Supplementary Data

Yuan Li and Shaojie Zhang
Department of Electrical Engineering and Computer Science
University of Central Florida
Orlando, FL, 32816-2362, USA

1 The Number of Offsprings Produced using Each Mutation Strategy

In the kth generation of the algorithm, each individual in $\mathbb{P}_{k-1}$ (the population of the $k-1^{st}$ generation) reproduces a list of offsprings through a variety of mutation strategies ($\mathbb{M}_1, \ldots, \mathbb{M}_Y$). The total number of offsprings that each individual is expected to produce, regardless of the mutation strategy employed, is denoted by a positive integer $\mathfrak{L}$. The number of offsprings, that each individual is expected to produce using mutation strategy $\mathbb{M}_y$ ($1 \leq y \leq Y$) is denoted by ${\ell_{\mathbb{M}_y}}^k$. $\mathfrak{L}$ is constant for each iteration, and ${\ell_{\mathbb{M}_y}}^k$ is determined adaptively according to the quality of the offsprings produced using $\mathbb{M}_y$ in the previous $(k-1)^{st}$ iteration. In the initial iteration, for $\forall 1 \leq y \leq Y$, we have ${\ell_{\mathbb{M}_y}}^0 = \mathfrak{L}/Y$. From generation k ($k \geq 2$), $b_{\mathbb{M}_y}^{k-1}$ is the number of offsprings in $\mathbb{P}_{k-1}$ produced through mutation strategy $\mathbb{M}_y$, and

$$
{\ell_{\mathbb{M}_y}}^k = \max \begin{cases} \mathfrak{L}_{min} \\ \\ \dfrac{(b_y^{k-1}/{\ell_{\mathbb{M}_y}}^{k-1})}{\sum_{y'=1}^{Y}(b_{y'}^{k-1}/{\ell_{\mathbb{M}_{y'}}}^{k-1})}\mathfrak{L} \end{cases}
$$

Mutation strategies having more high quality offsprings in the $(k-1)^{st}$ iteration are allowed to generate more offsprings in the kth generation. In contrast, mutation strategies that perform poorly in the $k-1^{st}$ generation, are also allowed to generate a small number ($\mathfrak{L}_{min}$) of offsprings instead of becoming extinct (the default value of $\mathfrak{L}_{min}$ is 3). Therefore, the sum of ${\ell_{\mathbb{M}_y}}^k$ for $1 \leq y \leq Y$ may be greater than ℓ.

2 The Discrete Probability Distribution

We define a discrete probability distribution (similar to the discrete Gaussian distribution) over a sample space. Let X be a random variable over $\mathbb{R}$ following a normal

distribution with mean μ ($\mu = 0$) and variance σ^2. Consider a sample space of n distinguishable objects $\mathcal{V} = \{v_1, v_2, \ldots, v_n\}$. The $\mathcal{V}$-*distribution* selects a sample v with probability $Pr(v)$ ($\Pr(v = v_i) = Pr((i-1)/n \leq |X| \leq i/n)$ for $1 \leq i \leq n-1$ and $Pr(v = v_n) = Pr(|X| \geq (n-1)/n)$). The default value of σ^2 is $1/12$, so that $Pr(|X| \geq 1) = 0.0005$. Consider the set $\{p_l, \ldots, p_{(l+n-1)}\}$ and construct $\mathcal{V}$ as follows. If a_t is an addition operation, then $\mathcal{V} = \{v_1 = p_l, \ldots, v_{(l+n-1)} = p_u\}$. If a_t is a deletion operation, then $\mathcal{V} = \{v_1 = p_{(l+n-1)}, \ldots, v_n = p_l\}$. The actions chain q is chosen from $\mathcal{V}$ with the $\mathcal{V}$-distribution.

3 Performance of RNAEAPath using different control parameters.

The performance of RNAEAPath using different control parameters is evaluated. Table 1 shows the energy barriers of the best folding pathways found by RNAEAPath over 5 runs with the number of the preserved top offsprings ℓ_1 ($\ell_1$varies from 1 to 16). Table 2 shows the performance of RNAEAPath over 5 runs with the expected size of population ℓ_3 (ℓ_3 varies from 80 to 120). Table 3 shows the performance of RNAEAPath over 5 runs with the number of offsprings $\mathfrak{L}$ (for ach individual $\mathfrak{L}$ varies from 80 to 120).

Table 1: Energy barriers of the best folding pathways found by RNAEAPath over 5 runs with different control parameters: ℓ_1, the number of top offsprings preserved in the next generation, varies from 1 to 16. The energies are measured in kcal/mol.

Instance	Control Parameter: ℓ_1					
	1	4	7	10	13	16
rb1	**22**	**22**	**22**	**22**	**22**	**22**
rb2	7.4	7.5	**10**	**6.5**	**6.5**	**6.5**
rb3	**16.7**	**16.7**	17.1	**16.7**	**16.7**	**16.7**
rb4	**16.9**	**16.9**	**16.9**	**16.9**	**16.9**	**16.9**
rb5	**21.44**	**21.44**	**21.44**	**21.44**	**21.44**	**21.44**
hok	20.2	**20.1**	20.2	**20.1**	**20.1**	**20.1**
SL	13	13	**12.9**	**12.9**	13	13
attenuator	8.6	**8.5**	**8.5**	**8.5**	**8.5**	**8.5**
s15	**6.6**	7.1	7.1	7.1	**6.6**	7.1
sbox leader	**5.2**	**5.2**	**5.2**	**5.2**	**5.2**	**5.2**
thiM leader	**12.3**	**12.3**	**12.3**	**12.3**	**12.3**	**12.3**
ms2	**6.6**	**6.6**	**6.6**	**6.6**	**6.6**	**6.6**
HDV	**16.7**	16.8	**16.7**	16.8	16.8	16.8
dsrA	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**
ribD leader	**9.5**	**9.5**	**9.5**	**9.5**	**9.5**	**9.5**
amv	**5.74**	**5.74**	**5.74**	**5.74**	**5.74**	**5.74**
alpha operon	6.5	**6.1**	**6.1**	**6.1**	**6.1**	**6.1**
HIV-1 leader	**8.9**	**8.9**	**8.9**	**8.9**	**8.9**	**8.9**

Table 2: Energy barriers of the best folding pathways found by RNAEAPath over 5 runs with different control parameter: ℓ_3, the size of population in each generation varies from 80 to 120. The energies are measured in kcal/mol.

Instance	Control Parameter: ℓ_3				
	80	90	100	110	120
rb1	**22**	**22**	**22**	**22**	22.4
rb2	**6.5**	7.4	**6.5**	**6.5**	**6.5**
rb3	**16.7**	17.1	**16.7**	**16.7**	**16.7**
rb4	**16.9**	**16.9**	**16.9**	**16.9**	**16.9**
rb5	**21.44**	**21.44**	**21.44**	**21.44**	**21.44**
hok	**20.1**	20.9	**20.1**	20.7	**20.1**
SL	13	13	**12.9**	13	13
attenuator	**8.5**	8.6	**8.5**	8.6	**8.5**
s15	7.1	**6.6**	7.1	**6.6**	**6.6**
sbox leader	**5.2**	**5.2**	**5.2**	**5.2**	**5.2**
thiM leader	12.3	12.3	12.3	**12**	**12**
ms2	**6.6**	**6.6**	**6.6**	**6.6**	**6.6**
HDV	16.8	16.8	16.8	**16.7**	16.8
dsrA	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**
ribD leader	**9.5**	**9.5**	**9.5**	**9.5**	**9.5**
amv	**5.74**	**5.74**	**5.74**	**5.74**	**5.74**
alpha operon	**6.1**	**6.1**	**6.1**	**6.1**	**6.1**
HIV-1 leader	**8.9**	**8.9**	**8.9**	**8.9**	**8.9**

Table 3: Energy barriers of the best folding pathways found by RNAEAPath over 5 runs with different control parameters: $\mathfrak{L}$, the number of offsprings that each individual should generate varies from 80 to 120. The energies are measured in kcal/mol.

