분해 부위는 분해가 일어나는 타겟 상의 부위이다. 일부 실시형태에서, 분해 영역은 분해 부위의 말단, 및 분해 부위에 바로 인접한 3개의 염기들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분해 영역은 분해 부위의 말단, 및 분해 부위에 바로 인접한 2개의 염기들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분해 부위는 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 10 및 11에 의해 결합된 부위에서 특이적으로 발생하며, 분해 영역은 뉴클레오타이드 11, 12 및 13을 포함한다.

[0130] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 그리고 다르게 지시하지 않는 한, 용어 "상보적인"은 제2 뉴클레오타이드 서열에 대하여 제1 뉴클레오타이드 서열을 설명하기 위해 사용할 때, 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드와 함께 특정 조건하에서 듀플렉스 구조를 형성하고 잡종화하는 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 능력을 의미한다. 상기 조건들은 예를 들어, 엄격한 조건들일 수 있으며, 상기 엄격한 조건들은: 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 50℃ 또는 70℃에서 12-16시간동안 둔 후 세척하는 것을 포함한다. 다른 조건들, 예를 들면 생리적으로 관련된 조건들은 유기체내부에 접할 수 있거나, 적용할 수 있다. 당업자는 잡종화 뉴클레오타이드들의 최종 적용에 따라, 2개의 서열들의 상보성 시험을 위해 가장 적당한 조건의 셋트를 결정할 수 있을 것이다.

[0131] 서열들은 제1 및 제2 뉴클레오타이드 서열들의 전체 길이에 대하여, 제1 뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드들을 제2 뉴클레오타이드 서열의 뉴클레오타이드들과 염기-짝짓기가 있을 때, 각각에 관하여 "완전히 상보적"일 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본 명세서의 제2 서열에 관해, "실질적으로 상보적"이라고 언급될 경우, 2개의 서열들은 완전히 상보적일 수 있거나, 또는 그들의 최종 적용과 가장 관련있는 조건하에 잡종화할 수 있는 능력을 유지하면서, 잡종화할때 1개 또는 그 이상의 불일치 염기쌍을 형성하지만, 4, 3 또는 2개 이하의 불일치 염기쌍은 형성하지 않는다. 그러나, 잡종화할때 2개의 올리고뉴클레오타이드들이 1개 또는 그 이상의 단일가닥 오버행들을 형성하도록 디자인되는 경우, 상기 오버행들은 상보성의 결정과 관련하여 불일치로 간주되지 않을 것이다. 예를 들면, 길이가 21개의 뉴클레오타이드인 올리고뉴클레오타이드 및 길이가 23개의 뉴클레오타이드인 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA는 본 발명의 목적을 위해 "완전히 상보적인"으로 언급될 수 있으며, 상기 더 긴 올리고뉴클레오타이드가 더 짧은 올리고뉴클레오타이드에 대하여 완전히 상보적인 21개의 뉴클레오타이드들의 서열을 포함한다.

[0132] "상보적인" 서열은 본 명세서에 사용된 바와 같이, 잡종화할 수 있는 능력에 관한 상기 조건들이 만족되는 한, 비-왓슨-크릭(non-Watson-Crick) 염기쌍 및/또는 비-천연 및 변형된 뉴클레오타이드들로부터 형성된 염기쌍을 포함하거나, 또는 이로부터 전적으로 형성된다. 상기 비-왓슨-크릭 염기쌍은 G:U Wobble 또는 Hoogstein 염기 페어링을 포함하며, 이에 제한되지는 않는다.

[0133] 용어 "상보적인", "완전히 상보적인" 및 "실질적으로 상보적인"은 본 명세서에서 이해되는 바와 같이, dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이, 또는 dsRNA의 안티센스 가닥과 타겟 서열 사이의 염기 매칭에 관해 사용될 수 있다.

[0134] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 메신저 RNA(mRNA)의 "적어도 일부에 대하여 실질적으로 상보적인" 폴리뉴클레오타이드는 5' UTR, 오픈 리딩 프레임(ORF), 또는 3' UTR을 포함하는 mRNA의 연속부분(예를 들면, TTR을 인코딩하는 mRNA)에 대하여 실질적으로 상보적인 폴리뉴클레오타이드를 의미한다. 예를 들면, 서열이 TTR을 인코딩하는 mRNA의 비-중단 부분에 대하여 실질적으로 상보적이라면, 폴리뉴클레오타이드는 TTR mRNA의 적어도 일부에 대하여 상보적이다.

[0135] 용어 "억제하는"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, "감소하는", "사일런싱", "하향조절하는", "억제하는", 및 다른 유사한 용어들과 서로 바꿔서 사용되며, 특정 수준의 억제를 포함한다.

[0136] 구절 "TTR의 발현을 억제하는"은 본 명세서에 사용된 바와 같이, TTR 유전자(예를 들면, 마우스 TTR 유전자, 쥐 TTR 유전자, 원숭이 TTR 유전자 또는 사람 TTR 유전자) 뿐만 아니라 TTR 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현 억제를 포함한다. 따라서, TTR 유전자는 야생형 TTR 유전자, 돌연변이체 TTR 유전자(예를 들면, 전신 아밀로이드 침전을 일으키는 돌연변이체 TTR 유전자), 또는 유전자조작된 세포, 세포군, 또는 유기체의 문맥에서 트랜스제닉 TTR 유전자일 수 있다.

[0137] "TTR 유전자의 발현 억제"는 TTR 유전자의 특정 수준의 억제, 예를 들면 TTR 유전자 발현의 적어도 부분억제, 예를 들면, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94% 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 억제를 포함한다.

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

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

[0140] 시험관내 세포를 접촉시키는 것은 예를 들면, 세포를 RNAi 제제와 함께 배양함으로써 수행될 수 있다. 생체내 세포를 접촉시키는 것은 예를 들면, 세포가 위치된 조직에 또는 조직 부근에 RNAi 제제를 주입하거나, 또는 접촉될 세포가 위치된 조직에 제제가 실질적으로 도달하도록 혈류 또는 피하 공간과 같은 다른 영역에 RNAi 제제를 주입함으로써 수행될 수 있다. 예를 들면, RNAi 제제는 주요 부위, 예를 들면 간에 RNAi 제제를 향하는 리간드, 예를 들면 $GalNAc_3$ 리간드를 함유 및/또는 결합될 수 있다. 시험관내 접촉방법과 생체내 접촉방법의 조합도 또한 가능하다. 본 발명의 방법과 연결하여, 세포는 시험관내에서 RNAi 제제와 접촉되고, 그 후 피험자에게 이식될 수 있다.

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

[0142] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "TTR-관련 질병"은 TTR 유전자 또는 단백질과 관련된 질병을 포함하는 것으로

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

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

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

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

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

[0147] **II.RNAi 제제**

[0148] 본 발명은 우수한 유전자 사일런싱 활성을 갖는 RNAi 제제들을 제공한다. 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형들의 1개 또는 그 이상의 모티프들을 RNAi 제제의 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥에, 특히 분해 부위에 또는 부근에 도입함으로써 우수한 결과가 얻어질 수 있다는 사실이 본 명세서 및 가출원 제61/561,710호(본 출원이 우선권을 청구함)에 나타나 있다. 그렇지 않으면, RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 완전히 변형될 수 있다. 상기 모티프들의 도입은 존재한다면, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴을 방해한다. RNAi 제제는 또한, 센스 가닥 상에서 GalNAc 유도체 리간드와 선택적으로 콘쥬게이트한다. 얻어진 RNAi 제제들은 우수한 유전자 사일런싱 활성을 나타낸다.

[0149] 본 발명자들은 놀랍게도 RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 완전히 변형될 때, RNAi 제제의 적어도 하

나의 가닥의 분해 부위에서 또는 부근에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에 3개의 동일한 변형의 1개 또는 그 이상의 모티프들을 갖는 것은 RNAi 제제의 유전자 사일런싱 활성을 크게 개선시켰음을 발견하였다.

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

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

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

[0153] 본 발명에 의해 제공된 RNAi 제제들은 예를 들면, 미국 가출원 제61/561,710호(2011년 11월 18일 출원), 국제출원 제PCT/US2011/051597호(2010년 9월 15일 출원) 및 PCT 공보 WO 2009/073809에 개시되어 있는 바와 같이 화학적 변형들을 갖는 제제를 포함하며, 이들 각각의 전문은 이후에 참고문헌으로 통합된다.

[0154] 한 실시형태에서, RNAi 제제의 오버행 영역내 뉴클레오타이드는 독립적으로, 제한없이 2'-변형된 당, 예를 들면 2-F, 2'-O-메틸, 티미딘(T), 2`-O-메톡시에틸-5-메틸우리딘(Teo), 2`-O-메톡시에틸아데노신(Aeo), 2`-O-메톡시에틸-5-메틸사이티딘(m5Ceo), 및 이들의 조합물을 포함하는, 변형 또는 변형되지않은 뉴클레오타이드일 수 있다. 예를 들면, TT는 다른 가닥 상에서 말단에 대한 오버행 서열일 수 있다. 오버행은 타겟 mRNA와 불일치를 형성할 수 있거나, 타겟팅된 유전자 서열에 대하여 상보적일 수 있거나, 또는 다른 서열일 수 있다.

[0155] RNAi 제제의 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥들에서 5'- 또는 3'- 오버행들은 인산화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드들 사이에 포스포로티오에이트를 갖는 2개의 뉴클레오타이드들을 함유하며, 상기 2개의 뉴클레오타이드들은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 한 실시형태에서, 오버행은 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥들의 3'-말단에 존재한다. 한 실시형태에서, 상기 3'-오버행은 안티센스 가닥에 존재한다. 한 실시형태에서, 상기 3'-오버행은 센스 가닥에 존재한다.

[0156] RNAi 제제는 단일 오버행만 함유할 수 있으며, 이는 그의 전체 안정성에 영향을 미치지 않으면서, RNAi의 간섭 활성을 강화할 수 있다. 예를 들면, 단일-가닥 오버행이 센스 가닥의 3'-말단에, 또는 선택적으로 안티센스 가닥의 3'-말단에 위치된다. RNAi는 또한, 평활말단을 가지며, 안티센스 가닥의 5'-말단(또는 센스 가닥의 3'-말단)에 위치되거나, 또는 반대이다. 일반적으로, RNAi의 안티센스 가닥은 3'-말단에서 뉴클레오타이드 오버행을 가지며, 5'-말단은 평활하다. 출원인이 이론에 구애받지 않지만, 이론적인 메커니즘은 안티센스 가닥의 5'-말단 및 안티센스 가닥의 3'-말단 오버행에서의 비대칭 평활말단이 RISC 프로세스로 로딩하는 가이드 가닥을 선호하는 것이다.

[0157] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 길이가 19개의 뉴클레오타이드인 이중말단 블런트머(bluntmer)이며, 상기 센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 7, 8, 9에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-F 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다. 안티센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들

상에서 3개의 2'-O-메틸 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다.

[0158] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 길이가 20개의 뉴클레오타이드인 이중말단 블런트머이며, 상기 센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 8, 9, 10에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-F 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다. 안티센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-O-메틸 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다.

[0159] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 길이가 21개의 뉴클레오타이드인 이중말단 블런트머이며, 상기 센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-F 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다. 안티센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-O-메틸 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유한다.

[0160] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 21개의 뉴클레오타이드(nt) 센스 가닥 및 23개의 뉴클레오타이드(nt) 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 9, 10, 11에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에 3개의 2'-F 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유하며; 안티센스 가닥은 5'말단으로부터 위치 11, 12, 13에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에 3개의 2'-O-메틸 변형들의 적어도 하나의 모티프를 함유하며, RNAi 제제의 한 말단은 블런트이며, 다른 말단은 2개의 뉴클레오타이드 오버행을 포함한다. 바람직하게는, 2개의 뉴클레오타이드 오버행이 안티센스의 3'-말단에 있다. 선택적으로, RNAi 제제는 리간드(바람직하게는 $GalNAc_3$)를 추가로 포함한다.

[0161] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥은 길이가 25-30개의 뉴클레오타이드 잔기들이며, 5' 말단 뉴클레오타이드(위치 1)로부터 출발하여, 첫번째 가닥의 위치 1 내지 23은 적어도 8개의 리보뉴클레오타이드들을 포함하며; 안티센스 가닥의 길이는 36-66개의 뉴클레오타이드 잔기들이며, 및 3'말단 뉴클레오타이드로부터 출발하여, 센스 가닥의 위치 1-23에 의해 짝지어진 위치에서 적어도 8개의 뉴클레오타이드들을 포함하여 듀플렉스를 형성하고; 안티센스 가닥의 적어도 3'말단 뉴클레오타이드는 센스 가닥과 짝을 이루지 않으며, 및 6개 이하의 연속 3'말단 뉴클레오타이드들은 센스 가닥과 짝을 이루지 않음으로써, 1-6개의 뉴클레오타이드들의 3'단일 가닥 오버행을 형성하며; 안티센스 가닥의 5'말단은 센스 가닥과 짝을 이루지 않는 10-30개의 연속 뉴클레오타이드들을 포함하여, 10-30개의 뉴클레오타이드 단일 가닥 5'오버행을 형성하며; 적어도 센스 가닥 5'말단 및 3'말단 뉴클레오타이드들은 센스 및 안티센스 가닥들이 최대 상보성을 위해 정렬될 때 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드들과 염기쌍을 이루며, 이에 의해 센스 가닥과 안티센스 가닥사이에 실질적으로 듀플렉스 영역이 형성되며; 및 이중가닥 핵산이 포유동물 세포에 도입될 때 안티센스 가닥은 안티센스 가닥 길이의 적어도 19개의 리보뉴클레오타이드들을 따라 타겟 RNA에 대하여 충분히 상보적이며; 및 센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-F 변형의 적어도 하나의 모티프를 함유하며, 모티프들 중 적어도 하나는 분해부위에서 또는 부근에서 발생한다. 안티센스 가닥은 분해부위에서 또는 부근에서 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상에서 3개의 2'-O-메틸 변형의 적어도 하나의 모티프를 함유한다.

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

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

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

[0165] 길이가 17-23개의 뉴클레오타이드들인 듀플렉스 영역을 갖는 RNAi 제제에 대하여, 안티센스 가닥의 분해 부위는 전형적으로 5'-말단으로부터 10, 11 및 12 위치들 주위에 있다. 따라서, 3개의 동일한 변형들의 모티프들은 안

티센스 가닥의 9, 10, 11 위치들; 10, 11, 12 위치들; 11, 12, 13 위치들; 12, 13, 14 위치들; 또는 13, 14, 15 위치들에서 발생할 수 있으며, 카운트는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드로부터 출발하거나, 또는 카운트는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 짝지은 뉴클레오타이드로부터 출발한다. 안티센스 가닥내 분해 부위는 5'-말단으로부터 RNAi의 듀플렉스 영역의 길이에 따라 변화할 수도 있다.

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

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

[0168] 센스 가닥과 마찬가지로, RNAi 제제의 안티센스 가닥은 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형들의 적어도 2개의 모티프들을 함유할 수 있으며, 모티프들 중 적어도 하나는 가닥의 분해 부위에서 또는 부근에서 발생한다. 상기 안티센스 가닥은 또한, 센스 가닥 상에 존재하는 윙 변형과 유사한 정렬로 1개 또는 그 이상의 윙 변형들을 포함한다.

[0169] 한 실시형태에서, RNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단에서 첫번째 1개 또는 2개의 말단 뉴클레오타이드들을 포함하지 않는다.

[0170] 다른 실시형태에서, RNAi 제제의 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 상의 윙 변형은 전형적으로, 가닥의 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단에서 듀플렉스 영역내 첫번째 1개 또는 2개의 짝지어진 뉴클레오타이드들을 포함하지 않는다.

[0171] RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 하나의 윙 변형을 포함할 때, 윙 변형은 듀플렉스 영역의 동일한 말단 상에 떨어질 수 있으며, 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드들의 오버랩을 가진다.

[0172] RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥이 각각 적어도 2개의 윙 변형을 함유할 때, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 1개의 가닥으로부터 2개의 변형들이 각각, 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드들의 오버랩을 갖는 듀플렉스 영역의 한 말단 상에 떨어지고; 1개의 가닥으로부터 2개의 변형들이 각각, 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드들의 오버랩을 갖는 듀플렉스 영역의 다른 말단 상에 떨어지고; 1개의 가닥의 2개의 변형들이 듀플렉스 영역내에 1개, 2개 또는 3개의 뉴클레오타이드들의 오버랩을 갖는 리드 모티프의 각 측면 상에 떨어지도록 정렬될 수 있다.

[0173] 한 실시형태에서, 모티프들의 일부인 뉴클레오타이드들을 포함하는, RNAi 제제의 센스 가닥 및 안티센스 가닥내 모든 뉴클레오타이드가 변형될 수 있다. 각 뉴클레오타이드는 비-결합 포스페이트 산소들 중 하나 또는 둘다 및/또는 결합 포스페이트 산소들 중 하나 또는 그 이상의 1개 또는 그 이상의 변형; 리보스 당, 예를 들면 리보스 당 상에서 2'하이드록실의 구성요소의 변형; 포스페이트 성분의 "디포스포(dephospho)" 링커에 의한 대량 치환; 천연발생 염기의 변형 또는 치환; 및 리보스-포스페이트 백본의 치환 또는 변형을 포함할 수 있는 같거나 또는 상이한 변형에 의해 변형될 수 있다.

[0174] 핵산은 서브유닛의 폴리머이므로, 많은 변형들, 예를 들면 염기, 또는 포스페이트 성분의 변형, 또는 포스페이트 성분의 비-결합 O는 핵산내에서 반복되는 위치에서 일어난다. 일부 경우, 변형은 핵산내 주된 위치 모두에서

일어날 것이지만, 대부분의 경우 그렇지 않을 것이다. 실시예에 의하면, 변형은 3' 또는 5' 말단 위치에서만 일어날 수 있으며, 말단 뉴클레오타이드 상의 위치 또는 가닥의 마지막 2, 3, 4, 5 또는 10개의 뉴클레오타이드들의 위치와 같은 말단 영역에서만 일어날 수 있다. 변형은 이중가닥 영역, 단일가닥 영역 또는 둘다에서 일어날 수 있다. 변형은 RNA의 이중가닥 영역내에서만 일어나거나, 또는 RNA의 단일가닥 영역에서만 일어날 수 있다. 예를 들면, 비-결합 O 위치에서 포스포로티오에이트 변형이 한 말단 또는 양 말단에서만 일어날 수 있으며, 말단 영역, 예를 들면 말단 뉴클레오타이드 상의 위치 또는 가닥의 마지막 2, 3, 4, 5 또는 10개의 뉴클레오타이드들에서 일어날 수 있거나, 또는 이중가닥 및 단일가닥 영역, 특히 말단에서 일어날 수 있다. 5' 말단 또는 말단들은 인산화될 수 있다.

[0175] 예를 들면, 안정성을 개선시키고, 오버행에 특정 염기들을 포함시키거나, 또는 단일 가닥 오버행내에, 예를 들면 5' 또는 3' 오버행, 또는 둘다에, 변형된 뉴클레오타이드들 또는 뉴클레오타이드 서로게이트(surrogate)를 포함시킬 수 있다. 예를 들면, 오버행내에 퓨린 뉴클레오타이드들을 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 일부 실시형태에서, 3' 또는 5' 오버행내 염기 중 모두 또는 일부는 본 명세서에 설명된 변형에 의해 변형될 수 있다. 변형은 뉴클레오염기의 리보당 대신에 변형된 데옥시리보뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-플루오로(2'-F) 또는 2'-O-메틸의 사용과 같이, 당 분야에 공지된 변형, 및 포스포로티오에이트 변형과 같은 포스페이트기내 변형에 의해, 리보스 당의 2' 위치에서의 변형을 사용하는 것을 포함할 수 있다. 오버행은 타겟 서열과 동종일 필요는 없다.

[0176] 한 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각 잔기는 독립적으로, LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-데옥시, 2'-하이드록실, 또는 2'-플루오로에 의해 변형된다. 가닥들은 1개 이상의 변형을 함유할 수 있다. 한 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각 잔기는 독립적으로 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로에 의해 변형된다.

[0177] 적어도 2개의 다른 변형들은 센스 가닥 및 안티센스 가닥 상에 통상적으로 존재한다. 상기 2개의 변형들은 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로 변형들 또는 다른 것들일 수 있다.

[0178] 한 실시형태에서, N_a 및/또는 N_b는 교대 패턴의 변형을 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "교대 모티프"는 1개 또는 그 이상의 변형을 갖는 모티프를 의미하며, 각 변형은 한 가닥의 교대 뉴클레오타이드들 상에서 일어난다. 교대 뉴클레오타이드는 매 다른 뉴클레오타이드마다 하나 또는 매 3개의 뉴클레오타이드마다 하나, 또는 유사한 패턴을 의미한다. 예를 들면, A, B 및 C 각각 뉴클레오타이드에 대한 한 타입의 변형을 나타낸다면, 교대 모티프는 "ABABABABABAB…," "AABBAABBAABB…," "AABAABAABAAB…," "AAABAAABAAAB…," "AAABBBAAABBB…," 또는 "ABCABCABCABC…," 등일 수 있다.

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

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

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

[0182] 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥으로 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형의 1개 또는 그 이상의 모티프들을 도입하면, 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥내에 존재하는 초기 변형 패턴이 방해된다. 센스

및/또는 안티센스 가닥으로 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형의 1개 또는 그 이상의 모티프들을 도입함으로써 센스 및/또는 안티센스 가닥의 변형 패턴의 상기 방해는 놀랍게도, 타겟 유전자에 대한 유전자 사일런싱 활성을 개선시킨다.

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

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

[0185] 한 실시형태에서, RNAi는 오버행 영역에서 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합 변형을 포함한다. 예를 들면, 오버행 영역은 2개의 뉴클레오타이드들 사이에 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 갖는 2개의 뉴클레오타이드들을 함유할 수 있다. 뉴클레오타이드간 결합 변형은 또한, 듀플렉스 영역내에서 오버행 뉴클레오타이드들을 말단 쌍 뉴클레오타이드들과 결합하게 할 수 있다. 예를 들면, 적어도 2, 3, 4개 또는 모든 오버행 뉴클레오타이드들은 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합을 통해 결합될 수 있으며, 및 선택적으로 오버행 뉴클레오타이드 다음에 있는 한쌍의 뉴클레오타이드와 오버행 뉴클레오타이드를 결합하는 추가의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오타이드간 결합이 있을 수 있다. 예를 들면, 말단 3개의 뉴클레오타이드들 사이에 적어도 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 결합들이 존재할 수 있으며, 3개의 뉴클레오타이드들 중 2개는 오버행 뉴클레오타이드들이며, 세번째는 오버행 뉴클레오타이드 다음의 한쌍의 뉴클레오타이드이다. 바람직하게는, 상기 말단의 3개의 뉴클레오타이드들은 안티센스 가닥의 3'-말단에 있다.

[0186] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 듀플렉스내에서 타겟과의 미스매치(들) 또는 이들의 조합을 포함한다. 미스매치는 오버행 영역 또는 듀플렉스 영역내에서 발생할 수 있다. 염기쌍은 용해 또는 용융을 촉진시키는 그들의 성향(예를 들면, 특정 짝짓기의 연합 또는 해리의 자유에너지에 기초함, 가장 간단한 접근법은 각 쌍 기준에 대하여 쌍들을 조사하는 것이지만, 다음 이웃 또는 유사 분석법이 사용될 수 있음)에 기초하여, 평가될 수 있다. 해리를 촉진시키는 면에서: A:U는 G:C보다 바람직하며; G:U는 G:C보다 바람직하며; 및 I:C는 G:C보다 바람직하다(I=이노신). 미스매치들, 예를 들면 비-기본형 또는 기본형 쌍들과 다른 것(본 명세서에 설명됨)은 기본형(A:T, A:U, G:C) 쌍들보다 바람직하며; 일반적인 염기를 포함하는 쌍들은 기본형 쌍들보다 바람직하다.

[0187] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 듀플렉스의 5'-말단에서 안티센스 가닥의 해리를 촉진하기 위해, A:U, G:U, I:C, 및 일반적인 염기를 포함하는 쌍 또는 기본형 쌍과 다른 쌍 또는 비-기본형 쌍과 같은 미스매치 쌍의 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있는 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 1, 2, 3, 4 또는 5개의 염기쌍들 중 적어도 하나를 포함한다.

[0188] 한 실시형태에서, 안티센스 가닥내 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 1 위치에서의 뉴클레오타이드는 A, dA, dU, U 및 dT로 구성된 그룹에서 선택된다. 선택적으로, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 1, 2, 또는 3개의 염기쌍 중 적어도 하나는 AU 염기쌍이다. 예를 들면, 안티센스 가닥의 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 염기쌍은 AU 염기쌍이다.

[0189] 한 실시형태에서, 센스 가닥 서열은 화학식 (I)에 의해 나타낼 수 있다:

[0190] 5' n_p-N_a-(X X X)$_i$-N_b-Y Y Y -N_b-(Z Z Z)$_j$-N_a-n_q 3' (I)

[0191] 화학식 (I)에서:

[0192] i 및 j는 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0193] p 및 q는 각각 독립적으로 0-6이며;

[0194] 각 N_a는 독립적으로 0-25개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하며;

[0195] 각 N_b는 독립적으로 0-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며;

[0196] 각 n_p 및 n_q는 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;

[0197] N_b 및 Y는 동일한 변형을 가지지 않으며; 및

[0198] XXX, YYY 및 ZZZ는 각각 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형들 중 1개의 모티프를 독립적으로 나타낸다.

[0199] 바람직하게, YYY는 모든 2'-F 변형된 뉴클레오타이드이다.

[0200] 한 실시형태에서, N_a 및/또는 N_b는 교대 패턴의 변형들을 포함한다.

[0201] 한 실시형태에서, YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위 또는 부근에서 발생한다. 예를 들면, RNAi 제제의 길이가 17-23개의 뉴클레오타이드들의 듀플렉스 영역일 때, YYY 모티프는 센스 가닥의 분해 부위에서 또는 부근에서 발생할 수 있으며(예를 들면, 위치 6, 7, 8, 7, 8, 9, 8, 9, 10, 9, 10, 11, 10, 11, 12 또는 11, 12, 13에서 발생할 수 있음), 이 카운트는 5'-말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드로부터 시작하거나; 또는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 짝의 뉴클레오타이드에서 시작한다.

[0202] 한 실시형태에서, i는 1이고, j는 0이거나, 또는 i는 0이고, j는 1이거나, 또는 i 및 j 둘다 1이다. 그러므로, 센스 가닥은 하기 화학식들로 나타낼 수 있다:

[0203] 5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ia);

[0204] 5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ib); 또는

[0205] 5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ic).

[0206] 센스 가닥이 화학식 (Ia)로 나타내어질 경우, N_b는 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각 N_a는 2-20, 2-15, 또는 2-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낼 수 있다.

[0207] 센스 가닥이 화학식 (Ib)로 나타내어질 경우, N_b는 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각 N_a는 2-20, 2-15, 또는 2-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낼 수 있다.

[0208] 센스 가닥이 화학식 (Ic)로 나타내어질 경우, 각 N_b는 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다. 바람직하게는, N_b는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 각 N_a는 2-20, 2-15, 또는 2-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낼 수 있다.

[0209] X, Y 및 Z 각각은 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0210] 한 실시형태에서, RNAi의 안티센스 가닥 서열은 화학식 (II)로 나타낼 수 있다:

[0211] 5' 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)

[0212] 상기 화학식 (II)에서:

[0213] k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0214] p' 및 q'는 각각 독립적으로 0-6이며;

[0215] 각 N_a'는 0-25개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며, 각 서열은 적어도 2개의 다르게 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하며;

[0216] 각 N_b'는 0-10개의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타내며;

[0217] 각 n_p' 및 n_q'는 독립적으로 오버행 뉴클레오타이드를 나타내며;

[0218] N_b' 및 Y'는 동일한 변형을 가지지 않으며;

[0219] 및

[0220] X′ X′ X′ , Y′ Y′ Y′ 및 Z′ Z′ Z′ 는 각각 3개의 연속 뉴클레오타이드들 상의 3개의 동일한 변형의 한 모티프를 독립적으로 나타낸다.

[0221] 한 실시예에서, N_a' 및/또는 N_b'는 교대 패턴의 변형들을 포함한다.

[0222] Y'Y'Y' 모티프는 안티센스 가닥의 분해 부위 또는 부근에서 발생한다. 예를 들면, RNAi 제제의 길이가 17-23개의 뉴클레오타이드의 듀플렉스 영역을 가질 경우, Y'Y'Y'는 안티센스 가닥의 위치 9, 10, 11; 10, 11, 12; 11, 12, 13; 12, 13, 14; 또는 13, 14, 15에서 발생할 수 있으며, 이 카운트는 5'-말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드로부터 시작하며; 또는 선택적으로 이 카운트는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 쌍 뉴클레오타이드에서 시작한다. 바람직하게는, Y'Y'Y' 모티프는 위치 11, 12, 13에서 발생한다.

[0223] 한 실시형태에서, Y'Y'Y' 모티프는 모든 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드들이다.

[0224] 한 실시형태에서, k는 1이며, l은 0이거나, 또는 k는 0이고, l은 1이거나, 또는 k 및 l 모두 1이다.

[0225] 그러므로, 안티센스 가닥은 하기 화학식들에 의해 나타낼 수 있다:

[0226] 5' n_q'-N_a′ -Z′ Z′ Z′ -N_b′ -Y′ Y′ Y′ -N_a′ -n_p' 3' (IIa);

[0227] 5' n_q'-N_a′ -Y′ Y′ Y′ -N_b′ -X′ X′ X′ -n_p' 3' (IIb); 또는

[0228] 5' n_q'-N_a′ - Z′ Z′ Z′ -N_b′ -Y′ Y′ Y′ -N_b′ - X′ X′ X′ -N_a′ -n_p' 3' (IIc).

[0229] 안티센스 가닥이 화학식 (IIa)로 나타내어질 경우, N_b'는 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각 Na'는 2-20, 2-15, 또는 2-10의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다.

[0230] 안티센스 가닥이 화학식 (IIb)로 나타내어질 경우, N_b'는 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타낸다. 각 N_a'는 2-20, 2-15, 또는 2-10의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다.

[0231] 안티센스 가닥이 화학식 (IIc)로 나타내어질 경우, 각 N_b'는 0-10, 0-7, 0-10, 0-7, 0-5, 0-4, 0-2 또는 0의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다. 각 N_a'는 2-20, 2-15, 또는 2-10의 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 독립적으로 나타낸다. 바람직하게는, N_b는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0232] X′ , Y′ 및 Z′ 의 각각은 서로 동일하거나 또는 상이할 수 있다.

[0233] 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각 뉴클레오타이드는 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-메틸, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-하이드록실, 2'-데옥시 또는 2'-플루오로에 의해 독립적으로 변형될 수 있다. 예를 들면, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 각 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸 또는 2'-플루오로에 의해 독립적으로 변형된다. 각 X, Y, Z, X′ , Y′ 및 Z′ 는 특히, 2'-O-메틸 변형 또는 2'-플루오로 변형을 나타낼 수 있다.

[0234] 한 실시형태에서, RNAi 제제의 센스 가닥은 듀플렉스 영역이 21개의 뉴클레오타이드일 경우 가닥의 9, 10 및 11 위치에서 발생하는 YYY 모티프를 함유할 수 있으며, 이 카운트는 5'-말단으로부터 첫번째 뉴클레오타이드로부터

시작하거나, 또는 선택적으로 이 카운트는 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 쌍 뉴클레오타이드에서 시작하며; 및 Y는 2'-F 변형을 나타낸다. 센스가닥은 듀플렉스 영역의 반대 말단에서 윙 변형으로서 XXX 모티프 또는 ZZZ 모티프들을 추가로 함유할 수 있으며; 및 XXX 및 ZZZ는 각각 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 독립적으로 나타낸다.

[0235] 한 실시형태에서, 안티센스 가닥은 가닥의 위치 11, 12, 13에서 발생하는 Y'Y'Y' 모티프를 함유하며, 이 카운트는 5'-말단의 첫번째 뉴클레오타이드로부터 시작하거나, 또는 선택적으로 5'-말단으로부터 듀플렉스 영역내 첫번째 쌍 뉴클레오타이드로부터 시작하고; 및 Y'는 2'-O-메틸 변형을 나타낸다. 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역의 반대 말단에서 윙 변형으로서 X'X'X' 모티프 또는 Z'Z'Z' 모티프들을 추가로 함유하며; 및 X'X'X' 및 Z'Z'Z'는 각각 독립적으로 2'-OMe 변형 또는 2'-F 변형을 나타낸다.

[0236] 상기 화학식 (Ia), (Ib) 및 (Ic) 중 하나에 의해 나타낸 센스 가닥은 각각 화학식 (IIa), (IIb) 및 (IIc) 중 하나에 의해 나타내어지는 안티센스 가닥과 함께 듀플렉스를 형성한다.

[0237] 따라서, 본 발명의 RNAi 제제들은 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 각 가닥은 14개 내지 30개의 뉴클레오타이드들을 가지며, RNAi 듀플렉스는 화학식 (III)에 의해 나타낸다:

[0238] 센스: 5' n_p -N_a-(X X X)$_i$ -N_b- Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$-N_a-n_q 3'

[0239] 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'

[0240] (III)

[0241] 상기 화학식 (III)에서,

[0242] i, j, k, 및 l 은 독립적으로 0 또는 1이며;

[0243] p, p′ , q, 및 q′ 는 각각 독립적으로 0-6이며;

[0244] 각 N_a 및 N_a'는 독립적으로 0-25개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 서열을 나타내며, 각 서열은 적어도 2개의 상이하게 변형된 뉴클레오타이드들을 포함하며;

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

[0246] 여기에서,

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

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

[0249] 한 실시형태에서, i는 1이며, j는 0이거나; 또는 i는 0이며, j는 1이거나; 또는 i 및 j 모두 1이다. 다른 실시형태에서, k는 1이며, l은 0이며; k는 0이며, l은 1이거나; 또는 k 및 l 모두 1이다.

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

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

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

[0253] (IIIa)

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

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

[0256] (IIIb)

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

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

[0259] (IIIc)

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

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

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

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

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

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

[0266] RNAi 제제가 화학식 (IIIb) 또는 (IIIc)에 의해 나타내어지는 경우, X 뉴클레오타이드들 중 적어도 하나는 X' 뉴클레오타이드들 중 하나와 염기쌍을 형성할 수 있다. 선택적으로, X 뉴클레오타이드들 중 적어도 둘은 대응하는 X' 뉴클레오타이드들과 염기쌍을 형성하거나; 또는 3개의 X 뉴클레오타이드들 모두 대응하는 X' 뉴클레오타이드들과 염기쌍을 형성한다.

[0267] 한 실시형태에서, Y 뉴클레오타이드 상의 변형은 Y' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하며, Z 뉴클레오타이드 상의 변형은 Z' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하고, 및/또는 X 뉴클레오타이드 상의 변형은 X' 뉴클레오타이드 상의 변형과 상이하다.

[0268] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)에 의해 나타낸 적어도 2개의 듀플렉스들을 함유하는 멀티머이며, 여기에서 듀플렉스는 링커에 의해 연결된다. 링커는 제거가능하거나, 또는 제거불능일 수 있다. 선택적으로, 멀티머는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스들은 각각 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자들을 타겟팅할 수 있거나; 또는 듀플렉스들 각각은 2개의 다른 타겟 부위에서 동일한 유전자를 타겟팅할 수 있다.

[0269] 한 실시형태에서, RNAi 제제는 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)에 의해 나타낸 3, 4, 5, 6개 또는 그 이상의 듀플렉스들을 함유하는 멀티머이며, 상기 듀플렉스들은 링커에 의해 연결된다. 링커는 제거가능하거나, 또는 제거불능일 수 있다. 선택적으로, 멀티머는 리간드를 추가로 포함한다. 듀플렉스들은 각각 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자들을 타겟팅할 수 있거나; 또는 듀플렉스들 각각은 2개의 다른 타겟 부위에서 동일한 유전자를 타겟팅할 수 있다.

[0270] 한 실시형태에서, 화학식 (III), (IIIa), (IIIb) 또는 (IIIc)에 의해 나타낸 2개의 RNAi 제제들은 5' 말단에서 서로 결합되며, 3' 말단의 한쪽 또는 양쪽은 리간드에 선택적으로 콘쥬게이트된다. 각 제제들은 동일한 유전자 또는 2개의 상이한 유전자들을 타겟팅할 수 있거나; 또는 제제들은 각각 2개의 상이한 타겟 부위에서 동일한 유전자를 타겟팅할 수 있다.

[0271] 여러 공보들이 멀티머 RNAi 제제들을 설명하고 있다. 그 공보들은 WO2007/091269, 미국특허 제7858769호,

WO2010/141511, WO2007/117686, WO2009/014887 및 WO2011/031520을 포함하며, 이들의 전문내용은 이후에 참고문헌으로 통합된다.

[0272] RNAi 제제에 대한 1개 또는 그 이상의 탄수화물 성분들의 콘쥬게이트화를 함유하는 RNAi 제제는 RNAi 제제의 1개 또는 그 이상의 특성들을 최적화할 수 있다. 많은 경우, 탄수화물 성분은 RNAi 제제의 변형된 서브유닛에 부착될 것이다. 예를 들면, dsRNA 제제의 1개 또는 그 이상의 리보뉴클레오타이드 서브유닛들의 리보스 당은 탄수화물 리간드에 부착되는 비-탄수화물(바람직하게는 환형) 운반체와 같은 다른 성분으로 치환될 수 있다. 서브유닛의 리보스 당이 상기와 같이 치환된 리보뉴클레오타이드 서브유닛은 이후에 리보스 치환 변형 서브유닛(RRMS)라고 언급된다. 환형 운반체는 탄소환 고리시스템을 가지는데, 즉 모든 고리 원자들이 탄소원자이며, 또는 헤테로환 고리 시스템을 가지는데, 즉 1개 또는 그 이상의 고리 원자들은 질소, 산소, 황과 같은 헤테로원자이다. 환형 운반체는 단일환 고리시스템이거나, 또는 융합 고리와 같은 2개 또는 그 이상의 고리들을 함유할 수 있다. 환형 운반체는 완전히 포화된 고리 시스템이거나, 또는 1개 또는 그 이상의 이중결합들을 함유한다.

[0273] 리간드는 운반체를 통해 폴리뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 운반체들은 (i)적어도 1개의 "백본 부착점", 바람직하게는 2개의 "백본 부착점", 및 (ii) 적어도 1개의 "테터 부착점"을 포함한다. 본 명세서에 사용된 "백본 부착점"은 작용기, 예를 들면 하이드록실기, 또는 일반적으로 운반체를 백본, 예를 들면 리보핵산의 포스페이트 또는 변형된 포스페이트, 예를 들면 황함유 백본에 도입하기 위해 사용가능하고, 도입하기에 적당한 결합을 의미한다. 일부 실시형태에서 "테터 부착점"(TAP)은 선택된 성분을 연결하는, 환형 운반체의 구성 고리원자, 예를 들면, 탄소원자 또는 헤테로원자(백본 부착점을 제공하는 원자와 구별됨)를 의미한다. 이 성분은 예를 들면, 탄수화물, 예를 들면 단당류, 2당류, 3당류, 4당류, 올리고당류 및 다당류일 수 있다. 선택적으로, 선택된 성분은 환형 운반체에 테터를 삽입함으로써 연결된다. 따라서, 환형 운반체는 종종 작용기, 예를 들면 아미노기를 포함하거나, 또는 다른 화학성분, 예를 들면 구성고리에 대한 리간드의 혼입 또는 테터링에 적당한 결합을 제공할 것이다.

[0274] RNAi 제제들은 운반체들을 통해 리간드에 콘쥬게이트될 수 있으며, 상기 운반체는 환형 기 또는 비환형 기일 수 있으며, 상기 환형 기는 파이롤리디닐, 파이라졸리닐, 파이라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, [1,3]다이옥솔란, 옥사졸리디닐, 아이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 아이소티아졸리디닐, 퀴녹살리닐, 파이리다지노닐, 테트라하이드로퓨릴 및 데칼린이며; 바람직하게, 비환형 기는 세리놀 백본 또는 디에테인올아민 백본으로부터 선택된다.

[0275] 특정한 실시형태에서, 본 발명의 RNAi 제제는 표 1에 기록된 제제들의 그룹 및 D1000, D1001, D1002, D1003, D1004, D1005, D1006, D1007, D1008, D1009, D1010, D1011, D1012, D1013, D1014, D1015, D1016, D1017, D1018, D1019, D1020, D1021, D1022, D1023, D1024, D1025, D1026, D1027, D1028, D1029, D1030, D1031, D1032, D1033, D1034, D1035, D1036, D1037, D1038, D1039, D1040, D1041, D1042, D1043, D1044, D1045, D1046, D1047, D1048, D1049, D1050, D1051, D1052, D1053, D1054, D1055, D1056, D1057, D1058, D1059, D1060, D1061, D1062, D1063, D1064, D1065, D1066, D1067, D1068, D1069, D1070, D1071, D1072, D1073, D1074, D1075, D1076, D1077, D1078, D1079, D1080, D1081, D1082, D1083, D1084, D1085, D1086, D1087, D1088, D1089, D1090, D1091, D1092, D1093, D1094, D1095, D1096, D1097, D1098, D1099, D1100, D1101, D1102, D1103, D1104, D1105, D1106, D1107, D1108, D1109, D1110, D1111, D1112, D1113, D1114, D1115, D1116, D1117, D1118, D1119, D1120, D1121, D1122, D1123, D1124, D1125, D1126, D1127, D1128, D1129, D1130, D1131, D1132, D1133, D1134, D1135, D1136, D1137, D1138, D1139, D1140, D1141, D1142, D1143, D1144, D1145, D1146, D1147, D1148, D1149, D1150, D1151, D1152, D1153, D1154, D1155, D1156, D1157, D1158, D1159, D1160, D1161, D1162, D1163, D1164, D1165, D1166, D1167, D1168, D1169, D1170, D1171, D1172, D1173, D1174, D1175, D1176, D1177, D1178, D1179, D1180, D1181, D1182, D1183, D1184, D1185, D1186, D1187, D1188, D1189, D1190, D1191, D1192, D1193, D1194, D1195, D1196, D1197, D1198, D1199, D1200, D1201, D1202, D1203, D1204, D1205, D1206, D1207, D1208, D1209, D1210, D1211, D1212, D1213, D1214, D1215, D1216, D1217, D1218, D1219, D1220, D1221, D1222, D1223, D1224, D1225, D1226, D1227, D1228, D1229, D1230, D1231, D1232, D1233, D1234, D1235, D1236, D1237, D1238, D1239, D1240, D1241, D1242, D1243, D1244, D1245, D1246, D1247, D1248, D1249, D1250, D1251, D1252, D1253, D1254, D1255, D1256, D1257, D1258, D1259, D1260, D1261, D1262, D1263, D1264, D1265, D1266, D1267, D1268, D1269, D1270, D1271, D1272, D1273, D1274, D1275, D1276, D1277, D1278, D1279, D1280, D1281, D1282, D1283, D1284, D1285, D1286, D1287, D1288, D1289, D1290, D1291, D1292, D1293, D1294, D1295, D1296, D1297, D1298, D1299, D1300, D1301, D1302, D1303, D1304, D1305, D1306, D1307, D1308, D1309, D1310, D1311,

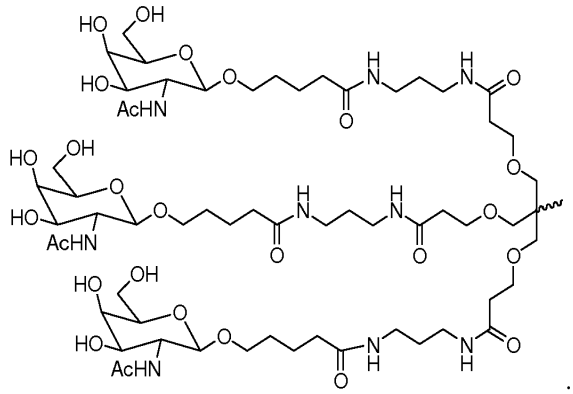
D1312, D1313, D1314, D1315, D1316, D1317, D1318, D1319, D1320, D1321, D1322, D1323, D1324, D1325, D1326, D1327, D1328, D1329, D1330, D1331, D1332, D1333, D1334, D1335, D1336, D1337, D1338, D1339, D1340, D1341, D1342, D1343, D1344, D1345, D1346, D1347, D1348, D1349, D1350, D1351, D1352, D1353, D1354, D1355, D1356, D1357, D1358, D1359, D1360, D1361, D1362, D1363, D1364, D1365, D1366, D1367, D1368, D1369, D1370, D1371, D1372, D1373, D1374, D1375, D1376, D1377, D1378, D1379, D1380, D1381, D1382, D1383, D1384, D1385, D1386, D1387, D1388, D1389, D1390, D1391, D1392, D1393, D1394, D1395, D1396, D1397, D1398, D1399, D1400, D1401, D1402, D1403, D1404, D1405, D1406, D1407, D1408, D1409, D1410, D1411, D1412, D1413, D1414, D1415, D1416, D1417, D1418, D1419, D1420, D1421, D1422, D1423, D1424, D1425, D1426, D1427, D1428, D1429, D1430, D1431, D1432, D1433, D1434, D1435, D1436, D1437, D1438, D1439, D1440, D1441, D1442, D1443, D1444, D1445, D1446, D1447, D1448, D1449, D1450, D1451, D1452, D1453, D1454, D1455, D1456, D1457, D1458, D1459, D1460, D1461, D1462, D1463, D1464, D1465, D1466, D1467, D1468, D1469, D1470, D1471, D1472, D1473, D1474, D1475, D1476, D1477, D1478, D1479, D1480, D1481, D1482, D1483, D1484, D1485, D1486, D1487, D1488, D1489, D1490, D1491, D1492, D1493, D1494, D1495, D1496, D1497, D1498, D1499,. D1500, D1501, D1502, D1503, D1504, D1505, D1506, D1507, D1508, D1509, D1510, D1511, D1512, D1513, D1514, D1515, D1516, D1517, D1518, D1519, D1520, D1521, D1522, D1523, D1524, D1525, D1526, D1527, D1528, D1529, D1530, D1531, D1532, D1533, D1534, D1535, D1536, D1537, D1538, D1539, D1540, D1541, D1542, D1543, D1544, D1545, D1546, D1547, D1548, D1549, D1550, D1551, D1552, D1553, D1554, D1555, D1556, D1557, D1558, D1559, D1560, D1561, D1562, D1563, D1564, D1565, D1566, D1567, D1568, D1569, D1570, D1571, D1572, D1573, D1574, D1575, D1576, D1577, D1578, D1579, D1580, D1581, D1582, D1583, D1584, D1585, D1586, D1587, D1588, D1589, D1590, D1591, D1592, D1593, D1594, D1595, D1596, D1597, D1598, D1599, D1600, D1601, D1602, D1603, D1604, D1605, D1606, D1607, D1608, D1609, D1610, D1611, D1612, D1613, D1614, D1615, D1616, D1617, D1618, D1619, D1620, D1621, D1622, D1623, D1624, D1625, D1626, D1627, D1628, D1629, D1630, D1631, D1632, D1633, D1634, D1635, D1636, D1637, D1638, D1639, D1640, D1641, D1642, D1643, D1644, D1645, D1646, D1647, D1648, D1649, D1650, D1651, D1652, D1653, D1654, D1655, D1656, D1657, D1658, D1659, D1660, D1661, D1662, D1663, D1664, D1665, D1666, D1667, D1668, D1669, D1670, D1671, D1672, D1673, D1674, D1675, D1676, D1677, D1678, D1679, D1680, D1681, D1682, D1683, D1684, D1685, D1686, D1687, D1688, D1689, D1690, D1691, D1692, D1693, D1694, D1695, D1696, D1697, D1698, D1699, D1700, D1701, D1702, D1703, D1704, D1705, D1706, D1707, D1708, D1709, D1710, D1711, D1712, D1713, D1714, D1715, D1716, D1717, D1718, D1719, D1720, D1721, D1722, D1723, D1724, D1725, D1726, D1727, D1728, D1729, D1730, D1731, D1732, D1733, D1734, D1735, D1736, D1737, D1738, D1739, D1740, D1741, D1742, D1743, D1744, D1745, D1746, D1747, D1748, D1749, D1750, D1751, D1752, D1753, D1754, D1755, D1756, D1757, D1758, D1759, D1760, D1761, D1762, D1763, D1764, D1765, D1766, D1767, D1768, D1769, D1770, D1771, D1772, D1773, D1774, D1775, D1776, D1777, D1778, D1779, D1780, D1781, D1782, D1783, D1784, D1785, D1786, D1787, D1788, D1789, D1790, D1791, D1792, D1793, D1794, D1795, D1796, D1797, D1798, D1799, D1800, D1801, D1802, D1803, D1804, D1805, D1806, D1807, D1808, D1809, D1810, D1811, D1812, D1813, D1814, D1815, D1816, D1817, D1818, D1819, D1820, D1821, D1822, D1823, D1824, D1825, D1826, D1827, D1828, D1829, D1830, D1831, D1832, D1833, D1834, D1835, D1836, D1837, D1838, D1839, D1840, D1841, D1842, D1843, D1844, D1845, D1846, D1847, D1848, D1849, D1850, D1851, D1852, D1853, D1854, D1855, D1856, D1857, D1858, D1859, D1860, D1861, D1862, D1863, D1864, D1865, D1866, D1867, D1868, D1869, D1870, D1871, D1872, D1873, D1874, D1875, D1876, D1877, D1878, D1879, D1880, D1881, D1882, D1883, D1884, D1885, D1886, D1887, D1888, D1889, D1890, D1891, D1892, D1893, D1894, D1895, D1896, D1897, D1898, D1899, D1900, D1901, D1902, D1903, D1904, D1905, D1906, D1907, D1908, D1909, D1910, D1911, D1912, D1913, D1914, D1915, D1916, D1917, D1918, D1919, D1920, D1921, D1922, D1923, D1924, D1925, D1926, D1927, D1928, D1929, D1930, D1931, D1932, D1933, D1934, D1935, D1936, D1937, D1938, D1939, D1940, D1941, D1942, D1943, D1944, D1945, D1946, D1947, D1948, D1949, D1950, D1951, D1952, D1953, D1954, D1955, D1956, D1957, D1958, D1959, D1960, D1961, D1962, D1963, D1964, D1965, D1966, D1967, D1968, D1969, D1970, D1971, D1972, D1973, D1974, D1975, D1976, D1977, D1978, D1979, D1980, D1981, D1982, D1983, D1984, D1985, D1986, D1987, D1988, D1989, D1990, D1991, D1992, D1993, D1994, D1995, D1996, D1997, D1998, D1999, D2000, D2001, D2002, D2003, D2004, D2005, D2006, D2007, D2008, D2009, D2010, D2011, D2012, D2013, D2014, D2015, D2016, D2017, D2018, D2019, D2020, D2021, D2022, D2023, D2024, D2025,

D2026, D2027, D2028, D2029, D2030, D2031, D2032, D2033, D2034, D2035, D2036, D2037, D2038, D2039, D2040, D2041, D2042, D2043, D2044, D2045, D2046, D2047, D2048, D2049, D2050, D2051, D2052, D2053, D2054, D2055, D2056, D2057, D2058, D2059, D2060, D2061, D2062, D2063, D2064, D2065, D2066, D2067, D2068, D2069, D2070, D2071, D2072, D2073, D2074, D2075, D2076, D2077, D2078, D2079, D2080, D2081, D2082, D2083, D2084, D2085, D2086, D2087, D2088, D2089, D2090 및 D2091로 구성된 그룹에서 선택되는 제제이다.

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

[0277] *리간드*

[0278] 본 발명의 RNAi 제제들, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제들은 1개 또는 그 이상의 리간드들에 선택적으로 콘쥬게이트될 수 있다. 리간드는 3'-말단, 5'-말단 또는 양 말단에서 센스 가닥, 안티센스 가닥 또는 양 가닥에 부착될 수 있다. 예를 들면, 리간드는 센스 가닥에 콘쥬게이트될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 리간드는 센스 가닥의 3'-말단에 콘쥬게이트된다. 한 바람직한 실시형태에서, 리간드는 GalNAc 리간드이다. 특히 바람직한 실시형태에서, 리간드는 $GalNAc_3$이다:

[0279] 

[0280] 본 발명의 RNAi 제제들에 광범위한 성분들이 결합될 수 있다. 바람직한 성분들은 리간드들이며, 이들은 간섭 테터(intervening tether)를 통해 직접 또는 간접으로 결합, 바람직하게는 공유결합된다.

[0281] 바람직한 실시형태에서, 리간드는 통합되는 분자의 분포, 타겟팅 또는 수명을 변경시킨다. 바람직한 실시형태에서, 리간드는 선택된 타겟, 예를 들면 분자, 세포 또는 세포타입, 구획, 수용체, 예를 들면 상기 리간드가 부재한 종류와 대조되는 신체의 세포성 또는 기관 구획, 조직, 기관 또는 영역에 대한 개선된 친화도를 제공한다. 선택된 타겟에 대한 개선된 친화도를 제공하는 리간드들은 타겟팅 리간드들이라고도 명명한다.

[0282] 일부 리간드들은 엔도소몰리틱(endosomolytic) 특성들을 가질 수 있다. 엔도소몰리틱 리간드들은 엔도솜의 분해 및/또는 본 발명의 조성물, 또는 그의 성분을 세포의 엔도솜으로부터 세포질로 수송하는 것을 촉진한다. 엔도소몰리틱 리간드는 pH-의존성 막활성 및 융합생성성(fusogenicity)을 나타내는 폴리음이온성 펩타이드 또는 펩타이도미메틱(peptidomimetic)일 수 있다. 한 실시형태에서, 엔도소몰리틱 리간드는 엔도솜 pH에서 활성 형태를 띤다. "활성" 형태는 엔도소몰리틱 리간드가 엔도솜의 분해 및/또는 본 발명의 조성물 또는 그의 성분들을 세포의 엔도솜으로부터 세포질까지 수송하는 것을 촉진하는 형태이다. 예시적인 엔도소몰리틱 리간드로는 GALA 펩타이드(Subbarao *et al.*, *Biochemistry*, 1987, 26: 2964-2972), EALA 펩타이드(Vogel *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 1581-1586) 및 이들의 유도체들(Turk *et al.*, *Biochem. Biophys. Acta*, 2002, 1559: 56-68)이 포함된다. 한 실시형태에서, 엔도소몰리틱 성분은 pH 변화와 반응하여 전하 변화 또는 양성자화를 겪을 화학기(예를 들면, 아미노산)를 함유할 수 있다. 엔도소몰리틱 성분은 직쇄형 또는 분지쇄형이다.

[0283] 리간드는 수송, 잡종화 및 특이성 성질을 개선시킬 수 있으며, 본 명세서에 설명된 모노머들 및/또는 천연 또는 변형 리보뉴클레오타이드들의 조합을 포함하는 폴리머 분자 또는 얻어진 천연 또는 변형된 올리고리보뉴클레오타이드의 뉴클레아제 내성을 개선시킬 수 있다.

[0284] 일반적으로 리간드는 예를 들면, 흡수를 개선시키기 위한 치료용 변형제; 분포를 모니터링하기 위한 진단용 화합물 또는 리포터; 가교제; 및 뉴클레아제-내성 부여 성분들을 포함할 수 있다. 일반적인 예로는 지질, 스테로이드, 비타민, 당, 단백질, 펩타이드, 폴리아민, 및 펩타이드 모방물이 포함된다.

[0285] 리간드는 자연발생물질, 예를 들면 단백질(예를 들면, 사람 혈청알부민(HSA), 저밀도 리포단백질(LDL), 고밀도 리포단백질(HDL) 또는 글로불린); 탄수화물(예를 들면, 덱스트란, 풀루란, 키틴, 키토산, 이늘린, 사이클로덱스트린 또는 히알루론산); 또는 지질을 포함할 수 있다. 리간드는 또한, 재조합 또는 합성 분자, 예를 들면 합성 폴리머, 예를 들면 합성 폴리아미노산, 올리고뉴클레오타이드(예를 들면, 앱타머)일 수도 있다. 폴리아미노산의 예로는 폴리아미노산, 예를 들면 폴리라이신(PLL), 폴리 L-아스파트산, 폴리 L-글루탐산, 스티렌-말레산 무수물 코폴리머, 폴리(L-락타이드-코-글리콜라이드) 코폴리머, 디비닐 에터-말레산 무수물 코폴리머, N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아미드 코폴리머(HMPA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리우레테인, 폴리(2-에틸아크릴산), N-아이소프로필아크릴아마이드 폴리머 또는 폴리포스파진이 포함된다. 폴리아민의 예로는: 폴리에틸렌이민, 폴리라이신(PLL), 스퍼민, 스퍼미딘, 폴리아민, 슈도펩타이드-폴리아민, 펩티도미메틱 폴리아민, 덴드리머 폴리아민, 아르기닌, 아미딘, 프로타민, 양이온성 지질, 양이온성 포르피린, 폴리아민의 4차 염 또는 알파 헬리컬 펩타이드가 포함된다.

