(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월04일
(11) 등록번호 10-2712879
(24) 등록일자 2024년09월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/11 (2006.01) *A61K 48/00* (2006.01)
C07C 317/28 (2006.01) *C07D 295/088* (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/111 (2013.01)
A61K 48/00 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2022-7034058(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년07월12일
심사청구일자 2022년10월31일
(85) 번역문제출일자 2022년09월29일
(65) 공개번호 10-2022-0139425
(43) 공개일자 2022년10월14일
(62) 원출원 특허 10-2021-7003318
원출원일자(국제) 2013년07월12일
심사청구일자 2021년03월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/050407
(87) 국제공개번호 WO 2014/012081
국제공개일자 2014년01월16일
(30) 우선권주장
61/671,655 2012년07월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020120046238 A*
WO1997047637 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
웨이브 라이프 사이언시스 리미티드
싱가포르 018936 싱가포르 마리나 원 이스트 타워 넘버12-00 스트레이츠 뷰 7
(72) 발명자
버틀러 데이비드
미국 02155 매사추세츠주 메드포드 에버렛 스트리트 36 아파트먼트 2
이와모토 나오키
미국 02135 매사추세츠주 브라이턴 로디언 로드 10 아파트먼트 9
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 5 항 심사관 : 손영희

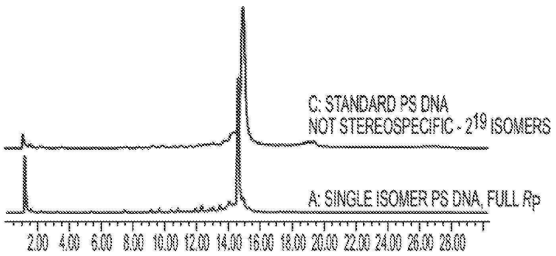
(54) 발명의 명칭 **키랄 제어**

(57) 요 약

본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물, 및 그의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 구체적으로 완전히 키랄 제어되는 조성물, 특히 여러 올리고뉴클레오티드 타입을 포함하는 조성물의 제조를 방해하는 문제를 포함한, 키랄 올리고뉴클레오티드의 제조를 위한 선행기술의 방법론과

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



연관된 특정 문제점들의 근원을 알아내는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 및 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물의 제조 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
C07C 317/28 (2013.01)
C07D 295/088 (2013.01)
C12N 15/113 (2013.01)
C12N 2310/11 (2013.01)
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/31 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2330/30 (2013.01)

(72) 발명자
미나
미국 02478 매사추세츠주 벨몬트 트로우브릿지 스트리트 39
스브르지카파 네너드
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 펄 스트리트 96 아파트먼트 2
버딘 그레고리 엘
미국 02458 매사추세츠주 뉴턴 하이드 애비뉴 52
즐라테프 이반
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 뱅크스 스트리트 220

(30) 우선권주장
61/671,656 2012년07월13일 미국(US)
61/671,724 2012년07월14일 미국(US)
61/671,722 2012년07월14일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

PCSK-9 의 발현을 저해할 수 있는 키랄 제어 이중-가닥 RNAi 작용제로서, 상기 키랄 제어 이중-가닥 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 각각의 가닥은 21개의 뉴클레오티드를 갖고,

센스 가닥은 말단, 키랄 제어된 인터뉴클레오티드 연결을 포함하고, 연결 인은 Rp 배열이고;

안티센스 가닥은 5'말단에 말단, 키랄 제어된 인터뉴클레오티드 연결 및 3'말단에 말단, 키랄 제어된 인터뉴클레오티드 연결을 포함하고;

각각의 말단, 키랄 제어된 인터뉴클레오티드 연결은 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 연결이고;

말단, 키랄 개질은 안티센스 가닥의 3'말단에 첫번째 인터뉴클레오티드 연결에서 일어나고, 연결 인 원자는 Sp 배열이고; 그리고

말단, 키랄 개질은 안티센스 가닥의 5'말단에 첫번째 인터뉴클레오티드 연결에서 일어나고, 연결 인 원자는 Rp 배열이고; 그리고

센스 가닥은 5'-uucuAGAccuGuuuuGcuudTsdT-3' (SEQ ID NO: 121)이고,

안티센스 가닥은 5'-asAGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT-3' (SEQ ID NO: 122)이며,

각각의 대문자 뉴클레오티드는 독립적으로 RNA 뉴클레오티드이고, 각각의 소문자 뉴클레오티드는 독립적으로 2'-OMe 뉴클레오티드이고, dT는 뉴클레오티드에서 티미딘을 나타내고, s는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 연결을 나타내는, 키랄 제어 이중-가닥 RNAi 작용제.

청구항 36

PCSK-9 의 발현을 저해할 수 있는 키랄 제어 이중-가닥 RNAi 작용제로서, 상기 키랄 제어 이중-가닥 RNAi 작용제는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 각각의 가닥은 21개의 뉴클레오티드를 갖고,

센스 가닥은 말단, 키랄 제어된 인터뉴클레오티드 연결을 포함하고, 연결 인은 Sp 배열이고;

안티센스 가닥은 5'말단에 말단, 키랄 제어된 인터뉴클레오티드 연결 및 3'말단에 말단, 키랄 제어된 인터뉴클레오티드 연결을 포함하고;

각각의 말단, 키랄 제어된 인터뉴클레오티드 연결은 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 연결이고;

말단, 키랄 개질은 안티센스 가닥의 3'말단에 첫번째 인터뉴클레오티드 연결에서 일어나고, 연결 인 원자는 Sp 배열이고; 그리고

말단, 키랄 개질은 안티센스 가닥의 5'말단에 첫번째 인터뉴클레오티드 연결에서 일어나고, 연결 인 원자는 Rp 배열이고; 그리고

센스 가닥은 5'-uucuAGAccuGuuuuGcuudTsdT-3' (SEQ ID NO: 121)이고,

안티센스 가닥은 5'-asAGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT-3' (SEQ ID NO: 122)이며,

각각의 대문자 뉴클레오티드는 독립적으로 RNA 뉴클레오티드이고, 각각의 소문자 뉴클레오티드는 독립적으로 2'-OMe 뉴클레오티드이고, dT는 뉴클레오티드에서 티미딘을 나타내고, s는 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티

드 연결을 나타내는, 키랄 제어 이중-가닥 RNAi 작용제.

청구항 37

제 35 항 또는 제 36 항의 키랄 제어 이중 가닥 RNAi 작용제 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 고콜레스테롤혈증 치료용 약학 조성물.

청구항 38

제 35 항 또는 제 36 항에 있어서, PCSK9 발현을 감소시키는데 사용하기 위한 키랄 제어 이중 가닥 RNAi 작용제.

청구항 39

삭제

청구항 40

제 35 항 또는 제 36 항에 있어서, 저밀도 리포단백질의 수준을 감소시키는데 사용하기 위한 키랄 제어 이중 가닥 RNAi 작용제.

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 참조 인용

[0002] 본 출원은 2012 년 7 월 13 일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/671,655, 2012 년 7 월 13 일에 출원된 61/671,656, 2012 년 7 월 14 일에 출원된 61/671,722, 및 2012 년 7 월 14 일에 출원된 61/671,724 (이들 각각은 그 전체가 본원에서 참조 인용됨) 에 대한 우선권을 주장한다.

배 경 기 술

[0003] 올리고뉴클레오티드는 치료적, 진단적, 연구 및 나노물질 적용물에 있어서 유용하다. 치료를 위한 자연적으로 발생한 핵산 (예를 들어, 비개질된 DNA 또는 RNA) 의 사용은 예를 들어 세포외 및 세포내 뉴클레아제에 대한 이의 불안정성 및/또는 이의 불량한 세포 침투 및 분포로 인해 제한될 수 있다. 또한, 시험관내 연구는 안티센스 올리고뉴클레오티드 예컨대 결합 친화성, 상보적 RNA 에 대한 서열 특이적 결합 (Cosstick 및 Eckstein, 1985; LaPlanche et al., 1986; Latimer et al., 1989; Hacia et al., 1994; Mesmaeker et al., 1995) 및 뉴클레아제에 대한 안정성이 인 원자의 절대 입체화학 배열에 의해 영향을 받을 수 있다는 것을 나타냈다 (Cook, et al. US005599797A). 따라서, 신규 및 개선된 올리고뉴클레오티드 조성물에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물 및 상기를 합성하는 신규 방법에 대한 수요가 존재한다는 인식을 포함한다. 본 발명은 구체적으로 완전히 키랄적으로 제어된 조성물, 특히 다수의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함하는 조성물의 제조를 못하게 하는 문제를 포함하는, 키랄 올리고뉴클레오티드의 제조를 위한 선행 방법론에 의한 특정 문제의 근원의 인지를 포함한다.

[0005] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄적으로 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다.

[0006] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄적으로 제어된 올리고뉴클레오티드 및 키랄적으로 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0007] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄적으로 제어된 올리고뉴클레오티드 및 키랄적으로 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물의 사용 방법을 제공한다.

[0008] 본 출원에서 언급된 모든 문헌 및 특허 문헌은 그 전체가 본원에서 참조 인용된다.

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1. 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 입체무작위 (stereorandom) 올리고뉴클레오티드에 비해 HPLC 에서 상당히 상이한 체류 시간은 갖는다. A: 미정제 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 (올리고뉴클레오티드 101); C: 상응하는 입체무작위 올리고뉴클레오티드 (올리고뉴클레오티드 118).

도 2. 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 및 입체무작위 올리고뉴클레오티드의 HPLC. A: 올리고뉴클레오티드 101 (전부-Rp); B: 올리고뉴클레오티드 102 (전부-Sp); 및 C: 올리고뉴클레오티드 118 (입체무작위).

도 3. 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 및 입체무작위 올리고뉴클레오티드의 Tm.

도 4. 대표적 데이터: 표적 및 내생성 제어 쌍의 용융 곡선 분석은 단일 앰플리콘 (amplicon) 을 산출한다.

도 5. 화합물에 관한 대표적 데이터 및 IC_{50}.

도 6. 미정제물 (Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] ($(RRS)_6$-R, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s-유니머)) 의 HPLC.

도 7. 정제된 (Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp)-

d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] ((RRS)$_6$-R, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s-유니머)) 의 HPLC.

도 8. (Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] ((RRS)$_6$-R, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s-유니머)) 의 LCMS.

도 9. 미정제물 (Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (S-(RRS)$_6$, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s-유니머)) 의 HPLC.

도 10. 정제된 (Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (S-(RRS)$_6$, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s-유니머)) 의 HPLC.

도 11. (Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (S-(RRS)$_6$, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s-유니머)) 의 LCMS.

도 12. 미정제 (Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp) d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (RS-(RRS)$_5$-RR, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s-유니머)) 의 HPLC.

도 13. 정제된 (Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp) d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (RS-(RRS)$_5$-RR, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s-유니머)) 의 HPLC.

도 14. (Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (RS-(RRS)$_5$-RR, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s-유니머)) 의 LCMS

도 15. 미정제 (Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] (3R-5S-3R, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s1-유니머)) 의 HPLC.

도 16. 정제된 (Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] (3R-5S-3R, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s1-유니머)) 의 HPLC.

도 17. (Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] (3R-5S-3R, 입체블록머 및 P-개질 유니머 (s1-유니머)) 의 LCMS.

도 18. 미정제 전부-(Rp)-d[Cs3As3Gs3T] (P-개질 유니머 (s3-유니머), 입체유니머 및 연결 유니머) 의 HPLC.

도 19. 전부-(Rp)-d[Cs3As3Gs3T] (P-개질 유니머 (s3-유니머), 입체유니머 및 연결 유니머) 의 LCMS.

도 20. 미정제 전부-(Rp)-d[Cs2As2Gs2T] (P-개질 유니머 (s2-유니머), 입체유니머 및 연결 유니머) 의 HPLC.

도 21. 전부-(Rp)-d[Cs2As2Gs2T] (P-개질 유니머 (s2-유니머), 입체유니머 및 연결 유니머) 의 LCMS.

도 22. 미정제 전부-(Sp)-d[Cs1AGs1T] (갭머, 입체알트머, P-개질 알트머 및 연결 알트머) 의 HPLC.

도 23. 전부-(Sp)-d[Cs1AGs1T] (갭머 입체알트머, P-개질 알트머 및 연결 알트머) 의 LCMS.

도 24. 미정제 전부-(Rp)-d[TsCs1AsT] (입체유니머, P-개질 알트머 및 연결 알트머).

도 25. 전부-(Rp)-d[TsCs1AsT] (입체유니머, P-개질 알트머 및 연결 알트머) 의 LCMS.

도 26. WO2012/030683 에 기재되고 본 발명의 방법을 사용한 합성에 고려되는 예시적 올리고뉴클레오티드.

도 27. WO2012/030683 에 기재되고 본 발명의 방법을 사용한 합성에 고려되는 예시적 올리고뉴클레오티드.

도 28. WO2012/030683 에 기재되고 본 발명의 방법을 사용한 합성에 고려되는 예시적 올리고뉴클레오티드.

도 29. WO2012/030683 에 기재되고 본 발명의 방법을 사용한 합성에 고려되는 예시적 올리고뉴클레오티드.

도 30. WO2012/030683 에 기재되고 본 발명의 방법을 사용한 합성에 고려되는 예시적 올리고뉴클레오티드.

도 31. 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 WO2012/030683 에 기재된 예시적 링커.

도 32. 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 WO2012/030683 에 기재된 예시적 링커.

도 33. 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 WO2012/030683 에 기재된 예시적 링커.

도 34. 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 WO2012/030683 에 기재된 예시적 링커.

도 35. 올리고뉴클레오티드 상의 미정제 DMT 의 RP-HPLC: ONT-75 (Panel A); ONT-80 (Panel B); ONT-77 (Panel C); ONT-81 (Panel D); ONT-87 (Panel E); ONT-88 (Panel F); ONT-89 (Panel G); ONT-82 (Panel H); ONT-84 (Panel I); ONT-85 (Panel J); ONT-86 (Panel K).

도 36. 정제된 DMT 오프 올리고뉴클레오티드의 RP-HPLC: ONT-75 (Panel A); ONT-80 (Panel B); ONT-77 (Panel C); ONT-81 (Panel D); ONT-87 (Panel E); ONT-88 (Panel F); ONT-89 (Panel G); ONT-82 (Panel H); ONT-84 (Panel I); ONT-85 (Panel J); ONT-86 (Panel K).

도 37. 정제된 DMT 오프 올리고뉴클레오티드의 RP-HPLC 추적의 오버레이 (overlay): ONT-75, ONT-77, ONT-80, ONT-81, ONT-87, ONT-88, ONT-89, 및 ONT-41 (Panel A); ONT-75, ONT-77, ONT-80, ONT-81, ONT-87, ONT-88, ONT-89, 및 ONT-41 (Panel B) 의 오버레이의 확장된 관점 (expanded view).

도 38. 정제된 DMT 오프 올리고뉴클레오티드의 RP-HPLC 추적의 오버레이: ONT-82, ONT-84, ONT-85, ONT-86, 및 ONT-83 (Panel A); ONT-82, ONT-84, ONT-85, ONT-86, 및 ONT-83 (Panel B) 의 오버레이의 확장된 관점.

도 39. 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 ONT-81, ONT-41, ONT-75, ONT-77, 및 ONT-80 의 Tm 오버레이.

도 40. ONT-41, ONT-75, ONT-80, ONT-77, 및 ONT-81 에 관한 huApoB 마우스에서 5 mg/kg 입체이성질체 또는 미포머슨 (mipomersen) IP 투약에 대한 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준의 시간경과의 그래픽적 표현. 아래로 향한 화살표는 투약 일을 나타낸다.

도 41. 미포머슨, "완전 R" 미포머슨, "완전 S" 미포머슨, "RSR" 미포머슨, 및 "SRS" 미포머슨에 대한 huApoB 마우스에서의 5 mg/kg 입체 이성질체 또는 미포머슨 IP 투약 이후 PBS 에 대한 혈청 인간 아포리포단백질 (apolipoprotein) B 단백질 수준의 시간경과의 그래픽적 표현. 아래로 향한 화살표는 투약 일을 나타낸다.

도 42. 미포머슨, "완전 R" 미포머슨, "완전 S" 미포머슨, "RSR" 미포머슨 및 "sRS"미포머슨에 대한 huApoB 마우스에서 10 mg/kg 입체 이성질체 또는 미포머슨 IP 투약 이후 PBS 에 대한 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준의 시간경과의 그래픽적 표현. 아래로 향한 화살표는 투약 일을 나타낸다.

도 43. 미포머슨, ONT-87, ONT-88, 및 ONT-89 에 대한 huApoB 마우스에서 5 mg/kg 입체 이성질체 또는 미포머슨 IP 투약 이후 PBS 에 대한 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준의 시간경과의 그래픽적 표현. 아래로 향한 화살표는 투약 일을 나타낸다.

도 44. ONT-87, ONT-88, 및 ONT-89 에 대한 huApoB 마우스에서 10 mg/kg 입체 이성질체 또는 미포머슨 IP 투약 이후 PBS 에 대한 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준의 시간경과의 그래픽적 표현. 아래로 향한 화살표는 투약 일을 나타낸다.

도 45. siRNA 이중에 의한 Hep3B 처리 이후 유지되는 % PCSK-9 mRNA 의 그래픽적 표현.

도 46. siRNA 이중 곡선 맞춤에 의한 Hep3B 처리 이후 유지되는 % PCSK-9 mRNA 의 그래픽적 표현.

도 47. siRNA 이중에 의한 HeLa 이후 유지되는 % PCSK-9 mRNA 의 그래픽적 표현.

도 48. siRNA 이중 곡선 맞춤에 의한 HeLa 처리 이후 유지되는 % PCSK-9 mRNA 의 그래픽적 표현.

도 49. 3 개의 포스포로티에이트 입체 중심 3 개를 함유하는 siRNA 이중에 의한 HeLA 처리 이후 유지되는 % PCSK-9 mRNA 의 그래픽적 표현.

도 50. 3 개의 포스포로티에이트 입체 중심 곡선 맞춤을 함유하는 siRNA 이중에 의한 HeLa 처리 이후 유지되는 % PCSK-9 mRNA 의 그래픽적 표현.

도 51. 정제된 DMT 오프 올리고뉴클레오티드: ONT-108, ONT-109, 및 ONT-114 의 RP-HPLC 추적의 오버레이.

도 52. 정제된 DMT 오프 올리고뉴클레오티드: ONT-106, ONT-107, 및 ONT-114 의 RP-HPLC 추적의 오버레이.

도 53. huApoB 마우스에서 10 mg/kg 입체 이성질체 또는 미포머슨 IP 투약 이후 PBS 에 대한 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준의 시간경과의 그래픽적 표현. 아래로 향한 화살표는 투약 일을 나타낸다.

도 54.huApoB 마우스 (n= 3-4) 에서 5 mg/kg 입체 이성질체 또는 미포머슨의 다중 IP 투약 이후 PBS 에 대한 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준의 시간경과의 그래픽적 표현. 아래로 향한 화살표는 투약 일을 나타낸다.

도 55. huApoB 마우스에서 10 mg/kg 입체 이성질체 (ONT-87, ONT-88 또는 ONT-89) 또는 미포머슨 IP 투약 이후 PBS 에 대한 제 17 일 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준.

도 56. huApoB 마우스에서 10 mg/kg 입체 이성질체 (ONT-87, ONT-88 또는 ONT-89) 또는 미포머슨 IP 투약 이후 PBS 에 대한 제 24 일 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준.

도 57. huApoB 마우스에서 10 mg/kg 입체 이성질체 (ONT-41, ONT-87, ONT-88 또는 ONT-89) 투약 이후 PBS 에 대한 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준.

도 58. huApoB 마우스에서 10 mg/kg 입체 이성질체 (ONT-87, ONT-88 또는 ONT-89) 투약 이후 PBS 에 대한 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준.

도 59. 올리고뉴클레오티드 ONT-75, ONT-77, ONT-80, ONT-81, ONT-87, ONT-88, ONT-89 및 ONT-41 에 대한 svPDE 소화 연구의 IEX-HPLC 정량 분석의 플롯.

도 60. 올리고뉴클레오티드 ONT-75 (All (Rp))-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC 에 대한 nP1 을 사용한 효소적 소화 연구의 IEX-HPLC.

도 61. 올리고뉴클레오티드 ONT-77 (Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp)- Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC (5R-10S-4R) 에 대한 nP1 을 사용한 효소 소화 연구의 IEX-HPLC.

도 62. 올리고뉴클레오티드 ONT-80 (All (Sp))-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC 에 대한 nP1 을 사용한 효소 소화 연구의 IEX-HPLC.

도 63. 올리고뉴클레오티드 ONT-81 (Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC (5S-10R-4S) 에 대한 nP1 을 사용한 효소 소화 연구의 IEX-HPLC.

도 64. 올리고뉴클레오티드 ONT-87 (Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC (5R-$(SSR)_3$-5R) 에 대한 nP1 을 사용한 효소 소화 연구의 IEX-HPLC.

도 65. 올리고뉴클레오티드 ONT-88 (Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5S-$(RRS)_3$-5S) 에 대한 nP1 을 사용한 효소 소화 연구의 IEX-HPLC.

도 66. 올리고뉴클레오티드 ONT-89 (Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC ($(SR)_9S$) 에 대한 nP1 을 사용한 효소 소화 연구의 IEX-HPLC.

도 67. 올리고뉴클레오티드 ONT-41 (부분입체 혼합물)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC 에 관한 nP1 을 사용한 효소 소화 연구의 IEX-HPLC.

도 68. 사전 인큐베이션된 전간 (whole liver) 균질액에서 입체무작위 "모" 올리고뉴클레오티드 ONT-41 (미포머슨) 에 의한 키랄적 순수한 올리고뉴클레오티드 ONT-75 및 ONT-77 의 안정성 비교.

도 69. 13b 의 단량체를 사용한 올리고뉴클레오티드 유도체의 제조에서 UPLC 프로파일.

도 70. 27 의 단량체를 사용한 올리고뉴클레오티드 유도체의 제조에서 UPLC 프로파일.

도 71. 입체 이성질체 (ONT-82, ONT-83, ONT-84, ONT-85 또는 ONT-86) 에 의한 1차 마우스 간세포의 트랜스펙션 이후 Mock 및 비처리 대조군에 대한 마우스 아포리포단백질 B/GAPDH mRNA 수준.

도 72. 입체 이성질체 (ONT-83, ONT-84, ONT-85 또는 ONT-86) 에 의한 1차 마우스 간세포의 트랜스펙션 이후 Mock 및 비처리 대조군에 대한 마우스 아포리포단백질 B/GAPDH mRNA 수준.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 정의

[0011] 지방족: 본원에서 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 기" 는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화된 단위를 함유하는 직쇄 (즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환 또는 비치환 탄화수소 사슬, 또는 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 모노시클릭 탄화수소 또는 바이시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소를 의미하나, 이는 분자의 나머지에 대한 단일 부착 지점을 갖는 방향족 (또한 본원에서 "카르보사이클" "시클로지방족" 또는 "시클로알킬" 로 나타냄) 이 아니다. 일부 구현예에서, 지방족 기는 1-50 개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 달리 나타내지 않는 한, 지방족 기는 1-10 개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 지방족 기는 1-6 개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 지방족 기는 1-5 개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 구현예에서, 지방족 기는 1-4 개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 보다 다른 구현예에서, 지방족 기는 1-3 개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 보다 다른 구현예에서, 지방족 기는 1-2 개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, "시클로지방족" (또는 "카르보사이클" 또는 "시클로알킬") 은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 모노시클릭 또는 바이시클릭 C_3-C_{10} 탄화수소를 나타내지만 이는 분자의 나머지에 대한 단일 부착 지점을 갖는 방향족이 아니다. 일부 구현예에서, "시클로지방족" (또는 "카르보사이클" 또는 "시클로알킬") 은 완전히 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 모노시클릭 C_3-C_6 탄화수소를 나타내지만, 이는 분자의 나머지에 대한 단일 부착 지점을 갖는 방향족이 아니다. 적합한 지방족 기는 제한 없이 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬, 알케닐, 알키닐 기 및 이의 혼성체 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐을 포함한다.

[0012] 알킬렌: 용어 "알킬렌" 은 2가 알킬 기를 나타낸다. "알킬렌 사슬" 은 폴리메틸렌 기, 즉 $-(CH_2)_n-$ (식 중, n 은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3 임) 이다. 치환 알킬렌 사슬은 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 대체되는 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족 기에 관해 아래 기재된 것을 포함한다.

[0013] 알케닐렌: 용어 "알케닐렌" 은 2가 알케닐 기를 나타낸다. 치환된 알케닐렌 사슬은 하나 이상의 수소 원자가 치환기로 대체되는 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌 기이다. 적합한 치환기는 치환된 지방족 기에 관해 아래 기재된 것을 포함한다.

[0014] 동물: 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "동물" 은 동물 왕국의 임의의 구성원을 나타낸다. 일부 구현예에서, "동물" 은 임의의 발현 단계에서의 인간을 나타낸다. 일부 구현예에서, "동물" 은 임의의 발현 단계에서의 비인간 동물을 나타낸다. 특정 구현예에서, 비인간 동물은 포유류 (예를 들어, 설치류, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류 및/또는 돼지) 이다. 일부 구현예에서, 동물은 제한 없이, 포유류, 조류, 파충류, 양서류, 어류 및/또는 벌레를 포함한다. 일부 구현예에서, 동물은 형질전환 동물, 유전-공학 동물 및/또는 클론일 수 있다.

[0015] 약: 본원에서 사용된 바와 같은, 숫자에 대한 인용에서 용어 "약" 또는 "대략" 은 일반적으로 달리 나타내거나 내용에서 달리 명백하지 않는 한, 수의 어느 방향으로든 (초과 또는 미만) 5%, 10%, 15% 또는 20% 범위 내에 있는 수를 포함하도록 취해진다 (상기 숫자가 가능한 값의 0% 미만 또는 100% 초과일 경우는 제외). 일부 구현예에서, 투약량에 대한 인용에서 용어 "약" 의 사용은 ±5 mg/kg/일 을 의미한다.

[0016] 아릴: "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬" 에서 큰 잔기의 일부로서 또는 단독 사용된 용어 "아릴" 은 총 5 내지 14 개의 고리 구성원을 갖는 모노시클릭 및 바이시클릭 고리계를 나타내고, 여기서 계의 고리 하나 이상은 방향족이고 계의 고리 각각은 3 내지 7 개의 고리 구성원을 함유한다. 용어 "아릴" 은 용어 "아릴 고리" 와 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, "아릴" 은 제한 없이 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함하는 방향족 고리계를 나타내고, 이는 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다. 또한 본원에서 사용된 자체인 용어 "아릴" 의 범주 내에 또한 포함되는 것은 방향족 고리가 하나 이상의 비방향족 고리, 예컨대 인다닐, 프탈리미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐 또는 테트라히드로나프틸 등에 융합되는 기이다.

[0017] 특징적 부분: 본원에서 사용된 바와 같은, 문구 단백질 또는 폴리펩티드의 "특징적 부분" 은 아미노산의 연속

스트레치 (continuous stretch), 또는 아미노산의 연속 스트레치의 집합을 함유하는 것 (이는 함께 단백질 또는 폴리펩티드의 특징임) 이다. 각각 상기 연속 스트레치는 일반적으로 둘 이상의 아미노산을 함유할 것이다.

또한, 당업자는 전형적으로 5, 10, 15, 20 개 또는 그 이상의 아미노 산이 단백질의 특징에 요구된다는 것을 이해할 것이다. 일반적으로, 특징적 부분은 상기 명시된 서열 아이덴티티 이외에 관련 비손상 단백질과 하나 이상의 기능적 특징을 공유하는 것이다.

[0018] 특징적 서열: "특징적 서열" 은 폴리펩티드 또는 핵산 부류의 모든 구성원에서 발견되고, 이에 따라 부류의 구성원을 정의하기 위해 당업자에 의해 사용될 수 있는 서열이다.

[0019] 특징적 구조 구성 요소: 용어 "특징적 구조 구성 요소" 는 폴리펩티드, 소분자 또는 핵산의 부류의 모든 구성원에서 발견되고 이에 따라 부류의 구성원을 정의하기 위해 당업자에 의해 사용될 수 있는 독특한 구조 구성 요소 (예를 들어, 코어 구조, 펜던트 잔기의 수집, 서열 구성 요소 등) 를 나타낸다.

[0020] 필적하는: 용어 "필적하는" 은 수득된 결과 또는 관찰된 형상의 비교를 허용하기 위해 서로 충분히 유사한 조건 또는 환경의 둘 (또는 그 이상) 의 세트를 기재하기 위해 본원에서 사용된다. 일부 구현예에서, 조건 또는 환경의 필적하는 세트는 하나 또는 소수의 변화된 특징 및 실질적으로 동일한 특징 다수에 의해 특징지어진다.

당업자는 상이한 일련의 조건 또는 환경 하에 관찰된 현상 또는 수득된 결과의 차이가 변화되는 특징의 변화를 가르키거나 이에 의해 야기되는 타당한 결론을 보증하는데 충분한 수 및 실질적으로 동일한 특징의 유형에 의해 특징지어질때, 일련의 조건이 서로 필적함을 이해할 것이다.

[0021] 투여 양생법: 본원에 사용된 바와 같은, "투여 양생법" 또는 "치료적 양생법" 은 전형적으로 기간에 의해 분리되는 대상에 대해 개별적으로 투여되는 일련의 단위 투약량 (전형적으로 하나 초과) 을 나타낸다. 일부 구현예에서, 주어진 치료제는 하나 이상의 투약량을 포함할 수 있는 추천된 투여 양생법을 갖는다. 일부 구현예에서, 투여 양생법은 각각이 동일한 길이의 기간으로 서로 분리되는 다수의 투약량을 포함하고; 일부 구현예에서, 투여 양생법은 다수의 투약량 및 개별적 투약량을 분리하는 둘 이상의 상이한 기간을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 양생법 내의 모든 투약량은 동일한 단위 투약량 양이다. 일부 구현예에서, 투여 양생법 내의 상이한 투약량은 상이한 양이다. 일부 구현예에서, 투여 양생법은 제 1 투약량 양의 제 1 투약량, 이후 제 1 투약량 양과 상이한 제 2 투약량 양의 하나 이상의 추가 투약량을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 양생법은 제 1 투약량 양의 제 1 투약량, 이후 제 1 투약량 양과 동일한 제 2 투약량 양의 하나 이상의 추가 투약량을 포함한다.

[0022] 등가 작용제: 당업자는 본 개시물의 파악시에, 본 발명의 맥락에서 유용한 작용제의 범주가 본원에 구체적으로 언급 또는 예시된 것에 제한되지 않음을 이해할 것이다. 특히, 당업자는 활성제가 전형적으로 코어 및 부착된 펜던트 잔기로 이루어지는 구조를 갖는다는 것을 인식할 것이고, 또한 상기 코어 및/또는 펜던트 잔기의 단순한 변형이 작용제의 활성을 유의하게 바꾸지 않을 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 필적하는 3차원 구조의 기 및/또는 화학 반응성 특징을 갖는 하나 이상의 펜던트 잔기의 치환은 모 (parent) 참조 화합물 또는 부분과 등가인 치환된 화합물 또는 부분을 생성시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 펜던트 잔기의 추가 또는 제거는 모 참조 화합물과 등가인 치환 화합물을 생성할 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어 소수의 결합 (전형적으로 5 이하, 4, 3, 2 또는 1 개의 결합, 및 흔히 오로지 단독 결합) 의 추가 또는 제거에 의한 코어 구조의 변화는 모 참조 화합물과 등가인 치환 화합물을 생성할 수 있다.

많은 구현예에서, 등가 화합물은 예를 들어 아래 기재된 바와 같은 일반적 반응 도식에 설명된 방법에 의해 또는 이의 변형에 의해, 쉽게 이용가능한 물질, 작용제 및 통상적 또는 제공된 합성 과정을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 반응에서, 공지된 그 자체인 변형물의 사용이 또한 가능할 수 있으나, 여기에서 언급되지는 않는다.

[0023] 등가 투여량: 용어 "등가 투여량" 은 동일한 생물학적 결과에 영향을 주는 상이한 약학적 활성제의 투여량을 비교하기 위해 본원에서 사용된다. 두 상이한 작용제의 투여량은 이들이 필적하는 수준 또는 정도의 생물학적 결과를 달성하는 경우에 본 발명에 따라 서로 "등가" 인 것으로 여겨진다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 상이한 약학적 작용제의 등가 투여량은 본원에 기재된 시험관내 및/또는 생체내 검정을 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 하나 이상의 라이소좀 활성화제는 참조 라이소좀 활성화제의 투약량에 대해 투약량 등가로 이용되고; 일부 상기 구현예에서, 상기 목적을 위한 참조 라이소좀 활성화제는 소분자 알로스테릭 활성화제 (예를 들어, 피라졸피리미딘), 이미노당 (예를 들어, 이소파고민), 항산화제 (예를 들어, n-아세틸-시스테인), 및 세포 트래피킹 (trafficking) 의 조절제 (예를 들어 Rabla 폴리펩티드) 로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0024] 헤테로지방족: 용어 "헤테로지방족" 은 C, CH, CH_2 또는 CH_3 로부터 선택되는 하나 이상의 단위가 독립적으로 헤테로원자로 대체되는 지방족 기를 나타낸다. 일부 구현예에서, 헤테로지방족 기는 헤테로알킬이다. 일부 구현예에서, 헤테로지방족 기는 헤테로알케닐이다.

[0025] 헤테로아릴: 단독으로 또는 더 큰 잔기의 일부로서 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-", 예를 들어 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시" 는 5 내지 10 개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6 또는 9 개의 고리 원자를 갖고; 시클릭 집합체에 공유된 6, 10, 또는 14 개의 π 전자를 갖고; 탄소 원자 이외에 1 내지 5 개의 헤테로원자를 갖는 기를 나타낸다. 용어 "헤테로원자" 는 질소, 산소, 또는 황을 나타내고, 질소 또는 황의 임의의 산화 형태 및 염기성 질소의 임의의 4차화 형태를 포함한다. 헤테로아릴 기는 제한 없이, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 나프티리디닐, 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-" 는 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릴 고리에 융합되는 기를 포함하고, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로방향족 고리 상에 있다. 비제한적인 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀릴닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴 기는 모노- 또는 바이시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴" 은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴 기" 또는 "헤테로방향족" 과 상호 교환적으로 사용될 수 있고, 이 용어 중 임의의 것은 임의 치환되는 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬" 은 헤테로아릴에 의해 치환된 알킬기를 나타내고, 여기서 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로는 임의 치환된다.

[0026] 헤테로원자: 용어 "헤테로원자" 는 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 (예컨대, 질소, 황, 인, 또는 규소의 임의의 산화 형태; 임의의 염기성 질소의 4차화 형태; 헤테로시클릭 고리의 치환성 질소, 예를 들어 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴의 경우), NH (피롤리디닐의 경우) 또는 NR^+ (N-치환 피롤리디닐의 경우) 중 임의의 것) 를 의미한다.

[0027] 헤테로사이클: 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 라디칼" 및 "헤테로시클릭 고리" 는 상호 교환적으로 사용되고, 포화 또는 일부 불포화되고 탄소 원자 이외에 상기 정의된 바와 같은 헤테로원자 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4 개를 갖는 안정한 3- 내지 7-원 모노시클릭 또는 7-10-원 바이시클릭 헤테로시클릭 잔기를 나타낸다. 헤테로사이클의 고리 원자에 대한 인용에서 사용된 경우, 용어 "질소" 는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소로부터 선택되는 0-3 개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 일부 불포화 고리는 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴의 경우), NH (피롤리디닐의 경우), 또는 NR^+ (N-치환 피롤리디닐의 경우) 일 수 있다.

[0028] 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 산출하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서의 이의 펜던트 기에 부착될 수 있고, 고리 원자 중 임의의 것은 임의 치환될 수 있다. 상기 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 라디칼의 예는 제한 없이, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐 및 퀴누클리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 고리", "헤테로시클릭 기", "헤테로시클릭 잔기" 및 "헤테로시클릭 라디칼" 은 본원에서 상호 교환적으로 사용되고, 또한 헤테로시클릴 고리가 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로지방족 고리 예컨대 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라히드로퀴놀리닐에 융합되는 기를 포함하고, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 있다. 헤테로시클릴 기는 모노- 또는 바이시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로시클릴알킬" 은 헤테로시클릴에 의해 치환된 알킬 기를 나타내고, 여기서 알킬 및 헤테로시클리 부분은 독립적으로 임의 치환된다.

[0029] 복강내: 본원에서 사용된 구절 "복강내 투여" 및 "복강내로 투여된" 은 대상체의 복막에 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 나타내는 이의 업계-이해되는 의미를 갖는다.

[0030] 시험관내: 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "시험관내" 는 유기체 (예를 들어, 동물, 식물 및/또는 미생물) 내에서가 아니라 인공적 환경, 예를 들어 시험 튜브 또는 반응 용기, 세포 배양 등에서 발생하는 사건을 나타낸다.

[0031] 생체내: 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "생체내" 는 유기체 (예를 들어, 동물, 식물 및/또는 미생물) 내에서

발생하는 사건을 나타낸다.

[0032] 낮은 알킬: 용어 "저급 알킬" 은 C_{1-4} 직선 또는 분지형 알킬 기를 나타낸다. 예시적 저급 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 tert-부틸이다.

[0033] 저급 할로알킬: 용어 "저급 할로알킬" 은 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 치환된 C_{1-4} 직선 또는 분지형 알킬 기를 나타낸다.

[0034] 임의 치환: 본원에서 기재된 바와 같은, 본 발명의 화합물은 "임의 치환" 잔기를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환" 은 용어 "임의로" 가 선행하든 선행하지 않는, 지시된 잔기의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체된다는 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "임의 치환" 기는 기의 치환가능 위치 각각에 적합한 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 명시된 기로부터 선택되는 하나 초과의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일 또는 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 구성되는 치환기의 조합은 바람직하게는 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물의 형성을 산출하는 것이다.
본원에서 사용된 용어 "안정한" 은 이의 제조, 검출 및 특정 구현예에서 이의 회수, 정제 및 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위한 사용에 대해 허용하기 위한 조건에 적용될 때 실질적으로 바뀌지 않는 화합물을 나타낸다.

[0035] "임의 치환" 기의 치환성 탄소 원자 상의 적합한 1가 치환기는 독립적으로 할로겐; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$ (이는 R° 로 치환될 수 있음); $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ (이는 R° 로 치환될 수 있음); $-CH=CHPh$, (이는 R° 로 치환될 수 있음); $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-피리딜 (이는 R° 로 치환될 수 있음); $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-(C_{1-4}$ 직선 또는 분지형 알킬렌)$O-N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 직선 또는 분지형 알킬렌)$C(O)O-N(R^\circ)_2$ 이고, 여기서, 각각의 R° 은 아래 정의된 바와 같이 치환될 수 있고 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2-$(5-6 원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 5-6-원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고 R° 의 2 개의 독립적인 존재는 그의 개입 원자(들) 과 함께 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 3-12-원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 모노- 또는 바이시클릭 고리를 형성하고, 이는 아래 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0036] R° 상의 적합한 1가 치환기 (또는 R° 의 2 개의 독립적인 존재를 그의 개입 원자와 함께 취함으로써 형성된 고리) 는 독립적으로 할로겐, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-($할로$R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O($할로$R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 직선 또는 분지형 알킬렌$)C(O)OR^\bullet$, 또는 $-SSR^\bullet$ 이고, 여기서 각각의 $R^\bullet$ 은 비치환되거나 "할로" 가 선행하는 경우 오로지 하나 이상의 할로겐으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 5-6-원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리 (독립적으로 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 가짐) 로부터 선택된다. R° 의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 =O 및 =S 를 포함한다.

[0037] "임의 치환" 기의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2가 치환기는 하기를 포함한다: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$,

=NNHC(O)OR*, =NNHS(O)$_2$R*, =NR*, =NOR*, -O(C(R*$_2$))$_{2-3}$O- 또는 -S(C(R*$_2$))$_{2-3}$S- (여기서, R* 의 각각의 독립적인 존재는 수소, C_{1-6} 지방족 (이는 하기 정의된 바와 같이 치환될 수 있음), 또는 비치환 5-6-원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리 (질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 가짐) 로부터 선택된다. "임의 치환" 기의 인접 치환성 탄소에 결합되는 적합한 2가 치환기는 하기를 포함한다: -O(CR*$_2$)$_{2-3}$O- (여기서, R* 의 각각의 독립적인 경우는 수소, C_{1-6} 지방족 (이는 아래 정의된 바와 같이 치환될 수 있음), 또는 비치환 5-6-원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리 (질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 가짐) 로부터 선택됨).

[0038] R* 의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 할로겐 -R●, -(할로R●), -OH, -OR●, -O(할로R●), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR●, -NH$_2$, -NHR●, -NR●$_2$, 또는 -NO$_2$ 을 포함하고, 여기서 각각의 R● 은 비치환되거나 "할로" 가 선행하는 경우 오로지 하나 이상의 할로겐에 의해 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, -CH$_2$Ph, -O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph, 또는 5-6-원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리 (질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 가짐) 이다.

[0039] "임의 치환된" 기의 치환성 질소 상의 적합한 치환기는 -R†, -NR†$_2$, -C(O)R†, -C(O)OR†, -C(O)C(O)R†, -C(O)CH$_2$C(O)R†, -S(O)$_2$R†, -S(O)$_2$NR†$_2$, -C(S)NR†$_2$, -C(NH)NR†$_2$, 또는 -N(R†)S(O)$_2$R† 을 포함하고, 여기서 각각의 R† 은 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족 (이는 아래 정의된 바와 같이 치환될 수 있음), 비치환 -OPh, 또는 비치환 5-6-원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리 (질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 가짐) 이거나, 상기 정의에 얽매이지 않고 그 개입 원자(들) 과 함께 취해진 R† 의 2 개의 독립적인 존재는 비치환 3-12-원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 모노- 또는 바이시클릭 고리 (질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 가짐) 를 형성한다.

[0040] R† 의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 독립적으로 할로겐, -R●, -(할로R●), -OH, -OR●, -O(할로R●), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR●, -NH$_2$, -NHR●, -NR●$_2$, 또는 -NO$_2$ 이고, 여기서 각각의 R● 은 비치환되거나, "할로" 가 선행되는 경우 오로지 하나 이상의 할로겐으로 치환되고, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, -CH$_2$Ph, -O(CH$_2$)$_{0-1}$Ph, 또는 5-6-원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리 (독립적으로 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 가짐) 이다.

[0041] 경구: 본원에서 사용된 구절 "경구 투여" 및 "경구로 투여된" 은 화합물 또는 조성물의 입에 의한 투여를 나타내는 당업계에서 이해되는 의미를 갖는다.

[0042] 비경구: 본원에서 사용된 구절 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된" 은 일반적으로 주사에 의해 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 나타내는 이의 당업계에서 이해되는 의미를 갖고, 제한 없이 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추 강내, 관절내, 안와내, 심장내, 피부내, 복강내, 경기관 (transtracheal), 피하, 표피하, 관절 내 (intraarticulare), 피막하, 지주막하, 척수내, 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0043] 일부 불포화: 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "일부 불포화" 는 하나 이상의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 잔기를 나타낸다. 용어 "일부 불포화" 는 불포화의 다중 부위를 갖는 고리를 포함하는 것으로 이해되지만, 본원에 정의된 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0044] 약학 조성물: 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "약학 조성물" 은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 제형화된 활성제를 나타낸다. 일부 구현예에서, 활성제는 관련 개체군에 투여될 때 미리 결정된 치료 효과를 달성하는 통계적으로 유의한 개연성을 나타내는 치료 양생법에서 투여에 적절한 단위 투약량 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 하기에 적합화된 것을 포함하여, 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 특별히 제형화될 수 있다: 경구 투여, 예를 들어 드렌치 (수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어 협, 설하 및 전신 흡수에 관해 표적이 되는 것, 볼러스 (boluse), 분말, 과립, 혀에 대한 적용을 위한 페이스트; 예를 들어 살균 용액 또는 현탁액 또는 서방출 제형으로서 예를 들어 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여; 예를 들어 크림, 연고, 또는 피부, 폐 또는 구강에 적용되는 서방출 패치 또는 스프레이로서 국소 적용; 예를 들어 질 좌약, 크림 또는 발포체로서 질내 또는 직장내; 설하; 안구; 경피; 또는

비강, 폐 및 기타 점막 표면.

[0045] 약학적으로 허용가능한: 본원에 사용된 바와 같은, 구절 "약학적으로 허용가능한" 은 의료적 판단의 범주 내에서, 과다한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증이 없고, 합리적인 혜택/위험성 비율과 적합하게, 인간 및 동물의 조직과 접촉되어 사용하기에 적합한, 이러한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 나타낸다.

[0046] 약학적으로 허용가능한 담체: 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "약학적으로 허용가능한 담체" 는 한 장기, 또는 신체 부분으로부터 또다른 장기 또는 신체 부분으로, 대상 화합물을 운반 또는 수송하는 것에 포함되는 약학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 물질을 캡슐화하는 액체 또는 고체 필러, 희석제, 부형제 또는 용매를 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 상용가능하고 환자에게 해를 주지 않는다는 의미에서 "허용가능" 해야 한다. 약학적으로 허용가능한 담체로서 역할할 수 있는 물질의 일부 예는 하기를 포함한다: 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스, 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말화 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 마그네슘 히드록시드 및 알루미늄 히드록시드; 알긴산; 무발열원 (pyrogen-free) 물; 등장성 염수; 링거 용액; 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리무수물; 및 약학 제형에서 사용되는 기타 비독성 상용성 성분.

[0047] 약학적으로 허용가능한 염: 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 염" 은 약학적 맥락에서 사용하기에 적절한 상기 화합물의 염, 즉 의료적 판단의 범주 내에서 지나친 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 그리고 합리적인 혜택/위험성 비율과 잘 맞는 인간 및 하등 동물의 조직과의 접촉에서 사용하기 적합한 염을 나타낸다. 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에 익히 공지되어 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 [J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)] 에서 상세하게 약학적으로 허용가능한 염을 기재하고 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 제한 없이, 비독성 산 부가 염을 포함하고, 이는 무기 산 예컨대 염산, 브롬화 수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산에 의해 또는 당업계에서 사용된 다른 방법 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 제한 없이, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 대표적 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 적절한 경우에 비독성 암모늄 4차 암모늄, 및 상대 이온 예컨대 할라이드를 사용하여 형성된 아민 양이온, 히드록시드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 탄소수 1 내지 6 의 알킬, 술포네이트 및 아릴 술포네이트를 포함한다.

[0048] 전구약물: 일반적으로, 본원에서 사용되고 당업계에서 이해되는 용어 그 자체인 "전구약물" 은 유기체에 투여될 때 신체에서 대사되어 관심 대상인 활성제 (예를 들어, 치료적 또는 진단적) 를 전달하는 실체이다. 전형적으로, 상기 대사는 활성제가 형성되는 하나 이상의 "전구약물 잔기" 의 제거를 포함한다. "전구약물" 의 다양한 형태는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어 상기 전구약물의 예에 대해 하기를 참조한다:

[0049] a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) 및 Methods in Enzymology, 42:309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

[0050] b) Prodrugs and Targeted Delivery, edited by by J. Rautio (Wiley, 2011);

[0051] c) Prodrugs and Targeted Delivery, edited by by J. Rautio (Wiley, 2011);

[0052] d) A Textbook of Drug Design 및 Development, edited by Krogsgaard-Larsen;

[0053] e) Bundgaard, Chapter 5 "Design 및 Application of Prodrugs", by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);

[0054] f) Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992);

[0055] g) Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); 및

[0056] h) Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

[0057] 본원에서 기재된 기타 화합물에 있어서, 전구약물은 다양한 형태, 예를 들어 결정 형태, 염 형태 등 중 임의의 형태로 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 전구약물은 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서 제공된다.

[0058] 보호기: 본원에서 사용된 용어 "보호기" 는 당업계에 익히 공지되어 있고, 그 전체가 본원에서 참조 인용되는 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999] 에 상세하게 기재된 것을 포함한다. 또한 포함되는 것은 챕터 2 전체가 본원에서 참조 인용되는 [Current Protocols in Hexane Chemistry, edited by Serge L. Beaucage et al. 06/201] 에 기재된 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 화학에 특히 적합화된 보호기이다. 적합한 아미노-보호기는 메틸 카르바메이트, 에틸 카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오로에닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-T-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티옥산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-T-bOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-바이페닐)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복사미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나밀 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나밀 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리디닐 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술피닐벤질 카르바메이트 (Msz), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-클로로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐(o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, 페노티아지닐-(10)-카르보닐 유도체, N'-p-톨루엔술포닐아미노카르보닐 유도체, N'-페닐아미노티오카르보닐 유도체, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로펜틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시카르보닐비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복사미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복사미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-요오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코티닐 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트, 포름아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피콜린아미드, 3-피리딜카르복사미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시카르보닐아미노)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드, o-

(벤조일옥시메틸)벤즈아미드, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신이미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물 (STABASE), 5-치환 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-피롤린-3-일)아민, 4차 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N'-디벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N'-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N'-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보린산 유도체, N-[페닐(펜타카르보닐크로뮴- 또는 텅스텐)카르보닐]아민, N-구리 킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술펜아미드, o-니트로벤젠술펜아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술펜아미드, 펜타클로로벤젠술펜아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펜아미드, 트리페닐메틸술펜아미드, 3-니트로피리딘술펜아미드 (Npys), p-톨루엔술폰아미드 (Ts), 벤젠술폰아미드, 2,3,6,-트리메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술폰아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술폰아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰아미드 (Pmc), 메탄술폰아미드 (Ms), β-트리메틸실릴에탄술폰아미드 (SES), 9-안트라센술폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰아미드 (DNMBS), 벤질술폰아미드, 트리플루오로메틸술폰아미드 및 페나실술폰아미드를 포함한다.

[0059] 적합하게 보호되는 카르복실산은 또한 제한 없이, 실릴-, 알킬-, 알케닐-, 아릴- 및 아릴알킬-보호된 카르복실산을 포함한다. 적합한 실릴 기의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리이소프로필실릴 등이다. 적합한 알킬 기의 예는 메틸, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 트리틸, t-부틸, 테트라히드로피란-2-일을 포함한다. 적합한 알케닐 기의 예는 알릴을 포함한다. 적합한 아릴 기의 예는 임의 치환된 페닐, 바이페닐 또는 나프틸을 포함한다. 적합한 알케닐 기의 예는 알릴을 포함한다. 적합한 아릴 기의 예는 임의 치환된 페닐, 바이페닐 또는 나프틸을 포함한다. 적합한 아릴알킬 기의 예는 임의 치환된 벤질 (예를 들어, p-메톡시벤질 (MPM), 3,4-디메톡시벤질, O-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질) 및 2- 및 4-피콜릴을 포함한다.

[0060] 적합한 히드록실 보호기는 메틸, 메톡실메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아이아콜메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMOR), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시도, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모펜아실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레불리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)잔테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티올란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시도, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트리이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸t헥실실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리벤질실릴, 트리-p-자일릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMPS), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로

로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레불리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트 (레불리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 알킬 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 알킬 에틸 카르보네이트, 알킬 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술포닐)에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트 (Peoc), 알킬 이소부틸 카르보네이트, 알킬 비닐 카르보네이트 알킬 알릴 카르보네이트, 알킬 p-니트로페닐 카르보네이트, 알킬 벤질 카르보네이트, 알킬 p-메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 o-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 p-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 S-벤질 티오카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오카르보네이트, 2-요오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술포네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부테노에이트, o-(메톡시카르보닐)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포로디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스피노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술페네이트, 술페이트, 메탄술포네이트 (메실레이트), 벤질술포네이트 및 토실레이트 (Ts) 를 포함한다. 1,2- 또는 1,3-디올을 보호하는 경우, 보호기는 메틸렌 아세탈, 에틸리덴 아세탈, 1-T-부틸에틸리덴 케탈, 1-페닐에틸리덴 케탈, (4-메톡시페닐)에틸리덴 아세탈, 2,2,2-트리클로로에틸리덴 아세탈, 아세토나이드, 시클로펜틸리덴 케탈, 시클로헥실리덴 케탈, 시클로헵틸리덴 케탈, 벤질리덴 아세탈, p-메톡시벤질리덴 아세탈, 2,4-디메톡시벤질리덴 케탈, 3,4-디메톡시벤질리덴 아세탈, 2-니트로벤질리덴 아세탈, 메톡시메틸렌 아세탈, 에톡시메틸렌 아세탈, 디메톡시메틸렌 오르토 에스테르, 1-메톡시에틸리덴 오르토 에스테르, 1-에톡시에틸리딘 오르토 에스테르, 1,2-디메톡시에틸리덴 오르토 에스테르, α-메톡시벤질리덴 오르토 에스테르, 1-(N,N-디메틸아미노)에틸리덴 유도체, α-(N,N'-디메틸아미노)벤질리덴 유도체, 2-옥사시클로펜틸리덴 오르토 에스테르, 디-t-부틸실릴렌 기 (DTBS), 1,3-(1,1,3,3-테트라이소프로필디실록사닐리덴) 유도체 (TIPDS), 테트라-T-부톡시디실록산-1,3-디일리덴 유도체 (TBDS), 시클릭 카르보네이트, 시클릭 보로네이트, 에틸 보로네이트 및 페닐 보로네이트를 포함한다.