Instance	Control Parameter: $\mathfrak{L}$				
	80	90	100	110	120
rb1	**22**	**22**	**22**	**22**	**22**
rb2	7.4	**6.5**	**6.5**	**6.5**	**6.5**
rb3	17.5	**16.7**	**16.7**	**16.7**	**16.7**
rb4	**16.9**	**16.9**	**16.9**	**16.9**	**16.9**
rb5	**21.44**	**21.44**	**21.44**	**21.44**	**21.44**
hok	20.5	**20.1**	**20.1**	**20.1**	**20.1**
SL	**12.9**	13	**12.9**	13	13
attenuator	**8.5**	**8.5**	**8.5**	8.6	**8.5**
s15	7.1	**6.6**	7.1	7.1	7.1
sbox leader	**5.2**	**5.2**	**5.2**	**5.2**	**5.2**
thiM leader	12.3	12.3	12.3	**12**	12.1
ms2	**6.6**	**6.6**	**6.6**	**6.6**	**6.6**
HDV	**16.7**	16.8	16.8	**16.7**	16.8
dsrA	**8**	**8**	**8**	**8**	**8**
ribD leader	**9.5**	**9.5**	**9.5**	**9.5**	**9.5**
amv	**5.74**	**5.74**	**5.74**	**5.74**	**5.74**
alpha operon	**6.1**	**6.1**	**6.1**	**6.1**	**6.1**
HIV-1 leader	**8.9**	**8.9**	**8.9**	**8.9**	**8.9**

4 Running Time

Table 4 shows the running time of RNAEAPath on 18 conformational switches using the default parameters. The tests are performed on a 32 bit, 2.4 GHz Quad-processor, 3.2GB memory computer, the operating system is Fedora 11. The minimum execution time is 1 minute (in the case of rb4) and 421 minutes (in the case of hok), and on average RNAEAPath terminates in 43 minutes.

Table 4: Running time of RNAEAPath on 18 conformational switches using the default parameters.

Instance	Running Time (minutes)
rb1	34
rb2	16
rb3	22
rb4	1
rb5	17
hok	421
SL	13
attenuator	13
s15	10
sbox leader	20
thim leader	45
ms2	10
HDV	20
dsrA	13
ribD leader	52
amv	14
alpha operon	15
HIV-1 leader	34

5 The Best Folding Pathways Found by RNAEAPath

The best folding pathways between two conformational structures of 18 riboswitches found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters are shown as follows.

```
>rb1
CACUCAUAUAAUCGCGUGGAUAUGGCACGCAAGUUUCUACCGGGCACCGUAAAUGUCCGACUAUGGGUGAGCAAUGGAACCGCACGUGUACGGUUUUUUGUGAUAUCAGCAUUGCUUGCUCUUUAUUUGAGCGGGCAAUGCUUUUUUU
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).........(((((.........)))))............((((((((((((((.......)))))))))))))).......   (-48.9)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).........(((((.........)))))............((((((((((((((.......)))))))))))))).......   (-48.3)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).........(((((.........)))))....(......).((((((((((((((.......)))))))))))))).......   (-45.9)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).........(((((.........)))))...((......))((((((((((((((.......))))))))))))))).......   (-46)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).........(((((.........)))))...((......)).((((((((((((((.......))))))))))))))........   (-42.6)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).........(((((.........)))))..((......)))((((((((((((((.......))))))))))))))........   (-42.4)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).........(((((.........)))))...((......)).((((((((((((((.......))))))))))))))........   (-42.6)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).........(((((.........)))))...((......))..((((((((((((.......))))))))))))).........   (-40.6)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).......(.(((((.........)))))...((......)).)((((((((((((.......))))))))))))).........   (-36.6)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).......(.(((((.........)))))...((......)).).((((((((((((.......))))))))))))..........   (-37.1)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....((.(((((.........)))))...((......)).))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-37.3)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....((.(((((.........)))))...((......)).)).((((((((((((.......))))))))))))..........   (-37.2)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))...((......)).)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-37.7)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))...((......)).)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-37.1)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))...((......)).)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-37.9)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))...((......)).)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-33.9)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))...((......)).)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-35.7)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))...((......)).)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-33.9)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))...((......)).)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-36.7)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))...(........).)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-34.1)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))...(..(....)).)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-31.7)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))......(....)..)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-36.4)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........))))).....((....)).)))((((((((((((.......))))))))))))..........   (-37.1)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........))))).....((....)).)))))).(((((.......)))))..............   (-37.8)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))((((.......)))))..............   (-37.1)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))(.((.......).)).............   (-30.5)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))(..(.......)..)).............   (-27.2)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))((............)).............   (-28.72)
(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))).....((....)).)))))).(............)................   (-28.82)
.(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))).....((....)).)))))).(............)................   (-27.22)
.(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))(............)................   (-27.72)
.(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))............................   (-31.1)
..(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))............................   (-30.2)
..(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....((((((((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))............................   (-29.1)
...(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((((((((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))............................   (-26.9)
...(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....((((((((((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))))..........................   (-29.8)
....(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....(((((((((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))))..........................   (-30.1)
....(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....((((((((((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))))..........................   (-29.3)
.....(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....)))).((((((((((.(((((.........)))))).....((....)).)))))))))..........................   (-27.6)
.....(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....))))))))))))).(((((.........)))))).....((....)).)))))))))))..........................   (-30)
.....(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....))))))))))))).(((((.........)))))).....(......).)))))))))))..........................   (-27.2)
.....(((((((((...(.(((((.......))))).).........((((((.......)))))).)))))))).....))))))))))))).(((((.........)))))).............)))))))))))..........................   (-27.96)
The optimal folding pathways has barrier energy 22 kcal/mol.
```