[0286] 리간드는 또한, 타겟팅 그룹, 예를 들면, 세포 또는 조직 타겟팅 제제, 예를 들면 렉틴, 글리코단백질, 지질 또는 단백질, 예를 들면 신장세포와 같은 특정 세포타입에 결합하는 항체를 포함할 수 있다. 타겟팅 그룹은 갑상선 자극 호르몬(thyrotropin), 멜라노트로핀, 렉틴, 글리코단백질, 계면활성 단백질 A, 뮤신 탄수화물, 다가 락토스, 다가 갈락토스, N-아세틸-갈락토스아민, N-아세틸-글루코스아민 다가 만노스, 다가 퓨코스, 글리코실화 폴리아미노산, 다가 갈락토스, 트랜스퍼린, 비스포스포네이트, 폴리글루타메이트, 폴리아스파테이트, 지질, 콜레스테롤, 스테로이드, 바일산, 폴레이트, 바이타민 B12, 바이오틴, RGD 펩타이드, RGD 펩타이드 미메틱 또는 앱타머일 수 있다.

[0287] 리간드의 다른 예로는 염료, 삽입성 제제(예를 들면, 아크리딘), 가교제(예를 들면, 소랄렌, 미토마이신 C), 포르피린(TPPC4, 텍사피린, 사피린), 다환방향족 탄화수소(예를 들면, 페나진, 디하이드로페나진), 인공 엔도뉴클레아제 또는 킬레이터(예를 들면, EDTA), 친유성 분자들, 예를 들면 콜레스테롤, 콜린산, 아다만탄 아세트산, 1-파이렌 뷰티르산, 디하이드로테스토스테론, 1,3-비스-O(헥사데실)글리세롤, 게라닐옥시헥실기, 헥사데실글리세롤, 보르네올, 멘톨, 1,3-프로페인디올, 헵타데실기, 팔미트산, 미리스트산, O3-(올레오일)리토콜산, O3-(올레오일)콜렌산, 디메톡시트리틸 또는 페녹사진) 및 펩타이드 콘쥬게이트(예를 들면, 안테나페디아 펩타이드, Tat 펩타이드), 알킬화제, 포스페이트, 아미노, 머캅토, PEG(예를 들면, PEG-40K), MPEG, $[MPEG]_2$, 폴리아미노, 알킬, 치환 알킬, 방사성표시 마커, 효소들, 합텐들(예를 들면, 바이오틴), 수송/흡수 촉진제(예를 들면, 아스피린, 바이타민 E, 엽산), 합성 리보뉴클레아제(예를 들면, 이미다졸, 비스이미다졸, 히스타민, 이미다졸 클러스터, 아크리딘-이미다졸 콘쥬게이트, 테트라아자마크로사이클의 Eu3+ 복합체), 디니트로페닐, HRP 또는 AP가 포함된다.

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

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

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

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

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

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

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

[0295] 다른 측면에서, 리간드는 증식세포와 같은 타겟 세포에 의해 흡수된 바이타민과 같은 성분이다. 이들은 암세포들과 같은 악성 또는 비-악성 타입의 원치않는 세포증식을 특징으로 하는 질병들을 치료하기 위해 특히 유용하다. 바이타민들의 예들은 바이타민 A, E 및 K를 포함한다. 다른 바이타민들의 예들은 B 바이타민들, 예를 들면 엽산, B12, 리보플라빈, 바이오틴, 피리독살 또는, 암세포들에 의해 흡수된 다른 바이타민들 또는 영양분들을 포함한다. 또한, HSA, 저밀도 리포단백질(LDL) 및 고밀도 리포단백질(HDL)을 포함한다.

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

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

펩타이드들을 사용할 수 있었다. RGD에 더해, 인테그린 리간드를 타겟팅하는 다른 성분들을 사용할 수 있다. 일반적으로, 상기 리간드들은 증식세포 및 혈관형성을 조절하는데 사용될 수 있다. 이 종류의 리간드의 바람직한 콘쥬게이트들은 PECAM-1, VEGF 또는 다른 암 유전자, 예를 들면, 본 명세서에 설명된 암 유전자를 타겟팅한다.

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

[0299] 한 실시형태에서, 타겟팅 펩타이드는 양친매성 α-나선형 펩타이드일 수 있다. 양친매성 α-나선형 펩타이드들의 예로는 세크로핀, 라이코톡신, 파라닥신, 뷰포린, CPF, 봄비닌-유사 펩타이드(BLP), 카텔리시딘, 세라토톡신, S. 클라바 펩타이드, 먹장어 장내 항균펩타이드(HFIAPs), 마가이닌, 브레비닌스-2, 더마셉틴, 멜릿틴스, 플루로시딘, H_2A 펩타이드, 제노푸스 펩타이드, 에스큘렌티니스-1, 및 캐린스가 포함되며, 여기에 제한되지 않는다. 나선 안정성의 완전성을 유지하기 위해 여러 요인들이 바람직하게 고려될 것이다. 예를 들면, 가장 많은 수의 나선 안정화 잔기들이 사용될 것이며(예를 들면, leu, ala, 또는 lys), 가장 적은 수의 나선형 불안정화 잔기들이 사용될 것이다(예를 들면, 프롤린 또는 환형 모노머 유닛들). 캡핑 잔기가 고려될 것이며(예를 들면, Gly는 예시적인 N-캡핑 잔기임), 및/또는 나선을 안정화시키기 위해 여분의 H-결합을 제공하기 위해 C-말단 아미드화가 사용될 수 있다. i±3, 또는 i±4 위치들에 의해 분리된, 반대 전하들을 갖는 잔기들 사이의 염 브릿지의 형성은 안정성을 제공할 수 있다. 예를 들면, 리신, 아르기닌, 호모-아르기닌, 오르니틴 또는 히스티딘과 같은 양이온성 잔기들은 음이온성 잔기들 글루타메이트 또는 아스파테이트와 염 브릿지를 형성할 수 있다.

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

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

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

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

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

[0305] 본 발명에 사용할 수 있는 다른 리간드 콘쥬게이트들은 미국특허출원 USSN: 10/916,185(2004년 8월 10일 출원됨); USSN: 10/946,873(2004년 9월 21일 출원됨); USSN: 10/833,934(2007년 8월 3일 출원됨); USSN: 11/115,989(2005년 4월 27일 출원됨) 및 USSN: 11/944,227(2007년 11월 21일 출원됨)에 설명되어 있으며, 이들

은 모두 이후에 본 발명의 목적을 위해 참고문헌으로 전문통합된다.

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

[0307] 리간드들은 다양한 위치들, 예를 들면, 3'-말단, 5'-말단 및/또는 내부 위치에서 결합될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 리간드는 본 명세서에 설명된 운반체와 같은 삽입 테터를 통해 올리고뉴클레오타이드들에 부착된다. 리간드 또는 테터 리간드는 모노머가 성장 가닥에 통합될 때 모노머 상에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, "전구체" 모노머가 성장 가닥으로 통합된 후, 리간드가 "전구체" 모노머 에 결합을 통해 통합될 수 있다. 예를 들면, 아미노-말단 테터를 갖는 모노머(즉, 관련 리간드를 갖지 않음), 예를 들면 TAP-$(CH_2)_nNH_2$ 는 성장 올리고뉴클레오타이드 가닥으로 통합될 수 있다. 이후 조작에서, 즉 전구체 모노머를 가닥으로 통합시킨 후, 친전자성 기, 예를 들면, 펜타플루오로페닐 에스터 또는 알데하이드기를 갖는 리간드는 리간드의 친전자성 기를 전구체 모노머의 테터의 말단 친핵성 기와 결합시킴으로써 전구체 모노머에 이후 부착될 수 있다.

[0308] 다른 실시예에서, 클릭화학반응(Click Chemistry Reaction)에 참여하기에 적당한 화학기를 갖는 모노머는 예를 들면 아지드 또는 알켄 말단 테터/링커를 통합할 수 있다. 이후 조작에서, 즉 전구체 모노머를 가닥에 통합시킨 후, 알킨 또는 아지드와 같은 상보적 화학기를 갖는 리간드는 알킨 및 아지드를 함께 결합시킴으로써 전구체 모노머에 부착될 수 있다.

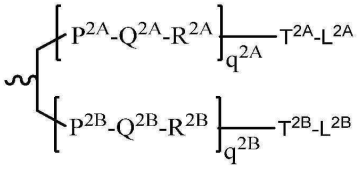
[0309] 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드들에 대하여, 리간드가 한 가닥들 또는 양 가닥들에 부착될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이중-가닥 iRNA 제제는 센스 가닥에 콘쥬게이트된 리간드를 함유한다. 다른 실시형태에서, 이중-가닥 iRNA 제제는 안티센스 가닥에 콘쥬게이트된 리간드를 함유한다.

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

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

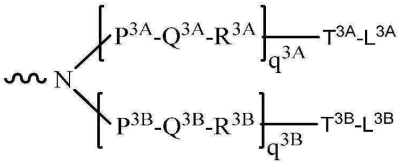
[0312] 핵산에 리간드를 콘쥬게이트하는 링커들은 상기 언급된 것들을 포함한다. 예를 들면, 리간드는 2가 또는 3가 분지형 링커를 통해 부착된 1개 또는 그 이상의 GalNAc(*N*-아세틸글루코사민) 유도체들일 수 있다.

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



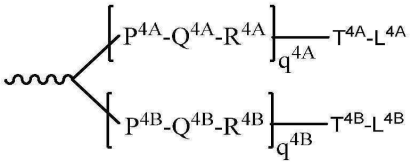
화학식 (IV)

,



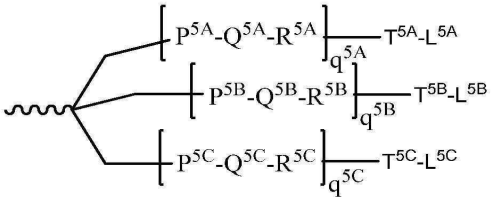
화학식 (V)

,



화학식 (VI)

, 또는



화학식 (VII)

;

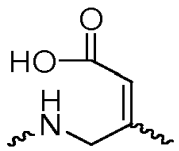
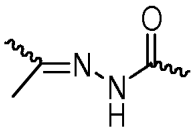
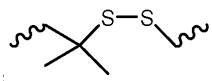
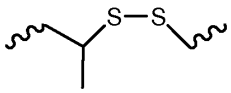
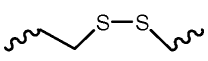
[0314]

[0315] (상기 화학식들에서,

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

[0317] P^{2A}, P^{2B}, P^{3A}, P^{3B}, P^{4A}, P^{4B}, P^{5A}, P^{5B}, P^{5C}, T^{2A}, T^{2B}, T^{3A}, T^{3B}, T^{4A}, T^{4B}, T^{4A}, T^{5B}, T^{5C}는 각 발생에 대하여 독립적으로, 부재, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH_2, CH_2NH 또는 CH_2O이며;

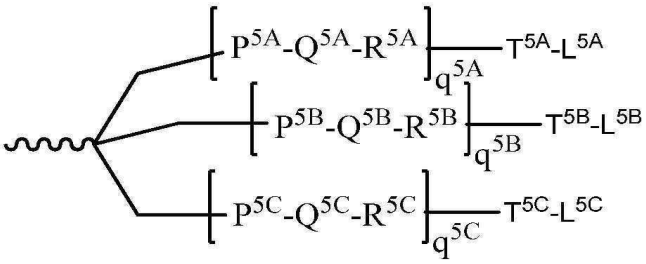
[0318] Q^{2A}, Q^{2B}, Q^{3A}, Q^{3B}, Q^{4A}, Q^{4B}, Q^{5A}, Q^{5B}, Q^{5C}는 각 발생에 대하여 독립적으로 부재, 알킬렌, 치환된 알킬렌이며, 여기에서 1개 또는 그 이상의 메틸렌은 1개 또는 그 이상의 O, S, S(O), SO_2, $N(R^N)$, C(R')=C(R''), C≡C 또는 C(O)에 의해 간섭 또는 종결될 수 있으며;

[0319] R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}는 각 발생에 대하여 독립적으로 부재, NH, O, S, CH_2, C(O)O, C(O)NH, $NHCH(R^a)C(O)$, -C(O)-$CH(R^a)$-NH-, CO, CH=N-O,  ,  ,  ,  ,  또는 헤테로사이클일이며;

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

[0321] R^a는 H 또는 아미노산 측쇄이다.)

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

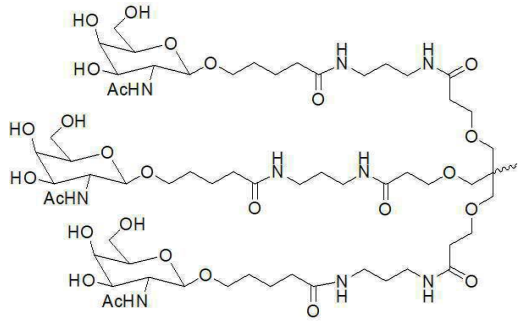


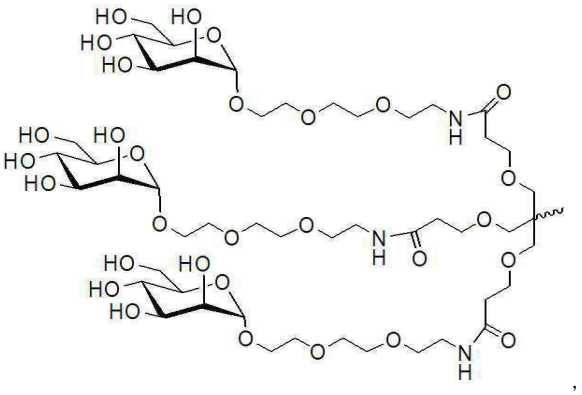
화학식 (VII)

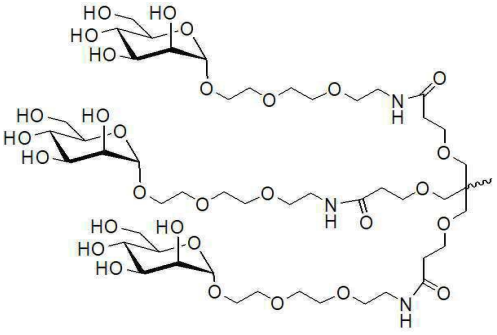
[0323]

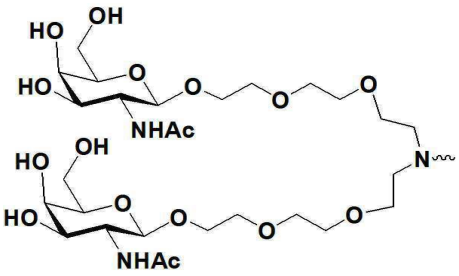
[0324] 상기 식에서, L^{5A}, L^{5B} 및 L^{5C}는 GalNAc 유도체와 같은 단당류를 나타낸다.

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

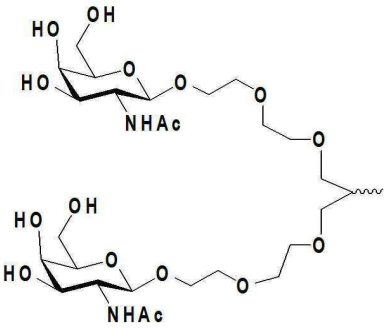
[0326]  ,

[0327]  ,

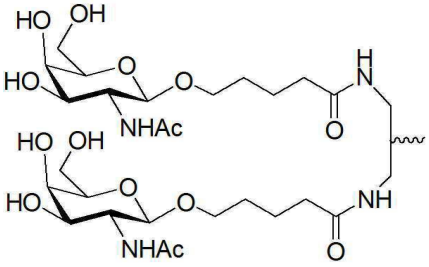
[0328]  ,

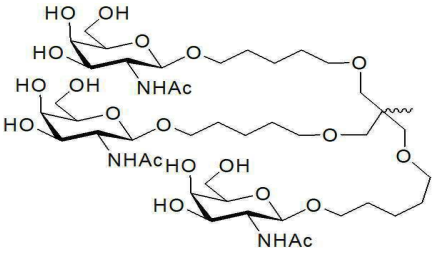
[0329] 

,

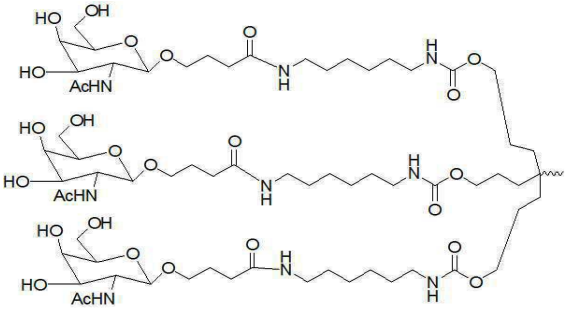
[0330] 

,

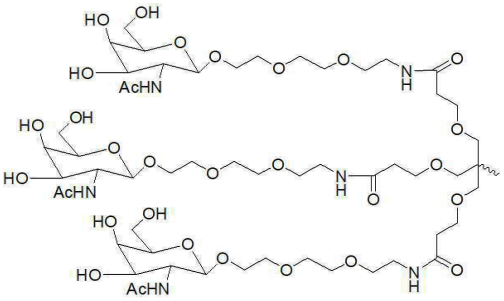
[0331] 

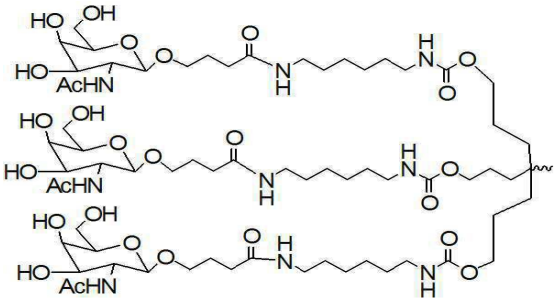
, 

,

[0332] 

,

[0333]  , 또는

[0334] 

[0335] 다른 실시형태에서, 본 발명의 RNAi 제제는 AD-45163, AD-45165, AD-51544, AD-51545, AD-51546 및 AD-51547로 구성된 그룹에서 선택된 제제이다.

[0336] **III.약학적 조성물**

[0337] 본 발명의 RNAi 제제들은 다른 약품들과 유사하게, 사람 또는 수의학에 사용하기 위한 편리한 방법으로 투여하기 위해 배합될 수 있다. 본 발명의 RNAi 제제들을 포함하는 약학적 조성물은 예를 들면, 완충액포함 용액 또는 완충액 불포함 용액, 또는 약학적으로 수용가능한 운반체들을 함유하는 조성물들이다. 상기 조성물은 예를 들면, 수성 또는 결정성 조성물, 리포좀 배합물, 미셀 배합물, 에멀젼 및 유전자 치료법 벡터들을 포함한다.

[0338] 본 발명의 방법에서, RNAi 제제는 용액으로 투여될 수 있다. 자유 RNAi 제제는 식염수 또는 물과 같은, 비완충 용액에 투여될 수 있다. 선택적으로, 자유 siRNA는 적당한 완충액 용액에 투여될 수 있다. 완충액 용액은 아세테이트, 사이트레이트, 프롤레민, 카보네이트 또는 포스페이트, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 완충액 용액은 인산완충식염수(PBS)이다. RNAi 제제를 함유하는 완충액 용액의 pH 및 삼투도는 피험자에게 투여하기에 적당하도록 조정될 수 있다.

[0339] 일부 실시형태에서, 완충액 용액은 용액의 삼투도를 원하는 값, 예를 들면 사람 혈장의 생리값에서 유지하도록, 조절하기 위한 제제를 추가로 포함한다. 삼투도를 조절하기 위해 완충용액에 첨가될 수 있는 용질들은 제한없이, 단백질, 펩타이드, 아미노산, 비-변형된(metabolized) 폴리머, 바이타민, 이온, 당, 대사물질, 유기산, 지질 또는 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용액의 삼투도를 조절하기 위한 제제는 염이다. 특정 실시형태에서, 용액의 삼투도를 조절하기 위한 제제는 염화나트륨 또는 염화칼륨이다.

[0340] 다른 실시형태에서, RNAi 제제는 1개 또는 그 이상의 RNAi 제제들 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 조성물로 배합된다. "약학적으로 수용가능한 운반체"로 사용되는 용어는 약학적 투여에 적합한, 특정 및 모든 용매들, 분산매질, 코팅들, 항균(antibacterial) 및 항균(antifungal) 제제들, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함하는 것으로 간주된다. 약학적으로 활성인 물질들을 위한 제제 및 상기 매질의 용도는 당 분야에 잘 알려져 있다. 특정한 경우를 제외하고는, 종래의 매질 또는 제제는 활성 화합물과 맞지 않으며, 조성물에 이를 사용하는 것이 고려되고 있다. 보충되는 활성 화합물들은 조성물에 혼입될 수도 있다.

[0341] 한 실시형태에서, RNAi 제제 제조물은 적어도 두번째 치료제(예를 들면, RNA 또는 DNA와 다른 제제)를 포함한다. 예를 들면, TTR-관련 질병, 예를 들면 트랜스티레틴-관련 유전성 아밀로이드증(가족성 아밀로이드 다발신경병증, FAP)을 치료하기 위한 RNAi 제제 조성물은 FAP의 경감을 위한 공지약물, 예를 들면 타파미디스(INN 또는 Fx-1006A 또는 Vyndaqel)를 포함할 수 있다.

[0342] 배합된 RNAi 제제 조성물은 다양한 상태를 추정할 수 있다. 일부 실시예에서, 조성물은 적어도 부분적으로 결정성, 균일하게 결정성 및/또는 무수(예를 들면, 이것은 80%, 50%, 30%, 20% 또는 10% 미만의 물을 함유함)이다. 다른 실시예에서, RNAi 제제는 수성 상태이며, 물을 포함하는 용액 상태이다.

[0343] 수성 상 또는 결정성 조성물은 전달 부형제, 예를 들면 리포좀(특히, 수성 상에 대하여) 또는 입자(예를 들면, 결정성 조성물에 적당할 수 있는 미세입자)에 혼입될 수 있다. 일반적으로, RNAi 제제 조성물은 본 명세서에 설명된 바와 같이, 의도된 투여방법과 맞는 방법으로 배합된다. 예를 들면, 특정 실시형태에서, 조성물은 하기 방법들 중 적어도 하나에 의해 제조된다: 분무건조, 동결건조, 진공건조, 증발, 유동층 건조법, 또는 이들 기술들의 조합; 또는 지질에 의한 초음파처리, 동결건조, 응결 및 다른 자가 조립.

[0344] RNAi 제제 제조물은 다른 제제, 예를 들면 다른 치료제 또는 RNAi 제제를 안정화시키는 제제, 예를 들면 RNAi 제제와 복합체를 이뤄서 iRNP를 형성하는 단백질과 조합하여 배합될 수 있다. 여전히 다른 제제들은 킬레이터들, 예를 들면 EDTA(예를 들면, Mg^{2+}와 같은 2가 양이온들을 제거하기 위함), 염, RNA아제 억제제(예를 들면, RNAsin과 같은 넓은 특이성 RNAse 억제제) 등을 포함한다.

[0345] 한 실시형태에서, RNAi 제제 제조물은 다른 siRNA 화합물, 예를 들면 제2 유전자, 또는 동일한 유전자에 관하여, RNAi를 매개할 수 있는 제2 RNAi 제제를 포함한다. 여전히 다른 제조물은 적어도 3, 5, 10, 20, 50 또는 100 또는 그 이상의 상이한 RNAi 제제 종류들을 포함할 수 있다. 상기 RNAi 제제들은 유사한 수의 다른 유전자들에 관하여, RNAi를 매개할 수 있다.

[0346] 본 발명의 iRNA 제제들은 약학적인 용도를 위해 배합될 수 있다. 약학적으로 수용가능한 조성물은 1개 또는 그 이상의 약학적으로 수용가능한 운반체들(첨가제들), 부형제 및/또는 희석제와 함께 배합되거나, 또는 단독으로 취하는, 상기 실시형태들 중 어느 하나에서, dsRNA 제제들의 1개 또는 그 이상을 치료적 또는 예방적으로 유효한 양으로 포함한다.

[0347] 본 발명의 약학적 조성물을 제조하는 방법은 본 발명의 RNAi 제제를 운반체, 및 선택적으로 1개 또는 그 이상의 부성분들과 연합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 본 발명의 RNAi 제제를 액체 운반체 또는 미세하게 분해된 고체 운반체들, 또는 둘다와 균일하게 및 친밀하게 연합하는 단계 및, 그후 필요하다면 생성물을 성형하는 단계에 의해 제조된다.

[0348] 약학적 조성물은 하기 방법을 위해 적응된 형태들을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 특별히 배합될 수 있다: (1) 경구투여, 예를 들면 드렌치(수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들면 구강, 혀밑, 및 전신 흡수, 덩어리, 분말, 입자, 혀에 적용하기 위한 페이스트용 정제; (2) 예를 들면 멸균용액 또는 현탁액, 또는 지연-방출 배합물로서 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여; (3) 국소 도포, 예를 들면 피부에 도포되는 크림, 연고, 또는 조절-방출 패치 또는 분무; (4) 질내 또는 직장내, 예를 들면 질 좌약, 크림 또는 폼; (5) 혀밑으로; (6) 안구로; (7) 경피로; 또는 (8) 코로. 피하 또는 정맥내 방법들을 사용한 전달이 특히 유리할 수 있다.

[0349] 구절 "약학적으로 수용가능한"은 적당한 이익/위험 비율에 상응하는, 과도한 유독성, 염증, 알러지 반응 또는 다른 문제점 또는 합병등없이, 현명한 의료판단의 범주내에서, 사람 및 동물의 조직들과 접촉하여 사용하기에 적당한 상기 화합물, 물질들, 조성물 및/또는 투여형태를 의미하는 것으로 사용된다.

[0350] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 구절 "약학적으로-수용가능한 운반체"는 신체의 한 기관, 또는 일부로부터, 신체의 다른 기관 또는 일부로 주된 화합물을 운반 또는 수송하는데 포함되는, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 조제(예를 들면, 윤활제, 탈크 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트 또는 스테아르산) 또는 재료 캡슐화 용매와 같은 약학적으로 수용가능한 재료, 조성물 또는 부형제를 의미한다. 각 운반체는 조성물의 다른 성분들과 호환되고, 환자에게 손상을 주지 않는 의미로 "수용가능하"여야 한다. 약학적으로-수용가능한 운반체들로서 제공할 수 있는 물질들의 일부 예들은 (1) 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예를 들면 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 이들의 유도체, 예를 들면 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말 트라가칸트; (5) 말트; (6) 젤라틴; (7) 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 탈크; (8) 부형제, 예를 들면 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예를 들면 피넛 오일, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예를 들면 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예를 들면 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스터, 예를 들면 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 아가; (14) 완충제, 예를 들면 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 파이로젠-유리수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충액; (21) 폴리에스터, 폴리카보네이트 및/또는 폴리무수물; (22) 벌킹제, 예를 들면 폴리펩타이드 및 아미노산; (23) 혈청 성분, 예를 들면 혈청 알부민, HDL 및 LDL; 및 (22) 약학적 조성물에 사용되는 다른 비-독성 적합 물질들을 포함한다.

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

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

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

[0354] *리포좀*

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

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

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

[0358] 전달 부형제의 구조성분으로서 폴리뉴클레오타이드/양이온성 지질 복합체를 혼입하는, 안정한 폴리뉴클레오타이드 전달 부형제를 제조하는 방법은 WO 96/37194에 추가로 설명되어 있으며, 이의 전문은 이후에 참고문헌으로 통합된다. 리포좀 형성은 Felgner, P. L. *et al., Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA 8:7413-7417, 1987; 미국특허 제4,897,355호; 미국특허 제5,171,678호; Bangham, *et al. M. Mol. Biol.* 23:238, 1965; Olson, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979; Szoka, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978; Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984; Kim, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983; 및 Fukunaga, *et al. Endocrinol.* 115:757, 1984에 설명된 예시방법들 중 1개 또는 그 이상의 측면들을 포함할 수도 있다. 전달 부형제로서 사용하기 위한 적당한 크기의 지질 응집체를 제조하기 위하여 통상적으로 사용되는 기술들은 초음파 및 동결융해 플러스 압출방법을 포함한다(예를 들면, Mayer, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986 참조). 고압유화처리법(microfluidization)은 일정하게 작고(50 내지 200nm) 및 비교적 균일한 응집체들을 원할 때 사용될 수 있다(Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984). 이들 방법들은 RNAi 제제 제조물을 리포좀으로 포장하기 위해 쉽게 적용된다.

[0359] pH-민감성 또는 음으로 하전된 리포좀들은 핵산분자들과 복합체를 이루는 것보다는 핵산분자들을 포획한다. 핵산분자들과 지질 모두 유사하게 하전되기 때문에, 복합체 형성보다는 반발이 일어난다. 그럼에도 불구하고, 일부 핵산분자들은 상기 리포좀들의 수성 내부내에 포획된다. pH-민감성 리포좀들은 배양액내 세포 단층에 티미딘 키나제 유전자를 인코딩하는 DNA를 전달하기 위해 사용되었다. 외인성 유전자의 발현은 타겟 세포들내에서 검출되었다(Zhou *et al., Journal of Controlled Release*, 19, (1992) 269-274).

[0360] 리포좀 조성물의 한 주요 타입은 자연적으로-유도된 포스파티딜콜린과 다른 인지질을 포함한다. 중성 리포좀 조성물은 예를 들면, 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC) 또는 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC)으로부터 형성될 수 있다. 음이온성 리포좀 조성물은 일반적으로, 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 형성되는 반면, 음이온성 융해성 리포좀은 디올레오일 포스파티딜에테인올아민(DOPE)으로부터 1차적으로 형성된다. 다른 종류의 리포좀 조성물은 포스파티딜콜린(PC), 예를 들면, 대두 PC 및 난 PC로부터 형성된다. 인지질 및/또는 포스파티딜콜린 및/또는 콜레스테롤의 혼합물로부터 다른 종류가 형성된다.

[0361] 시험관내 및 생체내 세포들로 리포좀들을 도입하기 위한 다른 방법들의 예는 미국특허 제5,283,185호; 미국특허 제5,171,678호; WO 94/00569; WO 93/24640; WO 91/16024; Felgner, *J. Biol. Chem*. 269:2550, 1994; Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci*. 90:11307, 1993; Nabel, *Human Gene Ther*. 3:649, 1992; Gershon, *Biochem*. 32:7143, 1993; and Strauss *EMBO J*. 11:417, 1992를 포함한다.

[0362] 한 실시형태에서, 양이온성 리포좀들이 사용된다. 양이온성 리포좀들은 세포막에 융합할 수 있는 잇점을 가진다. 비-양이온성 리포좀들은 원형질막과 유효하게 융합할 수 없지만, 생체내 대식세포들에 의해 흡수되고, RNAi 제제들을 대식세포에 전달하는데 사용될 수 있다.

[0363] 리포좀들의 또다른 잇점들로는 하기 내용들이 포함된다: 천연 인지질로부터 얻은 리포좀솜들은 생체적합성 및 생분해성이며, 리포좀은 광범위한 물 및 지용성 약물들에 통합될 수 있으며; 리포좀은 그들의 내부 구획들 안의 캡슐화 RNAi 제제들을 대사반응 및 분해로부터 보호할 수 있다(Rosoff, in "Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245). 리포좀 배합물 제조시에 중요한 고려사항은 리포좀의 지질 표면 전하, 소포 크기, 및 수성 용량이다.

[0364] 양으로 하전된 합성 양이온성 지질, N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA)는 핵산과 자발적으로 상호반응하는 작은 리포좀들을 형성하여, 조직 배양세포들의 세포막의 음으로 하전된 지질과 융합할 수 있는 지질-핵산 복합체를 형성하여, RNAi 제제를 전달시키는데 사용될 수 있다(예를 들면, DOTMA 및 이의 DNA와의 용도에 대하여 Felgner, P. L. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 및, 미국특허 제4,897,355호 참조).

[0365] DOTMA 유사체, 1,2-비스(올레오일옥시)-3-(트리메틸암모니아)프로페인(DOTAP)은 인지질과 조합하여 DNA-복합 소포를 형성하는데 사용될 수 있다. 리포펙틴(Lipofectin)™(Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)은 음으로 하전된 폴리뉴클레오타이드와 자발적으로 상호반응하여 복합체를 형성하는, 양으로 하전된 DOTMA 리포좀을 포함하는, 생조직 배양세포들에 매우 음이온성인 핵산들을 전달하기 위한 효과적인 제제이다. 충분히 양으로 하전된 리포좀들이 사용될 때, 얻어진 복합체들 상의 순 전하(net charge)는 또한 양성이다. 상기 방법으로 제조된 양으로 하전된 복합체들은 음으로 하전된 세포표면에 자발적으로 부착되어, 원형질막과 융합하고, 기능적인 핵산을 예를 들면 조직 배양세포들에 효과적으로 전달한다. 다른 상업용으로 사용가능한 양이온성 지질, 1,2-비스(올레오일옥시)-3,3-(트리메틸암모니아)프로페인("DOTAP")(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)은 올레오일 성분들이 에터 결합보다는 에스터에 의해 결합된다는 점에서 DOTMA와 상이하다.

[0366] 다른 보고된 양이온성 지질 화합물은 예를 들면, 두 종류의 지질들 중 하나에 콘쥬게이트된 카복시스퍼민을 포함하는 다양한 성분들에 콘쥬게이트된 화합물들을 포함하며, 5-카복시스퍼밀글리신 디옥타올레오일아마이드("DOGS")(Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin) 및 디팔미토일포스파티딜에테인올아민 5'-카복시스퍼밀 아마이드("DPPES")(예를 들면, 미국특허 제5,171,678호 참조)와 같은 화합물들을 포함한다.

[0367] 다른 양이온성 지질 콘쥬게이트는 DOPE와 조합하여 리포좀에 배합된 콜레스테롤("DC-Chol")에 의한 지질의 유도체화를 포함한다(Gao, X. and Huang, L., Biochim. Biophys. Res. Commun. 179:280, 1991 참조). 폴리라이신을 DOPE에 콘쥬게이트하여 제조된 리포폴리라이신은 혈청의 존재하에서 트랜스펙션에 효과적인 것으로 보고되었다(Zhou, X. *et al.*, Biochim. Biophys. Acta 1065:8, 1991). 특정 세포주에 대하여, 콘쥬게이트 양이온성 지질을 함유하는 상기 리포좀들은 낮은 독성을 나타내고, DOTMA-함유 조성물보다 더욱 유효한 트랜스펙션을 제공한다고 한다. 다른 상업용으로 사용가능한 양이온성 지질 생성물들은 DMRIE 및 DMRIE-HP (Vical, La Jolla,

California) 및 리포펙타민(DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)을 포함한다. 올리고뉴클레오타이드를 전달하기에 적당한 다른 양이온성 지질은 WO 98/39359 및 WO 96/37194에 기술되어 있다.

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

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

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

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

[0372] *계면활성제*

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

[0374] 계면활성제 분자가 이온화되지 않는다면, 비이온성 계면활성제로 분류된다. 비이온성 계면활성제는 약품에 널리 적용되고, 광범위한 pH 값에서 사용가능하다. 일반적으로, 이들의 HLB 값은 그들의 구조에 따라, 2 내지 약 18이다. 비이온성 계면활성제는 에틸렌 글리콜 에스터, 프로필렌 글리콜 에스터, 글리세릴 에스터, 폴리글리세릴 에스터, 소르비탄 에스터, 수크로스 에스터 및 에톡시화 에스터와 같은 비이온성 에스터를 포함한다. 비이온성 알케인올아마이드 및 에터, 예를 들면 지방산알콜 에톡실레이트, 프로폭시화 알코올 및 에톡시화/프로폭시화 블록 폴리머도 또한 본 종류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 종류 중 가장 대중적인 구성원이다.

[0375] 물에 용해 또는 분산될 때, 계면활성제 분자가 음전하를 운반한다면, 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제는 카복실레이트, 예를 들면 비누, 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아마이드, 황산의 에스터, 예를 들면 알킬 설페이트 및 에톡시화 알킬 설페이트, 설포네이트, 예를 들면 알킬 벤젠 설포네이트, 아실

이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포숙시네이트, 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 종류 중 가장 중요한 구성원은 알킬 설페이트 및 비누이다.

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

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

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

[0379] *미셀 및 다른 막성 배합물*

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

[0381] 경피막을 통해 전달하기에 적당한 혼합된 미셀 배합물은 siRNA 조성물, 알칼리 금속 C_8-C_{22} 알킬 설페이트 및 미셀형성 화합물의 수용액을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 미셀형성 화합물의 예로는 레시틴, 히알루론산, 히알루론산의 약학적으로 수용가능한 염, 글리콜산, 락트산, 카모마일 추출물, 오이 추출물, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 모노올레인, 모노올레이트, 모노라우레이트, 보라지유, 달맞이꽃 기름, 멘톨, 트리하이드록시 옥소 콜라닐 글리신 및 그의 약학적으로 수용가능한 염, 글리세린, 폴리글리세린, 라이신, 폴리라이신, 트리올레인, 폴리옥시에틸렌 에터 및 이들의 유사체, 폴리도카놀 알킬 에터 및 이들의 유사체, 케노데옥시콜레이트, 데옥시콜레이트 및 이들의 혼합물들이 포함된다. 미셀형성 화합물은 알칼리 금속 알킬 설페이트를 첨가함과 동시에 또는 첨가한 후에 첨가될 수 있다. 혼합된 미셀들은 더 작은 크기의 미셀들을 제공하기 위해 실질적으로 성분들을 혼합, 하지만 격렬한 혼합에 의해 형성할 것이다.

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

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

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

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

[0386] 필수성분들의 특정 농도는 비교적 간단한 실험에 의해 측정될 수 있다. 구강을 통한 흡수를 위해, 주사 또는 위장관을 통한 투여를 통해, 투여량을 적어도 두배 또는 세배 증가시키는 것이 바람직하다.

[0387] *입자들*

[0388] 다른 실시형태에서, 본 발명의 RNAi 제제는 미세입자와 같은 입자로 혼입될 수 있다. 미세입자들은 분무-건조에 의해 제조될 수 있지만, 또한 동결건조, 증발, 유동층 건조, 진공건조, 또는 이들 기술들의 조합을 포함한 다른 방법들에 의해서도 제조될 수 있다.

[0389] **IV.TTR 발현을 억제하는 방법**

[0390] 본 발명은 또한, 세포내 트랜스티레틴(TTR)의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 세포를 RNAi 제제,

예를 들면 세포내 TTR의 발현을 억제하기에 위해 효과적인 양의 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시킴으로써, 세포내 TTR의 발현을 억제하는 단계를 포함한다.

[0391] 세포를 RNAi 제제, 예를 들면 이중가닥 RNAi 제제와 접촉시키는 것은 시험관내 또는 생체내에서 실시될 수 있다. 생체내 세포를 RNAi 제제와 접촉시키는 것은 사람 피험자와 같은 피험자내 세포 또는 세포군을 RNAi 제제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 세포를 접촉시키는 시험관내 방법과 생체내 방법의 조합들도 또한 가능하다. 세포를 접촉시키는 것은 상기 설명한 바와 같이 직접적 또는 간접적일 수 있다. 게다가, 세포를 접촉시키는 방법은 본 명세서에 설명된 또는 당 분야에 공지된 리간드를 포함하는 타겟팅 리간드를 통해 수행될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 타겟팅 리간드는 피험자의 간과 같이, 주요 부위에 RNAi 제제를 겨냥하는, 탄수화물 성분, 예를 들면 $GalNAc_3$ 리간드 또는 다른 리간드이다.

[0392] 본 명세서에 사용된 용어 "억제"는 "감소", "사일런싱", "하향조절", "억압" 및 다른 유사한 용어들과 함께 서로 바꿔 사용되며, 특정 억제수준을 포함한다.

[0393] 구절 "TTR의 발현 억제"는 특정 TTR 유전자(예를 들면, 마우스 TTR 유전자, 쥐 TTR 유전자, 원숭이 TTR 유전자, 또는 사람 TTR 유전자) 뿐만 아니라 TTR 유전자의 변이체 또는 돌연변이체의 발현을 억제하는 것을 의미하는 것으로 간주된다. 따라서, TTR 유전자는 유전자조작된 세포, 세포군 또는 유기체의 문맥에서 야생형 TTR 유전자, 돌연변이 TTR 유전자(예를 들면, 아밀로이드 침전을 일으키는 돌연변이 TTR 유전자), 또는 트랜스제닉 TTR 유전자이다.

[0394] "TTR 유전자의 발현 억제"는 TTR 유전자의 억제 수준, 즉 TTR 유전자의 발현을 적어도 일부 억제하는 것을 포함한다. TTR 유전자의 발현은 TTR 유전자 발현과 관련된 변수, 예를 들면 TTR mRNA 수준, TTR 단백질 수준 또는 아밀로이드 침전의 수 또는 정도의 수준, 또는 수준변화에 기초하여 평가될 수 있다. 이 수준은 피험자로부터 얻은 샘플을 포함하는 각 세포 또는 세포군에서 평가된다.

[0395] 대조군 수준과 대조된 TTR 발현과 관련된 1개 또는 그 이상의 변수들의 절대 또는 상대 수준을 감소시킴으로써 억제가 평가될 수 있다. 대조군 수준은 당 분야에 사용된 타입의 대조군 수준, 예를 들면 사전-투여량 기준선 수준, 또는 유사한 피험자, 세포, 또는 대조군(예를 들면, 완충액만 있는 대조군 또는 비활성제 대조군)에 의해 처리되지않은 또는 처리된 샘플로부터 측정된 수준이다.

[0396] 본 발명의 방법의 일부 실시형태에서, TTR 유전자의 발현은 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%까지 억제된다.

[0397] TTR 유전자의 발현 억제는 처리되지 않거나, 또는 그렇게 처리되지 않은 제1 세포 또는 세포군(대조군 세포(들))과 실질적으로 동일한 제2 세포 또는 세포군을 비교할 때, TTR 유전자의 발현이 억제되도록 (세포 또는 세포들을 본 발명의 RNAi 제제와 접촉시킴으로써, 또는 세포들이 존재하는 피험자에게 본 발명의 RNAi 제제를 투여함으로써) TTR 유전자가 전사되고, 처리된 제1 세포 또는 세포군(상기 세포들은 피험자로부터 얻은 샘플내에 존재함)에 의해 발현된 mRNA의 양을 감소시킴으로써 분명해진다. 바람직한 실시형태에서, 하기 식을 사용하여, 처리된 세포내 mRNA의 수준을 대조군 세포들내 mRNA의 수준(%)으로 표현함으로써, 억제를 평가한다:

[0398]
$$\frac{(\text{대조군 세포내 mRNA}) - (\text{처리된 세포내 mRNA})}{(\text{대조군 세포내 mRNA})} \bullet 100\%$$

[0399] 선택적으로, TTR 유전자의 발현 억제는 TTR 유전자 발현에 기능적으로 관련된 변수, 예를 들면, TTR 단백질 발현, 레티놀 결합단백질 수준, 바이타민 A 수준 또는 TTR을 포함하는 아밀로이드 침전의 존재를 감소시킨다는 관점에서 평가될 수 있다. TTR 유전자 사일런싱은 게놈 공학기술, 및 당 분야에 공지된 분석법에 의해 또는, 본질적으로 TTR을 발현하는 세포내에서 측정될 수 있다. 간은 TTR 발현의 주요 부위이다. 다른 중요한 발현부위는 맥락막망, 망막 및 췌장을 포함한다.

[0400] TTR 단백질의 발현 억제는 세포 또는 세포군에 의해 발현된 TTR 단백질의 수준(예를 들면, 피험자로부터 얻은 샘플내 발현된 단백질의 수준)을 감소시킴으로써 나타날 수 있다. mRNA 억제의 평가에 대하여 위에 설명된 바와 같이, 처리된 세포 또는 세포군내 단백질 발현 수준의 억제는 대조군 세포 또는 세포군내 단백질 수준의 백분율

로 유사하게 표현될 수 있다.

[0401] TTR 유전자의 발현 억제를 평가하기 위해 사용될 수 있는 대조군 세포 또는 세포군은 본 발명의 RNAi 제제와 접촉되지 않은 세포 또는 세포군을 포함한다. 예를 들면, 대조군 세포 또는 세포군은 RNAi 제제에 의해 피험자를 치료하기 전에, 각 피험자(예를 들면, 사람 또는 동물 피험자)로부터 얻을 수 있다.

[0402] 세포 또는 세포군에 의해 발현된 TTR mRNA의 수준, 또는 순환성 TTR mRNA의 수준은 mRNA 발현을 평가하기 위해 당 분야에 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 한 실시형태에서, 샘플내 TTR의 발현 수준은 전사된 폴리뉴클레오타이드, 또는 그의 일부, 예를 들면 TTR 유전자의 mRNA를 검출함으로써 측정된다. RNA는 산 페놀/구아니딘 아이소티오시아네이트 추출(RNAzol B; Biogenesis), RNeasy RNA 제조 킷트(Qiagen) 또는 PAXgene(PreAnalytix, Switzerland)을 사용하는 것을 포함한 RNA 추출 기술을 사용하여 세포들로부터 추출될 수 있다. 리보핵산 잡종화를 사용한 전형적인 분석 포맷은 핵 런-온(run-on) 분석법, RT-PCR, RNase 보호 분석법(Melton *et al., Nuc. Acids Res.* 12:7035), 노던 블롯팅, 인 시츄 잡종화, 및 마이크로어레이 분석법을 포함한다. 순환성 TTR mRNA는 PCT/US2012/043584에 기술된 방법들을 사용하여 검출될 수 있으며, 이의 전문내용은 이후에 참고문헌으로 통합된다.

[0403] 한 실시형태에서, TTR의 발현 수준은 핵산 프로브를 사용하여 측정된다. 본 명세서에 사용된 "프로브"라는 용어는 특정 TTR에 선택적으로 결합할 수 있는 분자를 의미한다. 프로브들은 당 분야에 통상의 기술을 가진 자에 의해 합성될 수 있거나, 적당한 생물학적 제조물로부터 유도될 수 있다. 프로브들은 라벨링되도록 특별히 고안될 수 있다. 프로브로서 사용될 수 있는 분자들의 예로는 제한없이, RNA, DNA, 단백질, 항체들 및 유기 분자들이 포함된다.

[0404] 분리된 mRNA는 제한없이 서던 또는 노던 분석법, 중합효소 연쇄반응(PCR) 분석법 및 프로브 어레이를 포함하는 잡종화 또는 확장 분석법에 사용될 수 있다. mRNA 수준을 측정하기 위한 한가지 방법은 상기 분리된 mRNA를 TTR mRNA로 잡종화할 수 있는 핵산 분자(프로브)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 한 실시형태에서, mRNA는 아가로스 겔 위에 분리된 mRNA를 진행시키고, mRNA를 겔로부터 막, 예를 들면 니트로셀룰로스로 옮김으로써, 고체 표면상에서 고정되고, 프로브와 접촉된다. 선택적인 실시형태에서, 프로브(들)은 고체 표면 상에 고정되고, 아피매트릭스(Affymetrix) 유전자 칩 어레이에서 mRNA가 프로브(들)과 접촉된다. 당업자는 TTR mRNA의 수준을 측정하는데 사용하기 위한 공지된 mRNA 검출방법들을 쉽게 적응시킬 수 있다.

[0405] 샘플내 TTR의 발현 수준을 측정하기 위한 대체 방법은 예를 들면, RT-PCR (Mullis의 미국특허 제4,683,202호(1987)에 개시된 실험예), 리가아제 연쇄반응 (Barany (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 88:189-193), 자가지연된 서열복제 (Guatelli et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 87:1874-1878), 전사 확장 시스템 (Kwoh *et al.* (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 86:1173-1177), Q-베타 복제효소 (Lizardi et al. (1988) *Bio/Technology* 6:1197), 회전환 복제 (Lizardi et al., 미국특허 제5,854,033호), 또는 다른 핵산 확장 방법 후, 당 분야에 통상의 기술을 가진 자들에게 잘 알려진 기술들을 사용한 확장된 분자의 검출에 의해, 샘플내 mRNA의 핵산 확장 및/또는 (cDNA를 제조하기 위한) 역전사효소의 방법을 포함한다. 상기 분자들이 매우 적은 수로 존재한다면, 상기 검출계획들이 핵산분자들을 검출하기 위해 특히 사용가능하다. 본 발명의 특정 측면에서, TTR의 발현수준은 정량적 형광원 RT-PCR(즉, TaqMan™ System)에 의해 측정된다.

[0406] TTR mRNA의 발현수준은 막 블롯(예를 들면, 노던, 서던, 도트 등과 같은 잡종화 분석법에 사용됨) 또는 마이크로웰, 샘플 튜브, 겔, 비드 또는 섬유(또는 결합 핵산을 포함하는 고체 지지체)를 사용하여 모니터링될 수 있다. 미국특허 제5,770,722호, 제5,874,219호, 제5,744,305호, 제5,677,195호 및 제5,445,934호를 참조하며, 이는 이후에 참고문헌으로 통합된다. TTR 발현 수준의 측정방법은 용액내 핵산 프로브를 사용하는 것을 포함한다.

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

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

[0409] 일부 실시형태에서, 본 발명의 방법의 효능은 아밀로이드 TTR 침전 감소를 검측 또는 모니터링함으로써 모니터

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

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

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

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

[0413] **V. TTR-관련 질병을 치료 또는 예방하는 방법**

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

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

[0416] 일부 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병을 앓고 있다. 다른 실시형태에서, 피험자는 TTR-관련 질병이 발병할 위험이 있는 피험자, 예를 들면, TTR-관련 질병의 발병과 관련된 TTR 유전자 돌연변이를 가진 피험자, TTR-관련 질병의 가족력을 가진 피험자, 또는 TTR 아밀로이드증의 발병을 나타내는 조짐 또는 징후를 가진 피험자이다.

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

[0418] 본 발명의 방법의 일부 실시형태에서, 본 발명의 RNAi 제제들은 가족성 아밀로이드 심근증(FAC) 및 노인 전신성 아밀로이드증(SSA)을 앓고 있는 환자들에게 투여된다. 정상-서열 TTR은 노인들에게 심근아밀로이드증을 유발하

며, 노인 전신성 아밀로이드증(SSA)(또한, 노인성 심근아밀로이드증(SCA) 또는 심근아밀로이드증이라고도 불리움)이라고 명명한다. SSA는 종종 많은 다른 기관들내에서 미세한 침전에 의해 수행된다. TTR 돌연변이는 TTR 아밀로이드 형성의 과정을 촉진시키며, 임상적으로 중요한 TTR 아밀로이드증의 발달을 위해 가장 중요한 위험인자이다(ATTR(아밀로이드증-트랜스티레틴 타입)이라고도 불리움). 85개 이상의 아밀로이드형성 TTR 변이체들은 전신 가족성 아밀로이드증을 일으키는 것으로 알려져 있다.

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

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

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

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

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

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

[0425] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 피험자의 세포내 TTR 발현을 억제하기에 효과적인 양으로 피험자에게 투여된다. 피험자의 세포내 TTR 발현을 억제하기에 효과적인 양은 상기 방법들을 사용하여 평가될 수 있으며, 상기 방법들도 TTR mRNA, TTR 단백질 또는 관련 변수들, 예를 들면 아밀로이드 침전물의 억제를 평가하는 것과 관련된 방법들을 포함한다.

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

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

[0428] 본 명세서에 사용된 "예방적으로 효과적인 양"은 TTR-관련 질병의 경험이 없거나 또는 증상을 나타내지 않지만, 질병의 성향이 있는 피험자에게 투여될때, 질병 또는 1개 또는 그 이상의 질병 증상을 방지 또는 경감시키기에 충분한 RNAi 제제의 양을 포함하는 것으로 간주된다. 경감될 수 있는 증상들은 감각신경병증(예를 들면, 말단

수족의 감각이상, 감각감퇴), 자율신경병증(예를 들면, 위궤양과 같은 위장관 기능장애 또는 기립성 저혈압), 운동신경병증, 발작, 치매, 척수병증, 다발신경병증, 손목 터널 증후군, 자율신경부전, 심근증, 유리체 혼탁, 신부전, 신증, 실질적으로 감소된 mBMI(변형된 체질량지수), 뇌신경장애 및 각막 격자상 각막변성을 포함한다. 질병을 경감시키는 것은 질병 과정을 느리게 하거나, 또는 후발 질병의 심각도를 낮추는 것을 포함한다. "예방적으로 효과적인 양"은 RNAi 제제, 제제가 투여되는 방법, 질병의 위험도, 및 히스토리, 연령, 체중, 가족력, 유전자 구성, 사전 또는 동시 치료의 타입들, 및 치료받는 환자의 다른 개인적인 특징들에 따라 다양하다.

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

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

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

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

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

[0434] 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 둘 또는 그 이상의 투여량으로 투여된다. 반복된 또는 빈번한 주입을 용이하게 하길 원한다면, 전달장치의 이식, 예를 들면 펌프, 반-영구적 스텐트(예를 들면, 정맥내, 복강내, 대조내 또는 관절내), 또는 저장소(reservoir)가 바람직하다. 일부 실시형태에서, 차후 투여량의 수 또는 양은 원하는 효과의 달성, 예를 들면 TTR 유전자의 억제, 또는 치료적 또는 예방적 효과의 달성, 예를 들면 아밀로이드 침전 감소 또는 TTR-관련 질병의 증상 감소에 의존한다. 일부 실시형태에서, RNAi 제제는 스케쥴에 따라 투여된다. 예를 들면, RNAi 제제는 1주일에 2회, 1주일에 3회, 1주일에 4회, 또는 1주일에 5회 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 스케쥴은 규칙적으로 간격을 둔 투여, 예를 들면 1시간마다, 4시간마다, 6시간마다, 8시간마다, 12시간마다, 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 매주, 격주로 또는 격월로 하는 투여를 포함한다. 다른 실시형태에서, 스케쥴은 자주 투여한 후, 장시간동안 제제를 투여하지 않는 것을 포함한다. 예를 들면, 스케쥴은 비교적 짧은 시간내에(예를 들면, 약 6시간마다, 약 12시간마다, 약 24시간마다, 약 48시간마다 또는 약 72시간마다) 투여되고, 그 후 장시간동안(예를 들면, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 5주, 약 6주, 약 7주 또는 약 8주) RNAi 제제가 투여되지 않는 초기 투여셋트를 포함한다. 한 실시형태에서, RNAi 제제는 초기에 1시간마다 투여되며, 그 이후에는 더 긴 간격으로(예를 들면, 매일, 1주일마다, 격주로 또는 격월로) 투여된다. 다른 실시형태에서, RNAi 제제는 초기에 매일 투여되며, 그 이후에는 더 긴 간격으로(예를 들면, 매주, 격주, 또는 격월로) 투여된다. 특정 실시형태에서, 더 긴 간격은 시간이 지남에 따라 늘어나거나, 또는 원하는 효과의 달성에 기초하여 결정된다. 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 첫 1주일동안 매일 1회 투여되며, 그후 8일째 투여일에 매

주 투여를 시작한다. 다른 특정 실시형태에서, RNAi 제제는 첫 1주일동안 하루 걸러 투여되며, 그후 8일째 투여일에 매주 투여를 시작한다.

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

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

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

[0438] **VI.킷트**

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

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

[0441] **실시예**

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

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

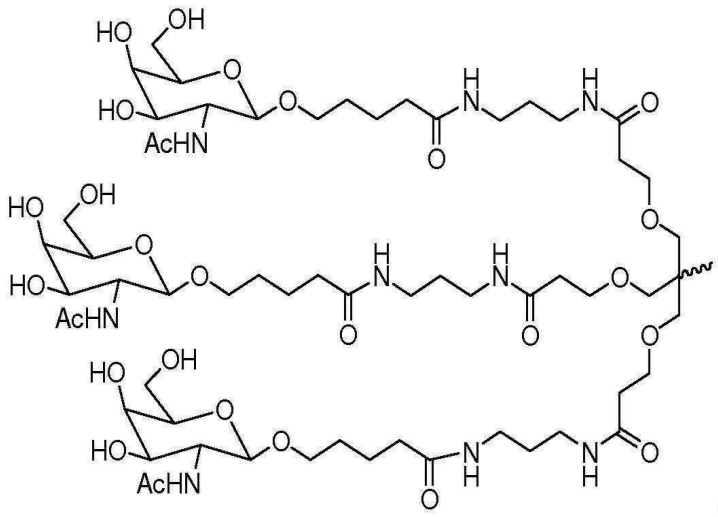
[0444] 마우스/쥐 교차반응성 GalNAc-콘쥬게이트, AD-43527은 간 내 TTR mRNA의 사일런싱을 위해 WT C57BL/6 마우스에서 생체내 평가하기 위해 선택하였다. AD-43527의 각 가닥의 서열은 하기에 나타낸다.