[0061] 일부 구현예에서, 히드록실 보호기는 아세틸, t-부틸, t-부톡시메틸, 메톡시메틸, 테트라히드로피라닐, 1 -에톡시에틸, 1 -(2-클로로에톡시)에틸, 2- 트리메틸실릴에틸, p-클로로페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질, 벤조일, p-페닐벤조일, 2,6- 디클로로벤질, 디페닐메틸, p-니트로벤질, 트리페닐메틸 (트리틸), 4,4'-디메톡시트리틸, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리페닐실릴, 트리이소프로필실릴, 벤조일포르메이트, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 피발로일, 9- 플루오레닐메틸 카르보네이트, 메실레이트, 토실레이트, 트리플레이트, 트리틸, 모노메톡시트리틸 (MMTr), 4,4'-디메톡시트리틸, (DMTr) 및 4,4',4"-트리메톡시트리틸 (TMTr), 2-시아노에틸 (CE 또는 Cne), 2-(트리메틸실릴)에틸 (TSE), 2-(2-니트로페닐)에틸, 2-(4-시아노페닐)에틸 2-(4-니트로페닐)에틸 (NPE), 2-(4-니트로페닐술포닐)에틸, 3,5-디클로로페닐, 2,4-디메틸페닐, 2-니트로페닐, 4-니트로페닐, 2,4,6-트리메틸페닐, 2-(2-니트로페닐)에틸, 부틸티오카르보닐, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시)트리틸, 디페닐카르바모일, 레불리닐, 2-(디브로모메틸)벤조일 (Dbmb), 2-(이소프로필티오메톡시메틸)벤조일 (Ptmt), 9-페닐잔텐-9-일 (pixyl) 또는 9-(p-메톡시페닐)잔틴-9-일 (MOX) 이다. 일부 구현예에서, 각각의 히드록실 보호기는 독립적으로 아세틸, 벤질, t- 부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 및 4,4'-디메톡시트리틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 히드록실 보호기는 트리틸, 모노메톡시트리틸 및 4,4'-디메톡시트리틸 기로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0062] 일부 구현예에서, 인 보호기는 올리고뉴클레오티드 합성 전반에 걸쳐 뉴클레오티드간 인 결합에 부착된다. 일부 구현예에서, 보호기는 뉴클레오티드간 인 결합의 황 원자에 부착된다. 일부 구현예에서, 인 보호기는 뉴클레오티드간 포스포로티오에이트 결합의 산소 원자에 부착된다. 일부 구현예에서, 인 보호기는 뉴클레오티드간 포스페이트 결합의 산소 원자에 부착된다. 일부 구현예에서, 인 보호기는 2-시아노에틸 (CE 또는 Cne), 2-트리메틸실릴에틸, 2-니트로에틸, 2-술포닐에틸, 메틸, 벤질, o-니트로벤질, 2-(p-니트로페닐)에틸 (NPE 또는 Npe), 2-페닐에틸, 3-(N-tert-부틸카르복사미도)-1-프로필, 4-옥소펜틸, 4-메틸티오-1-부틸, 2-시아노-1,1-디메틸에틸, 4-N-메틸아미노부틸, 3-(2-피리딜)-1-프로필, 2-[N-메틸-N-(2-피리딜)]아미노에틸, 2-(N-포르밀,N-메틸)아미노에틸, 4-[N-메틸-N-(2,2,2-트리플루오로아세틸)아미노]부틸이다.

[0063] 단백질: 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "단백질" 은 폴리펩티드 (즉, 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 둘 이

상의 아미노산의 스트링) 를 나타낸다. 일부 구현예에서, 단백질은 오로지 천연적으로 발생한 아미노 산을 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질은 하나 이상의 비천연-발생 아미노산 (예를 들어, 인접한 아미노산과 하나 이상의 펩티드 결합을 형성하는 잔기) 을 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질 사슬의 하나 이상의 잔기는 비아미노산 잔기 (예를 들어 글리칸 등) 를 함유한다. 일부 구현예에서, 단백질은 예를 들어 하나 이상의 디술피드 결합에 의해 연결되거나 다른 방법에 의해 결부된 하나 초과의 폴리펩티드 사슬을 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질은 L-아미노산, D-아미노산 또는 둘 모두를 함유하고; 일부 구현예에서, 단백질은 하나 이상의 아미노산 변형물 또는 당업계에 공지된 유사체를 함유한다. 유용한 변형물은 예를 들어 말단 아세틸화, 아미드화, 메틸화 등을 포함한다. 용어 "펩티드" 는 일반적으로 약 100 개 미만의 아미노산, 약 50 개 미만의 아미노산, 20 개 미만의 아미노산 또는 10 개 미만의 아미노산의 길이를 갖는 폴리펩티드를 나타내는데 사용된다. 일부 구현예에서, 단백질은 항체, 항체 분절, 이의 생물학적 활성 부분 및/또는 이의 특징적 부분이다.

[0064] 샘플: 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "샘플" 은 본원에 기재된 관심 공급원으로부터 수득 또는 유래된 생물학적 샘플을 나타낸다. 일부 구현예에서, 관심 공급원은 유기체, 예컨대 동물 또는 인간이다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 생물학적 조직 또는 유체를 포함한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 골수; 혈액; 혈액 세포; 복수; 조직 또는 미세침 생검 샘플; 세포-함유 체액; 자유 유동 핵산 (free floating nucleic acid); 가래; 침; 소변; 뇌척수액, 복막액; 흉수; 대변; 림프; 부인과 유체; 피부 표본; 질 표본; 경구 표본; 코 표본; 세척물 또는 세정물 예컨대 도관 세정물 또는 세기관지 세정물; 흡인물; 찰과표본 (scraping); 골수 시편; 조직 생검 시편; 수술 시편; 배설물, 기타 체액, 분비물 및/또는 배출물; 및/또는 이로부터의 세포 등이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 개개인으로부터 수득된 세포이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플은 임의의 적절한 방법에 의해 관심 공급원으로부터 직접 수득된 "1차 샘플" 이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 1차 생물학적 샘플은 생검 (예를 들어, 미세침 흡인물 또는 조직 생검), 수술, 체액 (예를 들어 혈액, 림프, 배설물 등) 의 수집 등으로 이루어지는 군으로부터 선택된 방법에 의해 수득된다. 일부 구현예에서, 내용으로부터 명백할 바와 같이, 용어 "샘플" 은 1차 샘플을 가공 (예를 들어 하나 이상의 성분의 제거 및/또는 이에 대한 하나 이상의 작용제 첨가) 에 의해 수득된 제조를 나타낸다. 예를 들어, 여과는 반투과성 막을 사용한다. 상기 "가공된 샘플" 은 예를 들어 기술 예컨대 mRNA 의 증폭 또는 역 전사, 특정 성분의 단리 및/또는 정제 등에 1차 샘플을 적용함으로써 수득되거나 샘플로부터 추출되는 핵산 또는 단백질을 포함할 수 있다.

[0065] 입체화학적 이성질체 형태: 본원에서 사용된 구절 "입체화학적 이성질체 형태" 는 동일한 결합 순서로 결합되지만 상호 교환성이 아닌 상이한 3차원 구조를 갖는 것에 의한, 동일한 원자로 구성된 상이한 화합물을 나타낸다. 본 발명의 일부 구현예에서, 제공되는 화학적 조성물은 화합물의 개별적 입체 화학적 이성질체 형태의 순수한 제조일 수 있거나 이를 포함하고; 일부 구현예에서, 제공되는 화학적 조성물은 화합물의 입체 화학적 이성질체 형태 둘 이상의 혼합물일 수 있거나 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 혼합물은 상이한 입체 화학적 이성질체 형태를 동일한 양 함유하고; 특정 구현예에서, 상기 혼합물은 상이한 양의 둘 이상의 상이한 입체 화학 이성질체 형태를 함유한다. 일부 구현예에서, 화학 조성물은 화합물의 모든 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학 조성물은 전부보다 적은 부분입체 이성질체 및/또는 거울상 이성질체를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물의 특정 거울상 이성질체가 바람직한 경우, 이는 예를 들어 비대칭 합성 또는 키랄 보조제에 의한 유도에 의해 제조될 수 있고, 여기서 생성된 부분입체 이성질체 혼합물이 분리되고 보조 기가 분해되어 순수한 원하는 거울상 이성질체를 제공한다. 대안적으로, 분자가 염기성 관능기를 함유하는 경우, 예컨대 아미노, 부분입체 이성질체 염은 적절한 광학-활성 산에 의해 형성되고 예를 들어 분별 결정화에 의해 분리된다.

[0066] 대상체: 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "대상체" 또는 "시험 대상체" 는 제공된 화합물 또는 조성물이 본 발명에 따라 예를 들어 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적으로 투여되는 임의의 유기체를 나타낸다. 전형적인 대상체는 동물 (예를 들어, 포유류, 예컨대 마우스, 랫트, 토끼, 비인간 영장류 및 인간; 곤충; 벌레 등) 및 식물을 포함한다. 일부 구현에에서, 대상체는 질환, 장애 및/또는 병상을 겪고/거나 이에 걸리기 쉬울 수 있다.

[0067] 실질적으로: 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "실질적으로" 는 관심대상의 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체의 규모 또는 정도를 나타내는 질적 상태를 나타낸다. 생물학 분야의 당업자는 생물학적 및 화학적 현상이 적어도 절대적 결과를 완성 또는 달성 또는 회피하는 것으로 거의 완료 및/또는 진행된다는 것을 이해할 것이다. 따라서 본원에서 용어 "실질적으로" 는 많은 생물학적 및/또는 화학적 현상에서 내재하는 완료의

잠재적 결함을 포착하기 위해 사용된다.

[0068] 겪다: 질환, 장애 및/또는 병상을 "겪는" 개개인은 질환, 장애 및/또는 병상의 증상 하나 이상을 갖거나 나타내는 것으로 진단된다.

[0069] 걸리기 쉽다: 질환, 장애 및/또는 병상에 "걸리기 쉬운" 개개인은 일반 대중의 구성원보다 질환, 장애 및/또는 병상을 발현하는 위험성이 더 높은 개개인이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 및/또는 병상에 걸리기 쉬운 개개인은 질환, 장애 및/또는 장애를 갖는 것으로 진단되지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 및/또는 병상에 걸리기 쉬운 개개인은 질환, 장애 및/또는 병상의 증상을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 및/또는 병상에 걸리기 쉬운 개개인은 질환, 장애 및/또는 병상의 증상을 나타내지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 및/또는 병상에 걸리기 쉬운 개개인은 질환, 장애 및/도는 병상을 발현할 것이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 및/또는 병상에 걸리기 쉬운 개개인은 질환, 장애 및/또는 병상을 발현하지 않을 것이다.

[0070] 전신: 본원에서 사용된 구절 "전신 투여", "전신으로 투여", "말초 투여" 및 "말초로 투여" 는 화합물 또는 조성물을 투여하여 이것이 수령자의 전신에 들어가는 것을 나타내는 당업계에서 이해되는 의미를 갖는다.

[0071] 호변이성체 형태: 본원에서 사용된 구절 "호변이성체 형태" 는 쉽게 상호전환될 수 있는 유기 화합물의 상이한 이성질체 형태를 기재하는데 사용된다. 호변이성체는 단일 결합 및 인접한 이중 결합의 전환에 의해 동반되는 수소 원자 또는 양성자의 형식적 이동에 의해 특징지어질 수 있다. 일부 구현예에서, 호변이성체는 양성자성 호변이성 (즉 양성자의 재배치) 으로부터 산출될 수 있다. 일부 구현예에서, 호변이성체는 원자가 호변이성 (즉, 결합 전자의 급속 재구성) 으로부터 산출될 수 있다. 모든 상기 호변이성체 형태는 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, 화합물의 호변이성체 형태는 서로 이동성 평형으로 존재하여, 혼합물의 형성을 산출하는 별도의 성분을 제조하려고 시도한다. 일부 구현예에서, 화합물의 호변이성체 형태는 분리가능 및 단리가능 화합물이다. 본 발명의 일부 구현예에서, 화학적 조성물은 화합물의 단일 호변이성 형태의 순수한 제조이거나 이를 포함하도록 규정될 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 화학적 조성물은 화합물의 둘 이상의 호변이성체 형태의 혼합물로서 제공될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 혼합물은 동일한 양의 상이한 호변이성체 형태를 함유하고; 특정 구현예에서, 상기 혼합물은 화합물의 상이한 호변이성체 형태 둘 이상의 상이한 양을 함유한다. 본 발명의 일부 구현예에서, 화학적 조성물은 화합물의 모든 호변이성체 형태를 함유할 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 화학적 조성물은 화합물의 전부보다 적은 호변이성체 형태를 함유할 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 화학적 조성물은 상호전환의 결과로서 시간에 걸쳐 변화하는 양의 화합물의 호변이성체 형태 하나 이상을 함유할 수 있다. 본 발명의 일부 구현예에서, 호변이성은 케토-에놀 호변이성이다. 당업자는 케노-에놀 호변이성체가 당업자에 공지된 임의의 적합한 시약을 사용하여 "트랩핑" (즉 이것이 "에놀" 형태를 유지하도록 화학적 변형됨) 되어, 당업계에 공지된 적합한 기술 하나 이상을 사용하여 이후 단리될 수 있는 에놀 유도체를 제공할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명은 순수한 형태이든 서로의 혼합물이든 관련 화합물의 모든 호변이성체 형태를 포함한다.

[0072] 치료제: 본원에서 사용된 구절 "치료제" 는 대상체에 투여될 때 치료적 효과를 갖고/거나 원하는 생물학적 및/또는 약물학적 효과를 유발하는 임의의 작용제를 나타낸다. 일부 구현예에서, 치료제는 질환, 장애 및/또는 병상의 증상 또는 특징 하나 이상을 완화, 개선, 경감, 저해, 예방, 개시 지연, 심각성 감소 및/또는 발생 감소시키는데 사용될 수 있는 임의의 성분이다.

[0073] 치료적 유효량: 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료적 유효량" 은 치료적 양생법의 일부로서 투여될 때 원하는 생물학적 반응을 유도하는 성분 (예를 들어, 치료제, 조성물 및/또는 제형) 의 양을 의미한다. 일부 구현예에서, 성분의 치료적 유효량은 질환, 장애 및/또는 병상에 걸리거나 이에 걸리기 쉬운 대상체에 투여될 때 질환, 장애 및/또는 병상을 치료, 진단, 예방 및/또는 개시 지연하는데 충분한 양이다. 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 성분의 유효량은 원하는 생물학적 종점으로서 상기 인자, 전달되는 성분, 표적 세포 또는 조직 등에 따라 매우 가변적일 수 있다. 예를 들어 질환, 장애 및/또는 병상을 치료하기 위한 제형 중 화합물의 유효량은 질환, 장애 및/또는 병상의 증상 또는 특징 하나 이상을 완화, 개선, 경감, 저해, 예방, 개시 지연, 심각성 감소 및/또는 발생 감소하는 양이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 단일 투약량으로 투여되고; 일부 구현예에서, 다중 단위 투약량이 치료적 유효량을 전달하는데 요구된다.

[0074] 치료: 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는" 은 질환, 장애 및/또는 병상의 증상 또는 특징 하나 이상을 일부 또는 완전히 완화, 개선, 경감, 저해, 예방, 개시 지연, 심각성 저하 및/또는

발생 저하시키는데 사용된 임의의 방법을 나타낸다. 치료는 질환, 장애 및/또는 병상의 징후를 나타내지 않는 대상체에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어 질환, 장애 및/또는 병상과 관련된 병리학을 발현할 위험성을 감소시킬 목적으로, 질환, 장애 및/또는 병상의 초기 징후만을 나타내는 대상체에 투여될 수 있다.

[0075] 불포화: 본원에서 사용된 용어 "불포화" 는 잔기가 불포화 단위 하나 이상을 갖는 것을 의미한다.

[0076] 단위 투약량: 본원에서 사용된 표현 "단위 투약량" 은 약학 조성물의 물리학적 별개 단위 및/또는 단일 투약량으로서 투여되는 양을 나타낸다. 많은 구현예에서, 단위 투약량은 소정량의 활성제를 함유한다. 일부 구현예에서, 단위 투약량은 작용제의 전체 단일 투약량을 함유한다. 일부 구현예에서, 하나 초과의 단위 투약량은 전체 단일 투약량을 달성하기 위해 투여된다. 일부 구현예에서, 의도된 효과를 달성하기 위해 다중 단위 투약량의 투여가 요구되거나 요구될 것이 예상된다. 단위 투약량은 예를 들어 소정량의 하나 이상의 치료제, 소정량의 하나 이상의 고체 형태의 치료제, 서방출 제형 또는 소정량의 하나 이상의 치료제를 함유하는 약물 전달 디바이스 등을 함유하는 액체 (예를 들어 허용가능한 담체) 의 부피일 수 있다. 단위 투약량은 치료제(들) 이외에 임의의 다양한 성분을 포함하는 제형으로 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, 허용가능한 담체 (예를 들어, 약학적으로 허용가능한 담체), 희석제, 안정화제, 완충액, 보존제 등은 상기 기재된 바와 같이 포함될 수 있다. 많은 구현예에서, 특정 치료제의 총 적절 매일 투여량은 분획, 또는 다수의 단위 투약량을 포함할 수 있고 예를 들어 타당한 의료적 판단의 범주 내의 의사에 의해 결정될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. 일부 구현예에서, 임의의 특정 대상체 또는 유기체에 대한 특정 유효 투약량 수준은 치료하고자 하는 장애 및 장애의 심각성; 사용된 특정 활성 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식습관; 투여 시간 및 사용된 특정 활성 화합물의 배출 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물(들) 과 함께 또는 동시에 사용된 약물 및/또는 추가 치료제 및 의료 분야에 익히 공지된 기타 인자를 포함하는 다양한 인자에 가변적일 수 있다.

[0077] 야생형: 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "야생형" 은 "정상적" (돌연변이, 질환, 변질 등과 대조적임) 상태 또는 상황에서 자연에서 발견되는 구조 및/또는 활성을 갖는 실체를 나타내는 당업계에서 이해되는 의미를 갖는다. 당업자는 야생형 유전자 및 폴리펩티드가 흔히 다중 상이한 형태 (예를 들어, 대립 형질) 로 존재한다는 것을 이해할 것이다.

[0078] 핵산: 용어 "핵산" 은 임의의 뉴클레오티드, 이의 유사체 및 이의 중합체를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "폴리뉴클레오티드" 는 임의의 길이의 뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드 (RNA) 또는 데옥시리보뉴클레오티드 (DNA) 의 중합체성 형태를 나타낸다. 이러한 용어는 분자의 1차 구조를 나타내고, 이에 따라 이중- 및 단일-가닥 DNA 및 이중- 및 단일-가닥 RNA 를 포함한다. 이러한 용어는 등가물로서, 뉴클레오티드 유사체 및 개질된 폴리뉴클레오티드, 예컨대 제한 없이 메틸화, 보호 및/또는 캡핑된 뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드로부터 만들어진 RNA 또는 DNA 의 유사체를 포함한다. 용어는 폴리- 또는 올리고-리보뉴클레오티드 (RNA) 및 폴리- 또는 올리고-데옥시리보뉴클레오티드 (DNA); 핵염기 및/또는 개질된 핵염기의 N-글리코시드 또는 C-글리코시드로부터 유래된 RNA 또는 DNA; 당 및/또는 개질된 당으로부터 유래된 핵산; 및 포스페이트 가교 및/또는 개질된 인-원자 가교 (또한 본원에서 "뉴클레오티드 간 연결" 로 나타냄) 로부터 유래된 핵산을 포함한다. 용어는 핵염기, 개질된 핵염기, 당, 개질된 당, 포스페이트 가교 또는 개질된 인 원자 가교의 임의의 조합을 함유하는 핵산을 포함한다. 예는 리보스 잔기를 함유하는 핵산, 데옥시리보스 잔기를 함유하는 핵산, 리보스 및 데옥시 리보스 잔기를 함유하는 핵산, 리보스 및 개질된 리보스 잔기를 함유하는 핵산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 접두사 폴리- 는 2 내지 약 10,000 개의 뉴클레오티드 단량체 단위를 함유하는 핵산을 나타내고, 여기서 접두사 올리고- 는 2 내지 약 200 개의 뉴클레오티드 단량체 단위를 함유하는 핵산을 나타낸다.

[0079] 뉴클레오티드: 본원에서 사용된 용어 "뉴클레오티드" 는 헤테로시클릭 염기, 당 및 하나 이상의 포스페이트 기 또는 인-함유 뉴클레오티드 간 연결로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 단량체성 단위를 나타낸다. 자연적 발생 염기 (구아닌 (G), 아데닌 (A), 시토신 (C), 티민 (T) 및 우라실 (U)) 는 자연적으로 및 비자연적으로 발생하는 염기 유사체가 또한 포함되는 것이 이해되어야 함에도 불구하고 푸린 또는 피리미딘의 유도체이다. 자연적 발생 당은 펜토오스 (5-탄소 당) 데옥시리보오스 (이는 DNA 를 형성함) 또는 리보오스 (이는 RNA 를 형성함) 이지만, 자연적으로 및 비자연적으로 발생하는 당 유사체가 또한 포함됨이 이해되어야 한다. 뉴클레오티드는 뉴클레오티드 간 연결을 통해 연결되어 핵산을 형성하거나 폴리뉴클레오티드를 형성한다. 많은 뉴클레오티드 간 연결은 당업계에 공지되어 있다 (예컨대, 제한 없이 포스페이트, 포스포로티오에이트, 보라노포스페이트 등). 인공 핵산은 PNA (펩티드 핵산), 포스포트리에스테르, 포스포로티오네이트, H-포스포네이트, 포스포르아미데이트, 보라노포스페이트, 메틸포스포네이트, 포스포노아세테이트, 티오포스포노아세테이트 및 천

연 핵산의 포스페이트 백본의 기타 변형물, 예컨대 본원에 기재된 것을 포함한다.

[0080] 뉴클레오시드: 용어 "뉴클레오시드" 는 핵염기 또는 개질된 핵염기가 당 또는 개질된 당에 공유 결합되는 잔기를 나타낸다.

[0081] 당: 용어 "당" 은 폐쇄 및/또는 개방 형태의 단당류를 나타낸다. 당은 제한 없이, 리보오스, 데옥시리보오스, 펜토푸라노오스, 펜토피라노오스 및 헥소피라노오스 잔기를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어는 또한 통상적인 당 분자 대신에 사용된 구조적 유사체, 예컨대 글리콜, 핵산 유사체, 글리콜 핵산 ("GNA") 의 백본을 형성하는 중합체를 포함한다.

[0082] 개질된 당: 용어 "개질된 당" 은 당을 대체할 수 있는 잔기를 나타낸다. 개질된 당은 공간 배열, 전자 특성 또는 당의 일부 기타 물리화학적 특성을 모의한다.

[0083] 핵염기: 용어 "핵염기" 는 하나의 핵산 가닥을 또다른 상보적 가닥에 서열 특이적 방식으로 결합하는 수소-결합에 포함되는 핵산의 일부를 나타낸다. 가장 통상적인 자연-발생 핵염기는 아데닌 (A), 구아닌 (G), 우라실 (U), 시토신 (C) 및 티민 (T) 이다. 일부 구현예에서, 자연-발생 핵염기는 개질된 아데닌, 구아닌, 우라실, 시토신 또는 티민이다. 일부 구현예에서, 자연-발생 핵염기는 메틸화 아데닌, 구아닌, 우라실, 시토신 또는 티민이다. 일부 구현예에서, 핵염기는 "개질된 핵염기", 예를 들어 아데닌 (A), 구아인 (G), 우라실 (U), 시토신 (C) 및 티민 (T) 이외의 핵염기이다. 일부 구현예에서, 개질된 핵염기는 메틸화 아데닌, 구아닌, 우라실, 시토신 또는 티민이다. 일부 구현예에서, 개질된 핵염기는 핵염기의 공간 배열, 전자 특성 또는 일부 기타 물리화학적 특성을 모방하고, 한 핵산 가닥을 또다른 것에 서열 특이적 방식으로 결합하는 수소-결합의 특성을 유지한다. 일부 구현예에서, 개질된 핵염기는 올리고뉴클레오티드 이중 (duplex) 의 활성 또는 세포내 효소에 의한 인식, 용융 거동에 실질적으로 영향을 주지 않으면서, 5 개의 자연 발생 염기 모두 (우라실, 티민, 아데닌, 시토신 또는 구아닌) 와 쌍을 이룰 수 있다.

[0084] 키랄 리간드: 용어 "키랄 리간드" 또는 "키랄 보조제" 는 키랄이고 반응이 특정 입체 선택적으로 수행될 수 있도록 반응에 혼입될 수 있는 잔기를 나타낸다.

[0085] 축합 작용제: 축합 반응에서, 용어 "축합 작용제" 는 덜 반응성인 부위를 활성화시키고 또다른 작용에 의한 공격에 더 취약하게 만드는 작용제를 나타낸다. 일부 구현예에서, 상기 또다른 작용제는 친핵체이다.

[0086] 차단기: 용어 "차단기" 는 관능기의 반응성을 차폐시키는 기를 나타낸다. 관능기는 이후 차단기의 제거에 의해 비차폐될 수 있다. 일부 구현예에서, 차단기는 보호기이다.

[0087] 잔기: 용어 "잔기" 는 분자의 특정 분절 또는 관능기를 나타낸다. 화학적 잔기는 흔히 분자에 포매 또는 부가된 화학적 실체로 인식된다.

[0088] 고체 지지체: 용어 "고체 지지체" 는 핵산의 합성을 가능하게 하는 임의의 지지체를 나타낸다. 일부 구현예에서, 용어는 핵산을 합성하기 위해 수행된 반응 단계에서 사용된 매질에서 불용성이고 반응성 기를 포함하도록 유도체화되는 중합체 또는 유리를 나타낸다. 일부 구현예에서, 고체 지지체는 매우 가교된 폴리스티렌 (HCP) 또는 제어된 기공 유리 (CPG) 이다. 일부 구현예에서, 고체 지지체는 제어된 기공 유리 (CPG) 이다. 일부 구현예에서, 고체 지지체는 제어된 기공 유리 (CPG) 및 매우 가교된 폴리스티렌 (HCP) 의 혼성 지지체이다.

[0089] 연결 잔기: 용어 "연결 잔기" 는 임의로 말단 뉴클레오시드 및 고체 지지체 사이 또는 말단 뉴클레오시드 및 또다른 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 또는 핵산 사이에 위치된 임의의 잔기를 나타낸다.

[0090] DNA 분자: "DNA 분자" 는 그 단일 가닥 형태 또는 이중-가닥 나산으로의 데옥시리보뉴클레오티드 (아데닌 구아닌, 티민 또는 시토신) 의 중합체성 형태를 나타낸다. 이러한 용어는 오로지 분자의 1차 및 2차 구조를 나타내고, 이를 임의의 특정 3차 형태로 제한하지 않는다. 따라서, 이러한 용어는 특히 선형 DNA 분자 (예를 들어, 제한 절편), 바이러스, 플라스미드 및 염색체에서 발견된 이중-가닥 DNA 를 포함한다. 특정 이중-가닥 DNA 분자의 구조의 논의에서, 서열은 본원에서 DNA 의 비전사 가닥 (mRNA 에 대해 서열 동족성을 갖는 가닥) 을 따라 5' → 3' 의 서열로만 주어지는 일반적 통례에 따라 기재될 수 있다.

[0091] 코딩 서열: DNA "코딩 서열" 또는 "코딩 영역" 은 적절한 발현 제어 서열의 제어 하에 놓여질 때 생체내에서 폴리펩티드로 전사 및 번역되는 이중-가닥 DNA 서열이다. 코딩 서열의 경계 ("개방 해독 프레임 (open reading frame)" 또는 "ORF") 는 5' (아미노) 말단의 출발 코돈 및 3' (카르복실) 말단의 번역 중단 코돈에 의해 결정된다. 코딩 서열은 제한 없이, 원핵 서열, 진핵 mRNA 로부터의 cDNA, 진핵 (예를 들어 포유류) DNA

로부터의 게놈 DNA 서열 및 합성 DNA 서열을 포함할 수 있다. 폴리아데닐화 신호 및 전사 종료 서열은 일반적으로 코딩 서열에 대해 3' 에 위치된다. 용어 "비코딩 서열" 또는 "비코딩 영역" 은 아미노산으로 번역되지 않는 폴리뉴클레오티드 서열의 영역 (예를 들어, 5' 및 3' 비번역 영역) 을 나타낸다.

[0092] 해독 프레임: 용어 "해독 프레임" 은 이중 가닥 DNA 분자의 6 개의 가능한 해독 프레임 (각 방향으로 3 개) 중 하나를 나타낸다. 해독 프레임은 어느 코돈이 DNA 분자의 코딩 서열 내의 아미노산을 인코팅하는데 사용되는지 결정한다.

[0093] 안티센스 (antisense): 본원에서 사용된 바와 같은, "안티센스" 핵산 분자는 단백질을 인코딩하는 "센스 (sense)" 핵산에 상보적이거나, 예를 들어 이중-가닥 cDNA 분자의 코딩 가닥에 상보적이거나, mRNA 서열에 상보적이거나, 또는 유전자의 코딩 가닥에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 따라서, 안티센스 핵산 분자는 센스 핵산 분자에 수소 결합을 통해 회합할 수 있다.

[0094] 동요 위치 (Wobble position): 본원에서 사용된 바와 같은 "동요 위치" 는 코돈의 제 3 위치를 나타낸다. 일부 구현예에서, 코돈의 동요 위치 내의 DNA 분자의 돌연변이는 아미노산 수준에서의 숨은 돌연변이 (silent mutation) 또는 보수적 돌연변이 (conservative mutation) 를 산출한다. 예를 들어 글리신을 인코딩하는 4 개의 코돈, GGU, GGC, GGA 및 GGG 가 있고, A, U, C 및 G 로부터 선택된 임의의 기타 뉴클레오티드에 대한 임의의 동요 위치 뉴클레오티드의 돌연변이는 인코딩된 단백질의 아미노산 수준의 변화를 산출하지 않으므로 숨은 치환이다.

[0095] 숨은 치환: "숨은 치환" 또는 "숨은 돌연변이" 는 코돈 내의 뉴클레오티드가 개질되지만 코돈에 의해 인코딩된 아미노산 잔기의 변화를 산출하지 않는 것이다. 예는 코돈의 제 3 위치, 및 특정 코돈 예컨대 코돈 "CGG" (이는 AGG 로 돌연변이되는 경우, 여전히 Arg 를 인코딩함) 의 제 1 위치에서의 돌연변이를 포함한다.

[0096] 유전자: 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "유전자", "재조합 유전자" 및 "유전자 구조물" 은 단백질 또는 이의 부분을 인코딩하는 DNA 분자, 또는 DNA 분자의 부분을 나타낸다. DNA 분자는 단백질을 인코딩하는 개방 해독 프레임을 (엑손 서열로서) 함유할 수 있고 또한 인트론 서열을 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "인트론" 은 단백질로 번역되지 않고 일부에서 (모든 경우에서가 아님) 엑손 사이에서 발견되는 주어진 유전자에 존재하는 DNA 서열을 나타낸다. 유전자는 당업계에 익히 공지된 바와 같이, 하나 이상의 프로모터, 인핸서, 억제 및/또는 기타 조절 서열에 실시가능하게 연결되어 유전자의 활성 또는 발현을 조절하는 것이 바람직할 수 있다.

[0097] 상보적 DNA: 본원에서 사용된 바와 같이, "상보적 DNA" 또는 "cDNA" 는 mRNA 의 역전사에 의해 합성된 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 이로부터 개입 서열 (인트론) 이 제거된다.

[0098] 상동 (homology): "상동" 또는 "동일성 (identity)" 또는 "유사성" 은 두 핵산 분자 사이의 서열 유사성을 나타낸다. 상동 및 동일성은 각각 비교의 목적으로 배열될 수 있는 각각의 서열에서의 위치를 비교함으로써 측정될 수 있다. 비교된 서열에서 동등한 위치가 동일한 염기에 의해 차지되는 경우, 분자는 그 위치에서 동일하고; 동일한 또는 유사한 핵산 잔기 (예를 들어 입체적 및/또는 전자 성질이 유사함) 에 의해 점유된 동등한 부위의 경우, 분자는 그 위치에서 일치 (유사) 하는 것으로 나타날 수 있다. 상동성/유사성 또는 동일성의 백분율로서의 표현은 비교된 서열에 의해 공유된 위치에서 동일 또는 유사한 핵산의 수의 함수를 나타낸다. "비관련" 또는 "비상동성" 인 서열은 본원에 기재된 서열과 40% 미만의 동일성, 35 % 미만의 동일성, 30% 미만의 동일성 또는 25 % 미만의 동일성을 공유한다. 두 서열의 비교에 있어서, 잔기 (아미노산 또는 핵산) 의 부재 또는 추가 잔기의 존재는 또한 동일성 및 상동성/유사성을 감소시킨다.

[0099] 일부 구현예에서, 용어 "상동성" 은 유사한 기능 또는 모티프를 갖는 유전자를 식별하는데 사용되는 서열 유사성의 수학적 기반 비교를 기재한다. 본원에 기재된 핵산 서열은 공용 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한, 예를 들어 기타 패밀리 구성원, 관련 서열 또는 동족체를 식별하기 위한 "문의 서열" 로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 검색은 Altschul, et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10 의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 (버전 2.0) 을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, BLAST 뉴클레오티드는 본 발명의 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오티드 서열을 수득하기 위해 NBLAST 프로그램, 점수=100, 단어길이=12 과 함께 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 비교 목적으로 얼라인먼트 갭을 수득하기 위해, Gapped BLAST 는 Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402 에 기재된 바와 같이 이용될 수 있다. BLAST 및 Gapped BLAST 프로그램을 이용할 경우, 각각의 프로그램 (예를 들어, XBLAST 및 BLAST) 의 디폴트 매개변수가 사용될 수 있다 (www.ncbi.nlm.nih.gov 참조).

[0100] 동일성: 본원에서 사용된 바와 같은, "동일성" 은 서열이 서열 매칭을 최대화하기 위해, 즉 갭 및 삽입을 고려하여 배열될 때, 둘 이상의 서열에 상응하는 위치에서의 동일한 뉴클레오티드 잔기의 백분율을 의미한다. 동일성은 제한 없이 (Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., 및 Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; 및 Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. 및 Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; 및 Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48: 1073 (1988) 에 기재된 것을 포함하는 공지된 방법에 의해 쉽게 계산될 수 있다. 동일성을 측정하는 방법은 시험된 서열 사이의 가장 큰 매칭을 산출하기 위해 고안된다. 또한, 동일성을 측정하는 방법은 공용으로 이용가능한 컴퓨터 프로그램에 코드화되어 있다. 두 서열 사이의 동일성을 측정하는 컴퓨터 프로그램 방법은 제한 없이, GCG 프로그램 패키지 (Devereux, J., et al., 핵산s Research 12(1): 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, 및 FASTA (Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol. 215: 403-410 (1990) 및 Altschul et al. Nuc. Acids Res. 25: 3389-3402 (1997)) 를 포함한다. BLAST X 프로그램은 NCBI 및 기타 공급원으로부터 공용으로 이용가능하다 (BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI NLM NIH Bethesda, Md. 20894; Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990)). 익히 공지된 스미스 워터맨 알고리즘 (Smith Waterman algorithm) 은 또한 동일성을 측정하는데 사용될 수 있다.

[0101] 이종성: DNA 서열의 "이종성" 영역은 자연에서 더 큰 서열과 관련하여 밝혀지지 않은 더 큰 DNA 서열 내의 식별가능한 DNA 분절이다. 따라서, 이종성 영역이 포유류 유전자를 인코딩하는 경우, 유전자는 일반적으로 공급원 유기체의 게놈에서 포유류 게놈 DNA 에 배치 (flank) 되지 않는 DNA 에 의해 배치될 수 있다. 이종성 코딩 서열의 또다른 예는 코딩 서열 그 자체가 자연에서 발견되지 않는 서열 (예를 들어, 게놈 코딩 서열이 비개질 유전자와 상이한 코돈 또는 모티프를 갖는 합성 서열 또는 인트론을 함유함) 이다. 대립 변형 또는 자연-발생 돌연변이 이벤트는 본원에 정의된 바와 같은 DNA 의 이종 영역을 산출하지 않는다.

[0102] 전이 돌연변이 (transition mutation): 용어 "전이 돌연변이" 는 피리미딘 (시티딘 (C) 또는 티미딘 (T) 가 또다른 피리미딘으로 대체되고, 또는 푸린 (아데노신 (A) 또는 구아노신 (G)) 가 또다른 푸린으로 대체되는 DNA 서열의 염기 변화를 나타낸다.

[0103] 전환 돌연변이 (Transversion mutation): 용어 "전환 돌연변이" 는 피리미딘 (시티딘 (C) 또는 티미딘 (T)) 이 푸린 (아데노신 (A) 또는 구아노신 (G)) 으로 대체되거나 푸린이 피리미딘으로 대체되는 DNA 서열의 염기 변화를 나타낸다.

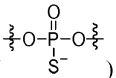
[0104] 올리고뉴클레오티드: 용어 "올리고뉴클레오티드" 는 핵염기, 개질 핵염기, 당, 개질 당, 포스페이트 가교, 또는 개질된 인 원자 가교 (또한 본원에서 본원에 추가 정의된 "뉴클레오티드 간 연결" 로 나타냄) 의 임의의 조합을 함유하는 중합체 또는 뉴클레오티드 단량체의 올리고머를 나타낸다.

[0105] 올리고뉴클레오티드는 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "올리고뉴클레오티드 가닥" 은 단일-가닥 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 이중-가닥 영역을 가질 수 있고, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 단일-가닥 영역을 가질 수 있다. 예시적 올리고뉴클레오티드는 제한 없이, 구조적 유전자, 제어 및 말단 영역을 포함하는 유전자, 자기-복제 시스템 예컨대 바이러스성 또는 플라스미드 DNA, 단일-가닥 및 이중-가닥 siRNA 및 기타 RNA 간섭 작용제 (RNAi 작용제 또는 iRNA 작용제), shRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 리보자임, 마이크로RNAs, 마이크로RNA 모방물, 수페르미르 (supermir), 아프타메르 (aptamer), 안티미르 (antimir), 안타고미르 (antagomir), U1 어답터, 3중-형성 올리고뉴클레오티드, G-4중 올리고뉴클레오티드, RNA 활성화제, 면역-자극 올리고뉴클레오티드, 및 유인 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[0106] RNA 개입을 유도하는데 효과적인 이중-가닥 및 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 또한 본원에서 siRNA, RNAi 작용제, 또는 iRNA 작용제로서 나타내어진다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드를 도입하는 이러한 RNA 개입은 RNAi-유도된 숨은 착물 (RISC) 로 공지된 세포질 다중-단백질 착물과 결부된다. 많은 구현예에서, 단일-가닥 및 이중-가닥 RNAi 작용제는 내생성 분자, 예를 들어 Dicer 에 의해 분해되어, RISC 기계에 들어갈 수 있고 표적 서열, 예를 들어 표적 mRNA의 RISC 매개된 분해에 참여할 수 있는 더 작은 올리고뉴클레오티드를 산출할 수 있게 충분히 길다.

[0107] 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 다양한 길이일 수 있다. 특정 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 약 2 내

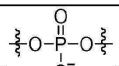
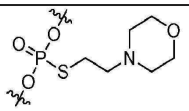
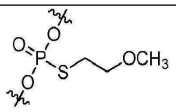
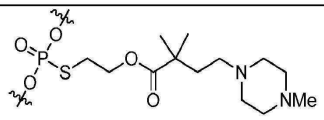
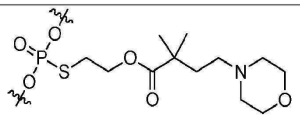
지 약 200 뉴클레오티드 길이의 범위일 수 있다. 다양한 관련 구현예에서, 올리고뉴클레오티드, 단일-가닥, 이중-가닥 및 삼중-가닥은 약 4 내지 약 10 뉴클레오티드, 약 10 내지 약 50 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 50 뉴클레오티드, 약 15 내지 약 30 뉴클레오티드, 약 20 내지 약 30 뉴클레오티드의 길이 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 약 9 내지 약 39 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 4 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 5 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 6 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 7 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 8 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 9 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 10 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 11 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 12 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 15 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 20 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 25 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 30 이상의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 18 이상의 뉴클레오티드 길이의 상보적 가닥의 이중 (duplex) 이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 21 이상의 뉴클레오티드 길이의 상보적 가닥의 이중이다.

[0108] 뉴클레오티드 간 연결 (internucleotidic linkage): 본원에서 사용된 바와 같은, 구절 "뉴클레오티드 간 연결"은 일반적으로 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 단위 사이의 인-함유 연결을 나타내고, 상기 및 본원에서 사용된 "당 간 연결" 및 "인 원자 가교" 와 상호 교환될 수 있다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드간 연결은 자연 발생 DNA 및 RNA 분자에서 발견되는 포스포디에스테르 연결이다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 간 연결은 "개질된 뉴클레오티드 간 연결" 이고, 여기서, 포스포디에스테르 연결의 각각의 산소 원자는 임의로 및 독립적으로 유기 또는 무기 잔기로 대체된다. 일부 구현예에서, 상기 유기 또는 무기 잔기는 제한 없이 =S, =Se, =NR', -SR', -SeR', $-N(R')_2$, $B(R')_3$, -S- -Se- 및 -N(R')- 로부터 선택되고, 여기서 각각의 R' 은 독립적으로 하기에 정의 및 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 간 연결은 포스포트리에스테르 연결, 포스포로티오에이트 디에스테르 연결  , 또는 개질된 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결이다.

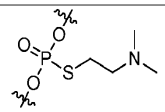
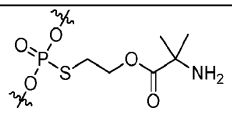
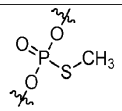
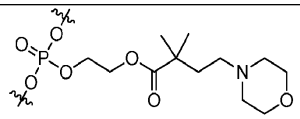
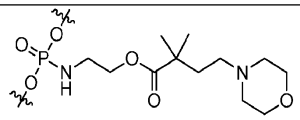
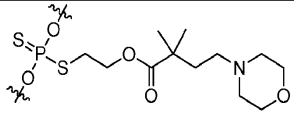
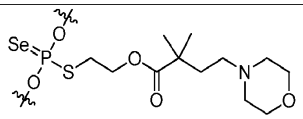
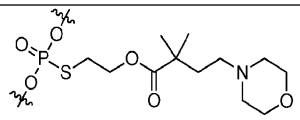
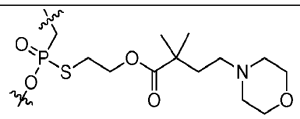
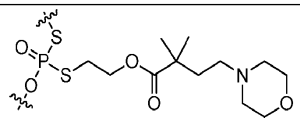
뉴클레오티드 간 연결은 연결에서 산 또는 염기 잔기의 존재로 인해 주어진 pH 에서 음이온 또는 양이온으로서 존재할 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해된다.

[0109] 달리 나타내지 않는 한, 올리고뉴클레오티드 서열과 함께 사용될 때 각각의 s, s1, s2, s3, s4, s5, s6 및 s7 은 독립적으로 아래 표 1 에 설명된 바와 같이 하기 개질된 뉴클레오티드 간 연결을 나타낸다.

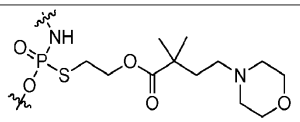
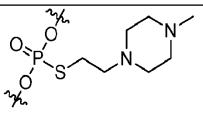
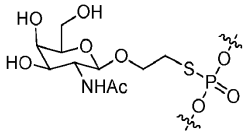
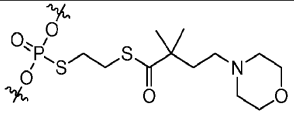
[0110] 표 1. 예시적 개질된 뉴클레오티드 간 연결.

기호	개질된 뉴클레오티드간 결합
s	 포스포로티오에이트 ( )
s1	
s2	
s3	
s4	

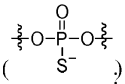
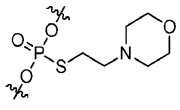
[0111]

s5	
s6	
s7	
s8	
s9	
s10	
s11	
s12	
s13	
s14	

[0112]

s15	
s16	
s17	
s18	

[0113]

[0114] 예를 들어, (Rp, Sp)-ATsCs1GA 는 1) T 와 C 사이의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드 간 연결  ; 및 2) C 와 G 사이의  의 구조를 갖는 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드 간 연결을 갖는다. 달리 나타내지 않는 한, 올리고뉴클레오티드 서열에 선행하는 Rp/Sp 지정은 올리고뉴클레오티드 서열의 5' 로부터 3' 로 순차적으로 뉴클레오티드 간 연결로의 키랄 연결 인 원자의 배열을 기재한다. 예를 들어, (Rp, Sp)-ATsCs1GA 에 있어서, T 와 C 사이의 "s" 연결에서의 인 및 C 와 G 사이의 "s1" 연결에서의 인은 Sp 배열을 갖는다. 일부 구현예에서, "전부-(Rp)" 또는 "전부-(Sp)" 은 올리고뉴클레오티드의 모든 키랄 연결 인 원자가 각각 동일한 Rp 또는 Sp 배열을 갖는 것을 나타내는데 사용된다. 예를 들어, 전부-(Rp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC 는 올리고뉴클레오티드의 모든 키랄 연결 인 원자가 Rp 배열을 갖는다는 것을 나타내고; 전부-(Sp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC 은 올리고뉴클레오티드의 모든 키랄 연결 인 원자가 Sp 배열을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0115] 올리고뉴클레오티드 유형: 본원에서 사용된 바와 같은, 구절 "올리고뉴클레오티드 유형" 은 특정 염기 서열, 백본 연결의 패턴 (즉, 뉴클레오티드 간 연결 유형의 패턴, 포스페이트, 포스포로티오에이트 등), 백본 키랄 중심의 패턴 (즉 연결 인 입체화학 (Rp/Sp) 의 패턴), 및 백본 인 개질물의 패턴 (예를 들어, 화학식 I 의 "$-XLR^1$" 의 패턴) 을 갖는 올리고뉴클레오티드를 정의하는데 사용된다. 통상적 지시된 "유형" 의 올리고뉴클레오티드는 서로 구조적으로 동일하다.

[0116] 당업자는 본 발명의 합성 방법은 올리고뉴클레오티드 가닥의 각각의 뉴클레오티드 단위가 고안될 수 있고/거나 사전에 특정 연결 인에서의 입체화학 및/또는 특정 연결 인에서의 개질 및/또는 특정 염기 및/또는 특정 당을 갖도록 선택될 수 있는 올리고뉴클레오티드 가닥의 합성 동안의 제어도를 제공한다는 것을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 연결 인에서 입체 중심의 특정 조합을 갖도록 고안 및/또는 사전 선택된다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 연결 인에서 개질물의 특정 조합을 갖도록 고안 및/또는 결정된다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 염기의 특정 조합을 갖도록 고안 및/또는 선택된다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드 가닥은 상기 구조적 특징 중 하나 이상의 특정 조합을 갖도록 고안 및/또는 선택된다. 본 발명은 다수의 올리고뉴클레오티드 분자 (예를 들어 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물) 을 포함하거나 이로 이루어지는 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 모든 상기 분자는 동일한 유형 (즉, 구조적으로 서로 동일함) 이다. 그러나, 많은 구현예에서, 상이한 유형의 올리고뉴클레오티드 다수를 전형적으로 미리 결정된 상대적 양으로 포함한다.

[0117] 키랄 제어: 본원에서 사용된 바와 같은 "키랄 제어" 는 올리고뉴클레오티드 가닥에서 모든 키랄 연결 인의 입체화학적 지정을 제어하는 능력을 나타낸다. 구절 "화학적으로 제어된 올리고뉴클레오티드" 는 키랄 연결 인에 대해 단일 부분입체 이성질체 형태로 존재하는 올리고뉴클레오티드를 나타낸다.

[0118] 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물: 본원에서 사용된 바와 같은, 구절 "키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물" 은 개별적 올리고뉴클레오티드 유형의 소정 수준을 함유하는 올리고뉴클레오티드 조성물을 나타낸다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 하나 초과의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 다중 올리고뉴클레오티드 유형의 혼합물을 포함한다. 예시적 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물은 본원에 추가 기재되어 있다.

[0119] 키랄적 순수: 본원에서 사용된 바와 같은, 구절 "키랄적 순수" 는 올리고뉴클레오티드 모두가 연결 인에 대해 단일 부분입체 이성질체 형태로 존재하는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 기재하는데 사용된다.

[0120] 키랄적 균일: 본원에 사용된 바와 같은, 구절 "키랄적 균일" 은 모든 뉴클레오티드 단위가 연결 인에서 동일한 입체화학을 갖는 올리고뉴클레오티드 분자 또는 유형을 기재하는데 사용된다. 예를 들어, 뉴클레오티드 단위가 모두 연결 인에서 Rp 입체화학을 갖는 올리고뉴클레오티드는 키랄적으로 균일하다. 또한, 뉴클레오티드 단위 모두가 연결 인에서 Sp 입체화학을 갖는 올리고뉴클레오티드는 키랄적 균일이다.

[0121] 소정 (predetermine): 소정은 예를 들어 무작위 발생 또는 달성되는 것과 반대로서 의도적으로 선택되는 것을 의미한다. 본 명세서를 읽는 당업자는 본 발명이 제조를 위한 특정 올리고뉴클레오티드 유형 및/또는 제공된 조성물 중 내포물의 선택을 허용하고, 또한 그에 따라 제공된 조성물이 제조되는, 임의로 특정 상대적 양으

로 선택되는 정확하게 선택된 특정 유형의 제어된 제조를 허용하는 신규하고 놀라운 기술을 제공한다는 것을 이해할 것이다. 상기 제공된 조성물은 본원에 기재된 바와 같이 "소정" 된다. 특정 개별적 올리고뉴클레오티드 유형을 함유할 수 있는 조성물은 이들이 특정 올리고뉴클레오티드 유형을 의도적으로 생성하도록 제어될 수 없는 공정을 통해 생성되기 때문에 "소정" 조성물이 아니다. 일부 구현예에서, 소정 조성물은 의도적으로 재현될 수 있는 것이다 (예를 들어 제어된 방법의 반복을 통함).

[0122] 연결 인: 본원에 사용된 바와 같은, 구절 "연결 인" 은 나타나는 특정 인 원자가 뉴클레오티드 간 연결에 존재하는 인 원자이고 이 인 원자가 자연 발생 DNA 및 RNA 에서 발생하는 뉴클레오티드 간 연결의 포스포디에스테르의 인 원자에 해당함을 나타내는데 사용된다. 일부 구현예에서, 연결 인 원자는 개질된 뉴클레오티드 간 연결에 있고, 여기서 포스포디에스테르 연결의 산소 원자 각각은 임의로 및 독립적으로 유기 또는 무기 잔기로 대체된다. 일부 구현예에서, 연결 인 원자는 화학식 I 의 P^* 이다. 일부 구현예에서, 연결 인 원자는 키랄이다. 일부 구현예에서, 키랄 연결 인 원자는 화학식 I 의 P^* 이다.

[0123] P-개질: 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "P-개질" 은 입체 화학 개질 이외에 연결 인에서의 임의의 개질을 나타낸다. 일부 구현예에서, P-개질은 연결 인에 공유결합 부착된 펜던트 잔기의 부가, 치환 또는 제거를 포함한다. 일부 구현예에서, "P-개질" 은 -X-L-R^1 (식 중, X, L 및 R^1 은 독립적으로 본원 및 하기에 정의 및 기재된 바와 같음) 이다.

[0124] 블록머 (Blockmer): 본원에서 사용된 용어 "블록머" 는 각각의 개별적 뉴클레오티드 단위를 특징짓는 구조적 특징의 패턴이 뉴클레오티드 간 인 연결에서 공통 구조적 특징을 공유하는 둘 이상의 연이은 뉴클레오티드 단위의 존재에 의해 특징지어지는 올리고뉴클레오티드 가닥을 나타낸다. 공통 구조적 특징은 연결 인에서 공통 개질 또는 연결 인에서 공통 입체화학을 의미한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 간 인 연결에서의 공통 구조 특징을 공유하는 둘 이상의 연속적 뉴클레오티드 단위는 "블록" 으로 나타낸다.

[0125] 일부 구현예에서, 블록머는 "입체블록머 (stereoblockmer)" 이고, 예를 들어 둘 이상의 연속적 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 입체화학을 갖는다. 상기 둘 이상의 연속적 뉴클레오티드 단위는 "입체블록" 을 형성한다. 예를 들어 (Sp, Sp)-ATsCs1GA 는 둘 이상의 연속적 뉴클레오티드 단위, Ts 및 Cs1 이 연결 인에서 동일한 입체 화학을 갖기 때문에 (모두 Sp) 입체블록머이다. 동일한 올리고뉴클레오티드 (Sp, Sp)-ATsCs1GA 에서, TsCs1 는 블록을 형성하고, 이는 입체블록이다.

[0126] 일부 구현예에서, 블록머는 "P-개질 블록머 (P-modification blockmer)" 이고, 예를 들어 둘 이상의 연속적 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 변형을 갖는다. 상기 둘 이상의 연속 뉴클레오티드 단위는 "P-개질 블록" 이다. 예를 들어, (Rp, Sp)-ATsCsGA 는 둘 이상의 연속 뉴클레오티드 단위, Ts 및 Cs 가 동일한 P-개질 (즉, 모두 포스포로티오에이트 디에스테르임) 을 갖기 때문에 P-개질 블록머이다. (Rp, Sp)-ATsCsGA 의 동일한 올리고뉴클레오티드에서, TsCs 는 블록을 형성하고, 이는 P-개질 블록이다.

[0127] 일부 구현예에서, 블록머는 "연결 블록머 (linkage blockmer)" 이고, 예를 들어 둘 이상의 연속 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 입체화학 및 및 동일한 개질을 갖는다. 둘 이상의 연속적 뉴클레오티드 단위는 "연결 블록" 을 형성한다. 예를 들어, (Rp, Rp)-ATsCsGA 는 둘 이상의 연속적 뉴클레오티드 단위, Ts 및 Cs 가 동일한 입체화학 (모두 Rp) 및 P-개질 (모두 포스포로티오에이트) 을 갖기 때문에 연결 블록머이다. (Rp, Rp)-ATsCsGA 의 동일한 올리고뉴클레오티드에서, TsCs 는 블록을 형성하고, 이는 연결 블록이다.