Figure 1: The best folding pathway between two conformational structures of rb1 found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
GGCUUCAUAUAAUCCUAAUGAUAUGGUUUGGGAGUUUCUACCAAGAGCCGUAAACUCUUGAUUAUGAAGUCUGUCGCUUUAUCCGAAAUUUUAUAAAGAGAAGACUCAUGAAU
............((((((.........))))))........((((((.......)))))).((((((.((((.((.((((((..........)))))).))))))))))))..   (-24.1)
............((((((.........))))))........((((((.......)))))).(((((..((((.((.((((((..........)))))).)))))).)))))..   (-19.4)
............((((((.........))))))........((((((.......)))))).(((((.(((((.((.((((((..........)))))).)))))))))))..   (-24.1)
............((((((.........))))))........((((((.......)))))).(.(((.(((((.((.((((((..........)))))).)))))))))).)..   (-20.1)
............((((((.........))))))........((((((.......)))))).....(((.(((((.((.((((((..........)))))).)))))))))....   (-21.6)
............((((((.........))))))........((((((.......)))))).....((.(((((.((.((((((..........)))))).)))))))).....   (-20.5)
............((((((.........))))))........((((((.......)))))).....(.(((((.((.((((((..........)))))).)))))))).....   (-19.7)
............((((((.........))))))........((((((.......)))))).......(((((.((.((((((..........)))))).)))))))).....   (-19.3)
.....(......((((((.........))))))........((((((.......)))))).....).(((((.((.((((((..........)))))).)))))))).....   (-17.6)
....((......((((((.........))))))........((((((.......)))))).....))(((((.((.((((((..........)))))).)))))))).....   (-19.3)
....((.....((((((.........))))))........((((((.......)))))).....)))(((((.((.((((((..........)))))).)))))))).....   (-20.1)
....(((.(...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..).)))(((((.((.((((((..........)))))).)))))))).....   (-18.3)
....(((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))(((((.((.((((((..........)))))).)))))))).....   (-22.4)
....(((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))).((((.((.((((((..........)))))).))))))).....   (-21.8)
...((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..))))))((((.((.((((((..........)))))).))))))).....   (-22.6)
...((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..))))))(.((.((.((((((..........)))))).)))).).....   (-17.6)
...((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..))))))..((.((.((((((..........)))))).)))).).....   (-17.8)
..(((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).((.((.((((((..........)))))).)))).).....   (-20.3)
.((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))))((.((.((((((..........)))))).)))).).....   (-22)
.((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).(.((.((((((..........)))))).))).).).....   (-19.1)
.((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))...((.((((((..........)))))).)).).).....   (-22.1)
.((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))...((.(((((...........)))))).)).).).....   (-21.1)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))..((.(((((...........)))))).)).).).....   (-23.8)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))...(.(((((...........)))))).).).).).....   (-22.1)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).....(((((...........)))))).).).).).....   (-22.1)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).(...(((((...........)))))......).).).).   (-19.2)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).((..(((((...........)))))).....)).).).).   (-20.9)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).(((.(((((...........)))))....))).).).).   (-25.5)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).(((.(((.(...........).)))....))).).).).   (-21.6)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).(((.(((................)))....))).).).).   (-22.99)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).(((.((................)).....))).).).).   (-21.97)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).(((..(................).....))).).).).   (-17.67)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).(((.........................))).).).).   (-22.43)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).((.........................)).).).).).   (-19.23)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).(.........................).).).).).   (-17.83)
(((((((((...((((((.........))))))........((((((.......)))))))..)))))))).........................................   (-22)
```

Figure 2: The best folding pathway between two conformational structures of rb2 found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>rb3
CUCUUAUCAAGAGAGGUGGAGGGACUGGCCCGAUGAAACCCGGCAACCAGCCUUAGGGCAUGGUGCCAAUUCCUGCAGCGGUUUCGCGUUGAAAGAUGAGAGAUUCUUGUAGUCUCUUCUUUUAGCGAAGGGACUUUUUUU
((((((((....(.(((...(((.....)))......))))((((..((((((....)))).))).))).........((((.....)))))...)))))))).........(((((((.......)))))))).......   (-41.9)
((((((((......(((...(((.....)))......)))).((((..((((((....)))).))).))).........((((.....)))))...)))))))).........(((((((.......)))))))).......   (-43.2)
.((((((.......(((...(((.....)))......)))).((((..((((((....)))).))).))).........((((.....)))))...)))))))..........(((((((.......)))))))).......   (-40.4)
..((((((......(((...(((.....)))......)))).((((..((((((....)))).))).))).........((((.....)))))...))))))...........(((((((.......)))))))).......   (-38.8)
.((((((.......(((...(((.....)))......)))).((((..((((((....)))).))).))).........((((.....)))))...)))))))..........(((((((.......)))))))).......   (-40.4)
.((((((.......(((...(((.....)))......)))).((((..((((((....)))).))).))).........((((.....)))))...)))))))..........(((((((.......)))))))).......   (-37)
((((((((......(((...(((.....)))......)))).((((..((((((....)))).))).))).........((((.....)))))...)))))))..........(((((((.......)))))))).......   (-39.8)
((.((((.......(((...(((.....)))......)))).((((..((((((....)))).))).))).........((((.....)))))...))))).)........(((((((.......)))))))).......   (-33.6)
((((((((......(((...(((.....)))......)))).((((..((((((....)))).))).))).........((((.....)))))...)))))))..........(((((((.......)))))))).......   (-39.8)
((((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))..........(((((((.......)))))))).......   (-44.3)
(((.((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))).)))..........(((((((.......)))))))).......   (-39.8)
(((..(((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...))..)))..........(((((((.......)))))))).......   (-37.9)
(((...(((.....(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...))...)))..........(((((((.......)))))))).......   (-36.1)
(((....(.....(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)....)))..........(((((((.......)))))))).......   (-34.1)
(((...........(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))........)))..........(((((((.......)))))))).......   (-35.9)
((((..........(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))......)))..........(((((((.......)))))))).......   (-36.6)
(((((.........(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))......))))..........(((((((.......)))))))).......   (-38.3)
((((..........(((...(((.....)))......)))).((((..((((((....)))).))).))).........((((.....)))))......))))..........(((((((.......)))))))).......   (-33.8)
((((..........(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))......))))..........(((((((.......)))))))).......   (-38.3)
(((((.........(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))....))))..........(((((((.......)))))))).......   (-39.3)
(((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))..........(((((((.......)))))))).......   (-40)
(((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))..........(((((((.......)))))))).......   (-44.3)
(((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))..........((((((.......))))))).......   (-42.9)
(((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))............(((((.....)))))..........   (-40)
(((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))............((((.....))))..........   (-39.5)
(((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))............((.......)))............   (-36.4)
(((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))............((.......)).............   (-35.6)
(((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))...............(.......)..............   (-33.9)
(((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))........................................   (-37.2)
.((((((......(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))))........................................   (-34.4)
..((((((.....(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...))))))........................................   (-32.8)
...((((((....(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))........................................   (-29.9)
...((((((....(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...))))).(............)........................   (-25.62)
...((((((....(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...))))))(...........))........................   (-26.3)
....((((((...(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))))).((...........))........................   (-25.9)
....((((((...(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...))))((...........)))........................   (-25.6)
.....(((((...(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))).((...........)))........................   (-25.3)
.....(((((...(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)))((...........))))......................   (-28.6)
......(.....(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)).((((...........))))......................   (-28.2)
.......(.....(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...)..((((...........))))......................   (-26.6)
..............(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))......((((...........))))......................   (-28.5)
..............(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))....(.((((...........)))).).....................   (-26.2)
..............(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))...((.((((...........)))).))....................   (-30)
..............(((...(((.....)))......)))).((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))..(((.((((...........)))).)))...................   (-30.6)
............(.(((...(((.....)))......)))))((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))..(((.((((...........)))).)))...................   (-29.3)
............(.(((...(((.....)))......)))))((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))..(((.((((...........)))).)))...................   (-29.9)
............(.(((...(((.....)))......)))))((((.(((((((....)))).)))))))........((((.....)))))))((.((((...........)))).))))..................   (-29.7)
............(.(((...(((.....)))......)))))((((..((((((....)))).)))).)))........((((.....)))))))((.((((...........)))).))))..................   (-25.2)
The optimal folding pathways has barrier energy 16.7 kcal/mol.
```