[0445] 가닥: s=센스; as=안티센스

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

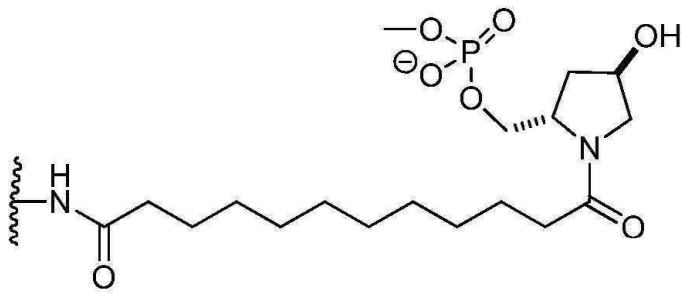
[0446]

[0447] 사용된 리간드는 $GalNAc_3$이었다:



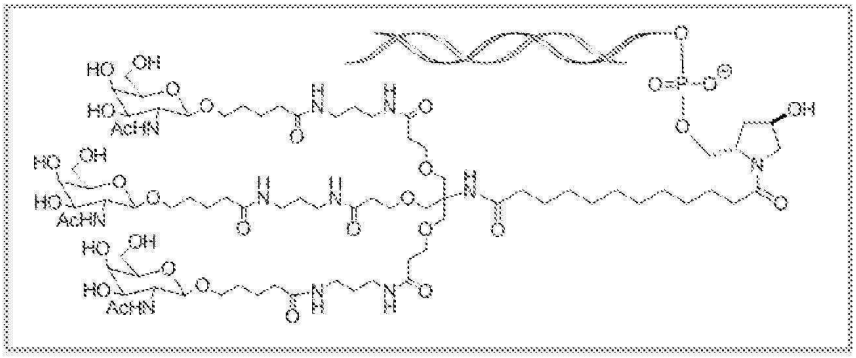
[0448]

[0449] 상기 $GalNAc_3$ 리간드는 하기에 나타낸 바와 같이, 링커 및 테터를 사용하여 센스 가닥의 3'-말단에 콘쥬게이트 되었다:



[0450]

[0451] 얻어진 $GalNAc_3$ 콘쥬게이트된 센스 가닥의 구조는 하기 구조식으로 나타낸다:



[0452]

[0453] TTR을 타겟팅하고, 하기 서열 및 변형들을 갖는 추가의 RNAi 제제들이 합성 및 분석하였다.

[0454] 마우스/쥐 교차 반응성 TTR RNAi 제제들

[0455]

듀플렉스	센스 가닥 5'-3'	안티센스 가닥 5'-3'
AD-43528	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfaAfQ11L96 (SEQ ID NO: 10)	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu (SEQ ID NO: 11)

[0456] 사람/사이노 교차 반응성 TTR RNAi 제제들; 모 듀플렉스는 AD-18328이다[AS 상에서 교대하는 2'F/2'OMe w/2 PS와 같은 변형과 함께, GuAAccAAGAGuAuuccAudTdT (SEQ ID NO: 12)의 센스 가닥 5'-3' 서열 및 AUGGAAuACUCUUGGUuACdTdT (SEQ ID NO: 13)의 안티센스 가닥 5'-3' 서열을 가짐].

[0457]

듀플렉스	센스 가닥 5'-3'	안티센스 가닥 5'-3'
AD-45163	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfaUfL96 (SEQ ID NO: 14)	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 16)
AD-45164	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfaUfQ11L96 (SEQ ID NO: 15)	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 17)

[0458] L96 = $GalNAc_3$; 소문자 nts (a,u,g,c)는 2'-O-메틸 뉴클레오타이드들이며, Nf (즉, Af)는 2'-플루오로 뉴클레오타이드이고; Q11은 콜레스테롤이며; s는 포스포로티오에이트이다.

[0459] AD-43527은 30, 15, 7.5, 3.5, 1.75 또는 0.5 mg/kg의 AD-43527의 투여량으로 피하 주사를 통해 암컷 C57BL/6 마우스들 (6-10주, 그룹당 5마리)에 투여되었다. 대조군 동물들은 동일한 투여용량으로 피하 주사에 의해 PBS를 받았다.

[0460] 약 72시간후, 케타민 200㎕으로 마우스를 마취시킨후, 우측 꼬리동맥을 잘라내어 피를 뽑았다. 간 조직을 수집하고, 급속냉동하여, 처리하기 전까지 -80℃에서 저장하였다.

[0461] 투여후 72시간 후, 간의 TTR mRNA를 측정하여, 치료효능을 평가하였다. TTR 간 mRNA 수준은 분지 DNA 검사법(Branched DNA assays)-QuantiGene 1.0 (Panomics)을 사용하여 분석하였다. 간단히 말하면, 마우스 간 샘플들을 분쇄하고, 조직 가수분해물을 제조하였다. 간 가수분해 혼합물(20mg/ml의 최종 농도를 위해, 가수분해 혼합물 1용량, 뉴클레아제-프리 물 2용량 및 프로테나제(Proteinase)-K/ml 10㎕의 혼합물)을 65 ° C에서 35분간 배양하였다. 간 가수분해물 5㎕ 및 작업 프로브 셋트 95㎕ (유전자 타겟용 TTR 프로브 및 내인성 대조군용 GAPDH)을 캡쳐 플레이트에 첨가했다. 캡쳐 플레이트를 53° C ±1° C에서 배양하였다(약 16-20hrs). 다음 날, 캡쳐 플레이트를 1X 세척 완충액으로 3회 세척하고(뉴클레아제-프리 물, 완충액 성분 1 및 세척 완충액 성분 2), 그후 240g으로 1분간 원심분리하여 건조시켰다. 웰당 증폭제 프로브 혼합물 100㎕을 캡쳐 플레이트에 첨가하고, 이를 알루미늄 호일로 밀봉하고, 46° C±1° C에서 1시간동안 배양하였다. 1시간 배양후, 세척 단계를 반복하고, 그후 웰당 라벨 프로브(Label Probe) 혼합물 100㎕를 첨가하였다. 캡쳐 플레이트를 46° C±1° C에서 1시간동안 배양하였다. 그후, 플레이트를 1X 세척 완충액으로 세척하고, 건조시키고, 웰당 100㎕ 기질을 캡쳐 플레이트에 첨가하였다. 캡쳐 플레이트를 46° C에서 30분간 배양하고, 그후 실온에서 30분간 배양했다. 배양후, 스펙트라맥스 발광측정기(SpectraMax Luminometer)를 사용하여 플레이트를 읽었다. 각 복제샘플로부터 평균 배경(average background)을 빼고, 얻은 복제물 GAPDH(대조군 프로브) 및 TTR(실험 프로브) 값을 평균낸후, 비율: (실험 프로브-배경)/(대조군 프로브-배경)을 계산하여, bDNA 데이터를 분석하였다. 평균 TTR mRNA 수준을 각 그룹에 대하여 계산하고, PBS 그룹 평균으로 정상화하여, PBS 대조군 그룹의 %로서 상대 TTR mRNA를 제공하였다.

[0462] 결과들은 도 1에 개시되어 있다. TTR을 타겟팅하는 GalNAc 콘쥬게이트된 RNAi 제제는 TTR mRNA 녹다운을 위한 약 5mg/kg의 ED_{50}을 가졌다. 상기 결과들은 TTR을 타겟팅하는 GalNAc 콘쥬게이트된 RNAi 제제들이 TTR mRNA의 발현을 억제하는데 효과적이었음을 증명한다.

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

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

[0465] 결과는 도 2에 개시되어 있다. 19일째에, 30.0mg/kg GalNAc 콘쥬게이트된 RNAi 제제 투여는 여전히 약 50% 사일

런싱을 나타내었다. 41일째에, 발현이 완전히 회복하였다.

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

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

[0468] **1. 올리고뉴클레오타이드 합성**

[0469] AKTA올리고파일럿 합성장치 또는 ABI 394 합성장치 상에서 올리고뉴클레오타이드들을 합성하였다. 특별히 언급하지 않는 한, 상업용으로 사용가능한 제어형 공극유리 고체 지지체(dT-CPG, 500Å, Prime Synthesis) 및, 표준 보호기, 5'-O-디메톡시트라이틸 N6-벤조일-2'-t-뷰틸디메틸실일-아데노신-3'-O-N,N'-디아이소프로필-2-시아노에틸포스포아미다이트, 5'-O-디메톡시트라이틸-N4-아세틸-2'-t-뷰틸디메틸실일-사이티딘-3'-O-N,N'-디아이소프로필-2-시아노에틸포스포아미다이트, 5'-O-디메톡시트라이틸-N2--아이소뷰티릴-2'-t-뷰틸디메틸실일-구아노신-3'-O-N,N'-디아이소프로필-2-시아노에틸포스포아미다이트, 및 5'-O-디메톡시트라이틸-2'-t-뷰틸디메틸실일-유리딘-3'-O-N,N'-디아이소프로필-2-시아노에틸포스포아미다이트를 갖는 RNA 포스포아미다이트(Pierce Nucleic Acids Technologies)를 올리고뉴클레오타이드 합성에 사용하였다. 2'-F 포스포아미다이트, 5'-O-디메톡시트라이틸-N4-아세틸-2'-플루오로-사이티딘-3'-O-N,N'-디아이소프로필-2-시아노에틸-포스포아미다이트 및 5'-O-디메톡시트라이틸-2'-플루오로-유리딘-3'-O-N,N'-디아이소프로필-2-시아노에틸-포스포아미다이트를 구입하였다(Promega). 10% THF/ANC (v/v)내 0.2M 농도에서 사용된 구아노신을 제외하고는, 모든 포스포아미다이트들을 아세토니트릴(CH_3CN)내 0.2M의 농도에서 사용하였다. 16분의 결합/재순환 시간을 사용하였다. 활성제는 5-에틸 티오테트라졸(0.75M, American International Chemicals)이었으며, PO-산화를 위해, 요오드/물/피리딘을 사용하고, 2,6-뤼티딘/ACN(1:1 v/v)내 PS-산화 PADS (2%)를 사용하였다.

[0470] 대응 리간드를 함유하는 고체 지지체를 사용하여, 리간드 콘쥬게이트된 가닥들을 합성하였다. 예를 들면, 서열의 3'-말단에서 탄수화물 성분/리간드(예를 들면, GalNAc에 대하여)의 도입은 대응하는 탄수화물 고체 지지체와 함께 합성을 시작함으로써 달성되었다. 이와 유사하게, 3'-말단에서 콜레스테롤 성분은 콜레스테롤 지지체 상에서 합성을 시작함으로써 도입되었다. 일반적으로, 하이드록시프롤린올-리간드 성분을 얻기 위해 이전 실시예에서 설명한 바와 같이 선택한 테터를 통해 *트란스*-4-하이드록시프롤린올에 리간드 성분을 테터링하였다. 그후, 하이드록시프롤린올-리간드 성분을 숙시네이트 링커를 통해 고체 지지체에 결합시키거나, 또는 표준 포스파이틸화 조건을 통해 포스포아미다이트로 전환하여, 원하는 탄수화물 콘쥬게이트 생성 블록들을 얻었다. 형광발색단 표시된 siRNA들은 대응 포스포아미다이트 또는 고체 지지체로부터 합성되고, Biosearch Technologies로부터 구입하였다. 올레일 리토콜릭 $(GalNAc)_3$ 폴리머 지지체는 38.6 μmol/gram의 하중으로 가정에서 제조하였다. 만노스 $(Man)_3$ 폴리머 지지체도 또한 42.0 μmol/gram의 하중으로 가정에서 제조하였다.

[0471] 원하는 위치, 예를 들면 서열의 5'-말단에서 선택한 리간드의 콘쥬게이트화는 다르게 특정하지 않는한, 표준 포스포아미다이트 결합조건하에 대응 포스포아미다이트를 성장쇄와 결합시킴으로써 달성되었다. 5-(에틸티오)-1*H*-테트라졸 활성제의 존재하에, 무수의 CH_3CN내 포스포아미다이트의 0.1M 용액을 고체에 15분 더 결합시켜서 올리고뉴클레오타이드에 결합하였다. 뉴클레오타이드간 포스파이트를 포스페이트로 산화시키는 것은 Beaucage, S.L. (2008) Solid-phase synthesis of siRNA oligonucleotides. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 11, 203-216; Mueller, S., Wolf, J. and Ivanov, S.A. (2004) Current Strategies for the Synthesis of RNA. *Curr. Org. Synth.*, 1, 293-307; Xia, J., Noronha, A., Toudjarska, I., Li, F., Akinc, A., Braich, R., Frank-Kamenetsky, M., Rajeev, K.G., Egli, M. and Manoharan, M. (2006) Gene Silencing Activity of siRNAs with a Ribo-difluorotoluyl Nucleotide. *ACS Chem. Biol.*, 1, 176-183에 보고된 바와 같이 표준 요오드-물을 사용하여 실시하거나, 또는 tert-뷰틸 하이드로퍼옥사이드/아세토니트릴/물(10:87:3)에 의해 10분 산화 대기 시간으로 콘쥬게이트된 올리고뉴클레오타이드로 처리함으로써 실시하였다. DDTT(AM Chemicals제), PADS 및/또는 Beaucage 제제와 같은 황 전이 제제를 사용하여, 포스파이트를 포스포로티오에이트로 산화함으로써 포스포로티오에이트를 도입하였다. 콜레스테롤 포스포아미다이트를 가정에서 합성하고, 0.1M 디클로로메테인의 농도에서 사용하였다. 콜레스테롤 포스포아미다이트를 위한 결합시간은 16분이었다.

[0472] **2. 탈보호-I(뉴클레오염기 탈보호)**

[0473] 합성을 완료한 후, 100ml 유리병(VWR)에 지지체를 옮겨넣었다. 55℃에서 6.5시간동안 에테인올성 암모니아의 혼합물[암모니아:에테인올(3:1)] 80ml에 의해 염기 및 포스페이트 기를 동시에 탈보호함으로써 지지체로부터 올리

고뉴클레오타이드를 제거하였다. 이 병을 얼음위에서 간단하게 냉각시킨 후, 에테인올성 암모니아 혼합물을 새로운 250ml 병으로 여과하였다. 에테인올/물(1:1 v/v)의 2x40mL 부분에 의해 CPG를 세척하였다. 그후, 혼합물의 용적을 로토-뱁(roto-vap)에 의해 ~30ml까지 감소시켰다. 그후, 혼합물을 드라이아이스 상에서 동결시키고, 스피드 백(speed vac) 상에서 진공건조하였다.

[0474] **3. 탈보호-II(2' TBDMS 기의 제거)**

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

[0476] **4. 분석**

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

[0478] **5. HPLC 정제**

[0479] 역상 제조식 HPLC에 의해 리간드 콘쥬게이트된 올리고뉴클레오타이드를 정제하였다. 가정에서 포장된 TSK 겔 컬럼 상에서 음이온-교환 HPLC에 의해 콘쥬게이트되지않은 올리고뉴클레오타이드를 정제하였다. 버퍼는 10% CH_3CN 내 20mM 인산나트륨(pH 8.5)(완충액 A) 및 10% CH_3CN 내 20mM 인산나트륨(pH 8.5), 1M NaBr(완충액 B)였다. 전장 올리고뉴클레오타이드를 함유하는 프랙션을 풀링하고, 탈염하고, 동결건조시켰다. 약 0.15 OD의 탈염 올리고뉴클레오타이드를 물로 150㎕로 희석한후, CGE 및 LC/MS 분석을 위해 특정 바이알내에 피펫팅하였다. LC-ESMS 및 CGE에 의해 화합물을 최종 분석하였다.

[0480] **6. RNAi 제제 제조**

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

[0482] [표 1]

RNAi 제제 및 시험관내 선별 결과

듀플렉스 ID	S ID	SEQ ID NO:	센스 가닥 (S)	AS ID	SEQ ID NO:	안티센스 가닥 (AS)	잔여 mRNA 의 siRNA 농도 %			IC50 (nM)
							1 nM	0.1 nM	0.01 nM	
D1000	S1000	18	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuUfcCfasu	AS1000	1110	AfUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.1	0.47	0.006
D1001	S1001	19	AfsuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1001	1111	aUfsgGfAfAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.10	0.49	0.0065
D1002	S1002	20	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1002	1112	aUfgGfAfAfuAfcUfcuuGfgsUfuAfcAfusGfsa	0.04	0.10	0.46	0.0068
D1003	S1003	21	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1003	1113	aUfgGfAfAfuAfcUfcuuGfgUfsuAfcAfusGfsa	0.05	0.12	0.56	0.0073
D1004	S1004	22	aUGuaACccAGagUAuuCCasu	AS1004	1114	AUggAAuaCUcuUGguUAcaUsGsa	0.07	0.13	0.44	0.008
D1005	S1005	23	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1005	1115	aUfgGfAfAfuAfcUfcuuGfgsUfsuAfcAfusGfsa	0.06	0.11	0.53	0.0093
D1006	S1006	24	AfuGfuAfAfccAfAfGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1006	1116	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfGfuuAfcAfusGfsa	0.05	0.16	0.55	0.0095
D1007	S1007	25	AfuGfuAfAfCfcAfAfGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1007	1117	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfguuAfcAfusGfsa	0.05	0.14	0.48	0.0098
D1008	S1008	26	auguaaccaadGadGudAudAcdGasu	AS1008	1118	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.07	0.11	0.33	0.010
D1009	S1009	27	UfgGfGfAfuUfuCfAfUfgUfaAfccCfAfAfgsAf	AS1009	1119	uCfuugGfuUfaCfaugAfaAfucccCfasUfsc	0.03	0.14	0.56	0.0101
D1010	S1010	28	UfgGfgauUfuCfAfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1010	1120	uCfuUfgGfuUfaCfaugAfaAfUfCfcCfasUfsc	0.03	0.14	0.65	0.0101
D1011	S1011	29	aUfGfuAfAfccAfAfGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1011	1121	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfGfuuAfcaUfsgsa	0.06	0.10	0.55	0.011
D1012	S1012	30	UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaaccCfaAfgsAf	AS1012	1122	uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfucCfcCfasUfsc	0.04	0.13	0.54	0.0114
D1013	S1013	31	auguaaccaadGadGudAudAcdGasu	AS1013	1123	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugdGudTadCadTsgsa	0.11	0.19	0.49	0.011
D1014	S1014	32	AfuGfuaaCfcAfAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1014	1124	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.04	0.16	0.59	0.013
D1015	S1015	33	AfuguAfaccAfaGfdAGfdTAdTudCcdAsu	AS1015	1125	dAUdGgdAadTAfdCUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.07	0.15	0.51	0.013
D1016	S1016	34	auGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1016	1126	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.05	0.14	0.64	0.013
D1017	S1017	35	UfGfggAfuUfuCfAfUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1017	1127	uCfuUfgGfuuaCfaugAfaAfuCfCfcasUfsc	0.09	0.41	0.74	0.0133
D1018	S1018	36	AfuguAfaCfcAfAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1018	1128	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfCfAfusGfsa	0.03	0.14	0.61	0.014
D1019	S1019	37	AfuGfuAfaccAfAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1019	1129	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.02	0.2	0.7	0.014
D1020	S1020	38	AfsuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1020	1130	asUfsgGfAfAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.04	0.16	0.67	0.0156

[0483]

[0484]

D1021	S1021	39	aUfguAfAfccAfAfgagUfaUfuCfcasUf	AS1021	1131	aUfGfgAfaUfaCfUfCfuuGfGfuuAfCfaUfsgsa	0.11	0.24	0.64	0.016
D1022	S1022	40	dTdGggdAdTuudCdAugdTdAacdCdAagsdA	AS1022	1132	udCdTugdGdTuadCdAugdAdAaudCdCasdTsc	0.08	0.27	0.64	0.0161
D1023	S1023	41	AfsuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1023	1133	aUfgsGfAfAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.19	0.63	0.0163
D1024	S1024	42	UfgGfgAfuUfuCfAfUfguaAfcCfaAfgsAf	AS1024	1134	uCfuUfgGfuUfAfCfauguAfaAfuCfcCfasUfsc	0.05	0.25	0.69	0.0164
D1025	S1025	43	UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1025	1135	uCfuUfgGfuuaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.18	0.75	0.0166
D1026	S1026	44	UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1026	1136	uCfuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.19	0.66	0.0178
D1027	S1027	45	UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaAfccaAfgsAf	AS1027	1137	uCfuUfGfGfuUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.19	0.69	0.018
D1028	S1028	46	dAdTgudAdAccdAdAgadGdTaudTdCcasdT	AS1028	1138	adTdGgadAdTacdTdCuudGdGuudAdCausdGsa	0.15	0.29	0.72	0.018
D1029	S1029	47	AdTGdTAdACdCAdAGdAGdTAdTUdCCdAsU	AS1029	1139	dAUdGGdAAdTAdCUdCUdTGdGUdTAdCAdTsGsdA	0.1	0.27	0.61	0.018
D1030	S1030	48	UfgGfGfAfuuuCfAfUfgUfaAfccCfaAfgsAf	AS1030	1140	uCfuUfgGfuUfaCfaugAfAfAfuccCfasUfsc	0.04	0.21	0.64	0.0187
D1031	S1031	49	AfuGfuAfAfccAfAfGfAfGfuAfuuccAfsu	AS1031	1141	AfUfGfGfAfAfuAfCfUfCfUfuGfGfuuAfcAfusGfsa	0.06	0.15	0.62	0.019
D1032	S1032	50	AfsuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1032	1142	asUfgGfAfAfuAfcUfcuuGfgUfsuAfcAfusGfsa	0.09	0.34	0.78	0.021
D1033	S1033	51	UfgGfgAfuUfuCfaUfGfUfaacCfaAfgsAf	AS1033	1143	uCfuUfgGfUfUfacaUfgAfaAfuCfcCfasUfsc	0.06	0.26	0.57	0.0212
D1034	S1034	52	AfuGfuAfAfccAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1034	1144	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfGfGfuuAfcAfusGfsa	0.11	0.39	0.82	0.0216
D1035	S1035	53	UfgGfgAfuuuCfAfUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1035	1145	uCfuUfgGfuUfaCfaugAfAfAfuCfcCfasUfsc	0.04	0.16	0.56	0.0222
D1036	S1036	54	UfgGfGfAfuUfuCfaUfgUfaAfccCfAfAfgsAf	AS1036	1146	uCfuugGfuUfaCfaUfgAfaAfuccCfasUfsc	0.06	0.31	0.78	0.0234
D1037	S1037	55	UfgGfGfAfuUfuCfAfUfgUfaAfccCfaAfgsAf	AS1037	1147	uCfuUfgGfuUfaCfaugAfaAfuccCfasUfsc	0.03	0.14	0.62	0.0235
D1038	S1038	56	UfCfggAfUfuuCfAfugUfAfacCfAfagsAf	AS1038	1148	uCfUfugGfUfuaCfAfugAfAfauCfCfcasUfsc	0.09	0.39	0.78	0.0239
D1039	S1039	57	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1039	1149	aUfgGfAfAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.14	0.59	0.025
D1040	S1040	58	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuUfccasUf	AS1040	1150	aUfGfGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.13	0.56	0.025
D1041	S1041	59	AfsuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1041	1151	asUfgGfAfAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.27	0.79	0.0252
D1042	S1042	60	UfgGfgAfuuuCfAfUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1042	1152	uCfuUfgGfuuaCfaugAfAfAfuCfcCfasUfsc	0.05	0.27	0.67	0.0259
D1043	S1043	61	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuauUfcCfasUf	AS1043	1153	aUfgGfaAfUfAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.02	0.16	0.63	0.027
D1044	S1044	62	AfsuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuucCfasUf	AS1044	1154	asUfgGfAfAfuAfcUfcuuGfgsUfsuAfcAfusGfsa	0.06	0.30	0.81	0.0271
D1045	S1045	63	aUfguAfAfccAfAfgaGfGfauUfCfcasUf	AS1045	1155	aUfGfgaAfUfacUfCfuuGfGfGfuuAfCfaUfsgsa	0.12	0.29	0.8	0.028
D1046	S1046	64	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaguAfuUfccCfasUf	AS1046	1156	aUfgGfaAfuAfCfUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.03	0.15	0.59	0.030
D1047	S1047	65	UfgGfGfAfuUfuCfaUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1047	1157	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfuccCfasUfsc	0.08	0.44	0.83	0.0324

D1048	S1048	66	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1048	1158	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.07	0.23	0.67	0.036
D1049	S1049	67	AfuGfuAfAfccAfAfGfAfGfuAfuuccAfsu	AS1049	1159	AfUfGfGfAfAfuAfCfUfCfUfUfGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.08	0.23	0.73	0.037
D1050	S1050	68	UfgGfgAfuuuCfaUfgUfaAfcCfAfAfgsAf	AS1050	1160	uCfuugGfuUfaCfaUfgAfAfAfuCfcCfasUfsc	0.06	0.29	0.78	0.0372
D1051	S1051	69	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1051	1161	aUfgGfaAfudAcdTcdTudGgdTuAfcAfusgsa	0.12	0.41	0.86	0.040
D1052	S1052	70	AfuguAfaccAfaGfdAGfdTAdTUdCcdAsu	AS1052	1162	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.22	0.72	0.042
D1053	S1053	71	AfuguAfaccAfaGfdAGfdTAdTUdCcdAsu	AS1053	1163	dAUdGGdAAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.09	0.31	0.69	0.044
D1054	S1054	72	AfuGfuAfaCfcAfaGfadGdTAfuUfcdCdAsUf	AS1054	1164	adTdGGfaAfudAdcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.45	0.75	0.047
D1055	S1055	73	AfuguAfaccAfaGfaGfdTAdTUdCcdAsu	AS1055	1165	dAUdGGdAadTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.12	0.26	0.7	0.049
D1056	S1056	74	AuGuAaCcAaGaGuAuUcCasU	AS1056	1166	aUgGaAuAcUcUuGgUuAcAusGsa	0.08	0.24	0.65	0.050
D1057	S1057	75	AfuguAfaccAfagaGfuauUfccasUf	AS1057	1167	aUfGfGfaAfUfAfcUfCfUfuGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.14	0.42	0.62	0.051
D1058	S1058	76	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1058	1168	aUfgGfaAfudAcdTcdTudGgdTuAfcAfusGfsa	0.12	0.36	0.86	0.053
D1059	S1059	77	AfuguAfaccAfaGfdAGfdTAdTUdCcdAsu	AS1059	1169	dAUdGGdAadTAfdCUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.09	0.27	0.7	0.054
D1060	S1060	78	adTgudAdAccdAdAgagdTadTudCcasdT	AS1060	1170	adTdGgdAadTadCdTdCuudGdGuudAdCadTsgsa	0.11	0.37	0.66	0.056
D1061	S1061	79	AfuGfuAfaCfcAfaGfdAdGuAfuUfcdCdAsUf	AS1061	1171	adTdGGfaAfuAfdCdTcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.31	0.77	0.059
D1062	S1062	80	AfuguAfaccAfaGfdAGfdTAdTUdCcdAsu	AS1062	1172	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.27	0.65	0.059
D1063	S1063	81	adTdGuadAdCcccdAdGagdTdAuudCdCasu	AS1063	1173	dAdTggdAdAuadCdTcudTdGgudTdAcadTsdGsa	0.12	0.44	0.82	0.064
D1064	S1064	82	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfdTdAuUfcdCdAsUf	AS1064	1174	adTdGGfaAfdTdAcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.12	0.32	0.83	0.064
D1065	S1065	83	AfuguAfaccAfaGfaGfdTAdTudCcdAsu	AS1065	1175	dAUdGGdAadTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.13	0.34	0.72	0.066
D1066	S1066	84	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfudAdTUfcdCdAsUf	AS1066	1176	adTdGGfadAdTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.33	0.72	0.067
D1067	S1067	85	AfuguAfaccAfaGfaGfdTAdTUdCcdAsu	AS1067	1177	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.37	0.62	0.070
D1068	S1068	86	AfuguAfaccAfaGfaGfdTAdTUdCcdAsu	AS1068	1178	dAUdGGdAAuAfcUfcUfuGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.16	0.33	0.64	0.072
D1069	S1069	87	aUfGfuaAfCfccAfGfagUfAfuuCfCfasu	AS1069	1179	AfUfggAfAfuaCfUfcuUfGfguUfAfcaUfsGfsa	0.14	0.43	0.73	0.074
D1070	S1070	88	AfuGfuAfaCfCfAfaGfaguAfuUfcCfasUf	AS1070	1180	aUfgGfaAfuAfCfUfcUfuggUfuAfcAfusGfsa	0.08	0.42	0.94	0.075
D1071	S1071	89	UfgGfgAfuuuCfaUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1071	1181	uCfuUfgGfuUfaCfaUfgAfAfAfuCfcCfasUfsc	0.14	0.28	0.83	0.0797
D1072	S1072	90	AfuGfuAfaCfcAfaGfAfGfuauUfcCfasUf	AS1072	1182	aUfgGfaAfUfAfcuCUfuGfgEUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.26	0.8	0.082
D1073	S1073	91	AfuGfuAfaCfcAfaGfadGdTdAdTUfcCfasUf	AS1073	1183	aUfgGfadAdTdAdCUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.12	0.41	0.73	0.083
D1074	S1074	92	AfUfguAfAfccAfAfgaGfUfauUfCfcasUf	AS1074	1184	aUfGfgaAfUfacUfCfuuGfGfuuAfCfausGfsa	0.14	0.44	0.75	0.086

[0485]

[0486]

D1075	S1075	93	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1075	1185	aUfgGfdAdAdTdAcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.41	0.72	0.088
D1076	S1076	94	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfudAdTdTdCCfasUf	AS1076	1186	aUfgdGdAdAdTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.15	0.45	0.86	0.088
D1077	S1077	95	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasu	AS1077	1187	AfUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.08	0.46	0.95	0.092
D1078	S1078	96	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1078	1188	dAUdGGdAadTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.09	0.32	0.76	0.093
D1079	S1079	97	AfuguAfaccAfaGfaGfdTadTudCcdAsu	AS1079	1189	dAudGgdAadTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.38	0.76	0.095
D1080	S1080	98	AfuGfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuucCfasUf	AS1080	1190	aUfgGfAfAfuAfcucUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.42	0.86	0.099
D1081	S1081	99	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfdCdCdAsdT	AS1081	1191	dAdTdGdGaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.17	0.47	0.9	0.105
D1082	S1082	100	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1082	1192	aUfgGfaAfudACfudCUfudGGfudTAfcAfusgsa	0.12	0.44	0.83	0.106
D1083	S1083	101	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1083	1193	adTdGGfaAfdTdAcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.34	0.74	0.109
D1084	S1084	102	AfuGfuAfAfCfcAfaGfaGfuauUfcCfasUf	AS1084	1194	aUfgGfaAfUfAfcUfcUfuGfguuAfcAfusGfsa	0.1	0.45	0.93	0.117
D1085	S1085	103	AfuGfUfAfaCfcAfaGfaGfuauUfcCfasUf	AS1085	1195	aUfgGfaAfUfAfcUfcUfuGfgUfuacAfusGfsa	0.07	0.42	0.78	0.120
D1086	S1086	104	aUfguAfAfccAfAfgaGfuAfuUfcCfasUf	AS1086	1196	aUfgGfaAfuAfcUfCfuuGfGfuuAfCfaUfsgsa	0.17	0.45	0.83	0.1197
D1087	S1087	105	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfUfAfuUfcCfasu	AS1087	1197	AfUfgGfaAfuacUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.3	0.7	0.120
D1088	S1088	106	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1088	1198	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusgsa	0.11	0.46	0.8	0.120
D1089	S1089	107	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1089	1199	aUfgGfaAfuacUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.49	0.85	0.122
D1090	S1090	108	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuauUfcCfasUf	AS1090	1200	aUfgGfaAfUfAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.41	0.85	0.125
D1091	S1091	109	AfuguAfaccAfaGfaGfdTAdTudCcdAsu	AS1091	1201	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.38	0.77	0.125
D1092	S1092	110	AfuGfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuUfcCfasu	AS1092	1202	AfUfgGfaAfuAfcucUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.31	0.93	0.126
D1093	S1093	111	auGfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuUfcCfasUf	AS1093	1203	aUfgGfaAfuAfcucUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.06	0.33	0.9	0.135
D1094	S1094	112	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfUfAfuUfccasUf	AS1094	1204	aUfGfGfaAfuacUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.07	0.39	0.85	0.142
D1095	S1095	113	AfuGfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuUfcCfasUf	AS1095	1205	aUfgGfaAfuAfcucUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.09	0.39	0.76	0.146
D1096	S1096	114	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfUfAfuucCfasUf	AS1096	1206	aUfgGfAfAfuacUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.38	0.85	0.147
D1097	S1097	115	AfuGfUfAfaCfcAfaGfaGfuAfuucCfasUf	AS1097	1207	aUfgGfAfAfuAfcUfcUfuGfgUfuacAfusGfsa	0.12	0.47	0.87	0.147
D1098	S1098	116	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfUfUfccasUf	AS1098	1208	aUfGfGfaauAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.42	0.85	0.151
D1099	S1099	117	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1099	1209	dAUdGGdAadTAfdCUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.41	0.85	0.152
D1100	S1100	118	AfuguAfaccAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1100	1210	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.15	0.48	0.72	0.152
D1101	S1101	119	AfuGfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuUfccasUf	AS1101	1211	aUfGfGfaAfuAfcucUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.38	0.94	0.158

[0487]

D1102	S1102	120	AfuGfuAfaccaagaguAfuUfcCfasUf	AS1102	1212	aUfgGfaAfuAfdCuCfdTuGfdGuUfacAfusGfsa	0.21	0.45	0.89	0.162
D1103	S1103	121	AfuGfuaaCfCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1103	1213	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuggUfUfAfcAfusGfsa	0.14	0.49	0.95	0.163
D1104	S1104	122	AfuGfuAfaccAfaGfaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1104	1214	aUfgGfaAfuacUfcUfuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.36	0.92	0.163
D1105	S1105	123	AfuGfuAfacCfcAfaGfaGfuAfuucCfasUf	AS1105	1215	aUfgGfAfAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.45	0.84	0.167
D1106	S1106	124	AfuGfuaaCfcAfaGfAfGfuAfuUfcCfasUf	AS1106	1216	aUfgGfaAfuAfcucUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.09	0.43	0.91	0.170
D1107	S1107	125	AfuGfuAfaccAfaGfAfGfuAfuUfcCfasUf	AS1107	1217	aUfgGfaAfuAfcucUfuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.09	0.46	1	0.171
D1108	S1108	126	AfuguAfaccAfaGfaGfdTadTudCcdAsu	AS1108	1218	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.39	0.71	0.176
D1109	S1109	127	AfuGfUfAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccasUf	AS1109	1219	aUfGfGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuacAfusGfsa	0.1	0.43	0.9	0.180
D1110	S1110	128	AfuGfuAfaCfcAfaGfaguAfUfUfcCfasUf	AS1110	1220	aUfgGfaauAfCfUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.06	0.42	0.88	0.182
D1111	S1111	129	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1111	1221	dAUdGGdAAuAfcUfcUfuGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.18	0.49	0.79	0.183
D1112	S1112	130	AfuGfUfAfaccAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1112	1222	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfGfUfuacAfusGfsa	0.14	0.48	0.85	0.195
D1113	S1113	131	AfuGfuAfaCfcAfaGfaguAfuUfcCfasUf	AS1113	1223	aUfgGfaAfuAfCfUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.09	0.41	0.85	0.201
D1114	S1114	132	auGfuAfaCfcAfaGfaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1114	1224	aUfgGfaAfuacUfcUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.05	0.44	0.94	0.201
D1115	S1115	133	AfuguAfaCfcAfaGfaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1115	1225	aUfgGfaAfuacUfcUfuGfgUfuAfCfAfusGfsa	0.08	0.41	0.96	0.204
D1116	S1116	134	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1116	1226	adTdGGfadAdTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.15	0.47	0.79	0.208
D1117	S1117	135	AfuGfuaaCfcAfaGfaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1117	1227	aUfgGfaAfuacUfcUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.08	0.42	0.92	0.224
D1118	S1118	136	auguaaccaagaguauuccasu	AS1118	1228	AfUfGfGfAfAfUfAfCfUfCfUfUfGfGfUfUfAfCfAfUfsgsa	0.19	0.5	0.87	0.303
D1119	S1119	137	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1119	1229	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.55	0.89	
D1120	S1120	138	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1120	1230	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.19	0.63	0.72	
D1121	S1121	139	AfuGfuAfaccAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1121	1231	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.61	0.91	
D1122	S1122	140	AfUfGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccasUf	AS1122	1232	aUfGfGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcausGfsa	0.14	0.54	0.95	
D1123	S1123	141	auGfuAfAfCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1123	1233	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfguuAfcAfUfsGfsa	0.13	0.61	0.97	
D1124	S1124	142	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfUfUfccCfasUf	AS1124	1234	aUfgGfaauAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.56	0.94	
D1125	S1125	143	AfuGfuAfaCfcaaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1125	1235	aUfgGfaAfuAfcUfcUfUfGfgUfuAfcAfusGfsa	0.21	0.74	0.95	
D1126	S1126	144	AfUfGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuucCfasUf	AS1126	1236	aUfgGfAfAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcausGfsa	0.2	0.69	0.91	
D1127	S1127	145	AfuguAfAfCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1127	1237	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfguuAfCfAfusGfsa	0.17	0.7	0.96	
D1128	S1128	146	AfUfGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1128	1238	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcausGfsa	0.19	0.62	0.85	

[0488]

D1129	S1129	147	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1129	1239	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.23	0.76	0.98				
D1130	S1130	148	AfuGfuAfaCfcAfagaGfuAfuUfccCfasUf	AS1130	1240	aUfgGfaAfuAfcUfCfUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.21	0.64	0.9				
D1131	S1131	149	AfuGfuAfAfCfcaaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1131	1241	aUfgGfaAfuAfcUfcUfUfGfguuAfcAfusGfsa	0.17	0.7	1.01				
D1132	S1132	150	AfuGfUfAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1132	1242	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuacAfusGfsa	0.17	0.58	0.87				
D1133	S1133	151	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfAfsUf	AS1133	1243	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.33	0.89	1.05				
D1134	S1134	152	AfUfGfuAfaCfcAfaGfaguAfuUfccCfasUf	AS1134	1244	aUfgGfaAfuAfCfUfcUfuGfgUfuAfcausGfsa	0.16	0.64	0.96				
D1135	S1135	153	AfuGfUfAfaCfcAfaGfaguAfuUfccCfasUf	AS1135	1245	aUfgGfaAfuAfcUfCfUfuGfgUfuacAfusGfsa	0.12	0.53	0.96				
D1136	S1136	154	AfuGfuAfAfCfcAfagaGfuAfuUfccCfasUf	AS1136	1246	aUfgGfaAfuAfcUfCfUfuGfguuAfcAfusGfsa	0.16	0.58	0.98				
D1137	S1137	155	AfuGfuAfAfCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1137	1247	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfguuAfcAfusGfsa	0.16	0.6	0.91				
D1138	S1138	156	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1138	1248	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsAf	0.1	0.54	0.91				
D1139	S1139	157	AfUfGfuAfaCfcAfagaGfuAfuUfccCfasUf	AS1139	1249	aUfgGfaAfuAfcUfCfUfuGfgUfuAfcausGfsa	0.24	0.68	0.98				
D1140	S1140	158	AfuGfUfAfaCfcAfagaGfuAfuUfccCfasUf	AS1140	1250	aUfgGfaAfuAfcUfCfUfuGfgUfuacAfusGfsa	0.13	0.75	0.9				
D1141	S1141	159	AfuGfuAfAfCfcAfaGfaguAfuUfccCfasUf	AS1141	1251	aUfgGfaAfuAfCfUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.15	0.52	1.05				
D1142	S1142	160	AfuGfuAfaCfCfAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1142	1252	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuggUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.66	0.89				
D1143	S1143	161	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1143	1253	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.12	0.51	0.89				
D1144	S1144	162	AfUfGfuAfaCfcaaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1144	1254	aUfgGfaAfuAfcUfcUfUfGfgUfuAfcausGfsa	0.25	0.71	0.95				
D1145	S1145	163	AfuGfUfAfaCfcaaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1145	1255	aUfgGfaAfuAfcUfcUfUfGfgUfuacAfusGfsa	0.17	0.74	0.98				
D1146	S1146	164	AfuguAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1146	1256	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfCfAfusGfsa	0.11	0.51	0.86				
D1147	S1147	165	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccasUf	AS1147	1257	aUfGfGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.1	0.52	0.83				
D1148	S1148	166	AfUfGfuAfaccAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1148	1258	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfcausGfsa	0.14	0.63	0.98				
D1149	S1149	167	AfuGfuAfAfCfcAfaGfaGfuAfuucCfasUf	AS1149	1259	aUfgGfAfAfuAfcUfcUfuGfguuAfcAfusGfsa	0.13	0.58	0.88				
D1150	S1150	168	AfuGfuaaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1150	1260	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.15	0.62	0.94				
D1151	S1151	169	AfUfGfuaaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1151	1261	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfUfAfcausGfsa	0.18	0.73	0.94				
D1152	S1152	170	auGfUfAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1152	1262	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuacAfUfsGfsa	0.13	0.53	0.97				
D1153	S1153	171	AfuGfuAfAfCfcAfaGfaGfuAfuccasUf	AS1153	1263	aUfGfGfaAfuAfcUfcUfuGfguuAfcAfusGfsa	0.13	0.53	0.98				
D1154	S1154	172	UfgGfgAfuUfuCfaUfgUfaAfcCfaAfgsAf	AS1154	1264	uCfuUfgGfuUfaCfaUfgAfaAfuCfcCfasUfsc	0.09	0.5	0.78				
D1155	S1155	173	UfgGfGfAfuuuCfaUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1155	1265	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfAfAfuccCfasUfsc	0.13	0.62	0.89				

[0489]

D1156	S1156	174	UfgGfgAfuuuCfaUfGfUfaAfcCfaAfgsAf	AS1156	1266	uCfuUfgGfuUfacaUfgAfAfuCfcCfasUfsc	0.12	0.65	0.85			
D1157	S1157	175	UfgGfgAfuUfuCfaUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1157	1267	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfuCfcCfasUfsc	0.11	0.54	0.85			
D1158	S1158	176	UfgGfgAfuuuCfaUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1158	1268	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfAfAfuCfcCfasUfsc	0.13	0.53	0.8			
D1159	S1159	177	UfGfggAfUfuUfcAfuGfuAfAfccAfAfgsAf	AS1159	1269	uCfuuGfGfuuAfcAfuGaAfauCfCfcasUfsc	0.59	0.89	0.81			
D1160	S1160	178	UfGfggAfUfuuCfaUfgUfAfAfcCfaAfgsAf	AS1160	1270	uCfuUfgGfuuaCfaUfgAfAfauCfCfcasUfsc	0.16	0.72	0.9			
D1161	S1161	179	UfgGfgAfuUfucaUfGfUfaAfcCfaAfgsAf	AS1161	1271	uCfuUfgGfuUfacaUfGfAfaAfuCfcCfasUfsc	0.27	0.69	0.86			
D1162	S1162	180	AfuGfuAfaCfcaaGfaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1162	1272	aUfgGfaAfuacUfcUfUfGfgUfuAfcAfusGfsa	0.12	0.6	0.95			
D1163	S1163	181	AfuGfuAfaccAfaGfaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1163	1273	aUfgGfaauAfcUfcUfuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.05	0.56	1.02			
D1164	S1164	182	AfuGfuAfaCfcAfagaGfUfAfuUfcCfasUf	AS1164	1274	aUfgGfaAfuacUfCfUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.13	0.55	1			
D1165	S1165	183	AfuGfuAfaCfcaaGfaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1165	1275	aUfgGfaauAfcUfcUfUfGfgUfuAfcAfusGfsa	0.09	0.6	0.97			
D1166	S1166	184	AfuguAfaCfCfAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1166	1276	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuggUfuAfCfAfusGfsa	0.15	0.59	0.91			
D1167	S1167	185	AfuGfuAfaCfcAfagaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1167	1277	aUfgGfaauAfcUfCfUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.11	0.59	1			
D1168	S1168	186	AfuGfuAfaCfCfAfagaGfuAfuUfcCfasUf	AS1168	1278	aUfgGfaAfuAfcUfCfUfuggUfuAfcAfusGfsa	0.13	0.57	0.94			
D1169	S1169	187	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1169	1279	aUfgGfaauAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.08	0.5	0.9			
D1170	S1170	188	AfuguAfaCfcAfaGfaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1170	1280	aUfgGfaauAfcUfcUfuGfgUfuAfCfAfusGfsa	0.06	0.53	0.91			
D1171	S1171	189	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1171	1281	aUfggAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.07	0.56	0.89			
D1172	S1172	190	AfuGfuAfaCfCfAfaGfaGfuAfuucCfasUf	AS1172	1282	aUfgGfAfAfuAfcUfcUfuggUfuAfcAfusGfsa	0.13	0.59	0.98			
D1173	S1173	191	AfuGfuAfaCfcaaGfAfGfuAfuUfcCfasUf	AS1173	1283	aUfgGfaAfuAfcucUfUfGfgUfuAfcAfusGfsa	0.2	0.65	1.03			
D1174	S1174	192	AfuGfuaaCfcAfaGfaGfuAfUfUfcCfasUf	AS1174	1284	aUfgGfaauAfcUfcUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.07	0.51	0.95			
D1175	S1175	193	AfuguAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1175	1285	aUfggaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.2	0.53	0.76			
D1176	S1176	194	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfAfsUf	AS1176	1286	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.74	0.98	0.81			
D1177	S1177	195	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuucCfAfsUf	AS1177	1287	augGfAfAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.43	0.64	0.88			
D1178	S1178	196	auguaaccAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1178	1288	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.17	0.49	0.81			
D1179	S1179	197	AfuGfuaaCfcAfaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1179	1289	aUfggAfuAfcUfcUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.22	0.65	0.73			
D1180	S1180	198	AfuguAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfAfsUf	AS1180	1290	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfUfsGfsa	0.6	1.09	0.8			
D1181	S1181	199	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccasu	AS1181	1291	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.3	0.78	0.78			
D1182	S1182	200	auguaaccaaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1182	1292	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.35	0.73	0.84			

[0490]

D1183	S1183	201	AfuGfuAfaccAfaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1183	1293	aUfggAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.19	0.6	0.94			
D1184	S1184	202	AfuGfuaaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfAfsUf	AS1184	1294	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfCfAfusGfsa	0.61	1.08	0.8			
D1185	S1185	203	auGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuuccasu	AS1185	1295	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.52	0.72			
D1186	S1186	204	auguaaccaagaGfuAfuUfccCfasUf	AS1186	1296	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.2	0.53	0.74			
D1187	S1187	205	AfuGfuAfaCfcaaGfaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1187	1297	aUfggAfuAfcUfcUfUGfgUfuAfcAfusGfsa	0.34	0.66	0.85			
D1188	S1188	206	AfuGfuAfaccAfaGfaGfuAfuUfcCfAfsUf	AS1188	1298	augGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfUfAfcAfusGfsa	0.61	0.98	1.02			
D1189	S1189	207	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuuccasu	AS1189	1299	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.3	0.73	0.85			
D1190	S1190	208	auguaaccaagaguauuccasu	AS1190	1300	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.28	0.69	0.78			
D1191	S1191	209	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1191	1301	aUfgGfaAfuAfcUfcUfugdGudTadCadTsgsa	0.33	0.88	0.64			
D1192	S1192	210	AfuGfuAfaCfcAfagaGfuAfuUfCfCfasUf	AS1192	1302	aUfggAfuAfcUfCfUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.31	0.64	0.83			
D1193	S1193	211	AfuGfuAfaCfcaaGfaGfuAfuUfcCfAfsUf	AS1193	1303	augGfaAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfcAfusGfsa	0.64	0.82	0.92			
D1194	S1194	212	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuauuccasu	AS1194	1304	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.21	0.62	0.77			
D1195	S1195	213	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1195	1305	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.17	0.7	0.95			
D1196	S1196	214	AfuGfuAfaCfcAfaGfaguAfuUfCfCfasUf	AS1196	1306	aUfggAfuAfCfUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.19	0.71	0.65			
D1197	S1197	215	AfuGfuAfaCfcAfagaGfuAfuUfccCfAfsUf	AS1197	1307	augGfaAfuAfcUfcUfUfGfgUfuAfcAfusGfsa	0.64	0.82	0.93			
D1198	S1198	216	auguAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccasu	AS1198	1308	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.19	0.65	0.72			
D1199	S1199	217	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuauUfCfCfasUf	AS1199	1309	aUfggaAfUfAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.15	0.52	0.64			
D1200	S1200	218	AfuGfuAfaCfcAfaGfaguAfuUfcCfAfsUf	AS1200	1310	augGfaAfuAfcUfCfUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.48	0.74	0.92			
D1201	S1201	219	auguAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasu	AS1201	1311	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.17	0.71	0.77			
D1202	S1202	220	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuauUfcCfAfsUf	AS1202	1312	augGfaAfuAfCfUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.43	0.69	0.85			
D1203	S1203	221	auguaaCfcAfaGfaGfuAfuUfccCfasUf	AS1203	1313	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.14	0.61	0.76			
D1204	S1204	222	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1204	1314	adTdGGfaAfudAdCUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.56	0.89			
D1205	S1205	223	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfdTdAdTdTcCfasUf	AS1205	1315	aUfgGfdAdAdTdAcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.13	0.57	0.9			
D1206	S1206	224	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1206	1316	adTdGdGdAAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.29	0.73	0.89			
D1207	S1207	225	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1207	1317	adTdGGfaAfuAfdCdTcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.56	0.78			
D1208	S1208	226	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1208	1318	aUfdGdGdGdAdAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.22	0.67	0.89			
D1209	S1209	227	AfuguAfaccAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1209	1319	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.14	0.55	0.78			

[0491]

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

[0492]

D1237	S1237	255	augUfaAfccaAfgAfguaUfuCfcasu	AS1237	1347	AfUfGfgAfaUfAfCfuCfuUfGfGfuUfaCfAfUfsgsa	0.29	0.61	0.79				
D1238	S1238	256	AfugUfaAfccaAfgAfguaUfuCfcasu	AS1238	1348	AfUfGfgAfaUfAfCfuCfuUfGfGfuUfaCfAfusgsa	0.31	0.6	0.88				
D1239	S1239	257	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1239	1349	dAUdGGdAauAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.2	0.67	0.85				
D1240	S1240	258	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1240	1350	dAUdGgdAauAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.23	0.58	0.68				
D1241	S1241	259	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1241	1351	dAudGgdAauAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.25	0.65	0.78				
D1242	S1242	260	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1242	1352	dAUdGgdAadTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.18	0.64	0.84				
D1243	S1243	261	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1243	1353	dAUdGGdAAfuAfcUfcUfuGfGfUfuAfCfAfusGfsa	0.19	0.72	0.87				
D1244	S1244	262	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1244	1354	dAUdGgdAadTAfdCUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.55	0.8				
D1245	S1245	263	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1245	1355	dAUdGGdAAuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.22	0.51	0.9				
D1246	S1246	264	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1246	1356	dAudGgdAadTAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.27	0.78	0.66				
D1247	S1247	265	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfasUf	AS1247	1357	dAdTdGdGaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa	0.16	0.57	0.97				
D1248	S1248	266	AfacaAfugUfcUfuGfdCUdCudAudAsa	AS1248	1358	dTUdAudAgdAGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.09	0.36	0.0047			
D1249	S1249	267	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasa	AS1249	1359	UfUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.10	0.47	0.005			
D1250	S1250	268	AfaCfaGfuGfuUfcUfugcUfcUfAfUfasAf	AS1250	1360	uUfauaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.55	0.005			
D1251	S1251	269	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcucUfAfUfasAf	AS1251	1361	uUfauaGfAfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.49	0.006			
D1252	S1252	270	cAGuGuucuuGcucuAuAAdTdT	AS1252	1362	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT				0.006			
D1253	S1253	271	AfaCfaGfuGfuUfcUfugcUfCfUfaUfasAf	AS1253	1363	uUfaUfagaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.05	0.12	0.43	0.006			
D1254	S1254	272	AfaCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1254	1364	UfUfaUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.39	0.006			
D1255	S1255	273	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfCfUfaUfasa	AS1255	1365	UfUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.17	0.48	0.007			
D1256	S1256	274	AfaCfaGfuGfuUfcUfUfGfcUfcUfaUfasa	AS1256	1366	UfUfaUfaGfaGfcaaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.14	0.40	0.007			
D1257	S1257	275	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1257	1367	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsUf	0.07	0.12	0.40	0.007			
D1258	S1258	276	AfaCfaguGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1258	1368	uUfaUfaGfaGfcAfagaAfcAfCfUfgUfusUfsu	0.08	0.13	0.41	0.007			
D1259	S1259	277	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcucUfaUfasAf	AS1259	1369	uUfaUfaGfAfGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.05	0.11	0.35	0.008			
D1260	S1260	278	AfacaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1260	1370	uUfaUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.06	0.12	0.40	0.008			
D1261	S1261	279	AfacaGfuGfuUfcUfuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1261	1371	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.06	0.13	0.42	0.008			
D1262	S1262	280	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcucUfaUfasAf	AS1262	1372	uUfaUfaGfAfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.37	0.008			
D1263	S1263	281	cAGuGuucuuGcucuAuAAdTdT	AS1263	1373	UuAuAGAGcAAGAAcACUGdTdT				0.008			

[0493]

D1264	S1264	282	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfauasAf	AS1264	1374	uUfAfUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.12	0.50	0.008
D1265	S1265	283	AfaCfaGfuguUfCfUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1265	1375	uUfaUfaGfaGfcAfagaAfCfAfcUfgUfusUfsu	0.12	0.13	0.48	0.009
D1266	S1266	284	AfacaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1266	1376	uUfauaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.07	0.15	0.51	0.009
D1267	S1267	285	AfacaAfuguUfcUfuGfdCudCudAudAsa	AS1267	1377	dTudAudAgdAGfcAfaGfaAfcAfcAfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.48	0.0088
D1268	S1268	286	AfaCfaGfuGfuUfCfUfuGfcucUfaUfasAf	AS1268	1378	uUfaUfaGfAfGfcAfagaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.05	0.09	0.35	0.009
D1269	S1269	287	cAGuGuucuucGcucuAuAAdTdT	AS1269	1379	UuAuAGAGcAAGAAcAcUGdTdT				0.009
D1270	S1270	288	aaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1270	1380	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.07	0.14	0.49	0.009
D1271	S1271	289	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcucUfaUfasAf	AS1271	1381	uUfaUfaGfAfGfcAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.06	0.10	0.36	0.009
D1272	S1272	290	cAGuGuucuucGcucuAuAAdTdT	AS1272	1382	UuAuAGAGcAAGAAcAcUGdTdT				0.009
D1273	S1273	291	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1273	1383	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcacUfgUfusUfsUf	0.06	0.13	0.51	0.009
D1274	S1274	292	AfaCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1274	1384	uUfaUfAfGfaGfcAfagaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.12	0.46	0.010
D1275	S1275	293	cAGuGuucuucGcucuAuAAdTdT	AS1275	1385	UuAuAGAGcAAGAAcAcUGdTdT				0.010
D1276	S1276	294	AfaCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfauasAf	AS1276	1386	uUfAfUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.47	0.010
D1277	S1277	295	AfaCfaguGfuUfcUfuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1277	1387	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfCfUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.50	0.010
D1278	S1278	296	AfaCfaGfuGfuUfCfUfugcUfcUfaUfasAf	AS1278	1388	uUfaUfaGfaGfCfAfagaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.43	0.010
D1279	S1279	297	cAGuGuucuucGcucuAuAAdTdT	AS1279	1389	UuAuAGAGcAAGAAcAcUGdTdT				0.010
D1280	S1280	298	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1280	1390	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.06	0.14	0.45	0.010
D1281	S1281	299	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1281	1391	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.07	0.18	0.46	0.011
D1282	S1282	300	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1282	1392	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.55	0.011
D1283	S1283	301	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcucUfaUfasAf	AS1283	1393	uUfaUfaGfAfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.07	0.12	0.45	0.011
D1284	S1284	302	AfacaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1284	1394	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.06	0.13	0.48	0.011
D1285	S1285	303	AfAfCfaGfuGfuUfcUfuGfcucUfaUfasAf	AS1285	1395	uUfaUfaGfAfGfcAfaGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.06	0.11	0.40	0.011
D1286	S1286	304	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfauasAf	AS1286	1396	uUfAfUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.06	0.16	0.47	0.011
D1287	S1287	305	AfaCfaGfuGfuUfcUfugcUfcUfaUfasAf	AS1287	1397	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.07	0.19	0.46	0.012
D1288	S1288	306	AfaCfaGfuGfuUfcUfugcUfcUfaUfasAf	AS1288	1398	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.17	0.46	0.012
D1289	S1289	307	AfaCfaGfuGfuUfcUfUfGfcucUfaUfasAf	AS1289	1399	uUfaUfaGfAfGfcaaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.05	0.09	0.31	**0.012**
D1290	S1290	308	AfAfCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1290	1400	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.06	0.16	0.49	0.013