[0128] 일부 구현예에서, 블록머는 스테레오블록, P-개질 블록 및 연결 블록으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 블록을 포함한다. 일부 구현예에서, 블록머는 하나의 블록에 대한 입체블록머, 및/또는 또다른 블록에 대한 P-개질 블록머 및/또는 보다 또다른 블록에 대한 연결 블록머이다. 예를 들어, (Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp)-AAsTsCsGsAs1Ts1Cs1Gs1ATCG 는 입체블록 AsTsCsGsAs1 (연결 인에서의 모든 Rp) 또는 Ts1Cs1Gs1 (연결 인에서의 모든 Sp) 에 대한 입체 블록머, P-개질 블록 AsTsCsGs (모든 s 연결) 또는 As1Ts1Cs1Gs1 (모든 s1 연결) 에 대한 P-개질 블록머, 또는 연결 블록 AsTsCsGs (연결 인에서의 모든 Rp 및 모든 s 연결) 또는 Ts1Cs1Gs1 (연결 인에서의 모든 Sp 및 모든 s1 연결) 에 대해 연결 블록머이다.

[0129] 알트머 (altmer): 본원에서 사용된 용어 "알트머" 는 각각의 개별적 뉴클레오티드 단위를 특징짓는 구조적 특징의 패턴이 올리고뉴클레오티드 가닥의 두 연속적 뉴클레오티드 단위가 뉴클레오티드 간 인 연결에서 특정 구조적 특징을 공유하지 않는 것을 특징으로 하는 올리고뉴클레오티드 가닥을 나타낸다. 일부 구현예에서, 알트머는 이것이 반복 패턴을 포함하도록 고안된다. 일부 구현예에서, 알트머는 이것이 반복 패턴을 포함하지

않도록 고안된다.

[0130] 일부 구현예에서, 알트머는 "입체알트머 (stereoaltmer)" 이고, 예를 들어 두 연속적 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 입체 화학을 갖지 않는다. 예를 들어 (Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC.

[0131] 일부 구현예에서, 알트머는 "P-개질 알트머" 이고, 예를 들어, 두 연속적 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 개질을 갖지 않는다. 예를 들어, 전부-(Sp)-CAs1GsT (여기서, 각각의 연결 인은 다른것과 상이한 P-개질을 가짐).

[0132] 일부 구현예에서, 알트머는 "연결 알트머" 이고, 예를 들어 두 연속적 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 입체화학 또는 동일한 개질을 갖지 않는다. 예를 들어, (Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)-GsCs1CsTs1CsAs1GsTs1CsTs1GsCs1TsTs2CsGs3CsAs4CsC.

[0133] 유니머 (unimer): 본원에서 사용된 용어 "유니머" 는 각각의 뉴클레오티드 단위를 특징 짓는 구조적 특징의 패턴이 가닥 내의 모든 뉴클레오티드 단위가 뉴클레오티드 간 인 연결에서 하나 이상의 통상적 구조적 특징을 공유하는 것인 올리고뉴클레오티드 가닥을 나타낸다. 통상적 구조적 특징은 연결 인에서의 공통 입체화학 또는 연결 인에서의 공통 개질이다.

[0134] 일부 구현예에서, 유니머는 "입체유니머" 이고, 예를 들어 모든 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 입체화학을 갖는다. 예를 들어, 전부-(Sp)-CsAs1GsT (여기서, 모든 연결은 Sp 인을 가짐).

[0135] 일부 구현예에서, 유니머는 "P-개질 유니머" 이고, 예를 들어 모든 뉴클레오티드 단위는 연결 인에서 동일한 개질을 갖는다. 예를 들어, (Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC (여기서, 모든 뉴클레오티드 간 연결은 포스포로티오에이트 디에스테르임).

[0136] 일부 구현예에서, 유니머는 "연결 유니머" 이고, 예를 들어 모든 뉴클레오티드 단위는 연결 인에 동일한 입체화학 및 동일한 개질을 갖는다. 예를 들어, 전부-(Sp)-GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC (여기서, 모든 뉴클레오티드 간 연결은 Sp 연결 인을 갖는 포스포로티오에이트 디에스테르임).

[0137] 갭머 (gapmer): 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "갭머" 는 올리고뉴클레오티드 가닥의 하나 이상의 뉴클레오티드 간 인 연결이 포스페이트 디에스테르 연결, 예를 들어 자연 발생 DNA 또는 RNA 에서 발견되는 것임을 특징으로 하는 올리고뉴클레오티드 가닥을 나타낸다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드 가닥의 하나 초과의 뉴클레오티드 간 인 연결은 포스페이트 디에스테르 연결 예컨대 자연 발생 DNA 또는 RNA 에서 발견되는 것이다. 예를 들어, 전부-(Sp)-CAs1GsT (여기서, C 와 A 사이의 뉴클레오티드 간 연결은 포스페이트 디에스테르 연결임).

[0138] 스킵머 (Skipmer): 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "스킵머" 는 올리고뉴클레오티드 가닥의 모든 기타 뉴클레오티드 간 인 연결이 포스페이트 디에스테르 연결, 예를 들어 자연 발생 DNA 또는 RNA 에서 발견되는 것이고, 올리고뉴클레오티드 가닥의 모든 기타 뉴클레오티드 간 인 연결이 개질된 뉴클레오티드 간 연결인, 갭머의 유형을 나타낸다. 예를 들어, 전부-(Sp)-AsTCs1GAs2TCs3G.

[0139] 본 발명의 목적의 경우, 화학적 구성요소는 원소 주기율표, CAS 버전, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, 표지 내부에 따라 식별된다.

[0140] 본 발명의 화합물 및 조성물과 관련하여 본원에 기재된 방법 및 구조는 또한 이러한 화합물 및 조성물의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기 부가 염 및 모든 입체 이성질체 형태에 적용된다.

[0141] 특정 구현예의 상세한 설명

[0142] 합성 올리고뉴클레오티드는 다양한 적용물에서 유용한 분자 툴을 제공한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오티드는 치료, 진단, 연구 및 신규 나노물질 적용물에서 유용하다. 자연 발생 핵산 (예를 들어, 비개질 DNA 또는 RNA) 의 사용은 예를 들어 엔도- 및 엑소-뉴클레아제에 대한 이의 민감성에 의해 제한된다. 상기와 같이, 다양한 합성 상대부분은 이러한 결점을 면하기 위해 개발되었다. 이는 백본 개질물을 함유하는 합성적 올리고뉴클레오티드를 포함하고, 이는 이러한 분자를 분해에 덜 민감하게 한다. 구조적 관점에서, 뉴클레오티드 간 포스페이트 연결에 대한 상기 변형은 키랄성을 도입한다. 올리고뉴클레오티드의 특정 특성이 올리고뉴클레오티드의 백본을 형성하는 인 원자의 배열에 의해 영향을 받을 수 있다는 것이 명백해졌다. 예를 들어,

시험관내 연구는 안티센스 뉴클레오티드의 특성 예컨대 결합 친화성, 상보적 RNA 에 대한 서열 특이적 결합, 뉴클레아제에 대한 안정성이 특히 백본의 키랄성 (예를 들어, 인 원자의 배열) 에 의해 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 따라서, 본 발명은 인 원자-개질 핵산을 포함하는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 및 관련 조성물 및 방법에 대한 요구가 있다는 인식을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 특정 원하는 특징, 예를 드어 증가된 안정성 및 개선된 시험관내 및/또는 생체내 적용물에 대한 개선된 효능을 나타내는데 구조적으로 최적화된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0143] 뉴클레오티드 간 포스페이트의 두 비가교 산소 원자 중 하나 또는 두 개가 상이한 유형의 원자 또는 치환기로 대체되는 올리고뉴클레오티드는 효소적 반응 메커니즘을 설명하기 위한 탐침 및 치료제로서 유용한 것으로 공지되어 있다. 그러나, 상기 올리고뉴클레오티드는 흔히 다양한 적용물에서 이의 사용을 금지하는 원치 않는 특성 (예를 들어 뉴클레아제에 의한 분해에 대한 민감성, 불량한 세포 막 투과성) 을 나타낸다. 따라서, 화학적 개질의 다양한 유형은 이의 특성을 개선하고/거나 신규 관능성을 부여하려는 시도에서 개발되었다.

[0144] 개질된 올리고뉴클레오티드 구조

[0145] 상기 나타낸 바와 같이, 다양한 적용물 및 지시에서 올리고뉴클레오티드 조성물의 유용성의 관점에서, 당업자는 바람직할 수 있는 올리고뉴클레오티드 구조의 변형 또는 원하는 특징을 발현하거나 예를 들어 특히 적용 및 지시에서 사용되는 자연-발생 올리고뉴클레오티드 분자에 비해 기여하기 위해 노력하였다. 상기 개질의 예는 아래 기재되어 있다.

[0146] WO2010/141471 (본원에서 "트라베르사 I") 은 감소된 순 다음이온 전하를 갖도록 개질된 핵산 구성물의 상이한 유형의 개질을 교시하고 있다. WO2010/039543 (본원에서 "트라베르사 II") 은 감소된 다음이온 전하를 갖는 중성 폴리뉴클레오티드 (NN) 을 제조하는 방법 및 조성물을 교시하고 있다. WO2008/008476 (본원에서 "트라베르사 III") 는 SATE (Imbach-형) 포스페이트 전구약물의 합성을 기재한다. 트라베르사 I, II 및 III 은 본 발명에 기재된 바와 같이, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 이의 조성물 및 이의 제조 및 사용하는 방법을 교시하지 않는다.

[0147] WO2010/072831 (본원에서 "Girindus 등") 은 또한 올리고뉴클레오티드의 개질을 교시하고 있다. 특히, Girindus 등은 전구약물로서 포스포로티오에이트 트리에스테르를 생성하기 위한 황화제의 사용을 교시하고 있다. Girindus 등은 본 발명에 기재된 바와 같이, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 이의 조성물, 이의 제조 및 이를 사용하는 방법을 교시하고 있지 않다.

[0148] 유사하게는, WO2004/085454 (본원에서"Avecia I") 는 예를 들어 폴리-H-포스포네이트 디에스테르의 일시적 실릴화를 통한 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드의 제조를 교시한다. WO2001/027126 (본원에서 "Avecia II") 는 고체 지지된 5'-히드록실 올리고뉴클레오티드에 대한 H-포스포네이트 단량체의 커플링 및 생성된 H-포스포네이트 디에스테르의 포스포로티오에이트 트리에스테르로의 추가 황화에 의한 포스포트리에스테르 올리고뉴클레오티드의 고체 상 합성 방법을 교시하고 있다. WO2001/064702 (본원에서 "아베시아 III") 의 개시는 아베시아 II 와 유사하고 상이한 고체 지지체 상의 고체-상 합성을 추가 기재한다. 아베시아 I, II 및 III 은 본 발명에 의해 기재된 바와 같이, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 이의 조성물 및 이를 제조 및 사용하는 방법을 교시하고 있지 않다.

[0149] WO1997/006183 (본원에서 "키론") 은 비대칭 인, 예컨대 입체순수 아미데이트를 포함하는 양이온성 뉴클레오티드 간 연결을 갖는 올리고뉴클레오티드를 교시한다. 키론은 부분입체 이성질체의 혼합물의 결정화 또는 예를 들어 컬럼 크로마토그래피를 사용한 분리를 통해 수득된 입체순수 올리고뉴클레오티드를 교시하고 있다. 키론은 본 발명에 의해 기재된 바와 같이, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 이의 조성물 및 이를 제조 및 사용하는 방법을 교시하고 있지 않다.

[0150] WO2009/146123 (본원에서 "스프링 뱅크 (Spring Bank) I") 은 치환된 포스페이트 올리고뉴클레오티드 및 포스포로티오에이트 트리에스테르를 사용하여 바이러스 감염을 치료하기 위한 조성물 및 방법을 교시하고 있다. WO2007/070598 (본원에서 "스프링 뱅크 II") 는 항바이러스 핵산으로서 포스포트리에스테르 전구약물을 교시하고 포스포로티오에이트 전구약물의 합성을 교시하고 있다. 스프링 뱅크 I 및 II 는 본 발명에 의해 기재되는 바와 같이, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드, 이의 조성물 및 이를 제조 및 사용하는 방법을 교시하지 않는다.

[0151] EP0779893 (본원에서 "히브리돈") 은 안티센스 올리고뉴클레오티드의 증가된 세포 흡수를 위한 친유성 전구약물을 교시하고 있고 Rp 및 Sp 포스포로티오에이트 및 포스포로티오에이트 트리에스테르 2량체가 상이한 효소적 안정성 특성을 가질 수 있음을 관찰한다. 히브리돈은 본 발명에 의해 기재되는 바와 같은 키랄 제어된 올리고

뉴클레오티드, 이의 조성물 및 이를 제조 및 사용하는 방법을 교시하고 있지 않다.

[0152] WO1997/047637 (본원에서 "임바흐 I") 는 일반적으로 임바흐 "SATE" (S-아실 티오에틸) 전구약물 올리고뉴클레오티드 조성물 및 방법을 교시하고 있다. 임바흐 I 은 예를 들어 생체가역성 포스포트리에스테르 전구약물 및 후속-합성 알킬화 또는 전구약물-기-함유 포스포르아미다이트를 사용한 특정 전구약물 올리고뉴클레오티드의 제조를 기재하고 있다. US 6,124,445 (본원에서 "임바흐 II") 는 개질된 안티센스 및 키메라 전구약물 올리고뉴클레오티드를 교시하고 있다. 임바흐 I 및 II 는 본 발명에 기재된 바와 같이, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 이의 조성물, 및 이를 제조 및 사용하는 방법을 교시하고 있지 않다.

[0153] WO2006/065751 (본원에서 "보케이지 (Beaucage)") 는 열불안정 치환기 (이 치환기는 포스로프아미다이트 단량체를 통해 도입됨) 를 포함하는 CpG 올리고뉴클레오티드 포스포로티오에이트 전구약물 및 이의 적용물을 교시하고 있다. 보케이지는 본 발명에 의해 기재되는 바와 같이 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 이의 조성물 및 이를 제조 및 사용하는 방법은 교시하지 않는다.

[0154] Takeshi Wada 등은 아미다이트 키랄 보조제를 사용하여 P-키랄 핵산의 입체-제어 합성을 위한 신규 방법을 개발하였다 (JP4348077, WO2005/014609, WO2005/092909, 및 WO2010/064146, 본원에서 "와다 (Wada) II" 로 축적하여 나타냄). 특히, WO2010/064146 (본원에서 "와다 II" 로 나타냄) 은 인에서 입체화학 배열이 제어되는 인 원자-개질 핵산을 합성하는 방법을 개시하고 있다. 그러나, 와다 II 의 방법은 이들이 제어 및 고안된 방식으로 각각의 키랄 연결 인의 개별적 P-개질을 제공하지 않는다는 것에 있어서 제한된다. 즉, 와다 II 의 P-개질된 연결 방법은, 원하는 길이로 구축되면 예를 들어 원하는 포스포로티오에이트 디에스테르, 포스포르아미데이트 또는 보라노포스페이트 또는 기타 상기 인 원자-개질 핵산을 제공하기 위해 (상기 문헌, 페이지 36 도식 6 에서 경로 B 로 나타냄) 연결 인에서 개질된 질량인 축합 중간체 폴리 H-포스포네이트 올리고뉴클레오티드 가닥의 생성을 제공한다. 또한, 와다 II 의 H-포스포네이트 올리고뉴클레오티드 가닥은 짧은 길이 (예를 들어 2량체, 3량체 또는 4량체) 이다. "n-1" 유형 부산물의 축적의 결과로서 일반적으로 낮은 미정제물 순도를 나타내는 경로 B 에서 캡핑 단계가 없다는 사실과 함께, 와다 II 경로는 더 긴 올리고뉴클레오티드의 합성과 관련하여 제한을 함유한다. 와다 II 가 일반적으로 특정 올리고뉴클레오티드가 각각의 연결 인에서 상이한 개질을 함유하는 것으로 예상될 수 있음을 고려하는 한편, 와다 II 는 본원에 기재된 바와 같이 상기 개질물의 제어된 반복적 설정을 위한 방법을 기재 또는 제안하지 있지 않다. 와다 II 가 연결 인에서의 개질 전에 완전히 조립되는 H-포스포네이트 중간체 올리고뉴클레오티드를 필요로하지 않는 합성 사이클을 도시할 정도까지 (여기서, 경로 A, 페이지 35, 도식 5, "루트 A 를 통한 화학식 1 의 키랄 X-포스포네이트 잔기를 포함하는 핵산의 합성" 으로 나타냄), 이러한 일반적 개시는 본 발명에 의해 제공된 특정 P-개질을 설정하는데 필요한 특정 핵심 단계를 교시하지 않고, 특히 이러한 사이클이 키랄 제어된 P-개질 올리고뉴클레오티드 및 특히 더 긴 길이의 올리고뉴클레오티드의 합성에서 유용할 효능 및 다능성의 임의의 정도가 없다.

[0155] 상기 와다 II 의 무효능 하나 이상은 WO2012/039448 에 Wada 등에 의해 나타나 있다 (본원에서 "와다 III"). 와다 IIII 은 구축되면 이후 개질되어 특히 포스포로티오에이트 등을 제공할 수 있는 H-포스포네이트 올리고뉴클레오티드를 제조하기 위한 와다 II 방법에서 사용하기 위한 신규 키랄 보조제를 교시하고 있다. 와다 등은 와다 II 에서 개시된 키랄 보조제의 네 가지 유형이 연결 인에서 인과 강한 결합을 형성하고 이에 따라 효과적인 제거를 허용하지 않는다는 것을 와다 III 에서 관찰한다. 와다 III 은 와다 II 키랄 보조제의 제거가 그 조건이 생성물 올리고뉴클레오티드의 완전성을 절충시키기 쉬운 가혹한 조건을 필요로 한다는 것을 나타낸다. 와다 III 은 적어도 이것이 특히 분해 반응(들) 이 진행되므로, 생성물 올리고뉴클레오티드와 추가 반응하고 이를 분해할 수 있는 추가 부산물이 생성된다는 이유로 긴 사슬 올리고뉴클레오티드를 합성할 때 특히 문제가된다는 것을 관찰한다. 따라서, 와다 III 은 H-포스포네이트 뉴클레오티드 간 연결 (경로 B) 을 방출하는 S_N1 메카니즘의 예로써 온건한 산성 조건 하에, 또는 β-제거 경로에 의한 비교적 온건한 염기성 조건 하에 올리고뉴클레오티드로부터 더 효과적으로 분해될 수 있는 키랄 보조제를 제공한다.

[0156] 화학 및 합성 분야의 당업자는 생성된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 예컨대 본 발명에 의해 제공된 것과 결부된 착물을 즉시 알아볼 것이다. 예를 들어, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 합성 및 단리하기 위해, (1) 화학이 성장하는 올리고뉴클레오티드의 모든 부분과 상용성이고; (2) 각각의 단량체 부가 동안 생성된 부산물은 성장하는 올리고뉴클레오티드의 구조적 및 입체화학적 완전성을 절충시키지 않고; (3) 미정제 최종 생성물 조성물은 원하는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 생성물의 단리를 허용하는 조성물인 각각의 단량체 부가를 위한 조건이 고안되어야 한다.

[0157] 올리고뉴클레오티드 포스포로티오에이트는 치료적 잠재력을 나타냈다 (Stein et al., Science (1993),

261:1004-12; Agrawal et al., Antisence Res. and Dev. (1992), 2:261-66; Bayever et al., Antisense Res. and Dev. (1993), 3:383-390). 포스포로티오에이트의 입체화학과 관련 없이 제조된 올리고뉴클레오티드 포스포로티오에이트는 2^n 부분입체 이성질체의 혼합물로서 존재하고, 여기서 n 은 뉴클레오티드 간 포스포로티오에이트 연결이다. 이러한 부분입체 이성질체 포스포로티오에이트의 화학적 및 생물학적 특성은 구별될 수 있다. 예를 들어, Wada 등 (Nucleic acids Symposium Series No. 51 p. 119-120; doi:10.1093/nass/nrm060)은 입체정의된-(Rp)-(Ups)9U/(Ap)9A 이중이 자연적- (Up)9U/(Ap)9A 의 것보다 높은 Tm 값을 나타내고 입체 정의된-(Sp)-(Ups)9U 가 이중을 형성하지 않는다는 것을 밝혀냈다. 또다른 예에서, Tang 등에 의한 연구 (Nucleosides Nucleotides (1995), 14:985-990) 에 있어서, 입체순수 Rp-올리고데옥시리보뉴클레오시드 포스포로티오에이트는 비정의된 인 키랄성을 갖는 모 올리고데옥시리보뉴클레오시드 포스포로티오에이트인 인간 혈청에 대해 더 낮은 내생성 뉴클레아제에 대한 안정성을 갖는다는 것이 밝혀졌다.

[0158] 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 및 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물

[0159] 본 발명은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 및 높은 미정제 순도 및 높은 부분입체 순도인 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드, 및 높은 미정제물 순도인 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 및 높은 부분입체 이성질체 순도인 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다.

[0160] 일부 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 유형의 올리고뉴클레오티드 다수를 포함하는 키랄 제어된 조성물을 제공하고, 여기서 각각의 유형은 하기에 의해 정의된다: 1) 염기 서열; 2) 백본 연결의 패턴; 3) 백본 키랄 중심의 패턴; 및 4) 백본 P-개질의 패턴.

[0161] 일부 구현예에서, 본 발명은 동일한 유형의 올리고뉴클레오티드 다수를 포함하는 키랄 제어 조성물을 제공하고, 여기서 각각의 유형은 하기에 의해 정의된다: 1) 염기 서열; 2) 백본 연결의 패턴; 3) 백본 키랄 중심의 패턴; 4) 백본 P-개질의 패턴. 일부 구현예에서, 본 발명은 둘 이상의 유형의 올리고뉴클레오티드 다수를 포함하는 키랄 제어 조성물을 제공하고, 여기서 각각의 유형은 하기에 의해 정의된다: 1) 염기 서열; 2) 백본 연결의 패턴; 3) 백본 키랄 중심의 패턴; 및 4) 백본 P-개질의 패턴.

[0162] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 연결 인에 대하여 하나 이상의 부분입체 이성질체적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 I 의 구조를 갖는 하나 이상의 부분입체 이성질체적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 연결 인에 대해 하나 이상의 부분입체 이성질체적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결 및 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 I 의 구조를 갖는 하나 이상의 부분입체 이성질체적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결, 및 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 I-c 의 구조를 갖는 하나 이상의 부분입체 이성질체적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결, 및 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 올리고뉴클레오티드는 본 출원에서 기재된 바와 같이 입체 선택적 올리고뉴클레오티드 합성에 의해 제조되어, 키랄 연결 인에 대하여 사전-고안된 부분입체 이성질체적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결을 형성한다. 예를 들어, (Rp/Sp, Rp/Sp, Rp/Sp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGs1Cs1As1CsC] 의 한 예시적 올리고뉴클레오티드에서, 처음 3 개의 뉴클레오티드 간 연결은 전통적 올리고뉴클레오티드 합성 방법을 사용하여 구축되고, 부분입체 이성질체적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결은 본 출원에 기재된 입체화학적 제어에 의해 구축된다. 화학식 I 의 구조를 갖는 것을 포함하여 예시적 튜클레오티드 간 연결은 아래 추가 기재된다. 일부 구현예에서, 상기 올리고뉴클레오티드는 제한 없이 표 2 및 4 및 부록 A, B 및 C 에 기재된 것을 포함하여, 출원에 추가 기재된 서열을 포함한다.

[0163] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 연결 인에서 키랄성에 대하여 입체순수 및 입체 무작위 뉴클레오티드 간 연결의 조합을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 연결 인에서의 키랄성에 대해 입체순수 및 입체 무작위 뉴클레오티드 간 연결의 조합을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 연결 인에서의 키랄성에 대하여 다르게는 입체 무작위인 올리고뉴클레오티드 내의 하나 이상의 입체 정의된 뉴클레오티드 간 연결의 블록을 갖는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 연결 인에서의 키랄성에 대해 다르게는 입체 정의된 올리고뉴클레오티드 내의 입체 무작위인 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결의 블록

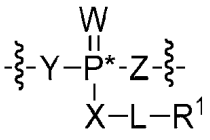
을 갖는 것이 바람직하다.

[0164] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 뉴클레오티드 단위는 본 출원에 기재된 바와 같이 입체 선택적 올리고뉴클레오티드 합성을 사용하여 설정되어, 키랄 연결 인에 대해 사전-고안된 부분입체 화학적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결을 형성한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 둘 이상의 뉴클레오티드 단위는 본 출원에 기재된 바와 같이 입체 선택적 올리고뉴클레오티드 합성을 사용하여 설정되어, 키랄 연결 인에 대하여 둘 이상의 사전-고안된 부분입체 화학적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결을 형성한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 3 개 이상의 뉴클레오티드 단위는 본 출원에 기재된 바와 같이 입체 선택적 올리고뉴클레오티드 합성을 사용하여 설정되어, 키랄 연결 인에 대해 3 개 이상의 사전-고안된 부분입체 화학적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결을 형성한다. 일부 구현예에서, 적어도 1, 2 또는 3 개의 사전-고안된 부분입체 화학적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결은 서로 인접한다. 일부 구현예에서, 적어도 1, 2 또는 3 개의 사전-고안된 부분입체 화학적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결은 서로 인접하지 않는다.

[0165] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 의 뉴클레오티드 단위는 본 출원에 기재된 바와 같이 입체 선택적 올리고뉴클레오티드 합성을 사용하여 설정되어, 키랄 연결 인에 대해 사전-고안된 부분입체 화학적으로 순수한 뉴클레오티드 간 연결을 형성한다. 본원에 기재된 바와 같이, 일부 구현예에서 뉴클레오티드 단위의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 는 하나 이상의 블록에서 발생하여, 블록머를 제공한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 단위의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 또는 50% 는 교대 패턴에서 발생하여, 알트머를 제공한다. 관련 업계의 당업자는 임의의 원하는 패턴이 본 발명의 방법을 사용하여 달성될 수 있고 본원에서 고려된다는 것을 인식할 것이다.

[0166] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 개별적 뉴클레오티드 간 연결의 둘 이상은 서로에 대해 상이한 입체화학 및/또는 상이한 P-개질을 갖는다. 특정 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 둘 이상의 개별적 뉴클레오티드 간 연결은 서로에 대해 상이한 P-개질을 갖는다. 특정 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 개별적 뉴클레오티드 간 연결의 둘 이상은 서로에 대해 상이한 P-개질을 갖고, 여기서 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 개별적 뉴클레오티드 간 연결의 둘 이상은 서로에 대해 상이한 P-개질을 갖고, 여기서 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 개별적 뉴클레오티드 간 연결의 둘 이상은 서로에 대해 상이한 P-개질을 갖고, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드 간 연결을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 개별적 뉴클레오티드 간 연결의 둘 이상은 서로에 대해 상이한 P-개질을 갖고, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 하나 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드 간 연결을 포함한다.

[0167] 특정 구현예에서, 본 발명은 독립적으로 하기 화학식 I 의 구조를 갖는 하나 이상의 개질된 뉴클레오티드 간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다:



(I)

[0168]

[0169] [식 중, 각각의 변수는 하기 정의 및 기재된 바와 같음].

[0170] 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 I 의 개질된 뉴클레오티드 간 연결 하나 이상을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 화학식 I 의 개별적 뉴클레오티드 간 연결은 서로에

대한 상이한 P-개질을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 I 의 개질된 뉴클레오티드 간 연결 하나 이상을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 화학식 I 의 개별적 뉴클레오티드 간 연결은 서로에 대해 상이한 $-X-L-R^1$ 을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 I 의 개질된 뉴클레오티드 간 연결 하나 이상을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 화학식 I 의 개별적 뉴클레오티드 간 연결은 서로에 대해 상이한 X 를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 I 의 개질된 뉴클레오티드 간 연결 하나 이상을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 화학식 I 의 개별적 뉴클레오티드 간 연결은 서로에 대해 상이한 $-L-R^1$ 를 갖는다.

[0171] 일부 구현예에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 내의 개별적 뉴클레오티드 간 연결의 둘 이상이 상이한 입체화학 및/또는 서로에 대한 상이한 P-개질을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 개별적 뉴클레오티드 간 연결의 둘 이상은 서로에 대한 상이한 입체화학을 갖고, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드의 구조의 일부 이상은 교대 입체화학의 반복 패턴에 의해 특징지어진다.

[0172] 일부 구현예에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 내의 개별적 뉴클레오티드 간 연결의 둘 이상이 서로에 대한 상이한 P-개질을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 이는 그 $-XLR^1$ 잔기에 상이한 X 원자를 갖고/거나 이는 그 $-XLR^1$ 잔기에 상이한 L 기를 갖고/거나 이는 그 $-XLR^1$ 잔기에 상이한 R^1 원자를 갖는다.

[0173] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 내의 개별적 뉴클레오티드 간 연결 둘 이상은 상이한 입체 화학 및/또는 서로에 대한 상이한 P-개질을 갖고 올리고뉴클레오티드는 하기 화학식으로 나타낸 구조를 갖는다:

[0174] $[S^B_{n1}R^B_{n2}S^B_{n3}R^B_{n4}...S^B_{nx}R^B_{ny}]$

[0175] [식 중:

[0176] 각각의 R^B 는 독립적으로 연결 인에 R 배열을 갖는 뉴클레오티드 단위의 블록을 나타내고;

[0177] 각각의 S^B 는 독립적으로 연결 인에 S 배열을 갖는 뉴클레오티드 단위의 블록을 나타내고;

[0178] 각각의 n1-ny 는 0 또는 정수이고, 단 하나 이상의 홀수 n 및 하나 이상의 짝수 n 은 올리고뉴클레오티드가 서로에 대해 상이한 입체 화학을 갖는 둘 이상의 개별적 뉴클레오티드 간 연결을 포함하도록 0 이 아니어야 하고;

[0179] 여기서 n1-ny 의 합은 2 내지 200 이고, 일부 구현예에서는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 그 이상으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하한과 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 및 200 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 상한 사이에 있고, 상한은 하한보다 더 큼].

[0180] 일부 상기 구현예에서, 각각의 n 은 동일한 값을 갖고; 일부 구현예에서, 각각의 짝수 n 은 각각의 다른 짝수 n 과 동일한 값을 갖고; 일부 구현예에서, 각각의 홀수 n 은 각각의 다른 홀수 n 과 동일한 값을 갖고; 일부 구현예에서, 둘 이상의 짝수 ns 는 서로 상이한 값을 갖고; 일부 구현예에서, 둘 이상의 홀수 ns 는 서로 상이한 값을 갖는다.

[0181] 일부 구현예에서, 둘 이상의 인접한 ns 는 서로 동일하여, 제공된 올리고뉴클레오티드는 동일한 길이의 R 입체화학 연결 및 S 입체화학 연결의 인접한 블록을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 동일한 길이의 S 및 R 입체화학 연결의 반복 블록을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 S 및 R 입체화학 연결의 반복 블록을 포함하고, 여기서 둘 이상의 상기 블록은 서로 상이한 길이이고; 일부 상기 구현예에서 각각의 S 입체화학 블록은 동일한 길이이고, 각각의 R 입체화학 길이와 상이한 길이이고, 이는 임의로 서로 동일한 길이일 수 있다.

[0182] 일부 구현예에서, 둘 이상의 스킵-인접 ns 는 서로 동일하여, 제공된 올리고뉴클레오티드는 서로에 대한 길이가 동일하고 다른 입체화학의 연결의 블록에 의해 분리되는 제 1 입체화학의 연결의 둘 이상의 블록을 포함하고, 이 분리 블록은 제 1 입체화학의 블록과 동일한 길이 또는 상이한 길이일 수 있다.

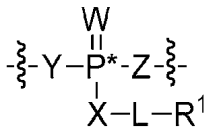
[0183] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 말단에서 연결 블록과 관련된 ns 는 동일한 길이이다. 일부

구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 동일한 연결 입체화학의 말단 블록을 갖는다. 일부 상기 구현예에서, 말단 블록은 다른 연결 입체화학의 중간 블록에 의해 서로 분리된다.

[0184] 일부 구현예에서, 화학식 [$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$] 의 제공된 올리고뉴클레오티드는 입체블록머이다. 일부 구현예에서, 화학식 [$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$] 의 제공된 올리고뉴클레오티드는 입체스킵머이다. 일부 구현예에서, 화학식 [$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$] 의 제공된 올리고뉴클레오티드는 입체알트머이다. 일부 구현예에서, 화학식 [$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$] 의 제공된 올리고뉴클레오티드는 갭머이다.

[0185] 일부 구현예에서, 화학식 [$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$] 의 제공된 올리고뉴클레오티드는 상기 기재된 패턴 중 임의의 것이고 추가로 P-개질의 패턴을 추가로 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 화학식 [$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$] 의 제공된 올리고뉴클레오티드는 입체스킵머 및 P-개질 스킵머이다. 일부 구현예에서, 화학식 [$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$] 의 제공된 올리고뉴클레오티드는 입체블록머 및 P-개질 알트머이다. 일부 구현예에서, 화학식 [$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$] 의 제공된 올리고뉴클레오티드는 입체알트머이고 P-개질 블록머이다.

[0186] 일부 구현예에서, 화학식 [$S^{B}n1R^{B}n2S^{B}n3R^{B}n4...S^{B}nxR^{B}ny$] 의 제공된 올리고뉴클레오티드는 독립적으로 하기 화학식 I 의 구조를 갖는 하나 이상의 개질된 뉴클레오티드 간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드이다:



(I)

[0187]

[0188] [식 중:

[0189] P^{*} 는 비대칭 인 원자이고 Rp 또는 Sp 이고;

[0190] W 는 O, S 또는 Se 이고;

[0191] X, Y 및 Z 각각은 독립적으로 -O- -S- -N(-L-R^{1})- 또는 L 이고;

[0192] L 은 공유 결합 또는 임의 치환된, 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이고, 여기서 L 의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$- -Cy- -O- -S- -S-S- -N(R')-, -C(O)- -C(S)- -C(NR')- -C(O)N(R')- -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O- -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 치환되고;

[0193] R^{1} 은 할로겐, R 또는 임의 치환 C_1-C_{50} 지방족이고, 여기서, 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고;

[0194] 각각의 R' 은 독립적으로 -R, -C(O)R, -CO_2R, 또는 -SO_2R 이거나:

[0195] 동일한 질소 상의 두 개의 R' 은 그 개입 원자와 함께 취해져서 임의 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하거나,

[0196] 동일한 탄소 상의 두 개의 R' 은 그 개입 원자와 함께 취해져서, 임의 치환된 아릴, 카르보시클릭, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0197] -Cy- 는 페닐렌, 카르보시클릴렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌 또는 헤테로시클릴렌으로부터 선택되는 임의 치환 2가

고리이고;

[0198] 각각의 R 은 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_6 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되는 임의 치환 기이고;

[0199] 각각의 은 뉴클레오시드에 대한 연결을 나타냄].

[0200] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 개질된 뉴클레오티드 간 인 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 예를 들어 포스포로티오에이트 또는 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 둘 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 셋 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 넷 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 다섯 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 상기 개질된 뉴클레오티드 간 인 연결은 본원에 추가 기재된다.

[0201] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 상이한 뉴클레오티드 간 인 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 하나 이상의 개질된 뉴클레오티드 간 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 하나 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 둘 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 셋 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 넷 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 다섯 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함한다. 예시적 상기 개질된 뉴클레오티드 간 인 연결은 본원에 추가 기재되어 있다.

[0202] 일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결은 키랄 보조제를 포함하고, 이는 예를 들어 반응의 입체 선택성을 제어하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결은 키랄 보조제를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결은 대상체에 투여될 때까지 및/또는 그 동안에 의도적으로 유지된다.

[0203] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 고체 지지체에 연결된다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 고체 지지체로부터 분해된다.

[0204] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 둘 이상의 연속 개질된 뉴클레오티드 간 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 둘 이상의 연속 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드 간 연결을 포함한다.

[0205] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 블록머이다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 입체블록머이다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 P-개질 블록머이다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 연결 블록머이다.

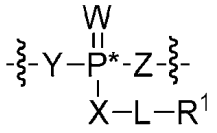
[0206] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 알트머이다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 입체알트머이다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 P-개질 알트머이다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 연결 알트머이다.

[0207] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 유니머이다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 입체유니머이다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 P-개질 유니머이다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 연결 유니머이다.

[0208] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 갭머이다.

[0209] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 스킵머이다.

[0210] 일부 구현예에서, 본 발명은 독립적으로 하기 화학식 I 의 구조를 갖는 개질된 뉴클레오티드 간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다:



(I)

[0211]

[0212] [식 중:

[0213] P* 는 비대칭 인 원자이고, Rp 또는 Sp 이고;

[0214] W 는 O, S 또는 Se 이고;

[0215] 각각의 X, Y 및 Z는 독립적으로 -O-, -S-, -N(-L-R^1)- 또는 L 이고;

[0216] L 은 공유 결합 또는 임의 치환 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이고, 여기서 L 의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')- -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S- -OC(O)- 또는 -C(O)O 로 치환되고;

[0217] R^1 은 할로겐, R 또는 임의 치환된 C_1-C_{50} 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고;

[0218] 각각의 R' 은 독립적으로 -R, -C(O)R, -CO_2R, 또는 -SO_2R 이고, 또는:

[0219] 동일한 질소 상의 두 개의 R' 은 이의 개입 원자와 함께 취해져 임의 치환 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하거나,

[0220] 동일한 탄소 상의 두 개의 R' 은 이의 개입 원자와 함께 취해져, 임의 치환 아릴, 카르보시클릭, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0221] -Cy- 는 페닐렌, 카르보시클릴렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 또는 헤테로시클릴렌으로부터 선택되는 임의 치환 2가 고리이고;

[0222] 각각의 R 은 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_6 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되는 임의 치환된 기이고;

[0223] 각각의 은 독립적으로 뉴클레오시드에 대한 연결을 나타냄].

[0224] 일반적으로 상기 및 본원에 정의된 바와 같이, P^* 는 비대칭 인 원자이고 Rp 또는 Sp 이다. 일부 구현예에서 P^* 는 Rp 이다. 다른 구현예에서, P^* 는 Sp 이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결을 포함하고, 여기서 각각의 P^* 는 독립적으로 Rp 또는 Sp 이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결을 포함하고, 여기서 각각의 P^* 는 Rp 이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결을

포함하고, 여기서 각각의 P^* 는 Sp 이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결을 포함하고, 여기서 P^* 는 Rp 이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결을 포함하고, 여기서 P^* 는 Sp 이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (식 중, P^* 는 Rp 임) 및 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (식 중, P^* 는 Sp 임) 을 포함한다.

[0225] 일반적으로 상기 및 본원에 정의된 바와 같이, W 는 O, S 또는 Se 이다. 일부 구현예에서, W 는 O 이다. 일부 구현예에서, W 는 S 이다. 일부 구현예에서, W 는 Se 이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (식 중, W 는 O 임) 을 포함한다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (식 중, W 는 S 임) 을 포함한다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (식 중, W 는 Se 임) 을 포함한다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (식 중, W 는 Se 임) 을 포함한다.

[0226] 상기 및 본원에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R 은 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_6 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되는 임의 치환 기이다.

[0227] 일부 구현예에서, R 은 수소이다. 일부 구현예에서, R 은 C_1-C_6 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되는 임의 치환 기이다.

[0228] 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 C_1-C_6 지방족이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된, 선형 또는 분지형 헥실이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된, 선형 또는 분지형 펜틸이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된, 선형 또는 분지형 부틸이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된, 선형 또는 분지형 프로필이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 에틸이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 메틸이다.

[0229] 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R 은 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R 은 페닐이다.

[0230] 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 카르보시클릴이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 C_3-C_{10} 카르보시클릴이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 모노시클릭 카르보시클릴이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 시클로헵틸이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 시클로헥실이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 시클로펜틸이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 시클로부틸이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 바이시클릭 카르보시클릴이다.

[0231] 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 바이시클릭 아릴 고리이다.

[0232] 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 황 또는 산소로부터 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5-6 원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 치환된 5-6 원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 황 또는 산소로부터 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5-6 원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다.

[0233] 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5 원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다.

[0234] 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5-원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 피롤릴, 푸라닐 또는 티에닐로부터 선택된다.

[0235] 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 특정 구현예에서, R 은 1 개의 질소 원자, 및 황 또는 산소로부터 선택되는

추가 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 예시적 R 기는 임의 치환된 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴을 포함한다.

[0236] 일부 구현예에서, R 은 1-3 개의 질소 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴 고리이다. 다른 구현예에서, R 은 1-2 개의 질소 원자를 갖는 임의 치환 6-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 2 개의 질소 원자를 갖는 임의 치환된 6-원 헤테로아릴 고리이다. 특정 구현예에서, R 은 1 개의 질소를 갖는 임의 치환된 6-원 헤테로아릴 고리이다. 예시적 R 기는 임의 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐 또는 테트라지닐을 포함한다.

[0237] 특정 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 8-10 원 바이시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5,6-융합된 헤테로아릴 고리이다. 다른 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 특정 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 인돌릴이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 특정 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 아자인돌릴이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 벤즈이미다졸릴이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 벤조티아졸릴이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 벤즈옥사졸릴이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 인다졸릴이다. 특정 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 3 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[0238] 특정 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 퀴놀리닐이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 이소퀴놀리닐이다. 한 양상에 따르면, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 퀴나졸린 또는 퀴녹살린이다.

[0239] 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 3-7 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 치환된 3-7 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3-7 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다.

[0240] 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6 원 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 2 개의 산소 원자를 갖는 임의 치환된 6 원 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다.

[0241] 특정 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 3-7 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 특정 구현예에서, R 은 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세파네일, 아지리디네일, 아제티디네일, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐, 티이라닐, 티에타닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐, 티에파닐 디옥솔라닐, 옥사티올라닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 디티올라닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 옥사티아닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 디티아닐, 디옥세파닐, 옥사제파닐, 옥사티에파닐 디티에파닐 디아제파닐, 디히드로푸라노닐, 테트라히드로피라노닐, 옥세파노닐, 피롤리디노닐, 피페리디노닐, 아제파노닐, 디히드로티오페노닐, 테트라히드로티오피라노닐, 티에파노닐, 옥사졸리디노닐, 옥사지나노닐, 옥사제파노닐, 디옥솔라노닐, 디옥사노닐, 디옥세파노닐, 옥사티올리노닐, 옥사티아노닐, 옥사티에파노닐, 티아졸리디노닐, 티아지나노닐, 티아제파노닐,

이미다졸리디노닐, 테트라히드로피리미디노닐, 디아제파노닐, 이미다졸리딘디오닐, 옥사졸리딘디오닐, 티아졸리딘디오닐, 디옥솔란디오닐, 옥사티올란디오닐, 피페라진디오닐, 모르폴린디오닐, 티오모르폴린디오닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로티오페닐, 또는 테트라히드로티오피라닐이다. 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다.

[0242] 특정 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5-6 원 일부 불포화 모노시클릭 고리이다. 특정 구현예에서, R 은 임의 치환된 테트라히드로피리디닐, 디히드로티아졸릴, 디히드로옥사졸릴, 또는 옥사졸리닐 기이다.

[0243] 일부 구현예에서, R 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 8-10 원 바이시클릭 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 인돌리닐이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 이소인돌리닐이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀린이다. 일부 구현예에서, R 은 임의 치환된 1, 2, 3, 4-테트라히드로이소퀴놀린이다.

[0244] 상기 및 본원에서 일반적으로 정의된 바와 같이, 각각의 R' 은 독립적으로 -R, -C(O)R, $-CO_2R$, 또는 $-SO_2R$ 이거나:

[0245] 동일한 질소 상의 두 개의 R' 는 이의 개입 원자와 함께 취해져, 임의 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하거나,

[0246] 동일한 탄소 상의 두 개의 R' 는 이의 개입 원자와 함께 취해져, 임의 치환된 아릴, 카르보시클릭, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0247] 일부 구현예에서, R' 는 -R, -C(O)R, $-CO_2R$, 또는 $-SO_2R$ 이고, 여기서 R 은 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

[0248] 일부 구현예에서, R' 는 -R 이고, 여기서 R 은 상기 및 본원에 정의 및 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, R' 는 수소이다.

[0249] 일부 구현예에서, R' 는 -C(O)R이고, 여기서 R 은 상기 정의 및 본원에서 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, R' 는 $-CO_2R$ 이고, 여기서 R 은 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, R' 는 $-SO_2R$ 이고, 여기서 R 은 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

[0250] 일부 구현예에서, 동일한 질소 상의 두 개의 R' 은 이의 개입 원자와 함께 취해져, 임의 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, 동일한 탄소 상의 두 R' 는 이의 개입 원자와 함께 취해져, 임의 치환된 아릴, 카르보시클릭, 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0251] 일반적으로 상기 및 본원에 정의된 바와 같이, -Cy- 는 페닐렌, 카르보시클릴렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 또는 헤테로시클릴렌으로부터 선택되는 임의 치환된 2가 고리이다.

[0252] 일부 구현예에서, -Cy- 는 임의 치환된 페닐렌이다. 일부 구현예에서, -Cy- 는 임의 치환된 카르보시클릴렌이다. 일부 구현예에서, -Cy- 는 임의 치환된 아릴렌이다. 일부 구현예에서, -Cy- 는 임의 치환된 헤테로아릴렌이다. 일부 구현예에서, -Cy- 는 임의 치환된 헤테로시클릴렌이다.

[0253] 상기 및 본원에 일반적으로 정의된 바와 같이, X, Y 및 Z 각각은 독립적으로 -O- -S- $-N(-L-R^1)-$ 또는 L 이고, 여기서 L 및 R^1 각각은 독립적으로 상기 정의 및 하기 기재되는 바와 같다.

[0254] 일부 구현예에서, X 는 -O- 이다. 일부 구현예에서, X 는 -S- 이다. 일부 구현예에서, X 는 -O- 또는 -S- 이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (여기서 X 는 -O- 임) 을 포함하고, 일부 구현예에서 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (여기서, X 는 -S- 임) 을 포함한다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (여기서, X 는 -O- 임) 및 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (여기서, X 는 -S- 임) 을 포함한다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (여기서, X 는 -O- 임) 및 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (여기서, X 는 -S- 임) 및 하나 이상의 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결 (여기서, L 은 임의 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10}

알킬렌이고, 여기서 하나 이상의 L 의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$- -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 으로 대체됨) 을 포함한다.

[0255] 일부 구현예에서, X 는 -N(-L-R^1)- 이다. 일부 구현예에서, X 는 -N(R^1)- 이다. 일부 구현예에서, X 는 -N(R')- 이다. 일부 구현예에서, X 는 -N(R)- 이다. 일부 구현예에서, X 는 -NH- 이다.

[0256] 일부 구현예에서, X 는 L 이다. 일부 구현예에서, X 는 공유 결합이다. 일부 구현예에서, X 는 임의 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이고, 여기서 L 의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체된다. 일부 구현예에서, X 는 임의 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌 또는 C_1-C_{10} 알케닐렌이다. 일부 구현예에서, X 는 메틸렌이다.

[0257] 일부 구현예에서, Y 는 -O- 이다. 일부 구현예에서, Y 는 -S- 이다.

[0258] 일부 구현예에서, Y 는 -N(-L-R^1)- 이다. 일부 구현예에서, Y 는 -N(R^1)- 이다. 일부 구현예에서, Y 는 -N(R')- 이다. 일부 구현예에서, Y 는 -N(R)- 이다. 일부 구현예에서, Y 는 -NH- 이다.

[0259] 일부 구현예에서, Y 는 L 이다. 일부 구현예에서, Y 는 공유 결합이다. 일부 구현예에서, Y 는 임의 치환된, 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이고, 여기서 하나 이상의 L 의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$- -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체된다. 일부 구현예에서, Y 는 임의 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌 또는 C_1-C_{10} 알케닐렌이다. 일부 구현예에서, Y 는 메틸렌이다.

[0260] 일부 구현예에서, Z 는 -O- 이다. 일부 구현예에서, Z 는 -S- 이다.

[0261] 일부 구현예에서, Z 는 -N(-L-R^1)- 이다. 일부 구현예에서, Z 는 -N(R^1)- 이다. 일부 구현예에서, Z 는 -N(R')- 이다. 일부 구현예에서, Z 는 -N(R)- 이다. 일부 구현예에서, Z 는 -NH- 이다.

[0262] 일부 구현예에서, Z 는 L 이다. 일부 구현예에서, Z 는 공유 결합이다. 일부 구현예에서, Z 는 임의 치환된, 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이고, 여기서 하나 이상의 L 의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$- -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체된다. 일부 구현예에서, Z 는 임의 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌 또는 C_1-C_{10} 알케닐렌이다. 일부 구현예에서, Z 는 메틸렌이다.

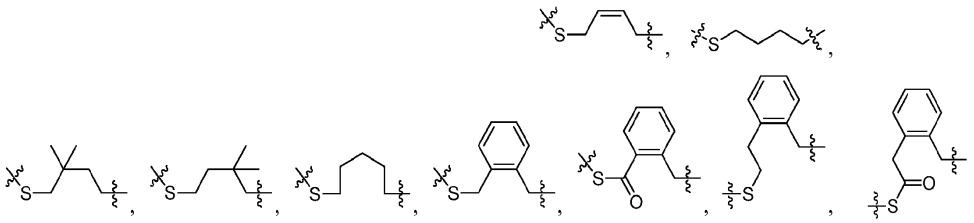
[0263] 일반적으로 상기 및 본원에 정의된 바와 같이, L 은 공유 결합 또는 임의 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이고, 여기서 하나 이상의 L 의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체된다.

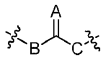
[0264] 일부 구현예에서, L 은 공유 결합이다. 일부 구현예에서, L 은 임의 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이고, 여기서 L 의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-,

-N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-N(R')S(O)_2-$, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체된다.

[0265] 일부 구현예에서, L 은 하기와 같은 $-L^1-V-$ 의 구조를 갖는다:

[0266] L^1 은

[0267]  , C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, 카르보시클릴렌, 아릴렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, 헤테로시클릴렌, 및 헤테로아릴렌으로부터 선택되는 임의 치환된 기이고;

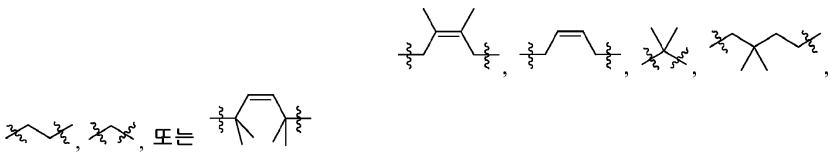
[0268] V 는 -O-, -S-, -NR'-, $C(R')_2$, -S-S-, -B-S-S-C-,  , 또는 C_1-C_6 알킬렌, 아릴렌, C_1-C_6 헤테로알킬렌, 헤테로시클릴렌, 및 헤테로아릴렌으로부터 선택되는 임의 치환 기로부터 선택되고;

[0269] A 는 =O, =S, =NR', 또는 $=C(R')_2$ 이고;

[0270] 각각의 B 및 C 는 독립적으로 -O-, -S-, -NR'-, $-C(R')_2-$ 또는 C_1-C_6 알킬렌, 카르보시클릴렌, 아릴렌, 헤테로시클릴렌, 또는 헤테로아릴렌으로부터 선택되는 임의 치환된 기이고;

[0271] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음.

[0272] 일부 구현예에서, L^1 은

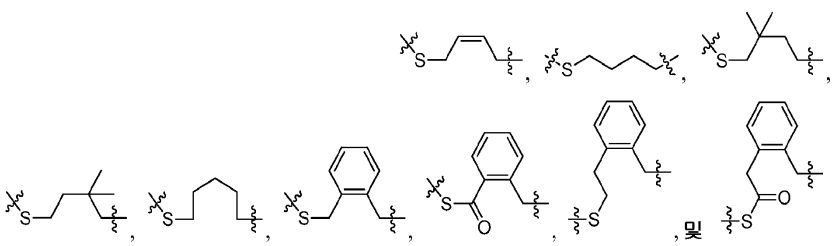
[0273] 

이다.

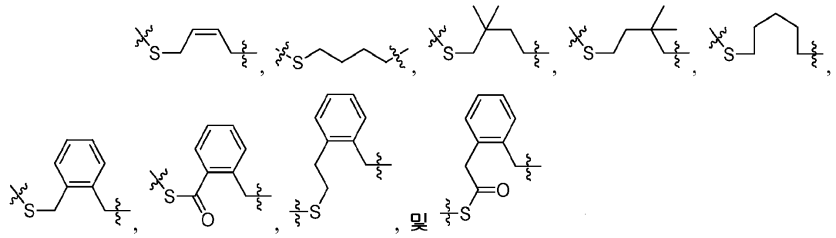
[0274] 일부 구현예에서, L^1 은

이고, 여기서 고리 Cy' 는 임의 치환된 아릴렌, 카르보시클릴렌, 헤테로아릴렌, 또는 헤테로시클릴렌이다. 일부 구현예에서, L^1 은 임의 치환된 이다. 일부 구현예에서, L^1 은 이다.

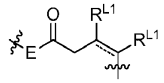
[0275] 일부 구현예에서, L^1 은 X 에 연결된다. 일부 구현예에서, L^1 은

[0276] 

로부터 선택되는 임의 치환된 기이고, 황 원자는 V 에 연결된다. 일부 구현예에서, L^1 은

[0277]  로부터 선택되는 임의 치환된 기이고, 탄소 원자는 X 에 연결된다.