Figure 3: The best folding pathway between two conformational structures of rb3 found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>rb4
GACUCGGGGUGCCCUUCUGCGUGAAGGCUGAGAAAUACCCGUAUCACCUGAUCUGGAUAAUGCCAGCGUAGGGAAGUCACGGACCACCAGGUCAUUGCUUCUUCACGUUAUGGCAGGAGCAAACUAUGCAAGUCGACCUGUGGUCC
(((((((.((((.(((.....))))))......)..))))).....(((...((((.....))))...))).)))).(((((.(((((.((((((((((.....))).)))))))).............)))))))))))   (-42.72)
.(((((((.((((.(((.....))))))......)..))))).....(((...((((.....))))...))).)))...(((((.(((((.((((((((((.....))).)))))))).............)))))))))))   (-38.62)
..(((((.((((.(((.....))))))......)..))))).....(((...((((.....))))...))).))....(((((.(((((.((((((((((.....))).)))))))).............)))))))))))   (-37.52)
..(((((..(((.(((.....)))))).........))))).....(((...((((.....))))...))).))....(((((.(((((.((((((((((.....))).)))))))).............)))))))))))   (-43.42)
...(((((..(((.(((.....)))))).........))))).....(((...((((.....))))...))).)).....(((((.(((((.((((((((((.....))).)))))))).............)))))))))))   (-40.62)
....((((..(((.(((.....)))))).........))))).....(((...((((.....))))...))).........(((((.(((((.((((((((((.....))).)))))))).............)))))))))))   (-45.12)
....((((..(((.(((.....)))))).........))))).....(((...((((.....))))...))).........(((((.(((((.(((.(((((.....))).)))).))).............)))))))))))   (-38.52)
....((((..(((.(((.....)))))).........))))).....(((...((((.....))))...))).........(((((.(((((.(((..(((((.....))).)))..))).............)))))))))))   (-36.32)
....((((..(((.(((.....)))))).........))))).....(((...((((.....))))...))).........(((((.(((((.(((...((((.....))).))...))).............)))))))))))   (-34.82)
....((((..(((.(((.....)))))).........))))).....(((...((((.....))))...))).........(((((.(((((.(((....((((.....))).)....))).............)))))))))))   (-31.72)
....((((.((((.(((.....)))))).....)..))))).....(((...((((.....))))...))).........(((((.(((((.(((....((((.....))).)....))).............)))))))))))   (-25.82)
The optimal folding pathways has barrier energy 16.9 kcal/mol.
```

Figure 4: The best folding pathway between two conformational structures of rb4 found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>rb5
GGGAAUAUAAUAGGAACACUCAUAUAAUCGCGUGGAUAUGGCACGCAAGUUUCUACCGGCACCGUAAAUGUCCGACUAUGGGUGAGCAAUGGAACCGCACGUGUACGGUUUUUUGUGAUAUCAGCAUUGCUUGCUCUUUAUUUGAGCGGGCAAUGCUUUUUUUAUUCUCAUAACGGAGGUAGACAGGAUGGAUCCACUGA
.............(((((((((...(.(((((.......))))).).........(((((.......)))))).)))))))).........(((((.......)))))............((((((((((((.......))))))))))))).................................  (-49.4)
.............(...(((((((((...(.(((((.......))))).).........(((((.......)))))).)))))))).........(((((.......)))))............((((((((((((.......))))))))))))).................................)....  (-47.9)
.............((..(((((((((...(.(((((.......))))).).........(((((.......)))))).)))))))).........(((((.......)))))............((((((((((((.......))))))))))))).................................))....  (-50.8)
.............(((.(((((((((...(.(((((.......))))).).........(((((.......)))))).)))))))).........(((((.......)))))............((((((((((((.......))))))))))))).................................)))....  (-52.1)
.............(((.(((((((((...(.(((((.......))))).).........(((((.......)))))).)))))))).........(((((.......)))))............((.(((((((((((.......)))))))))))).))................................)))....  (-45.5)
.............(((.(((((((((...(.(((((.......))))).).........(((((.......)))))).)))))))).........(((((.......)))))............(..((((((((((.......))))))))))))..)................................)))....  (-42.5)
.............(((.(((((((((...(.(((((.......))))).).........(((((.......)))))).)))))))).........(((((.......)))))...............((((((((((.......))))))))))).................................)))....  (-45.1)
.............(((.(((((((((...(.(((((.......))))).).........(((((.......)))))).)))))))).........(.(((((.......)))))...............((((((((((.......))))))))))).................................)))....  (-38.16)
.............(((.(((((((((...(.(((((.......))))).).........(((((.......)))))).)))))))).........(.(((((.......)))))...............).((((((((((.......))))))))))).................................)))....  (-38.66)
.............(((.(((((((((...(.(((((.......))))).).........(((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.......)))))...............))((((((((((.......))))))))))).................................)))....  (-38.86)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.......)))))...............))((((((((((.......))))))))))).................................)))....  (-41.36)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.......)))))...............)).((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-41.26)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.......)))))...............))).((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-41.76)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.......)))))...............)))..((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-41.16)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.......)))))...............))))((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-41.96)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((.(((((.......)))))...............)))).((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-37.96)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(..(((((.......)))))...............)))))((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-39.76)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............)))))).((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-37.96)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............)))))))((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-40.76)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............))))))).((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-41.46)
.............(((.(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............)))))))((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-40.76)
.............(((..(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............))))))).((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-39.16)
.............(((..(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............)))))))((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-39.26)
.............(((..(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............))))))))((((((((((.......))))))))).................................)))....  (-39.76)
.............(((..(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............)))))))).(((.......)))..................................)))....  (-35.76)
.............(((...(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............))))))))).(((.......)))..................................)))....  (-34.86)
.............(((...(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............)))))))))(((.......)))..................................)))....  (-33.26)
.............(((...(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............))))))))).(.......)..................................)))....  (-31.56)
.............(((....(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............)))))))).(.......)..................................)))....  (-29.36)
.............(((....(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............))))))))).(.......)..................................)))....  (-31.06)
.............(((....(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............)))))))).(.......)..................................)))....  (-30.66)
.............(((.....(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((.(((((.......)))))...............)))))))).(.......)..................................)))....  (-30.96)
.............(((.....(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....((((((.(((((.......)))))...............))))))))))(.......)..................................)))....  (-30.06)
.............(((.....(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((((.(((((.......)))))...............)))))))))).................................)))....  (-33.36)
.............(((.....(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....)))..((((((((((.(((((.......)))))...............))))))))))).................................)))....  (-31.66)
.............(((.....(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((((((((((.(((((.......)))))...............))))))))))).................................)))....  (-34.06)
.............(.....(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((((((((((.(((((.......)))))...............))))))))))).................................)....  (-32.26)
.............(.....(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((((((((((.(((((.......)))))...............))))))))))).................................)....  (-29.36)
.....................(((((((((.....(((((.......)))))).........(((((.......)))))).)))))))).....(((((((((((.(((((.......)))))...............))))))))))).................................  (-30.46)
.....................(((...(.(((((.......)))))).).........(((((.......)))))).)))))))))))).(((((.......)))))...............))))))))))).................................  (-27.96)
The optimal folding pathways has barrier energy 21.44 kcal/mol.
```

Figure 5: The best folding pathway between two conformational structures of rb5 found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