D1291	S1291	309	AfaCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1291	1401	uUfaUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfgUfusUfsUf	0.06	0.11	0.32	0.013			
D1292	S1292	310	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcUfaUfasAf	AS1292	1402	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.06	0.14	0.44	0.013			
D1293	S1293	311	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1293	1403	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.07	0.16	0.39	0.013			
D1294	S1294	312	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1294	1404	uUfaUfAfGfaGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.07	0.18	0.41	0.014			
D1295	S1295	313	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1295	1405	uUfaUfAfGfaGfcAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.07	0.18	0.47	0.014			
D1296	S1296	314	adAdCagdTdGuudCdTugdCdTcuddAdTasa	AS1296	1406	dTdTaudAdGagdCdAagdAdAcadCdTgudTsdTsu	0.12	0.21	0.68	0.0146			
D1297	S1297	315	AfacaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1297	1407	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcacUfGfUfusUfsu	0.06	0.15	0.50	0.016			
D1298	S1298	316	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcUfauasAf	AS1298	1408	uUfAfUfaGfaGfcAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.08	0.17	0.50	0.016			
D1299	S1299	317	AfaCfaguGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1299	1409	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.07	0.16	0.50	0.018			
D1300	S1300	318	AfaCfaGfuGfuUfcUfUfGfcUfcUfauasAf	AS1300	1410	uUfAfUfaGfaGfcaaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.12	0.43	0.020			
D1301	S1301	319	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1301	1411	uUfaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.07	0.17	0.45	0.021			
D1302	S1302	320	AfaCfaGfuguUfcUfUfGfcUfcUfaUfasAf	AS1302	1412	uUfaUfaGfaGfcaaGfaAfCfAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.49	0.021			
D1303	S1303	321	AfAfCfaguGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1303	1413	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfCfUfguusUfsu	0.07	0.24	0.51	0.022			
D1304	S1304	322	AfaCfaGfuGfuucUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1304	1414	uUfaUfaGfaGfcAfaGfAfAfcAfcUfgUfususu	0.09	0.27	0.47	0.033			
D1305	S1305	323	aadCdAgudGdTucdTdTgcdTdCuadTdAsa	AS1305	1415	udTadTdAgadGdCaadGdAacdAdCugdTdTsusu	0.19	0.36	0.86	0.045			
D1306	S1306	324	AfacaGfuguUfcUfuGfdCUdCUdAudAsa	AS1306	1416	dTUdAUdAGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfGfUfusUfsu	0.08	0.22	0.61				
D1307	S1307	325	AfacaGfuguUfcUfdTGfdCUdCUdAudAsa	AS1307	1417	dTUdAUdAGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfGfUfusUfsu	0.13	0.39	0.84				
D1308	S1308	326	AfacaGfuguUfcUfuGfdCUdCUdAudAsa	AS1308	1418	dTUdAUdAgdAGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.13	0.48				
D1309	S1309	327	AfacaGfuguUfcUfdTGfdCUdCUdAudAsa	AS1309	1419	dTUdAUdAgdAGfdCAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.13	0.58				
D1310	S1310	328	AfacaAfuguUfcUfdTGfdCUdCudAudAsa	AS1310	1420	dTUdAudAgdAGfdCAfaGfaAfcAfcAfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.55				
D1311	S1311	329	AfaCfaAfuGfuUfcUfuGfcUfcUfdAdTdAsdA	AS1311	1421	dTdTdAdTaGfaGfcAfaGfaAfcAfcAfgUfusUfsu	0.10	0.30	0.66				
D1312	S1312	330	AfacaGfuguUfcUfuGfdCUdCUdAudAsa	AS1312	1422	dTUdAUdAgdAGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.13	0.48				
D1313	S1313	331	AfAfCfaGfuGfuucUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1313	1423	uUfaUfaGfaGfcAfaGfAfAfcAfcUfguusUfsu	0.14	0.38	0.74				
D1314	S1314	332	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1314	1424	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.19	0.54				
D1315	S1315	333	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1315	1425	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.55				
D1316	S1316	334	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfauasAf	AS1316	1426	uUfAfUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.07	0.16	0.53				
D1317	S1317	335	AfacaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1317	1427	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfGfUfususu	0.07	0.16	0.55				

[0494]

[0495]

D1318	S1318	336	AfAfCfaGfuguUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1318	1428	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfguusUfsu	0.10	0.32	0.61			
D1319	S1319	337	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1319	1429	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.08	0.16	0.53			
D1320	S1320	338	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1320	1430	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.08	0.16	0.61			
D1321	S1321	339	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1321	1431	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.14	0.58			
D1322	S1322	340	AfaCfaGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1322	1432	uUfaUfaGfaGfcAfAfGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.15	0.49	0.84			
D1323	S1323	341	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1323	1433	uUfaUfAfGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfususu	0.07	0.20	0.62			
D1324	S1324	342	AfAfCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1324	1434	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.08	0.25	0.78			
D1325	S1325	343	AfAfCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1325	1435	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.08	0.18	0.80			
D1326	S1326	344	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1326	1436	uUfauaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.21	0.66			
D1327	S1327	345	AfaCfaGfuGfuucUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1327	1437	uUfaUfaGfaGfcAfaGfAfAfcAfcUfgUfusUfsu	0.10	0.31	0.70			
D1328	S1328	346	AfAfCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfauasAf	AS1328	1438	uUfAfUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.07	0.15	0.55			
D1329	S1329	347	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1329	1439	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.08	0.19	0.71			
D1330	S1330	348	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1330	1440	uuaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.27	0.76			
D1331	S1331	349	AfaCfaGfuguUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1331	1441	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.21	0.65			
D1332	S1332	350	AfAfCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1332	1442	uUfaUfAfGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.07	0.17	0.53			
D1333	S1333	351	AfaCfaGfUfGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1333	1443	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.08	0.25	0.73			
D1334	S1334	352	AfaCfaguGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1334	1444	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfUfgUfusUfsu	0.07	0.18	0.54			
D1335	S1335	353	AfaCfaGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1335	1445	uUfaUfaGfaGfcAfAfGfaAfcAfcUfgUfususu	0.14	0.38	0.57			
D1336	S1336	354	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1336	1446	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaacAfcUfgUfusUfsu	0.16	0.50	0.96			
D1337	S1337	355	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfauasAf	AS1337	1447	uUfAfUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.19	0.54			
D1338	S1338	356	AfAfCfaGfuGfuUfcUfugcUfcUfaUfasAf	AS1338	1448	uUfaUfaGfaGfcfAfaGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.08	0.20	0.69			
D1339	S1339	357	AfaCfaGfuGfuUfCfUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1339	1449	uUfaUfaGfaGfcAfagaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.16	0.55			
D1340	S1340	358	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1340	1450	uUfaUfAfGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.17	0.57			
D1341	S1341	359	AfaCfaGfuguUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1341	1451	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfgUfususu	0.08	0.22	0.63			
D1342	S1342	360	AfAfCfaGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1342	1452	uUfaUfaGfaGfcAfAfAfGfaAfcAfcUfguusUfsu	0.21	0.56	0.86			
D1343	S1343	361	AfacaGfuGfUfUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1343	1453	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaacAfcUfGfUfusUfsu	0.14	0.37	0.73			
D1344	S1344	362	AfaCfaGfuGfuucUfUfGfcUfcUfaUfasAf	AS1344	1454	uUfaUfaGfaGfcaaGfAfAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.20	0.66			

[0496]

D1345	S1345	363	AfaCfAfGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1345	1455	uUfaUfaGfaGfcAfAfGfaAfcAfcugUfusUfsu	0.12	0.34	0.73			
D1346	S1346	364	AfaCfaGfuGfUfUfcUfuGfcUfcUfauasAf	AS1346	1456	uUfAfUfaGfaGfcAfaGfaacAfcUfgUfusUfsu	0.16	0.42	0.90			
D1347	S1347	365	AfaCfaGfuGfUfUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1347	1457	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaacAfcUfgUfusUfsUf	0.17	0.43	0.85			
D1348	S1348	366	AfaCfAfGfuGfuucUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1348	1458	uUfaUfaGfaGfcAfaGfAfAfcAfcugUfusUfsu	0.08	0.21	0.58			
D1349	S1349	367	AfaCfaGfuGfUfUfcUfuGfcUfcuaUfasAf	AS1349	1459	uUfaUfAfGfaGfcAfaGfaacAfcUfgUfusUfsu	0.21	0.39	0.88			
D1350	S1350	368	AfaCfaguGfuUfcUfUfGfcUfcUfaUfasAf	AS1350	1460	uUfaUfaGfaGfcaaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.52			
D1351	S1351	369	AfaCfAfGfuguUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1351	1461	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfCfAfcugUfusUfsu	0.08	0.21	0.58			
D1352	S1352	370	AfaCfaGfUfGfuUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1352	1462	uUfaUfaGfaGfcAfAfGfaAfcacUfgUfusUfsu	0.18	0.49	0.84			
D1353	S1353	371	AfaCfaGfuGfUfUfcUfuGfcuCUfaUfasAf	AS1353	1463	uUfaUfaGfAfGfcAfaGfaacAfcUfgUfusUfsu	0.11	0.25	0.68			
D1354	S1354	372	AfacaGfuGfuUfcUfUfGfcUfcUfaUfasAf	AS1354	1464	uUfaUfaGfaGfcaaGfaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.07	0.15	0.52			
D1355	S1355	373	AfaCfaGfUfGfuucUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1355	1465	uUfaUfaGfaGfcAfaGfAfAfcacUfgUfusUfsu	0.10	0.26	0.63			
D1356	S1356	374	AfaCfaGfuGfUfUfcUfugcUfcUfaUfasAf	AS1356	1466	uUfaUfaGfaGfCfCfAfaGfaacAfcUfgUfusUfsu	0.16	0.33	0.79			
D1357	S1357	375	AfaCfAfGfuGfuUfcUfUfGfcUfcUfaUfasAf	AS1357	1467	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaGfaAfcAfcugUfusUfsUf	0.09	0.19	0.51			
D1358	S1358	376	AfaCfaGfuGfUfUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1358	1468	uUfaUfaGfaGfcAfAfGfaacAfcUfgUfusUfsu	0.22	0.48	0.71			
D1359	S1359	377	AfaCfaGfuGfuUfcUfUfGfcUfcUfaUfasAf	AS1359	1469	uUfaUfaGfaGfcaaGfaAfcAfcUfgUfusUfsUf	0.10	0.17	0.61			
D1360	S1360	378	AfaCfaguGfUfUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1360	1470	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaacAfCfUfgUfusUfsu	0.14	0.40	0.87			
D1361	S1361	379	AfaCfaGfuGfuUfcUfUfGfcUfcuaUfasAf	AS1361	1471	uUfaUfAfGfaGfcaaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.14	0.52			
D1362	S1362	380	aaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1362	1472	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.10	0.28	0.81			
D1363	S1363	381	AfaCfaGfuGfuucUfuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1363	1473	uUfauaGfaGfcAfaGfAfAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.16	0.68			
D1364	S1364	382	AfaCfaGfuGfuUfcUfugcUfcUfaUfAfsAf	AS1364	1474	uuaUfaGfaGfCfAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.26	0.67			
D1365	S1365	383	aacaguguucuugcucuauasa	AS1365	1475	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.20	0.59	0.95			
D1366	S1366	384	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfauasAf	AS1366	1476	uUfAfUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.53			
D1367	S1367	385	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1367	1477	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsUf	0.08	0.16	0.53			
D1368	S1368	386	AfaCfaGfuguUfcUfuGfcUfcUfAfAfUfasAf	AS1368	1478	uUfauaGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.54			
D1369	S1369	387	AfaCfaGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1369	1479	uuaUfaGfaGfcAfAfGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.23	0.56	0.89			
D1370	S1370	388	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcuaUfasAf	AS1370	1480	uUfaUfAfGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.12	0.55			
D1371	S1371	389	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcuaUfasAf	AS1371	1481	uUfaUfAfGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.18	0.58			

[0497]

D1372	S1372	390	AfaCfaguGfuUfcUfuGfcUfcUfaAfUfasAf	AS1372	1482	uUfauaGfaGfcAfaGfaAfcAfCfUfgUfusUfsu	0.06	0.15	0.56				
D1373	S1373	391	AfaCfaGfuGfuucUfuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1373	1483	uuaUfaGfaGfcAfaGfAfAfcAfCfUfgUfusUfsu	0.21	0.51	0.89				
D1374	S1374	392	AfacaGfuguUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1374	1484	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfCfAfCfUfGfUfusUfsu	0.08	0.21	0.64				
D1375	S1375	393	AfaCfaGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1375	1485	uUfaUfaGfagcAfAfGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.15	0.40	0.94				
D1376	S1376	394	AfaCfaGfuGfuUfcuuGfcUfcUfaUfasAf	AS1376	1486	uUfaUfaGfagcAfAfGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.13	0.40	0.96				
D1377	S1377	395	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfauasAf	AS1377	1487	uUfAfUfagaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.17	0.64				
D1378	S1378	396	AfaCfaGfuguUfcUfuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1378	1488	uuaUfaGfaGfcAfaGfaAfCfAfcUfgUfusUfsu	0.18	0.50	0.97				
D1379	S1379	397	AfaCfaGfuGfuucUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1379	1489	uUfaUfaGfagcAfaGfAfAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.24	0.79				
D1380	S1380	398	aaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1380	1490	uUfauaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.07	0.14	0.58				
D1381	S1381	399	AfaCfaguGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1381	1491	uuaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfCfUfgUfusUfsu	0.11	0.34	0.96				
D1382	S1382	400	AfaCfaGfuguUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1382	1492	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfCfAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.18	0.69				
D1383	S1383	401	AfaCfaGfuGfuUfcuuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1383	1493	uUfaUfagaGfcAfAfGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.14	0.38	0.85				
D1384	S1384	402	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1384	1494	uUfauaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsUf	0.07	0.16	0.54				
D1385	S1385	403	AfacaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1385	1495	uuaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.08	0.20	0.75				
D1386	S1386	404	aacaguguucUfuGfcUfcUaudAsa	AS1386	1496	uUfdAUdAGfaGfcAfaGfaadCadCudGdTdTsusu	0.25	0.56	0.90				
D1387	S1387	405	AfaCfaguGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1387	1497	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfCfUfgUfusUfsu	0.08	0.19	0.70				
D1388	S1388	406	AfaCfaGfuGfuucUfuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1388	1498	uUfaUfagaGfcAfaGfAfAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.14	0.60				
D1389	S1389	407	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcuaUfAfsAf	AS1389	1499	uuaUfAfGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.08	0.19	0.62				
D1390	S1390	408	aaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1390	1500	uuaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfUfsUfsu	0.08	0.27	0.76				
D1391	S1391	409	aacaguguucdTudGcdTcdTadTasa	AS1391	1501	uUfdAUdAGfaGfcAfaGfaadCadCudGudTsusu	0.18	0.36	0.81				
D1392	S1392	410	AfacaGfuGfuUfcUfuGfCfUfcUfaUfasAf	AS1392	1502	uUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfGfUfusUfsu	0.07	0.17	0.55				
D1393	S1393	411	AfaCfaGfuguUfcUfuGfcUfCfUfaUfasAf	AS1393	1503	uUfaUfagaGfcAfaGfaAfCfAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.15	0.57				
D1394	S1394	412	AfaCfaGfuGfuUfcuuGfcUfcUfAfUfasAf	AS1394	1504	uUfauaGfaGfcAfAfGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.26	0.68	1.06				
D1395	S1395	413	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcucUfaUfAfsAf	AS1395	1505	uuaUfaGfAfGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.18	0.58				
D1396	S1396	414	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfAfsAf	AS1396	1506	uuaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsUf	0.09	0.27	0.73				
D1397	S1397	415	AfaCfaAfuGfuUfcUfuGfcdAdCdTdAUfasAf	AS1397	1507	uUfadTdAdGdAGfcAfaGfaGfcAfcAfgUfusUfsu	0.20	0.51	0.73				
D1398	S1398	416	AfacaGfuguUfcuuGfcucUfauasAf	AS1398	1508	uUfAfUfaGfAfGfcAfAfGfaAfCfAfcUfGfUfusUfsu	0.13	0.34	0.86				

[0498]

D1399	S1399	417	dAacadGugudTcuudGcucdTauasdA	AS1399	1509	udTdAdTadGdAdGcdAdAdGadAdCdAcdTdGdTusdTsu	0.24	0.42	0.82			
D1400	S1400	418	AfaCfaAfuGfuUfcUfuGfdCdAdCdTaUfasAf	AS1400	1510	uUfaUfdAdGdAdGcAfaGfaGfcAfcAfgUfusUfsu	0.49	0.85	0.78			
D1401	S1401	419	AfaCfaAfuGfuUfcUfudGdCdAdCUfaUfasAf	AS1401	1511	uUfaUfadGdAdGdCAfaGfaGfcAfcAfgUfusUfsu	0.67	0.83	0.85			
D1402	S1402	420	aaCfAfguGfUfucUfUfgcUfCfuaUfAfsa	AS1402	1512	uUfaUfAfgaGfCfaaGfAfacAfCfugUfUfsusu	0.18	0.47	0.80			
D1403	S1403	421	AfaCfaAfuGfuUfcUfuGfcdAdCUfadTdAsAf	AS1403	1513	udTdAUfadGdAGfcAfaGfaGfcAfcAfgUfusUfsu	0.73	0.89	0.77			
D1404	S1404	422	aacAgugUucuUgcuCuauAsa	AS1404	1514	uUaUAgAGCaAGAaCACuGUUsusu	0.12	0.39	0.79			
D1405	S1405	423	AacaGuguUcuuGcucUauasA	AS1405	1515	uUAUaGAGcAAGaACAcUGUusUsu	0.12	0.37	0.77			
D1406	S1406	424	AfaCfaAfuGfuUfcUfudGdCAfcUfadTdAsAf	AS1406	1516	udTdAUfaGfadGdCAfaGfaGfcAfcAfgUfusUfsu	0.59	0.93	0.89			
D1407	S1407	425	aACagUGuuCUugCUcuAUasa	AS1407	1517	UUauAGagCAagAAcaCUguUsUsu	0.09	0.16	0.55			
D1408	S1408	426	AfaCfaAfuGfuUfcUfuGfcAfcdTdAdTdAsAf	AS1408	1518	udTdAdTdAGfaGfcAfaGfaAfcAfcAfgUfusUfsu	0.22	0.64	0.86			
D1409	S1409	427	aaCAguGUuucUUgcUCuaUAsa	AS1409	1519	uUaUAgaGCaaGAacACugUUsusu	0.13	0.31	0.76			
D1410	S1410	428	AfaCfaAfuGfuUfcUfuGfcAfdCdTdAdTdAsAf	AS1410	1520	udTdAdTdAdGaGfcAfaGfaGfcAfcAfgUfusUfsu	0.77	0.94	0.93			
D1411	S1411	429	aacAfguGUfucuUfgcuCfuauAfsa	AS1411	1521	uUfaUfAfgAfGfCfaAfGfAfaCfAfCfuGfUfUfsusu	0.23	0.53	1.04			
D1412	S1412	430	aacdAgugdTucudTgcudCuaudAsa	AS1412	1522	udTadTdAgdAdGdCadAdGdAadCdAdCudGdTdTsusu	0.30	0.64	0.90			
D1413	S1413	431	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1413	1523	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.09	0.19	0.63			
D1414	S1414	432	AfaCfaGfuGfUfUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1414	1524	UfUfaUfaGfaGfcAfaGfaacAfcUfgUfusUfsu	0.11	0.28	0.66			
D1415	S1415	433	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasa	AS1415	1525	UfUfaUfaGfagcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.06	0.13	0.53			
D1416	S1416	434	aacaguguucuugcucuauasa	AS1416	1526	UfUfaAfUfAfGfAfGfCfAfAfGfAfAfCfAfCfUfGfUfUfsusu	0.20	0.53	0.99			
D1417	S1417	435	AfaCfaGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfAfUfasa	AS1417	1527	UfUfauaGfaGfcAfaGfaAfcAfcUfgUfusUfsu	0.07	0.17	0.53			
D1418	S1418	436	aAfCfagUfGfuuCfUfugCfUfcuAfUfasa	AS1418	1528	UfUfauAfGfagCfAfagAfAfcaCfUfguUfUfsu	0.08	0.20	0.70			
D1419	S1419	437	AfaCfAfGfuGfuUfcUfuGfcUfcUfaUfasAf	AS1419	1529	uUfaUfaGfaGfcAfaGfaAfcAfcugUfusUfsUf	0.08	0.20	0.70			
D1420	S1420	438	GfaCfuUfcUfcCfUfCfcAfgugGfaCfcUfl96	AS1420	1530	aGfgUfcCfAfCfuGfgagGfaGfaAfgUfcsCfsc						
D1421	S1421	439	GfaCfuUfcUfcCfUfCfcAfgUfGfGfaCfcUfl96	AS1421	1531	aGfgUfccaCfuGfgagGfaGfaAfgUfcsCfsc						
D1422	S1422	440	AfcUfuCfuCfcUfCfCfaGfuggAfcCfuGfl96	AS1422	1532	cAfgGfuCfCfAfcUfggaGfgAfgAfaGfusCfsc						
D1423	S1423	441	AfcUfuCfuCfcUfCfCfaGfuGfGfAfcCfuGfl96	AS1423	1533	cAfgGfuccAfcUfggaGfgAfgAfaGfusCfsc						
D1424	S1424	442	CfuUfcUfcCfuCfCfAfgUfggaCfcUfgAfl96	AS1424	1534	uCfaGfgUfCfCfaCfuggAfgGfaGfaAfgsUfsc						
D1425	S1425	443	CfuUfcUfcCfuCfCfAfgUfgGfAfCfcUfgAfl96	AS1425	1535	uCfaGfguCCfaCfuggAfgGfaGfaAfgsUfsc						

[0499]

D1426	S1426	444	UfuCfuCfcUfcCfAfGfuGfgacCfuGfaAfL96	AS1426	1536	uUfcAfgGfUfCfcAfcugGfaGfgAfgAfasGfsu							
D1427	S1427	445	UfuCfuCfcUfcCfAfGfuGfgAfCfCfuGfaAfL96	AS1427	1537	uUfcAfgguCfcAfcugGfaGfgAfgAfasGfsu							
D1428	S1428	446	UfuCfuCfuCfcAfGfUfgGfaccUfgAfaGfL96	AS1428	1538	cUfuCfaGfGfUfcCfacuGfgAfgGfaGfasAfsg							
D1429	S1429	447	UfuCfuCfuCfcAfGfUfgGfaCfCfUfgAfaGfL96	AS1429	1539	cUfuCfaggUfcCfacuGfgAfgGfaGfasAfsg							
D1430	S1430	448	CfuCfcUfcCfaGfUfGfgAfccuGfaAfgGfL96	AS1430	1540	cCfuUfcAfGfGfUfcCfcacUfgGfaGfgAfgsAfsa							
D1431	S1431	449	CfuCfcUfcCfaGfUfGfgAfccCfUfGfaAfgGfL96	AS1431	1541	cCfuUfcagGfuCfcacUfgGfaGfgAfgsAfsa							
D1432	S1432	450	UfcCfuCfcAfgUfGfGfaCfcugAfaGfgAfL96	AS1432	1542	uCfcUfuCfAfGfgUfccaCfuGfgAfgGfasGfsa							
D1433	S1433	451	UfcCfuCfcAfgUfGfGfaCfcUfGfAfaGfgAfL96	AS1433	1543	uCfcUfucaGfgUfccaCfuGfgAfgGfasGfsa							
D1434	S1434	452	CfcUfccCfaGfuGfGfAfcCfugaAfgGfaCfL96	AS1434	1544	gUfcCfuUfCfAfgGfuccAfcUfgGfaGfgsAfsg							
D1435	S1435	453	CfcUfccCfaGfuGfGfAfcCfuGfAfAfgGfaCfL96	AS1435	1545	gUfcCfuucAfgGfuccAfcUfgGfaGfgsAfsg							
D1436	S1436	454	CfuCfcAfgUfgGfAfCfcUfgaaGfgAfcGfL96	AS1436	1546	cGfuCfcUfUfCfaGfgucCfaCfuGfgAfgsGfsa							
D1437	S1437	455	CfuCfcAfgUfgGfAfCfcUfgAfAfGfgAfcGfL96	AS1437	1547	cGfuCfcuuCfaGfgucCfaCfuGfgAfgsGfsa							
D1438	S1438	456	UfcCfaGfuGfgAfCfCfuGfaagGfaCfgAfL96	AS1438	1548	uCfgUfcCfUfUfcAfgguCfcAfcUfgGfasGfsg							
D1439	S1439	457	UfcCfaGfuGfgAfCfCfuGfaAfGfGfaCfgAfL96	AS1439	1549	uCfgUfccuUfcAfgguCfcAfcUfgGfasGfsg							
D1440	S1440	458	CfcAfgUfgGfaCfCfUfgAfaggAfcGfaGfL96	AS1440	1550	cUfcGfuCfCfUfuCfaggUfcCfaCfuGfgsAfsg							
D1441	S1441	459	CfcAfgUfgGfaCfCfUfgAfaGfGfAfcGfaGfL96	AS1441	1551	cUfcGfuccUfuCfaggUfcCfaCfuGfgsAfsg							
D1442	S1442	460	CfaGfuGfgAfcCfUfGfaAfggaCfgAfgGfL96	AS1442	1552	cCfuCfguUfcCfCfuUfcagGfuCfcAfcUfgsGfsa							
D1443	S1443	461	CfaGfuGfgAfcCfUfGfaAfgGfAfCfgAfgGfL96	AS1443	1553	cCfuCfguccCfuUfcagGfuCfcAfcUfgsGfsa							
D1444	S1444	462	AfgUfgGfaCfcUfGfAfaGfgacGfaGfgGfL96	AS1444	1554	cCfcUfgGfUfCfcUfucaGfgUfcCfaCfusGfsg							
D1445	S1445	463	AfgUfgGfaCfcUfGfAfaGfgAfCfGfaGfgGfL96	AS1445	1555	cCfcUfcguCfcUfucaGfgUfcCfaCfusGfsg							
D1446	S1446	464	GfuGfgAfcCfuGfAfAfgGfacgAfgGfgAfL96	AS1446	1556	uCfcCfuCfGfUfCfcUfuccAfgGfuCfcAfcsUfsg							
D1447	S1447	465	GfuGfgAfcCfuGfAfAfgGfaCfGfAfgGfgAfL95	AS1447	1557	uCfcCfucgUfcCfuucAfgGfuCfcAfcsUfsg							
D1448	S1448	466	UfgGfaCfcUfgAfAfGfgAfcgaGfgGfaUfL96	AS1448	1558	aUfcCfcUfCfGfuCfcuuCfaGfgUfcCfasCfsu							
D1449	S1449	467	UfgGfaCfcUfgAfAfGfgAfcGfAfGfgGfaUfL96	AS1449	1559	aUfcCfcucGfuCfcuuCfaGfgUfcCfasCfsu							
D1450	S1450	468	GfgAfcCfuGfaAfGfGfaCfgagGfgAfuGfL96	AS1450	1560	cAfuCfcCfUfCfgUfccuUfcAfgGfuCfcsAfsc							
D1451	S1451	469	GfgAfcCfuGfaAfGfGfaCfgAfGfGfgAfuGfL96	AS1451	1561	cAfuCfccuCfgUfccuUfcAfgGfuCfcsAfsc							
D1452	S1452	470	GfaCfcUfgAfaGfGfAfcGfaggGfaUfgGfL96	AS1452	1562	cCfaUfcCfCfUfCfgfuccUfuCfaGfgUfcsCfsa							

[0500]

| | | |

[0501]

D1480	S1480	498	GfgGfaUfgGfgAfUfUfuCfaugUfaAfcCfL96	AS1480	1590	gGfuUfaCfAfUfgAfaauCfcCfaUfcfcsUfsc					
D1481	S1481	499	GfgGfaUfgGfgAfUfUfuCfaUfGfUfaAfccCfL96	AS1481	1591	gGfuUfacaUfgAfaauCfccCfaUfcCfcsUfsc					
D1482	S1482	500	GfgAfuGfgGfaUfUfUfcAfuguAfaCfcAfL96	AS1482	1592	uGfgUfuAfCfAfuGfaaaUfccCfcAfuCfcsCfsu					
D1483	S1483	501	GfgAfuGfgGfaUfUfUfcAfuGfUfAfaCfcAfL96	AS1483	1593	uGfgUfuacAfuGfaaaUfccCfcAfuCfcsCfsu					
D1484	S1484	502	GfaUfgGfgAfuUfUfCfaUfguaAfcCfaAfL96	AS1484	1594	uUfgGfuUfAfCfaUfgaaAfuCfcCfaUfcsCfsc					
D1485	S1485	503	GfaUfgGfgAfuUfUfCfaUfgUfAfAfcCfaAfL96	AS1485	1595	uUfgGfuuaCfaUfgaaAfuCfcCfaUfcsCfsc					
D1486	S1486	504	AfuGfgGfaUfuUfCfAfuGfuaaCfcAfaGfL96	AS1486	1596	cUfuGfgUfUfAfcAfugaAfaUfcCfcAfusCfsc					
D1487	S1487	505	AfuGfgGfaUfuUfCfAfuGfuAfAfCfcAfaGfL96	AS1487	1597	cUfuGfguuAfcAfugaAfaUfcCfcAfusCfsc					
D1488	S1488	506	UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaacCfaAfgAfL96	AS1488	1598	uCfuUfgGfUfUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc					
D1489	S1489	507	UfgGfgAfuUfuCfAfUfgUfaAfCfCfaAfgAfL96	AS1489	1599	uCfuUfgguUfaCfaugAfaAfuCfcCfasUfsc					
D1490	S1490	508	GfgGfaUfuUfcAfUfGfuAfaccAfaGfaGfL96	AS1490	1600	cUfcUfuGfGfUfuAfcauGfaAfaUfccfcsAfsu					
D1491	S1491	509	GfgGfaUfuUfcAfUfGfuAfaCfCfAfaGfaGfL96	AS1491	1601	cUfcUfuggUfuAfcauGfaAfaUfccfcsAfsu					
D1492	S1492	510	GfgAfuUfuCfaUfGfUfaAfccaAfgAfgUfL96	AS1492	1602	aCfuCfuUfGfGfuUfacaUfgAfaAfuCfcsCfsa					
D1493	S1493	511	GfgAfuUfuCfaUfGfUfaAfcCfAfAfgAfgUfL96	AS1493	1603	aCfuCfuugGfuUfacaUfgAfaAfuCfcsCfsa					
D1494	S1494	512	GfaUfuUfcAfuGfUfAfaCfcaaGfaGfuAfL96	AS1494	1604	uAfcUfcUfUfGfgUfuacAfuGfaAfaUfcsCfsc					
D1495	S1495	513	GfaUfuUfcAfuGfUfAfaCfcAfAfGfaGfuAfL96	AS1495	1605	uAfcUfcuuGfgUfuacAfuGfaAfaUfcsCfsc					
D1496	S1496	514	AfuUfuCfaUfgUfAfAfcCfaagAfgUfaUfL96	AS1496	1606	aUfaCfuCfUfUfgGfuuaCfaUfgAfaAfusCfsc					
D1497	S1497	515	AfuUfuCfaUfgUfAfAfcCfaAfGfAfgUfaUfL96	AS1497	1607	aUfaCfucuUfgGfuuaCfaUfgAfaAfusCfsc					
D1498	S1498	516	UfuUfcAfuGfuAfAfCfcAfagaGfuAfuUfL96	AS1498	1608	aAfuAfcUfCfUfuGfguuAfcAfuGfaAfasUfsc					
D1499	S1499	517	UfuUfcAfuGfuAfAfCfcAfaGfAfGfuAfuUfL96	AS1499	1609	aAfuAfcucUfuGfguuAfcAfuGfaAfasUfsc					
D1500	S1500	518	UfuCfaUfgUfaAfCfCfaAfgagUfaUfuCfL96	AS1500	1610	gAfaUfaCfUfCfuUfggUfaCfaUfgAfasAfsu					
D1501	S1501	519	UfuCfaUfgUfaAfCfCfaAfgAfGfUfaUfuCfL96	AS1501	1611	gAfaUfacuCfuUfggUfaCfaUfgAfasAfsu					
D1502	S1502	520	UfcAfuGfuAfaCfCfAfaGfaguAfuUfcCfL96	AS1502	1612	gGfaAfuAfCfUfcUfuggUfuAfcAfuGfasAfsa					
D1503	S1503	521	UfcAfuGfuAfaCfCfAfaGfaGfUfAfuUfcCfL96	AS1503	1613	gGfaAfuacUfcUfuggUfuAfcAfuGfasAfsa					
D1504	S1504	522	CfaUfgUfaAfcCfAfAfgAfguaUfuCfcAfL96	AS1504	1614	uGfgAfaUfAfCfuCfuugGfuUfaCfaUfgsAfsa					
D1505	S1505	523	CfaUfgUfaAfcCfAfAfgAfgUfAfUfuCfcAfL96	AS1505	1615	uGfgAfauaCfuCfuugGfuUfaCfaUfgsAfsa					
D1506	S1506	524	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuauUfcCfaUfL96	AS1506	1616	aUfgGfaAfUfAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa					

[0502]

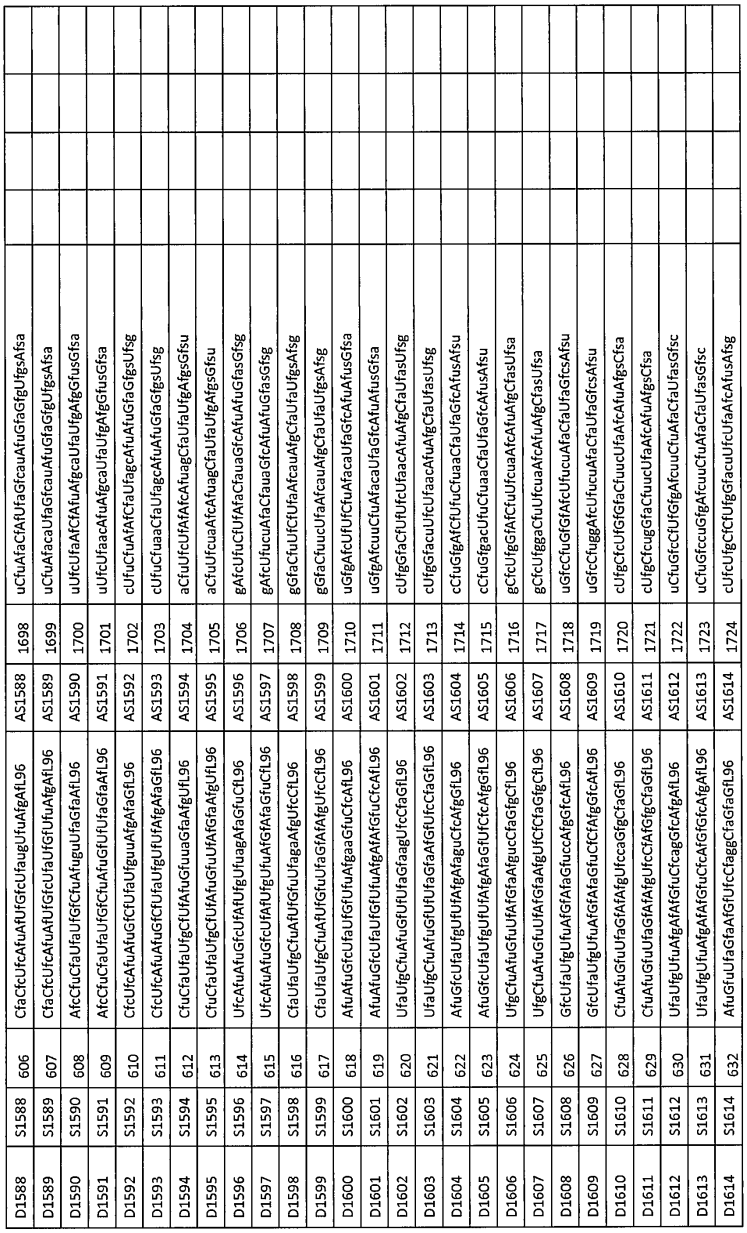
D1507	S1507	525	AfuGfuAfaCfcAfAfGfaGfuAfUfUfccCfaUfL96	AS1507	1617	aUfgGfaauAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa							
D1508	S1508	526	UfgUfaAfcCfaAfGfAfgUfauuCfcAfuUfL96	AS1508	1618	aAfuGfgAfAfUfaCfucuUfgGfuUfaCfasUfsg							
D1509	S1509	527	UfgUfaAfcCfaAfGfAfgUfaUfUfCfcAfuUfL96	AS1509	1619	aAfuGfgaaUfaCfucuUfgGfuUfaCfasUfsg							
D1510	S1510	528	GfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuucCfaUfuUfL96	AS1510	1620	aAfaUfgGfAfAfuAfucuUfuGfgUfuAfcsAfsu							
D1511	S1511	529	GfuAfaCfcAfaGfAfGfuAfuUfCfCfaUfuUfL96	AS1511	1621	aAfaUfggaAfuAfucuUfuGfgUfuAfcsAfsu							
D1512	S1512	530	UfaAfcCfaAfgAfGfUfaUfuccAfuUfuUfL96	AS1512	1622	aAfaAfuGfGfAfaUfacuCfuUfgGfuUfasCfsa							
D1513	S1513	531	UfaAfcCfaAfgAfGfUfaUfuCfCfAfuUfuUfL96	AS1513	1623	aAfaAfuggAfaUfacuCfuUfgGfuUfasCfsa							
D1514	S1514	532	AfaCfcAfaGfaGfaGfUfAfaUfccaUfuUfuUfL96	AS1514	1624	aAfaAfaUfGfGfaAfuacUfcUfuGfgUfusAfsc							
D1515	S1515	533	AfaCfcAfaGfaGfaGfUfAfaUfccCfAfUfuUfuUfL96	AS1515	1625	aAfaAfaugGfaAfuacUfcUfuGfgUfusAfsc							
D1516	S1516	534	AfcCfaAfgAfgUfAfAfUfuCfcauuUfuUfuAfL96	AS1516	1626	uAfaAfaAfUfGfgAfauaCfuCfuUfgGfusUfsa							
D1517	S1517	535	AfcCfaAfgAfgUfAfAfUfuCfcAfUfUfuUfuAfL96	AS1517	1627	uAfaAfaauGfgAfauaCfuCfuUfgGfusUfsa							
D1518	S1518	536	CfcAfaGfaGfaGfuAfUfUfccCfauuUfuUfaCfL96	AS1518	1628	gUfaAfaAfAfUfgGfaauAfcUfcUfuGfgsUfsu							
D1519	S1519	537	CfcAfaGfaGfaGfuAfUfUfccCfaUfUfUfuUfaCfL96	AS1519	1629	gUfaAfaaaUfgGfaauAfcUfcUfuGfggsUfsu							
D1520	S1520	538	CfaAfgAfgUfaUfUfCfcAfuuuUfuAfcUfL96	AS1520	1630	aGfuAfaAfAfAfuGfgaaUfaCfuCfuUfggsGfsu							
D1521	S1521	539	CfaAfgAfgUfaUfUfCfcAfuUfUfUfuAfcUfL96	AS1521	1631	aGfuAfaaaAfuGfgaaUfaCfuCfuUfggsGfsu							
D1522	S1522	540	AfaGfaGfuAfuUfCfCfaUfuuuUfaCfuAfL96	AS1522	1632	uAfgUfaAfAfAfaUfggaAfuAfcUfcUfuusGfsg							
D1523	S1523	541	AfaGfaGfuAfuUfCfCfaUfuUfUfUfaCfuAfL96	AS1523	1633	uAfgUfaaaAfaUfggaAfuAfcUfcUfuusGfsg							
D1524	S1524	542	AfgAfgUfaUfuCfCfAfuUfuuuAfcUfaAfL96	AS1524	1634	uUfaGfuAfAfAfaAfuggAfaUfaCfuCfusUfsg							
D1525	S1525	543	AfgAfgUfaUfuCfCfAfuUfUfUfAfcUfaAfL96	AS1525	1635	uUfaGfuaaAfaAfuggAfaUfaCfuCfusUfsg							
D1526	S1526	544	GfaGfuAfuUfCfCfAfUfuUfuuaCfuAfaAfL96	AS1526	1636	uUfuAfgUfAfAfAfaAfaugGfaAfuAfcUfcsUfsu							
D1527	S1527	545	GfaGfuAfuUfCfCfAfUfuUfUfAfCfuAfaAfL96	AS1527	1637	uUfuAfguaAfaAfaugGfaAfuAfcUfcsUfsu							
D1528	S1528	546	AfgUfaUfuCfcAfUfUfuUfuacUfaAfaGfL96	AS1528	1638	cUfuUfaGfUfAfaAfaauGfgAfaUfaCfusCfsu							
D1529	S1529	547	AfgUfaUfuCfcAfUfUfuUfuAfCfUfaAfaGfL96	AS1529	1639	cUfuUfaguAfaAfaauGfgAfaUfaCfusCfsu							
D1530	S1530	548	GfuAfuUfcCfaUfUfUfuUfacuAfaAfgCfL96	AS1530	1640	gCfuUfuAfGfUfaAfaaaUfgGfaAfuAfcsUfsc							
D1531	S1531	549	GfuAfuUfcCfaUfUfUfuUfaCfUfAfaAfgCfL96	AS1531	1641	gCfuUfuagUfaAfaaaUfgGfaAfuAfcsUfsc							
D1532	S1532	550	UfaUfuCfcAfuUfUfUfuAfcuaAfaGfcAfL96	AS1532	1642	uGfcUfuUfAfGfuAfaaaAfuGfgAfaUfasCfsu							
D1533	S1533	551	UfaUfuCfcAfuUfUfUfuAfcUfAfAfaGfcAfL96	AS1533	1643	uGfcUfuuaGfuAfaaaAfuGfgAfaUfasCfsu							

[0503]

| | | |

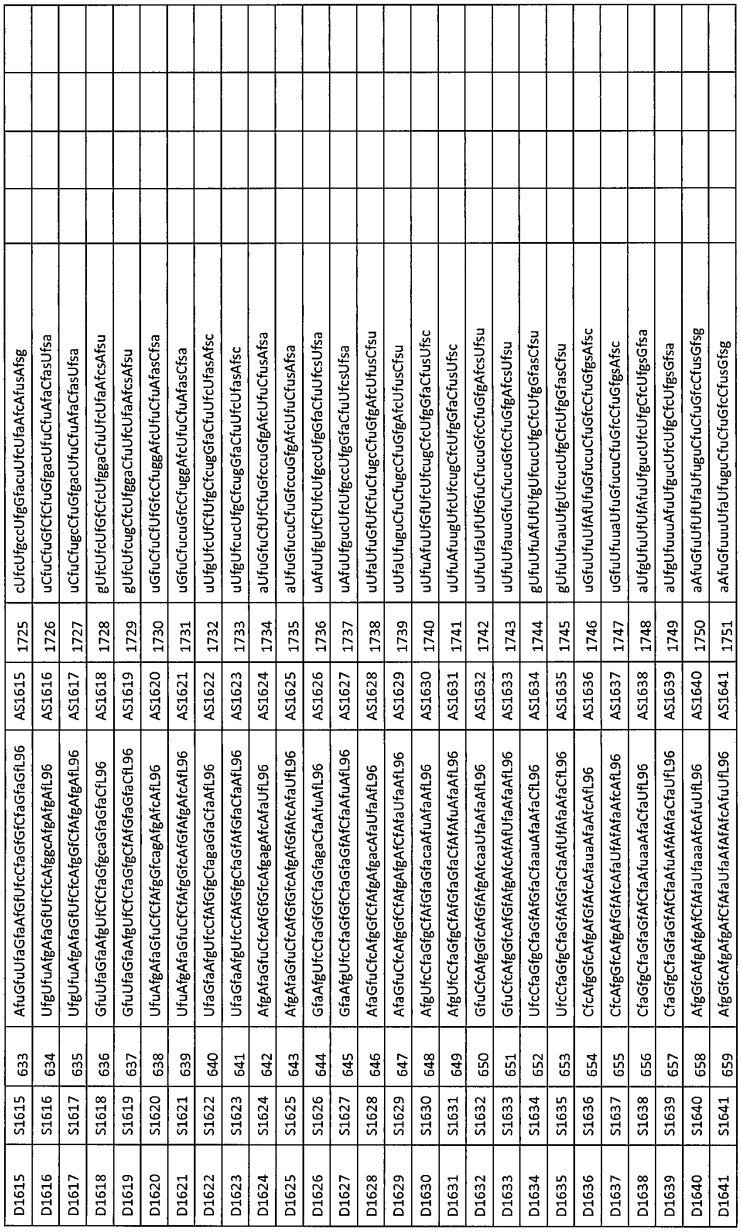
| | | |

[0505]



D1588	S1588	606	CfaCfcUfcAfuAfUfGfcUfaugUfuAfgAfL96	AS1588	1698	uCfuAfaCfAfUfaGfcauAfuGfaGfgUfgsAfsa													
D1589	S1589	607	CfaCfcUfcAfuAfUfGfcUfaUfGfUfuAfgAfL96	AS1589	1699	uCfuAfacaUfaGfcauAfuGfaGfgUfgsAfsa													
D1590	S1590	608	AfcCfuCfaUfaUfGfCfuAfuguUfaGfaAfL96	AS1590	1700	uUfcUfaAfCfAfuAfgcaUfaUfgAfgGfusGfsa													
D1591	S1591	609	AfcCfuCfaUfaUfGfCfuAfuGfUfUfaGfaAfL96	AS1591	1701	uUfcUfaacAfuAfgcaUfaUfgAfgGfusGfsa													
D1592	S1592	610	CfcUfcAfuAfuGfCfUfaUfguuAfgAfaGfL96	AS1592	1702	cUfuCfuAfAfCfaUfagcAfuAfuGfaGfgsUfsg													
D1593	S1593	611	CfcUfcAfuAfuGfCfUfaUfgUfUfAfgAfaGfL96	AS1593	1703	cUfuCfuaaCfaUfagcAfuAfuGfaGfgsUfsg													
D1594	S1594	612	CfuCfaUfaUfgCfUfAfuGfuuaGfaAfgUfL96	AS1594	1704	aCfuUfcUfAfAfcAfuagCfaUfaUfgAfgsGfsu													
D1595	S1595	613	CfuCfaUfaUfgCfUfAfuGfUfAfGfaAfgUfL96	AS1595	1705	aCfuUfcuaAfcAfuagCfaUfaUfgAfgsGfsu													
D1596	S1596	614	UfcAfuAfuGfcUfAfAfUfguUfuagAfaGfuCfL96	AS1596	1706	gAfcUfuCfUfAfaCfauaGfcAfuAfuGfasGfsg													
D1597	S1597	615	UfcAfuAfuGfcUfAfAfUfgUfuAfGfAfaGfuCfL96	AS1597	1707	gAfcUfucuAfaCfauaGfcAfuAfuGfasGfsg													
D1598	S1598	616	CfaUfaUfgCfuAfUfGfuUfagaAfgUfcCfL96	AS1598	1708	gGfaCfuUfCfUfaAfcauAfgCfaUfaUfgsAfsg													
D1599	S1599	617	CfaUfaUfgCfuAfUfGfuUfaGfAfAfgUfcCfL96	AS1599	1709	gGfaCfuucUfaAfcauAfgCfaUfaUfgsAfsg													
D1600	S1600	618	AfuAfuGfcUfaUfGfUfuAfgaaGfuCfcAfL96	AS1600	1710	uGfgAfcUfUfCfuAfacaUfaGfcAfuAfusGfsa													
D1601	S1601	619	AfuAfuGfcUfaUfGfUfuAfgAfAfGfuCfcAfL96	AS1601	1711	uGfgAfcuuCfuAfacaUfaGfcAfuAfusGfsa													
D1602	S1602	620	UfaUfgCfuAfuGfUfUfaGfaagUfcCfaGfL96	AS1602	1712	cUfgGfaCfUfUfcUfaacAfuAfgCfaUfasUfsg													
D1603	S1603	621	UfaUfgCfuAfuGfUfUfaGfaAfGfUfcCfaGfL96	AS1603	1713	cUfgGfacuUfcUfaacAfuAfgCfaUfasUfsg													
D1604	S1604	622	AfuGfcUfaUfgUfUfAfgAfaguCfcAfgGfL96	AS1604	1714	cCfuGfgAfCfUfuCfuaaCfaUfaGfcAfusAfsu													
D1605	S1605	623	AfuGfcUfaUfgUfUfAfgAfaGfUfCfcAfgGfL96	AS1605	1715	cCfuGfgacUfuCfuaaCfaUfaGfcAfusAfsu													
D1606	S1606	624	UfgCfuAfuGfuUfAfGfaAfguuCfaGfgCfL96	AS1606	1716	gCfcUfgGfAfCfuUfcuaAfcAfuAfgCfasUfsa													
D1607	S1607	625	UfgCfuAfuGfuUfAfGfaAfgUfCfCfaGfgCfL96	AS1607	1717	gCfcUfggaCfuUfcuaAfcAfuAfgCfasUfsa													
D1608	S1608	626	GfcUfaUfgUfuAfGfAfaGfuccAfgGfcAfL96	AS1608	1718	uGfcCfuGfGfAfcUfucuAfaCfaUfaGfcsAfsu													
D1609	S1609	627	GfcUfaUfgUfuAfGfAfaGfuCfCfAfgGfcAfL96	AS1609	1719	uGfcCfuggAfcUfucuAfaCfaUfaGfcsAfsu													
D1610	S1610	628	CfuAfuGfuUfaGfAfAfgUfccaGfgCfaGfL96	AS1610	1720	cUfgCfcUfGfGfaCfuucUfaAfcAfuAfgsCfsa													
D1611	S1611	629	CfuAfuGfuUfaGfAfAfgUfcCfAfGfgCfaGfL96	AS1611	1721	cUfgCfcugGfaCfuucUfaAfcAfuAfgsCfsa													
D1612	S1612	630	UfaUfgUfuAfgAfAfGfuCfcagGfcAfgAfL96	AS1612	1722	uCfuGfcCfUfGfgAfcuuCfuAfaCfaUfasGfsc													
D1613	S1613	631	UfaUfgUfuAfgAfAfGfuCfcAfGfGfcAfgAfL96	AS1613	1723	uCfuGfccuGfgAfcuuCfuAfaCfaUfasGfsc													
D1614	S1614	632	AfuGfuUfaGfaAfGfUfcCfaggCfaGfaGfL96	AS1614	1724	cUfcUfgCfCfUfgGfacuUfcUfaAfcAfusAfsg													

[0506]



D1615	S1615	633	AfuGfuUfaGfaAfGfUfcCfaGfGfCfaGfaGfL96	AS1615	1725	cUfcUfgccUfgGfacuUfcUfaAfcAfusAfsg													
D1616	S1616	634	UfgUfuAfgAfaGfUfCfcAfgcAfgAfgAfL96	AS1616	1726	uCfuCfuGfCfCfuGfgacUfuCfuAfaCfasUfsa													
D1617	S1617	635	UfgUfuAfgAfaGfUfCfcAfgGfCfAfgAfgAfL96	AS1617	1727	uCfuCfugccUfuGfgacUfuCfuAfaCfasUfsa													
D1618	S1618	636	GfuUfaGfaAfgUfCfCfaGfgcaGfaGfaCfL96	AS1618	1728	gUfcUfcUfGfCfcUfggaCfuUfcUfaAfcsAfsu													
D1619	S1619	637	GfuUfaGfaAfgUfCfCfaGfgCfAfGfaGfaCfL96	AS1619	1729	gUfcUfcugCfcUfggaCfuUfcUfaAfcsAfsu													
D1620	S1620	638	UfuAfgAfaGfuCfCfAfgGfcagAfgAfcAfL96	AS1620	1730	uGfuCfuCfUfGfcCfuggAfcUfuCfuAfasCfsa													
D1621	S1621	639	UfuAfgAfaGfuCfCfAfgGfcAfGfAfgAfcAfL96	AS1621	1731	uGfuCfucuGfcCfuggAfcUfuCfuAfasCfsa													
D1622	S1622	640	UfaGfaAfgUfcCfAfGfgCfagaGfaCfaAfL96	AS1622	1732	uUfgUfcUfCfUfgCfcugGfaCfuUfcUfasAfsc													
D1623	S1623	641	UfaGfaAfgUfcCfAfGfgCfaGfAfGfaCfaAfL96	AS1623	1733	uUfgUfcucUfgCfcugGfaCfuUfcUfasAfsc													
D1624	S1624	642	AfgAfaGfuCfcAfGfGfcAfgagAfcAfaUfL96	AS1624	1734	aUfuGfuCfUfCfuGfccuGfgAfcUfuCfusAfsa													
D1625	S1625	643	AfgAfaGfuCfcAfGfGfcAfgAfGfAfcAfaUfL96	AS1625	1735	aUfuGfucuCfuGfccuGfgAfcUfuCfusAfsa													
D1626	S1626	644	GfaAfgUfcCfaGfGfCfaGfagaCfaAfuAfL96	AS1626	1736	uAfuUfgUfCfUfCfUfgccUfgGfaCfuUfcsUfsa													
D1627	S1627	645	GfaAfgUfcCfaGfGfCfaGfaGfAfCfaAfuAfL96	AS1627	1737	uAfuUfgucUfcUfgccUfggGfaCfuUfcsUfsa													
D1628	S1628	646	AfaGfuCfcAfgGfCfAfgAfgacAfaUfaAfL96	AS1628	1738	uUfaUfuGfUfCfuCfugccCfuGfgAfcUfusCfsu													
D1629	S1629	647	AfaGfuCfcAfgGfCfAfgAfgAfCfAfaUfaAfL96	AS1629	1739	uUfaUfuguCfuCfugccCfuGfgAfcUfusCfsu													
D1630	S1630	648	AfgUfcCfaGfgCfAfGfaGfacaAfuAfaAfL96	AS1630	1740	uUfuAfuUfGfUfCfUfcugCfcUfgGfaCfusUfsc													
D1631	S1631	649	AfgUfcCfaGfgCfAfGfaGfaCfAfAfuAfaAfL96	AS1631	1741	uUfuAfuugUfCfuCfugCfcUfgGfaCfusUfsc													
D1632	S1632	650	GfuCfcAfgGfcAfGfAfgAfcaaUfaAfaAfL96	AS1632	1742	uUfuUfaUfUfGfuCfucugGfcCfuGfgAfcsUfsu													
D1633	S1633	651	GfuCfcAfgGfcAfGfAfgAfcAfAfUfaAfaAfL96	AS1633	1743	uUfuUfauuGfuCfucuGfcCfuGfgAfcsUfsu													
D1634	S1634	652	UfcCfaGfgCfaGfAfGfaCfaauAfaAfaCfL96	AS1634	1744	gUfuUfuAfUfUfgUfcucUfgCfcUfgGfasCfsu													
D1635	S1635	653	UfcCfaGfgCfaGfAfGfaCfaAfUfAfaAfaCfL96	AS1635	1745	gUfuUfuauUfgUfcucUfgCfcUfgGfasCfsu													
D1636	S1636	654	CfcAfgGfcAfgAfGfAfcAfauaAfaAfcAfL96	AS1636	1746	uGfuUfuUfAfUfuGfucuCfuGfcCfuGfgsAfsc													
D1637	S1637	655	CfcAfgGfcAfgAfGfAfcAfaUfAfAfAfaAfcAfL96	AS1637	1747	uGfuUfuuaUfuGfucuCfuGfcCfuGfgsAfsc													
D1638	S1638	656	CfaGfgCfaGfaGfAfCfaAfuaaAfaCfaUfL96	AS1638	1748	aUfgUfuUfAfuUfguCfcUfgCfcUfgsGfsa													
D1639	S1639	657	CfaGfgCfaGfaGfAfCfaAfuAfAfAfaCfaUfL96	AS1639	1749	aUfgUfuuuAfuUfguCfcUfgCfcUfgsGfsa													
D1640	S1640	658	AfgGfcAfgAfgAfCfAfaUfaaaAfcAfuUfL96	AS1640	1750	aAfuGfuUfUfAfUfuguCfucUfuGfcCfusGfsg													
D1641	S1641	659	AfgGfcAfgAfgAfCfAfaUfaAfAfAfAfcAfuUfL96	AS1641	1751	aAfuGfuuuUfaUfuguCfuCfuGfcCfusGfsg													