[0278] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0279] 

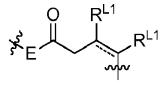
[0280] [식 중:

[0281] E 는 -O-, -S-, -NR'- 또는 $-C(R)_2-$ 이고;

[0282] ----- 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0283] 두 R^{L1} 은 이들이 결합되는 탄소 원자 두 개와 함께 취해져, 임의 치환된 아릴, 카르보시클릭, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0284] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0285] 

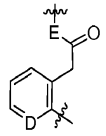
[0286] [식 중:

[0287] G 는 -O-, -S- 또는 -NR' 이고;

[0288] ----- 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0289] 두 R^{L1} 은 이들이 결합되는 탄소 원자 두 개와 함께 취해져, 임의 치환된 아릴, C_3-C_{10} 카르보시클릭, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성함].

[0290] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0291] 

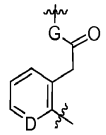
[0292] [식 중:

[0293] E 는 -O-, -S-, -NR'-, 또는 $-C(R')_2-$ 이고;

[0294] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, $=C(NO_2)-$, $=C(CO_2-(C_1-C_6$ 지방족$))-$ 또는 $=C(CF_3)-$ 이고;

[0295] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0296] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

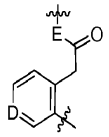
[0297] 

[0298] [식 중:

[0299] G 는 -O-, -S- 또는 -NR' 이고;

[0300] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, =C(NO_2)-, =C(CO_2-(C_1-C_6 지방족))- 또는 =C(CF_3)- 임].

[0301] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0302] 

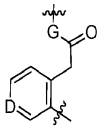
[0303] [식 중:

[0304] E 는 -O-, -S- 또는 -NR' 이고;

[0305] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, =C(NO_2)-, =C(CO_2-(C_1-C_6 지방족))- 또는 =C(CF_3)- 이고;

[0306] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 및 본원에 정의된 바와 같음].

[0307] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

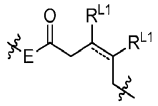
[0308] 

[0309] [식 중:

[0310] G 는 -O-, -S- 또는 -NR' 이고;

[0311] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, =C(NO_2)-, =C(CO_2-(C_1-C_6 지방족))- 또는 =C(CF_3)- 임].

[0312] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0313] 

[0314] [식 중:

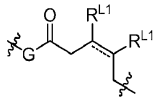
[0315] E 는 -O-, -S-, -NR'- 또는 -C(R)$_2$- 이고;

[0316] ----- 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0317] 두 R^{L1} 은 이들이 결합되는 두 탄소 원자와 함께 취해져, 임의로 치환된 아릴, C_3-C_{10} 카르보시클릭, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0318] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0319] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0320] 

[0321] [식 중:

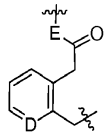
[0322] G 는 -O-, -S- 또는 -NR' 이고;

[0323] ----- 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0324] 두 R^{L1} 은 이들이 결합되는 두 탄소 원자와 함께 취해져, 임의로 치환된 아릴, C_3-C_{10} 카르보시클릭, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0325] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0326] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0327] 

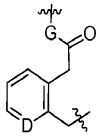
[0328] [식 중:

[0329] E 는 -O-, -S-, -NR'- 또는 $-C(R)_2-$ 이고;

[0330] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, $=C(NO_2)-$, $=C(CO_2-(C_1-C_6$ 지방족$))-$ 또는 $=C(CF_3)-$ 이고;

[0331] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0332] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0333] 

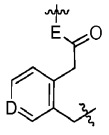
[0334] [식 중:

[0335] G 는 -O-, -S- 또는 -NR' 이고;

[0336] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, $=C(NO_2)-$, $=C(CO_2-(C_1-C_6$ 지방족$))-$ 또는 $=C(CF_3)-$ 이고;

[0337] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0338] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0339] 

[0340] [식 중:

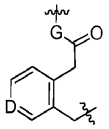
[0341] E 는 -O-, -S-, -NR'- 또는 $-C(R)_2-$ 이고;

[0342] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, $=C(NO_2)-$, $=C(CO_2-(C_1-C_6$ 지방족$))-$ 또는 $=C(CF_3)-$ 이

고;

[0343] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0344] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0345] 

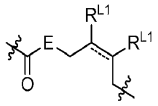
[0346] [식 중:

[0347] G 는 -O- -S- 또는 -NR' 이고;

[0348] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, =C(NO_2)-, =C(CO_2-(C_1-C_6 지방족))- 또는 =C(CF_3)- 이고;

[0349] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0350] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0351] 

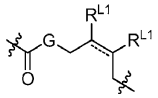
[0352] [식 중:

[0353] E 는 -O-, -S-, -NR'- 또는 -C(R')$_2$- 이고;

[0354] ----- 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0355] 두 R^{L1} 은 이들이 결합되는 두 탄소 원자와 함께 취해져서, 임의로 치환된 아릴, C_3-C_{10} 카르보시클릭, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0356] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0357] 

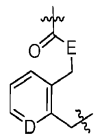
[0358] [식 중:

[0359] G 는 -O- -S- 또는 -NR' 이고;

[0360] ----- 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0361] 두 R^{L1} 은 이들이 결합되는 두 탄소 원자와 함께 취해져, 임의 치환된 아릴, C_3-C_{10} 카르보시클릭, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0362] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0363] 

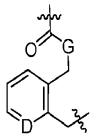
[0364] [식 중:

[0365] E 는 -O-, -S-, -NR'- 또는 -C(R')$_2$- 이고;

[0366] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, =C(NO_2)-, =C(CO_2-(C_1-C_6 지방족))- 또는 =C(CF_3)- 이고;

[0367] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0368] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0369] 

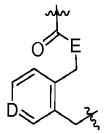
[0370] [식 중:

[0371] G 는 -O-, -S- 또는 -NR' 이고;

[0372] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, =C(NO_2)-, =C(CO_2-(C_1-C_6 지방족))- 또는 =C(CF_3)- 이고;

[0373] R' 은 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0374] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

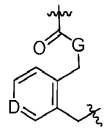
[0375] 

[0376] E 는 -O-, -S-, -NR'- 또는 -C($R)_2$- 이고;

[0377] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, =C(NO_2)-, =C(CO_2-(C_1-C_6 지방족))- 또는 =C(CF_3)- 이고;

[0378] 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0379] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0380] 

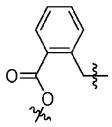
[0381] [식 중:

[0382] G 는 -O-, -S- 또는 -NR' 이고;

[0383] D 는 =N-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(Br)-, =C(I)-, =C(CN)-, =C(NO_2)-, =C(CO_2-(C_1-C_6 지방족))- 또는 =C(CF_3)- 이고;

[0384] R' 은 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

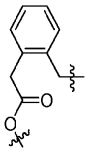
[0385] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0386] 

[0387] [식 중, 페닐 고리는 임의 치환됨].

[0388] 일부 구현예에서, 페닐 고리는 치환되지 않는다. 일부 구현예에서, 페닐 고리는 치환된다.

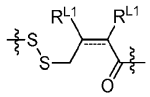
[0389] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0390] 

[0391] [식 중, 페닐 고리는 임의 치환됨].

[0392] 일부 구현예에서, 페닐 고리는 치환되지 않는다. 일부 구현예에서, 페닐 고리는 치환된다.

[0393] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

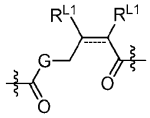
[0394] 

[0395] [식 중:

[0396] ----- 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0397] 두 R^{L1} 은 이들이 결합되는 2 개의 탄소 원자와 함께 취해져, 임의 치환된 아릴, C_3-C_{10} 카르보시클릭, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성함].

[0398] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0399] 

[0400] [식 중:

[0401] G 는 -O-, -S- 또는 -NR' 이고;

[0402] ----- 은 단일 또는 이중 결합이고;

[0403] R^{L1} 은 이들이 결합되는 두 탄소 원자와 함께 취해져, 임의 치환된 아릴, C_3-C_{10} 카르보시클릭, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성함].

[0404] 일반적으로 상기 및 본원에 정의된 바와 같이, E 는 -O-, -S-, -NR'- 또는 $-C(R)_2-$ 이고, 여기서 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, E 는 -O-, -S- 또는 -NR'- 이다. 일부 구현예에서, E 는 -O-, -S- 또는 -NH- 이다. 일부 구현예에서, E 는 -O- 이다. 일부 구현예에서, E 는 -S- 이다. 일부 구현예에서, E 는 -NH- 이다.

[0405] 일반적으로 상기 및 본원에서 정의된 바와 같이, G 는 -O-, -S- 또는 -NR' 이고, 여기서 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, G 는 -O-, -S- 또는 -NH- 이다. 일부 구현예에서, G 는 -O- 이다. 일부 구현예에서, G 는 -S- 이다. 일부 구현예에서, G 는 -NH- 이다.

[0406] 일부 구현예에서, L 은 하기와 같은 $-L^3-G-$ 이다:

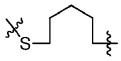
[0407] L^3 은 임의 치환된 C_1-C_5 알킬렌 또는 알케닐렌이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -O-, -S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ 또는

로 대체되고;

[0408] 각각의 G, R' 및 고리 Cy' 는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음.

[0409] 일부 구현예에서, L 은 $-L^3-S-$ 이고, 여기서 L^3 은 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, L 은 $-L^3-O-$ 이고, 여기서 L^3 은 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, L 은 $-L^3-N(R')-$ 이고, 여기서 각각의 L^3 및 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, L 은 $-L^3-NH-$ 이고, 여기서 각각의 L^3 및 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

[0410] 일부 구현예에서, L^3 은 임의 치환된 C_5 알킬렌 또는 알케닐렌이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 또는

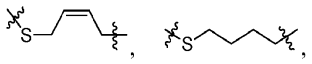
로 대체되고, 각각의 R' 및 고리 Cy' 는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, L^3 은 임의 치환된 C_5 알킬렌이다. 일부 구현예에서, $-L^3-G-$ 은 

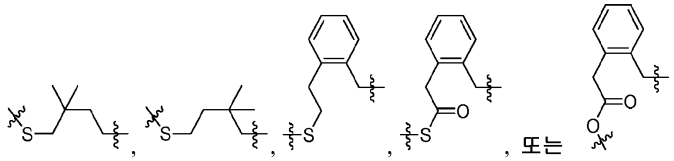
이다.

[0411] 일부 구현예에서, L^3 은 임의 치환된 C_4 알킬렌 또는 알케닐렌이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-O-$, $-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 또는

로 대체되고, 각각의 R' 및 Cy' 는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

[0412] 일부 구현예에서, $-L^3-G-$ 은



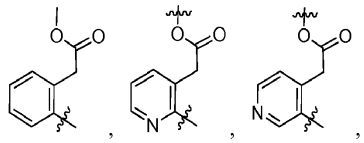
[0413] 

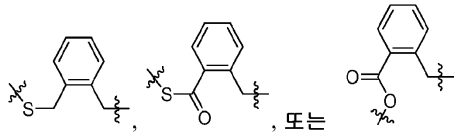
이다.

[0414] 일부 구현예에서, L^3 은 임의 치환된 C_3 알킬렌 또는 알케닐렌이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-O-$ $-S-$ $-N(R')-$ $-C(O)-$ $-C(S)-$ $-C(NR')-$ $-S(O)-$ $-S(O)_{2-}$ 또는

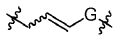
로 대체되고, R' 및 Cy' 각각은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

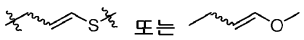
[0415] 일부 구현예에서, $-L^3-G-$ 은

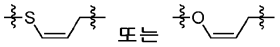


[0416] 

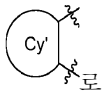
이다.

[0417] 일부 구현예에서, L 은 

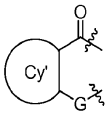
이다. 일부 구현예에서, L 은 

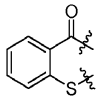
이다. 일부 구현예에서, L 은 

이다.

[0418] 일부 구현예에서, L^3 은 임의로 치환된 C_2 알킬렌 또는 알케닐렌이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -O-, -S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ 또는 

로 대체되고, 각각의 R' 및 Cy' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

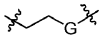
[0419] 일부 구현예에서, $-L^3-G-$ 은 

이고, 여기서 각각의 G 및 Cy' 는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, L 은 

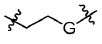
이다.

[0420] 일부 구현예에서, L 은 $-L^4-G-$ 이고, 여기서 L^4 는 임의 치환된 C_1-C_2 알킬렌이고; G 는 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, L 은 $-L^4-G-$ 이고, 여기서 L^4 는 임의 치환된 C_1-C_2 알킬렌이고; G 는 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같고; G 는 R^1 에 연결된다. 일부 구현예에서, L 은 $-L^4-G-$ 이고, 여기서 L^4 는 임의 치환된 메틸렌이고; G 는 상기 정의 및 본원에 기재된 바와같고; G 는 R^1 에 연결된다. 일부 구현예에서, L 은 $-L^4-G-$ 이고, 여기서 L^4 는 메틸렌이고; G 는 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같고; G 는 R^1 에 연결된다. 일부 구현예에서, L 은 $-L^4-G-$ 이고, 여기서 L^4 는 임의 치환된 $-(CH_2)_2-$ 이고, G 는 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같고; G 는 R^1 에 연결된다. 일부 구현예에서, L 은 $-L^4-G-$ 이고, 여기서 L^4 는 $-(CH_2)_2-$ 이고; G 는 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같고; G 는 R^1 에 연결된다.

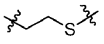
[0421] 일부 구현예에서, L 은

, 또는 

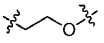
이고, 여기서 G 는 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같고, G 는 R^1 에 연결된다. 일부 구현예에서, L 은

이고, 여기서 G 는 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같고, G 는 R^1 에 연결된다. 일부 구현예에서, L 은 

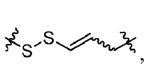
이고, 여기서 G 는 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같고, G 는 R^1 에 연결된다. 일부 구현예에서, L 은

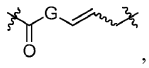
, 또는 

이고, 여기서 황 원자는 R^1 에 연결된다. 일부 구현예에서, L 은

, 또는 

이고, 여기서 산소 원자는 R^1 에 연결된다.

[0422] 일부 구현예에서, L 은 

, 

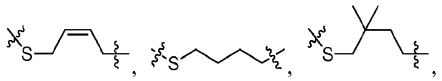
, 또는

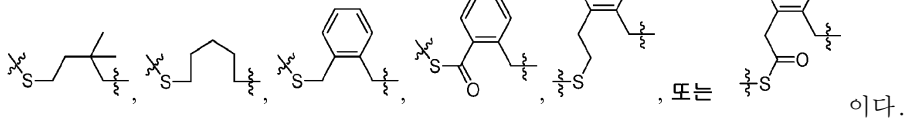
이고, 여기서 G 는 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

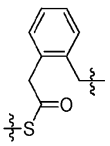
[0423] 일부 구현예에서, L 은 $-S-R^{L3}-$ 또는 $-S-C(O)-R^{L3}-$ 이고, 여기서 R^{L3} 은 임의로 치환된 선형 또는 분지형, C_1-C_9 알킬렌이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, $-C(R')_2-$ -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ $-S(O)_2N(R')-$, $-N(R')S(O)_2-$, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고, 여기서 각각의 R' 및 -Cy- 는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, L 은 $-S-R^{L3}-$ 또는 $-S-C(O)-R^{L3}-$ 이고, 여기서 R^{L3} 은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 구현예에서, L 은 $-S-R^{L3}-$ 또는 $-S-C(O)-R^{L3}-$ 이고, 여기서 R^{L3} 은 임의 치환된 C_1-C_6 알케닐렌이다. 일부 구현예에서, L 은 $-S-R^{L3}-$ 또는 $-S-C(O)-R^{L3}-$ 이고, 여기서 R^{L3} 은 임의 치환된 C_1-

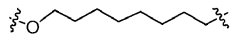
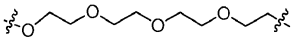
C_6 알킬렌이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알케닐렌, 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌으로 대체된다. 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, R^{L3} 은 임의 치환된 -S-(C_1-C_6 알케닐렌)-, -S-(C_1-C_6 알킬렌)-, -S-(C_1-C_6 알킬렌)-아릴렌-(C_1-C_6 알킬렌)-, -S-CO-아릴렌-(C_1-C_6 알킬렌)- 또는 -S-CO-(C_1-C_6 알킬렌)-아릴렌-(C_1-C_6 알킬렌)- 이다.

[0424] 일부 구현예에서, L 은



[0425] 
또는


이다.

[0426] 일부 구현예에서, L 은 이다. 일부 구현예에서, L 은  이다. 일부 구현예에서,  .

[0427] 일부 구현예에서, 상기 및 본원에 기재된 L 구현예에서 황 원자는 X 에 연결된다. 일부 구현예에서, 상기 및 본원에 기재된 L 구현예에서 황 원자는 R^1 에 연결된다.

[0428] 일반적으로 상기 및 본원에 정의된 바와 같이, R^1 은 할로겐, R 또는 임의 치환된 C_1-C_{50} 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로겐, R 또는 임의 치환된 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

[0429] 일부 구현예에서, R^1 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^1 은 할로겐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 -F 이다. 일부 구현예에서, R^1 은 -Cl 이다. 일부 구현예에서, R^1 은 -Br 이다. 일부 구현예에서, R^1 은 -I 이다.

[0430] 일부 구현예에서, R^1 은 R 이고, 여기서 R 은 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

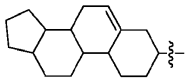
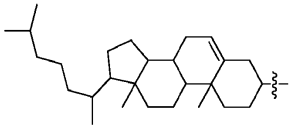
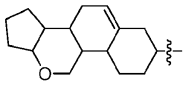
[0431] 일부 구현예에서, R^1 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^1 은 C_1-C_{50} 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되는 임의 치환 기이다.

[0432] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 C_1-C_{50} 지방족이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 C_1-C_{10} 지방족이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 C_1-C_6 지방족이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된, 선형 또는 분지형 헥실이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된, 선형 또는 분지형 펜틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된, 선형 또는 분지형 부틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된, 선형 또는 분지형 프로필이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임

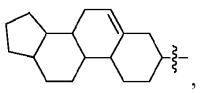
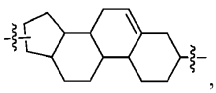
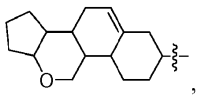
의 치환된 에틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 메틸이다.

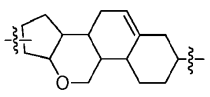
[0433] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 페닐이다.

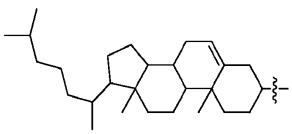
[0434] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 카르보시클릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 C_3-C_{10} 카르보시클릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 모노시클릭 카르보시클릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 시클로헵틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 시클로헥실이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 시클로펜틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 시클로부틸이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 시클로프로필이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 바이시클릭 카르보시클릴이다.

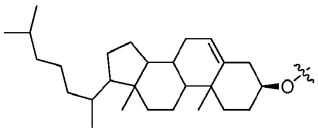
[0435] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 C_1-C_{50} 폴리시클릭 탄화수소이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 C_1-C_{50} 폴리시클릭 탄화수소이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고, 여기서 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된  이다. 일부 구현예에서, R^1 은  이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된  이다.

[0436] 일부 구현예에서, R^1 은 하나 이상의 임의 치환된 폴리시클릭 탄화수소 잔기를 포함하는 임의 치환된 C_1-C_{50} 지방족이다. 일부 구현예에서, R^1 은 하나 이상의 임의 치환된 폴리시클릭 탄화수소 잔기를 포함하는 임의 치환된 C_1-C_{50} 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 으로 대체되고, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^1 은 하나 이상의 임의 치환된

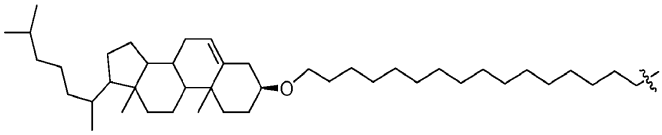
 ,  ,  , **또는**



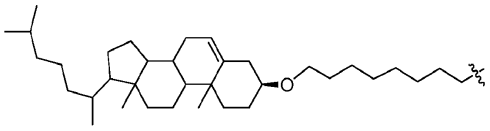
[0437] 를 포함하는 임의 치환된 C_1-C_{50} 지방족이다. 일부 구현예에서, R^1 은  이다. 일부 구현예에서, R^1 은



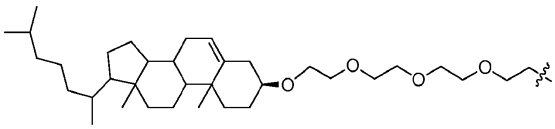
이다. 일부 구현예에서, R^1 은



이다. 일부 구현예에서, R^1 은



이다. 일부 구현예에서, R^1 은



이다.

[0438] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 아릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 바이시클릭 아릴 고리이다.

[0439] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 황 또는 산소로부터 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5-6 원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 치환된 5-6 원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 황, 또는 산소로부터 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 비치환 5-6 원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다.

[0440] 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5 원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6 원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다.

[0441] 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5-원 모노시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 피롤릴, 푸라닐, 또는 티에닐로부터 선택된다.

[0442] 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 특정 구현예에서, R^1 은 1 개의 질소 원자 및 황 또는 산소로부터 선택되는 추가 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5-원 헤테로아릴 고리이다. 예시적 R1 기는 임의 치환된 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴 또는 이속사졸릴을 포함한다.

[0443] 일부 구현예에서, R^1 은 1 내지 3 개의 질소 원자를 갖는 6-원 헤테로아릴 고리이다. 다른 구현예에서, R^1 은 1-2 개의 질소 원자를 갖는 임의 치환된 6-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 2 개의 질소 원자를 갖는 임의 치환된 6-원 헤테로아릴 고리이다. 특정 구현예에서, R^1 은 1 개의 질소를 갖는 임의 치환된 6-원 헤테로아릴 고리이다. 예시적 R^1 기는 임의 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 또는 테트라지닐을 포함한다.

[0444] 특정 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 8-10 원 바이시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5,6-융합

헤테로아릴 고리이다. 특정 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 인돌릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 아자바이시클로[3.2.1]옥타닐이다. 특정 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 아자인돌릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 벤즈이미다졸릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 벤조티아졸릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 벤즈옥사졸릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 인다졸릴이다. 특정 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 3 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[0445] 특정 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 다른 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 1 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 퀴놀리닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 이소퀴놀리닐이다. 한 양상에 따르면, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6,6-융합 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 퀴나졸린 또는 퀴녹살린이다.

[0446] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 3-7 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 치환된 3-7 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 비치환 3-7 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다.

[0447] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 6 원 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 2 개의 산소 원자를 갖는 임의 치환된 6 원 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다.

[0448] 특정 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 3-7 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 특정 구현예에서, R^1 은 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 옥세파네일, 아지리디네일, 아제티디네일, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제파닐, 티이라닐, 티에타닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐, 티에파닐 디옥솔라닐, 옥사티올라닐, 옥사졸리디닐, 이미다졸리디닐, 티아졸리디닐, 디티올라닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 옥사티아닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 디티아닐, 디옥세파닐, 옥사제파닐, 옥사티에파닐 디티에파닐 디아제파닐, 디히드로푸라노닐, 테트라히드로피라노닐, 옥세파노닐, 피롤리디노닐, 피페리디노닐, 아제파노닐, 디히드로티오페노닐, 테트라히드로티오피라노닐, 티에파노닐, 옥사졸리디노닐, 옥사지나노닐, 옥사제파노닐, 디옥솔라노닐, 디옥사노닐, 디옥세파노닐, 옥사티올리노닐, 옥사티아노닐, 옥사티에파노닐, 티아졸리디노닐, 티아지나노닐, 티아제파노닐, 이미다졸리디노닐, 테트라히드로피리미디노닐, 디아제파노닐, 이미다졸리딘디오닐, 옥사졸리딘디오닐, 티아졸리딘디오닐, 디옥솔란디오닐, 옥사티올란디오닐, 피페라진디오닐, 모르폴린디오닐, 티오모르폴린디오닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로푸라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 테트라히드로티오페닐, 또는 테트라히드로티오피라닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립

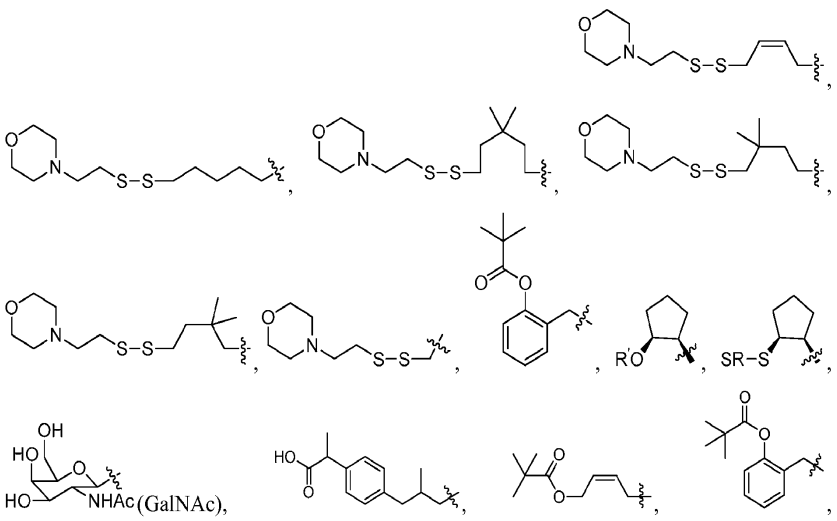
적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5 원 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다.

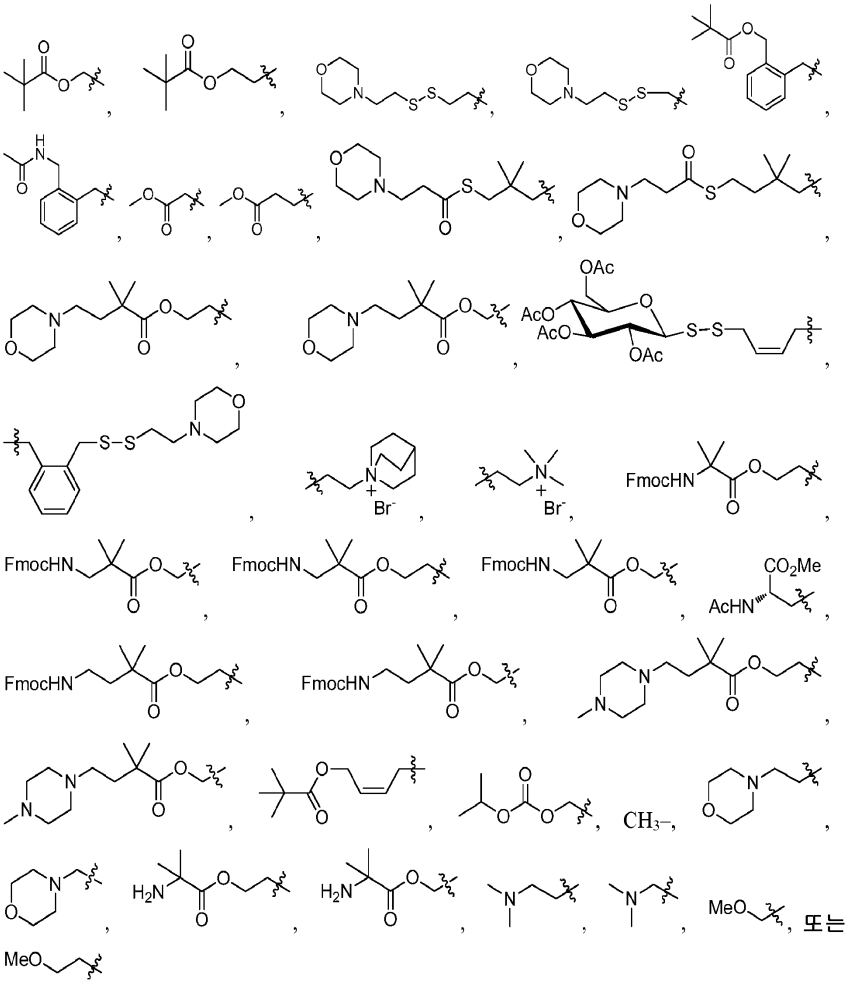
[0449] 특정 구현예에서, R^1 은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 5-6 원 일부 불포화 모노시클릭 고리이다. 특정 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 테트라히드로피리디닐, 디히드로티아졸릴, 디히드로옥사졸릴 또는 옥사졸리닐 기이다.

[0450] 일부 구현예에서, R^1 은 질소, 산소, 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의 치환된 8-10 원 바이시클릭 포화 또는 일부 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 인돌리닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 이소인돌리닐이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀린이다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 1, 2, 3, 4-테트라히드로이소퀴놀린이다.

[0451] 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의로 -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고, 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^1 은 임의 치환된 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의로 -Cy- -O- -S- -S-S- -N(R')- -C(O)- -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고, 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

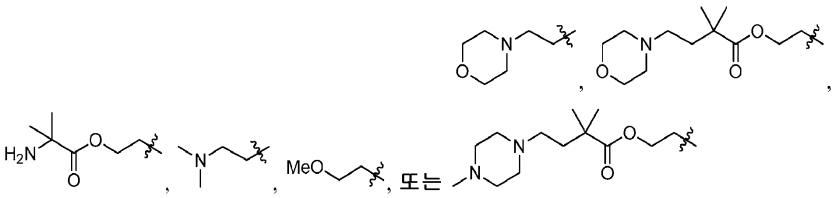
[0452] 일부 구현예에서, R^1 은

[0453] 

[0454] 

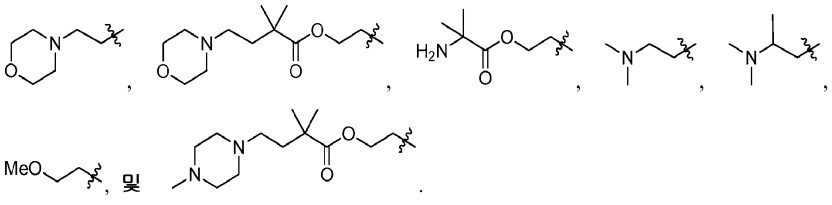
이다.

[0455] 일부 구현예에서, R^1 은 CH_3-,

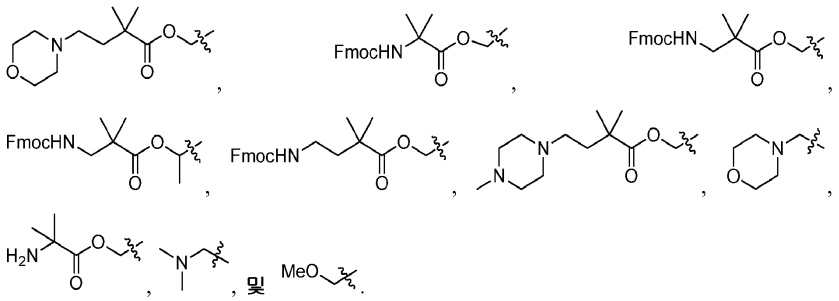
[0456] 

이다.

[0457] 일부 구현예에서, R^1 은 말단 임의 치환된 -(CH_2)- 잔기를 포함하고, 이는 L 에 연결된다. 예시적 상기 R^1 기는 아래 도시되어 있다:

[0458] 

[0459] 일부 구현예에서, R^1 은 말단 임의 치환 -(CH_2)- 잔기를 포함하고, 이는 L 에 연결된다. 예시적 상기 R^1 기는 아래 도시되어 있다:

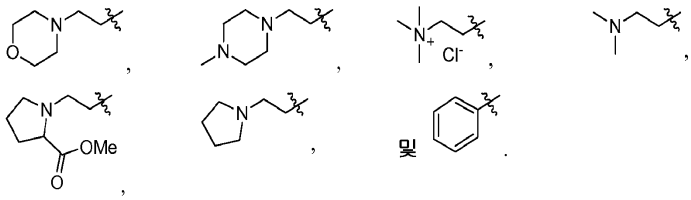
[0460] 

[0461] 일부 구현예에서, R^1 은 $-S-R^{L2}$ 이고, 여기서 R^{L2} 는 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, $-C\equiv C-$, $-C(R')_2-$ -Cy- -O- -S- -S-S- -N(R')- -C(O)- -C(S)- -C(NR')- -C(O)N(R')- -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)- -N(R')C(O)O- -OC(O)N(R')-, $-S(O)-$ $-S(O)_2-$ $-S(O)_2N(R')-$ $-N(R')S(O)_2-$ -SC(O)- -C(O)S- -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고, 각각의 R' 및 -Cy- 는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^1 은 $-S-R^{L2}$ 이고, 여기서 황 원자는 L 기의 황 원자와 연결된다.

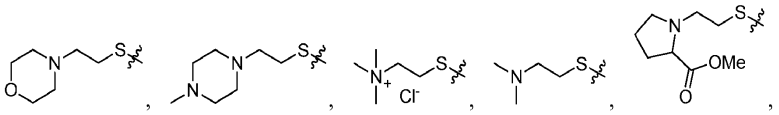
[0462] 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)-R^{L2}$ 이고, 여기서 R^{L2} 는 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, $-C\equiv C-$, $-C(R')_2-$, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-N(R')S(O)_2-$, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 으로 대체되고, 각각의 R' 및 -Cy- 는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)-R^{L2}$ 이고, 카르보닐 기는 L 기의 G 와 연결된다. 일부 구현예에서, R^1 은 $-C(O)-R^{L2}$ 이고, 카르보닐 기는 L 기의 황 원자와 연결된다.

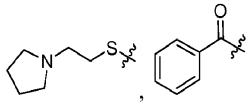
[0463] 일부 구현예에서, R^{L2} 은 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 은 임의 치환된 C_1-C_9 알킬이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 은 임의 치환된 C_1-C_9 알케닐이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 는 임의 치환된 C_1-C_9 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^{L2} 는 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -Cy- 또는 -C(O)- 로 대체된다. 일부 구현예에서, R^{L2} 은 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -Cy- 로 대체된다. 일부 구현예에서, R^{L2} 는 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 헤테로시클렌으로 대체된다. 일부 구현예에서, R^{L2} 는 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 아릴렌으로 대체된다. 일부 구현예에서, R^{L2} 는 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 헤테로아릴렌으로 대체된다.

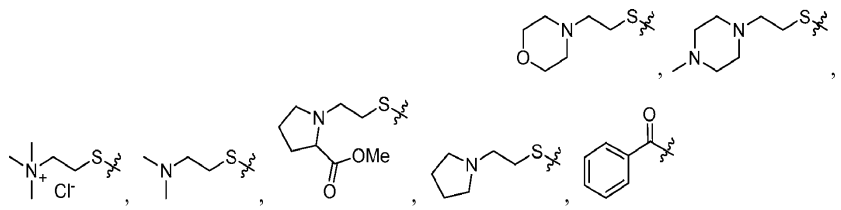
일부 구현예에서, R^{L2} 은 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_3-C_{10} 카르보시클릴렌으로 대체된다. 일부 구현예에서, R^{L2} 은 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 여기서 두 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -Cy- 또는 -C(O)- 로 대체된다. 일부 구현예에서, R^{L2} 은 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 여기서 두 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -Cy- 또는 -C(O)- 로 대체된다. 예시적 R^{L2} 기는 아래 도시되어 있다:

[0464] 

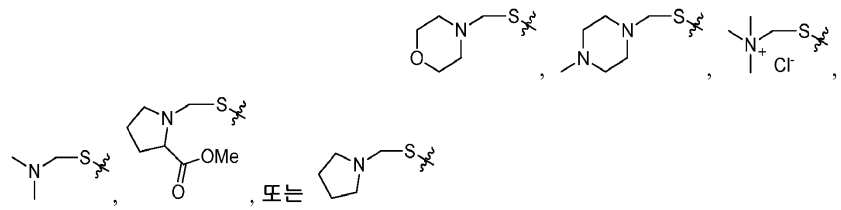
[0465] 일부 구현예에서, R^1 은 수소, 또는

[0466] 

[0467]  , -S-(C_1-C_{10} 지방족), C_1-C_{10} 지방족, 아릴, C_1-C_6 헤테로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되는 임의 치환 기이다. 일부 구현예에서, R^1 은

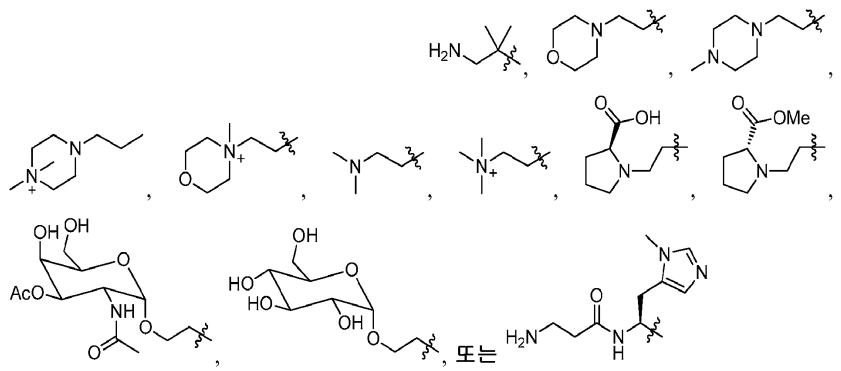
[0468]  , 또는 -S-(C_1-C_{10} 지방족) 이다.

일부 구현예에서, R^1 은

[0469]  이다.

[0470] 일부 구현예에서, R^1 은 -S-(C_1-C_6 지방족), C_1-C_{10} 지방족, C_1-C_6 헤테로지방족, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 임의 치환된 기이다.

[0471] 일부 구현예에서, R^1 은

[0472]  이다.

[0473] 일부 구현예에서, 상기 및 본원에서 기재된 R^1 구현예에서 황 원자는 상기 및 본원에서 기재된 L 구현예의 황 원자, G, E, 또는 -C(O)- 잔기와 연결된다. 일부 구현예에서, 상기 및 본원에 기재된 R^1 구현예의 -C(O)- 잔기는 상기 및 본원에서 기재된 L 구현예의 황 원자, G, E, 또는 -C(O)- 잔기와 연결된다.

[0474] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 상기 및 본원에 기재된 L 구현예 및 R^1 구현예의 임의의 조합이다.

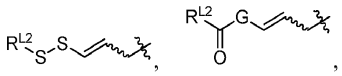
[0475] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 각각의 변수가 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같은 -L^3-G-R^1 이다.

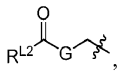
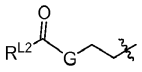
[0476] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 각각의 변수가 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같은 -L^4-G-R^1 이다.

[0477] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 각각의 변수가 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같은 -L^3-G-S-R^{L2} 이다.

[0478] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 각각의 변수가 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같은 -L^3-G-C(O)-R^{L2} 이다.

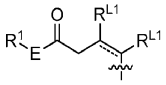
[0479] 일부 구현예에서, -L-R^1 은



[0480]  , 또는  이고, 여기서 R^{L2} 는 임의 치환된 C_1-C_9 지방족이고, 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌, -C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)- -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되고, 각각의 G 는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

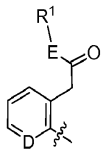
[0481] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 -R^{L3}-S-S-R^{L2} 이고, 여기서 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, -L-R^1 은 -R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2} 이고, 여기서 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

[0482] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0483] 

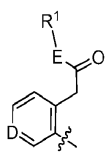
[0484] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0485] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0486] 

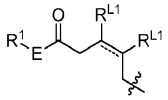
[0487] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0488] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0489] 

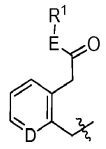
[0490] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0491] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0492] 

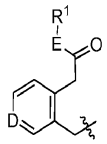
[0493] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0494] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0495] 

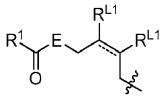
[0496] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0497] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0498] 

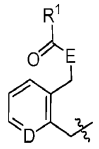
[0499] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0500] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0501] 

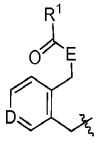
[0502] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0503] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0504] 

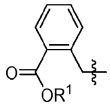
[0505] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0506] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0507] 

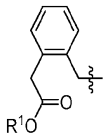
[0508] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0509] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0510] 

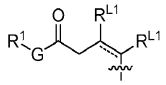
[0511] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0512] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0513] 

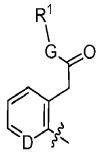
[0514] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0515] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0516] 

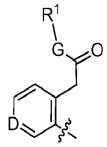
[0517] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0518] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0519] 

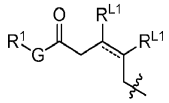
[0520] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0521] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0522] 

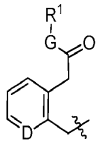
[0523] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0524] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0525] 

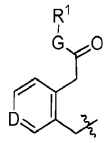
[0526] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0527] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0528] 

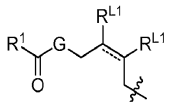
[0529] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0530] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0531] 

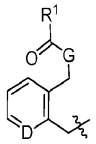
[0532] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0533] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0534] 

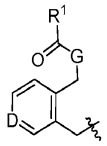
[0535] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0536] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0537] 

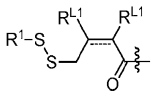
[0538] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0539] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0540] 

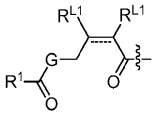
[0541] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0542] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

[0543] 

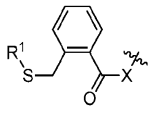
[0544] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0545] 일부 구현예에서, L 은 하기의 구조를 갖는다:

[0546] 

[0547] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0548] 일부 구현예에서, -X-L-R^1 은 하기의 구조를 갖는다:

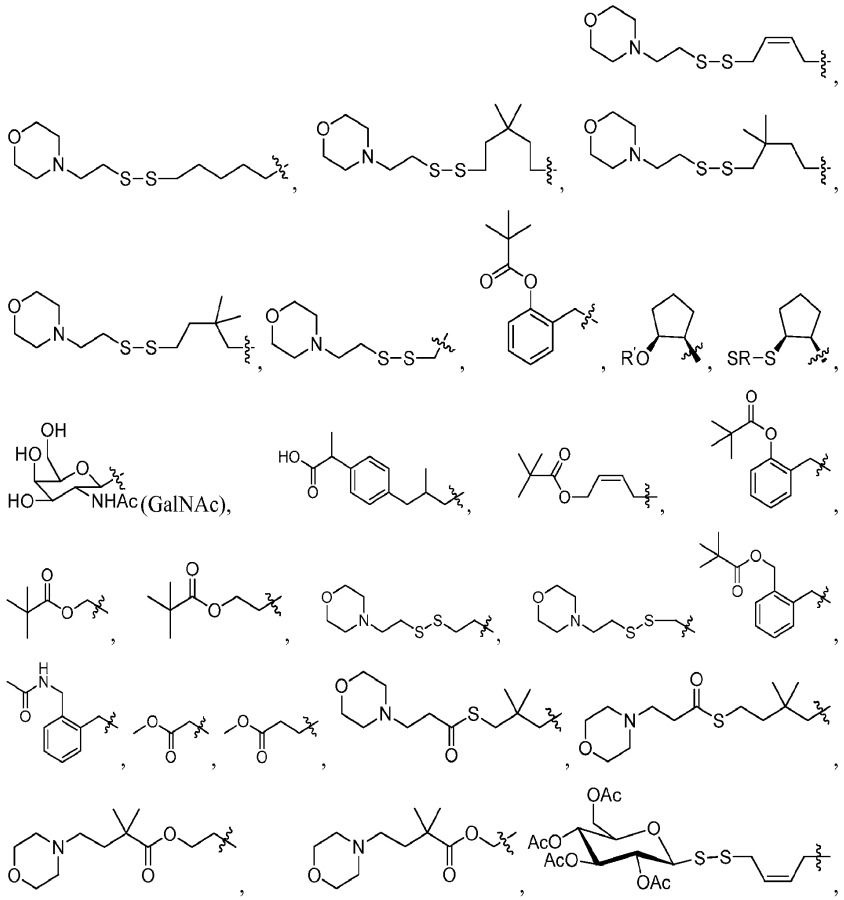
[0549] 

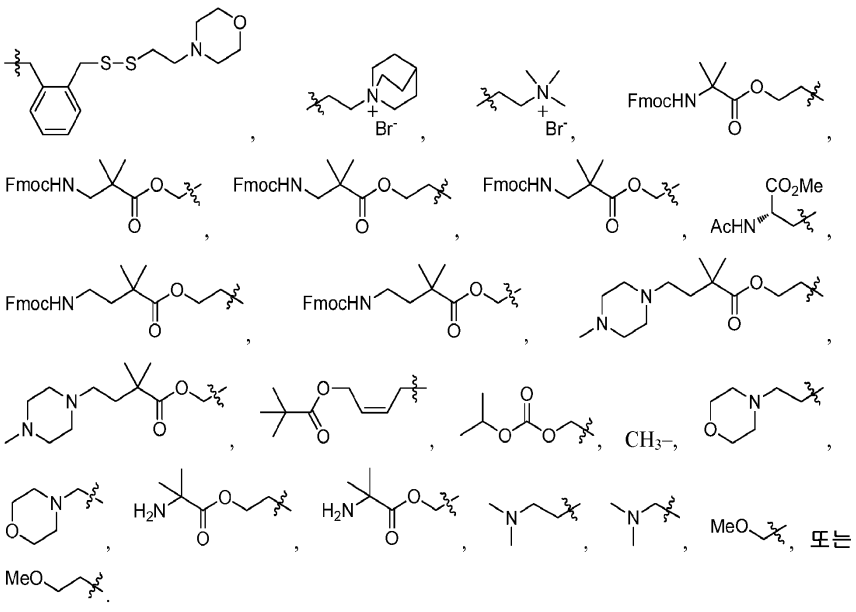
[0550] [식 중:

[0551] 페닐 고리는 임의 치환되고,

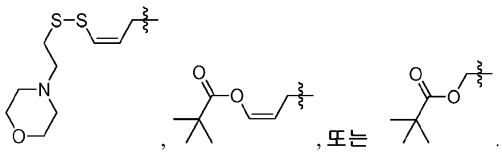
[0552] R^1 및 X 각각은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0553] 일부 구현예에서, $-L-R^1$ 은 하기이다:

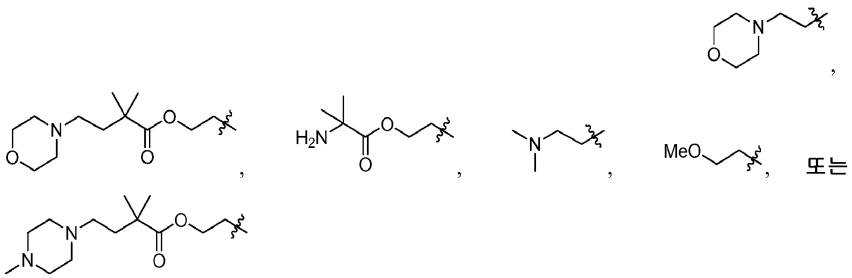
[0554] 

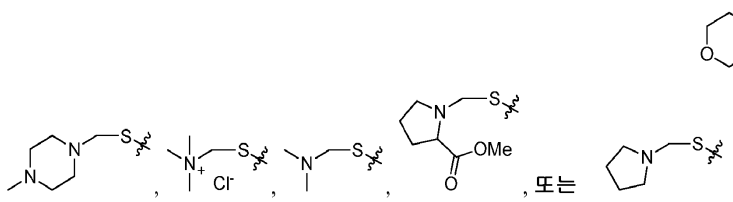
[0555] 

[0556] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기이다:

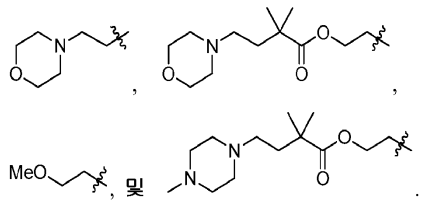
[0557] 

[0558] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 CH_3-,

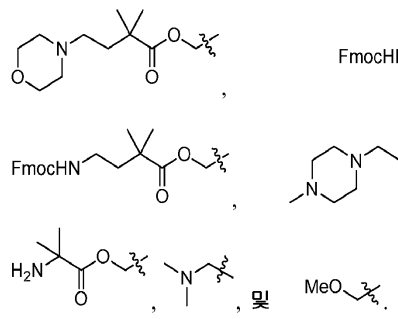
[0559]  이다. 일부 구현예에서, -L-R^1 은

[0560]  이다.

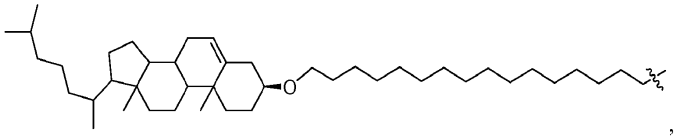
[0561] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 말단 임의 치환된 -$(CH_2)_2$- 잔기를 포함하고, 이는 X 에 연결된다. 일부 구현예에서, -L-R^1 은 말단 -$(CH_2)_2$- 잔기를 포함하고, 이는 X 에 연결된다. 예시적 상기 -L-R^1 은 아래 도시되어 있다:

[0562] 

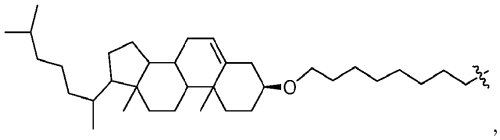
[0563] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 말단 임의 치환된 -(CH_2)- 잔기를 포함하고, 이는 X 에 연결된다. 일부 구현예에서, -L-R^1 은 말단 -(CH_2)- 잔기를 포함하고, 이는 X 에 연결된다. 예시적 상기 -L-R^1 잔기는 아래 도시되어 있다:

[0564] 

[0565] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 하기이다:

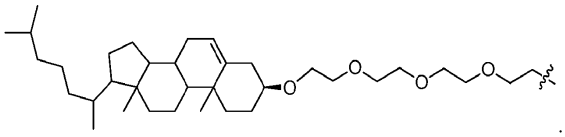


,



,

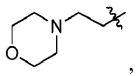
또는



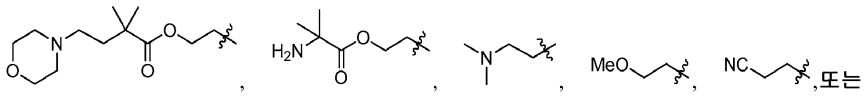
.

[0566]

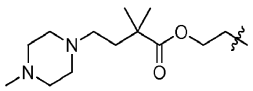
[0567] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 CH_3-,



,



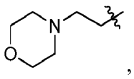
,



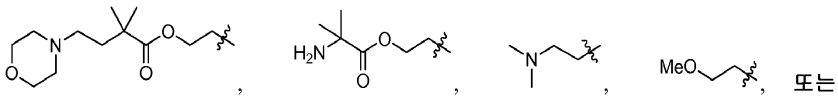
또는

[0568] 이고; X 은 -S- 이다.

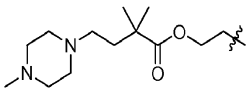
[0569] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 CH_3-,



,



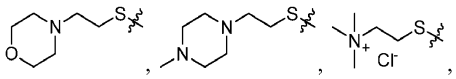
,



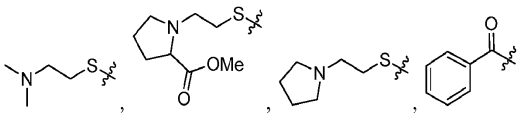
또는

[0570] 이고, X 는 -S- 이고, W 는 O 이고, Y 는 -O- 이고, Z 는 -O- 이다.

[0571] 일부 구현예에서, R^1 은



,

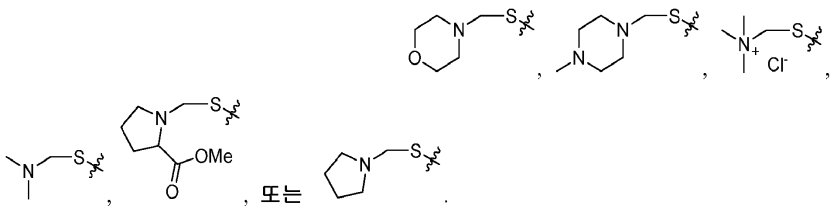


,

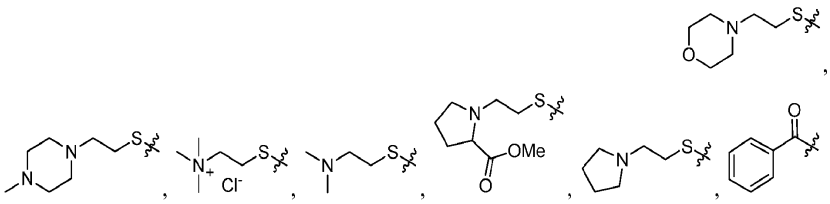
또는

[0572] , 또는 -S-(C_1-C_{10} 지방족) 이다.

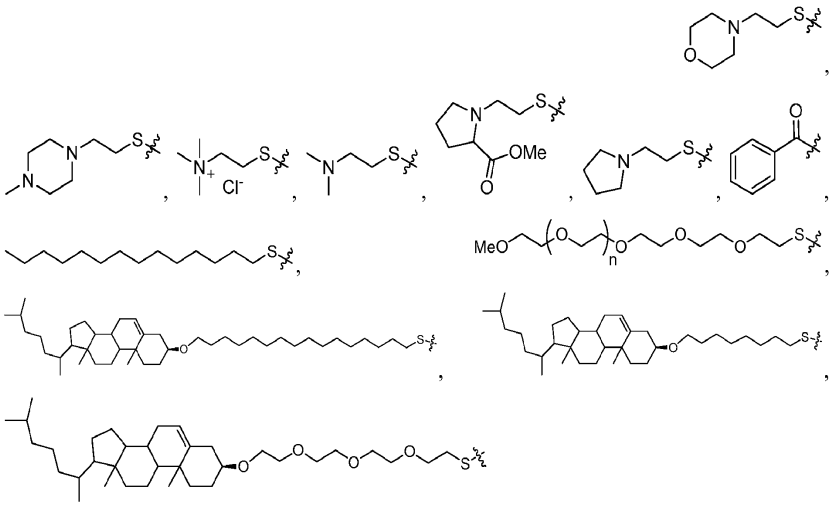
[0573] 일부 구현예에서, R^1 은

[0574]  이다.