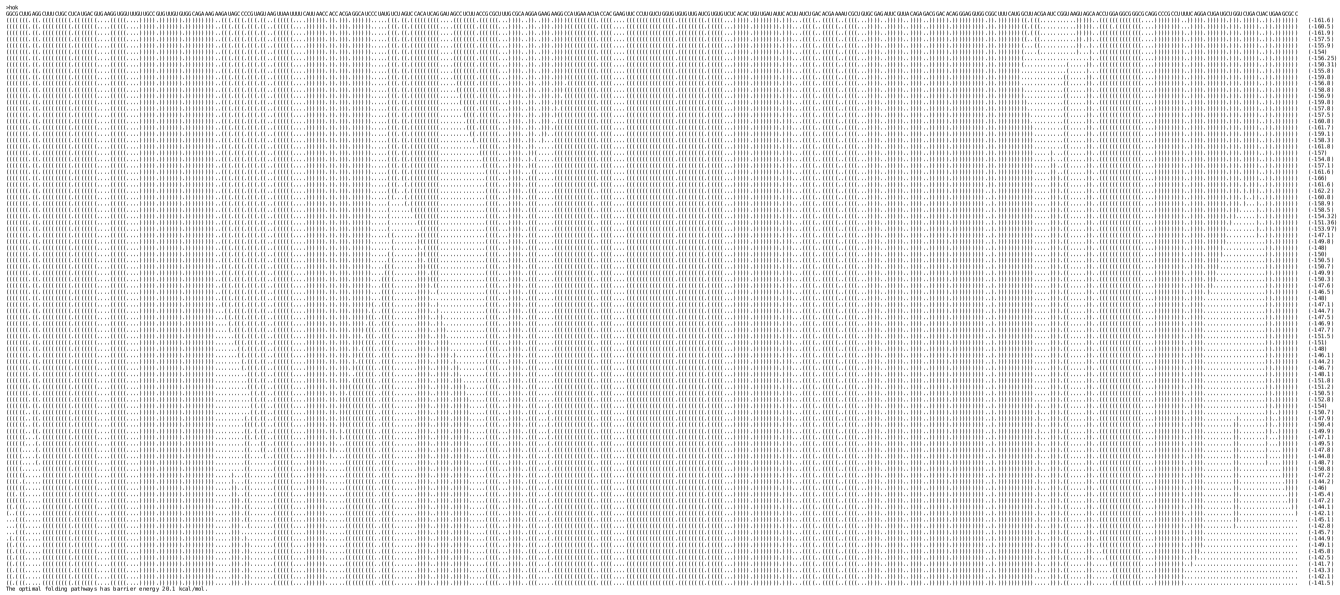

Figure 6: The best folding pathway between two conformational structures of hok found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>SplicedLeaderAB
AACUAAAACAAUUUUUGAAGAACAGUUUCUGUACUUCAUUGGUAUGUAGAGACUUC
..((...((((((..(((((.((((...)))).)))))..))).)))..)).....   (-10.7)
..(....((((((..(((((.((((...)))).)))))..))).)))...).....   (-7.8)
.......((((((..(((((.((((...)))).)))))..))).)))..........   (-10.1)
.......(((.((..(((((.((((...)))).)))))..)).)))..........   (-6.1)
.......(((..(..(((((.((((...)))).)))))..)...)))..........   (-7.4)
.......(((.....(((((.((((...)))).)))))......)))..........   (-8.1)
.......(((......((((.((((...)))).)))).......)))..........   (-5.82)
.......(((.......(((.((((...)))).)))........)))..........   (-2.56)
.......(((........((.((((...)))).))).........)))..........   (-1.53)
.......(((.........(.((((...)))).).........)))..........   (-0.01)
.......(((...........((((...))))............)))..........   (-0.2)
.......(((...........((((...)))).(.......)..)))..........   (1.5)
.......(((...........((((...)))))(.......)).)))..........   (0.7)
.......(((...........((((...))))((.....)).)))..........   (-0.7)
.......(((............(((...))).((.....)).)))..........   (0.2)
.......(((............(((...)))((((.....)))))))..........   (0.2)
........((............(((...)))((((.....)))))).........   (1.8)
........(.............(((...)))((((.....)))).)..........   (1.9)
.......................(((...)))((((.....))))............   (0.1)
.......................((...)).((((.....))))............   (2.2)
.......................((...))(((((.....)))))...........   (1.4)
.......................(...).(((((.....)))))...........   (1.9)
.............................(((((.....)))))...........   (-2.6)
.......................(.....(((((.....)))))).......)...   (0.8)
.......................((....(((((.....)))))......))...   (-0.9)
.......................(((...(((((.....)))))).....)))...   (-2.4)
.......................(((..((((((.....))))))....)))...   (-2.4)
.......................((((..((((((.....))))))....))))..   (-3)
.......................(((((.((((((.....))))))...)))))..   (-3.9)
.......................((((((((((((.....))))))..)))))).   (-7.1)
.......................((((((.(((((.....)))))...)))))).   (-7.3)
.......................(((((((((((.....)))))..)))))))..   (-9)
The optimal folding pathways has barrier energy 12.9.
```

Figure 7: The best folding pathway between two conformational structures of SL found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>attenuator
AUCCAGGAGGCUAGCGCGUGAGAAGAGAAACGGAAAACAGCGCCUGAAAGCCUCCCAGUGGAGGCUUUUUUUG
...(((((..(((..(.(((..........)))).....))).)))).(((((((((....)))))))))......   (-21.6)
...(((((..(((..(.((............)))).....))).)))).(((((((((....)))))))))......   (-19.7)
...(((((..(((..(.(..............)).....))).)))).(((((((((....)))))))))......   (-17.24)
...(((((..(((..(................).....))).)))).(((((((((....)))))))))......   (-17.13)
...(((((..(((..(.(....)..........).....))).)))).(((((((((....)))))))))......   (-17.7)
...(((((..(((....(....)................))).)))).(((((((((....)))))))))......   (-19.65)
...(((((..(((....(....).........(.....)))).)))).(((((((((....)))))))))......   (-19.5)
...(((((..((.....(....).........(.....).)).)))).(((((((((....)))))))))......   (-20.1)
...(((((........(....).........(.....)..).)))).(((((((((....)))))))))......   (-16.1)
...(((((......(.(....).........(.....).)).)))).(((((((((....)))))))))......   (-13.4)
...(((((.......(.(....).........(.....).)..)))).(((((((((....)))))))))......   (-14)
...(((((......((.(....).........(.....).)).)))).(((((((((....)))))))))......   (-18.7)
...(((((.......((.(....).........(.....).))..))).(((((((((....)))))))))......   (-14.1)
...(((((...(...((.(....).........(.....).)).)))).(((((((((....)))))))))......   (-13.1)
...(((((...((..((.(....).........(.....).))))))).(((((((((....)))))))))......   (-15.3)
...(((((...((..((.(....).........(.....).)))))))).(((((((((....)))))))))).....   (-15.1)
....((((...((..((.(....).........(.....).))))))).(((((((((....)))))))))).....   (-13.2)
....((((...((..((.(....).........(.....).)))))))((((((((((....))))))))))....   (-13.8)
.....(((...((..((.(....).........(.....).))))).((((((((((....))))))))))....   (-13.3)
.........((..((.(....).........(.....).)))))..((((((((((....))))))))))....   (-16.1)
........(((..((.(....).........(.....).))))).((((((((((....))))))))))....   (-19.8)
.......((((..((.(....).........(.....).)))))).((((((((((....))))))))))....   (-20.4)
The optimal folding pathways has barrier energy 8.5 kcal/mol.
```