[0507]

| | | |

[0508]

| | | |

[0509]

D1696	S1696	714	AfaGfgCfaCfuUfUfUfcAfuucCfaCfuUfL96	AS1696	1806	aAfgUfgGfAfAfuGfaaaAfgUfgCfcUfusUfsc					
D1697	S1697	715	AfaGfgCfaCfuUfUfUfcAfuUfCfCfaCfuUfL96	AS1697	1807	aAfgUfggaAfuGfaaaAfgUfgCfcUfusUfsc					
D1698	S1698	716	AfgGfcAfcUfuUfUfCfaUfuccAfcUfuUfL96	AS1698	1808	aAfaGfuGfGfAfaUfgaaAfaGfuGfcCfusUfsu					
D1699	S1699	717	AfgGfcAfcUfuUfUfCfaUfuCfCfAfcUfuUfL96	AS1699	1809	aAfaGfuggAfaUfgaaAfaGfuGfcCfusUfsu					
D1700	S1700	718	GfgCfaCfuUfuUfCfAfuUfccaCfuUfuAfL96	AS1700	1810	uAfaAfgUfGfGfaAfugaAfaAfgUfgCfcsUfsu					
D1701	S1701	719	GfgCfaCfuUfuUfCfAfuUfCfAfCfuUfuAfL96	AS1701	1811	uAfaAfgugGfaAfugAfaAfgUfgCfcsUfsu					
D1702	S1702	720	GfcAfcUfuUfuCfAfUfuCfcacUfuUfaAfL96	AS1702	1812	uUfaAfaGfUfGfgAfaugAfaAfaGfuGfcsCfsu					
D1703	S1703	721	GfcAfcUfuUfuCfAfUfuCfcAfCfUfuUfaAfL96	AS1703	1813	uUfaAfaguGfgAfaugAfaAfaGfuGfcsCfsu					
D1704	S1704	722	CfaCfuUfuUfcAfUfUfcCfacuUfuAfaCfL96	AS1704	1814	gUfuAfaAfGfUfgGfaauGfaAfaAfgUfgsCfsc					
D1705	S1705	723	CfaCfuUfuUfcAfUfUfcCfaCfUfUfuAfaCfL96	AS1705	1815	gUfuAfaagUfgGfaauGfaAfaAfgUfgsCfsc					
D1706	S1706	724	AfcUfuUfuCfaUfUfCfcAfcuuUfaAfcUfL96	AS1706	1816	aGfuUfaAfAfGfuGfgaaUfgAfaAfaGfusGfsc					
D1707	S1707	725	AfcUfuUfuCfaUfUfCfcAfcUfUfUfaAfcUfL96	AS1707	1817	aGfuUfaaaGfuGfgaaUfgAfaAfaGfusGfsc					
D1708	S1708	726	CfuUfuUfcAfuUfCfCfaCfuuuAfaCfuUfL96	AS1708	1818	aAfgUfuAfAfAfgUfggaAfuGfaAfaAfgsUfsg					
D1709	S1709	727	CfuUfuUfcAfuUfCfCfaCfuUfUfAfaCfuUfL96	AS1709	1819	aAfgUfuaaAfgUfggaAfuGfaAfaAfgsUfsg					
D1710	S1710	728	UfuUfuCfaUfuCfCfAfcUfuuaAfcUfuGfL96	AS1710	1820	cAfaGfuUfAfAfaGfuggAfaUfgAfaAfasGfsu					
D1711	S1711	729	UfuUfuCfaUfuCfCfAfcUfuUfAfAfcUfuGfL96	AS1711	1821	cAfaGfuuaAfaGfuggAfaUfgAfaAfasGfsu					
D1712	S1712	730	UfuUfcAfuUfcCfAfCfuUfuaaCfuUfgAfL96	AS1712	1822	uCfaAfgUfUfAfaAfgugGfaAfuGfaAfasAfsg					
D1713	S1713	731	UfuUfcAfuUfcCfAfCfuUfuAfAfCfuUfgAfL96	AS1713	1823	uCfaAfguAfaAfgugGfaAfuGfaAfasAfsg					
D1714	S1714	732	UfuCfaUfuCfcAfCfUfuUfaacUfuGfaUfL96	AS1714	1824	aUfcAfaGfUfUfaAfaguGfgAfaUfgAfasAfsa					
D1715	S1715	733	UfuCfaUfuCfcAfCfUfuUfaAfCfUfuGfaUfL96	AS1715	1825	aUfcAfaguUfaAfaguGfgAfaUfgAfasAfsa					
D1716	S1716	734	UfcAfuUfcCfaCfUfUfuAfacuUfgAfuUfL96	AS1716	1826	aAfuCfaAfGfUfUfAfaagUfgGfaAfuGfasAfsa					
D1717	S1717	735	UfcAfuUfcCfaCfUfUfuAfaCfUfUfgAfuUfL96	AS1717	1827	aAfuCfaagUfuAfaagUfgGfaAfuGfasAfsa					
D1718	S1718	736	CfaUfuCfcAfcUfUfUfaAfcuuGfaUfuUfL96	AS1718	1828	aAfaUfcAfAfGfUfUfaaaGfuGfgAfaUfgsAfsa					
D1719	S1719	737	CfaUfuCfcAfcUfUfUfaAfcUfUfGfaUfuUfL96	AS1719	1829	aAfaUfcaaGfuUfaaaGfuGfgAfaUfgsAfsa					
D1720	S1720	738	AfuUfcCfaCfuUfUfAfaCfuugAfuUfuUfL96	AS1720	1830	aAfaAfuCfAfAfgUfuaaAfgUfgGfaAfusGfsa					
D1721	S1721	739	AfuUfcCfaCfuUfUfAfaCfuUfGfAfuUfuUfL96	AS1721	1831	aAfaAfucaAfgUfuaaAfgUfgGfaAfusGfsa					
D1722	S1722	740	UfuCfcAfcUfuUfAfAfAfcUfugaUfuUfuUfL96	AS1722	1832	aAfaAfaUfCfAfaGfuuaAfaGfuGfgAfasUfsg					

[0510]

| | | |

[0511]

D1750	S1750	768	GfaUfuUfuUfuAfAfAfuUfcccUfuAfuUfL96	AS1750	1860	aAfuAfaGfGfGfaAfuuuAfaAfaAfaUfcsAfsa					
D1751	S1751	769	GfaUfuUfuUfuAfAfAfuUfCfCfCfUfuAfuUfL96	AS1751	1861	aAfuAfaggGfaAfuuuAfaAfaAfaUfcsAfsa					
D1752	S1752	770	AfuUfuUfuUfuAfAfAfUfuCfccuUfaUfuGfL96	AS1752	1862	cAfaUfaAfGfGfgAfauuUfaAfaAfaAfusCfsa					
D1753	S1753	771	AfuUfuUfuUfuAfaAfAfUfuCfcCfUfUfaUfuGfL96	AS1753	1863	cAfaUfaagGfgAfauuUfaAfaAfaAfusCfsa					
D1754	S1754	772	UfuUfuUfuAfaAfAfUfUfcCfcuuAfuUfgUfL96	AS1754	1864	aCfaAfuAfAfGfgGfaauUfuAfaAfaAfasUfsc					
D1755	S1755	773	UfuUfuUfuAfaAfAfUfUfcCfcUfUfAfuUfgUfL96	AS1755	1865	aCfaAfuaaGfgGfaauUfuAfaAfaAfasUfsc					
D1756	S1756	774	UfuUfuUfaAfaAfUfUfCfcCfuuaUfuGfuCfL96	AS1756	1866	gAfcAfaUfAfAfgGfgaaUfuUfaAfaAfasAfsu					
D1757	S1757	775	UfuUfuUfaAfaAfUfUfCfcCfuUfAfUfuGfuCfL96	AS1757	1867	gAfcAfauaAfgGfgaaUfuUfaAfaAfasAfsu					
D1758	S1758	776	UfuUfuAfaAfuUfUfCfCfcUfuauUfgUfcCfL96	AS1758	1868	gGfaCfaAfUfAfaGfggaAfuUfuAfaAfasAfsa					
D1759	S1759	777	UfuUfuAfaAfuUfUfCfCfcUfuAfUfUfgUfcCfL96	AS1759	1869	gGfaCfaauAfaGfggaAfuUfuAfaAfasAfsa					
D1760	S1760	778	UfuUfaAfaUfuCfCfCfcUfuUfauuGfuCfcCfL96	AS1760	1870	gGfgAfcAfAfUfaAfgggAfaUfuUfaAfasAfsa					
D1761	S1761	779	UfuUfaAfaUfuCfCfCfcUfuUfaUfUfGfuCfcCfL96	AS1761	1871	gGfgAfcaaUfaAfgggAfaUfuUfaAfasAfsa					
D1762	S1762	780	UfuAfaAfuUfuCfcCfCfUfuAfuugUfcCfcUfL96	AS1762	1872	aGfgGfaCfAfAfuAfaggGfaAfuUfuAfasAfsa					
D1763	S1763	781	UfuAfaAfuUfuCfcCfCfUfuAfUfuUfGfUfcCfcUfL96	AS1763	1873	aGfgGfacaAfuAfaggGfaAfuUfuAfasAfsa					
D1764	S1764	782	UfaAfaUfuCfcCfUfUfaUfuguCfcCfuUfL96	AS1764	1874	aAfgGfgAfCfAfaUfuaagGfgAfaUfuUfasAfsa					
D1765	S1765	783	UfaAfaUfuCfcCfUfUfaUfuGfUfCfcCfuUfL96	AS1765	1875	aAfgGfgacAfaUfuaagGfgAfaUfuUfasAfsa					
D1766	S1766	784	AfaAfuUfcCfcUfUfAfuUfguCCfcUfuCfL96	AS1766	1876	gAfaGfgGfAfCfaAfuaaGfgGfaAfuUfusAfsa					
D1767	S1767	785	AfaAfuUfcCfcUfUfAfuUfgUfCfCfcUfuCfL96	AS1767	1877	gAfaGfggaCfaAfuaaGfgGfaAfuUfusAfsa					
D1768	S1768	786	AfaUfuCfcCfcUfUfAfUfuGfuccCfuUfcCfL96	AS1768	1878	gGfaAfgGfGfAfCfaAfuaaAfgGfgAfaUfusUfsa					
D1769	S1769	787	AfaUfuCfcCfuUfAfUfuGfuCfCfCfuUfcCfL96	AS1769	1879	gGfaAfgggAfCfaAfuaAfgGfgAfaUfusUfsa					
D1770	S1770	788	AfuUfcCfcUfuAfUfUfgUfcccUfuCfcAfL96	AS1770	1880	uGfgAfaGfGfGfaCfaauAfaGfgGfaAfusUfsu					
D1771	S1771	789	AfuUfcCfcUfuAfUfUfgUfcCfCfUfuCfcAfL96	AS1771	1881	uGfgAfaggGfaCfaauAfaGfgGfaAfusUfsu					
D1772	S1772	790	UfuCfcCfuUfaUfUfGfuCfccuUfcCfaAfL96	AS1772	1882	uUfgGfaAfGfGfgAfcaaUfaAfgGfgAfasUfsu					
D1773	S1773	791	UfuCfcCfuUfaUfUfGfuCfcCfUfUfcCfaAfL96	AS1773	1883	uUfgGfaagGfgAfcaaUfaAfgGfgAfasUfsu					
D1774	S1774	792	UfcCfcUfuAfuUfGfUfcCfcuuCfcAfaAfL96	AS1774	1884	uUfuGfgAfAfGfgGfacaAfuAfaGfgGfasAfsu					
D1775	S1775	793	UfcCfcUfuAfuUfGfUfcCfcUfUfCfcAfaAfL96	AS1775	1885	uUfuGfgaaGfgGfacaAfuAfaGfgGfasAfsu					
D1776	S1776	794	CfcCfuUfaUfuGfUfCfcCfuuccCfaAfaAfL96	AS1776	1886	uUfuUfgGfAfAfgGfgacAfaUfaAfgGfgsAfsa					

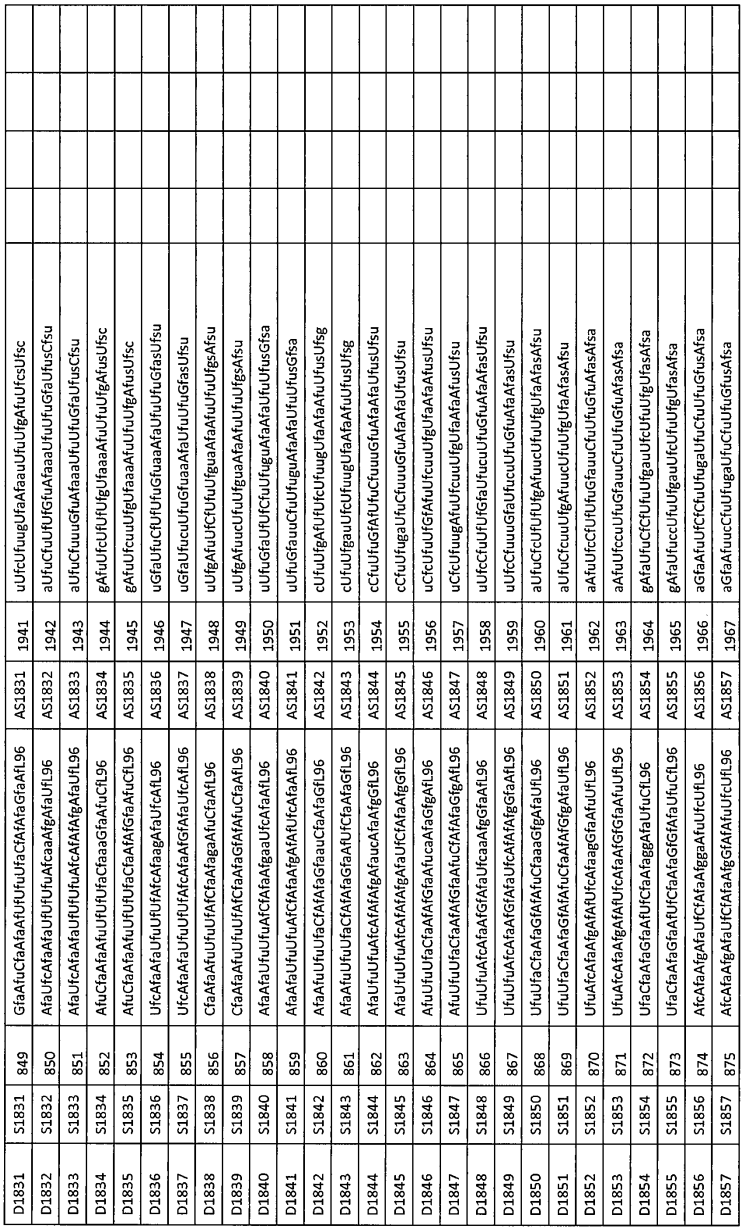
[0512]

| | | |

[0513]

| | | |

[0514]



D1831	S1831	849	GfaAfuCfaAfaAfUfUfuUfaCfAfAfaGfaAfL96	AS1831	1941	uUfcUfuugUfaAfaauUfuUfgAfuUfcsUfsc					
D1832	S1832	850	AfaUfcAfAfaAfaUfUfUfuAfcaaAfgAfaUfL96	AS1832	1942	aUfuCfuUfUfGfuAfaaaUfuUfuGfaUfusCfsu					
D1833	S1833	851	AfaUfcAfAfaAfaUfUfUfuAfcAfAfAfgAfaUfL96	AS1833	1943	aUfuCfuuuGfuAfaaaUfuUfuGfaUfusCfsu					
D1834	S1834	852	AfuCfaAfaAfuUfUfUfaCfaaaGfaAfuCfL96	AS1834	1944	gAfuUfcUfUfUfgUfaaaAfuUfuUfgAfusUfsc					
D1835	S1835	853	AfuCfaAfaAfuUfUfUfaCfaAfAfGfaAfuCfL96	AS1835	1945	gAfuUfcuuUfgUfaaaAfuUfuUfgAfusUfsc					
D1836	S1836	854	UfcAfaAfaUfuUfUfAfcAfaagAfaUfcAfL96	AS1836	1946	uGfaUfuCfUfUfuGfuaaAfaUfuUfuGfasUfsu					
D1837	S1837	855	UfcAfaAfaUfuUfUfAfcAfaAfGfAfaUfcAfL96	AS1837	1947	uGfaUfuculUfuGfuaaAfaUfuUfuGfasUfsu					
D1838	S1838	856	CfaAfaAfuUfuUfAfCfaAfagaAfuCfaAfL96	AS1838	1948	uUfgAfuUfCfUfuUfguaAfaAfuUfuUfgsAfsu					
D1839	S1839	857	CfaAfaAfuUfuUfAfCfaAfaGfAfAfuCfaAfL96	AS1839	1949	uUfgAfuucUfuUfguaAfaAfuUfuUfgsAfsu					
D1840	S1840	858	AfaAfaUfuUfuAfCfAfaAfgaaUfcAfaAfL96	AS1840	1950	uUfuGfaUfUfCfuUfuguAfaAfaUfuUfusGfsa					
D1841	S1841	859	AfaAfaUfuUfuAfCfAfaAfgAfAfUfcAfaAfL96	AS1841	1951	uUfuGfauucCfuUfuguAfaAfaUfuUfusGfsa					
D1842	S1842	860	AfaAfuUfuUfaCfAfAfaGfaauCfaAfaGfL96	AS1842	1952	cUfuUfgAfUfUfCfUfuugUfaAfaAfuUfusUfsg					
D1843	S1843	861	AfaAfuUfuUfaCfAfAfaGfaAfUfCfaAfaGfL96	AS1843	1953	cUfuUfgauUfcUfuugUfaAfaAfuUfusUfsg					
D1844	S1844	862	AfaUfuUfuAfcAfAfAfAfgAfaucAfaAfgGfL96	AS1844	1954	cCfuUfuGfAfUfuCfuuuGfuAfaAfaUfusUfsu					
D1845	S1845	863	AfaUfuUfuAfcAfAfAfAfgAfaUfCfAfaAfgGfL96	AS1845	1955	cCfuUfugaUfuCfuuuGfuAfaAfaUfusUfsu					
D1846	S1846	864	AfuUfuUfaCfaAfAfGfaAfucaAfaGfgAfL96	AS1846	1956	uCfcUfuUfGfAfuUfcuuUfgUfaAfaAfusUfsu					
D1847	S1847	865	AfuUfuUfaCfaAfAfGfaAfuCfAfAfaGfgAfL96	AS1847	1957	uCfcUfuugAfuUfcuuUfgUfaAfaAfusUfsu					
D1848	S1848	866	UfuUfuAfcAfaAfGfAfaUfcaaAfgGfaAfL96	AS1848	1958	uUfcCfuUfUfGfaUfucuUfuGfuAfaAfasUfsu					
D1849	S1849	867	UfuUfuAfcAfaAfGfAfaUfcAfAfAfgGfaAfL96	AS1849	1959	uUfcCfuuuGfaUfucuUfuGfuAfaAfasUfsu					
D1850	S1850	868	UfuUfaCfaAfaGfAfAfuCfaaaGfgAfaUfL96	AS1850	1960	aUfuCfcUfUfUfgAfuucUfuUfgUfaAfasAfsu					
D1851	S1851	869	UfuUfaCfaAfaGfAfAfuCfaAfAfGfgAfaUfL96	AS1851	1961	aUfuCfcuuUfgAfuucUfuUfgUfaAfasAfsu					
D1852	S1852	870	UfuAfcAfaAfgAfAfUfcAfaagGfaAfuUfL96	AS1852	1962	aAfuUfccUfUfuGfauucCfuUfuGfuAfasAfsa					
D1853	S1853	871	UfuAfcAfaAfgAfAfUfcAfaAfGfGfaAfuUfL96	AS1853	1963	aAfuUfccuUfuGfauucCfuUfuGfuAfasAfsa					
D1854	S1854	872	UfaCfaAfaGfaAfUfCfaAfaggAfaUfuCfL96	AS1854	1964	gAfaUfuCfCfUfuUfgauUfcUfuUfgUfasAfsa					
D1855	S1855	873	UfaCfaAfaGfaAfUfCfaAfaGfGfAfaUfuCfL96	AS1855	1965	gAfaUfuccUfuUfgauUfcUfuUfgUfasAfsa					
D1856	S1856	874	AfcAfaAfgAfaUfCfAfaAfggaAfuUfcUfL96	AS1856	1966	aGfaAfuUfCfCfuUfugaUfuCfuUfuGfusAfsa					
D1857	S1857	875	AfcAfaAfgAfaUfCfAfaAfgGfAfAfUfuUfcUfL96	AS1857	1967	aGfaAfuucCfuUfUfugaUfuCfuUfuGfusAfsa					

| | | |

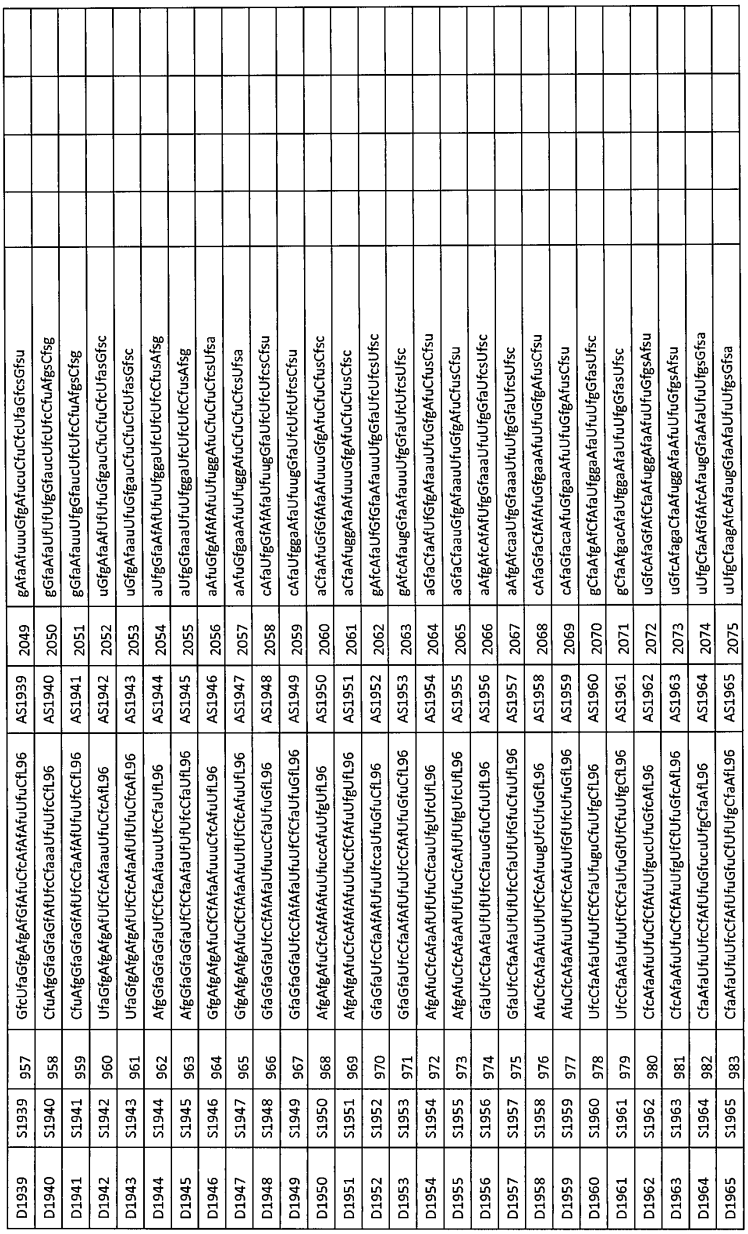
[0516]

| | | |

[0517]

| | | |

[0518]

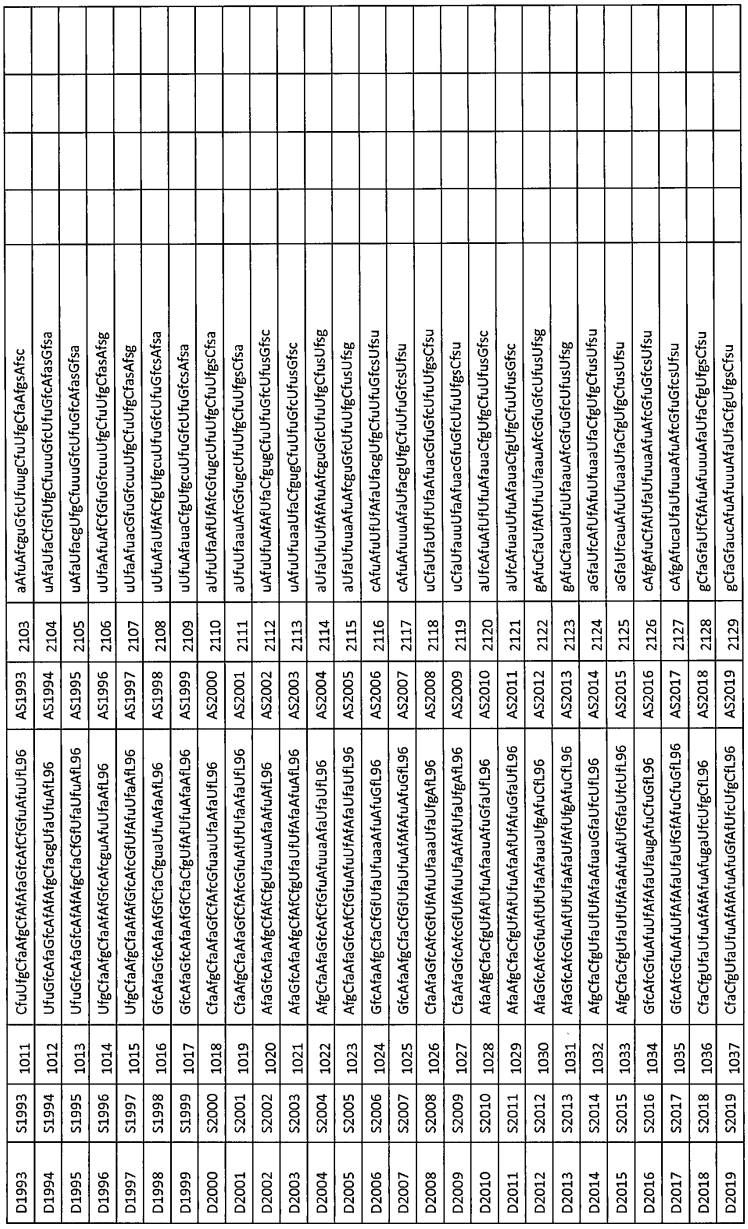


| | | |

[0519]

D1966	S1966	984	AfaAfuUfuCfcAfUfUfgUfcuuGfcAfaGfL96	AS1966	2076	cUfuGfcAfAfGfaCfaauGfgAfaAfuUfusGfsg					
D1967	S1967	985	AfaAfuUfuCfcAfUfUfgUfcUfUfGfcAfaGfL96	AS1967	2077	cUfuGfcaaGfaCfaauGfgAfaAfuUfusGfsg					
D1968	S1968	986	AfaUfuUfcCfaUfUfGfuCfuugCfaAfgCfL96	AS1968	2078	gCfuUfgCfAfAfgAfcaaUfgGfaAfaUfuUfsg					
D1969	S1969	987	AfaUfuUfcCfaUfUfGfuCfuUfGfCfaAfgCfL96	AS1969	2079	gCfuUfgcaAfgAfcaaUfgGfaAfaUfuUfsg					
D1970	S1970	988	AfuUfuCfcAfuUfGfUfcUfugcAfaGfcAfL96	AS1970	2080	uGfcUfuGfCfAfaGfacaAfuGfgAfaAfusUfsu					
D1971	S1971	989	AfuUfuCfcAfuUfGfUfcUfuGfCfAfaGfcAfL96	AS1971	2081	uGfcUfugcAfaGfacaAfuGfgAfaAfusUfsu					
D1972	S1972	990	UfuUfcCfaUfuGfUfCfuUfgcaAfgCfaAfL96	AS1972	2082	uUfgCfuUfGfCfaAfgacAfaUfgGfaAfasUfsu					
D1973	S1973	991	UfuUfcCfaUfuGfUfCfuUfgCfAfAfgCfaAfL96	AS1973	2083	uUfgCfuugCfaAfgacAfaUfgGfaAfasUfsu					
D1974	S1974	992	UfuCfcAfuUfgUfCfUfuGfcaaGfcAfaAfL96	AS1974	2084	uUfuGfcUfUfGfcAfagaCfaAfuGfgAfasAfsu					
D1975	S1975	993	UfuCfcAfuUfgUfCfUfuGfcAfAfGfcAfaAfL96	AS1975	2085	uUfuGfcuuGfcAfagaCfaAfuGfgAfasAfsu					
D1976	S1976	994	UfcCfaUfuGfuCfUfUfgCfaagCfaAfaGfL96	AS1976	2086	cUfuUfgCfUfUfgCfaagAfcAfaUfgGfasAfsa					
D1977	S1977	995	UfcCfaUfuGfuCfUfUfgCfaAfGfCfaAfaGfL96	AS1977	2087	cUfuUfgcuUfgCfaagAfcAfaUfgGfasAfsa					
D1978	S1978	996	CfcAfuUfgUfcUfUfGfcAfagcAfaAfgCfL96	AS1978	2088	gCfuUfuGfCfUfuGfcaaGfaCfaAfuGfgfsAfsa					
D1979	S1979	997	CfcAfuUfgUfcUfUfGfcAfaGfCfAfaAfgCfL96	AS1979	2089	gCfuUfugcUfuGfcaaGfaCfaAfuGfgfsAfsa					
D1980	S1980	998	CfaUfuGfuCfuUfGfCfaAfgcaAfaGfcAfL96	AS1980	2090	uGfcUfuUfGfCfuUfgcaAfgAfcAfaUfgfsGfsa					
D1981	S1981	999	CfaUfuGfuCfuUfGfCfaAfgCfAfAfaGfcAfL96	AS1981	2091	uGfcUfuugCfuUfgcaAfgAfcAfaUfgfsGfsa					
D1982	S1982	1000	AfuUfgUfcUfuGfCfAfaGfcaaAfgCfaCfL96	AS1982	2092	gUfgCfuUfUfGfcUfugcAfaGfacAfaUfusGfsg					
D1983	S1983	1001	AfuUfgUfcUfuGfCfAfaGfcAfAfAfgCfaCfL96	AS1983	2093	gUfgCfuuuGfcUfugcAfaGfacAfaUfusGfsg					
D1984	S1984	1002	UfuGfuCfuUfgCfAfAfgCfaaaGfcAfcGfL96	AS1984	2094	cGfuGfcUfUfUfgCfuugCfaAfgAfcAfasUfsg					
D1985	S1985	1003	UfuGfuCfuUfgCfAfAfgCfaAfAfGfcAfcGfL96	AS1985	2095	cGfuGfcuuUfgCfuugCfaAfgAfcAfasUfsg					
D1986	S1986	1004	UfgUfcUfuGfcAfAfGfcAfaagCfaCfgUfL96	AS1986	2096	aCfgUfgCfUfUfuGfcuuGfcAfaGfaCfasAfsu					
D1987	S1987	1005	UfgUfcUfuGfcAfAfGfcAfaAfGfCfaCfgUfL96	AS1987	2097	aCfgUfgcuUfuGfcuuGfcAfaGfaCfasAfsu					
D1988	S1988	1006	GfuCfuUfgCfaAfGfCfaAfagcAfcGfuAfL96	AS1988	2098	uAfcGfuGfCfUfUfgcuUfgCfaAfgAfcsAfsa					
D1989	S1989	1007	GfuCfuUfgCfaAfGfCfaAfaGfCfAfcGfuAfL96	AS1989	2099	uAfcGfugcUfuUfgcuUfgCfaAfgAfcsAfsa					
D1990	S1990	1008	UfcUfuGfcAfaGfCfAfaAfgcaCfgUfaUfL96	AS1990	2100	aUfaCfgUfGfCfuUfugcUfuGfcAfaGfasCfsa					
D1991	S1991	1009	UfcUfuGfcAfaGfCfAfaAfgCfAfCfgUfaUfL96	AS1991	2101	aUfaCfgugCfuUfugcUfuGfcAfaGfasCfsa					
D1992	S1992	1010	CfuUfgCfaAfgCfAfAfaGfcacGfuAfuUfL96	AS1992	2102	aAfuAfcGfUfGfcUfuugCfuUfgCfaAfgsAfsc					

[0520]



D1993	S1993	1011	CfuUfgCfaAfgCfAfAfaGfcAfCfGfuAfuUfL96	AS1993	2103	aAfuAfcguGfcUfuugCfuUfgCfaAfgsAfsc								
D1994	S1994	1012	UfuGfcAfaGfcAfAfAfgCfacgUfaUfuAfL96	AS1994	2104	uAfaUfaCfGfUfgCfuuuGfcUfuGfcAfasGfsa								
D1995	S1995	1013	UfuGfcAfaGfcAfAfAfgCfaCfGfUfaUfuAfL96	AS1995	2105	uAfaUfacgUfgCfuuuGfcUfuGfcAfasGfsa								
D1996	S1996	1014	UfgCfaAfgCfaAfAfGfcAfcguAfuUfaAfL96	AS1996	2106	uUfaAfuAfCfGfuGfcuuUfgCfuUfgCfasAfsg								
D1997	S1997	1015	UfgCfaAfgCfaAfAfGfcAfcGfUfAfuUfaAfL96	AS1997	2107	uUfaAfuacGfuGfcuuUfgCfuUfgCfasAfsg								
D1998	S1998	1016	GfcAfaGfcAfaAfGfCfaCfguaUfuAfaAfL96	AS1998	2108	uUfuAfaUfAfCfgUfgcuUfuGfcUfuGfcsAfsa								
D1999	S1999	1017	GfcAfaGfcAfaAfGfCfaCfgUfAfUfuAfaAfL96	AS1999	2109	uUfuAfauaCfgUfgcuUfuGfcUfuGfcsAfsa								
D2000	S2000	1018	CfaAfgCfaAfaGfCfAfcGfuauUfaAfaUfL96	AS2000	2110	aUfuUfaAfUfAfcGfugcUfuUfgCfuUfgsCfsa								
D2001	S2001	1019	CfaAfgCfaAfaGfCfAfcGfuAfUfUfaAfaUfL96	AS2001	2111	aUfuUfaauAfcGfugcUfuUfgCfuUfgsCfsa								
D2002	S2002	1020	AfaGfcAfaAfgCfAfCfgUfauuAfaAfuAfL96	AS2002	2112	uAfuUfuAfAfUfaCfgugCfuUfuGfcUfusGfsc								
D2003	S2003	1021	AfaGfcAfaAfgCfAfCfgUfaUfUfAfaAfuAfL96	AS2003	2113	uAfuUfuaaUfaCfgugCfuUfuGfcUfusGfsc								
D2004	S2004	1022	AfgCfaAfaGfcAfCfGfuAfuuaAfaUfUfL96	AS2004	2114	aUfaUfuUfAfAfuAfcguGfcUfuUfgCfusUfsg								
D2005	S2005	1023	AfgCfaAfaGfcAfCfGfuAfuUfAfAfaUfaUfL96	AS2005	2115	aUfaUfuuaAfuAfcguGfcUfuUfgCfusUfsg								
D2006	S2006	1024	GfcAfaAfgCfaCfGfUfaUfuaaAfuAfuGfL96	AS2006	2116	cAfuAfuUfUfAfaUfacgUfgCfuUfuGfcsUfsu								
D2007	S2007	1025	GfcAfaAfgCfaCfGfUfaUfuAfAfAfAfuAfuGfL96	AS2007	2117	cAfuAfuuuAfaUfacgUfgCfuUfuGfcsUfsu								
D2008	S2008	1026	CfaAfaGfcAfcGfUfAfUfuUfaaaUfaUfgAfL96	AS2008	2118	uCfaUfaUfUfUfaAfuacGfuGfcUfuUfgsCfsu								
D2009	S2009	1027	CfaAfaGfcAfcGfUfAfUfuUfaAfAfUfaUfgAfL96	AS2009	2119	uCfaUfauuUfaAfuacGfuGfcUfuUfgsCfsu								
D2010	S2010	1028	AfaAfgCfaCfgUfAfUfuAfauuAfuGfaUfL96	AS2010	2120	aUfcAfuAfUfUfuAfauaCfgUfgCfuUfusGfsc								
D2011	S2011	1029	AfaAfgCfaCfgUfAfUfuAfaAfUfAfuGfaUfL96	AS2011	2121	aUfcAfuauUfuAfauaCfgUfgCfuUfusGfsc								
D2012	S2012	1030	AfaGfcAfcGfuAfUfUfaAfauaUfgAfuCfL96	AS2012	2122	gAfuCfaUfAfUfuUfauuAfcGfuGfcUfusUfsg								
D2013	S2013	1031	AfaGfcAfcGfuAfUfUfaAfaUfAfUfgAfuCfL96	AS2013	2123	gAfuCfauaUfuUfauuAfcGfuGfcUfusUfsg								
D2014	S2014	1032	AfgCfaCfgUfaUfUfAfaAfuauGfaUfcUfL96	AS2014	2124	aGfaUfcAfUfAfuUfuaaUfaCfgUfgCfusUfsu								
D2015	S2015	1033	AfgCfaCfgUfaUfUfAfaAfuAfUfGfaUfcUfL96	AS2015	2125	aGfaUfcauAfuUfuaaUfaCfgUfgCfusUfsu								
D2016	S2016	1034	GfcAfcGfuAfuUfAfAfaUfaugAfuCfuGfL96	AS2016	2126	cAfgAfuCfAfUfaUfuuaAfuAfcGfuGfcsUfsu								
D2017	S2017	1035	GfcAfcGfuAfuUfAfAfaUfaUfGfAfuCfuGfL96	AS2017	2127	cAfgAfucaUfaUfuuaAfuAfcGfuGfcsUfsu								
D2018	S2018	1036	CfaCfgUfaUfuAfAfAfAfuAfugaUfcUfgCfL96	AS2018	2128	gCfaGfaUfCfAfuAfuuuAfaUfaCfgUfgsCfsu								
D2019	S2019	1037	CfaCfgUfaUfuAfAfAfAfuAfuGfAfUfcUfgCfL96	AS2019	2129	gCfaGfaucAfuAfuuuAfaUfaCfgUfgsCfsu								

[0521]

D2020	S2020	1038	AfcGfuAfuUfaAfAfUfaUfgauCfuGfcAfL96	AS2020	2130	uGfcAfgAfUfCfaUfauuUfaAfuAfcGfusGfsc							
D2021	S2021	1039	AfcGfuAfuUfaAfAfUfaUfgAfUfCfuGfcAfL96	AS2021	2131	uGfcAfgauCfaUfauuUfaAfuAfcGfusGfsc							
D2022	S2022	1040	CfgUfaUfuAfaAfUfAfuGfaucUfgCfaGfL96	AS2022	2132	cUfgCfaGfAfUfcAfauauUfuAfaUfaCfgsUfsg							
D2023	S2023	1041	CfgUfaUfuAfaAfUfAfuGfaUfCfUfgCfaGfL96	AS2023	2133	cUfgCfagaUfcAfauauUfuAfaUfaCfgsUfsg							
D2024	S2024	1042	GfuAfuUfaAfaUfAfUfgAfucuGfcAfgCfL96	AS2024	2134	gCfuGfcAfGfAfuCfauauUfuUfaAfuAfcsGfsu							
D2025	S2025	1043	GfuAfuUfaAfaUfAfUfgAfucUfGfcAfgCfL96	AS2025	2135	gCfuGfcagAfuCfauauUfuUfaAfuAfcsGfsu							
D2026	S2026	1044	UfaUfuAfaAfuAfUfGfaUfcugCfaGfccCfL96	AS2026	2136	gGfcUfgCfAfGfaUfcauAfuUfuAfaUfasCfsg							
D2027	S2027	1045	UfaUfuAfaAfuAfUfGfaUfcUfGfCfaGfccCfL96	AS2027	2137	gGfcUfgcaGfaUfcauAfuUfuAfaUfasCfsg							
D2028	S2028	1046	AfuUfaAfaUfaUfGfAfaUfcugcAfgCfcAfL96	AS2028	2138	uGfgCfuGfCfAfgAfucaUfaUfuUfaAfusAfsc							
D2029	S2029	1047	AfuUfaAfaUfaUfGfAfaUfcUfGfCfAfgCfcAfL96	AS2029	2139	uGfgCfugcAfgAfucaUfaUfuUfaAfusAfsc							
D2030	S2030	1048	UfuAfaAfuAfuGfAfUfcUfgcaGfcCfaUfL96	AS2030	2140	aUfgGfcUfGfCfaGfaucAfuUfuAfaAfusUfsa							
D2031	S2031	1049	UfuAfaAfuAfuGfAfUfcUfgCfAfGfcCfaUfL96	AS2031	2141	aUfgGfcugCfaGfaucAfuAfuUfuAfaAfusUfsa							
D2032	S2032	1050	UfaAfaUfaUfgAfUfCfuGfcagCfcAfuUfiL96	AS2032	2142	aAfuGfgCfUfGfcAfgauCfaUfaUfuUfaAfsAfsu							
D2033	S2033	1051	UfaAfaUfaUfgAfUfCfuGfcAfGfCfcAfuUfL96	AS2033	2143	aAfuGfgcuGfcAfgauCfaUfaUfuUfaAfsAfsu							
D2034	S2034	1052	AfaAfuAfuGfaUfCfUfgCfagcCfaUfuAfL96	AS2034	2144	uAfaUfgGfCfUfgCfagaUfcAfuAfuUfuUfusAfsa							
D2035	S2035	1053	AfaAfuAfuGfaUfCfUfgCfaGfCfCfaUfuAfL96	AS2035	2145	uAfaUfggcUfgCfagaUfcAfuAfuUfuUfusAfsa							
D2036	S2036	1054	AfaUfaUfgAfuCfUfGfcAfgccAfuUfaAfL96	AS2036	2146	uUfaAfuGfGfCfuGfcagAfuCfaUfaUfusUfsa							
D2037	S2037	1055	AfaUfaUfgAfuCfUfGfcAfgCfCfAfuUfaAfL96	AS2037	2147	uUfaAfuggCfuGfcagAfuCfaUfaUfusUfsa							
D2038	S2038	1056	AfuAfuGfaUfuCfUfGfCfaGfccaUfuAfaAfL96	AS2038	2148	uUfuAfaUfGfGfcUfgcaGfaUfcAfuAfusUfsu							
D2039	S2039	1057	AfuAfuGfaUfuCfUfGfCfaGfcCfAfUfuAfaAfL96	AS2039	2149	uUfuAfaugGfcUfgcaGfaUfcAfuAfusUfsu							
D2040	S2040	1058	UfaUfgAfuCfuGfCfAfgCfcauUfaAfaAfL96	AS2040	2150	uUfuUfaAfUfGfgCfugcAfgAfuCfaUfasUfsu							
D2041	S2041	1059	UfaUfgAfuCfuGfCfAfgCfcAfUfUfaAfaAfL96	AS2041	2151	uUfuUfaauGfgCfugcAfgAfuCfaUfasUfsu							
D2042	S2042	1060	AfuGfaUfcUfgCfAfGfcCfauuAfaAfaAfL96	AS2042	2152	uUfuUfuAfAfUfgGfcugCfaGfaUfcAfusAfsu							
D2043	S2043	1061	AfuGfaUfcUfgCfAfGfcCfaUfUfAfaAfaAfL96	AS2043	2153	uUfuUfuaaUfgGfcugCfaGfaUfcAfusAfsu							
D2044	S2044	1062	UfgAfuCfuGfcAfGfCfcAfuuaAfaAfaGfL96	AS2044	2154	cUfuUfuUfAfAfuGfgcuGfcAfgAfuCfasUfsa							
D2045	S2045	1063	UfgAfuCfuGfcAfGfCfcAfuUfAfAfaAfaGfL96	AS2045	2155	cUfuUfuuaAfuGfgcuGfcAfgAfuCfasUfsa							
D2046	S2046	1064	GfaUfcUfgCfaGfCfCfaUfuaaAfaAfgAfL96	AS2046	2156	uCfuUfuUfUfAfaUfggcUfgCfaGfaUfcsAfsu							

[0522]

| | | |

D2074	S2074	1092	AfaAfaAfgAfcAfCfAfUfuUfcugUfaAfaAfL96	AS2074	2184	uUfuUfaCfAfGfaAfuguGfuCfuUfuUfusAfsa																							
D2075	S2075	1093	AfaAfaAfgAfcAfCfAfUfuUfcUfGfUfaAfaAfL96	AS2075	2185	uUfuUfacaGfaAfuguGfuCfuUfuUfusAfsa																							
D2076	S2076	1094	AfaAfaGfaCfaCfAfUfuCfuguAfaAfaAfL96	AS2076	2186	uUfuUfuAfCfAfgAfauguGfgUfcUfuUfusUfsa																							
D2077	S2077	1095	AfaAfaGfaCfaCfAfUfuCfuGfUfAfaAfaAfL96	AS2077	2187	uUfuUfuacAfgAfauguGfgUfcUfuUfusUfsa																							
D2078	S2078	1096	AfaAfgAfcAfcAfUfUfcUfguaAfaAfaAfL96	AS2078	2188	uUfuUfuUfAfCfaGfauuGfuGfuCfuUfusUfsu																							
D2079	S2079	1097	AfaAfgAfcAfcAfUfUfcUfgUfAfAfaAfaAfL96	AS2079	2189	uUfuUfuuaCfaGfauuGfuGfuCfuUfusUfsu																							
D2080	S2080	1098	AfaGfaCfaCfaCfaUfUfCfuGfuaaAfaAfaAfL96	AS2080	2190	uUfuUfuUfUfAfcAfgaaUfgUfgUfcUfusUfsu																							
D2081	S2081	1099	AfaGfaCfaCfaCfaUfUfCfuGfuAfAfAfaAfaAfL96	AS2081	2191	uUfuUfuuuAfcAfgaaUfgUfgUfcUfusUfsu																							
D2082	S2082	1100	AfgAfcAfcAfaUfUfCfUfgUfaaaAfaAfaAfL96	AS2082	2192	uUfuUfuUfUfUfaCfagaAfuGfuGfuCfusUfsu																							
D2083	S2083	1101	AfgAfcAfcAfaUfUfCfUfgUfaAfAfAfaAfaAfL96	AS2083	2193	uUfuUfuuuUfaCfagaAfuGfuGfuCfusUfsu																							
D2084	S2084	1102	GfaCfaCfaUfuCfUfGfuAfaaaAfaAfaAfL96	AS2084	2194	uUfuUfuUfUfUfuAfcagAfaUfgUfgUfcsUfsu																							
D2085	S2085	1103	GfaCfaCfaUfuCfUfGfuAfaAfAfAfaAfaAfL96	AS2085	2195	uUfuUfuuuUfuAfcagAfaUfgUfgUfcsUfsu																							
D2086	S2086	1104	AfcAfcAfuUfuCfUfGfUfaAfaaaAfaAfaAfL96	AS2086	2196	uUfuUfuUfUfUfuUfacaGfaAfuGfuGfusCfsu																							
D2087	S2087	1105	AfcAfcAfuUfuCfUfGfUfaAfaAfAfAfaAfaAfL96	AS2087	2197	uUfuUfuuuUfuUfacaGfaAfuGfuGfusCfsu																							
D2088	S2088	1106	CfaCfaUfuCfuGfUfAfAfaaaAfaAfaAfL96	AS2088	2198	uUfuUfuUfUfUfuUfuacAfgAfaUfgUfgsUfsc																							
D2089	S2089	1107	CfaCfaUfuCfuGfUfAfAfaAfAfAfAfaAfaAfL96	AS2089	2199	uUfuUfuUfUfUfuUfuuacAfgAfaUfgUfgsUfsc																							
D2090	S2090	1108	AfcAfuUfcUfgUfAfAfAfaAfaaAfaAfaAfL96	AS2090	2200	uUfuUfuUfUfUfuUfuuaCfaGfaAfuGfusGfsu																							
D2091	S2091	1109	AfcAfuUfcUfgUfAfAfaAfaAfAfAfAfaAfaAfL96	AS2091	2201	uUfuUfuuuUfuUfuuaCfaGfaAfuGfusGfsu																							

[0523]

[0524] 소문자 뉴클레오 타이드 (a, u, g, c)는 2'-O-메틸 뉴클레오타이드이며; Nf(예를 들면, Af)는 2'-플루오로 뉴클레오타이드이며; s는 포스포티오레이트 결합이며; L96은 $GalNAc_3$ 리간드를 나타낸다.

[0525] **실시예 4: RNAi 제제의 시험관내 선별(screening)**

[0526] 세포 배양 및 트랜스펙션

[0527] 사람 Hep3B 세포 또는 쥐 H.II.4.E 세포들(ATCC, Manassas, VA)을 트립신화에 의해 플레이트로부터 방출하기 전에, 10% FBS, 스트렙토마이신 및 글루타민(ATCC)이 보충된 RPMI(ATCC)내 5% CO2의 대기하 37℃에서 거의 융합성으로 성장시켰다. 웰당 14.8㎕의 Opti-MEM과 0.2㎕의 리포펙타민 RNAiMax((Invitrogen, Carlsbad CA. cat # 13778-150)를 웰당 5㎕의 siRNA 듀플렉스에 합하여, 96-웰 플레이트에 첨가하여 트랜스펙션을 실시하고, 실온에서 15분간 배양하였다. 그후, ~2x104 Hep3B 세포들을 함유하는 항생제없는 완전 성장배지 80㎕을 siRNA 혼합물에 첨가하였다. RNA 정제 전에, 24 또는 120시간동안 세포들을 배양하였다. 10nM 및 0.1nM 최종 듀플렉스 농도에서 단일 투여량 실험들을 수행하고, 10nM 최종 듀플렉스 농도의 최종 투여량으로 8, 4배의 연속 희석을 사용하여 투여량반응 실험을 실시하였다.

[0528] DYNABEADS mRNA 분리 킷트(Invitrogen, part #: 610-12)를 사용한 전체 RNA 분리

[0529] 세포들을 수확한 후, 150㎕의 분해/결합 완충액에서 분해한 후 에펜도르프 열혼합기(혼합 속도는 공정내내 동일함)를 사용하여 850rpm에서 5분간 혼합하였다. 10㎕의 자석비드 및 80 ㎕ 분해/결합 완충액 혼합물을 둥근바닥

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

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

[0531] 반응당 1㎕ 10X 완충액, 0.4㎕ 25X dNTPs, 1㎕ 랜덤 프라이머, 0.5㎕ 역전사효소, 0.5㎕ RN아제 억제제 및 1.6㎕의 H_2O의 마스터 혼합물을 5㎕ 전체 RNA에 첨가하였다. Bio-Rad C-1000 또는 S-1000 열순환기(Hercules, CA)를 사용하여, 하기 단계들: 25℃ 10 분, 37℃ 120분, 85℃ 5초, 4℃ 유지를 통해 cDNA를 생성시켰다.

[0532] 실시간 PCR

[0533] 384 웰 플레이트(Roche cat # 04887301001)내 웰당 0.5㎕ GAPDH TaqMan 프로브 (Applied Biosystems Cat #4326317E (사람) Cat # 4308313 (설치류)), 0.5㎕ TTR TaqMan 프로브 (Applied Biosystems cat # HS00174914_m1 (사람) cat # Rn00562124_m1 (쥐)) 및 5㎕ 라이트사이클러 480 프로브 마스터 혼합물 (Roche Cat #04887301001)을 함유하는 마스터 혼합물에 2㎕의 cDNA를 첨가하였다. Roche LC 480 실시간 PCR 기계 (Roche)로 실시간 PCR을 수행하였다. 적어도 2개의 독립적인 트랜스펙션에서 각 듀플렉스를 시험하고, 다르게 지정하지 않는 한, 각 트랜스펙션을 이중으로 분석하였다.

[0534] 상대적인 배율변화(relative fold change)를 계산하기 위해, ΔΔCt 방법을 사용하여 실시간 데이터를 분석하고, 10nM AD-1955에 의해 감염된 세포들 또는 가상감염된 세포들에 의해 수행되는 분석으로 정상화하였다. XLFit을 사용한 4 파라미터 핏 모델을 사용하여, IC_{50}s를 계산하고, AD-1955 (센스 서열: cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO: 2202); 안티센스 서열: UCGAAGuCUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO: 2203))에 의해 감염된 세포, 또는 실험되지않은 세포들로 동일한 투여량 범위 또는 최저 투여량으로 정상화하였다. 각 트랜스펙션 뿐만 아니라 조합으로 IC_{50}s을 계산하였으며, 상기 단일 IC_{50}은 두 트랙스펙션으로부터의 데이터와 맞았다.

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

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

[0537] 하기 실험들은 TTR을 타겟팅하는 RNAi 제제의 사일런싱 활성에, $GalNAc_3$ 리간드와 함께 삼중 반복 모티프의 도입을 포함하는, 화학적 변형들의 유익한 효과들을 증명하였다. 조사된 제제들의 서열은 하기 표 2에 제공되어 있다. TTR mRNA에 대하여 상보적인 영역들은 하기와 같다: RNAi 제제 AD-45165, AD-51546 및 AD-51547의 상보성 영역은 GGATGGGATTTCATGTAACCAAGA (SEQ ID NO: 2204)이며, RNAi 제제 AD-45163, AD-51544, 및 AD-51545의 상보성 영역은 TTCATGTAACCAAGAGTATTCCAT (SEQ ID NO: 2205)이다.

[0538] Hep3B 세포내 IC_{50}의 평가를 위한 프로토콜

[0539] 각 변형된 siRNA를 위한 IC_{50}은 리포펙타민 RNAiMAX를 사용한 표준 역 트랜스펙션에 의해 Hep3B 세포들 (사람 간암 세포주)에서 측정하였다. 간단히 말하면, 역 트랙스펙션은 웰당 10㎕의 Opti-MEM 플러스 0.5㎕의 리포펙타민 RNAiMax에 따라 96-웰 플레이트에 웰당 5㎕의 Opti-MEM 내지 5㎕의 siRNA 듀플렉스를 첨가하고, 실온에서 15-20분간 배양함으로써 실시되었다. 배양 후, 12,000-15,000개의 Hep3B 세포들을 함유하는 항생제없는 100㎕의 완전성장배지를 각 웰에 첨가했다. 분해 및 bDNA(Quantigene)에 의한 TTR 및 GAPDH mRNA의 분석 전에, 5% CO_2의 대기에서 37° C에서 24시간동안 세포들을 배양하였다. 10nM 내지 0.6pM의 7가지 다른 siRNA 농도 범위를 IC_{50} 측정을 위해 평가하고, siRNA 감염된 세포들에 대한 TTR/GAPDH는 10nM Luc siRNA로 감염된 세포들로 정상화하였다. 결과는 표 2에 나타나 있다.

[0540] 자유-흡수 IC_{50}의 평가를 위한 프로토콜

[0541] 4시간 또는 24시간동안 TTR siRNA와 함께 배양한 후, 1차 원숭이 간세포(primary cynomolgus hepatocyte)의 자유-흡수 사일런싱을 평가하였다. 초기 노출로부터 24시간에 사일런싱을 측정하였다. 간단하게 말하면, 실험을 시작하기 24시간 전에, 실온에서 0.05%-0.1% 콜라겐(Sigma C3867-1VL)에 의해 96-웰 배양 플레이트를 코팅하였다. 분석하는 날, GIBCO's 유지배지킷트(Maintenance Media Kit)(혈청없음, Life Technologies CM4000)가 보충된 DMEM으로 구성된 미리 데운 플레이팅 배지에서 siRNA를 희석하고, 콜라겐-코팅된 96-웰 배양 플레이트에 첨가하였다. 저온보존된 1차 원숭이 간세포를 37° C 수조에서 급속해동시키고, 플레이팅 배지에서 360,000 cells/mL의 농도로 바로 희석하였다. 최종 세포수가 18,000 cells/웰이 되도록, 다량의 세포 현탁액을 미리-플레이팅한 siRNA의 상부에 조심스럽게 피펫팅하였다. 혼합을 위해 플레이트를 가볍게 와류시키고, 웰을 가로질러 세포들을 균일하게 스프레딩하고, bDNA (Quantigene, Affymetrix)에 의한 TTR 및 GAPDH mRNA의 분해 및 분석 전에 24시간동안 37° C, 5% CO_2 배양기에 넣었다. siRNA와 함께 4시간 배양한 경우, 세포들에 4시간 노출시킨 후, 배지를 옮겨 붓고, 남은 20시간 배양동안 신선한 플레이팅 배지로 대체하였다. TTR 및 GAPDH mRNA를 위한 다운스트림 분석은 상기 설명한 바와 같았다. 전형적인 투여량 반응곡선을 위해, siRNA를 4배 연속희석에 의해 1uM으로부터 0.24nM까지 적정하였다.