[0575] 일부 구현예에서, X 는 -O- 또는 -S- 이고, R^1 은

[0576]  , 또는 -S-(C_1-C_{10} 지방족) 이다.

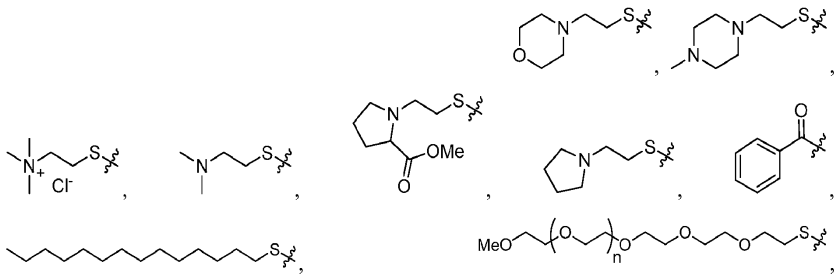
[0577] 일부 구현예에서, X 는 -O- 또는 -S- 이고, R^1 은

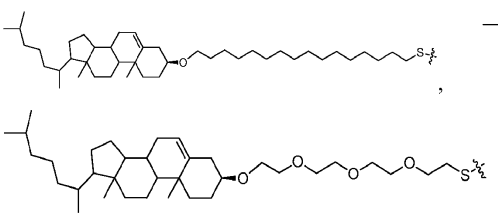
[0578]  , -S-(C_1-C_{10} 지방족) 또는 -S-(C_1-C_{50} 지방족) 이다.

[0579] 일부 구현예에서, L 은 공유 결합이고, -L-R^1 은 R^1 이다.

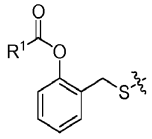
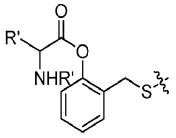
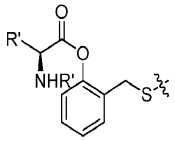
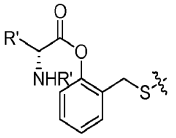
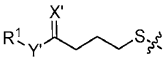
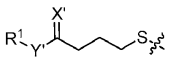
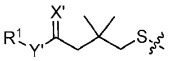
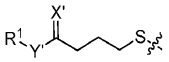
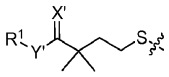
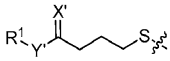
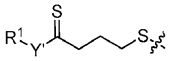
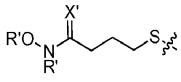
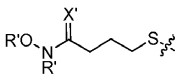
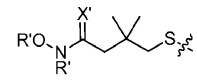
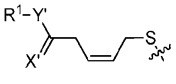
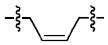
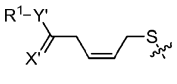
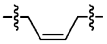
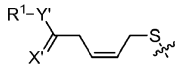
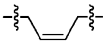
[0580] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 수소가 아니다.

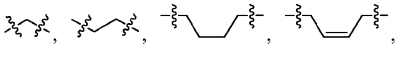
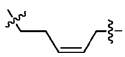
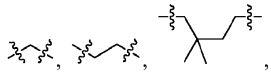
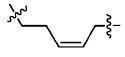
[0581] 일부 구현예에서, -X-L-R^1 은 R^1 은

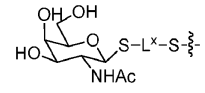
[0582] 



[0583] , -S-(C_1-C_{10} 지방족) 또는 -S-(C_1-C_{50} 지방족) 이다.

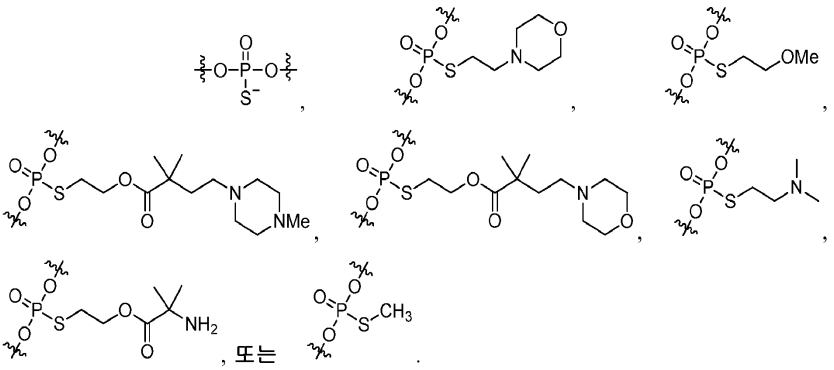
[0584] 일부 구현예에서, -X-L-R^1 은  의 구조를 갖고, 여기서 잔기는 임의 치환된다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 는  이다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 는  이다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 는  이다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 은  의 구조를 갖고, 여기서 X' 는 O 또는 S 이고, Y' 는 -O-, -S- 또는 -NR'- 이고, 잔기는 임의 치환된다. 일부 구현예에서, Y' 는 -O-, -S- 또는 -NH- 이다. 일부 구현예에서,  는  이다. 일부 구현예에서,  는  이다. 일부 구현예에서,  는  이다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 는  의 구조를 갖고, 여기서 X' 는 O 또는 S 이고, 잔기는 임의 치환된다. 일부 구현예에서,  는  이다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 는  이고, 여기서  는 임의 치환된다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 는  이고, 여기서  는 치환된다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 는  이고, 여기서  는 비치환된다.

[0585] 일부 구현예에서, -X-L-R^1 는 R^1-C(O)-S-L^x-S- 이고, 여기서 L^x 은  , 및  로부터 선택되는 임의 치환된 기이다. 일부 구현예에서, L^x 는  , 및  이다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 는 $(CH_3)_3$C-S-S-L^x-S- 이다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 는 R^1-C(=X')-Y'-C$(R)_2$-S-L^x-S- 이다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 은 R-

C(=X')-Y'-CH_2-S-L^x-S- 이다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 은  이다.

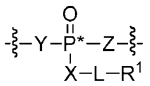
[0586] 당업자는 본원에 기재된 대다수의 -X-L-R^1 기가 분해가능하고 대상체에 대한 투여 후에 -X^- 로 전환될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 은 분해가능하다. 일부 구현예에서, -X-L-R^1 은 -S-L-R^1 이고, 대상체에 대한 투여 후에 -S^- 로 전환된다. 일부 구현예에서, 전환은 대상체의 효소에 의해 촉진된다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, -S-L-R^1 기가 투여 후에 -S^- 로 전환되었는지를 측정하는 방법은 약물 대사 및 약물동력학의 연구에 사용되는 것을 포함하여 널리 공지되어 있고, 업계에서 실시되고 있다.

[0587] 일부 구현예에서, 화학식 I 의 구조를 갖는 뉴클레오티드 간 연결은 하기이다:



[0588] , 또는 .

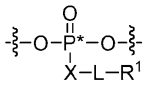
[0589] 일부 구현예에서, 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결은 하기 화학식 I-a 의 구조를 갖는다:



[0590] **(I-a)**

[0591] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

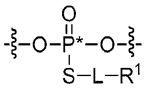
[0592] 일부 구현예에서, 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결은 하기 화학식 I-b 의 구조를 갖는다:



[0593] **(I-b)**

[0594] [식 중, 각각의 변수는 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음].

[0595] 일부 구현예에서, 화학식 I 의 뉴클레오티드 간 연결은 하기 화학식 I-c 의 구조를 갖는 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결이다:



[0596] **(I-c)**

[0597] [식 중:

[0598] P* 는 비대칭 인 원자이고, Rp 또는 Sp 이고;

[0599] L 은 공유 결합 또는 임의 치환된, 선형 또는 분지형 C_1-C_{10} 알킬렌이고, 여기서 L 의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌,-C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대

체되거나;

[0600] R^1 은 할로겐, R, 또는 임의 치환된 C_1-C_{50} 지방족이고, 여기서 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_6 알케닐렌,-C≡C-, -C(R')$_2$-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -N(R')C(O)O-, -OC(O)N(R')-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R')-, -N(R')S(O)$_2$-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(O)- 또는 -C(O)O- 로 대체되거나;

[0601] 각각의 R' 은 독립적으로 -R, -C(O)R, -CO_2R, 또는 -SO_2R 이거나:

[0602] 동일한 질소 상의 두 R' 은 이의 개입 원자와 함께 취해져, 임의 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하거나,

[0603] 동일한 탄소 상의 두 R' 은 이의 개입 원자와 함께 취해져, 임의 치환된 아릴, 카르보시클릭, 헤테로시클릭, 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

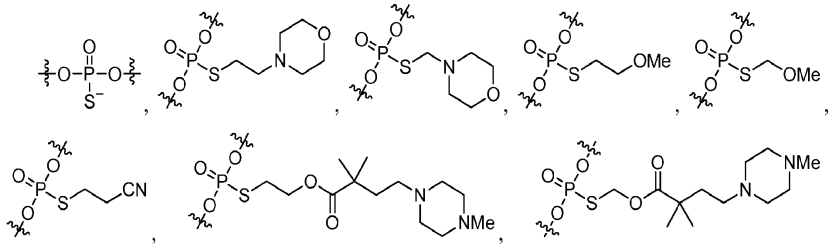
[0604] -Cy- 는 페닐렌, 카르보시클릴렌, 아릴렌, 헤테로아릴렌, 또는 헤테로시클릴렌으로부터 선택되는 임의 치환된 2가 고리이고;

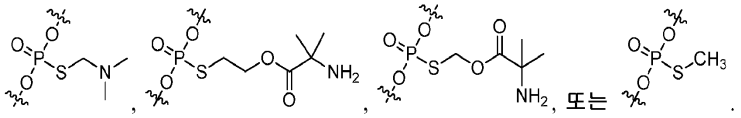
[0605] 각각의 R 은 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_6 지방족, 페닐, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴로부터 선택되는 임의 치환된 기이고;

[0606] 각각의 $-\!\!\!\!\!\!\sim\!\!\!\!\!\!-$ 은 독립적으로 뉴클레오시드에 대한 연결을 나타내고;

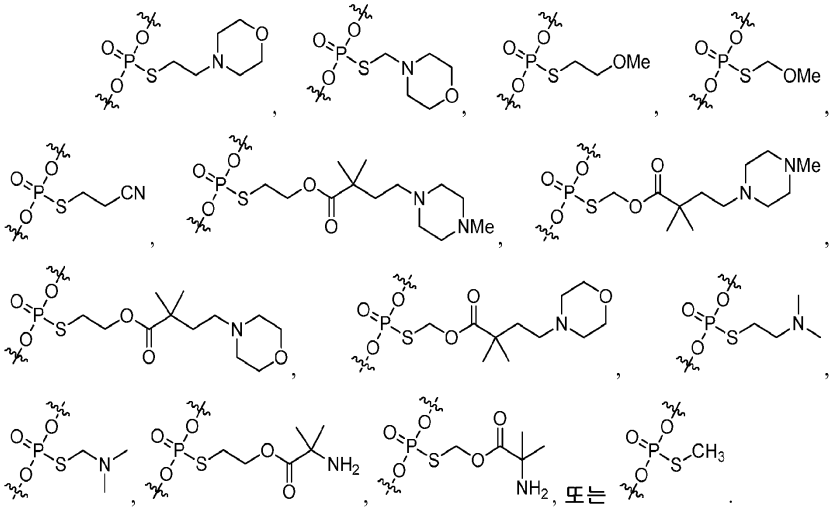
[0607] R^1 은 L 이 공유 결합인 경우 -H 가 아님].

[0608] 일부 구현예에서, 화학식 I 의 구조를 갖는 뉴클레오티드 간 연결은 하기이다:

[0609] 

[0610] 
또는

[0611] 일부 구현예에서, 화학식 I-c 의 구조를 갖는 뉴클레오티드 간 연결은 하기이다:



[0612] 또는

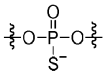
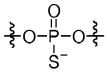
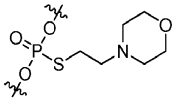
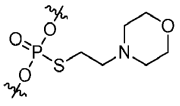
[0613] 일부 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결을 포함하고, 하나 이상의 화학식 I-a, I-b, 또는 I-c 를 갖는 뉴클레오티드 간 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

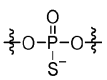
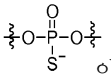
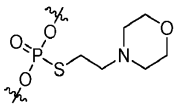
[0614] 일부 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 화학식 I-c 의 구조를 갖는 하나 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 화학식 I-c 의 구조를 갖는 둘 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 화학식 I-c 의 구조를 갖는 셋 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 화학식 I-c 의 구조를 갖는 넷 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드 간 연결 및 화학식 I-c 의 구조를 갖는 다섯 이상의 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

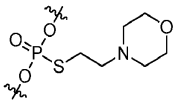
[0615] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 출원의 부록 중 임의의 것에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 부록 A 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 부록 B 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 부록 C 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 출원의 부록 중 임의의 것에서 발견되는 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 부록 A 에서 발견되는 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 부록 B 에서 발견되는 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 부록 C 에서 발견되는 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0616] 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 상기 서열은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에 의해 50% 초과의 식별을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 상기 서열은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에 의해 60% 초과의 식별을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 상기 서열은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에 의해 70% 초과의 식별을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 상기 서열은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에 의해 80% 초과의 식별을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 상기 서열은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에 의해 90% 초과의 식별을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은

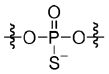
GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 상기 서열은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에 의해 95% 초과의 식별을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

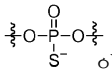
[0617] 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 키랄 연결 인을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I-c 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I-c 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은  이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 뉴클레오티드 간 연결은  이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은  이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 에서 발견되는 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 뉴클레오티드 간 연결은  이다.

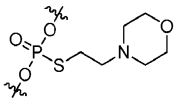
[0618] 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 키랄 연결 인을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I-c 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I-c 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은  이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 뉴클레오티드 간 연결은  이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은  이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 포함하는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 뉴클레오

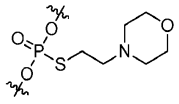

티드 간 연결은 이다.

[0619] 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 키랄 연결 인을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I-c 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은 화학식 I-c 의 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오


티드 간 연결은 이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 뉴클레오티드 간 연결은


이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 뉴클레오티드 간 연결은


이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 뉴클레오티드 간 연결은


이다.

[0620] 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 하나 이상의 연결 인은 Rp 이다. 키랄 제어 올리고뉴클레오티드가 RNA 서열을 포함하는 특정 구현예에서, 각각의 T 는 독립적으로 및 임의로 U 로 대체된다는 것이 당업자에 의해 이해된다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 연결 인은 Rp 이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 연결 인은 Sp 이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 연결 인은 Sp 이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 블록머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 입체블록머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 P-개질 블록머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 연결 블록머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 알트머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 올리고뉴클레오티드는 입체알트머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 P-개질 알트머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 연결 알트머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 유니머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 입체유니머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 여기서 올리고뉴클레

오티드는 P-개질 유니머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 연결 유니머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 갭머이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 올리고뉴클레오티드는 스킵머이다.

[0621] 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 시토신은 임의로 및 독립적으로 5-메틸시토신으로 대체된다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 시토신은 임의로 및 독립적으로 5-메틸시토신으로 대체된다. 일부 구현예에서, 본 발명은 GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 키랄 제어 올리고뉴클레오티드를 제공하고, 여기서 각각의 시토신은 임의로 및 독립적으로 5-메틸시토신으로 대체된다. GCCTCAGTCTGCTTCGCACC 의 서열을 갖는 예시적 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 아래 표 2 에 도시되어 있다:

[0622] 표 2. 예시적 키랄 제어 올리고뉴클레오티드.

[0623]

올리고	입체화학/서열	설명
101	전부-(*Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	전부-R
102	전부-(*Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	전부-S
103	(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	5R-9S-5R
104	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	5S-9R-5S
105	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	1S-17R-1S
106	(*Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	1R-17S-1R
107	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$(R/S)_9R$
108	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$(S/R)_9S$
109	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	3S-13R-3S
110	(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	3R-13S-3R
111	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$18S/R^{19}$
112	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$18S/R^{9}$
113	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$18S/R^{2}$
114	(*Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$(RRS)_6$-R
115	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	S-$(RRS)_6$
116	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	RS-$(RRS)_5$-RR
122	전부-(*Rp*)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1Cs1As1Cs1C]	전부-R
123	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1Cs1As1Cs1C]	1S-17R-1S
124	전부-(*Sp*)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1Cs1As1Cs1C]	전부-S
125	전부-(*Rp*)-d[5mCs1As1Ts1G]	전부-R
126	전부-(*Rp*)-d[Cs2As2Gs2T]	전부-R
127	전부-(*Rp*)-d[Cs3As3Gs3T]	전부-R
128	전부-(*Sp*)-d[Cs4As4Gs4T]	전부-S
129	전부-(*Sp*)-d[Cs5As5Gs5T]	전부-S
130	전부-(*Sp*)-d[Cs6As6Gs6T]	전부-S
131	전부-(*Rp*)-d[Gs7Cs7Cs7Ts7Cs7As7Gs7Ts7Cs7Ts7Gs7Cs7Ts7Ts7Cs7Gs7Cs7As7Cs7C]	전부-R
132	전부-(*Sp*)-d[Gs7Cs7Cs7Ts7Cs7As7Gs7Ts7Cs7Ts7Gs7Cs7Ts7Ts7Cs7Gs7Cs7As7Cs7C]	전부-S

[0624]

133	(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-d[Gs15mCs15mCs1Ts15mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1 Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1Gs15mCs1As15mCs15mC]	5R-9S-5R
134	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs15mCs15mCs1Ts15mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1 Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1Gs15mCs1As15mCs15mC]	5S-9R-5S
135	전부-(*Rp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	전부-R
136	전부-(*Sp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	전부-S
137	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	1S-9R-1S
138	(*Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	2S-7R-2S
139	(*Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	1R-9S-1R
140	(*Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	2R-7S-2R
141	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	3S-5R-3S
142	(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	3R-5S-3R
143	(*Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	$(SSR)_3$-SS
144	(*Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	$(RRS)_3$-RR
145	전부-(*Rp*)-d[5mCs1Ts15mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1 Ts15mCs1Gs15mC]	전부-R
146	전부-(*Rp*)-d[Gs15mCs1Ts1G]	전부-R
147	전부-(*Rp*)-d[5mCs1As1Gs1T]	전부-R
148	전부-(*Rp*)-d[5mCs2As2Gs2Ts25mCs2Ts2Gs25mCs2Ts2Ts25mCs2G]	전부-R
149	전부-(*Rp*)-d[5mCs4As4Gs4Ts45mCs4Ts4Gs45mCs4Ts4Ts45mCs4G]	전부-R
150	전부-(*Rp*)-d[TsCs1AsT]	전부-R
151	전부-(*Sp*)-d[Cs1AsGs1T]	전부-S
152	전부-(*Sp*)-d[Cs1AGs1T]	전부-S
153	전부-(*Sp*)-d[CAs1GsT]	전부-S
154	전부-(*Rp*)-d[Ts1Cs1As1T]	전부-R
155	전부-(*Rp*)-d[Ts2Gs2As2C]	전부-R
156	전부-(*Sp*)-d[Gs15mCs1Ts1G]	전부-S
157	전부-(*Sp*)-d[5mCs1As1Gs1T]	전부-S
158	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCs1GsCsACsC]	5S-9R-4S
159	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1CsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCs1GsCs2As2Cs2C]	5S-9R-5S
160	전부-(*Rp*)-$(Gs5mCs5mCsTs5mCs)_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs] $(Gs5mCsAs5mCs5mC)_{MOE}$	전부-R

[0625]

161	전부-(*Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	전부-S
162	(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	5R-9S-5R
163	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	5S-9R-5S
164	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	1S-17R-1S
165	(*Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	1R-17S-1R
166	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	(R/S)$_9$R
167	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	(S/R)$_9$S
168	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	3S-13R-3S
169	(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	3R-13S-3R
170	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	18S/R^{19}
171	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	18S/R^{9}
172	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	18S/R^{2}
173	(*Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	(RRS)$_6$-R
174	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	S-(RRS)$_6$
175	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	RS-(RRS)$_5$-RR

[0626]

176	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)(Gs15mCs15mCs1Ts15mCs1)$_{MOE}$d[As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1] (Gs15mCs1As15mCs15mC)$_{MOE}$	RS-(RRS)$_5$-RR
177	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)(Gs15mCs15mCs1Ts15mCs1)$_{MOE}$d[AGT5mCTG5mCTT5mC] (Gs25mCs2As25mCs25mC)$_{MOE}$	RS-(RRS)$_5$-RR
178	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs] (Gs5mCsAs5mCs5mC)$_F$ (F: 2-fluorodeoxyribose)	S-(RRS)$_6$
179	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs8Cs8Cs8Ts8Cs8As8Gs8Ts8Cs8Ts8Gs8Cs8Ts8Ts8Cs8Gs8Cs8As8Cs8C]	RS-(RRS)$_5$-RR
180	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs9Cs9Cs9Ts9Cs9As9Gs9Ts9Cs9Ts9Gs9Cs9Ts9Ts9Cs9Gs9Cs9As9Cs9C]	RS-(RRS)$_5$-RR
181	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs10Cs10Cs10Ts10Cs10As10Gs10Ts10Cs10Ts10Gs10Cs10Ts10Ts10Cs10Gs10Cs10As10Cs10C]	RS-(RRS)$_5$-RR
182	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs11Cs11Cs11Ts11Cs11As11Gs11Ts11Cs11Ts11Gs11Cs11Ts11Ts11Cs11Gs11Cs11As11Cs11C]	RS-(RRS)$_5$-RR
183	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs12Cs12Cs12Ts12Cs12As12Gs12Ts12Cs12Ts12Gs12Cs12Ts12Ts12Cs12Gs12Cs12As12Cs12C]	RS-(RRS)$_5$-RR
184	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs13Cs13Cs13Ts13Cs13As13Gs13Ts13Cs13Ts13Gs13Cs13Ts13Ts13Cs13Gs13Cs13As13Cs13C]	RS-(RRS)$_5$-RR
185	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs14Cs14Cs14Ts14Cs14As14Gs14Ts14Cs14Ts14Gs14Cs14Ts14Ts14Cs14Gs14Cs14As14Cs14C]	RS-(RRS)$_5$-RR
186	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs15Cs15Cs15Ts15Cs15As15Gs15Ts15Cs15Ts15Gs15Cs15Ts15Ts15Cs15Gs15Cs15As15Cs15C]	RS-(RRS)$_5$-RR
187	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[GsCsCs1TsCsAs]GsUs2CsUsGsd[CsTs3TsCsGs]CsAs4CsC	RS-(RRS)$_5$-RR
188	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsACsC]	5S-9R-4S
189	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1CsACs1C]	5S-9R-4S
190	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs8Cs8Cs8Ts8Cs8As8Gs8Ts8Cs8Ts8Gs8Cs8Ts8Ts8Cs8Gs8Cs1ACs8C]	5S-9R-4S
191	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs9Cs9Cs9Ts9Cs9As9Gs9Ts9Cs9Ts9Gs9Cs9Ts9Ts9Cs9Gs9Cs1ACs9C]	5S-9R-4S

[0627]

192	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs10Cs10Cs10Ts10Cs10As10Gs10Ts10Cs10Ts10Gs10Cs10Ts10Ts10Cs10Gs10Cs1ACs10C]	5S-9R-4S
193	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs11Cs11Cs11Ts11Cs11As11Gs11Ts11Cs11Ts11Gs11Cs11Ts11Ts11Cs11Gs11Cs1ACs11C]	5S-9R-4S
194	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs12Cs12Cs12Ts12Cs12As12Gs12Ts12Cs12Ts12Gs12Cs12Ts12Ts12Cs12Gs12Cs1ACs12C]	5S-9R-4S
195	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs13Cs13Cs13Ts13Cs13As13Gs13Ts13Cs13Ts13Gs13Cs13Ts13Ts13Cs13Gs13Cs1ACs13C]	5S-9R-4S
196	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs14Cs14Cs14Ts14Cs14As14Gs14Ts14Cs14Ts14Gs14Cs14Ts14Ts14Cs14Gs14Cs1ACs14C]	5S-9R-4S
197	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs15Cs15Cs15Ts15Cs15As15Gs15Ts15Cs15Ts15Gs15Cs15Ts15Ts15Cs15Gs15Cs1ACs15C]	5S-9R-4S
198	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-GsCsCsUsCsAsGsUsCsUsGsCsUsUsCsGsCsACsC	5S-9R-4S
199	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs1Cs1Cs1Us1Cs1As1Gs1Us1Cs1Us1Gs1Cs1Us1Us1Cs1Gs1CsACs1C	5S-9R-4S
200	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs8Cs8Cs8Us8Cs8As8Gs8Us8Cs8Us8Gs8Cs8Us8Us8Cs8Gs8Cs1ACs8C	5S-9R-4S
201	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs9Cs9Cs9Us9Cs9As9Gs9Us9Cs9Us9Gs9Cs9Us9Us9Cs9Gs9Cs1ACs9C	5S-9R-4S
202	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs10Cs10Cs10Us10Cs10As10Gs10Us10Cs10Us10Gs10Cs10Us10Us10Cs10Gs10Cs1ACs10C	5S-9R-4S
203	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs11Cs11Cs11Us11Cs11As11Gs11Us11Cs11Us11Gs11Cs11Us11Us11Cs11Gs11Cs1ACs11C	5S-9R-4S
204	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs12Cs12Cs12Us12Cs12As12Gs12Us12Cs12Us12Gs12Cs12Us12Us12Cs12Gs12Cs1ACs12C	5S-9R-4S
205	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs13Cs13Cs13Us13Cs13As13Gs13Us13Cs13Us13Gs13Cs13Us13Us13Cs13Gs13Cs1ACs13C	5S-9R-4S
206	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs14Cs14Cs14Us14Cs14As14Gs14Us14Cs14Us14Gs14Cs14Us14Us14Cs14Gs14Cs1ACs14C	5S-9R-4S
207	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs15Cs15Cs15Us15Cs15As15Gs15Us15Cs15Us15Gs15Cs15Us15Us	5S-9R-4S

[0628]

[0629]

	15Cs15Gs15Cs1ACs15C	

[0630] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 뉴클레오티드가 특정 조건 하에 "자동방출" 하기 쉬운 인 개질을 포함하도록 고안된다. 즉, 특정 조건 하에 특정 인 개질은 이것이 올리고뉴클레오티드로부터 자체-분해되어 예를 들어 포스페이트 디에스테르 예컨대 자연 발생 DNA 및 RNA 에서 발견되는 것을 산출하도록 고안된다. 일부 구현예에서, 상기 인 개질은 -O-L-R^1 의 구조를 갖고, 여기서 각각의 L 및 R^1 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, 자동방출된 기는 모르폴리노 기를 포함한다. 일부 구현예에서, 자동방출 기는 뉴클레오티드 간 인 링커에 작용제를 전달하는 능력에 의해 특징지어지고, 이 작용제는 인 원자의 추가 개질, 예를 들어 탈황화를 용이하게 한다. 일부 구현예에서, 작용제는 물이고 추가 개질은 자연 발생 DNA 및 RNA 에서 발견되는 포스페이트 디에스테르를 형성하기 위한 가수분해이다.

[0631] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 산출된 약학적 특성이 인에서의 하나 이상의 특정 개질을 통해 개선되도록 고안된다. 특정 올리고뉴클레오티드가 뉴클레아제에 의해 빠르게 분해되고 세포질 세포 막을 통한 불량한 세포 흡수를 나타낸다는 것은 당업계에 잘 기록되어 있다 (Poijarvi-Virta et al., Curr. Med. Chem. (2006), 13(28):3441-65; Wagner et al., Med. Res. Rev. (2000), 20(6):417-51; Peyrottes et al., Mini Rev. Med. Chem. (2004), 4(4):395-408; Gosselin et al., (1996), 43(1):196-208; Bologna et al.,

(2002), 안티센스 & 핵산 Drug Development 12:33-41). 예를 들어, Vives et al., (Nucleic Acids Research (1999), 27(20):4071-76) 은 tert-부틸 SATE 프로-올리고뉴클레오티드가 모 올리고뉴클레오티드에 비해 크게 증가된 세포 침투를 나타냄을 밝혀냈다.

[0632] 일부 구현예에서, 연결 인에서의 개질은 제한 없이 아래 표 3 에 열거된 것을 포함하는, 하나 이상의 에스테라아제, 뉴클레아제 및/또는 시토크롬 P450 효소에 의해 포스페이트 디에스테르, 예컨대 자연 발생 DNA 및 RNA 에 존재하는 것으로 변형되는 이의 능력에 의해 특징지어진다.

[0633] 표 3. 예시적 효소.

계열	유전자
CYP1	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1
CYP2	CYP2A6, CYP2A7, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2F1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP2U1, CYP2W1
CYP3	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43
CYP4	CYP4A11, CYP4A22, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4F22, CYP4V2, CYP4X1, CYP4Z1
CYP5	CYP5A1
CYP7	CYP7A1, CYP7B1
CYP8	CYP8A1 (프로스타시클린 신타아제), CYP8B1 (담즙산 생합성)
CYP11	CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2
CYP17	CYP17A1
CYP19	CYP19A1
CYP20	CYP20A1
CYP21	CYP21A2
CYP24	CYP24A1
CYP26	CYP26A1, CYP26B1, CYP26C1
CYP27	CYP27A1 (담즙산 생합성), CYP27B1 (비타민 D3 1-알파 히드록실라아제, 비타민 D3 활성화), CYP27C1 (비공지된 기능)

[0634]

CYP39	CYP39A1
CYP46	CYP46A1
CYP51	CYP51A1 (라노스테롤 14-알파 데메틸라아제)

[0635]

[0636] 일부 구현예에서, 인에서의 개질은 이것이 전구-약물로서 작용하는 것을 특징으로 하는 P-개질 잔기를 산출하는데, 예를 들어 상기 P-개질 잔기는 제거 이전에 원하는 위치로의 올리고뉴클레오티드의 전달을 용이하게 한다.

예를 들어, 일부 구현예에서, P-개질 잔기는 연결 인에서의 PEG화로부터 산출된다. 관련 업계의 당업자는 다양한 PEG 사슬 길이가 유용하고 사슬 길이의 선택이 PEG 화에 의해 달성되도록 추구되는 결과에 의해 일부 결정될 것임을 이해할 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서 PEG화가 영향을 받아, 올리고뉴클레오티드의 생체내 순환 수명을 연장시키고 RES 흡수를 감소시킨다.

[0637] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 PEG화 작용제는 약 300 g/mol 내지 약 100,000 g/mol 의 분자량이다. 일부 구현예에서, PEG 화 작용제는 약 300 g/mol 내지 약 10,000 g/mol 의 분자량이다. 일부 구현예에서, PEG화 작용제는 약 300 g/mol 내지 약 5,000 g/mol 의 분자량이다. 일부 구현예에서, PEG화 작용제는 약 500 g/mol 의 분자량이다. 일부 구현예에서, PEG화 작용제는 약 1000 g/mol 의 분자량이다. 일부 구현예에서, PEG화 작용제는 약 3000 g/mol 의 분자량이다. 일부 구현예에서, PEG화는 약 5000 g/mol 의 분자량이다.

[0638] 특정 구현예에서, PEG화 작용제는 PEG500 이다. 특정 구현예에서, PEG화 작용제는 PEG1000 이다. 특정 구현예에서, PEG화 작용제는 PEG3000 이다. 특정 구현예에서, PEG화 작용제는 PEG5000 이다.

[0639] 일부 구현예에서, P-개질 잔기는 PK 향상제, 예를 들어 지질, PEG화 지질 등으로서 작용되는 것을 특징으로 한다.

[0640] 일부 구현예에서, P-개질 잔기는 세포 진입 및/또는 엔도조말 탈출을 촉진시키는 작용제, 예컨대 막-파열 지질 또는 펩티드로서 작용하는 것을 특징으로 한다.

[0641] 일부 구현예에서, P- 개질 잔기는 표적 작용제로서 작용하는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, P-개질 잔기는 표적 작용제이고 이를 포함한다. 본원에서 사용되는 구절 "표적 작용제" 는 본원에서 사용된 바와 같고, 관심 대상의 탑재 (예를 들어, 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 조성물) 와 관련되고 또한 관심 대상의 표적 부위와 상호작용하여, 관심 대상의 탑재는 관심 대상의 탑재가 표적 작용제와 관련되지 않는 경우 다르게는 비교가능한 조건 하에 관찰되는 것보다 실질적으로 큰 정도로 표적 작용제와 관련될 때 관심 대상의 표적 부위에 표적으로 하는 실체이다. 표적 작용제는 예를 들어 다양한 화학적 잔기 중 임의의 것 예를 들어 소분자 잔기, 핵산, 폴리펩티드, 카르보히드레이트 등일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 표적 작용제는 Adarsh et al., "organelle Specific Targeted Drug Delivery - A Review,"International Journal of Research in Pharmaceutical 및 Biomedical Sciences, 2011, p. 895 에 의해 추가 기재된다.

[0642] 예시적 상기 표적 작용제는 제한 없이 단백질 (예를 들어 트랜스페린), 올리고펩티드 (예를 들어, 시클릭 및 비시클릭 RGD-함유 올리고펩티드), 항체 (단일클론성 및 다클론성 항체, 예를 들어 IgG, IgA, IgM, IgD, IgE 항체), 당/탄화수소 (예를 들어, 단당류 및/또는 올리고당류 (만노스, 만노스-6-포스페이트, 갈락토스 등)), 비타민 (예를 들어, 폴레이트), 또는 기타 작은 생분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 표적 잔기는 스테로이드 분자 (예를 들어, 담즙산 예컨대 콜산, 데옥시콜산, 데히드로콜산; 코르티손; 다이곡시제닌; 테스토스테론; 콜레스테롤; 양이온성 스테로이드 예컨대 코르티손 고리의 3-위치에 이중 결합을 통해 부착된 트리메틸아미노메틸 히다자이드 기를 갖는 코르티손) 이다. 일부 구현예에서, 표적 잔기는 친유성 분자 (예를 들어, 지환식 탄화수소, 포화 및 불포화 지방산, 왁스, 테르펜 및 폴리지환식 탄화수소 예컨대 아다만틴 및 벅민스테르풀러렌) 이다. 일부 구현예에서, 친유성 분자는 테르페노이드 예컨대 비타민 A, 레티노산, 레티날 또는 데히드로레티날이다. 일부 구현예에서, 표적 잔기는 펩티드이다.

[0643] 일부 구현예에서, P-개질 잔기는 화학식 -X-L-R^1 의 표적 작용제 (여기서 각각의 X, L 및 R^1 은 상기 화학식 I 에 정의된 바와 같음) 이다.

[0644] 일부 구현예에서, P-개질 잔기는 이것이 세포 특이적 전단을 용이하게 하는 것을 특징으로 한다.

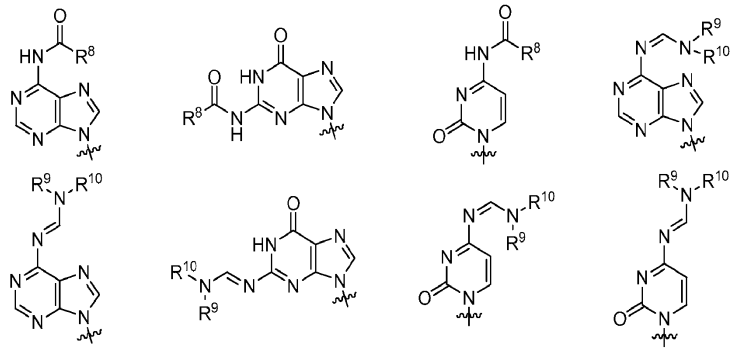
[0645] 일부 구현예에서, P-개질 잔기는 이것이 상기 기재된 카테고리 중 하나 이상에 들어간다는 것을 특징으로 한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 P-개질 잔기는 PK 향상제 및 표적 리간드로서 작용한다. 일부 구현예에서, P-개질 잔기는 전구-약물 및 엔도솜 탈출 작용제로서 작용한다. 관련 업계의 당업자는 많은 기타 상기 조합이 가능하고 본 발명에 의해 고려된다는 것을 인식할 것이다.

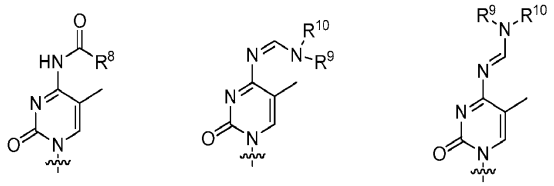
[0646] 핵염기

[0647] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드에 존재하는 핵염기는 천연 핵염기로부터 유래된 개질된 핵염기 또는 천연 핵염기이다. 예는 제한 없이, 아실 보호기에 의해 보호된 이의 각각의 아미노 기를 갖는 우라실, 티민, 아데닌, 시토신 및 구아닌, 2-플루오로우라실, 2-플루오로시토신, 5-브로모우라실, 5-요오도우라실, 2,6-

디아미노푸린, 아자시코신, 피리미딘 유사체 예컨대 유사이소시토신 및 유사우라실 및 기타 개질된 핵염기 예컨대 8-치환 푸린, 잔틴 또는 하이포잔틴 (마지막 두 개는 자연 분해 생성물임) 을 포함한다. 예시적 개질된 핵염기는 Chiu and Rana, RNA, 2003, 9, 1034-1048, Limbach et al. Nucleic acids Research, 1994, 22, 2183-2196, 및 Revankar and Rao, Comprehensive Natural Products Chemistry, vol. 7, 313 에 개시되어 있다.

[0648] 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물이 또한 개질된 핵염기로서 고려된다:

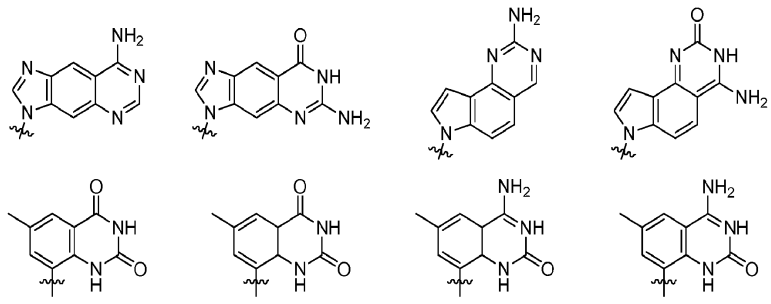
[0649] 

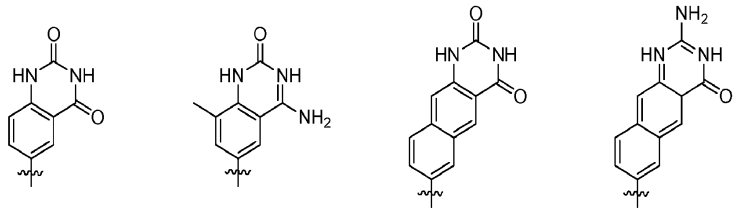
[0650] 

[0651] [식 중, R^8 은 탄소수 1 내지 15 의 지방족, 아릴, 아르알킬, 아릴옥실알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴 기로부터 선택되는 임의 치환된 선형 또는 분지형 기이고, 오로지 예로써 메틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 또는 페녹시메틸 기를 포함하고; 각각의 R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 선형 또는 분지형 지방족, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되는 임의 치환된 기임].

[0652] 개질된 핵염기는 하나 이상의 아릴 고리, 예컨대 페닐 고리가 첨가되는 팽창된-크기 핵염기를 포함한다. [Glen Research catalog (www.glenresearch.com); Krueger AT et al, Acc. Chem. Res., 2007, 40, 141-150; Kool, ET, Acc. Chem. Res., 2002, 35, 936-943; Benner S.A., et al., Nat. Rev. Genet., 2005, 6, 553-543; Romesberg, F.E., et al., Curr. Opin. Chem. Biol., 2003, 7, 723-733; Hirao, I., Curr. Opin. Chem. Biol., 2006, 10, 622-627] 에 기재된 핵염기 대체물은 본원에 기재된 핵산의 합성에 유용한 것으로 고려된다.

이러한 팽창-크기 핵염기의 일부 예는 아래 나타나 있다:

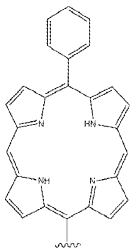
[0653] 

[0654] 

.

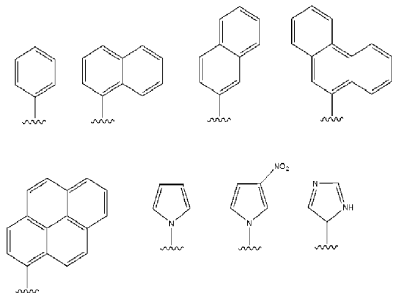
[0655] 본원에서, 개질된 핵염기는 또한 고려되는 핵염기는 아니지만 기타 잔기 예컨대 제한 없이 코린- 또는 포르피린

-유래 고리인 구조를 포함한다. 포르피린-유래 염기 대체물은 Morales-Rojas, H 및 Kool, ET, Org. Lett., 2002, 4, 4377-4380 에 기재되어 있다. 아래 나타낸 것은 염기 대체물로서 사용될 수 있는 포르피린-유래 고리의 예이다:



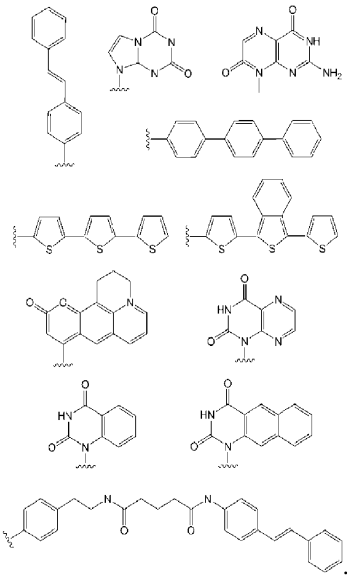
[0656]

[0657] 일부 구현예에서, 개질된 핵염기는 임의 치환된 하기 구조 중 어느 하나이다:



[0658]

[0659] 일부 구현예에서, 개질된 핵염기는 형광이다. 예시적 상기 형광 개질된 핵염기는 아래 나타낸 바와 같은 페난트렌, 피렌, 스틸벤, 이속산틴, 이소잔토프테린, 테르페닐, 테르티오펜, 벤조테르티오펜, 쿠마린, 루마진, 테더 스틸벤 (tethered stillbene), 벤조-우라실 및 나프토-우라실을 포함한다:



[0660]

[0661] 일부 구현예에서, 개질된 핵염기는 비치환된다. 일부 구현예에서, 개질된 핵염기는 치환된다. 일부 구현예에서, 개질된 핵염기는 이것이 예를 들어 헤테로원자, 알킬 기 또는 형광 잔기, 비오틴 또는 아비딘 잔기에 연결된 연결 잔기, 또는 기타 단백질 또는 펩티드를 함유하도록 치환된다. 일부 구현예에서, 개질된 핵염기는 가장 전통적 의미에서 핵염기가 아니지만 핵염기와 유사한 기능을 하는 "보편적 염기 (universal base)" 이다. 상기 보편적 염기의 대표적 예는 3-니트로피롤이다.

[0662] 일부 구현예에서, 기타 뉴클레오시드는 또한 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있고 개질된 핵염기 또는 개질된 당에 공유 결합된 핵염기를 혼입하는 뉴클레오시드를 포함한다. 개질된 핵염기를 혼입하는 뉴클레오시드의 일부 예는 4-아세틸시티딘; 5-(카르복시히드록실메틸)우리딘; 2'-O-메틸시티딘; 5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘; 5-카르복시메틸아미노메틸우리딘; 디히드로우리딘; 2'-O-메틸유사우리딘;

베타,D-갈락토실퀘오신; 2'-O-메틸구아노신; N^6-이소펜테닐아데노신; 1-메틸아데노신; 1-메틸유사우리딘; 1-메틸구아노신; 1-메틸이노신; 2,2-디메틸구아노신; 2-메틸아데노신; 2-메틸구아노신; N^7-메틸구아노신; 3-메틸-시티딘; 5-메틸시티딘; 5-히드록시메틸시티딘; 5-포르밀시토신; 5-카르복실시토신; N^6-메틸아데노신; 7-메틸구아노신; 5-메틸아미노에틸우리딘; 5-메톡시아미노메틸-2-티오우리딘; 베타,D-만노실퀘오신; 5-메톡시카르보닐메틸우리딘; 5-메톡시우리딘; 2-메틸티오-N^6-이소펜테닐아데노신; N-((9-베타,D-리보푸라노실-2-메틸티오푸린-6-일)카르바모일)트레오닌; N-((9-베타,D-리보푸라노실푸린-6-일)-N-메틸카르바모일)트레오닌; 우리딘-5-옥시아세트산 메틸에스테르; 우리딘-5-옥시아세트산 (v); 유사우리딘; 퀘오신; 2-티오시티딘; 5-메틸-2-티오우리딘; 2-티오우리딘; 4-티오우리딘; 5-메틸우리딘; 2'-O-메틸-5-메틸우리딘; 및 2'-O-메틸우리딘을 포함한다.

[0663] 일부 구현예에서, 뉴클레오시드는 6'-위치에 (R) 또는 (S)-키랄성을 갖는 6'-개질된 바이시클릭 뉴클레오시드 유사체를 포함하고 미국 특허 번호 7,399,845 에 기재된 유사체를 포함한다. 다른 구현예에서, 뉴클레오시드는 5'-위치에 (R) 또는 (S)-키랄성을 갖는 5'-개질된 바이시클릭 뉴클레오시드 유사체를 포함하고 미국 특허 공개 번호 20070287831 에 기재된 유사체를 포함한다.

[0664] 일부 구현예에서, 핵염기 또는 개질된 핵염기는 하나 이상의 생분자 결합 잔기 예를 들어 항체, 항체 분절, 비오틴, 아비딘, 스트렙타비딘, 수용체 리간드 또는 킬레이트 잔기를 포함한다. 다른 구현예에서, 핵염기 또는 개질된 핵염기는 5-브로모우라실, 5-요오도우라실 또는 2,6-디아미노푸린이다. 일부 구현예에서, 핵염기 또는 개질된 핵염기는 형광 또는 생분자 결합 잔기에 의한 치환에 의해 개질된다. 일부 구현예에서, 핵염기 또는 개질된 핵염기 상의 치환기는 형광 잔기이다. 일부 구현예에서, 핵염기 또는 개질된 핵염기 상의 치환기는 비오틴 또는 아비딘이다.

[0665] 특정 상기 나타낸 개질된 핵염기 및 기타 개질된 핵염기의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 제한 없이, 상기 나타낸 미국 특허 번호 3,687,808 및 미국 특허 번호 4,845,205; 5,130,30; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,457,187; 5,457,191; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121, 5,596,091; 5,614,617; 5,681,941; 5,750,692; 6,015,886; 6,147,200; 6,166,197; 6,222,025; 6,235,887; 6,380,368; 6,528,640; 6,639,062; 6,617,438; 7,045,610; 7,427,672; 및 7,495,088 를 포함하는데, 이들 각각은 그 전체가 본원에서 참조 인용된다.

[0666] 당

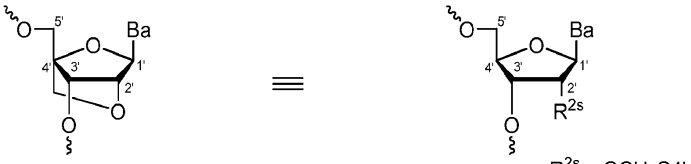
[0667] 가장 통상적인 천연 발생 뉴클레오티드는 핵염기 아데노신 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 및 티민 (T) 또는 우라실 (U) 에 연결된 리보스 당으로 구성된다. 또한 고려되는 것은 개질된 뉴클레오티드이고, 여기서 뉴클레오티드의 포스페이트 기 또는 연결 인은 당 또는 개질된 당의 다양한 위치에 연결될 수 있다. 비제한적 예로서, 포스페이트 기 또는 연결 인은 당 또는 개질된 당의 2', 3', 4' 또는 5' 히드록실 잔기에 연결될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 개질된 핵염기를 혼입하는 뉴클레오티드는 또한 이러한 맥락에서 고려된다.
일부 구현예에서, 비보호된 -OH 잔기를 포함하는 뉴클레오티드 또는 개질된 뉴클레오티드는 본 발명의 방법에 따라 사용된다.

[0668] 기타 개질된 당은 또한 제공된 올리고뉴클레오티드 내에 혼입될 수 있다. 일부 구현예에서, 개질된 당은 하기 중 하나 이상을 포함하는 2' 위치에서의 치환기 하나 이상을 함유한다: -F; $-CF_3$, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, -OR', -SR', 또는 $-N(R)_2$, (여기서, 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음); -O-(C_1-C_{10} 알킬), -S-(C_1-C_{10} 알킬), -NH-(C_1-C_{10} 알킬), 또는 $-N(C_1$-C_{10} 알킬$)_2$; -O-(C_2-C_{10} 알케닐), -S-(C_2-C_{10} 알케닐), -NH-(C_2-C_{10} 알케닐), 또는 $-N(C_2$-C_{10} 알케닐$)_2$; -O-(C_2-C_{10} 알키닐), -S-(C_2-C_{10} 알키닐), -NH-(C_2-C_{10} 알키닐), 또는 $-N(C_2$-C_{10} 알키닐$)_2$; 또는 -O-(C_1-C_{10} 알킬렌)-O-(C_1-C_{10} 알킬), -O-(C_1-C_{10} 알킬렌)-NH-(C_1-C_{10} 알킬) 또는 -O-(C_1-C_{10} 알킬렌)-NH(C_1-C_{10} 알킬$)_2$, -NH-(C_1-C_{10} 알킬렌)-O-(C_1-C_{10} 알킬), 또는 -N(C_1-C_{10} 알킬)-(C_1-C_{10} 알킬렌)-O-(C_1-C_{10} 알킬) (여기서, 알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 치환 또는 비치환될 수 있음). 치환기의 예는 제한 없이 $-O(CH_2)_nOCH_3$, 및 $-O(CH_2)_nNH_2$ (식 중, n 은 1 내지 10 임), MOE, DMAOE, DMAEOE 를 포함한다. 또한 본원에서 고려되는 것은 WO 2001/088198; 및 Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504 에 기재된 개질된 당이다. 일부 구현예에서, 개질된 당은 치환된 실릴 기, RNA 분해 기, 리포터 기, 형광 라벨, 삽입제 (intercalator), 핵산의 약물동력학적 특성을 향상시키는 기, 핵산의 약물동력학적 특성을 향상시키는 기, 핵산의 약동학적 특성을 향상시키는 기, 또는 유사한 특성을 갖는 기타 치환기로부터 선택된

하나 이상의 기를 포함한다. 일부 구현예에서, 개질은 당 또는 개질된 당의 2', 3', 4', 5', 또는 6' 위치 중 하나 이상, 예컨대 3'-말단 뉴클레오티드 상의 당의 3' 위치 또는 5'-말단 뉴클레오티드의 5' 위치에서 이루어진다.

[0669] 일부 구현예에서, 리보스의 2'-OH 는 하기 중 하나를 포함하는 치환기로 대체된다: -H, -F; $-CF_3$, -CN, $-N_3$, -NO, $-NO_2$, -OR', -SR', 또는 $-N(R)_2$ (여기서 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같음); $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬), $-S-(C_1-C_{10}$ 알킬), $-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬), 또는 $-N(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$; $-O-(C_2-C_{10}$ 알케닐), $-S-(C_2-C_{10}$ 알케닐), $-NH-(C_2-C_{10}$ 알케닐), 또는 $-N(C_2-C_{10}$ 알케닐$)_2$; $-O-(C_2-C_{10}$ 알키닐), $-S-(C_2-C_{10}$ 알키닐), $-NH-(C_2-C_{10}$ 알키닐), 또는 $-N(C_2-C_{10}$ 알키닐$)_2$; 또는 $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O-(C_1-C_{10}$ 알킬), $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬) 또는 $-O-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-NH(C_1-C_{10}$ 알킬$)_2$, $-NH-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O-(C_1-C_{10}$ 알킬), 또는 $-N(C_1-C_{10}$ 알킬$)-(C_1-C_{10}$ 알킬렌$)-O-(C_1-C_{10}$ 알킬) (여기서, 알킬, 알킬렌, 알케닐 및 알키닐은 치환 또는 비치환될 수 있음). 일부 구현예에서, 2'-OH 는 -H 로 대체된다 (데옥시리보스). 일부 구현예에서, 2'-OH 는 -F 로 대체된다. 일부 구현예에서, 2'-OH 는 -OR' 로 대체된다. 일부 구현예에서, 2'-OH 는 -OMe 로 대체된다. 일부 구현예에서, 2'-OH 는 $-OCH_2CH_2OMe$ 로 대체된다.

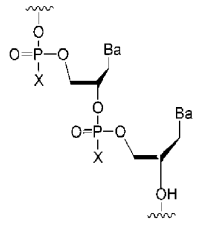
[0670] 개질된 당은 또한 잠김 핵산 (LNA: locked nucleic acid) 이다. 일부 구현예에서, 잠겨진 핵산은 아래 나타낸 구조를 갖는다. 아래 구조의 잠겨진 핵산이 나타나 있고, 여기서 Ba 는 본원에 기재된 핵염기 또는 개질된 핵염기를 나타내고, R^{2s} 는 $-OCH_2C4'-$ 이다.