Figure 8: The best folding pathway between two conformational structures of attenuator found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>s15
CUGGGAUCGCUGAAUUAGAGAUCGGCGUCCUUUCAUUCUAUAUACUUUGGAGUUUUAAAAUGUCUCUAAGUACU
..((((.((((((........))))))))).........((((.((((..........))))))))..   (-17.9)
..((((.((((((........))))))))).........((((..((((..........)))).)))).   (-14.3)
..((((.((((((........))))))))).........((((.(((((..........)))))))))..   (-17.9)
..((((.((((((........))))))))).........(((..(((((..........))))).))).   (-13.9)
..((((.((((((........))))))))).........(((.((((((..........))))))))..   (-17.9)
...((((.((((((........))))))))........((((.((((((..........))))))))..   (-17.2)
...((..((((((........)))))).))........((((.((((((..........))))))))..   (-12.4)
...(...((((((........))))))..)........((((.((((((..........))))))))..   (-11.5)
.......((((((........)))))).............((((.((((((..........))))))))..   (-12.6)
..(....((((((........)))))).....).......((((.((((((..........))))))))..   (-10.8)
..(..(.((((((........)))))...)..).......((((.((((((..........))))))))..   (-14.4)
.((..(.((((((........)))))...)..)).......((((.((((((..........))))))))..   (-15)
The optimal folding pathways has barrier energy 7.1.
```

Figure 9: The best folding pathway between two conformational structures of s15 found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>sbox_leader
AAAUGAUUCAACUUUUCAAAAAAUUAAUAACAUUUUUCUCUUAUCGAGAGUUGGGCGAGGGAUUGGCCUUUUGACCCCAACAGCAACCGACCGUAAUACCAUUGUGAAAUGGGGCGCACUGCUUUUCGCGCCGAGACUGAUGUCUCAUAAGGCACGGUGCUAAUUCCAUCAGAUUGUGUCUGAGAGAUGAGAGAGGCAGUGUUUUACGUAGAAAAGCCUCUUUCUCUCAUGGGAAAGAGGCUUUUUGU
.............................(((((((((((((((((....(((((((((((((.......)))))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-84.6)
.............................(((((((((((((((((....(((((((((((((.......)))))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-80.1)
.............................(((((((((((((((((....(((((((((((((.....)))))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-84.6)
.............................(((((((((((((((((....(((((((((((((.....)))))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-81.9)
.............................(((((((((((((((((....(((((((((((((.....)))))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-79.4)
.............................(((((((((((((((((....((((((((((((.....).))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-81.2)
.............................(((((((((((((((((....((((((((((((.....)).))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-83.2)
.............................(((((((((((((((((....((((((((((((.....)).))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-79.5)
.............................(((((((((((((((((....((((((((((((.....)).))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-83.2)
.............................(((((((((((((((((....((((((((((((.....)).))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-79.6)
.............................(((((((((((((((((....((((((((((((.....)))))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-83.2)
.............................(((((((((((((((((....((((((((((((.....)))))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-79.5)
.............................(((((((((((((((((....((((((((((((.....).))))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-83.2)
.............................(((((((((((((((((....((((((((((((.....)))))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-84.4)
.............................(((((((((((((((((....((((((((((((.....)))))))..)))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-83.8)
.(((((.(((((((((((((((....((((((.(((((.....)))))....)))))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-82.9)
.............................(((((((((((((((((....((((((.(((((.....)))))....)))))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-83.7)
.............................(((((((((((((((((....((((((.(((((.....)))))....)))))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-79.8)
.............................(((((((((((((((((.....((((((.(((((.....)))))....)))))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))...)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-81.5)
.............................(((((((((((((((((((.((((((.(((((.....)))))....)))))))))).(((.(.((.(.(.(.....((((((....)))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))((((.(.....).))))))..)).)).))))))).....(((((((...)))))))..))))))))))).))))))).....((((((((((((((((....))))))))))))))))..  (-82)
The optimal folding pathways has barrier energy 5.2 kcal/mol.
```

Figure 10: The best folding pathway between two conformational structures of sbox leader found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>thiM_leader
GGAACCAAACGACUCGGGGUGCCCUUCUGCGUGAAGGCUGAGAAAUACCCGUAUCACCUGAUCUGGAUAAUGCCAGCGUAGGGAAGUCACGGACCACCAGGUCAUUGCUUCUUCACGUUAUGGCAGGAGCAAACUAUGCAAGUCGACCUGCUGGAUCCAGCGCAA
.........(((..(((....)))..((((((...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....))))))..))))....((((....))))....   (-53.7)
.........(((..(((....)))...((((((...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....))))))..))))....((((....))))....   (-53.1)
.........(((..(((....)))....((((...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....))))...))))....((((....))))....   (-48.6)
.........(((...(((....)))....(((...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....)))...))))....((((....))))....   (-47.1)
.........(((.(((....)))....(((...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....)))...))))....((((....))))....   (-47.6)
.........((((((....)))....(((...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....))))..))))....((((....))))....   (-43.5)
.........((((((((....)))....(((...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....)).)..))))....((((....))))....   (-42.6)
.........(((((.(....))....(((...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....))).)..))))....((((....))))....   (-43.8)
.........((((((((....))....(((...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....))))..))))....((((....))))....   (-42.4)
.........((((((((....))....(((...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....).)..))))....((((....))))....   (-42.1)
.........((((((((....))...........(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))......))..))))....((((....))))....   (-46)
.........(((((((......)...........(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))......))..))))....((((....))))....   (-42.9)
.........((((((....................(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))......))..))))....((((....))))....   (-42.27)
.........((((((..........(.....)...(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))......))..))))....((((....))))....   (-42.6)
.........((((((..........((.....))..(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))......))..))))....((((....))))....   (-44.3)
.........((((((........(((.....)))..(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))......))..))))....((((....))))....   (-45.1)
.........((((((........(((.....))))(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))......))..))))....((((....))))....   (-47.1)
.........((((((.(.....(((.....))))(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....).)..))))....((((....))))....   (-45.2)
.........((((((.((....(((.....))))(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))..).)..))))....((((....))))....   (-48)
.........((((((.(((...(((.....))))(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))..).)..))))....((((....))))....   (-49.6)
.........((((((.(((...(((.....))))(((.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))...)..))))....((((....))))....   (-48.3)
.........((((((.(((...(((.....))))(.........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))....)..))))....((((....))))....   (-44.1)
.........((((((.(((...(((.....))))..........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))........))..))))....((((....))))....   (-47.3)
.........((((((.(((...(((.....)))..........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))........))..))))....((((....))))....   (-44)
.........((((((.(((...(((.....)))..........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))...)...))..))))....((((....))))....   (-42)
.........((((((.(((...(.(.....))...........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))...)...))..))))....((((....))))....   (-42.3)
.........((((((.(((...(((.....))...........(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))...)...))..))))....((((....))))....   (-42.9)
.........((((((.(((...(.(.....)............(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))..)...))..))))....((((....))))....   (-41.4)
.........((((((.(((...(((.....)............(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))...))...))..))))....((((....))))....   (-42.2)
.........((((((.(((...(((.......................(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))...))...))..))))....((((....))))....   (-45.2)
.........((((((.(((...(((.......................(((.(((....))).)))....(((((((((..((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..))))))...))..))))....((((....))))....   (-47.5)
.........((((((.(((...(((.......................(((.(((....))).)))....((((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))...))...))..))))....((((....))))....   (-47.3)
.........((((((.(((...(((((.....................(((.(((....))).)))....((((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..))))))...))..))))....((((....))))....   (-46.7)
.........((((((.(((...(((((.....................(((.(((....))).)))....((((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))..)))))...))..))))....((((....))))....   (-43.9)
.........((((((.(((...(((((.....................(((.(((....))).)))....((((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..))))))))...))..))))....((((....))))....   (-45.8)
.........((((((.(((...(((((.....................(((.(((....))).)))....((((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))..)))))...))..))))....((((....))))....   (-43.9)
.........((((((.(((...(((((.....................(((.(((....))).)))....((((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..))))))))...))..))))....((((....))))....   (-47.3)
.........((((((.(((...(((((.....................(((.(((....))).)))....((((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))...)))))...))..))))....((((....))))....   (-45.4)
.........((((((.(((...(((((.....................(((.(((....))).)))....((((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..))))))))...))..))))....((((....))))....   (-48.6)
.........((((((.(((...(((((((......(............(((.(((....))).)))....)..((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))))))...))..))))....((((....))))....   (-42.43)
.........((((((.(((...(((((((......((...........(((.(((....))).)))....)))..((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..))))))))...))..))))....((((....))))....   (-46.66)
.........((((((.(((...(((((((......((..(....)..(((.(((....))).)))....)))..((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..))))))))...))..))))....((((....))))....   (-47.5)
.........((((((.(((...(((((((.....(((..(....)..(((.(((....))).)))....)))(((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..))))))))...))..))))....((((....))))....   (-51.6)
.........((((((.(((...(((((((.....(((..(....)..(((.(((....))).)))....)))(((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..)))))))...))..))))....((((....))))....   (-51.1)
.........((((((.(((...(((((((.....(((..(....)..(((.(((....))).)))....)))(((((...((((((....((((....))))...))))))..))))..))))..))))))))...))..))))....((((....))))....   (-49.1)
.........((((((.(((...(((((((.....(((..(....)..(((.(((....))).)))....)))(((((...((((((.(...((((....))))...))))))..))))..))))..))))))))...))..))))....((((....))))....   (-49.6)
.........((((((.(((...(((((((.....(((..(....)..(((.(((....))).)))....)))(((((...((((((.((..((((....))))..))))))..))))..))))..))))))))...))..))))....((((....))))....   (-50.9)
The optimal folding pathways has barrier energy 12.3 kcal/mol.
```

Figure 11: The best folding pathway between two conformational structures of thiM leader found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>ms2
GGGUGGGACCCCUUUCGGGGUCCUGCUCAACUUCCUGUCGAGCUAAUGCCAUUUUUAAUGUCUUUAGCGAGAC
(((..(((((((....)))))))..)))........(((..(((((.(.(((.....))).).)))))..)))   (-32.7)
(((.((((((((....)))))))).)))........(((..(((((.(.(((.....))).).)))))..)))   (-29.3)
((((((((((((....))))))))))))........(((..(((((.(.(((.....))).).)))))..)))   (-32.6)
((((((((((((....))))))))))))........(((..(((((.(..((.....))..).)))))..)))   (-28.9)
((((((((((((....))))))))))))........(((..(((((.((.(((.....))).).)))))..)))   (-28.8)
((((((((((((....))))))))))))........(((..(((((.((.(((...)))).).)))))..)))   (-28.8)
((((((((((((....))))))))))))........(((..(((((..(.(((...)))).)...)))))..)))   (-28)
((((((((((((....))))))))))))........(((..(((((.((.(((...)))))..)))))..)))   (-30)
((((((((((((....))))))))))))........(((..((((..((.(((...)))))...)))))..)))   (-28.2)
((((((((((((....))))))))))))........(((..(((...((.(((...)))))....)))..)))   (-26.5)
((((((((((((....))))))))))))........(((..((((..((.(((...)))))..).))))..)))   (-26.1)
((((((((((((....))))))))))))........(((..(((((.((.(((...)))))).)).))))..)))   (-27.3)
The optimal folding pathways has barrier energy 6.6 kcal/mol.
```