[0542] [표 2]

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

듀플렉스 ID	S (5'-3')	AS (5'-3")	유리-흡수 IC50 (μM)		Hep3B I C50 (nM)
			4h	24h	
AD-45163	AfuGfuAfaCfcAfaGfaGfuAfuUfcCfaUfL96 (SEQ ID NO: 2206)	aUfgGfaAfuAfcUfcUfuGfgUfuAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 2212)	0.04101	0.00820	0.0115
AD-51544	AfuGfuAfaCfcAf**Af**GfaGfuAfuucCfaUfL96 (SEQ ID NO: 2207)	aUfgGf**Af**AfuAfcUfcuuGfgUfuAfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 2213)	0.00346	0.00374	0.0014
AD-51545	AfuGfuAf**Af**CfcAf**Af**GfaGfuAfuUfcCfaUfL96 (SEQ ID NO: 2208)	aUfgGfaAfuAfcUfcuuGfg**uu**AfcAfusGfsa (SEQ ID NO: 2214)	0.00395	0.00389	0.0018
AD-45165	UfgGfgAfuUfuCfaUfgUfaAfcCfaAfgAfL96 (SEQ ID NO: 2209)	uCfuUfgGfuUfaCfaUfgAfaAfuCfcCfasUfsc (SEQ ID NO: 2215)	0.02407	0.00869	0.0112
AD-51546	UfgGf**Gf**AfuUfuCf**Af**UfgUfaAfcCf**Af**AfgAfL96 (SEQ ID NO: 2210)	uCfu**ug**GfuUfaCfa**ug**AfaAfuccCfasUfsc (SEQ ID NO: 2216)	0.00317	0.00263	0.0017
AD-51547	UfgGfgAfuUfuCf**Af**UfgUfaacCfaAfgAfL96 (SEQ ID NO: 2211)	uCfuUfgGf**Uf**UfaCfa**ug**AfaAfuCfcCfasUfsc (SEQ ID NO: 2217)	0.00460	0.00374	0.0028

[0543]

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

[0545]

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

[0547] 결과: 변형된 RNAi 제제의 개선된 활성

[0548] 교대하는 화학적 변형을 갖는 모 RNAi 제제 및 $GalNAc_3$ 리간드는 약 0.1nM의 Hep3B 세포내 IC_{50}을 제공하였다. 도 4-5 및 표2에 도시된 바와 같이, 예를 들면, 2'-플루오로 및 2'-O-메틸 변형의 1개 또는 그 이상의 반복 트리플렛을 첨가함으로써, 모 제제에 대하여 변형된 제제들은 예상치 못하게 개선된 사일런싱 활성을 나타냈으며, 대응하는 모 제제보다 5-8배 더 양호한 Hep3B 세포내 IC_{50} 값을 달성하였다.

[0549] 결과: Hep3B 세포내 자유 흡수 IC_{50}

[0550] 표 2 및 도 6-7에 도시된 바와 같이, 모 AD-45163에 대하여 변형된 RNAi 제제는 또한 개선된 자유 흡수 사일런싱을 나타냈다. 변형된 제제는 24시간 배양후 모 제제의 사일런싱 활성의 2배 이상, 및 4시간 배양후 모 제제의 사일런싱 활성의 거의 10배를 나타냈다.

[0551] 표 2 및 도 8-9에 도시된 바와 같이, 모 AD-45165에 대하여 변형된 RNAi 제제는 개선된 자유 흡수 사일런싱을 나타냈다. 변형된 제제는 24시간 배양후 모 제제의 사일런싱 활성의 2-3배, 및 4시간 배양후 모 제제의 사일런싱 활성의 5-8배를 나타냈다.

[0552] 총괄하여 고려하면, 이러한 결과들은 본 명세서에 개시된 변형된 RNAi 제제들, 예를 들면, AD-51544, AD-51545, AD-51546 및 AD-51547이 모두 시험관내 사일런싱 실험에서 TTR mRNA의 예상외로 양호한 억제를 보여주었다.

[0553] **실시예 6: 트랜스제닉 마우스에서 TTR mRNA 사일런싱 및 TTR 단백질 억제**

[0554] RNAi 제제인 AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD45165, AD-51546, 및 AD-51547의 효능을 평가하기 위해, V30M 돌연변이에 의해 사람 트랜스티레틴을 발현하는 트랜스제닉 마우스에 상기 제제들을 투여하였다(Santos, SD., Fernaandes, R., and Saraiva, MJ. (2010) *Neurobiology of Aging*, 31, 280-289 참조). V30M 돌연변이는 사람에게 가족성 아밀로이드 다발신경병증을 유발시키는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, Lobato, L. (2003) *J Nephrol.*, 16(3):438-42를 참조한다.

[0555] (PBS 완충액내) RNAi 제제 또는 PBS 대조군을 18-24개월된 마우스(수컷 2마리 및 암컷 2마리)에 5 mg/kg 또는 1 mg/kg의 단일 피하 투여량으로 투여하였다. 48시간후, 200㎕의 케타민으로 마우스를 마취시킨후, 오른쪽 꼬리동맥을 잘라내어 피를 뽑았다. 전혈을 분리하고, 혈장을 분리하여, 분석할때까지 80℃에서 저장하였다. 간 조직을 수집하고, 급속냉동하여, 처리하기 전까지 -80℃에서 저장하였다.

[0556] 치료효과는 (i) 투여후 48시간에 간의 TTR mRNA 측정, 및 (ii) 투여후 전혈에(pre-bleed) 및 48시간에 혈장내 TTR 단백질 측정에 의해 평가하였다. 분지 DNA 분석-QuantiGene 2.0 (Panomics cat #: QS0011)을 사용하여, TTR 간 mRNA 수준을 평가하였다. 간단하게 말하면, 마우스 간 샘플을 분쇄하고, 조직 분해물을 제조하였다. 간 분해 혼합물(20mg/ml의 최종농도를 위한, 1용적의 분해 혼합물, 2용적의 뉴클레아제-유리 물 및 10㎕의 프로테나제-K/ml의 혼합물)을 65 ° C에서 35분간 배양하였다. 20㎕의 작업 프로브 셋트(유전자 타겟을 위한 TTR 프로브 및 내인성 대조군을 위한 GAPDH) 및 80㎕의 조직-분해물을 캡쳐 플레이트에 첨가하였다. 캡쳐 플레이트를 55 ° C ±1 ° C 에서 배양하였다(약 16-20시간). 다음날, 캡쳐 플레이트를 1X 세척 완충액 (뉴클레아제-유리 물, 완충액 성분 1 및 세척완충액 성분 2)으로 3회 세척하고, 240g에서 1분간 원심분리하여 건조시켰다. 100μl의 프리-증폭기 작업 제제를 캡쳐 플레이트에 첨가하고, 이것을 알루미늄 호일로 밀봉하고, 55° C ±1° C에서 1시간동안 배양하였다. 1시간 배양한 후, 세척단계를 반복하고, 그후 100㎕의 증폭기 작업 제제를 첨가하였다. 1시간후, 세척 및 건조단계를 반복하고, 100㎕의 라벨 프로브를 첨가하였다. 캡쳐 플레이트를 50 ° C ±1 ° C에서 1시간동안 배양하였다. 그후, 플레이트를 1X 세척완충액으로 세척하고, 건조시키고, 캡쳐 플레이트에 100㎕의 기질을 첨가하였다. 5 내지 15분 배양한 후, 스펙트라맥스 광도계(SpectraMax Luminometer)를 사용하여 캡쳐 플레이트를 읽었다. 각 삼중 샘플로부터 평균 배경을 빼고, 얻어진 삼중 GAPDH (대조군 프로브) 및 TTR (실험용 프로브) 값을 평균낸 후, 비율: (실험용 프로브-배경)/(대조군 프로브-배경)을 계산하여, bDNA 데이터를 분석하였다.

[0557] 제조사의 가이드라인에 따라, 상업용으로 사용가능한 킷트 "AssayMax Human Prealbumin ELISA Kit" (AssayPro, St. Charles, MO, Catalog # EP3010-1)을 사용하여, 혈장 TTR 수준을 분석하였다. 간단하게 말하면, 마우스 혈장을 1X 혼합 희석제로 1:10,000 희석하고, 킷트 표준에 따라 미리-코팅된 플레이트에 첨가하고, 실온에서 2시간동안 배양한 후, 킷트 세척완충액에 의해 5X 세척하였다. 50㎕의 비오티닐화 프리알부민 항체를 각 웰에 첨가하고, 실온에서 1시간 배양한 후, 세척 완충액에 의해 5X 세척하였다. 50㎕의 스트렙타비딘-퍼옥시다제 콘쥬게이트를 각 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 30분간 배양한 후, 상기 설명한 바대로 세척하였다. 크로모겐 기질 50㎕/웰을 첨가하고, 실온에서 10분간 배양하여, 반응을 시작하고, 정지용액 50㎕/웰을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 450nm에서의 흡광도를 Versamax 마이크로플레이트 리더 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 상에서 읽고, Softmax 4.6 소프트웨어 패키지 (Molecular Devices)를 사용하여 데이터를 분석하였다.

[0558] 결과는 도 10-12에 도시되어 있다. 도 10은 모 제제 AD-45163 및 AD-45165에 대하여 변형된 RNAi 제제가 모 제제와 비교했을 때 유사하거나 또는 보다 강한 RNA 사일런싱 활성을 나타냄을 보여준다. 도 11은 제제 AD-51544 및 AD-51545가 투여량 의존성 사일런싱 활성을 나타내고, 5mg/kg의 투여량에서 상기 제제의 사일런싱 활성이 대

응하는 모 AD-45163의 활성과 유사함을 보여준다. 도 12는 제제 AD-51546 및 AD-51547이 투여량-의존성 사일런싱 활성을 나타냄을 보여준다. 게다가, 5mg/kg의 투여량에서 AD-51546 및 AD-51547의 사일런싱 활성은 대응하는 모 AD-45165의 활성보다 우수했다.

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

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

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

[0562] [표 3]

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

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

[0563]

[0564] [표 4]

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

시험 물품	AD-51544		AD-51545		AD-51546		AD-51547	
siRNA 투여량 (mg/kg)	25		25		25		25	
투여 경로	IV	SC	IV	SC	IV	SC	IV	SC
t_{max} (h)	0.083	1	0.083	0.5	0.083	1	0.083	0.5
C_{max} (μg/mL)	96.5[a]	11.7	108[a]	10.9	128[a]	10.9	123[a]	12.1
AUC_{0-last} (h · μg/mL)	21.6	21.9	22.1	19.9	27.5	20.9	25.5	25.3
MRT_{0-last} (h)	0.17	1.2	0.16	1.1	0.22	1.4	0.19	1.3
Apparent $t_{1/2\beta}$ (h)[b]	ND	ND	ND	0.49	ND	1.2	ND	0.56
F_{SC} (%)[c]	-	102	-	90.1	-	76.0	-	99.2

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

[0565]

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

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

[0567] [표 5]

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

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

[0568]

[0569] [표 6]

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

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

[0570]

[0571] **실시예 8: 원숭이 혈청내 RNAi 제제의 시험관내 안정성**

[0572] RNAi 제제 AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547의 혈청 안정성을 원숭이에서도 평가하였다. 결과는 AD-51544, AD-51545, 및 AD-51547의 안티센스 및 센스 가닥들이 약 24시간동안 혈청 안정성을 나타냄을 입증하였다 (데이터는 나타내지 않음).

[0573] **실시예 9: RNAi 제제는 비-사람 영장류에서 TTR 단백질의 지속적인 억제를 생성함**

[0574] RNAi 제제들 AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547의 RNA 사일런싱 활성은 5회의 5 mg/kg 투여량(5일간 각 1일에 1투여량) 또는 단일 25mg/kg 투여량의 피하 투여후, 사이노몰로거스 원숭이의 혈청내 TTR 단백질의 억제를 측정함으로써 평가하였다. 혈청내 사전-투여 TTR 단백질 수준은 첫 투여하기 전 11일 전 수준들, 첫 투여하기 전 7일 전 수준들, 및 첫 투여하기 전 1일 전 수준들을 평균냄으로써 평가하였다. TTR 단백질의 후-투여 혈청 수준은 최종 투여후 1일(즉, 5x5 mg/kg 그룹에서 연구일 5 및 1x25 mg/kg 그룹에서 연구일 1)에 시작하여, 마지막 투여후 49일까지(즉, 5x5 mg/kg 그룹에서 연구일 53 및 1x25 mg/kg 그룹에서 연구일 49), 혈청내 수준을 측정함으로써 평가되었다. 도 13을 참조한다.

[0575] TTR 단백질 수준은 실시예 6에 설명된 바대로 평가하였다. 결과는 도 14 및 및 7 및 8에 도시되어 있다.

[0576] 약 50% 이하의 TTR 단백질의 최대 억제는 AD-45163, AD-51544, AD-51546, 및 AD-51547의 25 mg/kg을 받은 그룹에서 달성되었다(표 8 참조). 약 70%의 TTR 단백질의 더 큰 최대 억제는 AD-45163, AD-51544, AD-51546, 및 AD-51547의 5x5 mg/kg을 받은 그룹에서 달성되었다(표 7 참조). 제제 AD-51545는 양 투여 프로토콜에서 더 적은 억제도를 생성하였다. 1x25 mg/kg 및 5x5 mg/kg 양 프로토콜에서, AD-51546 및 AD-51547의 최종 투여후 49일까지 약 20% 또는 그 이상의 상당한 억제가 지속되었다. 일반적으로, 1x25 mg/kg 프로토콜에서보다 5x5 mg/kg 프로토콜에서 더 양호한 억제가 달성되었다.

[0577] [표 7]

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

	D-11	D-7	D-1	D5	D7	D9	D11	D14	D18	D22	D26	D32	D39	D46	D53
AD-45163	0.98	0.99	1.03	0.71	0.52	0.40	0.34	0.27	0.31	0.39	0.48	0.64	0.68	0.81	0.88
AD-51544	1.02	0.99	0.99	0.60	0.47	0.37	0.35	0.39	0.48	0.58	0.66	0.74	0.83	0.91	0.92
AD-51545	1.03	0.97	1.00	0.73	0.65	0.63	0.69	0.68	0.78	0.87	0.97	1.00	1.03	1.06	1.09
AD-51546	1.01	0.97	1.02	0.59	0.42	0.35	0.30	0.32	0.43	0.58	0.66	0.77	0.92	0.93	0.97
AD-51547	0.99	0.99	1.02	0.74	0.54	0.41	0.34	0.34	0.39	0.49	0.51	0.53	0.65	0.70	0.77

[0578]

[0579] [표 8]

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

	D-11	D-7	D-1	D1	D3	D5	D7	D10	D14	D18	D22	D28	D35	D42	D49
AD-45163	1.04	1.01	0.95	0.99	0.84	0.67	0.57	0.44	0.45	0.51	0.58	0.66	0.72	0.78	0.85
AD-51544	1.01	1.04	0.95	0.92	0.69	0.57	0.49	0.48	0.56	0.65	0.69	0.77	0.83	0.87	0.94
AD-51545	0.98	1.02	0.99	0.87	0.77	0.69	0.71	0.72	0.84	0.90	0.92	0.99	1.00	1.00	1.00
AD-51546	1.04	1.03	0.93	0.89	0.71	0.62	0.53	0.50	0.55	0.70	0.70	0.69	0.72	0.79	0.84
AD-51547	0.96	1.03	1.01	1.19	0.90	0.70	0.54	0.48	0.50	0.50	0.52	0.58	0.62	0.70	0.72

[0580]

[0581] **실시예 10: TTR을 타겟팅하는 RNAi 제제의 내성**

[0582] 전혈분석에서 사이토킨 평가

[0583] TTR을 타겟팅하는 RNAi 제제들(AD-45163, AD-51544, AD-51545, AD-51546, 및 AD-51547 포함)의 내성을 평가하기 위해, 3개의 사람 도너로부터의 혈액을 사용하여 전혈분석법으로 각 제제를 시험하였다. 제제들은 300nM DOTAP 감염되거나 또는 감염없는 1 μM 제제(자유 siRNA)이었다. 하기 사이토킨/케모킨들에 대하여 2배 미만의 변화가 있었다: G-CSF, IFN-γ, IL-10, IL-12 (p70), IL1β, IL-1ra, IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, TNFα. (결과는 도시되지 않음).

[0584] 생체내 평가

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

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

[0587] 단일 SC 투여 쥐 내성 연구

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

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

[0589] [표 9]

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

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

[0590]

[0591] 결과들은 독성의 어떠한 시험 물품-관련 임상 증상, 체중에 미치는 효과, 기관 중량 또는 임상 화학을 나타내지 않았다. 심장, 신장, 고환, 비장, 간 및 흉선에서 어떠한 조직병리학도 관찰되지 않았다. 750 mg/kg에서 WBC에 있어서, 어떠한 부작용도 없고, 약간의 시험 물품-관련 증가(↑68%, 주로 NEUT 및 MONO 증가에 기인함)가 있었다. 이러한 결과들은 750 mg/kg 이하의 단일-투여량이 쥐에서 잘 관용됨을 보여준다.

[0592] 쥐의 반복된 피하 투여 내성

[0593] AD-45163의 반복된 피하 투여의 내성을 평가하기 위해, 300 mg/kg의 매일 피하 투여를 5일간 제공하고, 6일째에 부검을 수행하였다. 연구 디자인은 표 10에 나타나 있다.

[0594] [표 10]

쥐의 5일 반복 투여량 내성 연구

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

[0595]

[0596] 하기 결과 변수들을 평가하였다: 임상 증상, 체중, 혈액학, 임상화학 및 응고, 기관 중량, 전체 및 미세 평가(간, 비장, 신장, 심장, GI 관 및 제1 및 최종 주사부위). 결과는 어떠한 시험 물품-관련 임상 증상, 체중 또는 기관 중량 효과 및, 임상 혈액학 또는 화학에서 어떠한 시험 물품-관련 발견들도 나타내지 않았다. 6일째 활성화 일부 트롬보플라스틴 시간(APTT)의 가능한 약간의 연장(20.4 vs. 17.4초)이 있었다. 조직병리학은 간, 비장, 심장 및 위장관에서 어떠한 시험 물품-관련 발견을 보여주지 않았다. 신장에서, 세뇨관 상피의 최소 내지 약간의 비대(부작용없음)가 관찰되었다. 최종 주사부위에서, 최소의 다초점 단핵성 여과가 있었으며, 부작용은 없었다. 이러한 결과들은 5회의 매일 300 mg/kg 투여량의 모 RNAi 제제 AD-45163이 쥐에서 잘 관용됨을 보여준다.

[0597] **실시예 11: RNAi 제제는 비-사람 영장류에서 TTR 단백질의 지속된 억제를 생성한다.**

[0598] RNAi 제제 AD-51547의 RNA 사일런싱 활성은 RNAi 제제의 "로딩 단계"의 피하 투여후 사이노몰로거스 원숭이의 혈청내 TTR 단백질의 억제를 측정함으로써 평가하였다: 2.5 mg/kg, 5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 매일 투여량 5회(5일동안 각 1일에 1회 투여) 후, RNAi 제제의 "유지 단계": 4주동안 매주 2.5 mg/kg, 5 mg/kg 또는 10 mg/kg 투여. 혈청내 사전-투여량 TTR 단백질 수준은 첫번째 투여 11일전, 첫번째 투여 7일전, 및 첫번째 투여 1일 전의 수준들을 평균내어 평가하였다. TTR 단백질의 후-투여 혈청 수준은 로딩 단계후 1일에 사전-투여 시작에 대한 혈청내 수준을 측정함으로써 유지단계의 마지막 투여후 40일까지 평가하였다(즉, 연구일 70일).

[0599] TTR 단백질 수준은 실시예 6에 설명된대로 평가하였다. 결과는 도 15에 도시되어 있다.

[0600] 약 80% 이하의 TTR 단백질의 최대 억제가 2.5 mg/kg, 5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 AD-51547을 주사한 모든 그룹에서 달성되었다. 약 14일째까지 모든 그룹에서 최악의 넉다운(Nadir knockdown)이 달성되었으며, 그 억제는 2.5 mg/kg, 5 mg/kg 또는 10 mg/kg의 AD-51547을 매주 투여량 유지함으로써 최악의 넉다운에서 지속되었다. TTR의 수준은 5 및 2.5 mg/kg 투여수준을 위해, 최종 유지투여량을 투여한 후 40일 이상 기준선으로 복귀하지 않았다.

[0601] **평가:**

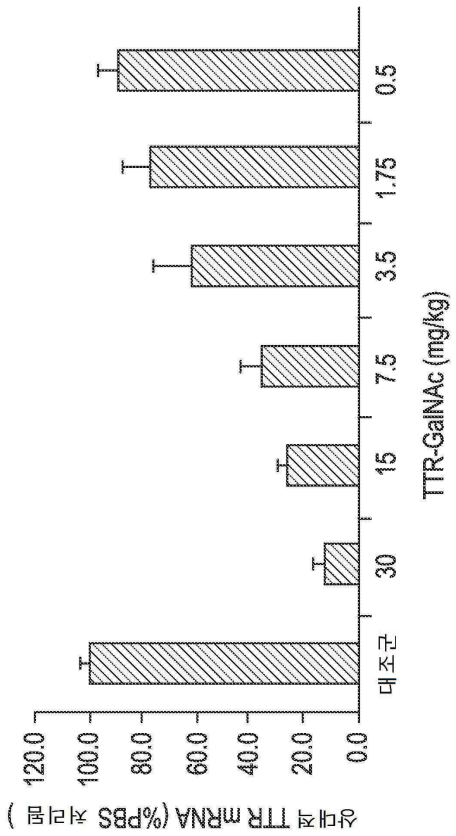
[0602] 당 분야에 기술을 가진 자들은 일정한 실험, 특정 실시형태에 대한 많은 균등물 및 본 명세서에 설명된 방법들만을 사용하여 인식 또는 확인할 수 있을 것이다. 상기 균등물은 하기 특허청구범위의 범주에 의해 포함되는 것

으로 간주된다.

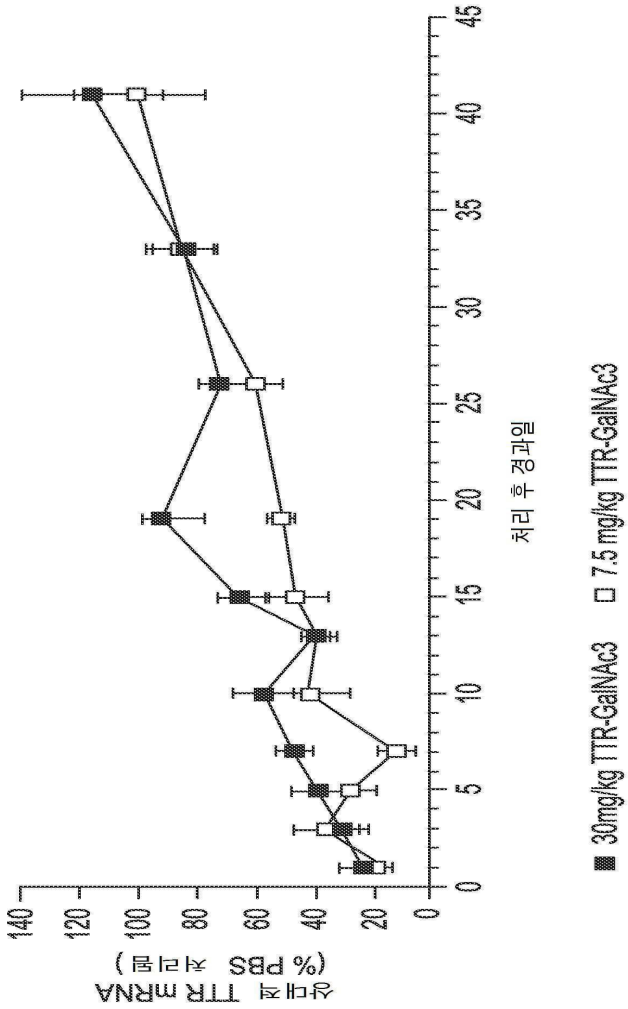
[0603]

도면

도면1



도면2

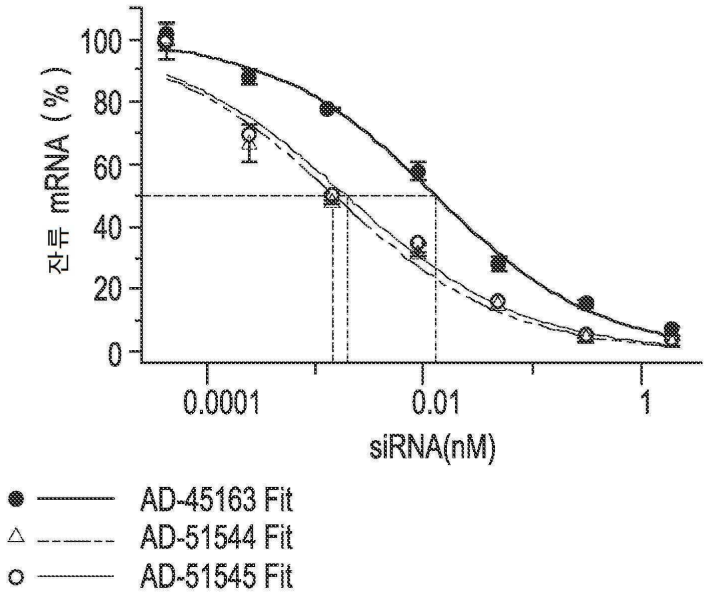

상대적 TTR mRNA
(% PBS 처리군)
0
20
40
60
80
100
120
140
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
처리 후 경과일
■ 30mg/kg TTR-GalNAc3
□ 7.5 mg/kg TTR-GalNAc3

도면3

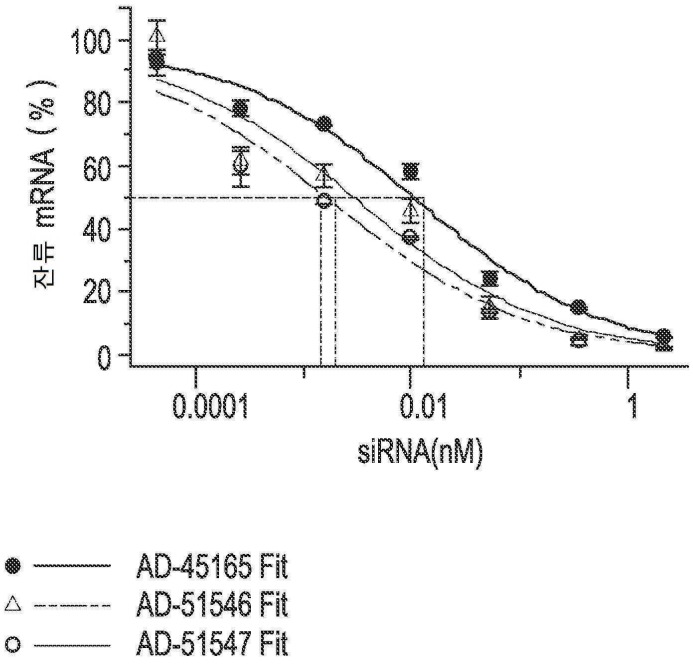
사람 TTR mRNA 서열 (SEQ ID NO: 1), Gen Bank Accession No.: M10605,
GI: 189583

```
   1 cagaagtcca ctcattcttg gcaggatggc ttctcatcgt ctgctcctcc tctgccttgc
  61 tggactggta tttgtgtctg aggctggccc tacgggcacc ggtgaatcca agtgtcctct
 121 gatggtcaaa gttctagatg ctgtccgagg cagtcctgcc atcaatgtgg ccgtgcatgt
 181 gttcagaaag gctgctgatg acacctggga gccatttgcc tctgggaaaa ccagtgagtc
 241 tggagagctg catgggctca caactgagga ggaatttgta gaagggatat acaaagtgga
 301 aatagacacc aaatcttact ggaaggcact tggcatctcc ccattccatg agcatgcaga
 361 ggtggtattc acagccaacg actccggccc ccgccgctac accattgccg ccctgctgag
 421 ccctactccc tattccacca cggctgtcgt caccaatccc aaggaatgag ggacttctcc
 481 tccagtggac ctgaaggacg agggatgggа ttтcatgtaa ccaagagtat tccatttta
 541 ctaaagcagt gttttcacct catatgctat gttagaagtc caggcagaga caataaaaca
 601 ttcctgtgaa aggc
```

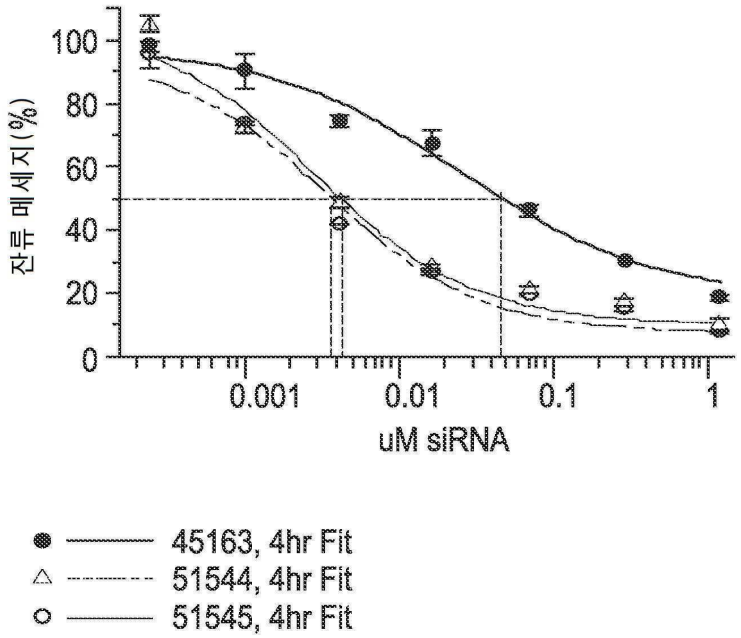
도면4


100
80
60
40
20
0
잔류 mRNA (%)
0.0001
0.01
1
siRNA(nM)
AD-45163 Fit
AD-51544 Fit
AD-51545 Fit

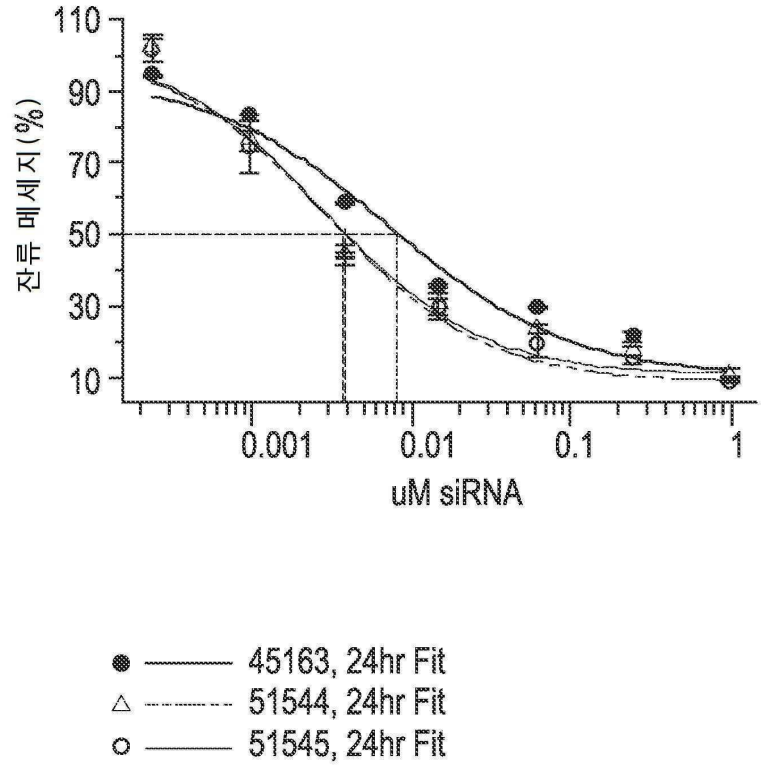
도면5


100
80
60
40
20
0
잔류 mRNA (%)
0.0001
0.01
1
siRNA(nM)
AD-45165 Fit
AD-51546 Fit
AD-51547 Fit

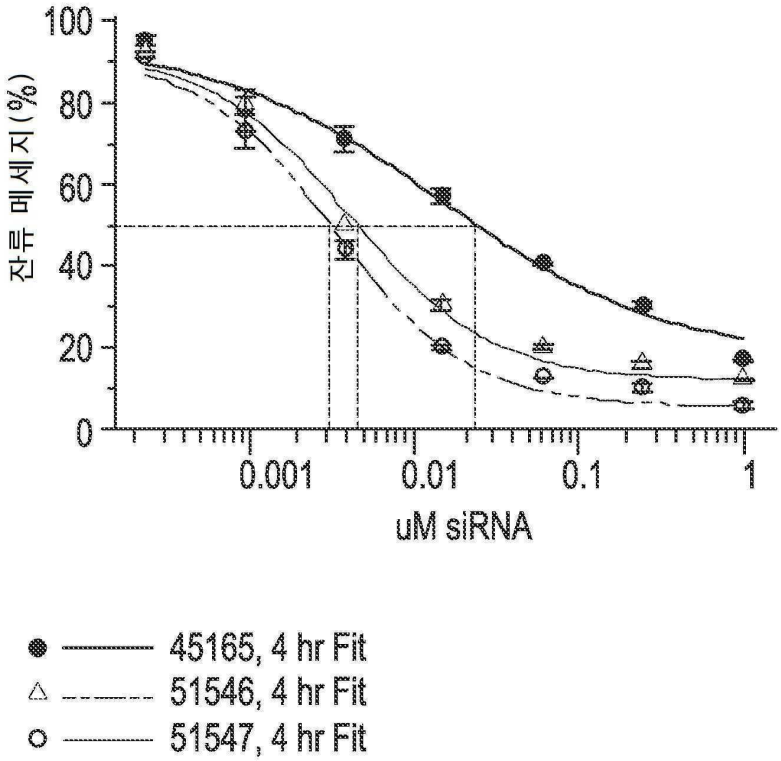
도면6


잔류 메세지(%)
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
uM siRNA
45163, 4hr Fit
51544, 4hr Fit
51545, 4hr Fit

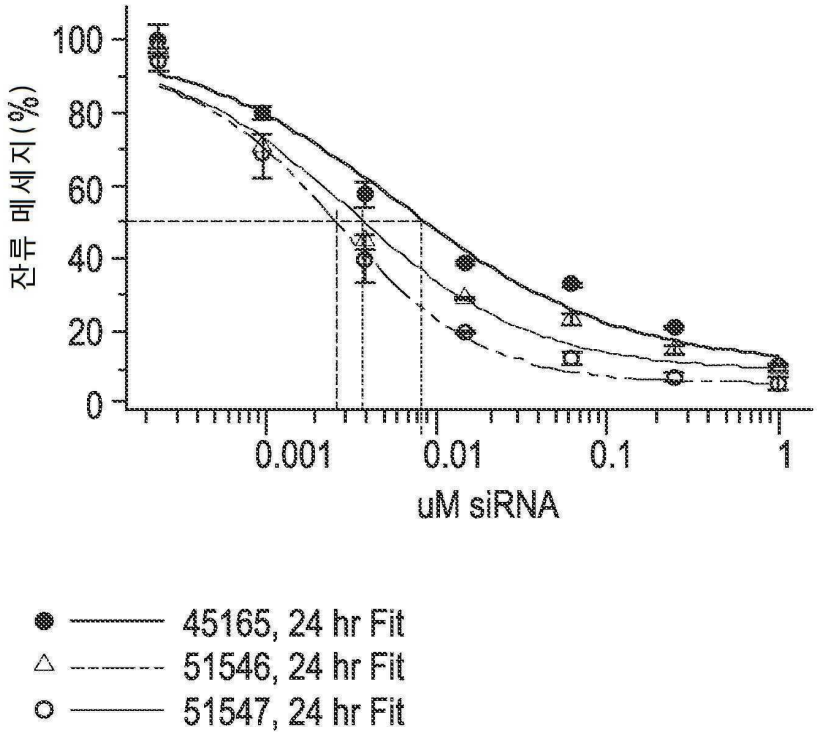
도면7


잔류 메세지(%)
110
90
70
50
30
10
0.001
0.01
0.1
1
uM siRNA
45163, 24hr Fit
51544, 24hr Fit
51545, 24hr Fit

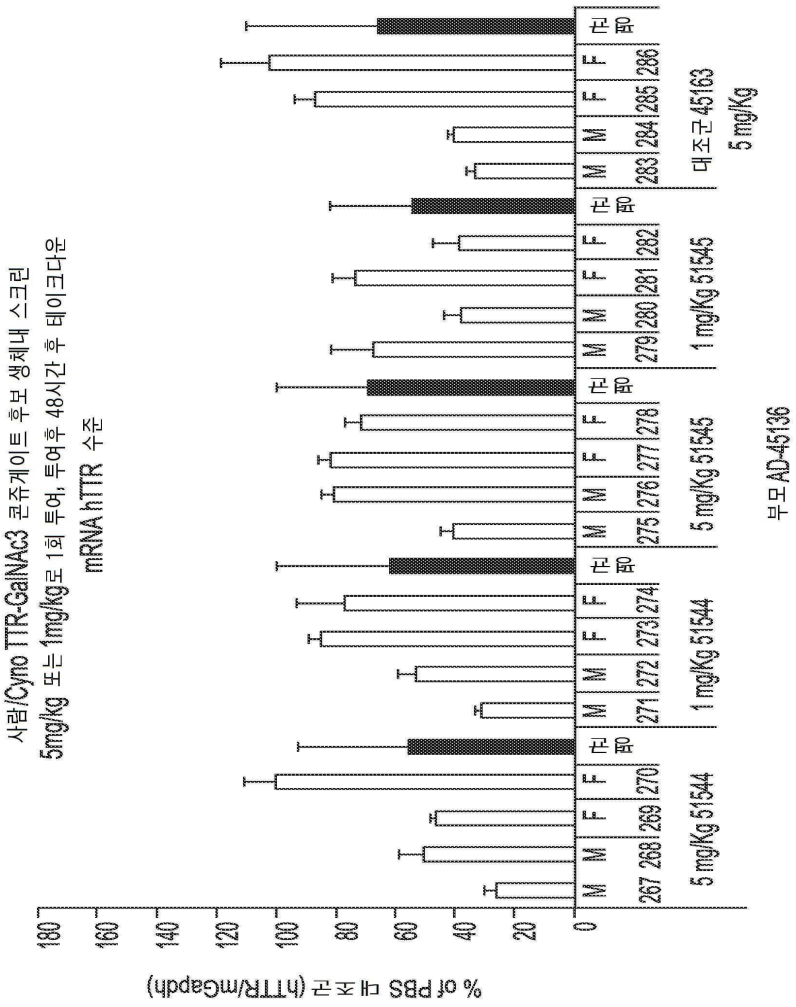
도면8


100
80
60
40
20
0
잔류 메세지 (%)
0.001
0.01
0.1
1
uM siRNA
45165, 4 hr Fit
51546, 4 hr Fit
51547, 4 hr Fit

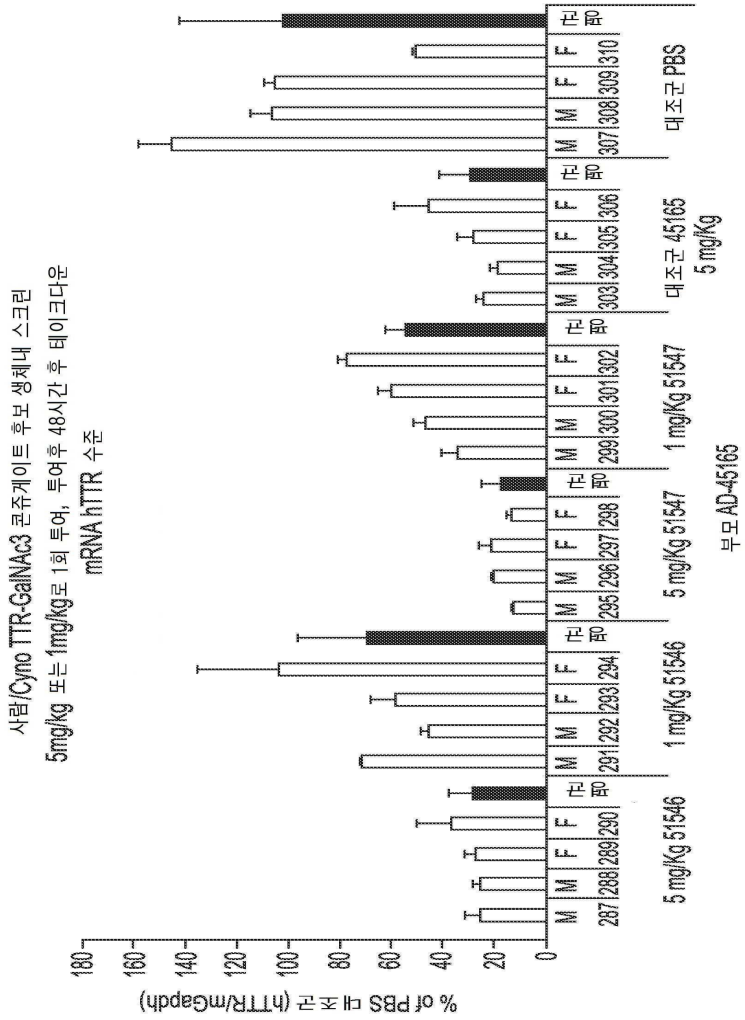
도면9


100
80
60
40
20
0
잔류 메세지 (%)
0.001
0.01
0.1
1
uM siRNA
45165, 24 hr Fit
51546, 24 hr Fit
51547, 24 hr Fit

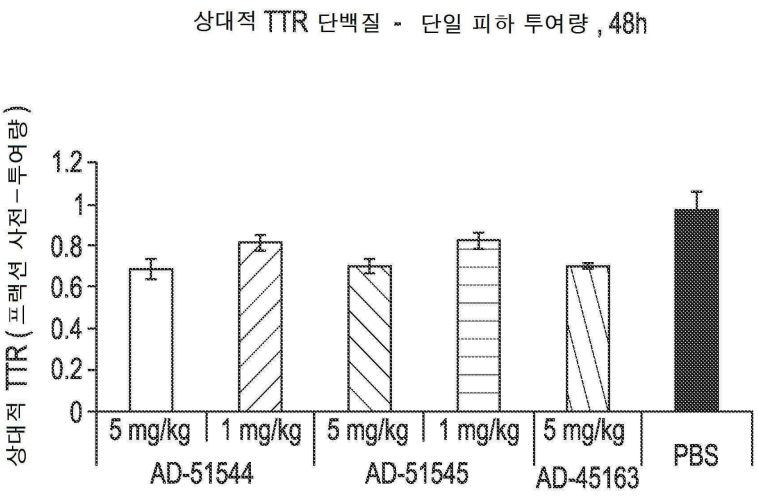
도면10a


사람/Cyno TTR-GalNAc3 콘쥬게이트 후보 생체내 스크린
5mg/kg 또는 1mg/kg로 1회 투여, 투여후 48시간 후 테이크다운
mRNA hTTR 수준
% of PBS 대조군 (hTTR/mGapdh)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
M M F F F 곤 M M F F F 곤 M M F F F 곤 M M F F F 곤
267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286
5 mg/Kg 51544
1 mg/Kg 51544
5 mg/Kg 51545
1 mg/Kg 51545
대조군 45163
5 mg/Kg
부모 AD-45136

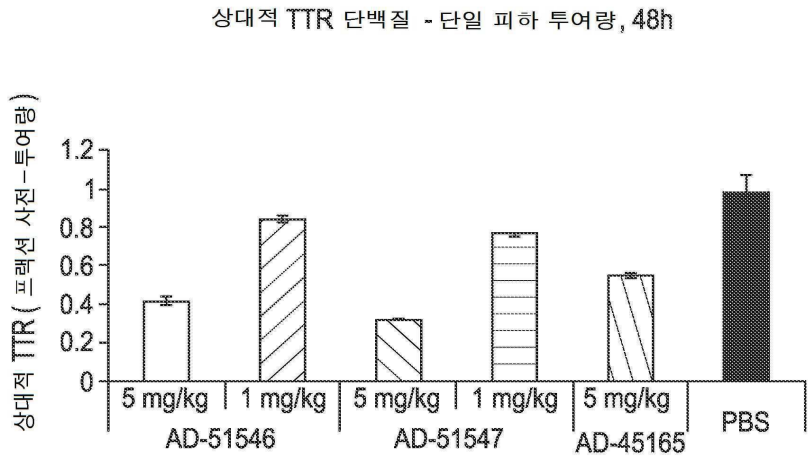
도면10b


사람/Cyno TTR-GalNAc3 콘쥬게이트 후보 생체내 스크린
5mg/kg 또는 1mg/kg로 1회 투여, 투여후 48시간 후 테이크다운
mRNA hTTR 수준
% of PBS 대조군 (hTTR/mGapdh)
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
287 M 288 M 289 F 290 F 평균 5 mg/kg 51546
291 M 292 M 293 F 294 F 평균 1 mg/kg 51546
295 M 296 M 297 F 298 F 평균 5 mg/kg 51547
299 M 300 M 301 F 302 F 평균 1 mg/kg 51547
303 M 304 M 305 F 306 F 평균 대조군 45165 5 mg/kg
307 M 308 M 309 F 310 F 평균 대조군 PBS
부모 AD-45165

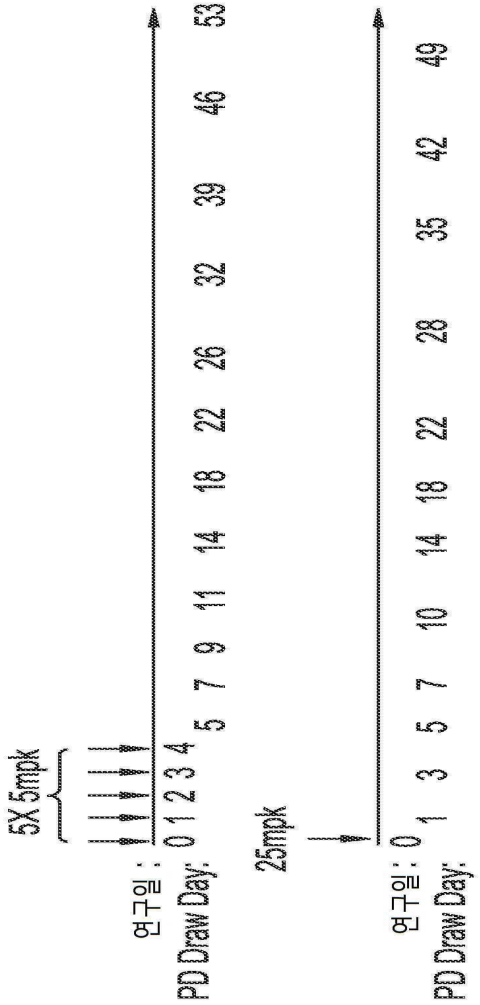
도면11


상대적 TTR 단백질 - 단일 피하 투여량 , 48h
상대적 TTR (프랙션 사전 – 투여량)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
5 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
PBS
AD-51544
AD-51545
AD-45163

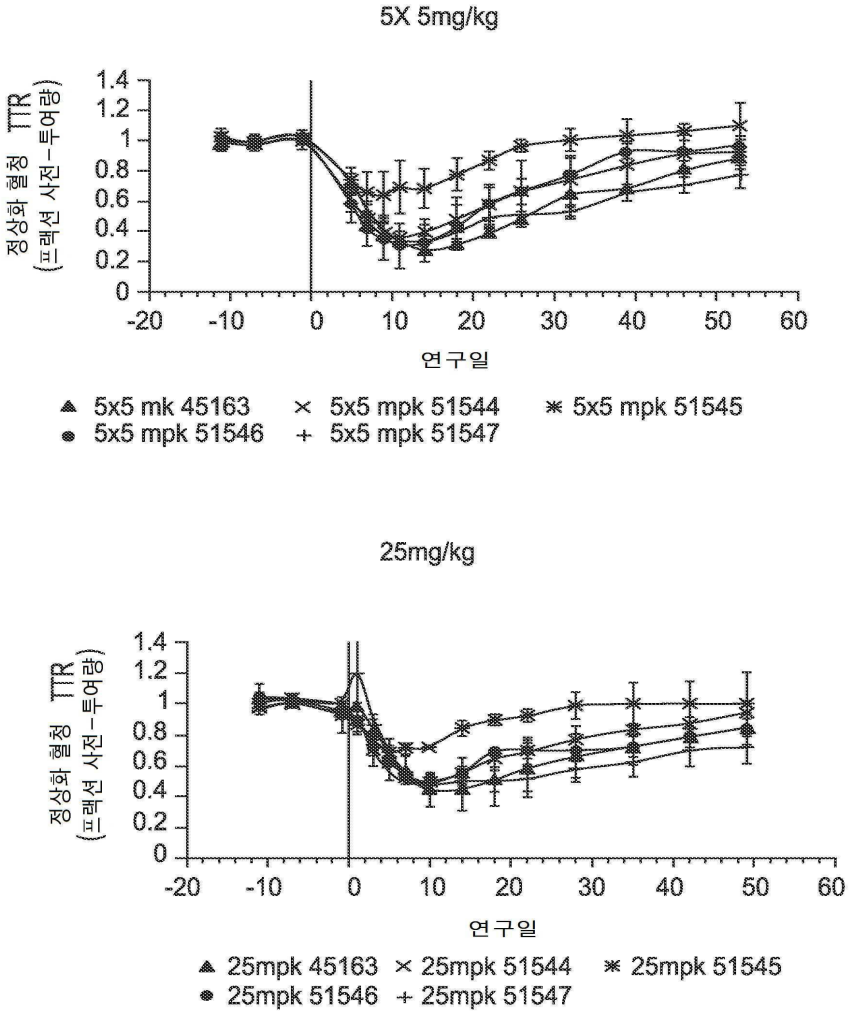
도면12


상대적 TTR 단백질 - 단일 피하 투여량, 48h
상대적 TTR (프랙션 사전-투여량)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
5 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
1 mg/kg
5 mg/kg
PBS
AD-51546
AD-51547
AD-45165

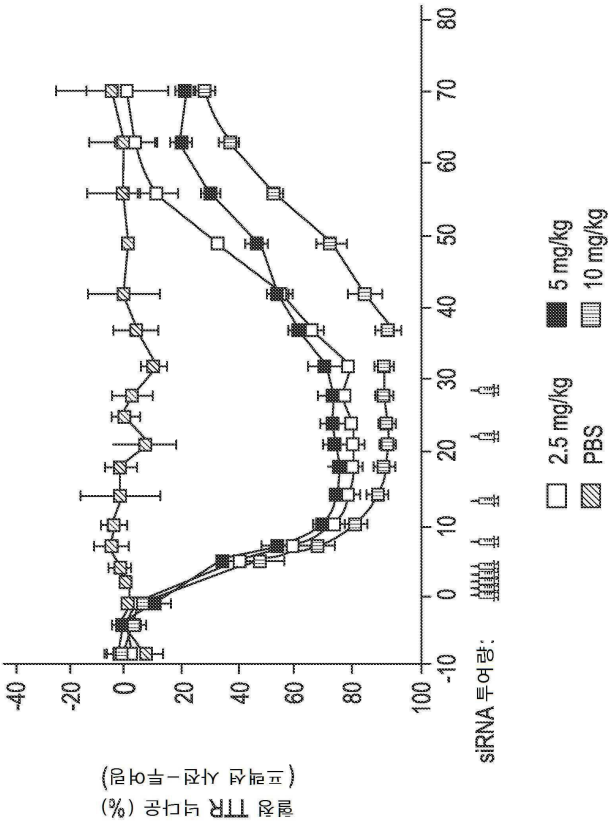
도면13


5X 5mpk
연구일 :
PD Draw Day:
0 1 2 3 4 5 7 9 11 14 18 22 26 32 39 46 53
25mpk
연구일 :
PD Draw Day:
0 1 3 5 7 10 14 18 22 28 35 42 49

도면14


5X 5mg/kg
정상화 혈청 TTR
(프랙션 사전-투여량)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-20
-10
0
10
20
30
40
50
60
연구일
5x5 mk 45163
5x5 mpk 51544
5x5 mpk 51545
5x5 mpk 51546
5x5 mpk 51547
25mg/kg
정상화 혈청 TTR
(프랙션 사전-투여량)
연구일
25mpk 45163
25mpk 51544
25mpk 51545
25mpk 51546
25mpk 51547

도면15



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.

<120> RNAi AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING TRANSTHYRETIN (TTR) ASSOCIATED DISEASES

<130> 121301-00120

<150> US 61/561,710

<151> 2011-11-18

<150> US 61/615,618

<151> 2012-03-26

<150> US 61/680,098

<151> 2012-08-06

<160> 2217

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 614

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

cagaagtcca ctcattcttg gcaggatggc ttctcatcgt ctgctcctcc tctgccttgc 60

tggactggta tttgtgtctg aggctggccc tacgggcacc ggtgaatcca agtgtcctct 120

gatggtcaaa gttctagatg ctgtccgagg cagtcctgcc atcaatgtgg ccgtgcatgt 180

gttcagaaag gctgctgatg acacctggga gccatttgcc tctgggaaaa ccagtgagtc 240

tggagagctg catgggctca caactgagga ggaatttgta gaagggatat acaaagtgga 300

aatagacacc aaatcttact ggaaggcact tggcatctcc ccattccatg agcatgcaga 360

ggtggtattc acagccaacg actccggccc ccgccgctac accattgccg ccctgctgag 420

cccctactcc tattccacca cggctgtcgt caccaatccc aaggaatgag ggacttctcc 480

tccagtggac ctgaaggacg agggatggga tttcatgtaa ccaagagtat tccattttta 540

ctaaagcagt gttttcacct catatgctat gttagaagtc caggcagaga caataaaaca 600

ttcctgtgaa aggc 614

<210> 2

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 3

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Exemplary
hydrophobic membrane translocation peptide

<400> 4

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Unknown

<220

><223> Description of Unknown: RFGF
analogue peptide

<400> 5

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 6

<211> 13

<212> PRT

<213> Human immunodeficiency virus

<400> 6

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> Drosophila sp.