[0671] 

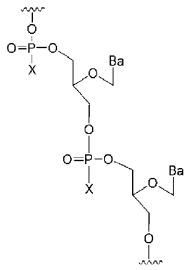
[0672] 일부 구현예에서, 개질된 당은 ENA 예컨대 예를 들어 Seth et al., J Am Chem Soc. 2010 October 27; 132(42): 14942-14950 에 기재된 것이다. 일부 구현예에서, 개질된 당은 XNA (제노핵산) 에서 발견되는 것 중 임의의 것, 예를 들어 아라비노스, 무수헥시톨, 트레오스, 2'플루오로아라비노스 또는 시클로헥센이다.

[0673] 개질된 당은 펜토푸라노실 당 대신에 시클로부틸 또는 시클로펜틸 잔기와 같은 당 모방물을 포함한다. 상기 개질된 당 구조물의 제조를 교시하는 대표적 미국 특허는 제한 없이 미국 특허 번호 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080 ; 및 5,359,044 를 포함한다. 고려되는 일부 개질된 당은 리보스 고리 내의 산소 원자가 질소, 황, 셀레늄 또는 탄소로 대체되는 당을 포함한다. 일부 구현예에서, 개질된 당은 리보스 고리 내의 산소 원자가 질소로 대체되고 질소가 알킬 기 (예를 들어 메틸, 에틸, 이소프로필 등) 으로 치환되는 개질된 리보스이다.

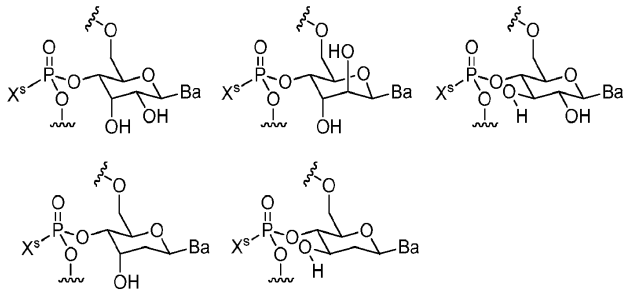
[0674] 개질된 당의 비제한적 예는 글리세롤을 포함하고, 이는 글리세롤 핵산 (GNA) 유사체를 형성한다. GNA 유사체의 한 예는 아래 나타나 있고 Zhang, R et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 5846-5847; Zhang L, et al., J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4174-4175 및 Tsai CH et al., PNAS, 2007, 14598-14603 ($X = O^-$) 에 기재되어 있다.

[0675] 

[0676] GNA 유래 유사체, 포르밀 글리세롤의 혼합 아세탈 아미날 기반의 가요성 핵산 (FNA) 의 또다른 예는 Joyce GF et al., PNAS, 1987, 84, 4398-4402 및 Heuberger BD and Switzer C, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 412-413 에 기재되어 있고, 아래 나타나 있다:

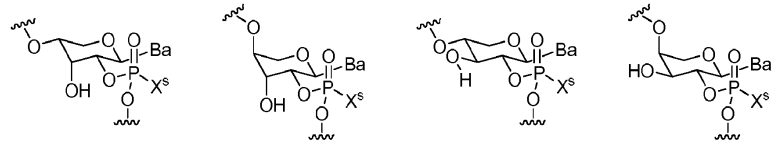
[0677] 
.

[0678] 개질된 당의 추가 비제한적 예는 헥소피라논실 (6' -> 4'), 펜토피라노실 (4' -> 2'), 펜토피라노실 (4' -> 3'), 또는 테트로푸라노실 (3' -> 2') 당을 포함한다. 일부 구현예에서, 헥소피라노실 (6' -> 4') 당은 하기 화학식 중 어느 하나이다:

[0679] 

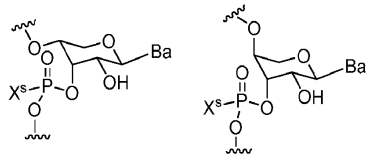
[0680] [식 중, X^S 는 본원에 기재된 P-개질 기 "-XLR^1" 에 해당하고 Ba 는 본원에 정의된 바와 같음].

[0681] 일부 구현예에서, 펜토피라노실 (4' -> 2') 당은 하기 화학식 중 어느 하나이다:

[0682] 

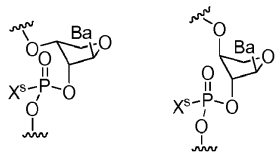
[0683] [식 중, X^S 는 본원에 기재된 P-개질 기 "-XLR^1" 에 해당하고 Ba 는 본원에 정의된 바와 같음].

[0684] 일부 구현예에서, 펜토피라노실 (4' -> 3') 당은 하기 화학식 중 어느 하나이다:

[0685] 

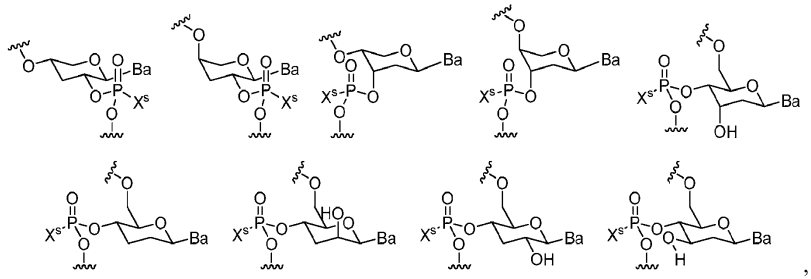
[0686] [식 중, X^S 는 본원에 기재된 P-개질 기 "-XLR^1" 에 해당하고 Ba 는 본원에 정의된 바와 같음].

[0687] 일부 구현예에서, 테트로푸라노실 (3' -> 2') 당은 하기 화학식 중 어느 하나이다:

[0688] 

[0689] [식 중, X^S 는 본원에 기재된 P-개질 기 "-XLR^1" 에 해당하고 Ba 는 본원에 정의된 바와 같음].

[0690] 일부 구현예에서, 개질된 당은 하기 화학식 중 어느 하나이다:

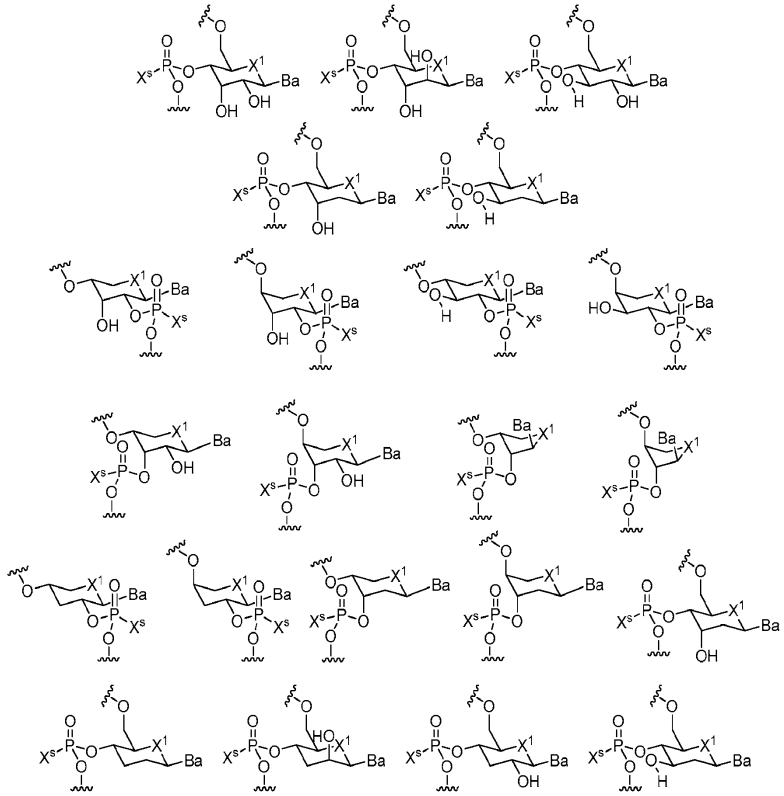


[0691] ,

[0692] [식 중, X^S 는 본원에 기재된 P-개질 기 "$-XLR^1$" 에 해당하고 Ba 는 본원에 정의된 바와 같음].

[0693] 일부 구현예에서, 당 잔기의 하나 이상의 히드록실 기는 임의로 및 독립적으로 할로겐, R' $-N(R')_2$, -OR', 또는 -SR' 로 대체되고, 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다.

[0694] 일부 구현예에서, 당 모방물은 아래 설명된 바와 같고, 여기서 X^S 는 본원에 기재된 P-개질 기 "$-XLR^1$" 에 해당하고, Ba 는 본원에 정의된 바와 같고, X^1 은 -S- -Se- $-CH_2-$ -NMe- -NEt- 또는 -NiPr- 로부터 선택된다.



[0695]

[0696] 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드 조성물에서 당의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50% 또는 그 이상 (예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 이상) (포괄적) 이 개질된다. 일부 구현예에서, 오로지 푸린 잔기가 개질된다 (예를 들어, 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50% 또는 그 이상 [예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 이상] 의 푸린 잔기가 개질됨). 일부 구현예에서, 오로지 피리미딘 잔기가 개질된다 (예를 들어, 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%,

47%, 48%, 49%, 50% 또는 그 이상 [예를 들어, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 이상]의 피리미딘 잔기가 개질됨). 일부 구현예에서, 푸린 및 피리미딘 잔기 모두가 개질된다.

[0697] 개질된 당 및 당 모방물은 제한 없이 하기를 포함하는 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다: A. Eschenmoser, Science (1999), 284:2118; M. Bohringer et al, Helv. Chim. Acta (1992), 75:1416-1477; M. Egli et al, J. Am. Chem. Soc. (2006), 128(33):10847-56; A. Eschenmoser in Chemical Synthesis: Gnosis to Prognosis, C. Chatgilialoglu 및 V. Sniekus, Ed., (Kluwer Academic, Netherlands, 1996), p.293; K.-U. Schoning et al, Science (2000), 290:1347-1351; A. Eschenmoser et al, Helv. Chim. Acta (1992), 75:218; J. Hunziker et al, Helv. Chim. Acta (1993), 76:259; G. Otting et al, Helv. Chim. Acta (1993), 76:2701; K. Groebke et al, Helv. Chim. Acta (1998), 81:375; 및 A. Eschenmoser, Science (1999), 284:2118. 2' 개질물에 대한 개질은 Verma, S. et al. Annu. Rev. Biochem. 1998, 67, 99-134 및 그 안의 모든 문헌에서 찾을 수 있다. 리보스에 대한 특정 개질은 하기 분헌에서 찾을 수 있다: 2'-플루오로 (Kawasaki et. al., J. Med. Chem., 1993, 36, 831- 841), 2'-MOE (Martin, P. Helv. Chim. Acta 1996, 79, 1930-1938), "LNA" (Wengel, J. Acc. Chem. Res. 1999, 32, 301-310). 일부 구현예에서, 개질된 당은 본원에서 참조 인용되고 본 출원의 도 26-30 에 도시된 PCT 공개 번호 WO2012/030683 에 기재된 것 중 임의의 것이다.

[0698] 올리고뉴클레오티드

[0699] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어인 올리고뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 소정 수준의 하나 이상의 개별적 올리고뉴클레오티드 유형을 함유하고, 여기서 올리고뉴클레오티드 유형은 하기에 의해 정의된다: 1) 염기 서열; 2) 백본 연결 패턴; 3) 백본 키랄 중심의 패턴; 및 4) 백본 P-개질의 패턴.

[0700] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 유니머이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 P-개질 유니머이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 입체유니머이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 배열 Rp 의 입체유니머이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 배열 Sp 의 입체유니머이다.

[0701] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 알트머이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 P-개질 알트머이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 입체알트머이다.

[0702] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 블록머이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 P-개질 블록머이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 입체블록머이다.

[0703] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 갭머이다.

[0704] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 스킵머이다.

[0705] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 유니머, 알크머, 블록머, 갭머 및 스킵머 중 하나 이상의 조합이다. 예를 들어, 일부 구현예에서 제공된 올리고뉴클레오티드는 알트머 및 갭머 모두이다. 일부 구현예에서, 제공된 뉴클레오티드는 캡머 및 스킵머 모두이다. 화학 및 합성 업계의 당업자는 많은 기타 패턴 조합이 이용가능하고 본 발명의 방법에 따라 제공된 올리고뉴클레오티드를 합성하는데 필요한 구성 부분의 시판성 및/또는 합성 접근성만에 의해 제한된다는 것을 인식할 것이다.

[0706] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 개질된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 개질된 뉴클레오시드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 LNAs 를 포함한다.

[0707] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 핵염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 천연 핵염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 개질 핵염기를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 5-메틸시티딘; 5-히드록시메틸시티딘, 5-포르밀시토신, 또는 5-카르복실시토신을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 5-메틸시티딘을 포함한다.

[0708] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 당을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 자연 발생 DNA 및 RNA 에서 발견되는 하나 이상의 임의 치환된 당을 포함한다.

일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 리보스 또는 데옥시리보스를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 리보스 또는 데옥시리보스를 포함하고, 여기서 리보스 또는 데옥시리보스 잔기의 히드록실 기 하나 이상은 임의로 및 독립적으로 할로겐, R', $-N(R')_2$, -OR', 또는 -SR' 으로 대체되고, 여기서 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 데옥시리보스를 포함하고, 여기서 데옥시리보스의 2' 위치는 임의로 및 독립적으로 할로겐, R', $-N(R)_2$, -OR', 또는 -SR' 으로 대체되고, 여기서 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 데옥시리보스를 포함하고, 여기서 데옥시리보스의 2' 위치는 임의로 및 독립적으로 할로겐으로 치환된다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 데옥시리보스를 포함하고, 여기서 데옥시리보스의 2' 부분은 임의로 및 독립적으로 하나 이상의 -F, 할로겐으로 치환된다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 데옥시리보스를 포함하고, 여기서 데옥시리보스의 2' 위치는 임의로 및 독립적으로 -OR' 로 치환되고, 각각의 R' 은 독립적으로 상기 정의 및 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 데옥시리보스를 포함하고, 여기서 데옥시리보스의 2' 위치는 임의로 및 독립적으로 -OR' 로 치환되고, 여기서 각각의 R' 은 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 지방족이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 데옥시리보스를 포함하고, 여기서 데옥시리보스의 2' 위치는 임의로 및 독립적으로 -OR' 로 치환되고, 각각의 R' 은 독립적으로 임의 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 데옥시리보스를 포함하고, 여기서 데옥시리보스의 2' 위치는 임의로 및 독립적으로 -OMe 로 치환된다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 임의 치환된 데옥시리보스를 포함하고, 여기서 데옥시리보스의 2' 위치는 임의로 및 독립적으로 -O-메톡시에틸로 치환된다.

[0709] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 단일-가닥 올리고뉴클레오티드이다.

[0710] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 혼성화 올리고뉴클레오티드 가닥이다. 특정 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 일부 수소화 올리고뉴클레오티드 가닥이다. 특정 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 완전 수소화 올리고뉴클레오티드 가닥이다. 특정 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드이다. 특정 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 삼중-가닥 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 3중) 이다.

[0711] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 키메라이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 DNA-RNA 키메라, DNA-LNA 키메라 등이다.

[0712] 일부 구현예에서, WO2012/030683 에 도시된 올리고뉴클레오티드를 포함하는 구조 중 어느 하나는 본 발명의 방법에 따라 개질되어 이의 카랄 제어 변형물을 산출할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서 키랄 제어 변형은 연결 인 중 임의의 하나 이상에서의 입체 화학 개질 및/또는 연결 인 중 임의의 하나 이상에서의 P-개질을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서 WO2012/030683 의 올리고뉴클레오티드의 특정 뉴클레오티드 단위는 뉴클레오티드 단위의 연결 인에서 입체 화학적으로 개질 및/또는 뉴클레오티드 단위의 연결 인에서 P-개질되도록 사전 선택된다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 도 26-30 에 도시된 구조 중 어느 하나이다. 일부 구현예에서, 키랄 제어 올리고뉴클레오티드는 도 26-30 에 도시된 구조 중 어느 하나의 변형물 (예를 들어, 개질된 버전) 이다. WO2012/030683 의 개시는 본원에서 그 전체가 참조 인용된다.

[0713] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 치료제이다.

[0714] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다.

[0715] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 항원 올리고뉴클레오티드이다.

[0716] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 데코이 올리고뉴클레오티드 (decoy oligonucleotide) 이다.

[0717] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 DNA 백신의 일부이다.

[0718] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 면역중재 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, 면역자극 올리고뉴클레오티드 및 면역저해 올리고뉴클레오티드이다.

[0719] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 아쥬반트이다.

[0720] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 앱타머 (aptamer) 이다.

[0721] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 리보자임이다.

[0722] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 데옥시리보자임 (DNAzyme 또는 DNA 효소) 이다.

[0723] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 siRNA 이다.

[0724] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 microRNA 또는 miRNA 이다.

[0725] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 ncRNA (비코딩 RNA), 예컨대 긴 비코딩 (lncRNA) 및 작은 비코딩 RNA, 예를 들어 piwi-상호작용 RNA (piRNA) 이다.

[0726] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 구조적 RNA, 예를 들어 tRNA 에 상보적이다.

[0727] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 핵산 유사체, 예를 들어, GNA, LNA, PNA, TNA 및 모르폴리노이다.

[0728] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 P-개질된 전구약물이다.

[0729] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 프라이머이다. 일부 구현예에서, 프라이머는 핵산을 증폭시키기 위해 폴리머라아제-기반 사슬 반응 (즉, PCR) 에서 사용된다. 일부 구현예에서, 프라이머는 PCR 의 임의의 공지된 변형, 예컨대 역 전사 PCR (RT-PCR) 및 실시간 PCR 에서 사용된다.

[0730] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 RNase H 활성화를 조절하는 능력을 갖는 것으로 특징지어진다. 예를 들어, 일부 구현예에서 RNase H 활성화는 입체조절된 포스포로티오에이트 핵산 유사체의 존재에 의해 조절되고, 천연 DNA/RNA 는 Rp 입체 이성질체보다 더 또는 동등하게 민감하고, 이는 결국 상응하는 Sp 입체 이성질체보다 더 민감하다.

[0731] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 단백질의 활성을 간접 또는 직접 증가 또는 감소시키거나 단백질의 발현을 저해 또는 증진시키는 능력을 갖는 것으로 특징지어진다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 이것이 세포 증식, 바이러스 복제 및/또는 임의의 기타 세포 신호 과정의 제어에 유용하다는 것을 특징으로 한다.

[0732] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 200 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 180 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 160 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 140 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 120 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 100 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 90 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 80 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 70 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 60 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 50 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 40 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 30 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 29 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 28 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 27 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 26 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 25 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다.

일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 24 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 23 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 22 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 21 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 2 내지 약 20 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다.

[0733] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 200 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부

구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 180 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 160 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 140 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 120 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 100 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 90 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 80 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 70 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 60 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 50 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 40 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 30 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 29 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 28 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 27 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 26 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 25 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 24 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 23 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 22 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 21 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 4 내지 약 20 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다.

[0734] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 5 내지 약 10 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 10 내지 약 30 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 15 내지 약 25 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 개의 뉴클레오티드 단위 길이이다.

[0735] 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 2 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 3 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 4 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 5 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 6 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 7 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 8 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 9 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 10 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 11 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 12 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 15 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 20 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 25 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 다른 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 30 뉴클레오티드 단위체 길이 이상이다. 일부 다른 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 18 뉴클레오티드 단위체 길이 이상의 상보적 가닥의 두가닥이다. 일부 다른 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 21 뉴클레오티드 단위체 길이 이상의 상보적 가닥의 두가닥이다.

[0736] 일부 구현예에서, 제공되는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 및/또는 3'-말단은 개질되어 있다. 일부 구현예에서, 제공되는 올리고뉴클레오티드의 5'-말단 및/또는 3'-말단은 말단 캡 모이어티로 개질되어 있다. 말단 캡 모이어티를 포함하는, 예시적 그러한 개질은 본원에서 및 기술분야에서 광범위하게 기재되어 있고, 예를 들어 그에 제한되는 것은 아니나 US 특허 출원 공개 US 2009/0023675A1 에 기재되어 있다.

[0737] 올리고뉴클레오티드의 종

[0738] 특정 구현예에서, 화학식 I 의 올리고뉴클레오티드는 상기 표 2 에 제시된 구조 및 실시예에 기재된 구조 중 임의의 하나를 갖는다.

[0739] 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 미포멀슨의 서열, 또는 서열의 일부를

포함한다. 미포멀슨은 하기 염기 서열 GCCT/UCAGT/UCT/UGCT/UT/UCGCACC 에 기초한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 임의의 뉴클레오티드 또는 연결은 본 발명에 따라 개질될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명은 3'→5' 포스포로티오에이트 연결을 갖는 G*-C*-C*-U*-C*-dA-dG-dT-dC-dT-dG-dmC-dT-dT-dmC-G*-C*-A*-C*-C* [d = 2'-데옥시, * = 2'-O-(2-메톡시에틸)] 의 서열을 갖는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 예시적 개질된 미포멀슨 서열은 그에 제한되는 것은 아니나 표 4 에 기재된 것을 포함하여, 출원 전체에 기재되어 있다.

[0740] 특정 구현예에서, 제공되는 올리고뉴클레오티드는 미포멀슨 단일체이다. 특정 구현예에서, 제공되는 올리고뉴클레오티드는 입체배치 *Rp* 의 미포멀슨 단일체이다. 특정 구현예에서, 제공되는 올리고뉴클레오티드는 입체배치 *Sp* 의 미포멀슨 단일체이다.

[0741] 미포멀슨의 서열, 또는 서열의 일부를 포함하는 예시적 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드가는 하기 표 4 에 제시되어 있다.

[0742] 표 4. 예시적 미포멀슨 관련 서열.

[0743]

올리고	입체화학/서열	설명
101	전부-(*Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	전부-R
102	전부-(*Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	전부-S
103	(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	5R-9S-5R
104	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	5S-9R-5S
105	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	1S-17R-1S
106	(*Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	1R-17S-1R
107	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp* *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$(R/S)_9R$
108	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp* *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$(S/R)_9S$
109	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	3S-13R-3S
110	(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	3R-13S-3R
111	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$18S/R^{19}$
112	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$18S/R^{9}$
113	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$18S/R^{2}$
114	(*Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp* *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$(RRS)_6$-R
115	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp* *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	S-$(RRS)_6$
116	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp* *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp* *Rp*)d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	RS-$(RRS)_5$-RR
122	전부-(*Rp*)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1Cs1As1Cs1C]	전부-R
123	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1Cs1As1Cs1C]	1S-17R-1S
124	전부-(*Sp*)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1Cs1As1Cs1C]	전부-S

[0744]

126	전부-(*R*p)-d[Cs2As2Gs2T]	전부-R
127	전부-(*R*p)-d[Cs3As3Gs3T]	전부-R
128	전부-(*S*p)-d[Cs4As4Gs4T]	전부-S
129	전부-(*S*p)-d[Cs5As5Gs5T]	전부-S
130	전부-(*S*p)-d[Cs6As6Gs6T]	전부-S
131	전부-(*R*p)-d[Gs7Cs7Cs7Ts7Cs7As7Gs7Ts7Cs7Ts7Gs7 Cs7Ts7Ts7Cs7Gs7Cs7As7Cs7C]	전부-R
132	전부-(*S*p)-d[Gs7Cs7Cs7Ts7Cs7As7Gs7Ts7Cs7Ts7Gs7 Cs7Ts7Ts7Cs7Gs7Cs7As7Cs7C]	전부-S
133	(*R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p)-d[Gs15mCs15mCs1Ts15mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1 Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1Gs15mCs1As15mCs15mC]	5R-9S-5R
134	(*S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p *R*p, *R*p, *R*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p)-d[Gs15mCs15mCs1Ts15mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1 Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1Gs15mCs1As15mCs15mC]	5S-9R-5S
135	전부-(*R*p)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	전부-R
136	전부-(*S*p)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	전부-S
137	(*S*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *S*p)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	1S-9R-1S
138	(*S*p, *S*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *S*p, *S*p)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	2S-7R-2S
139	(*R*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *R*p)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	1R-9S-1R
140	(*R*p, *R*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *R*p, *R*p)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	2R-7S-2R
141	(*S*p, *S*p, *S*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *R*p, *S*p, *S*p, *S*p)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	3S-5R-3S
142	(*R*p, *R*p, *R*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *S*p, *R*p, *R*p, *R*p)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	3R-5S-3R
143	(*S*p, *S*p, *R*p, *S*p, *S*p, *R*p, *S*p, *S*p, *R*p, *S*p, *S*p)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	$(SSR)_3$-SS
144	(*R*p, *R*p, *S*p, *R*p, *R*p, *S*p, *R*p, *R*p, *S*p, *R*p, *R*p)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]	$(RRS)_3$-RR
145	전부-(*R*p)-d[5mCs1Ts15mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1 Gs15mC]	전부-R
146	전부-(*R*p)-d[Gs15mCs1Ts1G]	전부-R
147	전부-(*R*p)-d[5mCs1As1Gs1T]	전부-R
148	전부-(*R*p)-d[5mCs2As2Gs2Ts25mCs2Ts2Gs25mCs2Ts2Ts25mCs2G]	전부-R
149	전부-(*R*p)-d[5mCs4As4Gs4Ts45mCs4Ts4Gs45mCs4Ts4Ts45mCs4G]	전부-R
151	전부-(*S*p)-d[Cs1AsGs1T]	전부-S
152	전부-(*S*p)-d[Cs1AGs1T]	전부-S
153	전부-(*S*p)-d[CAs1GsT]	전부-S

[0745]

157	전부-(*Sp*)-d[5mCs1As1Gs1T]	전부-S
158	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCs1GsCsACsC]	5S-9R-4S
159	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1CsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCs1GsCs2As2Cs2C]	5S-9R-5S
160	전부-(*Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	전부-R
161	전부-(*Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	전부-S
162	(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	5R-9S-5R
163	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	5S-9R-5S
164	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	1S-17R-1S
165	(*Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	1R-17S-1R
166	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp* *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	(R/S)$_9$R
167	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp* *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	(S/R)$_9$S
168	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	3S-13R-3S
169	(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	3R-13S-3R
170	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	18S/R^{19}
171	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	18S/R^{9}
172	(*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp* *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	18S/R^{2}

[0746]

173	(*Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	(RRS)$_6$-R
174	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	S-(RRS)$_6$
175	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_{MOE}$	RS-(RRS)$_5$-RR
176	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)(Gs15mCs15mCs1Ts15mCs1)$_{MOE}$d[As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1] (Gs15mCs1As15mCs15mC)$_{MOE}$	RS-(RRS)$_5$-RR
177	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)(Gs15mCs15mCs1Ts15mCs1)$_{MOE}$d[AGT5mCTG5mCTT5mC](Gs25mCs2As25mCs25mC)$_{MOE}$	RS-(RRS)$_5$-RR
178	(*Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*)-(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs5mCs5mC)$_F$ (F: 2-fluorodeoxyribose)	S-(RRS)$_6$
179	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs8Cs8Cs8Ts8Cs8As8Gs8Ts8Cs8Ts8Gs8Cs8Ts8Ts8Cs8Gs8Cs8As8Cs8C]	RS-(RRS)$_5$-RR
180	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs9Cs9Cs9Ts9Cs9As9Gs9Ts9Cs9Ts9Gs9Cs9Ts9Ts9Cs9Gs9Cs9As9Cs9C]	RS-(RRS)$_5$-RR
181	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs10Cs10Cs10Ts10Cs10As10Gs10Ts10Cs10Ts10Gs10Cs10Ts10Ts10Cs10Gs10Cs10As10Cs10C]	RS-(RRS)$_5$-RR
182	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs11Cs11Cs11Ts11Cs11As11Gs11Ts11Cs11Ts11Gs11Cs11Ts11Ts11Cs11Gs11Cs11As11Cs11C]	RS-(RRS)$_5$-RR
183	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs12Cs12Cs12Ts12Cs12As12Gs12Ts12Cs12Ts12Gs12Cs12Ts12Ts12Cs12Gs12Cs12As12Cs12C]	RS-(RRS)$_5$-RR
184	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs13Cs13Cs13Ts13Cs13As13Gs13Ts13Cs13Ts13Gs13Cs13Ts13Ts13Cs13Gs13Cs13As13Cs13C]	RS-(RRS)$_5$-RR
185	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs14Cs14Cs14Ts14Cs14As14Gs14Ts14Cs14Ts14Gs14Cs14Ts14Ts14Cs14Gs14Cs14As14Cs14C]	RS-(RRS)$_5$-RR
186	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[Gs15Cs15Cs15Ts15Cs15As15Gs15Ts15Cs15Ts15Gs15Cs15Ts15Ts15Cs15Gs15Cs15As15Cs15C]	RS-(RRS)$_5$-RR
187	(*Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp Rp*)d[GsCsCs1TsCsAs]GsUs2CsUsGsd[CsTs3TsCsGs]CsAs4CsC	RS-(RRS)$_5$-RR
188	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsACsC]	5S-9R-4S

189	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1CsACs1C]	5S-9R-4S
190	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs8Cs8Cs8Ts8Cs8As8Gs8Ts8Cs8Ts8Gs8Cs8Ts8Ts8Cs8Gs8Cs1ACs8C]	5S-9R-4S
191	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs9Cs9Cs9Ts9Cs9As9Gs9Ts9Cs9Ts9Gs9Cs9Ts9Ts9Cs9Gs9Cs1ACs9C]	5S-9R-4S
192	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs10Cs10Cs10Ts10Cs10As10Gs10Ts10Cs10Ts10Gs10Cs10Ts10Ts10Cs10Gs10Cs1ACs10C]	5S-9R-4S
193	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs11Cs11Cs11Ts11Cs11As11Gs11Ts11Cs11Ts11Gs11Cs11Ts11Ts11Cs11Gs11Cs1ACs11C]	5S-9R-4S
194	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs12Cs12Cs12Ts12Cs12As12Gs12Ts12Cs12Ts12Gs12Cs12Ts12Ts12Cs12Gs12Cs1ACs12C]	5S-9R-4S
195	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs13Cs13Cs13Ts13Cs13As13Gs13Ts13Cs13Ts13Gs13Cs13Ts13Ts13Cs13Gs13Cs1ACs13C]	5S-9R-4S
196	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs14Cs14Cs14Ts14Cs14As14Gs14Ts14Cs14Ts14Gs14Cs14Ts14Ts14Cs14Gs14Cs1ACs14C]	5S-9R-4S
197	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-d[Gs15Cs15Cs15Ts15Cs15As15Gs15Ts15Cs15Ts15Gs15Cs15Ts15Ts15Cs15Gs15Cs1ACs15C]	5S-9R-4S
198	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-GsCsCsUsCsAsGsUsCsUsGsCsUsUsCsGsCsACsC	5S-9R-4S
199	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs1Cs1Cs1Us1Cs1As1Gs1Us1Cs1Us1Gs1Cs1Us1Us1Cs1Gs1CsACs1C	5S-9R-4S
200	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs8Cs8Cs8Us8Cs8As8Gs8Us8Cs8Us8Gs8Cs8Us8Us8Cs8Gs8Cs1ACs8C	5S-9R-4S
201	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs9Cs9Cs9Us9Cs9As9Gs9Us9Cs9Us9Gs9Cs9Us9Us9Cs9Gs9Cs1ACs9C	5S-9R-4S
202	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs10Cs10Cs10Us10Cs10As10Gs10Us10Cs10Us10Gs10Cs10Us10Us10Cs10Gs10Cs1ACs10C	5S-9R-4S
203	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs11Cs11Cs11Us11Cs11As11Gs11Us11Cs11Us11Gs11Cs11Us11Us11Cs11Gs11Cs1ACs11C	5S-9R-4S

[0747]

204	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs12Cs12Cs12Us12Cs12As12Gs12Us12Cs12Us12Gs12Cs12Us12Us12Cs12Gs12Cs1ACs12C	5S-9R-4S
205	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs13Cs13Cs13Us13Cs13As13Gs13Us13Cs13Us13Gs13Cs13Us13Us13Cs13Gs13Cs1ACs13C	5S-9R-4S
206	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs14Cs14Cs14Us14Cs14As14Gs14Us14Cs14Us14Gs14Cs14Us14Us14Cs14Gs14Cs1ACs14C	5S-9R-4S
207	(*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp* *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs15Cs15Cs15Us15Cs15As15Gs15Us15Cs15Us15Gs15Cs15Us15Us15Cs15Gs15Cs1ACs15C	5S-9R-4S

[0748]

[0749] 올리고뉴클레오티드 조성물

[0750] 본 발명은 복수의 제공되는 올리고뉴클레오티드를 포함하는 또는 그것으로 이루어지는 조성물 (예를 들어, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물) 을 제공한다. 일부 구현예에서, 모든 그러한 제공되는 올리고뉴클레오티드는 동일한 유형에 속하며, 즉, 모두 동일한 염기 서열, 백본 연결의 패턴 (즉, 뉴클레오티드간 연결 유형의 패턴, 예를 들어, 포스페이트, 포스포로티오에이트 등), 백본 키랄 중심의 패턴 (즉 인 연결 (linkage phosphorous) 입체화학 (*Rp*/*Sp*) 의 패턴), 및 백본 인 개질의 패턴 (예를 들어, 화학식 I 에서 "-XLR^1" 기의 패턴) 을 갖는다. 많은 구현예에서, 그러나, 제공되는 조성물은 복수의 올리고뉴클레오티드 유형을, 전형적으로 미리 결정된 상대량으로 포함한다.

[0751] 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 키랄적으로 순수한 미포멀슨 조성물이다. 다시 말해서, 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 미

포멀슨을 인 연결의 입체배치에 관하여 단일 부분입체이성질체로서 제공한다.

[0752] 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 키랄적으로 균일한 미포멀슨 조성물이다. 다시 말해서, 일부 구현예에서, 미포멀슨의 모든 인 연결은 *Rp* 입체배치를 갖거나 또는 미포멀슨의 모든 인 연결은 *Sp* 입체배치를 갖는다.

[0753] 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 하나 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다. 화학 및 의학 분야의 통상의 기술자는 제공되는 조성물 중 제공되는 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 유형 각각의 선택 및 양이 그 조성물의 의도되는 용도에 좌우될 것이라는 것을 이해할 것이다. 다시 말해서, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 그안에 함유되는 제공되는 올리고뉴클레오티드의 양 및 유형이 전체로서 특정 바람직한 특징 (예를 들어, 생물학적으로 바람직한, 치료적으로 바람직한 특징 등) 을 갖는 조성물을 야기하도록 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물을 디자인할 것이다.

[0754] 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 2 가지 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 3 가지 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 4 가지 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 5 가지 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 6 가지 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다.

일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 7 가지 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 8 가지 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 9 가지 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 10 가지 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 15 가지 이상의 제공되는 올리고뉴클레오티드 유형의 조합물을 포함한다.

[0755] 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 소정량의 *Rp* 입체배치의 키랄적으로 균일한 미포멀슨 및 소정량의 *Sp* 입체배치의 키랄적으로 균일한 미포멀슨의 조합물이다.

[0756] 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 소정량의 *Rp* 입체배치의 키랄적으로 균일한 미포멀슨, 소정량의 *Sp* 입체배치의 키랄적으로 균일한 미포멀슨, 및 소정량의 요망되는 부분입체이성질체 형태의 하나 이상의 키랄적으로 순수한 미포멀슨의 조합물이다.

[0757] 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 및 그의 조성물의 제조 방법

[0758] 본 발명은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 및 하나 이상의 특정 뉴클레오티드 유형을 포함하는 키랄적으로 제어되는 조성물의 제조 방법을 제공한다. 위에서 언급한 바와 같이, 본원에서 사용되는 구절 "올리고뉴클레오티드 유형" 은 특별한 염기 서열, 백본 연결의 패턴, 백본 키랄 중심의 패턴, 및 백본 인 개질의 패턴 (예를 들어, "-XLR^1" 기) 을 갖는 올리고뉴클레오티드를 정의한다. 보통 지정되는 "유형" 의 올리고뉴클레오티드는 염기 서열, 백본 연결의 패턴, 백본 키랄 중심의 패턴, 및 백본 인 개질의 패턴에 관하여 서로 구조적으로 동일하다.

[0759] 일부 구현예에서, 본 발명에서 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 상응하는 스테레오랜덤 (stereorandom) 올리고뉴클레오티드 혼합물과 상이한 특성을 갖는다. 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 스테레오랜덤 올리고뉴클레오티드 혼합물과 상이한 친유성을 갖는다. 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 HPLC 에서 상이한 체류 시간을 갖는다. 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 상응하는 스테레오랜덤 올리고뉴클레오티드 혼합물과 상당히 상이한 피크 (peak) 체류 시간을 가질 수 있다. 당업계에서 일반적으로 실행되는 HPLC 를 사용하는 올리고뉴클레오티드 정제 동안, 특정 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 크게 그렇지 않다면 완전히 소실될 것이다.

당업계에서 일반적으로 실행되는 HPLC 를 사용하는 올리고뉴클레오티드 정제 동안, 특정 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 크게 그렇지 않다면 완전히 소실될 것이다. 결과 중 하나는 스테레오랜덤 올리고

뉴클레오티드 혼합물 중 특정 부분입체이성질체 (특정 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드) 는 검정에서 시험되지 않는다는 것이다. 또다른 결과는 뱃치마다, 불가피한 기계 및 인적 오류로 인해, 추정상 "순수한" 스테레오랜덤 올리고뉴클레오티드는 조성물 중 그 부분입체이성질체의 조성에 일관성 없을 것이고, 그들의 상대량 및 절대량은 뱃치마다 상이하다는 것이다. 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 키랄적으로 제어되는 방식으로 단일 부분입체이성질체로서 합성되고, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 예정된 수준의 하나 이상의 개별 올리고뉴클레오티드 유형을 포함하므로, 본 발명에서 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 및 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 그러한 문제점들을 극복한다.

[0760] 화학 및 합성 기술 분야의 통상의 기술자는 본 발명의 합성 방법이 제공되는 올리고뉴클레오티드의 합성의 각각의 단계 동안 올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오티드 단위체가 인 연결에서의 특별한 입체화학 및/또는 인 연결에서의 특별한 개질, 및/또는 특별한 염기, 및/또는 특별한 당을 갖도록 사전에 디자인 및/또는 선택될 수 있게 하는 정도의 제어를 제공하는 것을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 제공되는 올리고뉴클레오티드는 뉴클레오티드간 연결의 인 연결에서 입체중심의 특별한 조합을 갖도록 사전에 디자인 및/또는 선택된다.

[0761] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법을 사용하여 제조되는 제공되는 올리고뉴클레오티드는 인 연결 개질의 특별한 조합을 갖도록 디자인 및/또는 결정된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법을 사용하여 제조되는 제공되는 올리고뉴클레오티드는 염기의 특별한 조합을 갖도록 디자인 및/또는 결정된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법을 사용하여 제조되는 제공되는 올리고뉴클레오티드는 당의 특별한 조합을 갖도록 디자인 및/또는 결정된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법을 사용하여 제조되는 제공되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 상기 구조적 특징의 특별한 조합을 갖도록 디자인 및/또는 결정된다.

[0762] 본 발명의 방법은 높은 정도의 키랄 제어를 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 제공되는 올리고뉴클레오티드 내에서의 모든 단일 인 연결의 입체화학적 입체배치의 제어를 촉진한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 독립적으로 화학식 I 의 구조를 갖는 하나 이상의 개질된 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0763] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 미포멀슨 단일체인 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 입체배치 *Rp* 의 미포멀슨 단일체인 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 입체배치 *Sp* 의 미포멀슨 단일체인 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0764] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물, 즉, 예정된 수준의 개별 올리고뉴클레오티드 유형을 함유하는 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 1 가지 올리고뉴클레오티드 유형을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 1 가지 초과의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 복수의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함한다. 본 발명에 따라 제조되는 예시적 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 본원에 기재되어 있다.

[0765] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 인 연결의 입체배치에 관하여 키랄적으로 순수한 미포멀슨 조성물을 제공한다. 다시 말해서, 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 미포멀슨이 조성물 중에서 인 연결의 입체배치에 관하여 단일 부분입체이성질체의 형태로 존재하는 미포멀슨의 조성물을 제공한다.

[0766] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 인 연결의 입체배치에 관하여 키랄적으로 균일한 미포멀슨 조성물을 제공한다. 다시 말해서, 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 그안의 모든 뉴클레오티드 단위체가 인 연결의 입체배치에 관하여 동일한 입체화학을 갖는, 예를 들어, 모든 뉴클레오티드 단위체가 인 연결에서 *Rp* 입체배치를 갖거나 모든 뉴클레오티드 단위체가 인 연결에서 *Sp* 입체배치를 갖는 미포멀슨의 조성물을 제공한다.

[0767] 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 50% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 55% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 60% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 65% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 70% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 75% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 80% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 85% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 90% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 91% 초과

로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 92% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 93% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 94% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 95% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 96% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 97% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 98% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 99% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 99.5% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 99.6% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 99.7% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 99.8% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 약 99.9% 초과로 순수하다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 99% 초과로 순수하다.

[0768] 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 단일 올리고뉴클레오티드 유형을 포함하도록 디자인된 조성물이다. 특정 구현예에서, 그러한 조성물은 약 50% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 50% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 50% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 55% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 60% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 65% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 70% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 75% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 80% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 85% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 90% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 91% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 92% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 93% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 94% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 95% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 96% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 97% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 98% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 99% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 99.5% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 99.6% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 99.7% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 99.8% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 약 99.9% 부분입체이성질체적으로 순수하다. 일부 구현예에서, 그러한 조성물은 적어도 약 99% 부분입체이성질체적으로 순수하다.

[0769] 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 복수의 올리고뉴클레오티드 유형을 포함하도록 디자인된 조성물이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 라이브러리의 생성을 허용하여, 사전 선택된 양의 임의의 하나 이상의 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 유형이 임의의 하나 이상의 기타 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 유형과 혼합되어 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물을 창출할 수 있도록 한다. 일부 구현예에서, 사전 선택된 양의 올리고뉴클레오티드 유형은 임의의 하나의 위에 기재된 부분입체이성질체적 순도를 갖는 조성물이다.

[0770] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[0771] *(1) 커플링;*

[0772] *(2) 캡핑;*

[0773] *(3) 개질;*

[0774] *(4) 탈차단 (deblocking); 및*

[0775] *(5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복.*

[0776] *제공되는 방법을 기술할 때, 단어 "사이클" 은 통상의 기술자에 의해 이해되는 그것의 통상의 의미를 갖는다. 일부 구현예에서, 한 차례의 단계 (1)-(4) 는 사이클로서 언급된다.*

[0777] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물의 제조 방법을 제공한다:

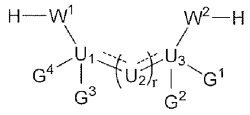
[0778] *(a) 소정량의 제 1 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제공; 및*

[0779] (b) 임의로 소정량의 하나 이상의 부가적 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제공.

[0780] 일부 구현예에서, 제 1 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같은 올리고뉴클레오티드 유형이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부가적 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 올리고뉴클레오티드 유형이다.

[0781] 관련 화학 및 합성 기술 분야의 통상의 기술자는 본 발명의 방법을 사용하여 합성될 때 제공되는 올리고뉴클레오티드의 구조적 변화 및 입체화학적 입체배치에 대한 융통성 및 제어의 정도를 인지할 것이다. 예를 들어, 제 1 사이클의 완료 후에, 후속 사이클은 제 1 사이클 핵염기 및/또는 당과 상이한 핵염기 및/또는 당을 포함하는 그 후속 사이클에 대해 개별적으로 선택되는 뉴클레오티드 단위체를 사용하여 수행될 수 있다. 마찬가지로, 후속 사이클의 커플링 단계에서 사용되는 키랄 보조기는 제 1 사이클에서 사용되는 키랄 보조기와 상이하여, 제 2 사이클은 상이한 입체화학적 입체배치의 인 연결을 생성할 수 있다. 일부 구현예에서, 새로 형성되는 뉴클레오티드간 연결 내의 인 연결의 입체화학은 입체화학적으로 순수한 포스포라미디트를 사용함으로써 제어된다. 부가적으로, 후속 사이클의 개질 단계에서 사용되는 개질 시약은 제 1 또는 이전 사이클에서 사용되는 개질 시약과 상이할 수 있다. 이러한 반복적 조립 접근법의 누적 효과는 제공되는 올리고뉴클레오티드의 각각의 성분이 구조적으로 및 입체배치적으로 높은 정도로 맞춰질 수 있다는 것이다. 이러한 접근법의 부가적 이점은 캡핑 단계가 그렇지 않으면 제공되는 올리고뉴클레오티드의 단리를 극히 도전적으로 만들 수 있는 "n-1" 분순물, 특히 더 긴 길이의 올리고뉴클레오티드의 형성을 최소화하는 점이다.

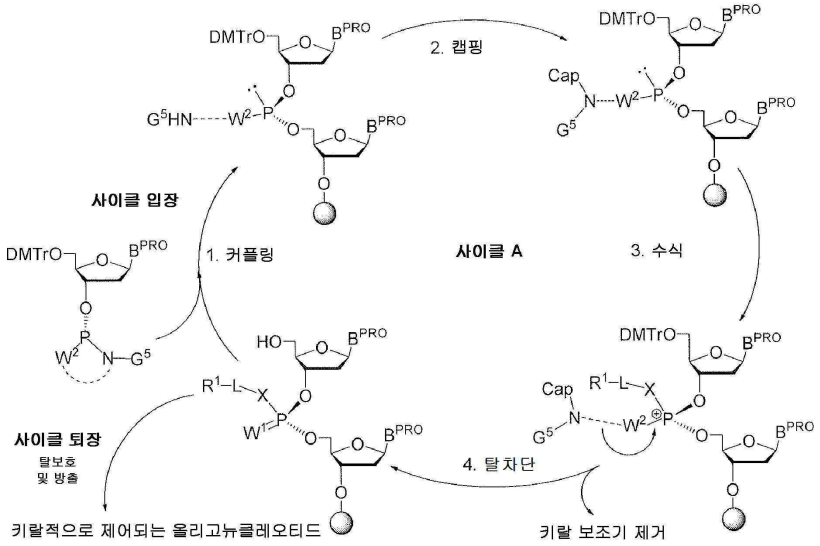
[0782] 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법의 예시적 사이클이 반응식 I 에 나타나 있다. 반응식 I 에서, 는 고체 지지체, 및 임의로 고체 지지체에 부착된 성장하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 일부를 나타낸다. 예시된 키랄 보조기는 하기 화학식 3-I 의 구조를 갖는다:



[0783] **화학식 3-I**

[0784] 이는 아래 추가로 기재되어 있다. "Cap" 은 캡핑 단계에 의해 질소 원자에 도입되는 임의의 화학적 모이어티이고, 일부 구현예에서, 아미노 보호기이다. 통상의 기술자는 제 1 사이클에서, 시작될 때 고체 지지체에 부착된 오직 1 개의 뉴클레오시드가 존재할 수 있고, 사이클 퇴장은 임의로 탈차단 전에 수행될 수 있음을 이해한다. 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, B^{PRO} 는 올리고뉴클레오티드 합성에서 사용되는 보호된 염기이다. 위에 나타낸 반응식 I 의 사이클의 각각의 단계는 아래 추가로 기재되어 있다.

[0785] **반응식 I.** 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 합성.

[0786] 

[0787] *고체 지지체에서의 합성*

[0788] 일부 구현예에서, 제공되는 올리고뉴클레오티드의 합성은 고체 상에서 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체에 존재하는 반응성 기는 보호된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체에 존재하는 반응성 기는 보호되지 않는다. 올리고뉴클레오티드 합성 동안 고체 지지체는 여러 합성 사이클에서 다양한 시약으로 처리되어 개별 뉴클레오티드 단위체에 의한 성장하는 올리고뉴클레오티드 사슬의 단계적 신장이 달성된다. 고체 지지체에 직접 연결되어 있는 사슬의 말단에서의 뉴클레오시드 단위체는 본원에서 사용되는 "제 1 뉴클레오시드" 로 명명된다. 제 1 뉴클레오시드는 고체 지지체에 링커 모이어티, 즉 CPG, 중합체 또는 기타 고체 지지체 및 뉴클레오시드 사이에 공유 결합을 갖는 2가 라디칼을 통해 결합되어 있다. 링커는 올리고뉴클레오티드 사슬을 조립하기 위해 수행되는 합성 사이클 동안 온전하게 유지되고, 사슬 조립 후에 절단되어 지지체로부터 올리고뉴클레오티드를 해방시킨다.

[0789] 고체-상 핵산 합성을 위한 고체 지지체는, *예를 들어, 미국 특허 4,659,774, 5,141,813, 4,458,066; Caruthers 미국 특허 번호 4,415,732, 4,458,066, 4,500,707, 4,668,777, 4,973,679, 및 5,132,418; Andrus et al.* 미국 특허 번호 5,047,524, 5,262,530; 및 Koster 미국 특허 번호 4,725,677 (Re34,069 로서 재발행됨) 에 기재된 지지체를 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 상은 유기 중합체 지지체이다. 일부 구현예에서, 고체 상은 무기 중합체 지지체이다. 일부 구현예에서, 유기 중합체 지지체는 폴리스티렌, 아미노메틸 폴리스티렌, 폴리에틸렌 글리콜-폴리스티렌 그래프트 공중합체, 폴리아크릴아미드, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐알코올, 고도로 가교된 중합체 (HCP), 또는 기타 합성 중합체, 탄수화물 예컨대 셀룰로오스 및 전분 또는 기타 중합체성 탄수화물, 또는 기타 유기 중합체 및 임의의 공중합체, 복합 재료 또는 상기 무기 또는 유기 재료의 조합이다.
일부 구현예에서, 무기 중합체 지지체는 실리카, 알루미나, 조절 폴리글라스 (controlled polyglass) (CPG) (이는 실리카-겔 지지체임), 또는 아미노프로필 CPG 이다. 기타 유용한 고체 지지체는 불소 고체 지지체 (예를 들어, WO/2005/070859 참고), 장쇄 알킬아민 (LCAA) 조절 공극 유리 (controlled pore glass) (CPG) 고체 지지체 (예를 들어, S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder 및 G. R. Galluppi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 661-663; G. R. Gough, M. J. Bruden 및 P. T. Gilham, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4177-4180 참고) 를 포함한다. 막 지지체 및 중합체성 막 (예를 들어 Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis, Peptides, Proteins and Nucleic Acids, ch 21 pp 157-162, 1994, Ed. Roger Epton 및 미국 특허 번호 4,923,901 참고) 이 또한 핵산의 합성에 유용하다. 일단 형성되면, 막은 핵산 합성에 사용하기 위해 화학적으로 관능화될 수 있다. 관능성 기의 막에의 부착에 더하여, 막에 부착된 링커 또는 스페이서 기의 사용이 또한 일부 구현예에서 사용되어 막과 합성된 사슬 사이의 입체 장애를 최소화한다.

[0790] 기타 적합한 고체 지지체는 고체 상 방법에서 사용하기에 적합한 것으로 기술분야에서 일반적으로 알려진 것들을 포함하고, 예를 들어, PrimerTM 200 지지체로서 판매되는 유리, 조절 공극 유리 (CPG), 옥살릴-조절 공극 유리 (예를 들어, Alul, *et al.*, *Nucleic Acids Research*, **1991**, *19*, 1527 참고), TentaGel Support-아미노폴리에틸렌글리콜 유도된 지지체 (예를 들어, Wright, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1993, *34*, 3373 참고), 및 다공

성 (Poros)- 폴리스티렌/디비닐벤젠의 공중합체를 포함한다.

[0791] 표면 활성화된 중합체는 여러 고체 지지체 매질에서의 천연 및 개질된 핵산 및 단백질의 합성에서의 사용에 대해 입증되었다. 고체 지지체 재료는 온전성을 상실하지 않으면서 임의의 수반되는 조작을 받기에 충분한 유연성 및, 충분한 아민 함량을 갖는, 다공성이 적합하게 균일한 임의의 중합체일 수 있다. 적합한 선택되는 재료의 예는 나일론, 폴리프로필렌, 폴리에스테르, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리스티렌, 폴리카르보네이트, 및 니트로셀룰로오스를 포함한다. 기타 재료는 연구자의 디자인에 따라 고체 지지체로서의 역할을 할 수 있다. 일부 디자인을 고려하여, 예를 들어, 코팅된 금속, 특히 금 또는 백금이 선택될 수 있다 (예를 들어, 미국 공개 번호 20010055761 참고). 올리고뉴클레오티드 합성의 하나의 구현예에서, 예를 들어, 뉴클레오시드는 히드록실 또는 아미노 잔기로 관능화된 고체 지지체에 고정될 수 있다. 대안적으로, 고체 지지체는 유도체화되어 산 불안정 트리알콕시트리틸 기, 예컨대 트리메톡시트리틸 기 (TMT) 를 제공한다. 이론에 구속되지 않으면서, 트리알콕시트리틸 보호기의 존재는 DNA 합성기에서 통상적으로 사용되는 조건 하에 초기 탈트리틸화를 허용할 것으로 예상된다. 수성 암모니아 함유 용액 중 올리고뉴클레오티드 재료의 더 빠른 방출을 위해, 디글리코에이트 링커가 임의로 지지체에 도입된다.

[0792] 일부 구현예에서, 제공되는 올리고뉴클레오티드는 대안적으로 5' 에서 3' 방향으로 합성된다. 일부 구현예에서, 핵산은 고체 지지체에 성장하는 핵산의 5' 말단을 통해 부착되어, 그것의 3' 기를 반응, 즉 5'-뉴클레오시드 포스포라미디트를 사용하는 반응 또는 효소 반응 (예를 들어 뉴클레오시드 5'-트리포스페이트를 사용하는 결찰 및 중합) 에 제시한다. 5' 에서 3' 방향 합성을 고려할 때 본 발명의 반복적 단계는 계속 변하지 않는다 (즉 키랄 인에서의 캡핑 및 개질).