Figure 12: The best folding pathway between two conformational structures of ms2 found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>HDV
GGAAUGGCGGGACCCCACUCUGCAGGGUCCGCGUUCCAUCCUUUCUUACCUGAUGGCCGGCAUGGUCCCAGCCUCCUCGCUGGCGCCGGCUGGGCAACAUUCCGAGGGGACCGUCCCCUCGGUAAUGGCGAAUGGGACCCACAAAUCUCUCUA
(((.(((.(....)))).)))...((((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-70.1)
.((.(((.(....)))).))....((((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-69)
..(.(((.(....)))).).....((((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-65.4)
....(((.(....)))).......((((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-67.4)
.....((.(....))).........((((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-66.7)
......(.(....)).........((((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-62.5)
........(....)..........((((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-63.3)
.......................((((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-64.9)
.......................(((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-60.5)
..............(........)(((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-55.4)
..............(........).((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-53.4)
.............((........))(((((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-55.4)
.............((........)).((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-53.7)
............(((........)))((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-55.9)
............(((........))).((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-55.2)
............(((........)))))((.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-56.2)
............(((........)))).(.(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-53.4)
............(((........)))...(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-53.9)
.........(.(((........)))))..(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-53.3)
.........((.(((........))))))(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-57.6)
.......(((.(((........)))))))(((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-58.2)
.......(((.(((........)))))))).((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-56.1)
.....(.(((.(((........)))))))))((((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-55.1)
.....(.(((.(((........)))))))).(((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-55.3)
....((.(((.(((........)))))))))((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-54.8)
....((.(((.(((........)))))))))).(.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-54.7)
...(((.(((.(((........)))))))))((.................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-55.5)
...(((.(((.(((........)))))))))).................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-54)
..((((.(((.(((........)))))))))))................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-54.9)
..((((.(((.(((........)))))))))))................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-57.4)
.(((((.(((.(((........)))))))))))................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-60.6)
((((((.(((.(((........)))))))))))................((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-64.8)
((((((.(((.(((........)))))))))))).......(.......((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-62.9)
((((((.(((.(((........)))))))))))).......((.......((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-64.6)
((((((.(((.(((........)))))))))))).....(((.......((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-65.3)
((((((.(((.(((........)))))))))))).....(((.......((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-62.2)
((((((.(((.(((........)))))))))))).....(((.......((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-65.5)
((((((.(((.(((........)))))))))))).....(((.......((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-68.4)
((((((.(((.(((........)))))))))))).....(((.......((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-69.6)
((((((.(((.(((........)))))))))))).....(((.......((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-65.3)
((((((.(((.(((........)))))))))))).....(((.......((.(((((.(((((.(((((......)))))..)))))))).)).(((((((((.....)))))))).)))))..)))))))))))).............   (-69.6)
The optimal folding pathways has barrier energy 16.8 kmol/cal.
```

Figure 13: The best folding pathway between two conformational structures of HDV found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>dsrA
ACACAUCAGAUUUCCUGGUGUAACGAAUUUUUUAAGUGCUUCUUGCUUAAGCAAGUUUCAUCCCGACCCCCUCAGGGUCGGGAUU
..(((((((.....)))))))...((((((((((((.......)))))))).)))))).((((((((((.....))))))))))..   (-32.3)
..(((((((.....)))))))...((((((((((.........)))))).)))))).((((((((((.....))))))))))..   (-30.8)
..(((((((.....)))))))...((((((((((..(.....)))))))).)))))).((((((((((.....))))))))))..   (-28.6)
..(((((((.....)))))))...((((((((((...(.....).)))))).)))))).((((((((((.....))))))))))..   (-25.9)
..(((((((.....)))))))...((((((((((..((.....)))))))).)))))).((((((((((.....))))))))))..   (-29.4)
..(((((((.....)))))))....((((((((((..((.....)))))))).)))))..((((((((((.....))))))))))..   (-28.3)
..(((((((.....))))))).....(((((((((..((.....)))))))).))))...((((((((((.....))))))))))..   (-27.3)
..(((((((.....)))))))......(((((((((..((.....)))))))).)))....((((((((((.....))))))))))..   (-26.4)
..(((((((.....)))))))......(((((((..((.....)))))))).))).....((((((((((.....))))))))))..   (-25.9)
..(((((((.....)))))))......(((((((..((.....)))))))).).......((((((((((.....))))))))))..   (-25)
..(((((((.....)))))))......(((((..((.....)))))))).........((((((((((.....))))))))))..   (-27.2)
..(((((((.....)))))))......(((...((.....)).))))...........((((((((((.....))))))))))..   (-26.9)
..(((((((.....)))))))......(((...((.....)).)))............((((((((((.....))))))))))..   (-26.6)
..(((((((.....)))))))......(((...((.....)).)).............((((((((((.....))))))))))..   (-25.7)
..(((((((.....)))))))......(...((.....)).)................((((((((((.....))))))))))..   (-24.3)
..(((((((.....)))))))...............((.....))...............((((((((((.....))))))))))..   (-27.8)
..(((((((.....)))))))...............(.......)...............((((((((((.....))))))))))..   (-24.5)
..(((((((.....)))))))..........................................((((((((((.....))))))))))..   (-26.8)
..(((((((.....)))))))......................(......).........((((((((((.....))))))))))..   (-25.5)
..(((((((.....)))))))......................((......)).......((((((((((.....))))))))))..   (-26.4)
..(((((((.....)))))))....................(.((......)).).....((((((((((.....))))))))))..   (-25.5)
..(((((((.....)))))))....................(.(((....))).).....((((((((((.....))))))))))..   (-28)
..(((((((.....)))))))....................(((((....)))))).....((((((((((.....))))))))))..   (-32.1)
..(((((((.....)))))))................(...(((((....)))))...)((((((((((.....))))))))))..   (-29.8)
The optimal folding pathways has barrier energy 8 kcal/mol.
```