<400> 7

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 8

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 9

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 10

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 11

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 12

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 12

guaaccaaga guauuccaut t 21

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 13

auggaauacu cuugguuact t 21

<210> 14

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 14

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 15

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 15

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 16

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 17

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 18

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 19

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 20

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 21

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 22

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

auguaaccca gaguauucca u 21

<210> 23

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 24

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 24

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 25

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 25

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 26

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 26

auguaaccaa gaguauacga u 21

<210> 27

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 27

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 28

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 29

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

auguaaccaa gaguauucca u 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> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 31

auguaaccaa gaguauacga u 21

<210> 32

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 33

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 33

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 34

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 35

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

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

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 39

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 40

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
<400> 40
tgggatuuca ugtaaccaag a 21
<210> 41
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 41
auguaaccaa gaguauucca u 21
<210> 42
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 42
ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 43
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 43
ugggauuuca uguaaccaag a 21
<210> 44
<211> 21
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 45

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 46

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 46

atguaaccaa gagtautcca t 21

<210> 47

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 47

atgtaaccaa gagtatucca u 21

<210> 48

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 49

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 50

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 51

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 52

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 52

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 53

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 54

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 54

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 55

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 55

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 56

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 57

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 58

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 59

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 60

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 61

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 61

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 62

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 62

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 63

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 63

auguaaccaa gaggauucca u 21

<210> 64

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 64

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 65

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 65

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 66

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 66

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 67

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 67

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 68

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 68

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 69

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 69

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 70

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 70

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 71

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 71

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 72

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 72

auguaaccaa gagtauucca u 21

<210> 73

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 73

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 74

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 75

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 76

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 77

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 77

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 78

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 78

atguaaccaa gagtatucca t 21

<210> 79

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 79

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 80

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 80

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 81

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 81

atguaaccca gagtauucca u 21

<210> 82

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 82

auguaaccaa gagtauucca u 21

<210> 83

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 83

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 84

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 84

auguaaccaa gaguatucca u 21

<210> 85

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 85

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 86

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 86

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 87

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

auguaaccca gaguauucca u 21

<210> 88

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 89

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 90

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 91

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 91

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 92

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 93

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 94

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 94

auguaaccaa gaguattcca u 21

<210> 95

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 95

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 96

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 96

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 97

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 97

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 98

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 98

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 99

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 99

auguaaccaa gaguauucca t 21

<210> 100

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 100

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 101

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 102

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 103

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 105

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 106

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 106

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 107

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 108

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 109

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 109

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 110

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 111

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 112

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 113

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 113

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 114

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 114

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 115

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 115

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 116

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 116

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 117

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 117

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 118

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 119

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 120

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 121

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 122

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 122

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 123

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 123

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 124

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 124

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 125

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 125

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 126

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 126

auguaaccaa gagtatucca u 21

<210> 127

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 128

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 129

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 130

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 130

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 131

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 131

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 132

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 132

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 133

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 133

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 134

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 135

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 136

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 138

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 139

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 139

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 140

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 140

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 141

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 141

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 142

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 142

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 143

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 143

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 144

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 144

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 145

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 145

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 146

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 146

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 147

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 147

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 148

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 148

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 149

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 149

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 150

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 151

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 152

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 152

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 153

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 153

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 154

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 154

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 155

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 156

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 157

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 159

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 160

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 161

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 161

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 162

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 162

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 163

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 163

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 164

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 164

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 165

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 165

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 166

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 167

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 168

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 169

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 170

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 171

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 172

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 173

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 174

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 175

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 176

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 177

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 178

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 179

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 179

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 180

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 180

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 181

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 181

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 182

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 182

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 183

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 183

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 184

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 184

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 185

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 186

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 186

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 187

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 188

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 190

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 191

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 192

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 193

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 194

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 195

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 196

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 197

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 198

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 198

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 199

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 199

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 200

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 200

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 201

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 201

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 202

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 203

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 203

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 204

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 205

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 206

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 207

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 208

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 208

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 209

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 210

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 210

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 211

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 211

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 212

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 212

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 213

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 213

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 215

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 216

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 218

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 219

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 220

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 220

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 221

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 221

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 222

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 222

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 223

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 223

auguaaccaa gagtattcca u 21

<210> 224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 224

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 225

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 227

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 230

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 231

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 231

auguaaccaa gaguautcca u 21

<210> 232

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 232

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 233

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 233

auguaaccaa gaguattcca u 21

<210> 234

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 234

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 235

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 236

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 237

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 238

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 238

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 241

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 241

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 242

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 242

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 243

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 243

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 244

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 244

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 245

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 246

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 247

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 248

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 248

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 249

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 249

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 250

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 250

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 251

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 251

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 252

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 252

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 253

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 253

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 254

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 254

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 255

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 255

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 256

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 256

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 257

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 257

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 258

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 258

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 259

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 259

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 260

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 261

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 262

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 262

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 263

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 263

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 264

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 264

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 265

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 265

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 266

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 266

aacaauguuc uugcucuaua a 21

<210> 267

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 268

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 269

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 270

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 270

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 271

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 271

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 272

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 272

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 273

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 273

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 274

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 274

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 275

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 275

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 276

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 276

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 277

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 277

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 278

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 278

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 279

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 280

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 281

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 281

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 282

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 283

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 284

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 285

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 285

aacaauguuc uugcucuaua a 21

<210> 286

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 286

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 287

<211>
21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 287

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 288

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 288

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 289

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 289

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 290

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 290

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 291

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 291

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 292

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 292

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 293

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 293

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 294

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 295

<211>
21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 296

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 296

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 297

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 297

caguguucuu gcucuauaat t 21

<210> 298

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 298

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 299

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 299

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 300

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 300

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 301

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 302

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 302

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 303

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 303

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 304

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 304

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 305

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 305

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 306

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 307

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 307

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 308

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 309

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 310

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 311

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 311

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 312

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 312

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 313

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 313

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 314

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 314

aacagtguuc tugctcuata a 21

<210> 315

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 315

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 316

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 316

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 317

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 317

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 318

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 318

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 319

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 319

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 320

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 320

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 321

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 321

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 322

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 322

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 323

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 323

aacagugtuc ttgctcuata a 21

<210> 324

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 324

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 325

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<400> 325

aacaguguuc utgcucuaua a 21

<210> 326

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 326

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 327

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 327

aacaguguuc utgcucuaua a 21

<210> 328

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 328

aacaauguuc utgcucuaua a 21

<210> 329

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 329

aacaauguuc uugcucuata a 21

<210> 330

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 330

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 331

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 331

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 332

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 333

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 333

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 334

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 334

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 335

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 335

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 336

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 336

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 337

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 337

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 338

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 338

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 339

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 339

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 340

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 340

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 341

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 342

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 342

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 343

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 344

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 344

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 345

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 345

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 346

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 346

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 347

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 347

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 348

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 348

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 349

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 349

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 350

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 350

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 351

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 351

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 352

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 352

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 353

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 353

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 354

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 355

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 355

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 356

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 356

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 357

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 357

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 358

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 358

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 359

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 359

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 360

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 360

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 361

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 361

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 362

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 362

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 363

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 363

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 364

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 364

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 365

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 365

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 366

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 366

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 367

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 367

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 368

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 368

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 369

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 369

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 370

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 370

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 371

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 371

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 372

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 372

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 373

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 374

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 374

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 375

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 375

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 376

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 376

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 377

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 377

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 378

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 378

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 379

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 379

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 380

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 380

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 381

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 381

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 382

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 382

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 383

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 383

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 384

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 384

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 385

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 385

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 386

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 386

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 387

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 387

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 388

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 388

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 389

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 389

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 390

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 390

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 391

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 391

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 392

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 392

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 393

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 393

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 394

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 394

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 395

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 396

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 396

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 397

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 398

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 398

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 399

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 399

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 400

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 400

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 401

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 401

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 402

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 402

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 403

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 403

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 404

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 404

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 405

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 405

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 406

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 406

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 407

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 407

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 408

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 408

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 409

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 409

aacaguguuc tugctctata a 21

<210> 410

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 410

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 411

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 411

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 412

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 412

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 413

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 413

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 414

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 414

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 415

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 415

aacaauguuc uugcactaua a 21

<210> 416

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 416

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 417

aacagugutc uugcuctaua a 21

<210> 418

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 418

aacaauguuc uugcactaua a 21

<210> 419

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 419

aacaauguuc uugcacuaua a 21

<210> 420

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 420

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 421

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 421

aacaauguuc uugcacuata a 21

<210> 422

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 422

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 423

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 423

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 424

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 424

aacaauguuc uugcacuata a 21

<210> 425

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 425

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 426

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 426

aacaauguuc uugcactata a 21

<210> 427

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 427

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 428

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 428

aacaauguuc uugcactata a 21

<210> 429

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 429

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 430

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 430

aacagugtuc utgcucuaua a 21

<210> 431

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 431

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 432

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 432

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 433

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 433

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 434

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 434

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 435

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 435

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 436

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 436

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 437

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 437

aacaguguuc uugcucuaua a 21

<210> 438

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 438

gacuucuccu ccaguggacc u 21

<210> 439

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 439

gacuucuccu ccaguggacc u 21

<210> 440

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 440

acuucuccuc caguggaccu g 21

<210> 441

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 441

acuucuccuc caguggaccu g 21

<210> 442

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 442

cuucuccucc aguggaccug a 21

<210> 443

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 443

cuucuccucc aguggaccug a 21

<210> 444

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 444

uucuccucca guggaccuga a 21

<210> 445

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 445

uucuccucca guggaccuga a 21

<210> 446

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 446

ucuccuccag uggaccugaa g 21

<210> 447

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 447

ucuccuccag uggaccugaa g 21

<210> 448

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 448

cuccuccagu ggaccugaag g 21

<210> 449

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 449

cuccuccagu ggaccugaag g 21

<210> 450

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 450

uccuccagug gaccugaagg a 21

<210> 451

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 451

uccuccagug gaccugaagg a 21

<210> 452

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 452

ccuccagugg accugaagga c 21

<210> 453

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 453

ccuccagugg accugaagga c 21

<210> 454

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 454

cuccagugga ccugaaggac g 21

<210> 455

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 455

cuccagugga ccugaaggac g 21

<210> 456

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 456

uccaguggac cugaaggacg a 21

<210> 457

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 457

uccaguggac cugaaggacg a 21

<210> 458

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 458

ccaguggacc ugaaggacga g 21

<210> 459

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 459

ccaguggacc ugaaggacga g 21

<210> 460

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 460

caguggaccu gaaggacgag g 21

<210> 461

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 461

caguggaccu gaaggacgag g 21

<210> 462

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 462

aguggaccug aaggacgagg g 21

<210> 463

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 463

aguggaccug aaggacgagg g 21

<210> 464

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 464

guggaccuga aggacgaggg a 21

<210> 465

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 465

guggaccuga aggacgaggg a 21

<210> 466

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 466

uggaccugaa ggacgaggga u 21

<210> 467

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 467

uggaccugaa ggacgaggga u 21

<210> 468

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 468

ggaccugaag gacgagggau g 21

<210> 469

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 469

ggaccugaag gacgagggau g 21

<210> 470

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 470

gaccugaagg acgagggaug g 21

<210> 471

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 471

gaccugaagg acgagggaug g 21

<210> 472

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 472

accugaagga cgagggaugg g 21

<210> 473

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 473

accugaagga cgagggaugg g 21

<210> 474

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 474

ccugaaggac gagggauggg a 21

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 475

ccugaaggac gagggauggg a 21

<210> 476

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 476

cugaaggacg agggauggga u 21

<210> 477

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 477

cugaaggacg agggauggga u 21

<210> 478

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 478

ugaaggacga gggaugggau u 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 479

ugaaggacga gggaugggau u 21

<210> 480

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 480

gaaggacgag ggaugggauu u 21

<210> 481

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 481

gaaggacgag ggaugggauu u 21

<210> 482

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 482

aaggacgagg gaugggauuu c 21

<210> 483

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 483

aaggacgagg gaugggauuu c 21

<210> 484

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 484

aggacgaggg augggauuuc a 21

<210> 485

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 485

aggacgaggg augggauuuc a 21

<210> 486

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 486

ggacgaggga ugggauuuca u 21

<210> 487

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 487

ggacgaggga ugggauuuca u 21

<210> 488

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 488

gacgagggau gggauuucau g 21

<210> 489

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 489

gacgagggau gggauuucau g 21

<210> 490

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 490

acgagggaug ggauuucaug u 21

<210> 491

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 491

acgagggaug ggauuucaug u 21

<210> 492

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 492

cgagggaugg gauuucaugu a 21

<210> 493

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 493

cgagggaugg gauuucaugu a 21

<210> 494

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 494

gagggauggg auuucaugua a 21

<210> 495

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 495

gagggauggg auuucaugua a 21

<210> 496

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 496

agggauggga uuucauguaa c 21

<210> 497

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 497

agggauggga uuucauguaa c 21

<210> 498

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 498

gggaugggau uucauguaac c 21

<210> 499

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 499

gggaugggau uucauguaac c 21

<210> 500

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 500

ggaugggauu ucauguaacc a 21

<210> 501

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 501

ggaugggauu ucauguaacc a 21

<210> 502

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 502

gaugggauuu cauguaacca a 21

<210> 503

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 503

gaugggauuu cauguaacca a 21

<210> 504

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 504

augggauuuc auguaaccaa g 21

<210> 505

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 505

augggauuuc auguaaccaa g 21

<210> 506

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 506

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 507

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 507

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 508

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 508

gggauuucau guaaccaaga g 21

<210> 509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 509

gggauuucau guaaccaaga g 21

<210> 510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 510

ggauuucaug uaaccaagag u 21

<210> 511

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 511

ggauuucaug uaaccaagag u 21

<210> 512

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 512

gauuucaugu aaccaagagu a 21

<210> 513

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 513

gauuucaugu aaccaagagu a 21

<210> 514

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 514

auuucaugua accaagagua u 21

<210> 515

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 515

auuucaugua accaagagua u 21

<210> 516

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 516

uuucauguaa ccaagaguau u 21

<210> 517

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 517

uuucauguaa ccaagaguau u 21

<210> 518

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 518

uucauguaac caagaguauu c 21

<210> 519

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 519

uucauguaac caagaguauu c 21

<210> 520

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 520

ucauguaacc aagaguauuc c 21

<210> 521

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 521

ucauguaacc aagaguauuc c 21

<210> 522

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 522

cauguaacca agaguauucc a 21

<210> 523

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 523

cauguaacca agaguauucc a 21

<210> 524

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 524

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 525

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 525

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 526

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 526

uguaaccaag aguauuccau u 21

<210> 527

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 527

uguaaccaag aguauuccau u 21

<210> 528

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 528

guaaccaaga guauuccauu u 21

<210> 529

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 529

guaaccaaga guauuccauu u 21

<210> 530

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 530

uaaccaagag uauuccauuu u 21

<210> 531

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 531

uaaccaagag uauuccauuu u 21

<210> 532

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 532

aaccaagagu auuccauuuu u 21

<210> 533

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 533

aaccaagagu auuccauuuu u 21

<210> 534

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 534

accaagagua uuccauuuuu a 21

<210> 535

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 535

accaagagua uuccauuuuu a 21

<210> 536

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 536

ccaagaguau uccauuuuua c 21

<210> 537

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 537

ccaagaguau uccauuuuua c 21

<210> 538

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 538

caagaguauu ccauuuuuac u 21

<210> 539

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 539

caagaguauu ccauuuuuac u 21

<210> 540

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 540

aagaguauuc cauuuuuacu a 21

<210> 541

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 541

aagaguauuc cauuuuuacu a 21

<210> 542

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 542

agaguauucc auuuuuacua a 21

<210> 543

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 543

agaguauucc auuuuuacua a 21

<210> 544

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 544

gaguauucca uuuuuacuaa a 21

<210> 545

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 545

gaguauucca uuuuuacuaa a 21

<210> 546

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 546

aguauuccau uuuuacuaaa g 21

<210> 547

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 547

aguauuccau uuuuacuaaa g 21

<210> 548

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 548

guauuccauu uuuacuaaag c 21

<210> 549

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 549

guauuccauu uuuacuaaag c 21

<210> 550

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 550

uauuccauuu uuacuaaagc a 21

<210> 551

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 551

uauuccauuu uuacuaaagc a 21

<210> 552

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 552

auuccauuuu uacuaaagca g 21

<210> 553

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 553

auuccauuuu uacuaaagca g 21

<210> 554

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 554

uuccauuuuu acuaaagcag u 21

<210> 555

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 555

uuccauuuuu acuaaagcag u 21

<210> 556

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 556

uccauuuuua cuaaagcagu g 21

<210> 557

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 557

uccauuuuua cuaaagcagu g 21

<210> 558

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 558

ccauuuuuac uaaagcagug u 21

<210> 559

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 559

ccauuuuuac uaaagcagug u 21

<210> 560

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 560

cauuuuuacu aaagcagugu u 21

<210> 561

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 561

cauuuuuacu aaagcagugu u 21

<210> 562

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 562

auuuuuacua aagcaguguu u 21

<210> 563

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 563

auuuuuacua aagcaguguu u 21

<210> 564

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 564

uuuuuacuaa agcaguguuu u 21

<210> 565

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 565

uuuuuacuaa agcaguguuu u 21

<210> 566

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 566

uuuuacuaaa gcaguguuuu c 21

<210> 567

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 567

uuuuacuaaa gcaguguuuu c 21

<210> 568

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 568

uuuacuaaag caguguuuuc a 21

<210> 569

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 569

uuuacuaaag caguguuuuc a 21

<210> 570

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 570

uuacuaaagc aguguuuuca c 21

<210> 571

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 571

uuacuaaagc aguguuuuca c 21

<210> 572

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 572

uacuaaagca guguuuucac c 21

<210> 573

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 573

uacuaaagca guguuuucac c 21

<210> 574

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 574

acuaaagcag uguuuucacc u 21

<210> 575

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 575

acuaaagcag uguuuucacc u 21

<210> 576

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 576

cuaaagcagu guuuucaccu c 21

<210> 577

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 577

cuaaagcagu guuuucaccu c 21

<210> 578

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 578

uaaagcagug uuuucaccuc a 21

<210> 579

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 579

uaaagcagug uuuucaccuc a 21

<210> 580

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 580

aaagcagugu uuucaccuca u 21

<210> 581

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 581

aaagcagugu uuucaccuca u 21

<210> 582

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 582

aagcaguguu uucaccucau a 21

<210> 583

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 583

aagcaguguu uucaccucau a 21

<210> 584

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 584

agcaguguuu ucaccucaua u 21

<210> 585

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 585

agcaguguuu ucaccucaua u 21

<210> 586

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 586

gcaguguuuu caccucauau g 21

<210> 587

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 587

gcaguguuuu caccucauau g 21

<210> 588

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 588

caguguuuuc accucauaug c 21

<210> 589

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 589

caguguuuuc accucauaug c 21

<210> 590

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 590

aguguuuuca ccucauaugc u 21

<210> 591

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 591

aguguuuuca ccucauaugc u 21

<210> 592

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 592

guguuuucac cucauaugcu a 21

<210> 593

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 593

guguuuucac cucauaugcu a 21

<210> 594

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 594

uguuuucacc ucauaugcua u 21

<210> 595

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 595

uguuuucacc ucauaugcua u 21

<210> 596

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 596

guuuucaccu cauaugcuau g 21

<210> 597

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 597

guuuucaccu cauaugcuau g 21

<210> 598

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 598

uuuucaccuc auaugcuaug u 21

<210> 599

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 599

uuuucaccuc auaugcuaug u 21

<210> 600

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 600

uuucaccuca uaugcuaugu u 21

<210> 601

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 601

uuucaccuca uaugcuaugu u 21

<210> 602

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 602

uucaccucau augcuauguu a 21

<210> 603

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 603

uucaccucau augcuauguu a 21

<210> 604

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 604

ucaccucaua ugcuauguua g 21

<210> 605

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 605

ucaccucaua ugcuauguua g 21

<210> 606

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 606

caccucauau gcuauguuag a 21

<210> 607

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 607

caccucauau gcuauguuag a 21

<210> 608

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 608

accucauaug cuauguuaga a 21

<210> 609

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 609

accucauaug cuauguuaga a 21

<210> 610

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 610

ccucauaugc uauguuagaa g 21

<210> 611

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 611

ccucauaugc uauguuagaa g 21

<210> 612

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 612

cucauaugcu auguuagaag u 21

<210> 613

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 613

cucauaugcu auguuagaag u 21

<210> 614

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 614

ucauaugcua uguuagaagu c 21

<210> 615

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 615

ucauaugcua uguuagaagu c 21

<210> 616

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 616

cauaugcuau guuagaaguc c 21

<210> 617

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 617

cauaugcuau guuagaaguc c 21

<210> 618

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 618

auaugcuaug uuagaagucc a 21

<210> 619

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 619

auaugcuaug uuagaagucc a 21

<210> 620

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 620

uaugcuaugu uagaagucca g 21

<210> 621

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 621

uaugcuaugu uagaagucca g 21

<210> 622

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 622

augcuauguu agaaguccag g 21

<210> 623

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 623

augcuauguu agaaguccag g 21

<210> 624

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 624

ugcuauguua gaaguccagg c 21

<210> 625

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 625

ugcuauguua gaaguccagg c 21

<210> 626

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 626

gcuauguuag aaguccaggc a 21

<210> 627

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 627

gcuauguuag aaguccaggc a 21

<210> 628

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 628

cuauguuaga aguccaggca g 21

<210> 629

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 629

cuauguuaga aguccaggca g 21

<210> 630

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 630

uauguuagaa guccaggcag a 21

<210> 631

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 631

uauguuagaa guccaggcag a 21

<210> 632

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 632

auguuagaag uccaggcaga g 21

<210> 633

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 633

auguuagaag uccaggcaga g 21

<210> 634

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 634

uguuagaagu ccaggcagag a 21

<210> 635

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 635

uguuagaagu ccaggcagag a 21

<210> 636

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 636

guuagaaguc caggcagaga c 21

<210> 637

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 637

guuagaaguc caggcagaga c 21

<210> 638

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 638

uuagaagucc aggcagagac a 21

<210> 639

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 639

uuagaagucc aggcagagac a 21

<210> 640

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 640

uagaagucca ggcagagaca a 21

<210> 641

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 641

uagaagucca ggcagagaca a 21

<210> 642

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 642

agaaguccag gcagagacaa u 21

<210> 643

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 643

agaaguccag gcagagacaa u 21

<210> 644

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 644

gaaguccagg cagagacaau a 21

<210> 645

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 645

gaaguccagg cagagacaau a 21

<210> 646

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 646

aaguccaggc agagacaaua a 21

<210> 647

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 647

aaguccaggc agagacaaua a 21

<210> 648

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 648

aguccaggca gagacaauaa a 21

<210> 649

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 649

aguccaggca gagacaauaa a 21

<210> 650

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 650

guccaggcag agacaauaaa a 21

<210> 651

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 651

guccaggcag agacaauaaa a 21

<210> 652

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 652

uccaggcaga gacaauaaaa c 21

<210> 653

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 653

uccaggcaga gacaauaaaa c 21

<210> 654

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 654

ccaggcagag acaauaaaac a 21

<210> 655

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 655

ccaggcagag acaauaaaac a 21

<210> 656

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 656

caggcagaga caauaaaaca u 21

<210> 657

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 657

caggcagaga caauaaaaca u 21

<210> 658

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 658

aggcagagac aauaaaacau u 21

<210> 659

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 659

aggcagagac aauaaaacau u 21

<210> 660

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 660

ggcagagaca auaaaacauu c 21

<210> 661

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 661

ggcagagaca auaaaacauu c 21

<210> 662

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 662

gcagagacaa uaaaacauuc c 21

<210> 663

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 663

gcagagacaa uaaaacauuc c 21

<210> 664

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 664

cagagacaau aaaacauucc u 21

<210> 665

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 665

cagagacaau aaaacauucc u 21

<210> 666

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 666

agagacaaua aaacauuccu g 21

<210> 667

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 667

agagacaaua aaacauuccu g 21

<210> 668

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 668

gagacaauaa aacauuccug u 21

<210> 669

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 669

gagacaauaa aacauuccug u 21

<210> 670

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 670

agacaauaaa acauuccugu g 21

<210> 671

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 671

agacaauaaa acauuccugu g 21

<210> 672

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 672

gacaauaaaa cauuccugug a 21

<210> 673

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 673

gacaauaaaa cauuccugug a 21

<210> 674

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 674

acaauaaaac auuccuguga a 21

<210> 675

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 675

acaauaaaac auuccuguga a 21

<210> 676

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 676

caauaaaaca uuccugugaa a 21

<210> 677

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 677

caauaaaaca uuccugugaa a 21

<210> 678

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 678

aauaaaacau uccugugaaa g 21

<210> 679

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 679

aauaaaacau uccugugaaa g 21

<210> 680

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 680

auaaaacauu ccugugaaag g 21

<210> 681

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 681

auaaaacauu ccugugaaag g 21

<210> 682

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 682

uaaaacauuc cugugaaagg c 21

<210> 683

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 683

uaaaacauuc cugugaaagg c 21

<210> 684

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 684

aaaacauucc ugugaaaggc a 21

<210> 685

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 685

aaaacauucc ugugaaaggc a 21

<210> 686

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 686

aaacauuccu gugaaaggca c 21

<210> 687

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 687

aaacauuccu gugaaaggca c 21

<210> 688

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 688

aacauuccug ugaaaggcac u 21

<210> 689

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 689

aacauuccug ugaaaggcac u 21

<210> 690

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 690

acauuccugu gaaaggcacu u 21

<210> 691

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 691

acauuccugu gaaaggcacu u 21

<210> 692

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 692

cauuccugug aaaggcacuu u 21

<210> 693

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 693

cauuccugug aaaggcacuu u 21

<210> 694

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 694

auuccuguga aaggcacuuu u 21

<210> 695

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 695

auuccuguga aaggcacuuu u 21

<210> 696

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 696

uuccugugaa aggcacuuuu c 21

<210> 697

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 697

uuccugugaa aggcacuuuu c 21

<210> 698

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 698

uccugugaaa ggcacuuuuc a 21

<210> 699

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 699

uccugugaaa ggcacuuuuc a 21

<210> 700

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 700

ccugugaaag gcacuuuuca u 21

<210> 701

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 701

ccugugaaag gcacuuuuca u 21

<210> 702

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 702

cugugaaagg cacuuuucau u 21

<210> 703

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 703

cugugaaagg cacuuuucau u 21

<210> 704

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 704

ugugaaaggc acuuuucauu c 21

<210> 705

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 705

ugugaaaggc acuuuucauu c 21

<210> 706

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 706

gugaaaggca cuuuucauuc c 21

<210> 707

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 707

gugaaaggca cuuuucauuc c 21

<210> 708

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 708

ugaaaggcac uuuucauucc a 21

<210> 709

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 709

ugaaaggcac uuuucauucc a 21

<210> 710

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 710

gaaaggcacu uuucauucca c 21

<210> 711

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 711

gaaaggcacu uuucauucca c 21

<210> 712

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 712

aaaggcacuu uucauuccac u 21

<210> 713

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 713

aaaggcacuu uucauuccac u 21

<210> 714

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 714

aaggcacuuu ucauuccacu u 21

<210> 715

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 715

aaggcacuuu ucauuccacu u 21

<210> 716

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 716

aggcacuuuu cauuccacuu u 21

<210> 717

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 717

aggcacuuuu cauuccacuu u 21

<210> 718

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 718

ggcacuuuuc auuccacuuu a 21

<210> 719

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 719

ggcacuuuuc auuccacuuu a 21

<210> 720

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 720

gcacuuuuca uuccacuuua a 21

<210> 721

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 721

gcacuuuuca uuccacuuua a 21

<210> 722

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 722

cacuuuucau uccacuuuaa c 21

<210> 723

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 723

cacuuuucau uccacuuuaa c 21

<210> 724

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 724

acuuuucauu ccacuuuaac u 21

<210> 725

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 725

acuuuucauu ccacuuuaac u 21

<210> 726

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 726

cuuuucauuc cacuuuaacu u 21

<210> 727

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 727

cuuuucauuc cacuuuaacu u 21

<210> 728

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 728

uuuucauucc acuuuaacuu g 21

<210> 729

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 729

uuuucauucc acuuuaacuu g 21

<210> 730

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 730

uuucauucca cuuuaacuug a 21

<210> 731

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 731

uuucauucca cuuuaacuug a 21

<210> 732

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 732

uucauuccac uuuaacuuga u 21

<210> 733

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 733

uucauuccac uuuaacuuga u 21

<210> 734

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 734

ucauuccacu uuaacuugau u 21

<210> 735

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 735

ucauuccacu uuaacuugau u 21

<210> 736

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 736

cauuccacuu uaacuugauu u 21

<210> 737

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 737

cauuccacuu uaacuugauu u 21

<210> 738

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 738

auuccacuuu aacuugauuu u 21

<210> 739

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 739

auuccacuuu aacuugauuu u 21

<210> 740

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 740

uuccacuuua acuugauuuu u 21

<210> 741

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 741

uuccacuuua acuugauuuu u 21

<210> 742

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 742

uccacuuuaa cuugauuuuu u 21

<210> 743

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 743

uccacuuuaa cuugauuuuu u 21

<210> 744

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 744

ccacuuuaac uugauuuuuu a 21

<210> 745

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 745

ccacuuuaac uugauuuuuu a 21

<210> 746

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 746

cacuuuaacu ugauuuuuua a 21

<210> 747

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 747

cacuuuaacu ugauuuuuua a 21

<210> 748

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 748

acuuuaacuu gauuuuuuaa a 21

<210> 749

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 749

acuuuaacuu gauuuuuuaa a 21

<210> 750

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 750

cuuuaacuug auuuuuuaaa u 21

<210> 751

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 751

cuuuaacuug auuuuuuaaa u 21

<210> 752

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 752

uuuaacuuga uuuuuuaaau u 21

<210> 753

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 753

uuuaacuuga uuuuuuaaau u 21

<210> 754

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 754

uuaacuugau uuuuuaaauu c 21

<210> 755

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 755

uuaacuugau uuuuuaaauu c 21

<210> 756

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 756

uaacuugauu uuuuaaauuc c 21

<210> 757

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 757

uaacuugauu uuuuaaauuc c 21

<210> 758

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 758

aacuugauuu uuuaaauucc c 21

<210> 759

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 759

aacuugauuu uuuaaauucc c 21

<210> 760

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 760

acuugauuuu uuaaauuccc u 21

<210> 761

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 761

acuugauuuu uuaaauuccc u 21

<210> 762

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 762

cuugauuuuu uaaauucccu u 21

<210> 763

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 763

cuugauuuuu uaaauucccu u 21

<210> 764

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 764

uugauuuuuu aaauucccuu a 21

<210> 765

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 765

uugauuuuuu aaauucccuu a 21

<210> 766

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 766

ugauuuuuua aauucccuua u 21

<210> 767

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 767

ugauuuuuua aauucccuua u 21

<210> 768

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 768

gauuuuuuaa auucccuuau u 21

<210> 769

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 769

gauuuuuuaa auucccuuau u 21

<210> 770

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 770

auuuuuuaaa uucccuuauu g 21

<210> 771

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 771

auuuuuuaaa uucccuuauu g 21

<210> 772

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 772

uuuuuuaaau ucccuuauug u 21

<210> 773

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 773

uuuuuuaaau ucccuuauug u 21

<210> 774

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 774

uuuuuaaauu cccuuauugu c 21

<210> 775

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 775

uuuuuaaauu cccuuauugu c 21

<210> 776

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 776

uuuuaaauuc ccuuauuguc c 21

<210> 777

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 777

uuuuaaauuc ccuuauuguc c 21

<210> 778

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 778

uuuaaauucc cuuauugucc c 21

<210> 779

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 779

uuuaaauucc cuuauugucc c 21

<210> 780

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 780

uuaaauuccc uuauuguccc u 21

<210> 781

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 781

uuaaauuccc uuauuguccc u 21

<210> 782

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 782

uaaauucccu uauugucccu u 21

<210> 783

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 783

uaaauucccu uauugucccu u 21

<210> 784

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 784

aaauucccuu auugucccuu c 21

<210> 785

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 785

aaauucccuu auugucccuu c 21

<210> 786

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 786

aauucccuua uugucccuuc c 21

<210> 787

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 787

aauucccuua uugucccuuc c 21

<210> 788

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 788

auucccuuau ugucccuucc a 21

<210> 789

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 789

auucccuuau ugucccuucc a 21

<210> 790

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 790

uucccuuauu gucccuucca a 21

<210> 791

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 791

uucccuuauu gucccuucca a 21

<210> 792

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 792

ucccuuauug ucccuuccaa a 21

<210> 793

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 793

ucccuuauug ucccuuccaa a 21

<210> 794

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 794

cccuuauugu cccuuccaaa a 21

<210> 795

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 795

cccuuauugu cccuuccaaa a 21

<210> 796

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 796

ccuuauuguc ccuuccaaaa a 21

<210> 797

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 797

ccuuauuguc ccuuccaaaa a 21

<210> 798

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 798

cuuauugucc cuuccaaaaa a 21

<210> 799

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 799

cuuauugucc cuuccaaaaa a 21

<210> 800

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 800

uuauuguccc uuccaaaaaa a 21

<210> 801

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 801

uuauuguccc uuccaaaaaa a 21

<210> 802

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 802

uauugucccu uccaaaaaaa a 21

<210> 803

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 803

uauugucccu uccaaaaaaa a 21

<210> 804

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 804

auugucccuu ccaaaaaaaa g 21

<210> 805

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 805

auugucccuu ccaaaaaaaa g 21

<210> 806

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 806

uugucccuuc caaaaaaaag a 21

<210> 807

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 807

uugucccuuc caaaaaaaag a 21

<210> 808

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 808

ugucccuucc aaaaaaaaga g 21

<210> 809

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 809

ugucccuucc aaaaaaaaga g 21

<210> 810

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 810

gucccuucca aaaaaaagag a 21

<210> 811

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 811

gucccuucca aaaaaaagag a 21

<210> 812

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 812

ucccuuccaa aaaaaagaga a 21

<210> 813

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 813

ucccuuccaa aaaaaagaga a 21

<210> 814

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 814

cccuuccaaa aaaaagagaa u 21

<210> 815

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 815

cccuuccaaa aaaaagagaa u 21

<210> 816

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 816

ccuuccaaaa aaaagagaau c 21

<210> 817

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 817

ccuuccaaaa aaaagagaau c 21

<210> 818

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 818

cuuccaaaaa aaagagaauc a 21

<210> 819

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 819

cuuccaaaaa aaagagaauc a 21

<210> 820

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 820

uuccaaaaaa aagagaauca a 21

<210> 821

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 821

uuccaaaaaa aagagaauca a 21

<210> 822

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 822

uccaaaaaaa agagaaucaa a 21

<210> 823

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 823

uccaaaaaaa agagaaucaa a 21

<210> 824

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 824

ccaaaaaaaa gagaaucaaa a 21

<210> 825

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 825

ccaaaaaaaa gagaaucaaa a 21

<210> 826

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 826

caaaaaaaag agaaucaaaa u 21

<210> 827

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 827

caaaaaaaag agaaucaaaa u 21

<210> 828

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 828

aaaaaaaaga gaaucaaaau u 21

<210> 829

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 829

aaaaaaaaga gaaucaaaau u 21

<210> 830

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 830

aaaaaaagag aaucaaaauu u 21

<210> 831

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 831

aaaaaaagag aaucaaaauu u 21

<210> 832

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 832

aaaaaagaga aucaaaauuu u 21

<210> 833

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 833

aaaaaagaga aucaaaauuu u 21

<210> 834

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 834

aaaaagagaa ucaaaauuuu a 21

<210> 835

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 835

aaaaagagaa ucaaaauuuu a 21

<210> 836

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 836

aaaagagaau caaaauuuua c 21

<210> 837

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 837

aaaagagaau caaaauuuua c 21

<210> 838

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 838

aaagagaauc aaaauuuuac a 21

<210> 839

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 839

aaagagaauc aaaauuuuac a 21

<210> 840

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 840

aagagaauca aaauuuuaca a 21

<210> 841

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 841

aagagaauca aaauuuuaca a 21

<210> 842

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 842

agagaaucaa aauuuuacaa a 21

<210> 843

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 843

agagaaucaa aauuuuacaa a 21

<210> 844

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 844

gagaaucaaa auuuuacaaa g 21

<210> 845

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 845

gagaaucaaa auuuuacaaa g 21

<210> 846

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 846

agaaucaaaa uuuuacaaag a 21

<210> 847

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 847

agaaucaaaa uuuuacaaag a 21

<210> 848

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 848

gaaucaaaau uuuacaaaga a 21

<210> 849

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 849

gaaucaaaau uuuacaaaga a 21

<210> 850

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 850

aaucaaaauu uuacaaagaa u 21

<210> 851

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 851

aaucaaaauu uuacaaagaa u 21

<210> 852

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 852

aucaaaauuu uacaaagaau c 21

<210> 853

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 853

aucaaaauuu uacaaagaau c 21

<210> 854

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 854

ucaaaauuuu acaaagaauc a 21

<210> 855

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 855

ucaaaauuuu acaaagaauc a 21

<210> 856

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 856

caaaauuuua caaagaauca a 21

<210> 857

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 857

caaaauuuua caaagaauca a 21

<210> 858

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 858

aaaauuuuac aaagaaucaa a 21

<210> 859

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 859

aaaauuuuac aaagaaucaa a 21

<210> 860

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 860

aaauuuuaca aagaaucaaa g 21

<210> 861

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 861

aaauuuuaca aagaaucaaa g 21

<210> 862

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 862

aauuuuacaa agaaucaaag g 21

<210> 863

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 863

aauuuuacaa agaaucaaag g 21

<210> 864

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 864

auuuuacaaa gaaucaaagg a 21

<210> 865

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 865

auuuuacaaa gaaucaaagg a 21

<210> 866

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 866

uuuuacaaag aaucaaagga a 21

<210> 867

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 867

uuuuacaaag aaucaaagga a 21

<210> 868

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 868

uuuacaaaga aucaaaggaa u 21

<210> 869

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 869

uuuacaaaga aucaaaggaa u 21

<210> 870

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 870

uuacaaagaa ucaaaggaau u 21

<210> 871

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 871

uuacaaagaa ucaaaggaau u 21

<210> 872

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 872

uacaaagaau caaaggaauu c 21

<210> 873

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 873

uacaaagaau caaaggaauu c 21

<210> 874

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 874

acaaagaauc aaaggaauuc u 21

<210> 875

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 875

acaaagaauc aaaggaauuc u 21

<210> 876

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 876

caaagaauca aaggaauucu a 21

<210> 877

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 877

caaagaauca aaggaauucu a 21

<210> 878

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 878

aaagaaucaa aggaauucua g 21

<210> 879

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 879

aaagaaucaa aggaauucua g 21

<210> 880

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 880

aagaaucaaa ggaauucuag a 21

<210> 881

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 881

aagaaucaaa ggaauucuag a 21

<210> 882

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 882

agaaucaaag gaauucuaga a 21

<210> 883

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 883

agaaucaaag gaauucuaga a 21

<210> 884

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 884

gaaucaaagg aauucuagaa a 21

<210> 885

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 885

gaaucaaagg aauucuagaa a 21

<210> 886

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 886

aaucaaagga auucuagaaa g 21

<210> 887

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 887

aaucaaagga auucuagaaa g 21

<210> 888

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 888

aucaaaggaa uucuagaaag u 21

<210> 889

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 889

aucaaaggaa uucuagaaag u 21

<210> 890

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 890

ucaaaggaau ucuagaaagu a 21

<210> 891

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 891

ucaaaggaau ucuagaaagu a 21

<210> 892

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 892

caaaggaauu cuagaaagua u 21

<210> 893

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 893

caaaggaauu cuagaaagua u 21

<210> 894

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 894

aaaggaauuc uagaaaguau c 21

<210> 895

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 895

aaaggaauuc uagaaaguau c 21

<210> 896

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 896

aaggaauucu agaaaguauc u 21

<210> 897

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 897

aaggaauucu agaaaguauc u 21

<210> 898

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 898

aggaauucua gaaaguaucu g 21

<210> 899

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 899

aggaauucua gaaaguaucu g 21

<210> 900

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 900

ggaauucuag aaaguaucug g 21

<210> 901

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 901

ggaauucuag aaaguaucug g 21

<210> 902

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 902

gaauucuaga aaguaucugg g 21

<210> 903

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 903

gaauucuaga aaguaucugg g 21

<210> 904

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 904

aauucuagaa aguaucuggg c 21

<210> 905

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 905

aauucuagaa aguaucuggg c 21

<210> 906

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 906

auucuagaaa guaucugggc a 21

<210> 907

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 907

auucuagaaa guaucugggc a 21

<210> 908

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 908

uucuagaaag uaucugggca g 21

<210> 909

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 909

uucuagaaag uaucugggca g 21

<210> 910

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 910

ucuagaaagu aucugggcag a 21

<210> 911

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 911

ucuagaaagu aucugggcag a 21

<210> 912

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 912

cuagaaagua ucugggcaga a 21

<210> 913

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 913

cuagaaagua ucugggcaga a 21

<210> 914

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 914

uagaaaguau cugggcagaa c 21

<210> 915

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 915

uagaaaguau cugggcagaa c 21

<210> 916

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 916

agaaaguauc ugggcagaac g 21

<210> 917

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 917

agaaaguauc ugggcagaac g 21

<210> 918

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 918

gaaaguaucu gggcagaacg c 21

<210> 919

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 919

gaaaguaucu gggcagaacg c 21

<210> 920

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 920

aaaguaucug ggcagaacgc u 21

<210> 921

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 921

aaaguaucug ggcagaacgc u 21

<210> 922

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 922

aaguaucugg gcagaacgcu a 21

<210> 923

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 923

aaguaucugg gcagaacgcu a 21

<210> 924

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 924

aguaucuggg cagaacgcua g 21

<210> 925

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 925

aguaucuggg cagaacgcua g 21

<210> 926

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 926

guaucugggc agaacgcuag g 21

<210> 927

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 927

guaucugggc agaacgcuag g 21

<210> 928

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 928

uaucugggca gaacgcuagg a 21

<210> 929

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 929

uaucugggca gaacgcuagg a 21

<210> 930

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 930

aucugggcag aacgcuagga g 21

<210> 931

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 931

aucugggcag aacgcuagga g 21

<210> 932

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 932

ucugggcaga acgcuaggag a 21

<210> 933

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 933

ucugggcaga acgcuaggag a 21

<210> 934

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 934

cugggcagaa cgcuaggaga g 21

<210> 935

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 935

cugggcagaa cgcuaggaga g 21

<210> 936

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 936

ugggcagaac gcuaggagag a 21

<210> 937

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 937

ugggcagaac gcuaggagag a 21

<210> 938

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 938

gggcagaacg cuaggagaga u 21

<210> 939

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 939

gggcagaacg cuaggagaga u 21

<210> 940

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 940

ggcagaacgc uaggagagau c 21

<210> 941

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 941

ggcagaacgc uaggagagau c 21

<210> 942

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 942

gcagaacgcu aggagagauc c 21

<210> 943

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 943

gcagaacgcu aggagagauc c 21

<210> 944

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 944

cagaacgcua ggagagaucc a 21

<210> 945

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 945

cagaacgcua ggagagaucc a 21

<210> 946

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 946

agaacgcuag gagagaucca a 21

<210> 947

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 947

agaacgcuag gagagaucca a 21

<210> 948

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 948

gaacgcuagg agagauccaa a 21

<210> 949

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 949

gaacgcuagg agagauccaa a 21

<210> 950

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 950

aacgcuagga gagauccaaa u 21

<210> 951

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 951

aacgcuagga gagauccaaa u 21

<210> 952

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 952

acgcuaggag agauccaaau u 21

<210> 953

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 953

acgcuaggag agauccaaau u 21

<210> 954

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 954

cgcuaggaga gauccaaauu u 21

<210> 955

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 955

cgcuaggaga gauccaaauu u 21

<210> 956

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 956

gcuaggagag auccaaauuu c 21

<210> 957

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 957

gcuaggagag auccaaauuu c 21

<210> 958

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 958

cuaggagaga uccaaauuuc c 21

<210> 959

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 959

cuaggagaga uccaaauuuc c 21

<210> 960

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 960

uaggagagau ccaaauuucc a 21

<210> 961

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 961

uaggagagau ccaaauuucc a 21

<210> 962

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 962

aggagagauc caaauuucca u 21

<210> 963

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 963

aggagagauc caaauuucca u 21

<210> 964

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 964

ggagagaucc aaauuuccau u 21

<210> 965

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 965

ggagagaucc aaauuuccau u 21

<210> 966

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 966

gagagaucca aauuuccauu g 21

<210> 967

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 967

gagagaucca aauuuccauu g 21

<210> 968

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 968

agagauccaa auuuccauug u 21

<210> 969

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 969

agagauccaa auuuccauug u 21

<210> 970

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 970

gagauccaaa uuuccauugu c 21

<210> 971

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 971

gagauccaaa uuuccauugu c 21

<210> 972

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 972

agauccaaau uuccauuguc u 21

<210> 973

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 973

agauccaaau uuccauuguc u 21

<210> 974

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 974

gauccaaauu uccauugucu u 21

<210> 975

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 975

gauccaaauu uccauugucu u 21

<210> 976

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 976

auccaaauuu ccauugucuu g 21

<210> 977

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 977

auccaaauuu ccauugucuu g 21

<210> 978

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 978

uccaaauuuc cauugucuug c 21

<210> 979

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 979

uccaaauuuc cauugucuug c 21

<210> 980

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 980

ccaaauuucc auugucuugc a 21

<210> 981

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 981

ccaaauuucc auugucuugc a 21

<210> 982

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 982

caaauuucca uugucuugca a 21

<210> 983

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 983

caaauuucca uugucuugca a 21

<210> 984

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 984

aaauuuccau ugucuugcaa g 21

<210> 985

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 985

aaauuuccau ugucuugcaa g 21

<210> 986

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 986

aauuuccauu gucuugcaag c 21

<210> 987

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 987

aauuuccauu gucuugcaag c 21

<210> 988

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 988

auuuccauug ucuugcaagc a 21

<210> 989

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 989

auuuccauug ucuugcaagc a 21

<210> 990

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 990

uuuccauugu cuugcaagca a 21

<210> 991

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 991

uuuccauugu cuugcaagca a 21

<210> 992

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 992

uuccauuguc uugcaagcaa a 21

<210> 993

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 993

uuccauuguc uugcaagcaa a 21

<210> 994

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 994

uccauugucu ugcaagcaaa g 21

<210> 995

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 995

uccauugucu ugcaagcaaa g 21

<210> 996

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 996

ccauugucuu gcaagcaaag c 21

<210> 997

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 997

ccauugucuu gcaagcaaag c 21

<210> 998

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 998

cauugucuug caagcaaagc a 21

<210> 999

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 999

cauugucuug caagcaaagc a 21

<210> 1000

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1000

auugucuugc aagcaaagca c 21

<210> 1001

<211> 21

<212> RNA

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1001

auugucuugc aagcaaagca c 21

<210> 1002

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1002

uugucuugca agcaaagcac g 21

<210> 1003

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1003

uugucuugca agcaaagcac g 21

<210> 1004

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1004

ugucuugcaa gcaaagcacg u 21

<210> 1005

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1005

ugucuugcaa gcaaagcacg u 21

<210> 1006

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1006

gucuugcaag caaagcacgu a 21

<210> 1007

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1007

gucuugcaag caaagcacgu a 21

<210> 1008

<211> 21

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1008

ucuugcaagc aaagcacgua u 21

<210> 1009

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1009

ucuugcaagc aaagcacgua u 21

<210> 1010

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1010

cuugcaagca aagcacguau u 21

<210> 1011

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1011

cuugcaagca aagcacguau u 21

<210> 1012

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1012

uugcaagcaa agcacguauu a 21

<210> 1013

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1013

uugcaagcaa agcacguauu a 21

<210> 1014

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1014

ugcaagcaaa gcacguauua a 21

<210> 1015

<211> 21

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1015

ugcaagcaaa gcacguauua a 21

<210> 1016

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1016

gcaagcaaag cacguauuaa a 21

<210> 1017

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1017

gcaagcaaag cacguauuaa a 21

<210> 1018

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1018

caagcaaagc acguauuaaa u 21

<210> 1019

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1019

caagcaaagc acguauuaaa u 21

<210> 1020

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1020

aagcaaagca cguauuaaau a 21

<210> 1021

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1021

aagcaaagca cguauuaaau a 21

<210> 1022

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1022

agcaaagcac guauuaaaua u 21

<210> 1023

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1023

agcaaagcac guauuaaaua u 21

<210> 1024

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1024

gcaaagcacg uauuaaauau g 21

<210> 1025

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1025

gcaaagcacg uauuaaauau g 21

<210> 1026

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1026

caaagcacgu auuaaauaug a 21

<210> 1027

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1027

caaagcacgu auuaaauaug a 21

<210> 1028

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1028

aaagcacgua uuaaauauga u 21

<210> 1029

<211> 21

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1029

aaagcacgua uuaaauauga u 21

<210> 1030

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1030

aagcacguau uaaauaugau c 21

<210> 1031

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1031

aagcacguau uaaauaugau c 21

<210> 1032

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1032

agcacguauu aaauaugauc u 21

<210> 1033

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1033

agcacguauu aaauaugauc u 21

<210> 1034

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1034

gcacguauua aauaugaucu g 21

<210> 1035

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1035

gcacguauua aauaugaucu g 21

<210> 1036

<211> 21

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1036

cacguauuaa auaugaucug c 21

<210> 1037

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1037

cacguauuaa auaugaucug c 21

<210> 1038

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1038

acguauuaaa uaugaucugc a 21

<210> 1039

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1039

acguauuaaa uaugaucugc a 21

<210> 1040

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1040

cguauuaaau augaucugca g 21

<210> 1041

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1041

cguauuaaau augaucugca g 21

<210> 1042

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1042

guauuaaaua ugaucugcag c 21

<210> 1043

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1043

guauuaaaua ugaucugcag c 21

<210> 1044

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1044

uauuaaauau gaucugcagc c 21

<210> 1045

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1045

uauuaaauau gaucugcagc c 21

<210> 1046

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1046

auuaaauaug aucugcagcc a 21

<210> 1047

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1047

auuaaauaug aucugcagcc a 21

<210> 1048

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1048

uuaaauauga ucugcagcca u 21

<210> 1049

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1049

uuaaauauga ucugcagcca u 21

<210> 1050

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1050

uaaauaugau cugcagccau u 21

<210> 1051

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1051

uaaauaugau cugcagccau u 21

<210> 1052

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1052

aaauaugauc ugcagccauu a 21

<210> 1053

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1053

aaauaugauc ugcagccauu a 21

<210> 1054

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1054

aauaugaucu gcagccauua a 21

<210> 1055

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1055

aauaugaucu gcagccauua a 21

<210> 1056

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1056

auaugaucug cagccauuaa a 21

<210> 1057

<211> 21

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1057

auaugaucug cagccauuaa a 21

<210> 1058

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1058

uaugaucugc agccauuaaa a 21

<210> 1059

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1059

uaugaucugc agccauuaaa a 21

<210> 1060

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1060

augaucugca gccauuaaaa a 21

<210> 1061

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1061

augaucugca gccauuaaaa a 21

<210> 1062

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1062

ugaucugcag ccauuaaaaa g 21

<210> 1063

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1063

ugaucugcag ccauuaaaaa g 21

<210> 1064

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1064

gaucugcagc cauuaaaaag a 21

<210> 1065

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1065

gaucugcagc cauuaaaaag a 21

<210> 1066

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1066

aucugcagcc auuaaaaaga c 21

<210> 1067

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1067

aucugcagcc auuaaaaaga c 21

<210> 1068

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1068

ucugcagcca uuaaaaagac a 21

<210> 1069

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1069

ucugcagcca uuaaaaagac a 21

<210> 1070

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1070

cugcagccau uaaaaagaca c 21

<210> 1071

<211> 21

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1071

cugcagccau uaaaaagaca c 21

<210> 1072

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1072

ugcagccauu aaaaagacac a 21

<210> 1073

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1073

ugcagccauu aaaaagacac a 21

<210> 1074

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1074

gcagccauua aaaagacaca u 21

<210> 1075

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1075

gcagccauua aaaagacaca u 21

<210> 1076

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1076

cagccauuaa aaagacacau u 21

<210> 1077

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1077

cagccauuaa aaagacacau u 21

<210> 1078

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1078

agccauuaaa aagacacauu c 21

<210> 1079

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1079

agccauuaaa aagacacauu c 21

<210> 1080

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1080

gccauuaaaa agacacauuc u 21

<210> 1081

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1081

gccauuaaaa agacacauuc u 21

<210> 1082

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1082

ccauuaaaaa gacacauucu g 21

<210> 1083

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1083

ccauuaaaaa gacacauucu g 21

<210> 1084

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1084

cauuaaaaag acacauucug u 21

<210> 1085

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1085

cauuaaaaag acacauucug u 21

<210> 1086

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1086

auuaaaaaga cacauucugu a 21

<210> 1087

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1087

auuaaaaaga cacauucugu a 21

<210> 1088

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1088

uuaaaaagac acauucugua a 21

<210> 1089

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1089

uuaaaaagac acauucugua a 21

<210> 1090

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1090

uaaaaagaca cauucuguaa a 21

<210> 1091

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1091

uaaaaagaca cauucuguaa a 21

<210> 1092

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1092

aaaaagacac auucuguaaa a 21

<210> 1093

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1093

aaaaagacac auucuguaaa a 21

<210> 1094

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1094

aaaagacaca uucuguaaaa a 21

<210> 1095

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1095

aaaagacaca uucuguaaaa a 21

<210> 1096

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1096

aaagacacau ucuguaaaaa a 21

<210> 1097

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1097

aaagacacau ucuguaaaaa a 21

<210> 1098

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1098

aagacacauu cuguaaaaaa a 21

<210> 1099

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1099

aagacacauu cuguaaaaaa a 21

<210> 1100

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1100

agacacauuc uguaaaaaaa a 21

<210> 1101

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1101

agacacauuc uguaaaaaaa a 21

<210> 1102

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1102

gacacauucu guaaaaaaaa a 21

<210> 1103

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1103

gacacauucu guaaaaaaaa a 21

<210> 1104

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1104

acacauucug uaaaaaaaaa a 21

<210> 1105

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1105

acacauucug uaaaaaaaaa a 21

<210> 1106

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1106

cacauucugu aaaaaaaaaa a 21

<210> 1107

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1107

cacauucugu aaaaaaaaaa a 21

<210> 1108

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1108

acauucugua aaaaaaaaaa a 21

<210> 1109

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1109

acauucugua aaaaaaaaaa a 21

<210> 1110

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1110

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1111

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1111

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1112

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1112

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1113

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1113

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1114

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1114

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1115

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1115

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1116

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1116

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1117

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1117

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1118

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1118

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1119

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1119

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1120

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1120

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1121

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1121

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1122

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1122

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1123

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1123

auggaauacu cuuggutaca tga 23

<210> 1124

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1124

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1125

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1125

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1126

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1126

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1127

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1127

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1128

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1128

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1129

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1130

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1130

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1131

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1131

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1132

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1132

uctuggtuac augaaauccc atc 23

<210> 1133

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1133

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1134

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1134

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1135

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1135

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1136

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1136

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1137

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1137

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1138

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1138

atggaatact cuugguuaca uga 23

<210> 1139

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1139

auggaatacu cutggutaca tga 23

<210> 1140

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1140

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1141

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1141

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1142

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1142

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1143

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1143

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1144

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1144

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1145

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1145

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1146

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1146

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1147

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1147

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1148

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1148

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1149

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1149

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1150

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1150

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1151

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1151

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1152

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1152

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1153

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1153

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1154

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1154

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1155

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1155

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1156

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1156

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1157

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1157

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1158

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1158

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1159

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1159

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1160

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1160

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1161

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1161

auggaauact ctuggtuaca uga 23

<210> 1162

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1162

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1163

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1163

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1164

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1164

atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1165

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1165

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1166

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1166

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1167

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1167

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1168

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1168

auggaauact ctuggtuaca uga 23

<210> 1169

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1169

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1170

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1170

atggaatact cuugguuaca tga 23

<210> 1171

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1171

atggaauact cuugguuaca uga 23

<210> 1172

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1172

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1173

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1173

atggaauact cutggutaca tga 23

<210> 1174

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1174

atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1175

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1175

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1176

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1176

atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1177

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1177

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1178

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1178

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1179

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1179

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1180

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1180

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1181

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1181

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1182

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1182

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1183

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1183

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1184

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1184

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1185

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1185

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1186

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1186

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1187

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1187

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1188

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1188

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1189

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1189

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1190

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1190

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1191

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1191

atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1192

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1192

auggaauacu cuuggutaca uga 23

<210> 1193

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1193

atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1194

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1194

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1195

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1196

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1196

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1197

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1198

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1198

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1199

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1199

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1200

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1200

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1201

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1201

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1202

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1202

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1203

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1203

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1204

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1204

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1205

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1205

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1206

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1206

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1207

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1207

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1208

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1208

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1209

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1209

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1210

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1210

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1211

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1211

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1212

<211> 23

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide

<400> 1212

auggaauacu ctugguuaca uga 23

<210> 1213

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1213

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1214

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1214

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1215

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1215

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1216

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1216

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1217

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1217

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1218

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1218

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1219

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1219

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1220

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1220

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1221

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1221

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1222

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1222

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1223

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1223

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1224

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1224

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1225

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1225

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1226

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1226

atggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1227

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1227

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1228

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1228

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1229

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1229

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1230

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1230

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1231

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1231

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1232

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1232

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1233

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1233

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1234

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1234

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1235

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1235

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1236

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1236

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1237

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1237

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1238

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1238

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1239

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1239

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1240

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1240

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1241

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1241

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1242

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1242

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1243

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1243

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1244

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1244

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1245

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1245

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1246

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1246

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1247

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1247

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1248

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1248

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1249

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1249

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1250

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1250

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1251

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1251

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1252

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1252

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1253

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1253

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1254

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1254

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1255

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1255

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1256

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1256

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1257

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1257

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1258

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1258

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1259

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1259

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1260

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1260

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1261

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1261

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1262

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1262

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1263

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1263

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1264

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1264

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1265

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1265

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1266

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1266

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1267

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1267

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1268

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1268

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1269

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1269

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1270

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1270

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1271

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1271

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1272

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1272

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1273

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1273

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1274

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1274

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1275

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1275

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1276

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1276

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1277

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1277

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1278

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1278

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1279

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1279

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1280

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1280

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1281

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1281

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1282

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1282

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1283

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1283

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1284

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1284

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1285

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1285

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1286

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1286

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1287

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1287

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1288

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1288

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1289

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1289

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1290

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1290

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1291

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1291

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1292

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1292

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1293

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1293

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1294

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1294

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1295

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1295

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1296

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1296

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1297

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1297

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1298

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1298

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1299

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1299

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1300

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1300

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1301

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1301

auggaauacu cuuggutaca tga 23

<210> 1302

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1302

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1303

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1303

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1304

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1304

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1305

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1305

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1306

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1306

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1307

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1307

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1308

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1308

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1309

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1309

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1310

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1310

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1311

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1311

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1312

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1312

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1313

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1313

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1314

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1314

atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1315

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1315

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1316

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1316

atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1317

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1317

atggaauact cuugguuaca uga 23

<210> 1318

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1318

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1319

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1319

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1320

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1320

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1321

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1321

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1322

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1322

auggaauacu cuuggutaca tga 23

<210> 1323

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1323

atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1324

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1324

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1325

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1325

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1326

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1326

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1327

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1327

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1328

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1328

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1329

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1329

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1330

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1330

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1331

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1331

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1332

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1332

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1333

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1333

auggaauacu cuugguuaca aga 23

<210> 1334

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1334

auggaauacu cutgguuaca uga 23

<210> 1335

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1335

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1336

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1336

auggaauacu ctugguuaca uga 23

<210> 1337

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1337

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1338

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1338

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1339

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1339

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1340

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1340

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1341

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1341

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1342

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1342

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1343

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1343

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1344

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1344

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1345

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1345

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1346

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1346

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1347

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1347

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1348

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1348

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1349

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1349

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1350

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1350

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1351

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1351

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1352

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1352

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1353

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1353

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1354

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1354

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1355

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1355

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1356

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1356

auggaatacu cuugguuaca uga 23

<210> 1357

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1357

atggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1358

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1358

tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1359

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1359

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1360

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1360

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1361

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1361

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1362

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1362

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1363

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1363

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1364

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1364

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1365

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1365

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1366

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1366

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1367

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1367

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1368

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1368

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1369

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1369

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1370

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1370

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1371

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1371

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1372

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1372

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1373

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1373

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1374

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1374

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1375

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1375

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1376

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1376

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1377

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1377

tuauagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1378

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1378

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1379

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1379

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1380

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1380

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1381

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1381

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1382

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1382

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1383

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1383

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1384

<

211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1384

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1385

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1385

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1386

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1386

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1387

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1387

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1388

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1388

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1389

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1389

uuauagagca agaacacugt t 21

<210> 1390

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1390

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1391

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1391

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1392

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1392

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1393

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1393

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1394

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1394

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1395

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1395

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1396

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1396

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1397

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1397

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1398

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1398

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1399

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1399

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1400

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1400

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1401

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1401

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1402

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1402

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1403

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1403

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1404

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1404

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1405

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1405

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1406

<211> 23

<212> DNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1406

ttauagagca agaacactgu ttu 23

<210> 1407

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1407

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1408

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1408

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1409

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1409

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1410

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1410

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1411

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1411

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1412

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1412

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1413

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1413

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1414

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1414

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1415

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1415

utatagagca agaacacugt tuu 23

<210> 1416

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1416

tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1417

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1417

tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1418

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1418

tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1419

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1419

tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1420

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1420

tuauagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1421

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1421

ttatagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1422

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1422

tuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1423

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1423

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1424

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1424

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1425

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1425

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1426

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1426

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1427

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1427

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1428

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1428

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1429

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1429

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1430

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1430

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1431

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1431

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1432

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1432

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1433

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1433

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1434

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1434

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1435

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1435

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1436

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1436

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1437

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1437

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1438

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1438

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1439

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1439

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1440

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1440

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1441

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1441

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1442

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1442

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1443

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1443

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1444

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1444

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1445

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1445

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1446

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1446

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1447

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1447

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1448

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1448

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1449

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1449

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1450

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1450

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1451

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1451

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1452

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1452

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1453

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1453

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1454

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1454

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1455

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1455

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1456

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1456

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1457

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1457

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1458

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1458

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1459

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1459

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1460

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1460

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1461

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1461

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1462

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1462

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1463

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1463

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1464

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1464

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1465

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1465

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1466

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1466

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1467

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1467

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1468

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1468

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1469

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1469

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1470

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1470

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1471

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1471

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1472

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1472

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1473

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1473

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1474

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1474

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1475

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1475

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1476

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1476

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1477

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1477

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1478

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1478

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1479

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1479

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1480

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1480

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1481

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1481

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1482

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1482

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1483

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1483

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1484

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1484

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1485

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1485

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1486

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1486

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1487

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1487

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1488

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1488

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1489

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1489

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1490

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1490

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1491

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1491

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1492

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1492

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1493

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1493

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1494

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1494

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1495

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1495

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1496

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1496

uuauagagca agaacacugt tuu 23

<210> 1497

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1497

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1498

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1498

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1499

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1499

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1500

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1500

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1501

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1501
uuauagagca agaacacugu tuu 23
<210> 1502
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1502
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 1503
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1503
uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1504
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1504
uuauagagca agaacacugu uuu 23
<210> 1505
<211> 23
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1505