[0793] *연결 모이어티*

[0794] 연결 모이어티 또는 링커는 임의로 자유 친핵성 모이어티를 포함하는 화합물에 고체 지지체를 연결시키는데 사용된다. 적합한 링커 예컨대 고체 상 합성 기술에서 초기 뉴클레오시드 분자의 관능성 기 (예를 들어, 히드록실 기) 에 고체 지지체를 연결하는 역할을 하는 짧은 분자가 알려져 있다. 일부 구현예에서, 연결 모이어티는 숙시남산 링커, 또는 숙시네이트 링커 (-CO-CH_2-CH_2-CO-), 또는 옥살릴 링커 (-CO-CO-) 이다. 일부 구현예에서, 연결 모이어티 및 뉴클레오시드는 에스테르 결합을 통해 함께 결합되어 있다. 일부 구현예에서, 연결 모이어티 및 뉴클레오시드는 아미드 결합을 통해 함께 결합되어 있다. 일부 구현예에서, 연결 모이어티는 뉴클레오시드를 또다른 뉴클레오티드 또는 핵산에 연결시킨다. 적합한 링커는, 예를 들어, *Oligonucleotides And Analogues A Practical Approach*, Ekstein, F. Ed., IRL Press, N.Y., 1991, Chapter 1 및 Solid-Phase Supports for Oligonucleotide Synthesis, Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, 2000, 3.1.1-3.1.28 에 개시되어 있다.

[0795] 링커 모이어티는 자유 친핵성 모이어티를 포함하는 화합물을 또다른 뉴클레오시드, 뉴클레오티드, 또는 핵산에 연결시키는데 사용된다. 일부 구현예에서, 연결 모이어티는 포스포디에스테르 연결이다. 일부 구현예에서, 연결 모이어티는 *H*-포스포네이트 모이어티이다. 일부 구현예에서, 연결 모이어티는 본원에 기재된 바와 같은 개질된 인 연결이다. 일부 구현예에서, 범용 링커 (UnyLinker) 가 올리고뉴클레오티드를 고체 지지체에 부착시키는데 사용된다 (Ravikumar et al., *Org. Process Res. Dev.*, 2008, *12* (3), 399-410). 일부 구현예에서, 기타 범용 링커가 사용된다 (Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, 2000, 3.1.1-3.1.28).

일부 구현예에서, 다양한 직교 링커 (예컨대 다이설파이드 링커) 가 사용된다 (Pon, R. T., *Curr. Prot. Nucleic Acid Chem.*, 2000, 3.1.1-3.1.28).

[0796] *일반적 조건 - 합성용 용매*

[0797] 제공되는 올리고뉴클레오티드의 합성은 일반적으로 반양성자성 유기 용매 중에서 수행된다. 일부 구현예에서, 용매는 니트릴 용매 예컨대, 예를 들어, 아세토니트릴이다. 일부 구현예에서, 용매는 염기성 아민 용매 예컨대, 예를 들어, 피리딘이다. 일부 구현예에서, 용매는 에테르성 용매 예컨대, 예를 들어, 테트라히드로푸란이다. 일부 구현예에서, 용매는 할로겐화 탄화수소 예컨대, 예를 들어, 디클로로메탄이다. 일부 구현예에서, 용매의 혼합물이 사용된다. 특정 구현예에서 용매는 임의의 하나 이상의 위에 기재된 부류의 용매의 혼합물이다.

[0798] 일부 구현예에서, 반양성자성 유기 용매가 염기성이 아닐 때, 염기는 반응 단계에서 존재한다. 일부 구현예에서 염기가 존재할 때, 염기는 아민 염기 예컨대, 예를 들어, 피리딘, 퀴놀린, 또는 *N*,*N*-디메틸아닐린이다. 예시적 기타 아민 염기는 피롤리딘, 피페리딘, *N*-메틸 피롤리딘, 피리딘, 퀴놀린, *N*,*N*-디메틸아미노피리딘

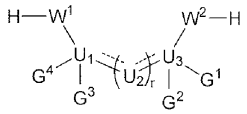
(DMAP), 또는 *N,N*-디메틸아닐린을 포함한다.

[0799] 일부 구현예에서, 염기는 아민 염기 이외의 것이다.

[0800] 일부 구현예에서, 반양성자성 유기 용매는 무수이다. 일부 구현예에서, 무수 반양성자성 유기 용매는 갓 증류된다 (freshly distilled). 일부 구현예에서, 갓 증류된 무수 반양성자성 유기 용매는 염기성 아민 용매 예컨대, 예를 들어, 피리딘이다. 일부 구현예에서, 갓 증류된 무수 반양성자성 유기 용매는 에테르성 용매 예컨대, 예를 들어, 테트라히드로푸란이다. 일부 구현예에서, 갓 증류된 무수 반양성자성 유기 용매는 니트릴 용매 예컨대, 예를 들어, 아세토니트릴이다.

[0801] *키랄 시약*

[0802] 제공되는 방법에서, 키랄 시약은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 생산에서 입체선택성을 제공하는데 사용된다. 통상의 기술자에 의해 및 본원에서 또한 키랄 보조제로서 언급되는, 많은 상이한 키랄 시약이 본 발명의 방법에 따라 사용될 수 있다. 예시적 그러한 키랄 시약은 본원 및 위에 참조된 Wada I, II 및 III 에 기재되어 있다. 특정 구현예에서, 키랄 시약은 Wada I 에 의해 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에 따라 사용되는 키랄 시약은 하기 화학식 **3-I** 을 갖는다:



[0803] **화학식 3-I**

[0804] 식 중, W^1 및 W^2 는 -O-, -S-, 또는 $-NG^5-$ 중 임의의 것이고, U_1 및 U_3 는 존재하는 경우 U_2 에, 또는 r 이 0 인 경우 서로에게 단일, 이중 또는 삼중 결합을 통해 결합되어 있는 탄소 원자이다. U_2 는 -C-, $-CG^8-$, $-CG^8G^8-$, $-NG^8-$, -N-, -O-, 또는 -S- 이고, 여기서 r 은 0 내지 5 의 정수이고, 2 개 이하의 헤테로원자가 인접해 있다. U_2 중 임의의 하나가 C 일 때, 두번째 경우의 U_2 (이는 C 임) 사이에, 또는 U_1 또는 U_3 중 하나에 삼중 결합이 형성되어야 한다. 유사하게, U_2 중 임의의 하나가 CG^8 일 때, 두번째 경우의 U_2 (이는 $-CG^8-$ 또는 -N- 임) 사이에, 또는 U_1 또는 U_3 중 하나에 이중 결합이 형성된다.

[0805] 일부 구현예에서, $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ 은 $-CG^3G^4-CG^1G^2-$ 이다. 일부 구현예에서, $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ 은 $-CG^3=CG^1-$ 이다. 일부 구현예에서, $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ 은 -C=C- 이다. 일부 구현예에서, $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ 은 $-CG^3=CG^8-CG^1G^2-$ 이다. 일부 구현예에서, $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ 은 $-CG^3G^4-O-CG^1G^2-$ 이다. 일부 구현예에서, $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ 은 $-CG^3G^4-NG^8-CG^1G^2-$ 이다. 일부 구현예에서, $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ 은 $-CG^3G^4-N-CG^2-$ 이다. 일부 구현예에서, $-U_1-(U_2)_r-U_3-$ 은 $-CG^3G^4-N=C\ G^8-CG^1G^2-$ 이다.

[0806] 본원에서 정의되는, G^1, G^2, G^3, G^4, G^5, 및 G^8 은 독립적으로 수소, 또는 알킬, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 및 아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 G^1, G^2, G^3, G^4, 및 G^5 중 2 개는 함께 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 융합형 또는 비융합형 약 20 개 이하의 고리 원자의 임의로 치환된, 포화, 부분 불포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로원자-함유 고리를 형성하는 G^6 이다. 일부 구현예에서, 그렇게 형성되는 고리는 옥소, 티옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 또는 아릴 모이어티로 치환되어 있다. 일부 구현예에서, 2 개의 G^6 에 의해 형성되는 고리가 치환되어 있을 때, 그것은 반응 동안 입체선택성을 제공하기에 충분히 부피가 큰 모이어티에 의해 치환되어 있다.

[0807] 일부 구현예에서, 2 개의 G^6 에 의해 함께 형성되는 고리는 임의로 치환된 시클로펜틸, 피롤릴, 시클로프로필, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 테트라히드로피라닐, 또는 피페라지닐이다. 일부 구현예에서, 2 개의 G^6 에

의해 함께 형성되는 고리는 임의로 치환된 시클로펜틸, 피롤릴, 시클로프로필, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 또는 피페라지닐이다.

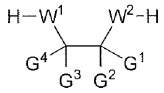
[0808] 일부 구현예에서, G^1 은 임의로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서, G^1 은 페닐이다. 일부 구현예에서, G^2 는 메틸 또는 수소이다. 일부 구현예에서, G^1 은 임의로 치환된 페닐이고, G^2 는 메틸이다. 일부 구현예에서, G^1 은 페닐이고, G^2 는 메틸이다.

[0809] 일부 구현예에서, r 은 0 이다.

[0810] 일부 구현예에서, W^1 은 $-NG^5-$ 이다. 일부 구현예에서, G^3 및 G^4 중 하나는 G^5 와 함께 임의로 치환된 피롤리디닐 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, G^3 및 G^4 중 하나는 G^5 와 함께 피롤리디닐 고리를 형성한다.

[0811] 일부 구현예에서, W^2 는 -O- 이다.

[0812] 일부 구현예에서, 키랄 시약은 하기 화학식 3-AA 의 화합물이다:



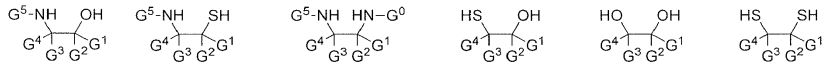
[0813] 화학식 3-AA

[0814] 식 중, 각각의 변수는 독립적으로 위에 정의되고 본원에 기재된 바와 같다.

[0815] 화학식 3AA 의 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 는 독립적으로 $-NG^5-$, -O-, 또는 -S- 이고; G^1, G^2, G^3, G^4, 및 G^5 는 독립적으로 수소, 또는 알킬, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 또는 아릴로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는 G^1, G^2, G^3, G^4, 및 G^5 중 2 개는 함께 모노시클릭 또는 폴리시클릭, 융합형 또는 비융합형 약 20 개 이하의 고리 원자의 임의로 치환된 포화, 부분 불포화 또는 불포화 카르보시클릭 또는 헤테로원자-함유 고리를 형성하는 G^6 이고, G^1, G^2, G^3, G^4, 및 G^5 중 4 개 이하는 G^6 이다.

화학식 3-I 의 화합물과 유사하게, G^1, G^2, G^3, G^4, 또는 G^5 중 임의의 것은 옥소, 티옥소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 또는 아릴 모이어티에 의해 임의로 치환되어 있다. 일부 구현예에서, 그러한 치환은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 생산에서 입체선택성을 유도한다.

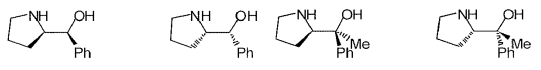
[0816] 일부 구현예에서, 키랄 시약은 하기 화학식 중 하나를 갖는다:



[0817] 화학식 3-AB 3-BB 3-CC 3-DD 3-EE 3-FF .

[0818] 일부 구현예에서, 키랄 시약은 아미노알코올이다. 일부 구현예에서, 키랄 시약은 아미노티올이다. 일부 구현예에서, 키랄 시약은 아미노페놀이다. 일부 구현예에서, 키랄 시약은 *(S)*- 및 *(R)*-2-메틸아미노-1-페닐에탄올, (1*R*, 2*S*)-에페드린, 또는 (1*R*, 2*S*)-2-메틸아미노-1,2-디페닐에탄올이다.

[0819] 본 발명의 일부 구현예에서, 키랄 시약은 하기 화학식 중 하나의 화합물이다:



[0820] 화학식 O 화학식 P 화학식 Q 화학식 R .

[0821] 키랄 시약, 예를 들어, 화학식 Q 로 표시되는 이성질체 또는 그것의 입체이성질체, 화학식 R 의 선택은 인 연결에서 키랄성의 특이적 제어를 허용한다. 따라서, *Rp* 또는 *Sp* 입체배치가 각각의 합성 사이클에서 선택되어, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 전체적 3차원 구조의 제어를 허용할 수 있다. 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 전부 *Rp* 입체중심을 갖는다. 본 발명의 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 전부 *Sp* 입체중심을 갖는다. 본 발명의 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 내의 각각의 인 연결은 독립적으로 *Rp* 또는 *Sp* 이다. 본 발명의 일부 구현예에서, 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 내의 각각의 인 연결은 독립적으로 *Rp* 또는 *Sp* 이고, 적어도

하나는 *Rp* 이고 적어도 하나는 *Sp* 이다. 일부 구현예에서, *Rp* 및 *Sp* 중심의 선택은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드에게 특이적 3차원 상부구조를 제공하도록 이루어진다. 예시적 그러한 선택은 본원에서 추가로 상세히 기재된다.

[0822] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 키랄 시약은 위에 나타낸 사이클 내의 특별한 단계에서 제거되는 그것의 능력으로 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서 인 연결의 개질 단계 동안 키랄 시약을 제거하는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 인 연결의 개질 단계 전에 키랄 시약을 제거하는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 인 연결의 개질 단계 후에 키랄 시약을 제거하는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 제 1 커플링 단계가 일어난 후에 그러나 제 2 커플링 단계가 일어나기 전에 키랄 시약을 제거하여, 제 2 커플링 동안 (및 마찬가지로 부가적 후속 커플링 단계 동안) 성장하는 올리고뉴클레오티드에 키랄 시약이 존재하지 않도록 하는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 인 연결의 개질 후에 그러나 후속 사이클의 시작 전에 일어나는 "탈차단" 반응 동안 키랄 시약이 제거된다. 제거를 위한 예시적 방법 및 시약이 본원에 기재되어 있다.

[0823] 일부 구현예에서, 키랄 보조기의 제거는 개질 및/또는 탈차단 단계를 수행할 때 달성되며, 이는 반응식 I 에 나타나 있다. 키랄 보조기 제거를 기타 변환, 예컨대 개질 및 탈차단과 함께 조합하는 것이 유익할 수 있다. 통상의 기술자는 절약된 단계/변환이, 특히 더 긴 올리고뉴클레오티드의 경우, 예를 들어, 수율 및 생성물 순도에 관하여, 합성의 전체적 효율을 개선할 수 있음을 이해할 것이다. 개질 및/또는 탈차단 동안 키랄 보조기가 제거되는 하나의 예가 반응식 I 에 나타나 있다.

[0824] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에 따라 사용되는 키랄 시약은 그것이 특정 조건 하에 제거가능하다는 것을 특징으로 한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 키랄 시약은 산성 조건 하에 제거되는 그것의 능력으로 선택된다. 특정 구현예에서, 키랄 시약은 약산성 조건 하에 제거되는 그것의 능력으로 선택된다. 특정 구현예에서, 키랄 시약은 E1 제거 반응에 의해 제거되는 그것의 능력으로 선택된다 (예를 들어, 산성 조건 하에 키랄 시약 상의 양이온 중간체의 형성으로, 키랄 시약이 올리고뉴클레오티드로부터 절단됨으로써 제거가 일어남). 일부 구현예에서, 키랄 시약은 E1 제거 반응을 수용 또는 촉진할 수 있다고 인정되는 구조를 갖는 것을 특징으로 한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 그러한 제거 반응을 겪을 경향이 있다고 예상되는 구조를 인식할 것이다.

[0825] 일부 구현예에서, 키랄 시약은 친핵체로 제거되는 그것의 능력으로 선택된다. 일부 구현예에서, 키랄 시약은 아민 친핵체로 제거되는 그것의 능력으로 선택된다. 일부 구현예에서, 키랄 시약은 아민 이외의 친핵체로 제거되는 그것의 능력으로 선택된다.

[0826] 일부 구현예에서, 키랄 시약은 염기로 제거되는 그것의 능력으로 선택된다. 일부 구현예에서, 키랄 시약은 아민으로 제거되는 그것의 능력으로 선택된다. 일부 구현예에서, 키랄 시약은 아민 이외의 염기로 제거되는 그것의 능력으로 선택된다.

[0827] *키랄 시약의 추가의 구현예*

[0828] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드를 합성하는데 사용되는 키랄 시약에 관한 것이다.

[0829] 일부 구현예에서, 본 발명은 위에 및 본원에 기재된 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 위에 및 본원에 기재된 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 위에 및 본원에 기재된 황화 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 위에 및 본원에 기재된 산화 단계에 안정적인 키랄 시약을 제공한다. 일부 구현예에서, 그러한 키랄 시약은 화학식 Z-I 의 구조를 갖는다.

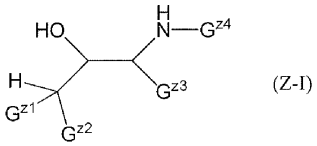
[0830] 일부 구현예에서, 본 발명은 염기 및/또는 친핵체로 처리하여 제거되는 키랄 시약을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 염기 및/또는 친핵체로 처리하여 제거되고, 위에 및 본원에 기재된 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 아민을 포함하는 처리로 제거되는 키랄 시약을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 아민을 포함하는 처리로 제거되고, 위에 및 본원에 기재된 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본 출원에 기재된 탈보호/절단 조건으로 제거되고, 위에 및 본원에 기재된 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약을 제공한다. 일부 구현예에서, 그러한 키랄 시약은 화학식 Z-I 의 구조를 갖는다.

[0831] 일부 구현예에서, 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약이 사용되어 위에 및 본원에 기재된 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드가 합성된다. 일부 구현예에서, 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단

계에 안정적인 키랄 시약이 사용되어 위에 및 본원에 기재된 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드가 합성되고, 여기서 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 또는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약이 사용되어 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 또는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드가 합성되고, 원하는 올리고뉴클레오티드 길이가 달성될 때까지 제거되지 않는다. 일부 구현예에서, 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약이 사용되어 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 또는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드가 합성되고, 사이클 퇴장 후까지 제거되지 않는다. 일부 구현예에서, 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약이 사용되어 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 또는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드가 합성되고, 고체 지지체로부터 절단되기 전까지 제거되지 않는다. 일부 구현예에서, 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약이 사용되어 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 또는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드가 합성되고, 고체 지지체로부터 절단되기 전까지 제거되지 않고, 고체 지지체로부터 절단되는 단계와 동일한 단계에서 제거가 수행된다. 일부 구현예에서, 그러한 키랄 시약은 화학식 Z-I의 구조를 갖는다.

[0832] 일부 구현예에서, 커플링, 캡핑, 개질 및 탈차단 단계에 안정적인 키랄 시약이 올리고뉴클레오티드 합성에서 사용될 때, 커플링에 대해 준비된 5'-OH 를 갖는 올리고뉴클레오티드는 반응식 I, I-b, I-c, I-d, Z-1 및 Z-2 에 기재된 것을 포함하는 임의의 합성 사이클에서 유래할 수 있다. 일부 구현예에서, 커플링에 대해 준비된 5'-OH 를 갖는 올리고뉴클레오티드는 위에 및 본원에 기재된 다양한 유형의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 커플링 후에, 본 출원에 기재된 개질 단계는 인 연결에 원하는 개질을 가한다. 생성물은 탈차단 전에/후에 사이클에서 퇴장하거나, 5'-OH 탈차단 후에 다음 사이클에 입장한다. 다음 사이클은 그에 제한되는 것은 아니나 반응식 I, I-b, I-c, I-d, Z-1 및 Z-2 에 나타낸 것을 포함하는 본 출원에 기재된 임의의 합성 사이클일 수 있다고 통상의 기술자에 의해 이해된다.

[0833] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 키랄 시약 또는 그의 염은 하기 화학식 (Z-I) 을 갖는다.

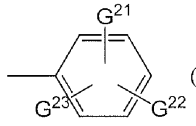


(Z-I)

[0834]

[0835] 화학식 (Z-I) 에서, G^{z1} 및 G^{z2} 는 독립적으로 수소 원자, 니트로 기 ($-NO_2$), 할로겐 원자, 시아노 기 (-CN), 화학식 (Z-II) 또는 (Z-III) 의 기이거나, 또는 G^{1} 및 G^{2} 는 둘다 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성한다.

[0836] 일부 구현예에서, 화학식 (Z-II) 의 기는 아래 나타낸 바와 같다:

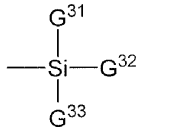


(Z-II)

[0837]

[0838] 식 중, G^{21} 내지 G^{23} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다.

[0839] 일부 구현예에서, 화학식 (Z-III) 의 기는 아래 나타낸 바와 같다:

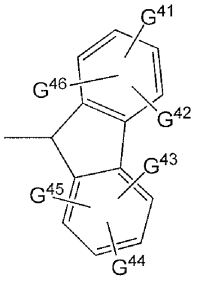


(Z-III)

[0840]

[0841] 식 중, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기, C_{6-14} 아릴 기 C_{1-4} 알콕시 기, C_{7-14} 아르알킬 기, C_{1-4} 알킬 C_{6-14} 아릴 기, C_{1-4} 알콕시 C_{6-14} 아릴 기, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-4} 알킬 기이다.

[0842] 일부 구현예에서, 화학식 (Z-IV) 의 기는 아래 나타낸 바와 같다:



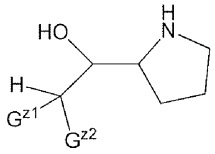
(Z-IV)

[0843]

[0844] 식 중, G^{41} 내지 G^{46} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다.

[0845] G^{z3} 및 G^{z4} 은 독립적으로 수소 원자, C_{1-3} 알킬 기, C_{6-14} 아릴 기이거나, 또는 G^{z3} 및 G^{z4} 는 둘다 함께 화학식 (Z-I) 내의 NH 모이어티와 함께 탄소수 3 내지 16 의 헤테로원자-함유 고리를 형성한다.

[0846] 일부 구현예에서, 키랄 시약은 하기 화학식 (Z-I') 을 갖는다:



(Z-I')

[0847]

[0848] 식 중, G^{z1} 및 G^{z2} 는 상기와 동일하다. 즉, G^{z1} 및 G^{z2} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기, 화학식 (Z-II) 또는 (Z-III) 의 기이거나, 또는 G^{z1} 및 G^{z2} 는 둘다 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성한다.

[0849] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, 각각의 G^{z1} 및 G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, 여기서, G^{21} 내지 G^{23} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다.

[0850] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, 각각의 G^{z1} 및 G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, 각각의 G^{21} 내지 G^{23} 은 수소 원자이다.

[0851] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, G^{21} 내지 G^{23} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다.

[0852] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, 각각의 G^{21} 및 G^{22} 는 수소 원자이고, G^{23} 은 니트로 기이다.

[0853] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (III) 의 기이고, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기, C_{6-14} 아릴 기, C_{7-14} 아르알킬 기, C_{1-4} 알킬 C_{6-14} 아릴 기, C_{1-4} 알콕시 C_{6-14} 아릴 기, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-4} 알킬 기이다.

[0854] 일부 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (I') 을 갖고, G^{1} 은 수소 원자이고, G^{2} 는 화학식 (III) 의 기이고, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기, C_{6} 아릴 기, C_{7-10} 아르알킬 기, C_{1-4} 알킬 C_{6} 아릴 기, C_{1-4} 알콕시 C_{6} 아릴 기, 또는 C_{6} 아릴 C_{1-4} 알킬 기이다.

[0855] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기 또는 C_{6} 아릴 기이다. C_{1-4} 알킬 기의 예는 메틸 기, 에틸

기, n-프로필 기, iso-프로필 기, n-부틸 기 및 tert-부틸 기이다.

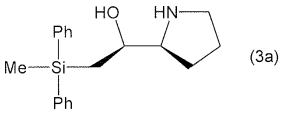
[0856] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기이다.

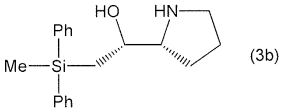
[0857] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, G^{31} 및 G^{33} 은 C_6 아릴 기이고, G^{32} 는 C_{1-4} 알킬 기이다.

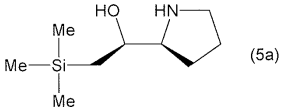
[0858] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 및 G^{z2} 는 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성하고, G^{41} 내지 G^{46} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-4} 알킬 기이다.

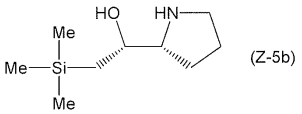
[0859] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 및 G^{z2} 는 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성하고, 각각의 G^{41} 내지 G^{46} 은 수소 원자이다.

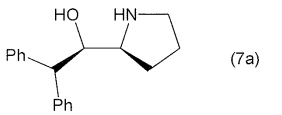
[0860] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 하기 화학식 3a, 3b, 5a, Z-5b, 7a, 7b, 9a, 9b, 11a 및 11b 중 하나로부터 선택된다:

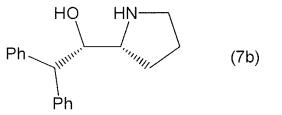

(3a)

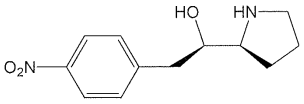

(3b)

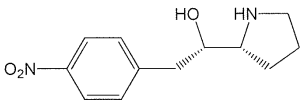

(5a)

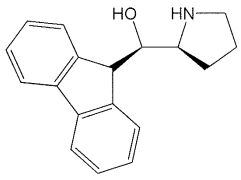

(Z-5b)

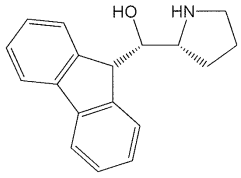

(7a)


(7b)


(9a)

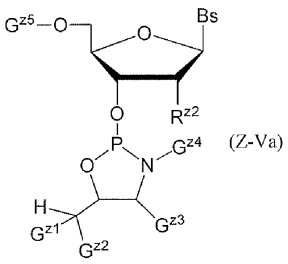

(9b)

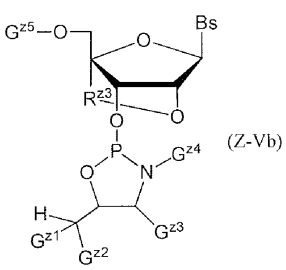

(11a)


(11b)

[0861]

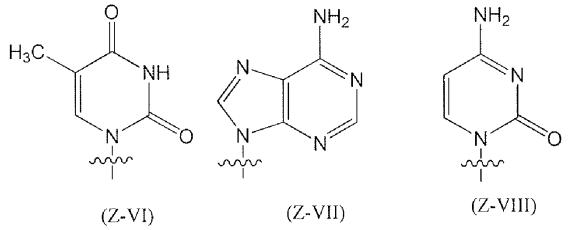
[0862] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체는 하기 화학식 (Z-Va) 또는 (Z-Vb) 로 표시된다:


(Z-Va)

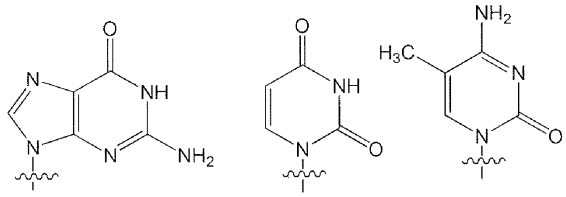

(Z-Vb)

[0863]

[0864] 식 중, G^{z1} 내지 G^{z4} 는 상기와 동일하고, G^{z5} 는 히드록실 기의 보호기이고, Bs 는 하기 화학식 (Z-VI) 내지 (Z-XI) 로 표시되는 기, 또는 그의 유도체로부터 선택되는 기이다.



(Z-VI) (Z-VII) (Z-VIII)



(Z-IX) (Z-X) (Z-XI)

[0865]

[0866] Bs 의 예는 아데닌, 티민, 시토신, 구아닌, 우라실, 5-메틸시토신 또는 그의 유도체이고;

[0867] R^{z2} 는 독립적으로 수소, -OH, -SH, $-NR^dR^d$, $-N_3$, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬-Y^1-, 알케닐-Y^1-, 알키닐-Y^1-, 아릴-Y^1-, 헤테로아릴-Y^1-, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고, R^b 는 차단 모이어티이고;

[0868] Y^1 은 O, NR^d, S, 또는 Se 이고;

[0869] R^d 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 치환된 실릴, 카르바메이트, $-P(O)(R^e)_2$, 또는 $-HP(O)(R^e)$ 이고;

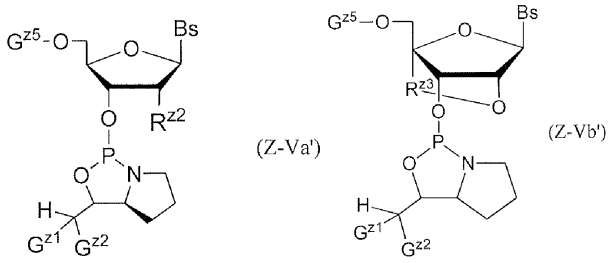
[0870] R^e 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 알킬-Y^2-, 알케닐- Y^2-, 알키닐-Y^2-, 아릴-Y^2-, 또는 헤테로아릴-Y^2-, 또는 양이온 Na^+, Li^+, 또는 K^+, 또는 $-O^-$ 이고;

[0871] Y^2 는 O, NR^d, 또는 S 이고;

[0872] R^{z3} 은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2NH-$, 또는 $-CH_2N(CH_3)-$ 로 표시되는 기이다.

[0873] G^5 의 예는 트리틸, 4-모노메톡시트리틸, 4,4'-디메톡시트리틸, 4,4',4''-트리메톡시트리틸, 9-페닐크산틴-9-일 (Pixyl) 및 9-(*p*-메톡시페닐)크산틴-9-일 (MOX) 이다.

[0874] 일부 구현예에서, 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체는 하기 화학식 (Z-Va') 또는 (Z-Vb') 로 표시된다:



(Z-Va') (Z-Vb')

[0875]

[0876] 식 중, 각각의 G^{z1}, G^{z2}, G^{z5}, Bs, R^{z2}, 및 R^{z3} 은 독립적으로 위에 정의되고 본원에 기재된 바와 같다.

[0877] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 합성 방법에 관한 것이다.

[0878] 일부 구현예에서, 제공되는 방법은 아키랄 *H*-포스포네이트 모이어티를 포함하는 분자, 제 1 활성화 시약 및 키랄 시약 또는 그의 염을 반응시켜 단량체를 형성하는 제 1 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I) 을 갖고, 단량체는 화학식 (Z-Va), (Z-Vb), (Z-Va'), 또는 (Z-Vb') 로 표시될 수 있다. 단량체는 제 2 활성화 시약 및 뉴클레오시드와 반응하여 축합된 중간체를 형성한다. 일부 구현예에서, 후속 단

계는 축합된 중간체를 키랄 X-포스포네이트 모이어티를 포함하는 핵산으로 전환시키는 것을 포함한다.

[0879] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 출발 재료로서 안정적이고 상업적으로 입수가능한 재료를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 아키랄 출발 재료를 사용하여 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0880] 작업예에서 제시되는 바와 같이, 일부 구현예에서 본 발명의 방법은 탈보호 단계 동안 붕괴를 야기하지 않는다. 나아가 본 발명의 방법은 특별한 캡핑제를 요구하지 않고 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체를 생성한다.

[0881] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 단량체를 사용하여 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체를 합성하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 제 1 단계는 화학식 (Z-Va), (Z-Vb), (Z-Va'), 또는 (Z-Vb') 로 표시되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 제 2 활성화 시약 및 뉴클레오시드와 반응시켜 축합된 중간체를 형성하는 것이다. 제 2 단계는 축합된 중간체를 키랄 X-포스포네이트 모이어티를 포함하는 핵산으로 전환시키는 것이다.

[0882] 본 명세서에서 개시된 모든 공개 및 특허 출원은 각각의 개별 공개 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 명시된 것과 동일한 정도로 전문이 참조로 본원에 포함된다.

[0883] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 축합 반응에서, 용어 "활성화 시약" 은 반응성이 더 적은 자리를 활성화시키고 그것을 친핵체에 의한 공격에 더욱 감수성으로 만드는 시약을 언급한다.

[0884] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 언급한다. 알킬 모이어티는 포화 알킬 기 (이는 그것이 불포화 단위체, 예를 들어 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합을 전혀 함유하지 않음을 의미함) 일 수 있거나 또는 알킬 모이어티는 불포화 알킬 기 (이는 그것이 하나 이상의 불포화 단위체를 함유함을 의미함) 일 수 있다. 알킬 모이어티는, 포화이든 또는 불포화이든, 분지형, 직선형 사슬이거나, 시클릭 부분을 포함할 수 있다. 알킬의 부착점은 고리의 일부가 아닌 탄소 원자이다.

"알킬" 모이어티는 탄소수 1 내지 10 일 수 있다 (그것이 본원에서 출현할 때마다, 수치 범위 예컨대 "1 내지 10" 은 주어진 범위 내의 각각의 정수를 언급한다; 예를 들어, "탄소수 1 내지 10" 은 알킬 기가 1 개의 탄소 원자, 2 개의 탄소 원자, 3 개의 탄소 원자, 10 개 이하의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않는 용어 "알킬" 을 포괄함). 알킬은 분지형 및 직선형 사슬 알킬 기를 둘다 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 알킬 기는 "C_1-C_6 알킬" 또는 유사한 명칭으로 지정될 수 있다. 오직 예로서, "C_1-C_6 알킬" 은 알킬 사슬 내에 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 탄소 원자가 존재하며, 즉, 알킬 사슬이 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸, 및 tert-부틸로부터 선택됨을 나타낸다. 전형적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3 차 부틸, 펜틸, 헥실, 알릴, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸 등을 포함하나, 그에 제한되지 않는다. 하나의 양상에서, 알킬은 C_1-C_6 알킬이다. C_{1-3} 알킬 기는 탄소수 1 내지 3 의 직선형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. C_{1-3} 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필이다. C_{1-4} 알킬 기는 탄소수 1 내지 4 의 직선형 또는 분지형 알킬 기를 의미한다. C_{1-4} 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 및 tert-부틸이다.

[0885] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "아릴" 은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 언급한다. 아릴 고리는 5, 6, 7, 8, 9 개, 또는 9 개 초과의 탄소 원자로 형성된다. 아릴 기는 치환되거나 치환되지 않는다. 하나의 양상에서, 아릴은 페닐 또는 나프탈레닐이다. 구조에 따라, 아릴 기는 모노라디칼 또는 2가 라디칼 (즉, 아릴렌 기) 일 수 있다. 하나의 양상에서, 아릴은 C_6-C_{10} 아릴이다. C_{6-14} 아릴 기는 탄소수 6 내지 14 의 아릴 기를 의미한다. C_{6-14} 아릴 기의 예는 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라실, 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐, 및 테트라히드로나프틸이다.

[0886] 용어 "아르알킬" 은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 언급한다. 적합한 아르알킬 기는 벤질, 피콜일 등을 포함하며, 이들은 모두 임의로 치환될 수 있다.

[0887] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "아실 모이어티" 는 알킬(C=O), 아릴(C=O), 또는 아르알킬(C=O) 기를 언급한다. 아실 모이어티는 카르보닐 및 탄화수소 기 사이에 개재 모이어티 (Y) 옥시, 아미노, 티오, 또는 셀레노를 가질 수 있다. 예를 들어, 아실 기는 알킬-Y-(C=O), 아릴-Y-(C=O) 또는 아르알킬-Y-

(C=O) 일 수 있다.

[0888] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "알케닐" 기는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직선형 사슬, 분지형 사슬, 및 시클릭 탄화수소 기이다. 알케닐 기는 치환될 수 있다.

[0889] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "알키닐" 기는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직선형 사슬, 분지형 사슬, 및 시클릭 탄화수소 기이다. 알키닐 기는 치환될 수 있다.

[0890] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "알콕시" 기는 산소에 연결된 알킬 기, 즉 (알킬)-O- 기를 언급하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 예는 메톡시 ($-OCH_3$) 또는 에톡시 ($-OCH_2CH_3$) 기를 포함한다.

[0891] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "알케닐옥시" 기는 산소에 연결된 알케닐 기, 즉 (알케닐)-O- 기를 언급하며, 여기서 알케닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0892] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "알키닐옥시" 기는 산소에 연결된 알키닐 기, 즉 (알키닐)-O- 기를 언급하며, 여기서 알키닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0893] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "아릴옥시" 기는 산소에 연결된 아릴 기, 즉 (아릴)-O-기를 언급하며, 여기서 아릴은 본원에 정의된 바와 같다. 예는 페녹시 ($-OC_6H_5$) 기를 포함한다.

[0894] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "알킬셀레노" 는 치환된 셀레노 기가 부착되어 있는 알킬 기, 즉 (알킬)-Se- 기를 언급하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0895] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "알케닐셀레노" 는 치환된 셀레노 기가 부착되어 있는 알케닐 기, 즉 (알케닐)-Se- 기를 언급하며, 여기서 알케닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0896] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "알키닐셀레노" 는 치환된 셀레노 기가 부착되어 있는 알키닐 기, 즉 (알키닐)-Se- 기를 언급하며, 여기서 알케닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0897] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "알킬티오" 는 가교 황 원자에 부착된 알킬 기, 즉 (알킬)-S-기를 언급하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, 알킬티오는 메틸티오 등이다.

[0898] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "알케닐티오" 는 가교 황 원자에 부착된 알케닐 기, 즉 (알케닐)-S- 기를 언급하며, 여기서 알케닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0899] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "알키닐티오" 는 가교 황 원자에 부착된 알키닐 기, 즉 (알키닐)-S- 기를 언급하며, 여기서 알케닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0900] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "알킬아미노" 는 하나 이상의 알킬 기로 치환된 아미노 기, 즉 -NH(알킬) 또는 $-N(\text{알킬})_2$ 를 언급하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.

[0901] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "알케닐아미노" 는 하나 이상의 알케닐 기로 치환된 아미노 기, 즉 - NH(알케닐) 또는 $-N(\text{알케닐})_2$ 를 언급하며, 여기서 알케닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0902] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "알키닐아미노" 는 하나 이상의 알키닐 기로 치환된 아미노 기, 즉 - NH(알키닐) 또는 $-N(\text{알키닐})_2$ 를 언급하며, 여기서 알키닐은 본원에 정의된 바와 같다.

[0903] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "할로겐" 은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함하는 것으로 의도된다.

[0904] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "형광 기" 는, 선택된 파장을 갖는 빛으로 여기되었을 때, 상이한 파장의 빛을 방사하는 분자를 언급한다. 형광 기는 인돌 기, 플루오레세인, 테트라메틸로다민, 텍사스 레드 (Texas Red), BODIPY, 5-[(2-아미노에틸)아미노]나프탈렌-1-술폰산 (EDANS), 쿠마린 및 루시퍼 옐로우 (Lucifer yellow) 를 포함하나 그에 제한되지 않는다.

[0905] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "암모늄 이온" 은 양전하로 하전된 화학식 NH_4^+ 의 다원자 양이온이다.

[0906] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "알킬암모늄 이온" 은 하나 이상의 그것의 수소 원자가 알킬 기로 대체된 암모늄 이온을 언급하며, 여기서 알킬은 본원에서 정의된 바와 같다. 예는 트리에틸암모늄 이온, *N,N*-디이소프로필에틸암모늄 이온을 포함한다.

[0907] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, "이미늄 이온" 은 일반적 구조 $(R^x)_2C=N(R^x)_2^+$ 를 갖는다.

R^x 기는 본원에서 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 기를 언급한다. "헤테로방향족 이미늄 이온" 은 질소 및 그것의 부착된 R^x 기가 헤테로방향족 고리를 형성하는 이미늄 이온을 언급한다. "헤테로시클릭 이미늄 이온" 은 질소 및 그것의 부착된 R^x 기가 헤테로시클릭 고리를 형성하는 이미늄 이온을 언급한다.

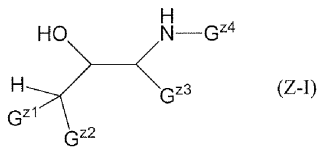
[0908] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "아미노" 또는 "아민" 은 명세서에서 구체적으로 다르게 언급되지 않으면 $-N(R^h)_2$ 라디칼 기를 언급하며, 여기서 각각의 R^h 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다. $-N(R^h)_2$ 기가 수소 이외의 2 개의 R^h 를 가질 때, 그들은 질소 원자와 조합되어 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, $-N(R^h)_2$ 는 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포하하나 그에 제한되지 않는다. 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬 중 임의의 하나 이상은 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 히드록시, 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 트리메틸실릴, $-OR^i$, $-SR^i$, $-OC(O)R^i$, $-N(R^i)_2$, $-C(O)R^i$, $-C(O)OR^i$, $-OC(O)N(R^i)_2$, $-C(O)N(R^i)_2$, $-N(R^i)C(O)OR$, $-N(R^i)C(O)R^i$, $-N(R^i)C(O)N(R^i)_2$, $N(R^i)C(NR^i)N(R^i)_2$, $-N(R^i)S(O)_tR^i$ (식 중, t 는 1 또는 2 임), $-S(O)$, 또는 $-S(O)_tN(R^i)_2$ (식 중, t 는 1 또는 2 임) (여기서, 각각의 R^i 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임) 인 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다.

[0909] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 본원에서 사용되는 "카르바메이트" 는 화학식 $-C(O)OR$ (식 중, R 은 알킬, 플루오로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임) 을 갖는 아미노 기에 부착된 모이터티를 언급한다. 예는 Boc (*tert*-부틸-OC(O)-), CBz (벤질-OC(O)-), Teoc ($Me_3SiCH_2CH_2OC(O)$-), 알록 (알릴-OC(O)-), 또는 Fmoc (9-플루오레닐메틸-OC(O)-) 기를 포함하나 그에 제한되지 않는다.

[0910] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 본원에서 사용되는 "치환된 실릴" 은 화학식 R^x_3Si- 를 갖는 모이어티를 언급한다. 예는 TBDMS (tert-부틸디메틸실릴), TBDPS (tert-부틸디페닐실릴) 또는 TMS (트리메틸실릴) 을 포함하나 그에 제한되지 않는다.

[0911] 이 "키랄 시약의 추가의 구현예" 섹션에서 사용되는, 용어 "티올" 은 -SH 기를 언급하고, 치환된 티올 기, 즉 $-SR^J$ 기 (식 중, R^J 는 각각 독립적으로 본원에서 정의된 바와 같은 치환 또는 미치환 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 아르알킬, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클릴알킬 기임) 를 포함한다.

[0912] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 시약 또는 그의 염을 제공한다. 일부 구현예에서, 키랄 시약은 하기 화학식 (Z-I) 을 갖는다:

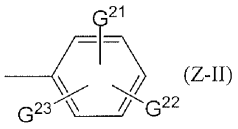
[0913] 

(Z-I)

[0914] 식 중, G^{z1} 및 G^{z2} 는 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 (-CN), 화학식 (Z-II) 또는 (Z-III) 의 기이거나, 또는 G^{z1} 및 G^{z2} 는 둘다 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성한다. 일부 구현예에서, 용

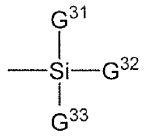
어 "키랄 시약" 은 입체제어되는 인 원자-개질된 뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체를 생성하는데 사용되는 화학적 조성물이다. 키랄 시약은 뉴클레오시드와 반응하여 키랄 중간체를 형성한다.

[0915] 일부 구현예에서, 화학식 (Z-II) 의 기는 하기 화학식을 갖는다:

[0916] 
(Z-II)

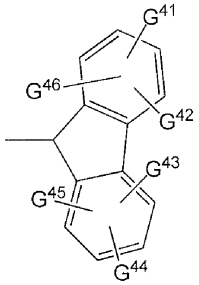
[0917] 식 중, G^{21} 내지 G^{23} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, G^{21} 내지 G^{23} 의 예는 수소 원자이다.

[0918] 일부 구현예에서, 화학식 (Z-III) 의 기는 하기 화학식을 갖는다:

[0919] 
(Z-III)

[0920] 식 중, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기, C_{6-14} 아릴 기, C_{1-4} 알콕시 기, C_{7-14} 아르알킬 기, C_{1-4} 알킬 C_{6-14} 아릴 기, C_{1-4} 알콕시 C_{6-14} 아릴 기, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-4} 알킬 기이다. C_{1-4} 알킬 C_{6-14} 아릴 기의 예는 메틸페닐 기, 및 에틸페닐 기이다. C_{1-4} 알콕시 C_{6-14} 아릴 기의 예는 메톡시페닐 기 및 에톡시페닐 기이다. C_{6-14} 아릴 C_{1-4} 알킬 기의 예는 벤질 기 및 페닐에틸 기이다. 일부 구현예에서, G^{31} 내지 G^{33} 의 예는 독립적으로 메틸 기 및 페닐 기이다.

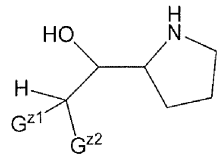
[0921] 일부 구현예에서, 화학식 (Z-IV) 의 기는 하기 화학식을 갖는다:

[0922] 
(Z-IV)

[0923] 식 중, G^{41} 내지 G^{46} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, G^{41} 내지 G^{46} 의 예는 수소 원자이다.

[0924] G^{z3} 및 G^{z4} 은 독립적으로 수소 원자, C_{1-3} 알킬 기, C_{6-14} 아릴 기이거나, 또는 G^{z3} 및 G^{z4} 는 둘다 함께 탄소수 3 내지 16 의 헤테로원자-함유 고리를 형성한다. 일부 구현예에서, G^{3} 및 G^{4} 의 예는 화학식 (I) 내의 NH 모이어티와 함께 탄소수 3 내지 16 의 헤테로원자-함유 고리를 형성하는 것이다.

[0925] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 하기 화학식 (Z-I') 을 갖는다.

[0926] 
(Z-I')

[0927] 화학식 (Z-I') 에서, G^{z1} 및 G^{z2} 는 상기와 동일하고, G^{z1} 및 G^{z2} 는 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원

자, 시아노 기, 화학식 (Z-II) 또는 (Z-III) 의 기이거나, 또는 G^{z1} 및 G^{z2} 는 둘다 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성한다.

[0928] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, 각각의 G^{z1} 및 G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, 여기서 G^{21} 내지 G^{23} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다.

[0929] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, 각각의 G^{z1} 및 G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, 각각의 G^{21} 내지 G^{23} 은 수소 원자이다.

[0930] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, G^{21} 내지 G^{23} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다.

[0931] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, 각각의 G^{21} 및 G^{22} 는 수소 원자이고, G^{23} 은 니트로 기 ($-NO_2$) 이다.

[0932] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기, C_{6-14} 아릴 기, C_{7-14} 아르알킬 기, C_{1-4} 알킬 C_{6-14} 아릴 기, C_{1-4} 알콕시 C_{6-14} 아릴 기, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-4} 알킬 기이다.

[0933] 일부 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기 또는 C_6 아릴 기 (페닐 기) 이다. C_{1-4} 알킬 기의 예는 메틸 기, 에틸 기, *n*-프로필 기, *iso*-프로필 기, *n*-부틸 기 및 *tert*-부틸 기이다.

[0934] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-2} 알킬 기 (메틸 기 또는 에틸 기) 또는 C_6 아릴 기 (페닐 기) 이다.

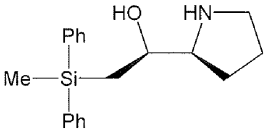
[0935] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기이다.

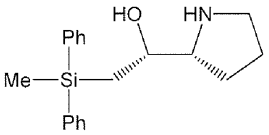
[0936] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, G^{31} 및 G^{33} 은 C_6 아릴 기 (페닐 기) 이고, G^{32} 는 C_{1-2} 알킬 기이다.

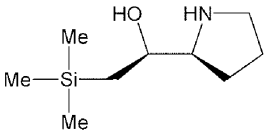
[0937] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 및 G^{z2} 는 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성하고, G^{41} 내지 G^{46} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다.

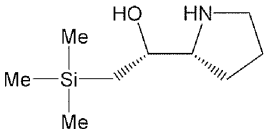
[0938] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I') 을 갖고, G^{z1} 및 G^{z2} 는 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성하고, 각각의 G^{41} 내지 G^{46} 은 수소 원자이다.

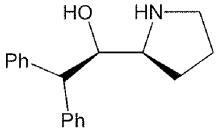
[0939] 특정 구현예에서, 키랄 시약은 하기 화학식 3a, 3b, 5a, Z-5b, 7a, 7b, 9a, 9b, 11a 및 11b 중 하나로부터 선택된다:

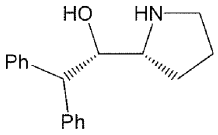

(3a)

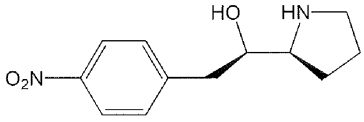

(3b)

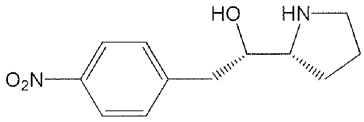

(5a)

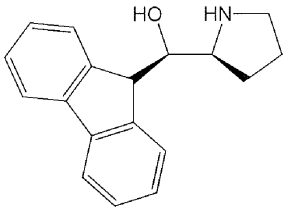

(Z-5b)

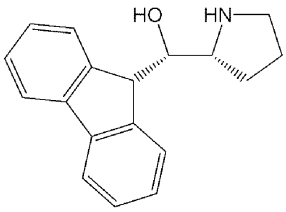

(7a)


(7b)


(9a)


(9b)


(11a)


(11b)

[0940] .

[0941] 즉, 일부 구현예에서, 키랄 시약은 하기로부터 선택된다:

[0942] (S)-2-(메틸디페닐실릴)-1-((S)-1-피롤리딘-2-일)에탄올 **(3a)**,

[0943] (R)-2-(메틸디페닐실릴)-1-((R)-1-피롤리딘-2-일)에탄올 **(3b)**,

[0944] (S)-2-(트리메틸실릴)-1-((S)-1-피롤리딘-2-일)에탄올 **(5a)**,

[0945] (R)-2-(트리메틸실릴)-1-((R)-1-피롤리딘-2-일)에탄올 **(Z-5b)**,

[0946] (R)-2,2-디페닐-1-((S)-피롤리딘-2-일)에탄올 **(7a)**,

[0947] (S)-2,2-디페닐-1-((R)-피롤리딘-2-일)에탄올 **(7b)**,

[0948] (R)-2-(4-니트로페닐)-1-((S)-피롤리딘-2-일)에탄올 **(9a)**,

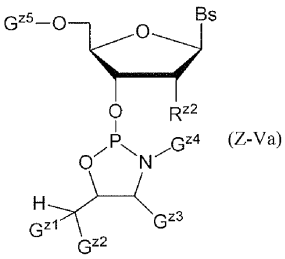
[0949] (S)-2-(4-니트로페닐)-1-((R)-피롤리딘-2-일)에탄올 **(9b)**,

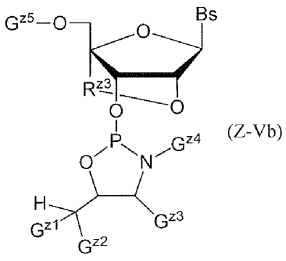
[0950] (R)-(9*H*-플루오로렌-9-일)((S)-피롤리딘-2-일)메탄올 **(11a)**, 또는

[0951] (S)-(9*H*-플루오로렌-9-일)((R)-피롤리딘-2-일)메탄올 **(11b)**.

[0952] 키랄 시약은 비대칭 보조기인 핵산 또는 개질된 핵산과 반응한다. 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체의 제조의 중간체인, 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체는 핵산 또는 개질된 핵산과 반응하는 키랄 시약에 의해 수득된다.

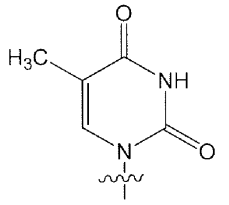
[0953] 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-Va) 또는 (Z-Vb) 로 표시되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 제공한다. 화학식 (Z-Va) 및 (Z-Vb) 의 화합물은 올리고뉴클레오티드 유도체의 합성에 사용되는 단량체로서 알려져 있다. 이들 화합물은 또한 옥사자포스폴리딘 단량체로서 알려져 있다. 화학식 (Z-Vb) 로 표시되는 화합물의 당 모이어티는 BNA 및 LNA (R^{z3} 이 메틸렌 기일 때) 로서 알려져 있다.

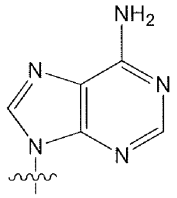

(Z-Va)

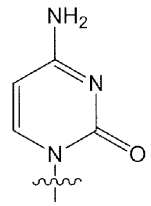

(Z-Vb)

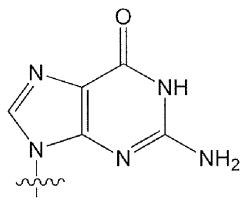
[0954]

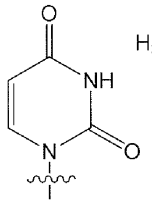
[0955] 화학식 (Z-Va) 및 (Z-Va) 에서, G^{z1} 내지 G^{z4} 는 상기와 동일하고, G^{z5} 는 히드록실 기의 보호기이고, Bs 는 하기 화학식 (Z-VI) 내지 (Z-XI) 또는 그의 유도체로 표시되는 기로부터 선택되는 기이다.