Figure 14: The best folding pathway between two conformational structures of dsrA found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>ribD_leader
GGAA GGAC AAAUGAAUA AAGAUKGUAUCCUKCGGGCACGGUGGAAAUCCCGACCGGCGGUAGUAAAGCACAUKUKGCUKUAGAGCCCGUGACCCGUGUGCAUAAGCACGCGGUGGAUKUCAGUUUAAGCUGAAGCCGACAGUGAAGUCUGGAUGGGAGAAGGAUGAUGAUGACGCCGUAUGCAAAUGUUUAAAUGCAUAGUGUUUUUUCUAUKGCGUAAAUACCUAAGCCCCGAUUUUUUUUAAUUCGGGCCUUUUUUGACGGUAAUAACAAAAGAGGGGAGGGAAACAAUGGAAGA
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))..((((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -100.22)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -99.32)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))....((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -95.42)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -94.12)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))....((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -91.92)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -94.72)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -97.82)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -99.32)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -98.42)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -98.82)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -98.22)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -97.72)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -93.92)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -94.52)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -92.72)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -93.82)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -95.02)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -94.62)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -93.22)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -97.42)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -95.92)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -94.42)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -91.62)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -94.52)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -92.92)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -91.52)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -92.12)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -95.62)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -94.42)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -95.62)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -93.12)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -94.32)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -90.72)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -92.92)
.....((((.(((((((.....(((((.(((.(.(((.(((((((....)))))))..)))).....((((((((....)))))))).((.(((((((.....)))))))..)).....)))).))))...(((.((((((((((.....)))))))))))))))))))).....((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....(((((.(((((((((((.....)))))))))))).....)))).....))))))..)))).....  ( -93.72)
The optimal folding pathways has barrier energy 9.5 kcal/mol.
```

Figure 15: The best folding pathway between two conformational structures of ribD leader found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>amv
AAUGCUGACCUCCACUGGGUGGAUUAAGGUCAAGGUAUGAAGUCCUAUUCGCUCCUGAUAGGAUCGACUUCAUAUUGCUUAUAUAUGUGCUAACGCACAUAUAUAAAUGCUCAUGCAAAACUGCAUGAAUGCCCCUAAGGGAUGC
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((((((((.......)))))))).....))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-52)
.....((((((((((...)))))....)))))..(((((((((.(((((.......)))))).....))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-49.7)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((((((((.......))))))).....))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-51.8)
.....((((((((((...)))))....)))))..(((((((((.(((((.......)))))).....))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-47.9)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((((((((.......)))))....))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-51.4)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((((((.........)))....))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-50.1)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((((((..........))....))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-48.6)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((((.............))....))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-47.32)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((((.............))....))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-46.26)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((....................))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-48.7)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((.....(..........)....))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-47.9)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((....((..........))...))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-48.9)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((...(((..........)))..))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-50.6)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((...(((.(.....)...)))..))))))))))..((((((((((....))))))))))....((((((....))))))...(((....)))....   (-50.8)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((...(((.(.....)...)))..))))))))))..((((((((((....))))))))))..(.((((((....))))))...(((....)))...)   (-46.7)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((...(((.(.....)...)))..))))))))))..((((((((((....))))))))))..((((((((....))))))...(((....)))..))   (-49.5)
.....((((((((((...)))))....)))))..((((((((((..(((.(.....)...)))).))))))))))..((((((((((....))))))))))..((((((((....))))))...(((....)))..))   (-50.6)
......(((((((((...)))))....))))..((((((((((..(((.(.....)...)))).))))))))))..((((((((((....))))))))))..((((((((....))))))...(((....)))..))   (-50.1)
....(.((((((((((...)))))....))))..((((((((((..(((.(.....)...)))).)))))))))).((((((((((....))))))))))..((((((((....))))))...(((....)))..))   (-46.5)
...((.((((((((((...)))))....))))..((((((((((..(((.(.....)...)))).)))))))))))((((((((((....))))))))))..((((((((....))))))...(((....)))..))   (-49.3)
...((((((((((...)))))....))))).((((((((((..(((.(.....)...)))).)))))))))))((((((((((....))))))))))..((((((((....))))))...(((....)))..))   (-48.5)
The optimal folding pathways has barrier energy 5.74 kcal/mol.
```

Figure 16: The best folding pathway between two conformational structures of amv found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>alpha_operon
GUCUGUGCGUUUCCAUUUGAGUAUCCUGAAAACGGGCUUUUCAGCAUGGAACGUACAUAUUAAAUAGUAGGAGUGCAUAGUGGCCCGUAUAGCAGGCAUUAACAUUCCUGAUCAUAAGCAUGCCGUAAUC
...(((((((.(((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..(((((.((.(.....).)))))).)))))))).))))))).................   (-37.1)
...(((((((.(((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..(((.(.((.(.....).))).)))).)))))))).................   (-32.5)
...(((((((.(((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..(((...((.(.....).))..))).)))))))).................   (-31)
...(((((((.(((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..(((..(((.(.....).))).))).)))))))).................   (-32.6)
...(((((((.(((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..((((.(((.(.....).))))).)))))))).................   (-37.1)
...((((((..(((((((((...((((....))))...)))))).)))).))))))).........(((((((..((((.(((.(.....).))))).)))))))).................   (-32.8)
...(((((((.(((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..((((.(((.(.....).))))).)))))))).................   (-37.1)
...(((((((.(((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..((((.(((.((...)).))))).)))))))).................   (-36.8)
...((((((..(((((((((...((((....))))...)))))).)))))).))))))).....(((((((..((((.(((.((...)).))))).)))))))).................   (-32.7)
...((((((.((((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..((((.(((.((...)).))))).)))))))).................   (-36.8)
...((((((.((((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..((((.(((.((...)).))))).)))))))).................   (-35.7)
..(((((((.((((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..((((.(((.((...)).))))).)))))))).................   (-31.5)
.((((((((.((((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..((((.(((.((...)).))))).)))))))).................   (-33)
(((((((((.((((((((((...((((....))))...)))))).))))))))))).........(((((((..((((.(((.((...)).))))).)))))))).................   (-33.7)
The optimal folding pathways has barrier energy 6.1 kcal/mol.
```

Figure 17: The best folding pathway between two conformational structures of alpha operon found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.

```
>HIV-1_leader
GGUCUCUCUGGUUAGACCAGAUUUGAGCCUGGGAGCUCUCUGGCUAACUGGGAACCCACUGCUUAAGCCUCAAUAAAGCUUGCCUUGAGUGCUUCAAGUAGUGUGUGCCCGUCUGUUGUGUGACUCUGGUAACUAGAGAUCCCUCAGACCCUUUUAGUCAGUGUGUGAAAAUCUCUAGCAGUGGCGCCCGAACAGGGACUUGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCUCUCUCGACGCAGGACUCGGCUUGCUGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGA
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.((.(.((((((.((.(.((((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))..)).....)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-108.6)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-104.3)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))..)))))..)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-104.74)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))..)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-100.9)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-102.1)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))..)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-100.6)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-101.9)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-101.7)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-101)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-104.1)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-100.8)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-100.7)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-105)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-106.1)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-103.9)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-100.5)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-102)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-99.7)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-101.6)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-103)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-106.8)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-107.1)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-101.2)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-107.1)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-108.2)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-107.1)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-102.7)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-107.1)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-106)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-101.2)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-105.6)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-103.6)
((..((.(..(((((.(((((...(((((.......)))))))))))))))...)))).)).((.((..(((((.........(((((.(((.(((((.(((((.(((((.....)))))).)).)))).(((.....)))).(((.....)))..........)))))))...)))))...)))))..)))))))))))))))).)).))))))))))))))).)).  (-104.7)
The optimal folding pathways has barrier energy 8.9 kcal/mol.
```

Figure 18: The best folding pathway between two conformational structures of HIV-1 leader found by RNAEAPath over 5 runs using the default parameters.