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1506

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1506

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1507

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1507

uuatagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1508

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1508

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1509

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1509

utatagagca agaacactgt utu 23

<210> 1510

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1510

uuauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1511

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1511

uuauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1512

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1512

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1513

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1513

utauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1514

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1514

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1515

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1515

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1516

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1516

utauagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1517

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1517

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1518

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1518

utatagagca agaacacagu uuu 23

<210> 1519

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1519

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1520

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1520

utatagagca agagcacagu uuu 23

<210> 1521

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1521

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1522

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1522

utatagagca agaacacugt tuu 23

<210> 1523

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1523

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1524

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1524

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1525

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1525

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1526

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1526

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1527

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1527

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1528

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1528

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1529

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1529

uuauagagca agaacacugu uuu 23

<210> 1530

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1530

agguccacug gaggagaagu ccc 23

<210> 1531

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1531

agguccacug gaggagaagu ccc 23

<210> 1532

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1532

cagguccacu ggaggagaag ucc 23

<210> 1533

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1533

cagguccacu ggaggagaag ucc 23

<210> 1534

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1534

ucagguccac uggaggagaa guc 23

<210> 1535

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1535

ucagguccac uggaggagaa guc 23

<210> 1536

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1536

uucaggucca cuggaggaga agu 23

<210> 1537

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1537

uucaggucca cuggaggaga agu 23

<210> 1538

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1538

cuucaggucc acuggaggag aag 23

<210> 1539

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1539

cuucaggucc acuggaggag aag 23

<210> 1540

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1540

ccuucagguc cacuggagga gaa 23

<210> 1541

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1541

ccuucagguc cacuggagga gaa 23

<210> 1542

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1542

uccuucaggu ccacuggagg aga 23

<210> 1543

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1543

uccuucaggu ccacuggagg aga 23

<210> 1544

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1544

guccuucagg uccacuggag gag 23

<210> 1545

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1545

guccuucagg uccacuggag gag 23

<210> 1546

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1546

cguccuucag guccacugga gga 23

<210> 1547

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1547

cguccuucag guccacugga gga 23

<210> 1548

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1548

ucguccuuca gguccacugg agg 23

<210> 1549

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1549

ucguccuuca gguccacugg agg 23

<210> 1550

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1550

cucguccuuc agguccacug gag 23

<210> 1551

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1551

cucguccuuc agguccacug gag 23

<210> 1552

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1552

ccucguccuu cagguccacu gga 23

<210> 1553

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1553

ccucguccuu cagguccacu gga 23

<210> 1554

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1554

cccucguccu ucagguccac ugg 23

<210> 1555

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1555

cccucguccu ucagguccac ugg 23

<210> 1556

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1556

ucccucgucc uucaggucca cug 23

<210> 1557

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1557

ucccucgucc uucaggucca cug 23

<210> 1558

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1558

aucccucguc cuucaggucc acu 23

<210> 1559

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1559

aucccucguc cuucaggucc acu 23

<210> 1560

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1560

caucccucgu ccuucagguc cac 23

<210> 1561

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1561

caucccucgu ccuucagguc cac 23

<210> 1562

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1562

ccaucccucg uccuucaggu cca 23

<210> 1563

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1563

ccaucccucg uccuucaggu cca 23

<210> 1564

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1564

cccaucccuc guccuucagg ucc 23

<210> 1565

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1565

cccaucccuc guccuucagg ucc 23

<210> 1566

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1566

ucccaucccu cguccuucag guc 23

<210> 1567

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1567

ucccaucccu cguccuucag guc 23

<210> 1568

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1568

aucccauccc ucguccuuca ggu 23

<210> 1569

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1569

aucccauccc ucguccuuca ggu 23

<210> 1570

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1570

aaucccaucc cucguccuuc agg 23

<210> 1571

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1571

aaucccaucc cucguccuuc agg 23

<210> 1572

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1572

aaaucccauc ccucguccuu cag 23

<210> 1573

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1573

aaaucccauc ccucguccuu cag 23

<210> 1574

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1574

gaaaucccau cccucguccu uca 23

<210> 1575

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1575

gaaaucccau cccucguccu uca 23

<210> 1576

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1576

ugaaauccca ucccucgucc uuc 23

<210> 1577

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1577

ugaaauccca ucccucgucc uuc 23

<210> 1578

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1578

augaaauccc aucccucguc cuu 23

<210> 1579

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1579

augaaauccc aucccucguc cuu 23

<210> 1580

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1580

caugaaaucc caucccucgu ccu 23

<210> 1581

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1581

caugaaaucc caucccucgu ccu 23

<210> 1582

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1582

acaugaaauc ccaucccucg ucc 23

<210> 1583

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1583

acaugaaauc ccaucccucg ucc 23

<210> 1584

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1584

uacaugaaau cccaucccuc guc 23

<210> 1585

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1585

uacaugaaau cccaucccuc guc 23

<210> 1586

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1586

uuacaugaaa ucccaucccu cgu 23

<210> 1587

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1587

uuacaugaaa ucccaucccu cgu 23

<210> 1588

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1588

guuacaugaa aucccauccc ucg 23

<210> 1589

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1589

guuacaugaa aucccauccc ucg 23

<210> 1590

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1590

gguuacauga aaucccaucc cuc 23

<210> 1591

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1591

gguuacauga aaucccaucc cuc 23

<210> 1592

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1592

ugguuacaug aaaucccauc ccu 23

<210> 1593

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1593

ugguuacaug aaaucccauc ccu 23

<210> 1594

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1594

uugguuacau gaaaucccau ccc 23

<210> 1595

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1595

uugguuacau gaaaucccau ccc 23

<210> 1596

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1596

cuugguuaca ugaaauccca ucc 23

<210> 1597

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1597

cuugguuaca ugaaauccca ucc 23

<210> 1598

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1598

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1599

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1599

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 1600

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1600

cucuugguua caugaaaucc cau 23

<210> 1601

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1601

cucuugguua caugaaaucc cau 23

<210> 1602

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1602

acucuugguu acaugaaauc cca 23

<210> 1603

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1603

acucuugguu acaugaaauc cca 23

<210> 1604

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1604

uacucuuggu uacaugaaau ccc 23

<210> 1605

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1605

uacucuuggu uacaugaaau ccc 23

<210> 1606

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1606

auacucuugg uuacaugaaa ucc 23

<210> 1607

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1607

auacucuugg uuacaugaaa ucc 23

<210> 1608

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1608

aauacucuug guuacaugaa auc 23

<210> 1609

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1609

aauacucuug guuacaugaa auc 23

<210> 1610

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1610

gaauacucuu gguuacauga aau 23

<210> 1611

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1611

gaauacucuu gguuacauga aau 23

<210> 1612

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1612

ggaauacucu ugguuacaug aaa 23

<210> 1613

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1613

ggaauacucu ugguuacaug aaa 23

<210> 1614

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1614

uggaauacuc uugguuacau gaa 23

<210> 1615

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1615

uggaauacuc uugguuacau gaa 23

<210> 1616

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1616

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1617

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1617

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 1618

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1618

aauggaauac ucuugguuac aug 23

<210> 1619

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1619

aauggaauac ucuugguuac aug 23

<210> 1620

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1620

aaauggaaua cucuugguua cau 23

<210> 1621

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1621

aaauggaaua cucuugguua cau 23

<210> 1622

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1622

aaaauggaau acucuugguu aca 23

<210> 1623

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1623

aaaauggaau acucuugguu aca 23

<210> 1624

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1624

aaaaauggaa uacucuuggu uac 23

<210> 1625

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1625

aaaaauggaa uacucuuggu uac 23

<210> 1626

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1626

uaaaaaugga auacucuugg uua 23

<210> 1627

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1627

uaaaaaugga auacucuugg uua 23

<210> 1628

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1628

guaaaaaugg aauacucuug guu 23

<210> 1629

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1629

guaaaaaugg aauacucuug guu 23

<210> 1630

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1630

aguaaaaaug gaauacucuu ggu 23

<210> 1631

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1631

aguaaaaaug gaauacucuu ggu 23

<210> 1632

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1632

uaguaaaaau ggaauacucu ugg 23

<210> 1633

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1633

uaguaaaaau ggaauacucu ugg 23

<210> 1634

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1634

uuaguaaaaa uggaauacuc uug 23

<210> 1635

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1635

uuaguaaaaa uggaauacuc uug 23

<210> 1636

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1636

uuuaguaaaa auggaauacu cuu 23

<210> 1637

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1637

uuuaguaaaa auggaauacu cuu 23

<210> 1638

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1638

cuuuaguaaa aauggaauac ucu 23

<210> 1639

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1639

cuuuaguaaa aauggaauac ucu 23

<210> 1640

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1640

gcuuuaguaa aaauggaaua cuc 23

<210> 1641

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1641

gcuuuaguaa aaauggaaua cuc 23

<210> 1642

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1642

ugcuuuagua aaaauggaau acu 23

<210> 1643

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1643

ugcuuuagua aaaauggaau acu 23

<210> 1644

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1644

cugcuuuagu aaaaauggaa uac 23

<210> 1645

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1645

cugcuuuagu aaaaauggaa uac 23

<210> 1646

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1646

acugcuuuag uaaaaaugga aua 23

<210> 1647

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1647

acugcuuuag uaaaaaugga aua 23

<210> 1648

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1648

cacugcuuua guaaaaaugg aau 23

<210> 1649

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1649

cacugcuuua guaaaaaugg aau 23

<210> 1650

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1650

acacugcuuu aguaaaaaug gaa 23

<210> 1651

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1651

acacugcuuu aguaaaaaug gaa 23

<210> 1652

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1652

aacacugcuu uaguaaaaau gga 23

<210> 1653

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1653

aacacugcuu uaguaaaaau gga 23

<210> 1654

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1654

aaacacugcu uuaguaaaaa ugg 23

<210> 1655

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1655

aaacacugcu uuaguaaaaa ugg 23

<210> 1656

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1656

aaaacacugc uuuaguaaaa aug 23

<210> 1657

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1657

aaaacacugc uuuaguaaaa aug 23

<210> 1658

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1658

gaaaacacug cuuuaguaaa aau 23

<210> 1659

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1659

gaaaacacug cuuuaguaaa aau 23

<210> 1660

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1660

ugaaaacacu gcuuuaguaa aaa 23

<210> 1661

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1661

ugaaaacacu gcuuuaguaa aaa 23

<210> 1662

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1662

gugaaaacac ugcuuuagua aaa 23

<210> 1663

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1663

gugaaaacac ugcuuuagua aaa 23

<210> 1664

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1664

ggugaaaaca cugcuuuagu aaa 23

<210> 1665

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1665

ggugaaaaca cugcuuuagu aaa 23

<210> 1666

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1666

aggugaaaac acugcuuuag uaa 23

<210> 1667

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1667

aggugaaaac acugcuuuag uaa 23

<210> 1668

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1668

gaggugaaaa cacugcuuua gua 23

<210> 1669

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1669

gaggugaaaa cacugcuuua gua 23

<210> 1670

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1670

ugaggugaaa acacugcuuu agu 23

<210> 1671

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1671

ugaggugaaa acacugcuuu agu 23

<210> 1672

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1672

augaggugaa aacacugcuu uag 23

<210> 1673

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1673

augaggugaa aacacugcuu uag 23

<210> 1674

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1674

uaugagguga aaacacugcu uua 23

<210> 1675

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1675

uaugagguga aaacacugcu uua 23

<210> 1676

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1676

auaugaggug aaaacacugc uuu 23

<210> 1677

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1677

auaugaggug aaaacacugc uuu 23

<210> 1678

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1678

cauaugaggu gaaaacacug cuu 23

<210> 1679

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1679

cauaugaggu gaaaacacug cuu 23

<210> 1680

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1680

gcauaugagg ugaaaacacu gcu 23

<210> 1681

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1681

gcauaugagg ugaaaacacu gcu 23

<210> 1682

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1682

agcauaugag gugaaaacac ugc 23

<210> 1683

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1683

agcauaugag gugaaaacac ugc 23

<210> 1684

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1684

uagcauauga ggugaaaaca cug 23

<210> 1685

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1685

uagcauauga ggugaaaaca cug 23

<210> 1686

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1686

auagcauaug aggugaaaac acu 23

<210> 1687

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1687

auagcauaug aggugaaaac acu 23

<210> 1688

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1688

cauagcauau gaggugaaaa cac 23

<210> 1689

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1689

cauagcauau gaggugaaaa cac 23

<210> 1690

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1690

acauagcaua ugaggugaaa aca 23

<210> 1691

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1691

acauagcaua ugaggugaaa aca 23

<210> 1692

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1692

aacauagcau augaggugaa aac 23

<210> 1693

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1693

aacauagcau augaggugaa aac 23

<210> 1694

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1694

uaacauagca uaugagguga aaa 23

<210> 1695

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1695

uaacauagca uaugagguga aaa 23

<210> 1696

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1696

cuaacauagc auaugaggug aaa 23

<210> 1697

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1697

cuaacauagc auaugaggug aaa 23

<210> 1698

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1698

ucuaacauag cauaugaggu gaa 23

<210> 1699

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1699

ucuaacauag cauaugaggu gaa 23

<210> 1700

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1700

uucuaacaua gcauaugagg uga 23

<210> 1701

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1701

uucuaacaua gcauaugagg uga 23

<210> 1702

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1702

cuucuaacau agcauaugag gug 23

<210> 1703

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1703

cuucuaacau agcauaugag gug 23

<210> 1704

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1704

acuucuaaca uagcauauga ggu 23

<210> 1705

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1705

acuucuaaca uagcauauga ggu 23

<210> 1706

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1706

gacuucuaac auagcauaug agg 23

<210> 1707

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1707

gacuucuaac auagcauaug agg 23

<210> 1708

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1708

ggacuucuaa cauagcauau gag 23

<210> 1709

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1709

ggacuucuaa cauagcauau gag 23

<210> 1710

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1710

uggacuucua acauagcaua uga 23

<210> 1711

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1711

uggacuucua acauagcaua uga 23

<210> 1712

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1712

cuggacuucu aacauagcau aug 23

<210> 1713

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1713

cuggacuucu aacauagcau aug 23

<210> 1714

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1714

ccuggacuuc uaacauagca uau 23

<210> 1715

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1715

ccuggacuuc uaacauagca uau 23

<210> 1716

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1716

gccuggacuu cuaacauagc aua 23

<210> 1717

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1717

gccuggacuu cuaacauagc aua 23

<210> 1718

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1718

ugccuggacu ucuaacauag cau 23

<210> 1719

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1719

ugccuggacu ucuaacauag cau 23

<210> 1720

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1720

cugccuggac uucuaacaua gca 23

<210> 1721

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1721

cugccuggac uucuaacaua gca 23

<210> 1722

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1722

ucugccugga cuucuaacau agc 23

<210> 1723

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1723

ucugccugga cuucuaacau agc 23

<210> 1724

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1724

cucugccugg acuucuaaca uag 23

<210> 1725

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1725

cucugccugg acuucuaaca uag 23

<210> 1726

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1726

ucucugccug gacuucuaac aua 23

<210> 1727

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1727

ucucugccug gacuucuaac aua 23

<210> 1728

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1728

gucucugccu ggacuucuaa cau 23

<210> 1729

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1729

gucucugccu ggacuucuaa cau 23

<210> 1730

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1730

ugucucugcc uggacuucua aca 23

<210> 1731

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1731

ugucucugcc uggacuucua aca 23

<210> 1732

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1732

uugucucugc cuggacuucu aac 23

<210> 1733

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1733

uugucucugc cuggacuucu aac 23

<210> 1734

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1734

auugucucug ccuggacuuc uaa 23

<210> 1735

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1735

auugucucug ccuggacuuc uaa 23

<210> 1736

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1736

uauugucucu gccuggacuu cua 23

<210> 1737

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1737

uauugucucu gccuggacuu cua 23

<210> 1738

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1738

uuauugucuc ugccuggacu ucu 23

<210> 1739

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1739

uuauugucuc ugccuggacu ucu 23

<210> 1740

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1740

uuuauugucu cugccuggac uuc 23

<210> 1741

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1741

uuuauugucu cugccuggac uuc 23

<210> 1742

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1742

uuuuauuguc ucugccugga cuu 23

<210> 1743

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1743

uuuuauuguc ucugccugga cuu 23

<210> 1744

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1744

guuuuauugu cucugccugg acu 23

<210> 1745

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1745

guuuuauugu cucugccugg acu 23

<210> 1746

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1746

uguuuuauug ucucugccug gac 23

<210> 1747

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1747

uguuuuauug ucucugccug gac 23

<210> 1748

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1748

auguuuuauu gucucugccu gga 23

<210> 1749

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1749

auguuuuauu gucucugccu gga 23

<210> 1750

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1750

aauguuuuau ugucucugcc ugg 23

<210> 1751

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1751

aauguuuuau ugucucugcc ugg 23

<210> 1752

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1752

gaauguuuua uugucucugc cug 23

<210> 1753

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1753

gaauguuuua uugucucugc cug 23

<210> 1754

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1754

ggaauguuuu auugucucug ccu 23

<210> 1755

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1755

ggaauguuuu auugucucug ccu 23

<210> 1756

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1756

aggaauguuu uauugucucu gcc 23

<210> 1757

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1757

aggaauguuu uauugucucu gcc 23

<210> 1758

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1758

caggaauguu uauugucuc ugc 23

<210> 1759

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1759

caggaauguu uauugucuc ugc 23

<210> 1760

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1760

acaggaaugu uuuauugucu cug 23

<210> 1761

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1761

acaggaaugu uuuauugucu cug 23

<210> 1762

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1762

cacaggaaug uuuuauuguc ucu 23

<210> 1763

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1763

cacaggaaug uuuuauuguc ucu 23

<210> 1764

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1764

ucacaggaau guuuuauugu cuc 23

<210> 1765

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1765

ucacaggaau guuuuauugu cuc 23

<210> 1766

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1766

uucacaggaa uguuuuauug ucu 23

<210> 1767

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1767

uucacaggaa uguuuuauug ucu 23

<210> 1768

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1768

uuucacagga auguuuuauu guc 23

<210> 1769

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1769

uuucacagga auguuuuauu guc 23

<210> 1770

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1770

cuuucacagg aauguuuuau ugu 23

<210> 1771

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1771

cuuucacagg aauguuuuau ugu 23

<210> 1772

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1772

ccuuucacag gaauguuuua uug 23

<210> 1773

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1773

ccuuucacag gaauguuuua uug 23

<210> 1774

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1774

gccuuucaca ggaauguuuu auu 23

<210> 1775

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1775

gccuuucaca ggaauguuuu auu 23

<210> 1776

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1776

ugccuuucac aggaauguuu uau 23

<210> 1777

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1777

ugccuuucac aggaauguuu uau 23

<210> 1778

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1778

gugccuuuca caggaauguu uua 23

<210> 1779

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1779

gugccuuuca caggaauguu uua 23

<210> 1780

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1780

agugccuuuc acaggaaugu uuu 23

<210> 1781

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1781

agugccuuuc acaggaaugu uuu 23

<210> 1782

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1782

aagugccuuu cacaggaaug uuu 23

<210> 1783

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1783

aagugccuuu cacaggaaug uuu 23

<210> 1784

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1784

aaagugccuu ucacaggaau guu 23

<210> 1785

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1785

aaagugccuu ucacaggaau guu 23

<210> 1786

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1786

aaaagugccu uucacaggaa ugu 23

<210> 1787

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1787

aaaagugccu uucacaggaa ugu 23

<210> 1788

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1788

gaaaagugcc uuucacagga aug 23

<210> 1789

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1789

gaaaagugcc uuucacagga aug 23

<210> 1790

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1790

ugaaaagugc cuuucacagg aau 23

<210> 1791

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1791

ugaaaagugc cuuucacagg aau 23

<210> 1792

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1792

augaaaagug ccuuucacag gaa 23

<210> 1793

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1793

augaaaagug ccuuucacag gaa 23

<210> 1794

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1794

aaugaaaagu gccuuucaca gga 23

<210> 1795

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1795

aaugaaaagu gccuuucaca gga 23

<210> 1796

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1796

gaaugaaaag ugccuuucac agg 23

<210> 1797

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1797

gaaugaaaag ugccuuucac agg 23

<210> 1798

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1798

ggaaugaaaa gugccuuuca cag 23

<210> 1799

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1799

ggaaugaaaa gugccuuuca cag 23

<210> 1800

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1800

uggaaugaaa agugccuuuc aca 23

<210> 1801

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1801

uggaaugaaa agugccuuuc aca 23

<210> 1802

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1802

guggaaugaa aagugccuuu cac 23

<210> 1803

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1803

guggaaugaa aagugccuuu cac 23

<210> 1804

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1804

aguggaauga aaagugccuu uca 23

<210> 1805

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1805

aguggaauga aaagugccuu uca 23

<210> 1806

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1806

aaguggaaug aaaagugccu uuc 23

<210> 1807

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1807

aaguggaaug aaaagugccu uuc 23

<210> 1808

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1808

aaaguggaau gaaaagugcc uuu 23

<210> 1809

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1809

aaaguggaau gaaaagugcc uuu 23

<210> 1810

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1810

uaaaguggaa ugaaaagugc cuu 23

<210> 1811

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1811

uaaaguggaa ugaaaagugc cuu 23

<210> 1812

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1812

uuaaagugga augaaaagug ccu 23

<210> 1813

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1813

uuaaagugga augaaaagug ccu 23

<210> 1814

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1814

guuaaagugg aaugaaaagu gcc 23

<210> 1815

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1815

guuaaagugg aaugaaaagu gcc 23

<210> 1816

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1816

aguuaaagug gaaugaaaag ugc 23

<210> 1817

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1817

aguuaaagug gaaugaaaag ugc 23

<210> 1818

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1818

aaguuaaagu ggaaugaaaa gug 23

<210> 1819

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1819

aaguuaaagu ggaaugaaaa gug 23

<210> 1820

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1820

caaguuaaag uggaaugaaa agu 23

<210> 1821

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1821

caaguuaaag uggaaugaaa agu 23

<210> 1822

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1822

ucaaguuaaa guggaaugaa aag 23

<210> 1823

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1823

ucaaguuaaa guggaaugaa aag 23

<210> 1824

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1824

aucaaguuaa aguggaauga aaa 23

<210> 1825

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1825

aucaaguuaa aguggaauga aaa 23

<210> 1826

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1826

aaucaaguua aaguggaaug aaa 23

<210> 1827

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1827

aaucaaguua aaguggaaug aaa 23

<210> 1828

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1828

aaaucaaguu aaaguggaau gaa 23

<210> 1829

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1829

aaaucaaguu aaaguggaau gaa 23

<210> 1830

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1830

aaaaucaagu uaaaguggaa uga 23

<210> 1831

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1831

aaaaucaagu uaaaguggaa uga 23

<210> 1832

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1832

aaaaaucaag uuaaagugga aug 23

<210> 1833

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1833

aaaaaucaag uuaaagugga aug 23

<210> 1834

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1834

aaaaaaucaa guuaaagugg aau 23

<210> 1835

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1835

aaaaaaucaa guuaaagugg aau 23

<210> 1836

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1836

uaaaaaauca aguuaaagug gaa 23

<210> 1837

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1837

uaaaaaauca aguuaaagug gaa 23

<210> 1838

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1838

uuaaaaaauc aaguuaaagu gga 23

<210> 1839

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1839

uuaaaaaauc aaguuaaagu gga 23

<210> 1840

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1840

uuuaaaaaau caaguuaaag ugg 23

<210> 1841

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1841

uuuaaaaaau caaguuaaag ugg 23

<210> 1842

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1842

auuuaaaaaa ucaaguuaaa gug 23

<210> 1843

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1843

auuuaaaaaa ucaaguuaaa gug 23

<210> 1844

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1844

aauuuaaaaa aucaaguuaa agu 23

<210> 1845

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1845

aauuuaaaaa aucaaguuaa agu 23

<210> 1846

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1846

gaauuuaaaa aaucaaguua aag 23

<210> 1847

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1847

gaauuuaaaa aaucaaguua aag 23

<210> 1848

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1848

ggaauuuaaa aaaucaaguu aaa 23

<210> 1849

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1849

ggaauuuaaa aaaucaaguu aaa 23

<210> 1850

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1850

gggaauuuaa aaaaucaagu uaa 23

<210> 1851

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1851

gggaauuuaa aaaaucaagu uaa 23

<210> 1852

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1852

agggaauuua aaaaaucaag uua 23

<210> 1853

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1853

agggaauuua aaaaaucaag uua 23

<210> 1854

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1854

aagggaauuu aaaaaaucaa guu 23

<210> 1855

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1855

aagggaauuu aaaaaaucaa guu 23

<210> 1856

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1856

uaagggaauu uaaaaaauca agu 23

<210> 1857

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1857

uaagggaauu uaaaaaauca agu 23

<210> 1858

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1858

auaagggaau uuaaaaaauc aag 23

<210> 1859

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1859

auaagggaau uuaaaaaauc aag 23

<210> 1860

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1860

aauaagggaa uuuaaaaaau caa 23

<210> 1861

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1861

aauaagggaa uuuaaaaaau caa 23

<210> 1862

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1862

caauaaggga auuuaaaaaa uca 23

<210> 1863

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1863

caauaaggga auuuaaaaaa uca 23

<210> 1864

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1864

acaauaaggg aauuuaaaaa auc 23

<210> 1865

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1865

acaauaaggg aauuuaaaaa auc 23

<210> 1866

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1866

gacaauaagg gaauuuaaaa aau 23

<210> 1867

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1867

gacaauaagg gaauuuaaaa aau 23

<210> 1868

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1868

ggacaauaag ggaauuuaaa aaa 23

<210> 1869

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1869

ggacaauaag ggaauuuaaa aaa 23

<210> 1870

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1870

gggacaauaa gggaauuuaa aaa 23

<210> 1871

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1871

gggacaauaa gggaauuuaa aaa 23

<210> 1872

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1872

agggacaaua agggaauuua aaa 23

<210> 1873

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1873

agggacaaua agggaauuua aaa 23

<210> 1874

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1874

aagggacaau aagggaauuu aaa 23

<210> 1875

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1875

aagggacaau aagggaauuu aaa 23

<210> 1876

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1876

gaagggacaa uaagggaauu uaa 23

<210> 1877

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1877

gaagggacaa uaagggaauu uaa 23

<210> 1878

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1878

ggaagggaca auaagggaau uua 23

<210> 1879

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1879

ggaagggaca auaagggaau uua 23

<210> 1880

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1880

uggaagggac aauaagggaa uuu 23

<210> 1881

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1881

uggaagggac aauaagggaa uuu 23

<210> 1882

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1882

uuggaaggga caauaaggga auu 23

<210> 1883

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1883

uuggaaggga caauaaggga auu 23

<210> 1884

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1884

uuuggaaggg acaauaaggg aau 23

<210> 1885

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1885

uuuggaaggg acaauaaggg aau 23

<210> 1886

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1886

uuuuggaagg gacaauaagg gaa 23

<210> 1887

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1887

uuuuggaagg gacaauaagg gaa 23

<210> 1888

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1888

uuuuuggaag ggacaauaag gga 23

<210> 1889

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1889

uuuuuggaag ggacaauaag gga 23

<210> 1890

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1890

uuuuuuggaa gggacaauaa ggg 23

<210> 1891

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1891

uuuuuuggaa gggacaauaa ggg 23

<210> 1892

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1892

uuuuuuugga agggacaaua agg 23

<210> 1893

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1893

uuuuuuugga agggacaaua agg 23

<210> 1894

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1894

uuuuuuuugg aagggacaau aag 23

<210> 1895

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1895

uuuuuuuugg aagggacaau aag 23

<210> 1896

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1896

cuuuuuuuug gaagggacaa uaa 23

<210> 1897

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1897

cuuuuuuuug gaagggacaa uaa 23

<210> 1898

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1898

ucuuuuuuuu ggaagggaca aua 23

<210> 1899

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1899

ucuuuuuuuu ggaagggaca aua 23

<210> 1900

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1900

cucuuuuuuu uggaagggac aau 23

<210> 1901

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1901

cucuuuuuuu uggaagggac aau 23

<210> 1902

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1902

ucucuuuuuu uuggaaggga caa 23

<210> 1903

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1903

ucucuuuuuu uuggaaggga caa 23

<210> 1904

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1904

uucucuuuuu uuuggaaggg aca 23

<210> 1905

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1905

uucucuuuuu uuuggaaggg aca 23

<210> 1906

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1906

auucucuuuu uuuuggaagg gac 23

<210> 1907

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1907

auucucuuuu uuuuggaagg gac 23

<210> 1908

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1908

gauucucuuu uuuuuggaag gga 23

<210> 1909

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1909

gauucucuuu uuuuuggaag gga 23

<210> 1910

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1910

ugauucucuu uuuuuggaa ggg 23

<210> 1911

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1911

ugauucucuu uuuuuggaa ggg 23

<210> 1912

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1912

uugauucucu uuuuuugga agg 23

<210> 1913

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1913

uugauucucu uuuuuuugga agg 23

<210> 1914

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1914

uuugauucuc uuuuuuuugg aag 23

<210> 1915

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1915

uuugauucuc uuuuuuuugg aag 23

<210> 1916

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1916

uuuugauucu cuuuuuuuug gaa 23

<210> 1917

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1917

uuuugauucu cuuuuuuuug gaa 23

<210> 1918

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1918

auuuugauuc ucuuuuuuuu gga 23

<210> 1919

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1919

auuuugauuc ucuuuuuuuu gga 23

<210> 1920

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1920

aauuuugauu cucuuuuuuu ugg 23

<210> 1921

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1921

aauuuugauu cucuuuuuuu ugg 23

<210> 1922

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1922

aaauuuugau ucucuuuuuu uug 23

<210> 1923

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1923

aaauuuugau ucucuuuuuu uug 23

<210> 1924

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1924

aaaauuuuga uucucuuuuu uuu 23

<210> 1925

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1925

aaaauuuuga uucucuuuuu uuu 23

<210> 1926

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1926

uaaaauuuug auucucuuuu uuu 23

<210> 1927

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1927

uaaaauuuug auucucuuuu uuu 23

<210> 1928

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1928

guaaaauuuu gauucucuuu uuu 23

<210> 1929

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1929

guaaaauuuu gauucucuuu uuu 23

<210> 1930

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1930

uguaaaauuu ugauucucuu uuu 23

<210> 1931

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1931

uguaaaauuu ugauucucuu uuu 23

<210> 1932

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1932

uuguaaaauu uugauucucu uuu 23

<210> 1933

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1933

uuguaaaauu uugauucucu uuu 23

<210> 1934

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1934

uuuguaaaau uuugauucuc uuu 23

<210> 1935

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1935

uuuguaaaau uuugauucuc uuu 23

<210> 1936

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1936

cuuuguaaaa uuuugauucu cuu 23

<210> 1937

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1937

cuuuguaaaa uuuugauucu cuu 23

<210> 1938

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1938

ucuuuguaaa auuuugauuc ucu 23

<210> 1939

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1939

ucuuuguaaa auuuugauuc ucu 23

<210> 1940

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1940

uucuuuguaa aauuuugauu cuc 23

<210> 1941

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1941

uucuuuguaa aauuuugauu cuc 23

<210> 1942

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1942

auucuuugua aaauuuugau ucu 23

<210> 1943

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1943

auucuuugua aaauuuugau ucu 23

<210> 1944

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1944

gauucuuugu aaaauuuuga uuc 23

<210> 1945

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1945

gauucuuugu aaaauuuuga uuc 23

<210> 1946

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1946

ugauucuuug uaaaauuuug auu 23

<210> 1947

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1947

ugauucuuug uaaaauuuug auu 23

<210> 1948

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1948

uugauucuuu guaaaauuuu gau 23

<210> 1949

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1949

uugauucuuu guaaaauuuu gau 23

<210> 1950

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1950

uuugauucuu uguaaaauuu uga 23

<210> 1951

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1951

uuugauucuu uguaaaauuu uga 23

<210> 1952

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1952

cuuugauucu uuguaaaauu uug 23

<210> 1953

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1953

cuuugauucu uuguaaaauu uug 23

<210> 1954

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1954

ccuuugauuc uuuguaaaau uuu 23

<210> 1955

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1955

ccuuugauuc uuuguaaaau uuu 23

<210> 1956

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1956

uccuuugauu cuuuguaaaa uuu 23

<210> 1957

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1957

uccuuugauu cuuuguaaaa uuu 23

<210> 1958

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1958

uuccuuugau ucuuuguaaa auu 23

<210> 1959

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1959

uuccuuugau ucuuuguaaa auu 23

<210> 1960

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1960

auuccuuuga uucuuuguaa aau 23

<210> 1961

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1961

auuccuuuga uucuuuguaa aau 23

<210> 1962

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1962

aauuccuuug auucuuugua aaa 23

<210> 1963

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1963

aauuccuuug auucuuugua aaa 23

<210> 1964

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1964

gaauuccuuu gauucuuugu aaa 23

<210> 1965

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1965

gaauuccuuu gauucuuugu aaa 23

<210> 1966

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1966

agaauuccuu ugauucuuug uaa 23

<210> 1967

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1967

agaauuccuu ugauucuuug uaa 23

<210> 1968

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1968

uagaauuccu uugauucuuu gua 23

<210> 1969

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1969

uagaauuccu uugauucuuu gua 23

<210> 1970

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1970

cuagaauucc uuugauucuu ugu 23

<210> 1971

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1971

cuagaauucc uuugauucuu ugu 23

<210> 1972

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1972

ucuagaauuc cuuugauucu uug 23

<210> 1973

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1973

ucuagaauuc cuuugauucu uug 23

<210> 1974

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1974

uucuagaauu ccuuugauuc uuu 23

<210> 1975

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 1975

uucuagaauu ccuuugauuc uuu 23

<210> 1976

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1976

uuucuagaau uccuuugauu cuu 23

<210> 1977

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1977

uuucuagaau uccuuugauu cuu 23

<210> 1978

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1978

cuuucuagaa uuccuuugau ucu 23

<210> 1979

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1979

cuuucuagaa uuccuuugau ucu 23

<210> 1980

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1980

acuuucuaga auuccuuuga uuc 23

<210> 1981

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1981

acuuucuaga auuccuuuga uuc 23

<210> 1982

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1982

uacuuucuag aauuccuuug auu 23

<210> 1983

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1983

uacuuucuag aauuccuuug auu 23

<210> 1984

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1984

auacuuucua gaauuccuuu gau 23

<210> 1985

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1985

auacuuucua gaauuccuuu gau 23

<210> 1986

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1986

gauacuuucu agaauuccuu uga 23

<210> 1987

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1987

gauacuuucu agaauuccuu uga 23

<210> 1988

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1988

agauacuuuc uagaauuccu uug 23

<210> 1989

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1989

agauacuuuc uagaauuccu uug 23

<210> 1990

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1990

cagauacuuu cuagaauucc uuu 23

<210> 1991

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1991

cagauacuuu cuagaauucc uuu 23

<210> 1992

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1992

ccagauacuu ucuagaauuc cuu 23

<210> 1993

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1993

ccagauacuu ucuagaauuc cuu 23

<210> 1994

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1994

cccagauacu uucuagaauu ccu 23

<210> 1995

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1995

cccagauacu uucuagaauu ccu 23

<210> 1996

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1996

gcccagauac uuucuagaau ucc 23

<210> 1997

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1997

gcccagauac uuucuagaau ucc 23

<210> 1998

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1998

ugcccagaua cuuucuagaa uuc 23

<210> 1999

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1999

ugcccagaua cuuucuagaa uuc 23

<210> 2000

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2000

cugcccagau acuuucuaga auu 23

<210> 2001

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2001

cugcccagau acuuucuaga auu 23

<210> 2002

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2002

ucugcccaga uacuuucuag aau 23

<210> 2003

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2003

ucugcccaga uacuuucuag aau 23

<210> 2004

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2004

uucugcccag auacuuucua gaa 23

<210> 2005

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2005

uucugcccag auacuuucua gaa 23

<210> 2006

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2006

guucugccca gauacuuucu aga 23

<210> 2007

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2007

guucugccca gauacuuucu aga 23

<210> 2008

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2008

cguucugccc agauacuuuc uag 23

<210> 2009

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2009

cguucugccc agauacuuuc uag 23

<210> 2010

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2010

gcguucugcc cagauacuuu cua 23

<210> 2011

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2011

gcguucugcc cagauacuuu cua 23

<210> 2012

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2012

agcguucugc ccagauacuu ucu 23

<210> 2013

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2013

agcguucugc ccagauacuu ucu 23

<210> 2014

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2014

uagcguucug cccagauacu uuc 23

<210> 2015

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2015

uagcguucug cccagauacu uuc 23

<210> 2016

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2016

cuagcguucu gcccagauac uuu 23

<210> 2017

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2017

cuagcguucu gcccagauac uuu 23

<210> 2018

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2018

ccuagcguuc ugcccagaua cuu 23

<210> 2019

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2019

ccuagcguuc ugcccagaua cuu 23

<210> 2020

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2020

uccuagcguu cugcccagau acu 23

<210> 2021

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2021

uccuagcguu cugcccagau acu 23

<210> 2022

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2022

cuccuagcgu ucugcccaga uac 23

<210> 2023

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2023

cuccuagcgu ucugcccaga uac 23

<210> 2024

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2024

ucuccuagcg uucugcccag aua 23

<210> 2025

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2025

ucuccuagcg uucugcccag aua 23

<210> 2026

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2026

cucuccuagc guucugccca gau 23

<210> 2027

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2027

cucuccuagc guucugccca gau 23

<210> 2028

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2028

ucucuccuag cguucugccc aga 23

<210> 2029

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2029

ucucuccuag cguucugccc aga 23

<210> 2030

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2030

aucucuccua gcguucugcc cag 23

<210> 2031

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2031

aucucuccua gcguucugcc cag 23

<210> 2032

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2032

gaucucuccu agcguucugc cca 23

<210> 2033

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2033

gaucucuccu agcguucugc cca 23

<210> 2034

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2034

ggaucucucc uagcguucug ccc 23

<210> 2035

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2035

ggaucucucc uagcguucug ccc 23

<210> 2036

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2036

uggaucucuc cuagcguucu gcc 23

<210> 2037

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2037

uggaucucuc cuagcguucu gcc 23

<210> 2038

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2038

uuggaucucu ccuagcguuc ugc 23

<210> 2039

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2039

uuggaucucu ccuagcguuc ugc 23

<210> 2040

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2040

uuuggaucuc uccuagcguu cug 23

<210> 2041

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2041

uuuggaucuc uccuagcguu cug 23

<210> 2042

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2042

auuuggaucu cuccuagcgu ucu 23

<210> 2043

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2043

auuuggaucu cuccuagcgu ucu 23

<210> 2044

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2044

aauuuggauc ucuccuagcg uuc 23

<210> 2045

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2045

aauuuggauc ucuccuagcg uuc 23

<210> 2046

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2046

aaauuuggau cucuccuagc guu 23

<210> 2047

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2047

aaauuuggau cucuccuagc guu 23

<210> 2048

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2048

gaaauuugga ucucuccuag cgu 23

<210> 2049

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2049

gaaauuugga ucucuccuag cgu 23

<210> 2050

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2050

ggaaauuugg aucucuccua gcg 23

<210> 2051

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2051

ggaaauuugg aucucuccua gcg 23

<210> 2052

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2052

uggaaauuug gaucucuccu agc 23

<210> 2053

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2053

uggaaauuug gaucucuccu agc 23

<210> 2054

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2054

auggaaauuu ggaucucucc uag 23

<210> 2055

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2055

auggaaauuu ggaucucucc uag 23

<210> 2056

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2056

aauggaaauu uggaucucuc cua 23

<210> 2057

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2057

aauggaaauu uggaucucuc cua 23

<210> 2058

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2058

caauggaaau uuggaucucu ccu 23

<210> 2059

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2059

caauggaaau uuggaucucu ccu 23

<210> 2060

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2060

acaauggaaa uuuggaucuc ucc 23

<210> 2061

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2061

acaauggaaa uuuggaucuc ucc 23

<210> 2062

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2062

gacaauggaa auuuggaucu cuc 23

<210> 2063

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2063

gacaauggaa auuuggaucu cuc 23

<210> 2064

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2064

agacaaugga aauuuggauc ucu 23

<210> 2065

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2065

agacaaugga aauuuggauc ucu 23

<210> 2066

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2066

aagacaaugg aaauuuggau cuc 23

<210> 2067

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2067

aagacaaugg aaauuuggau cuc 23

<210> 2068

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2068

caagacaaug gaaauuugga ucu 23

<210> 2069

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2069

caagacaaug gaaauuugga ucu 23

<210> 2070

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2070

gcaagacaau ggaaauuugg auc 23

<210> 2071

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2071

gcaagacaau ggaaauuugg auc 23

<210> 2072

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2072

ugcaagacaa uggaaauuug gau 23

<210> 2073

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2073

ugcaagacaa uggaaauuug gau 23

<210> 2074

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2074

uugcaagaca auggaaauuu gga 23

<210> 2075

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2075

uugcaagaca auggaaauuu gga 23

<210> 2076

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2076

cuugcaagac aauggaaauu ugg 23

<210> 2077

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2077

cuugcaagac aauggaaauu ugg 23

<210> 2078

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2078

gcuugcaaga caauggaaau uug 23

<210> 2079

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2079

gcuugcaaga caauggaaau uug 23

<210> 2080

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2080

ugcuugcaag acaauggaaa uuu 23

<210> 2081

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2081

ugcuugcaag acaauggaaa uuu 23

<210> 2082

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2082

uugcuugcaa gacaauggaa auu 23

<210> 2083

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2083

uugcuugcaa gacaauggaa auu 23

<210> 2084

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2084

uuugcuugca agacaaugga aau 23

<210> 2085

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2085

uuugcuugca agacaaugga aau 23

<210> 2086

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2086

cuuugcuugc aagacaaugg aaa 23

<210> 2087

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2087

cuuugcuugc aagacaaugg aaa 23

<210> 2088

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2088

gcuuugcuug caagacaaug gaa 23

<210> 2089

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2089

gcuuugcuug caagacaaug gaa 23

<210> 2090

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2090

ugcuuugcuu gcaagacaau gga 23

<210> 2091

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2091

ugcuuugcuu gcaagacaau gga 23

<210> 2092

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2092

gugcuuugcu ugcaagacaa ugg 23

<210> 2093

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2093

gugcuuugcu ugcaagacaa ugg 23

<210> 2094

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2094

cgugcuuugc uugcaagaca aug 23

<210> 2095

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2095

cgugcuuugc uugcaagaca aug 23

<210> 2096

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2096

acgugcuuug cuugcaagac aau 23

<210> 2097

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2097

acgugcuuug cuugcaagac aau 23

<210> 2098

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2098

uacgugcuuu gcuugcaaga caa 23

<210> 2099

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2099

uacgugcuuu gcuugcaaga caa 23

<210> 2100

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2100

auacgugcuu ugcuugcaag aca 23

<210> 2101

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2101

auacgugcuu ugcuugcaag aca 23

<210> 2102

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2102

aauacgugcu uugcuugcaa gac 23

<210> 2103

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2103

aauacgugcu uugcuugcaa gac 23

<210> 2104

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2104

uaauacgugc uuugcuugca aga 23

<210> 2105

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2105

uaauacgugc uuugcuugca aga 23

<210> 2106

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2106

uuaauacgug cuuugcuugc aag 23

<210> 2107

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2107

uuaauacgug cuuugcuugc aag 23

<210> 2108

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2108

uuuaauacgu gcuuugcuug caa 23

<210> 2109

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2109

uuuaauacgu gcuuugcuug caa 23

<210> 2110

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2110

auuuaauacg ugcuuugcuu gca 23

<210> 2111

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2111

auuuaauacg ugcuuugcuu gca 23

<210> 2112

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2112

uauuuaauac gugcuuugcu ugc 23

<210> 2113

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2113

uauuuaauac gugcuuugcu ugc 23

<210> 2114

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2114

auauuuaaua cgugcuuugc uug 23

<210> 2115

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2115

auauuuaaua cgugcuuugc uug 23

<210> 2116

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2116

cauauuuaau acgugcuuug cuu 23

<210> 2117

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2117

cauauuuaau acgugcuuug cuu 23

<210> 2118

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2118

ucauauuuaa uacgugcuuu gcu 23

<210> 2119

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2119

ucauauuuaa uacgugcuuu gcu 23

<210> 2120

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2120

aucauauuua auacgugcuu ugc 23

<210> 2121

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2121

aucauauuua auacgugcuu ugc 23

<210> 2122

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2122

gaucauauuu aauacgugcu uug 23

<210> 2123

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2123

gaucauauuu aauacgugcu uug 23

<210> 2124

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2124

agaucauauu uaauacgugc uuu 23

<210> 2125

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2125

agaucauauu uaauacgugc uuu 23

<210> 2126

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2126

cagaucauau uuaauacgug cuu 23

<210> 2127

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2127

cagaucauau uuaauacgug cuu 23

<210> 2128

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2128

gcagaucaua uuuaauacgu gcu 23

<210> 2129

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2129

gcagaucaua uuuaauacgu gcu 23

<210> 2130

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2130

ugcagaucau auuuaauacg ugc 23

<210> 2131

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2131

ugcagaucau auuuaauacg ugc 23

<210> 2132

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2132

cugcagauca uauuuaauac gug 23

<210> 2133

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2133

cugcagauca uauuuaauac gug 23

<210> 2134

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2134

gcugcagauc auauuuaaua cgu 23

<210> 2135

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2135

gcugcagauc auauuuaaua cgu 23

<210> 2136

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2136

ggcugcagau cauauuuaau acg 23

<210> 2137

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2137

ggcugcagau cauauuuaau acg 23

<210> 2138

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2138

uggcugcaga ucauauuuaa uac 23

<210> 2139

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2139

uggcugcaga ucauauuuaa uac 23

<210> 2140

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2140

auggcugcag aucauauuua aua 23

<210> 2141

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2141

auggcugcag aucauauuua aua 23

<210> 2142

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2142

aauggcugca gaucauauuu aau 23

<210> 2143

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2143

aauggcugca gaucauauuu aau 23

<210> 2144

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2144

uaauggcugc agaucauauu uaa 23

<210> 2145

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2145

uaauggcugc agaucauauu uaa 23

<210> 2146

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2146

uuaauggcug cagaucauau uua 23

<210> 2147

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2147

uuaauggcug cagaucauau uua 23

<210> 2148

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2148

uuuaauggcu gcagaucaua uuu 23

<210> 2149

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2149

uuuaauggcu gcagaucaua uuu 23

<210> 2150

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2150

uuuuaauggc ugcagaucau auu 23

<210> 2151

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2151

uuuuaauggc ugcagaucau auu 23

<210> 2152

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2152

uuuuuaaugg cugcagauca uau 23

<210> 2153

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2153

uuuuuaaugg cugcagauca uau 23

<210> 2154

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2154

cuuuuuaaug gcugcagauc aua 23

<210> 2155

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2155

cuuuuuaaug gcugcagauc aua 23

<210> 2156

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2156

ucuuuuuaau ggcugcagau cau 23

<210> 2157

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2157

ucuuuuuaau ggcugcagau cau 23

<210> 2158

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2158

gucuuuuuaa uggcugcaga uca 23

<210> 2159

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2159

gucuuuuuaa uggcugcaga uca 23

<210> 2160

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2160

ugucuuuuua auggcugcag auc 23

<210> 2161

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2161

ugucuuuuua auggcugcag auc 23

<210> 2162

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2162

gugucuuuuu aauggcugca gau 23

<210> 2163

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2163

gugucuuuuu aauggcugca gau 23

<210> 2164

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2164

ugugucuuuu uaauggcugc aga 23

<210> 2165

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2165

ugugucuuuu uaauggcugc aga 23

<210> 2166

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2166

augugucuuu uuaauggcug cag 23

<210> 2167

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2167

augugucuuu uuaauggcug cag 23

<210> 2168

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2168

aaugugucuu uuuaauggcu gca 23

<210> 2169

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2169

aaugugucuu uuuaauggcu gca 23

<210> 2170

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2170

gaaugugucu uuuuaauggc ugc 23

<210> 2171

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2171

gaaugugucu uuuuaauggc ugc 23

<210> 2172

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2172

agaauguguc uuuuuaaugg cug 23

<210> 2173

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2173

agaauguguc uuuuuaaugg cug 23

<210> 2174

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2174

cagaaugugu cuuuuuaaug gcu 23

<210> 2175

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2175

cagaaugugu cuuuuuaaug gcu 23

<210> 2176

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2176

acagaaugug ucuuuuuaau ggc 23

<210> 2177

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2177

acagaaugug ucuuuuuaau ggc 23

<210> 2178

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2178

uacagaaugu gucuuuuuaa ugg 23

<210> 2179

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2179

uacagaaugu gucuuuuuaa ugg 23

<210> 2180

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2180

uuacagaaug ugucuuuuua aug 23

<210> 2181

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2181

uuacagaaug ugucuuuuua aug 23

<210> 2182

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2182

uuuacagaau gugucuuuuu aau 23

<210> 2183

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2183

uuuacagaau gugucuuuuu aau 23

<210> 2184

<211> 23

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2184

uuuuacagaa ugugucuuuu uaa 23

<210> 2185

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2185

uuuuacagaa ugugucuuuu uaa 23

<210> 2186

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2186

uuuuuacaga augugucuuu uua 23

<210> 2187

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2187

uuuuuacaga augugucuuu uua 23

<210> 2188

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2188

uuuuuuacag aaugugucuu uuu 23

<210> 2189

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2189

uuuuuuacag aaugugucuu uuu 23

<210> 2190

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2190

uuuuuuuaca gaaugugucu uuu 23

<210> 2191

<211> 23

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2191

uuuuuuuaca gaaugugucu uuu 23

<210> 2192

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2192

uuuuuuuuac agaauguguc uuu 23

<210> 2193

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2193

uuuuuuuuac agaauguguc uuu 23

<210> 2194

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2194

uuuuuuuuua cagaaugugu cuu 23

<210> 2195

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2195

uuuuuuuuua cagaaugugu cuu 23

<210> 2196

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2196

uuuuuuuuuu acagaaugug ucu 23

<210> 2197

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2197

uuuuuuuuuu acagaaugug ucu 23

<210> 2198

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2198

uuuuuuuuuu uacagaaugu guc 23

<210> 2199

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 2199

uuuuuuuuuu uacagaaugu guc 23

<210> 2200

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2200

uuuuuuuuuu uuacagaaug ugu 23

<210> 2201

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2201

uuuuuuuuuu uuacagaaug ugu 23

<210> 2202

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2202

cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 2203

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2203

ucgaagucuc agcguaagtt 20

<210> 2204

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2204

ggatgggatt tcatgtaacc aaga 24

<210> 2205

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2205

ttcatgtaac caagagtatt ccat 24

<210> 2206

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2206

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 2207

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2207

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 2208

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2208

auguaaccaa gaguauucca u 21

<210> 2209

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2209

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 2210

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2210

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 2211

<211> 21

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2211

ugggauuuca uguaaccaag a 21

<210> 2212

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2212

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 2213

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2213

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 2214

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2214

auggaauacu cuugguuaca uga 23

<210> 2215

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 2215

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 2216

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2216

ucuugguuac augaaauccc auc 23

<210> 2217

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2217

ucuugguuac augaaauccc auc 23