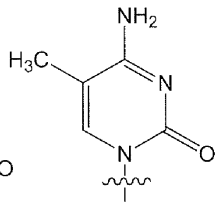

(Z-VI)


(Z-VII)


(Z-VIII)


(Z-IX)


(Z-X)


(Z-XI)

[0956]

[0957] Bs 의 예는 아데닌, 티민, 시토신, 구아닌, 우라실, 5-메틸시토신 또는 그의 유도체이고;

[0958] R^{z2} 는 독립적으로 수소, -OH, -SH, $-NR^dR^d$, $-N_3$, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬-Y^1-, 알케닐-Y^1-, 알키닐-Y^1-, 아릴-Y^1-, 헤테로아릴-Y^1-, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 차단 모이어티이고;

[0959] Y^1 은 O, NR^d, S, 또는 Se 이고;

[0960] R^d 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 치환된 실릴, 카르바메이트, $-P(O)(R^e)_2$, 또는 $-HP(O)(R^e)$ 이고;

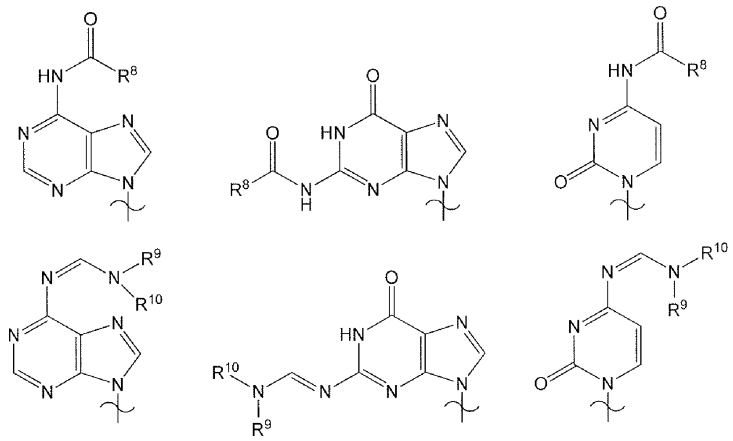
[0961] R^e 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 알킬-Y^2-, 알케닐- Y^2-, 알키닐-Y^2-, 아릴-Y^2-, 또는 헤테로아릴-Y^2-, 또는 양이온 Na^+, Li^+, 또는 K^+, 또는 $-O^-$ 이고;

[0962] Y^2 는 O, NR^d, 또는 S 이고;

[0963] R^{z3} 은 $-CH_2$-, $-(CH_2)_2$-, $-CH_2NH$-, 또는 $-CH_2N(CH_3)$- 로 표시되는 기이다.

[0964] G^{z5} 의 예는 트리틸, 4-모노메톡시트리틸, 4,4'-디메톡시트리틸, 4,4',4''-트리메톡시트리틸, 9-페닐크산틴-9-일 (Pixyl) 및 9-(*p*-메톡시페닐)크산틴-9-일 (MOX) 이다.

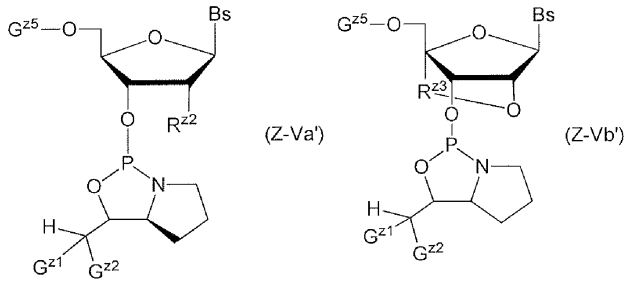
[0965] 일부 구현예에서, Bs 는 아데닌, 티민, 시토신, 구아닌, 또는 그의 유도체이다. 일부 구현예에서, Bs 는 핵염기 또는 개질된 핵염기이다. 예시적 유도체는, 예를 들어, JP 2005-89441 A 에 개시된 것들이고, 하기와 같이 표시된다:



[0966]

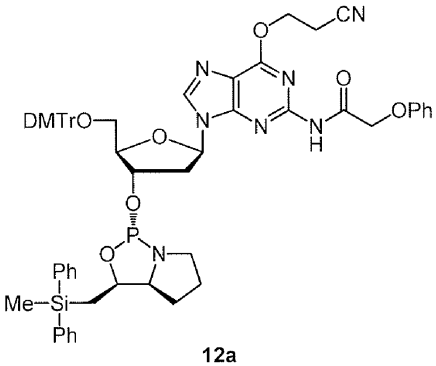
[0967] 상기 화학식에서, 각각의 R^8 내지 R^{10} 은 독립적으로 C_{1-10} 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아르알킬, 또는 C_6-C_{10} 아릴옥시알킬이다. 일부 구현예에서, R^8 은 메틸, 이소프로필, 페닐, 벤질, 및 페녹시메틸이다. 일부 구현예에서, R^9 및 R^{10} 은 C_{1-4} 알킬 기이다.

[0968] 일부 구현예에서, 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체는 하기 화학식 (Z-Va') 또는 (Z-Vb') 로 표시된다:

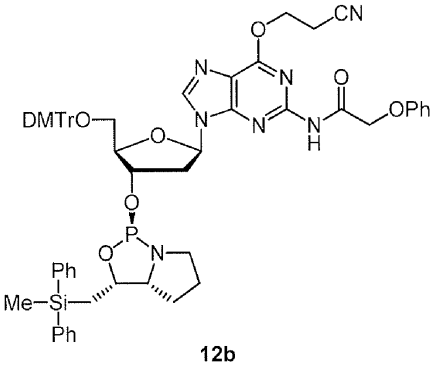


[0969]

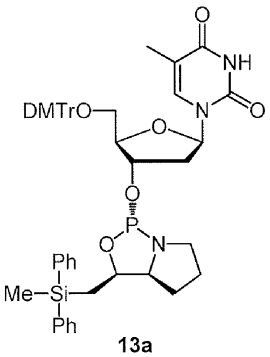
[0970] 화학식 (Z-Va') 및 (Z-Vb') 에서, 각각의 G^{z1}, G^{z2}, G^{z5}, Bs, R^{z2} 및 R^{z3} 는 상기와 동일하다. 특정 구현예에서, 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체는 입체제어되는 인 원자-개질된 뉴클레오티드 및 올리고뉴클레오티드를 생성하는데 사용되는 키랄 단량체이다. 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체의 예는 하기 화학식으로 표시된다: **12a, 12b, 13a, 13b, 14a, 14b, 15a, 15b, 16a, 16b, 17a, 17b, 18a, 18b, 19a, 19b, 20a, 20b, 21a, 21b, 22a, 22b, 23a, 23b, 24a, 24b, 25a, 25b, 26a, 26b, 27a, 27b, 28a, 28b, 29a, 29b, 30a, 30b, 31a, 31b, 32a, 32b, 33a, 33b, 34a, 34b** 및 **35a**.



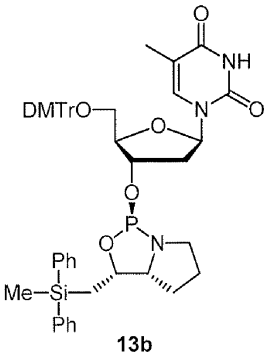
12a



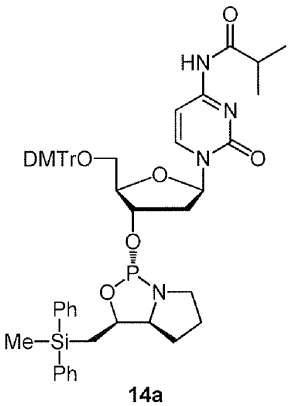
12b



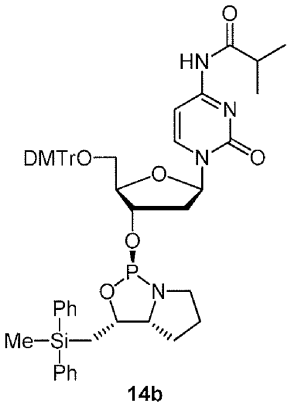
13a



13b

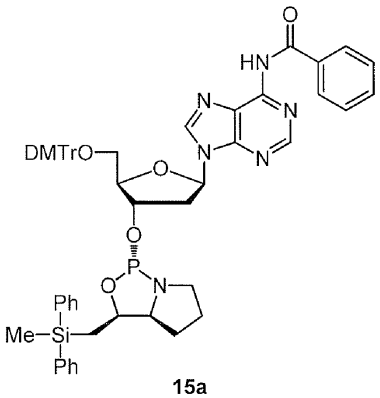


14a

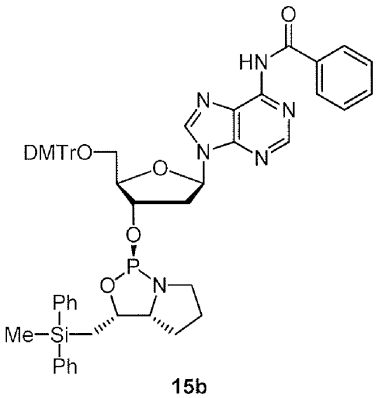


14b

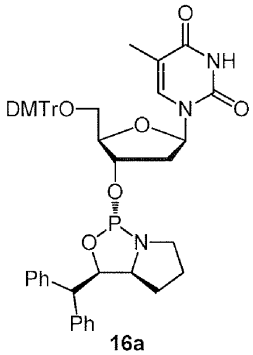
[0971]



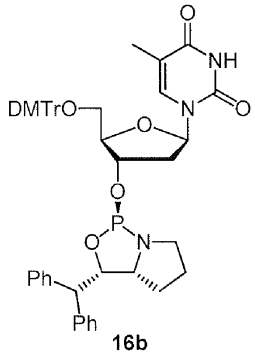
15a



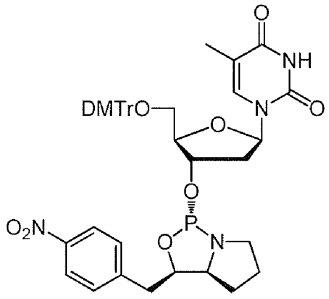
15b



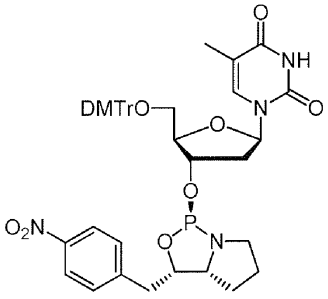
16a



16b

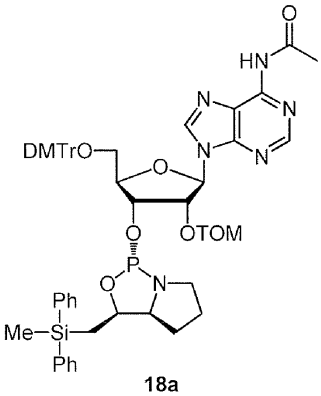


17a

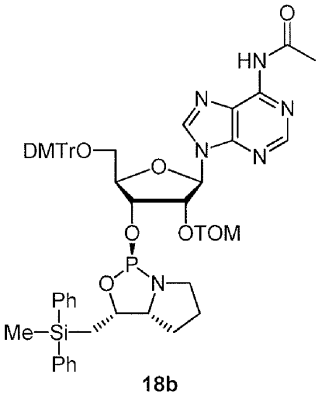


17b

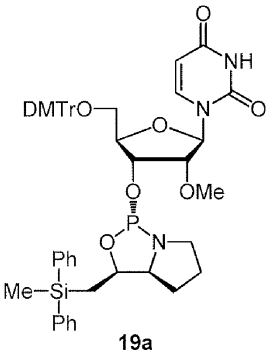
[0972]



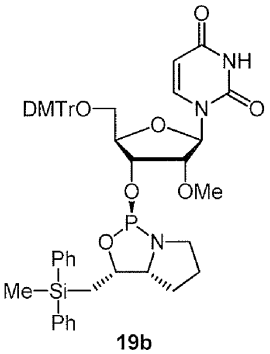
18a



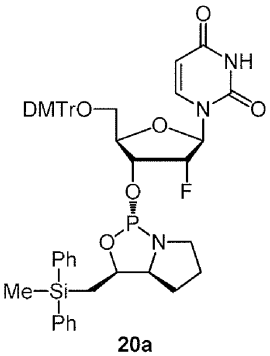
18b



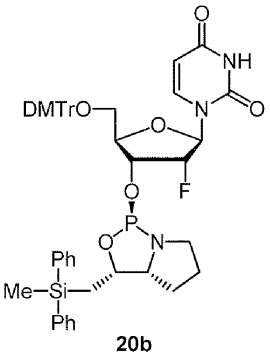
19a



19b

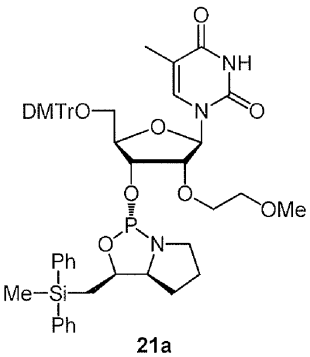


20a

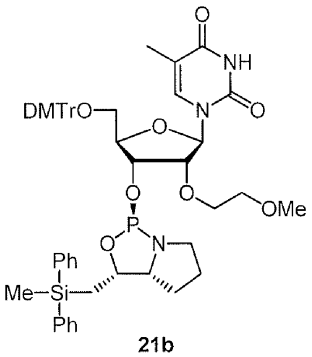


20b

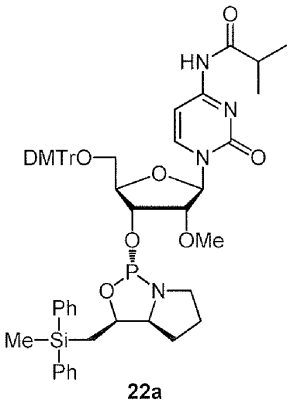
[0973]



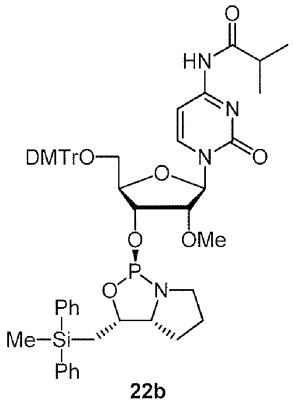
21a



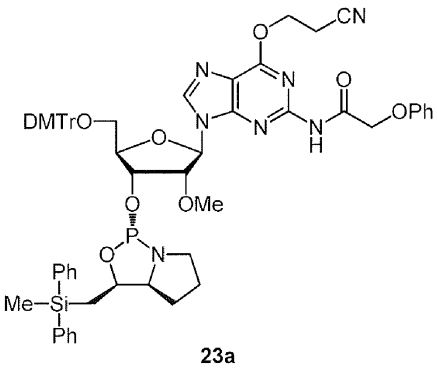
21b



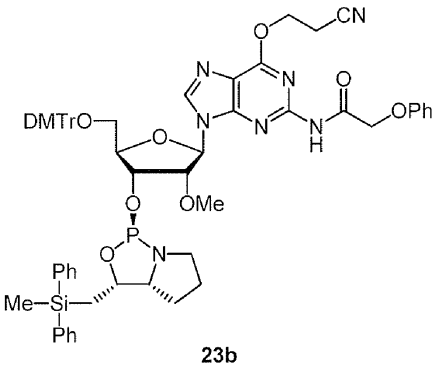
22a



22b

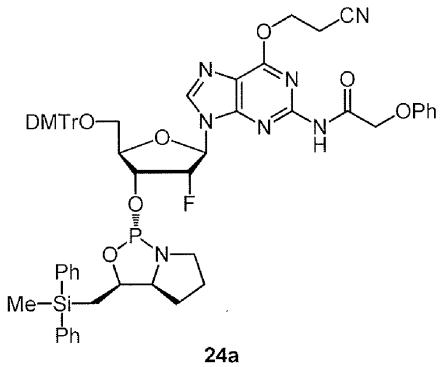


23a

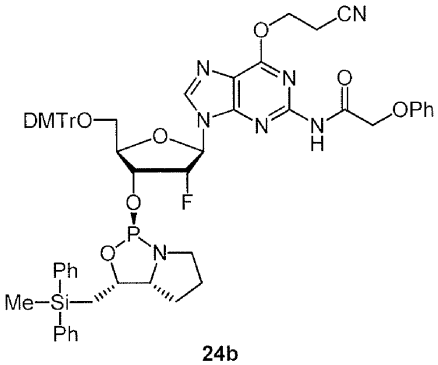


23b

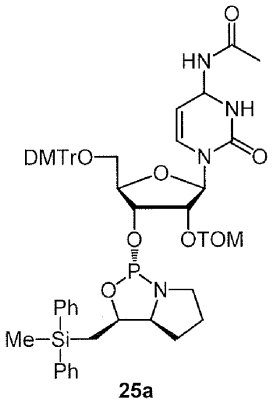
[0974]



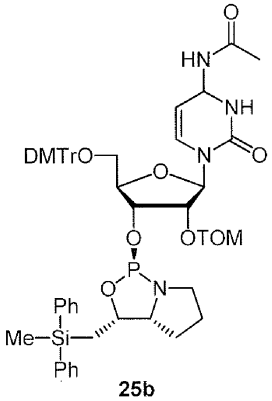
24a



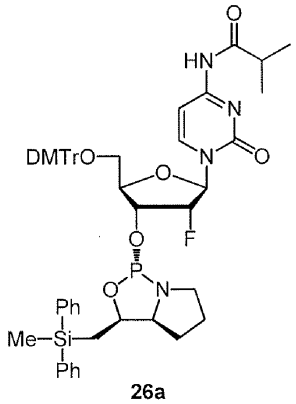
24b



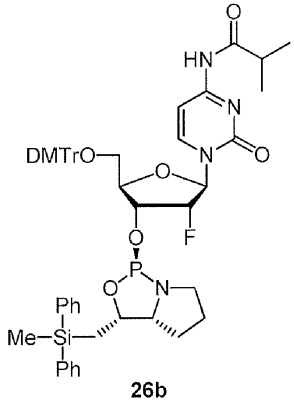
25a



25b

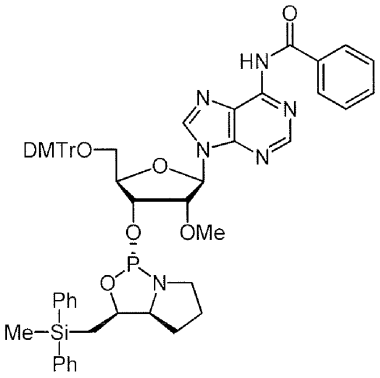


26a

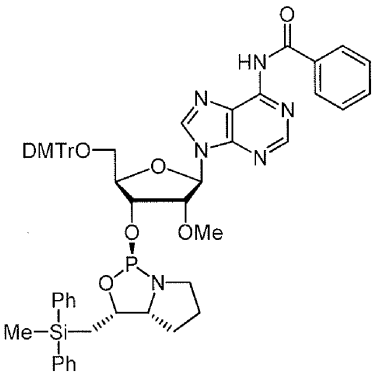


26b

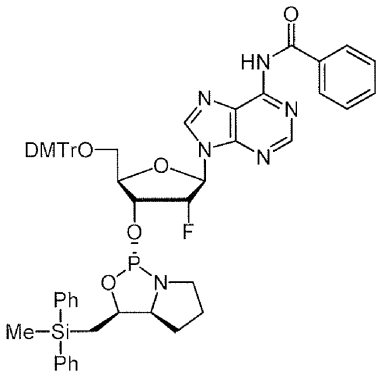
[0975]



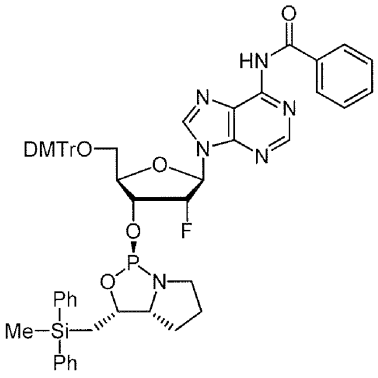
27a



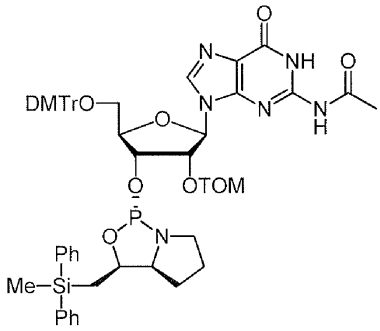
27b



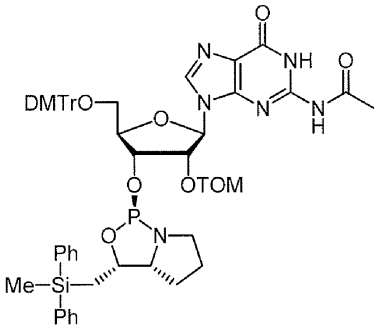
28a



28b

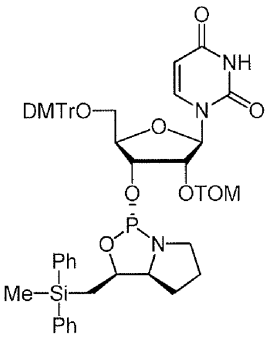


29a

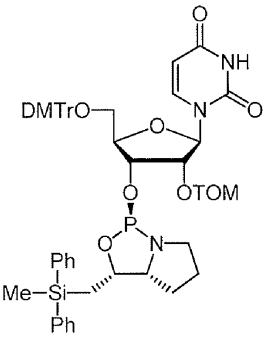


29b

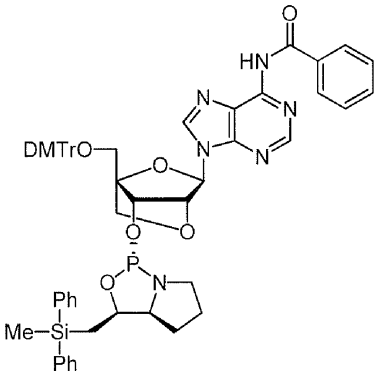
[0976]



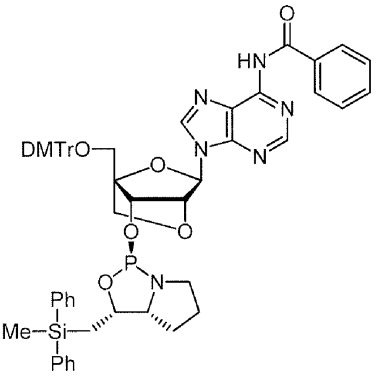
30a



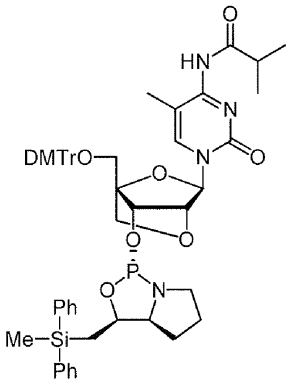
30b



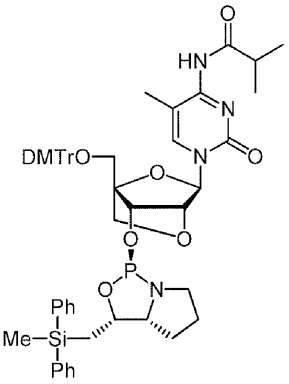
31a



31b

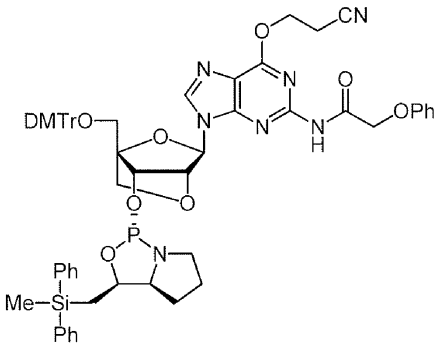


32a

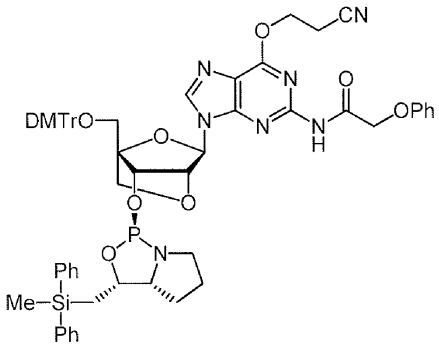


32b

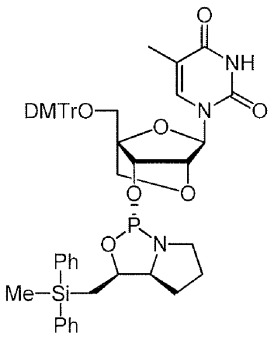
[0977]



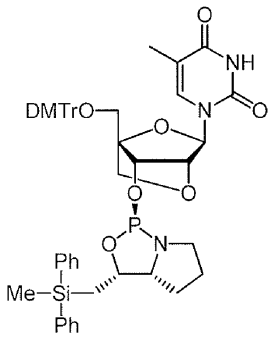
33a



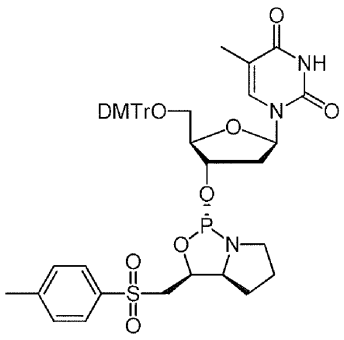
33b



34a

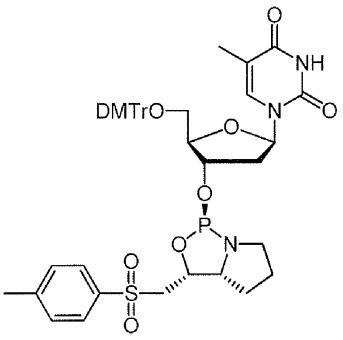


34b



35a

, 및



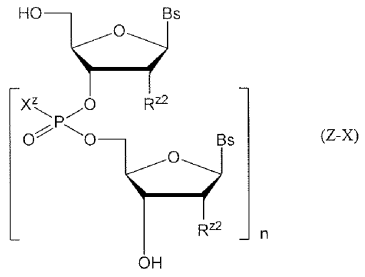
35a

[0978]

[0979] DMTr 은 4,4'-디메톡시트리틸 기를 나타내고, TOM 은 트리이소프로필실록시메틸 기를 나타낸다.

[0980] 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 사용하는 예는, 예를 들어, JP 2005-89441 A 에 개시되어 있다. 축합 및 탈보호 단계를 반복함으로써, 본 발명의 방법은 본원에 개시된 바와 같이 올리고뉴클레오티드 사슬의 연장을 촉진한다.

[0981] 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 화학식 (Z-X) 로 표시된다:



(Z-X)

[0982]

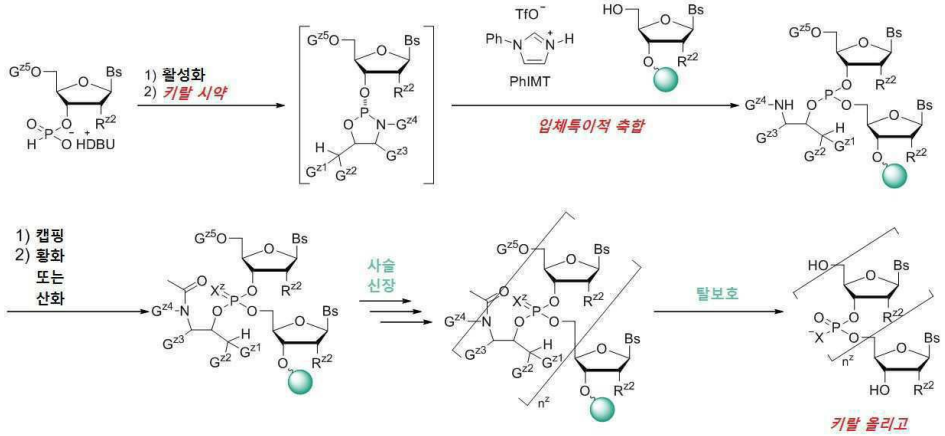
[0983] 화학식 (Z-X) 에서, X^z 는 설파이드 (=S), C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 알킬티오, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아르알킬, 또는 C_6-C_{10} 아릴옥시알킬을 나타낸다. 일부 구현예에서, X^z 는 설파이드 (=S) 를 나타낸다. n^z 는 1 내지 150, 1 내지 100, 1 내지 50, 또는 1 내지 30 을 나타내는 정수이다. 일부 구현예에서, n^z 는 바람직하

게는 2 내지 100, 바람직하게는 10 내지 100, 바람직하게는 10 내지 50, 더욱 바람직하게는 15 내지 30 이다.

[0984] 일부 구현예에서, 본 발명은 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체의 합성 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 제 1 단계는 아키랄 *H*-포스포네이트 모이어티를 포함하는 분자, 제 1 활성화 시약 및 키랄 시약 또는 그의 염을 반응시켜 단량체를 형성하는 단계이다. 일부 구현예에서, 키랄 시약은 화학식 (Z-I) 또는 (Z-I') 을 갖고, 단량체는 화학식 (Z-Va), (Z-Vb), (Z-Va'), 또는 (Z-Vb') 로 표시될 수 있다. 단량체는 제 2 활성화 시약 및 뉴클레오시드와 반응하여 축합된 중간체를 형성한다. 다음 단계는 축합된 중간체를 키랄 X-포스포네이트 모이어티를 포함하는 핵산으로 전환시키는 단계이다. 일부 구현예에서, 방법은 WO 2010/064146 에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, 단계는 WO 2010/064146 의 경로 A 및 경로 B 에 기재된 바와 같다.

[0985] 일부 구현예에서, 본 발명은 아래 반응식 Z-1 에 나타낸 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 합성 방법을 제공한다.

반응식 Z-1



[0986]

[0987] *활성화*

[0988] *아키랄 H*-포스포네이트 모이어티는 제 1 활성화 시약으로 처리되어 제 1 중간체를 형성한다. 하나의 구현예에서, 제 1 활성화 시약은 축합 단계 동안 반응 혼합물에 첨가된다. 제 1 활성화 시약의 사용은 반응 조건 예컨대 반응에 사용되는 용매에 의존적이다. 제 1 활성화 시약의 예는 포스겐, 트리클로로메틸 클로로포르메이트, 비스(트리클로로메틸)카르보네이트 (BTC), 옥살릴 클로리드, Ph_3PCl_2, $(PhO)_3PCl_2$, *N,N'*-비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로리드 (BopCl), 1,3-디메틸-2-(3-니트로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-피롤리딘-1-일-1,3,2-디아자포스폴리디늄 헥사플루오로포스페이트 (MNTP), 또는 3-니트로-1,2,4-트리아졸-1-일-트리스(피롤리딘-1-일)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyNTP) 이다.

[0989] 아키랄 *H*-포스포네이트 모이어티의 예는 상기 반응식에 제시된 화합물이다. DBU 는 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔이다. H^+DBU 는, 예를 들어, 암모늄 이온, 알킬암모늄 이온, 헤테로방향족 이미늄 이온, 또는 헤테로시클릭 이미늄 이온이며, 이들 중 임의의 것은 일차, 2 차, 3 차 또는 4 차, 또는 1 가 금속 이온이다.

[0990] *키랄 시약과의 반응*

[0991] 제 1 활성화 단계 후에, 활성화된 아키랄 *H*-포스포네이트 모이어티는 화학식 (Z-I) 또는 (Z-I') 로 표시되는 키랄 시약과 반응하여, 화학식 (Z-Va), (Z-Vb), (Z-Va'), 또는 (Z-Vb') 의 키랄 중간체를 형성한다.

[0992] *입체특이적 축합 단계*

[0993] 화학식 Z-Va ((Z-Vb), (Z-Va'), 또는 (Z-Vb')) 의 키랄 중간체는 제 2 활성화 시약 및 뉴클레오시드로 처리되어 축합된 중간체를 형성한다. 뉴클레오시드는 고체 지지체 상에 있을 수 있다. 제 2 활성화 시약의 예는 4,5-디시아노이미다졸 (DCI), 4,5-디클로로이미다졸, 1-페닐이미다졸륨 트리플레이트 (PhIMT), 벤즈이미다졸륨 트리플레이트 (BIT), 벤즈트리아졸, 3-니트로-1,2,4-트리아졸 (NT), 테트라졸, 5-에틸티오테트라졸 (ETT), 5-벤질티오테트라졸 (BTT), 5-(4-니트로페닐)테트라졸, *N*-시아노메틸피롤리디늄 트리플레이트 (CMPT), *N*-시아노메틸피페리디늄 트리플레이트, *N*-시아노메틸디메틸암모늄 트리플레이트이다. 화학식 Z-Va ((Z-Vb), (Z-Va'), 또

는 (Z-Vb')) 의 키랄 중간체는 단량체로서 단리될 수 있다. 통상적으로, Z-Va ((Z-Vb), (Z-Va'), 또는 (Z-Vb')) 의 키랄 중간체는 단리되지 않고, 뉴클레오시드 또는 개질된 뉴클레오시드를 함유하는 동일한 포트에서 반응에 적용되어 키랄 포스파이트 화합물, 축합된 중간체를 제공한다. 다른 구현예에서, 방법이 고체 상 합성을 통해 수행될 때, 화합물을 포함하는 고체 지지체는 부산물, 불순물, 및/또는 시약으로부터 여과된다.

[0994] *캡핑 단계*

[0995] 최종 핵산이 이량체보다 더 큰 경우에, 미반응 -OH 모이어티는 차단 기로 캡핑되고, 화합물 내의 키랄 보조기는 또한 차단 기로 캡핑되어 캡핑된 축합된 중간체를 형성할 수 있다. 최종 핵산은 이량체이고, 그때 캡핑 단계는 필수적이지 않다.

[0996] *개질 단계*

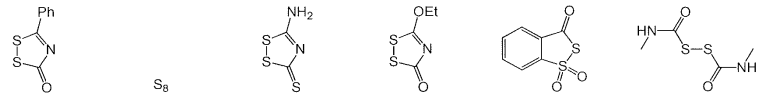
[0997] 화합물은 친전자체와의 반응으로 개질된다. 캡핑된 축합된 중간체에 개질 단계가 실행될 수 있다. 일부 구현예에서, 개질 단계는 황 친전자체, 셀레늄 친전자체 또는 보론화제를 사용하여 수행된다. 개질 단계의 예는 산화 및 황화 단계이다.

[0998] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 황 친전자체는 하기 화학식 중 하나를 갖는 화합물이다:

[0999] S_8 (화학식 Z-B), Z^{z1}-S-S-Z^{z2}, 또는 Z^{z1}-S-V^z-Z^{z2};

[1000] 식 중, Z^{z1} 및 Z^{z2} 는 독립적으로 알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아실, 아미드, 이미드, 또는 티오카르보닐이거나, 또는 Z^{z1} 및 Z^{z2} 는 함께 3 내지 8 원 지환식 또는 헤테로시클릭 고리 (이는 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)를 형성하고; V^z 는 SO_2, O, 또는 NR^f 이고; R^f 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 아릴이다.

[1001] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 황 친전자체는 하기 화학식 Z-A, Z-B, Z-C, Z-D, Z-E, 또는 Z-F 의 화합물이다:

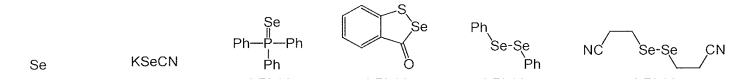
[1002] 
화학식 Z-A 화학식 Z-B 화학식 Z-C 화학식 Z-D 화학식 Z-E 화학식 Z-F

[1003] 일부 구현예에서, 셀레늄 친전자체는 하기 화학식 중 하나를 갖는 화합물이다:

[1004] Se (화학식 Z-G), Z^{z3}-Se-Se-Z^{z4}, 또는 Z^{z3}-Se-V^z-Z^{z4};

[1005] 식 중, Z^{z3} 및 Z^{z4} 는 독립적으로 알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아실, 아미드, 이미드, 또는 티오카르보닐이거나, 또는 Z^{z3} 및 Z^{z4} 는 함께 3 내지 8 원 지환식 또는 헤테로시클릭 고리 (이는 치환되거나 치환되지 않을 수 있음)를 형성하고; V^z 는 SO_2, S, O, 또는 NR^f 이고; R^f 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 아릴이다.

[1006] 일부 구현예에서, 셀레늄 친전자체는 하기 화학식 Z-G, Z-H, Z-I, Z-J, Z-K, 또는 Z-L 의 화합물이다.

[1007] 
화학식 Z-G 화학식 Z-H 화학식 Z-I 화학식 Z-J 화학식 Z-K 화학식 Z-L

[1008] *일부 구현예에서, 보론화제는 보란-N,N-*디이소프로필에틸아민 (BH_3 DIPEA), 보란-피리딘 (BH_3 Py), 보란-2-클로로피리딘 (BH_3 CPy), 보란-아닐린 (BH_3 An), 보란-테트라히드로피이란 (BH_3 THF), 또는 보란-디메틸설파이드 (BH_3 Me_2S) 이다.

[1009] 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 개질 단계는 산화 단계이다. 본 발명의 방법의 일부 구현예에서, 개질 단계는 본 출원에서 위에 기재된 바와 유사한 조건을 사용하는 산화 단계이다. 일부 구현예에서, 산화 단계

는, 예를 들어, JP 2010-265304 A 및 WO2010/064146 에 개시된 바와 같다.

[1010] *사슬 신장 사이클 및 탈보호 단계*

[1011] 캡핑된 축합된 중간체는 성장하는 핵산 사슬의 5'-말단에서 차단 기가 제거되어 탈차단되어 화합물을 제공한다. 화합물은 임의로 사슬 신장 사이클에 재입장하여 축합된 중간체, 캡핑된 축합된 중간체, 개질된 캡핑된 축합된 중간체, 및 5'-탈보호된 개질된 캡핑된 중간체를 형성한다. 하나 이상의 회의 사슬 신장 사이클 후에, 5'-탈보호된 개질된 캡핑된 중간체는 키랄 보조기 리간드 및 기타 보호기, 예를 들어, 핵염기, 개질된 핵염기, 당 및 개질된 당 보호기의 제거에 의해 추가로 탈차단되어, 핵산을 제공한다. 다른 구현예에서, 5'-OH 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 본원에 기재된 바와 같은 이전 사슬 신장 사이클로부터의 중간체이다. 또 다른 구현예에서, 5'-OH 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 또다른 알려진 핵산 합성 방법으로부터 수득된 중간체이다. 고체 지지체가 사용되는 구현예에서, 인-원자 개질된 핵산은 그 후 고체 지지체로부터 절단된다. 특정 구현예에서, 핵산은 정제 목적을 위해 고체 지지체에 부착된 상태로 남겨지고, 그 후 정제 후에 고체 지지체로부터 절단된다.

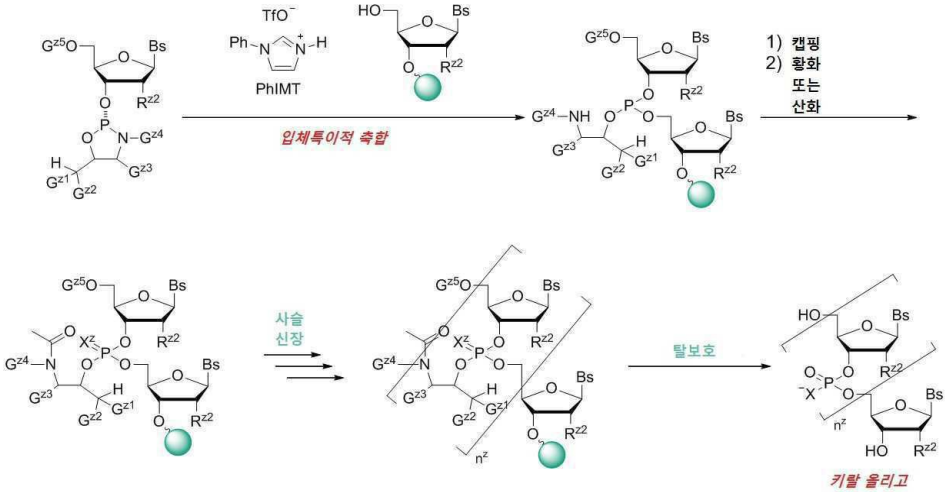
[1012] 또다른 구현예에서, 5'-OH 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 또다른 알려진 핵산 합성 방법으로부터 수득된 중간체이다. 또다른 구현예에서, 5'-OH 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 본 출원에 기재된 또다른 알려진 핵산 합성 방법으로부터 수득된 중간체이다. 또다른 구현예에서, 5'-OH 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 반응식 I 에 나타낸 하나 이상의 사이클을 포함하는 또다른 알려진 핵산 합성 방법으로부터 수득된 중간체이다. 또다른 구현예에서, 5'-OH 모이어티를 포함하는 뉴클레오시드는 반응식 I-b, I-c 또는 I-d 에 나타낸 하나 이상의 사이클을 포함하는 또다른 알려진 핵산 합성 방법으로부터 수득된 중간체이다.

[1013] 일부 구현예에서, 본 발명은 출발 재료로서 안정적이고 상업적으로 입수가능한 재료를 사용하는 올리고뉴클레오티드 합성 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 아키랄 출발 재료를 사용하여 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체를 생성하는 올리고뉴클레오티드 합성 방법을 제공한다.

[1014] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 탈보호 단계 하에 붕괴를 야기하지 않는다. 나아가 본 발명의 방법은 특별한 캡핑제를 요구하지 않고 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체를 생성한다.

[1015] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 단량체를 사용하는 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체 합성 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 제 1 단계는 화학식 (Z-Va), (Z-Vb), (Z-Va'), 또는 (Z-Vb') 로 표시되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 제 2 활성화 시약 및 뉴클레오시드와 반응시켜 축합된 중간체를 형성하는 것이다. 제 2 단계는 축합된 중간체를 키랄 X-포스포네이트 모이어티를 포함하는 핵산으로 전환시키는 것이다. 예시적 방법이 아래 반응식 Z-2 에 나타나 있다.

반응식 Z-2

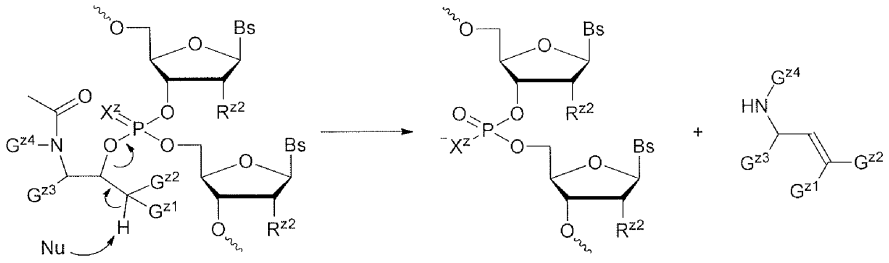


[1016]

[1017] 반응식 Z-2 의 세부 조건은 반응식 Z-1 과 유사하다. 화학식 Z-Va (Z-Vb), 특히 화학식 Z-Va' (또는 Z-Vb') 의 출발 재료는 화학적으로 안정적이다. 작업예에 제시된 바와 같이, 본 발명의 방법은 탈보호 단계 하에 붕괴를 야기하지 않는다. 나아가 본 발명의 방법은 특별한 캡핑제를 요구하지 않고 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체를 생성한다.

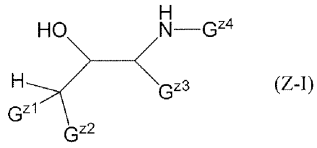
[1018] 일부 구현예에서, 보조기 제거에 관한 메카니즘은 아래 반응식 Z-3 에 나타낸 바와 같다.

[1019] 반응식 Z-3.

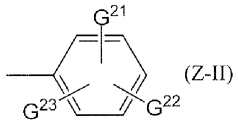
[1020] 

[1021] 반응식 Z-3 에서, Nu 는 친핵체를 나타낸다. 일부 구현예에서, 반응식 Z-3 에서의 메카니즘은 보조기의 제거에 관한 이전 메카니즘과 상이하다고 여겨진다.

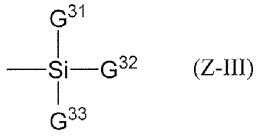
[1022] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (Z-I) 을 갖는 키랄 시약 또는 그의 염을 제공한다:

[1023] 
(Z-I)

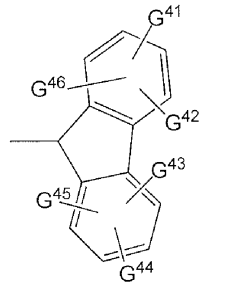
[1024] 식 중, G^{z1} 및 G^{z2} 는 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기, 화학식 (Z-II) 또는 (Z-III) 의 기이거나, 또는 G^{z1} 및 G^{z2} 는 둘다 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성하고,

[1025] 
(Z-II)

[1026] 식 중, G^{21} 내지 G^{23} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이고,

[1027] 
(Z-III)

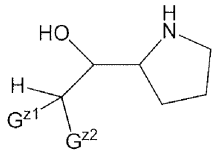
[1028] 식 중, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기, C_{1-4} 알콕시 기, C_{6-14} 아릴 기, C_{7-14} 아르알킬 기, C_{1-4} 알킬 C_{6-14} 아릴 기, C_{1-4} 알콕시 C_{6-14} 아릴 기, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-4} 알킬 기이고,

[1029] 
(Z-IV)

[1030] 식 중, G^{41} 내지 G^{46} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이고,

[1031] G^{z3} 및 G^{z4} 은 독립적으로 수소 원자, C_{1-3} 알킬 기, C_{6-14} 아릴 기이거나, G^{z3} 및 G^{z4} 는 둘다 함께 탄소수 3 내지 16 의 헤테로원자-함유 고리를 형성한다.

[1032] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (Z-I') 을 갖는 화학식 (Z-1) 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공한다:



(Z-I')

[1033]

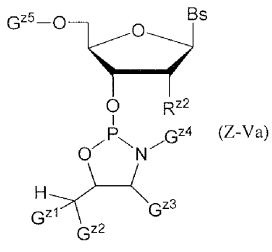
[1034] 식 중, 각각의 변수는 독립적으로 위에 정의되고 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 및 G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, 식 중, G^{21} 내지 G^{23} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 및 G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, 식 중, 각각의 G^{21} 내지 G^{23} 은 수소 원자이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, 식 중, G^{21} 내지 G^{23} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-II) 의 기이고, 식 중, 각각의 G^{21} 및 G^{22} 는 수소 원자이고, G^{23} 은 니트로 기이다.

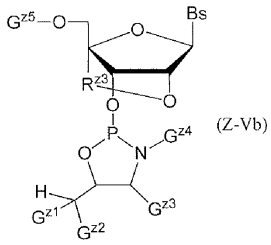
일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, 식 중, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기, C_{6-14} 아릴 기, C_{7-14} 아르알킬 기, C_{1-4} 알킬 C_{6-14} 아릴 기, C_{1-4} 알콕시 C_{6-14} 아릴 기, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-4} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, 식 중, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기, C_6 아릴 기, C_{7-10} 아르알킬 기, C_{1-4} 알킬 C_6 아릴 기, C_{1-4} 알콕시 C_6 아릴 기, 또는 C_6 아릴 C_{1-4} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, 식 중, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기, 또는 C_6 아릴 기이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, 식 중, G^{31} 및 G^{33} 은 C_6 아릴 기이고, G^{32} 는 C_{1-2} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, 식 중, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-III) 의 기이고, 식 중, G^{31} 및 G^{33} 은 C_6 아릴 기이고, G^{32} 는 C_{1-4} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 은 수소 원자이고, G^{z2} 는 화학식 (Z-IV) 의 기이고, 식 중, G^{41} 내지 G^{46} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 및 G^{z2} 는 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성하고, 식 중, G^{41} 내지 G^{46} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Z-1') 의 키랄 시약, 또는 그의 염을 제공하며, 식 중, G^{z1} 및 G^{z2} 는 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성하고, 식 중, 각각의 G^{41} 내지 G^{46} 은 수소 원자이다.

[1035] 일부 구현예에서, 키랄 시약 또는 그의 염은 화학식 **3a**, **3b**, **5a**, **Z-5b**, **7a**, **7b**, **9a**, **9b**, **11a** 및 **11b** 로부터 선

택된다.

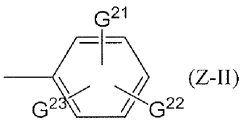
[1036] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 Z-Va 또는 Z-Vb 로 표시되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 제공한다:


(Z-Va)


(Z-Vb)

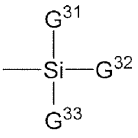
[1037]

[1038] 식 중, G^{z1} 및 G^{z2} 는 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기, 화학식 (Z-II) 또는 (Z-III) 의 기이거나, 또는 G^{z1} 및 G^{z2} 는 둘다 함께 화학식 (Z-IV) 의 기를 형성하고,


(Z-II)

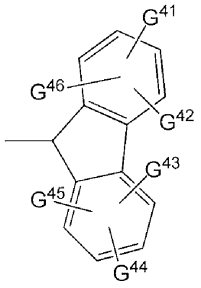
[1039]

[1040] 식 중, G^{21} 내지 G^{23} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이고,


(Z-III)

[1041]

[1042] 식 중, G^{31} 내지 G^{33} 은 독립적으로 C_{1-4} 알킬 기, C_{1-4} 알콕시 기, C_{6-14} 아릴 기, C_{7-14} 아르알킬 기, C_{1-4} 알킬 C_{6-14} 아릴 기, C_{1-4} 알콕시 C_{6-14} 아릴 기, 또는 C_{6-14} 아릴 C_{1-4} 알킬 기이고,


(Z-IV)

[1043]

[1044] 식 중, G^{41} 내지 G^{46} 은 독립적으로 수소 원자, 니트로 기, 할로겐 원자, 시아노 기 또는 C_{1-3} 알킬 기이고;

[1045] G^{z3} 및 G^{z4} 은 독립적으로 수소 원자, C_{1-3} 알킬 기, C_{6-14} 아릴 기이거나, G^{z3} 및 G^{z4} 는 둘다 함께 탄소수 3 내지 16 의 헤테로원자-함유 고리를 형성하고;

[1046] G^{z5} 는 히드록실 기의 보호기이고;

[1047] R^{z2} 는 독립적으로 수소, -OH, -SH, $-NR^dR^d$, $-N_3$, 할로겐, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬-Y^1-, 알케닐-Y^1-, 알키닐-Y^1-, 아릴-Y^1-, 헤테로아릴-Y^1-, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고, 여기서 R^b 는 차단 모이어티이고;

[1048] Y^1 은 O, NR^d, S, 또는 Se 이고;

[1049] R^d 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 치환된 실릴, 카르바메이트, $-P(O)(R^e)_2$, 또는

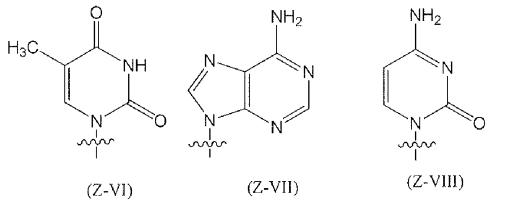
-HP(O)(R^e) 이고;

[1050] R^e 는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 알케닐, 알키닐, 알킬-Y^2-, 알케닐- Y^2-, 알키닐-Y^2-, 아릴-Y^2-, 또는 헤테로아릴-Y^2-, 또는 양이온 Na^+, Li^+, 또는 K^+, 또는 $-O^-$ 이고;

[1051] Y^2 는 O, NR^d, 또는 S 이고;

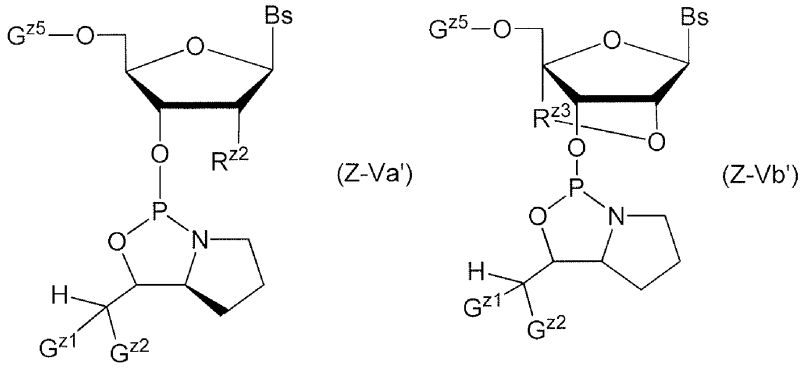
[1052] R^{z3} 은 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2NH-$, 또는 $-CH_2N(CH_3)-$ 로 표시되는 기이고;

[1053] Bs 는 하기 화학식 (Z-VI) 내지 (Z-XI) 로 표시되는 기 또는 그의 유도체로부터 선택되는 기이다.



[1054]

[1055] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 (Z-Va') 또는 (Z-Vb') 의 구조를 갖는 화학식 Z-Va 또는 Z-Vb 의 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 제공한다:



[1056]

[1057] 식 중, 각각의 변수는 독립적으로 위에 정의되고 본원에 기재된 바와 같다.

[1058] 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 **12a, 12b, 13a, 13b, 14a, 14b, 15a, 15b, 16a, 16b, 17a, 17b, 18a, 18b, 19a, 19b, 20a, 20b, 21a, 21b, 22a, 22b, 23a, 23b, 24a, 24b, 25a, 25b, 26a, 26b, 27a, 27b, 28a, 28b, 29a, 29b, 30a, 30b, 31a, 31b, 32a, 32b, 33a, 33b, 34a, 34b** 및 **35a** 로부터 선택되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 **12a, 12b, 13a, 13b, 14a, 14b, 15a, 15b, 16a, 16b, 17a, 17b, 18a, 18b, 19a, 19b, 20a, 20b, 21a, 21b, 22a, 22b, 23a, 23b, 24a, 24b, 25a, 25b, 26a,** 또는 **26b** 로부터 선택되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 제공한다.

[1059] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체의 합성 방법을 제공한다:

[1060] *아키랄 H*-포스포네이트 모이어티를 포함하는 분자, 키랄 시약 또는 그의 염을 반응시켜 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체의 단량체를 형성하는 단계;

[1061] 단량체 및 뉴클레오시드를 반응시켜 축합된 중간체를 형성하는 단계;

[1062] 축합된 중간체를 키랄 X-포스포네이트 모이어티를 포함하는 핵산으로 전환시키는 단계;

[1063] 여기서 키랄 시약은 하기 화학식 (Z-I) 을 갖는다.

[1064] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체의 합성 방법을 제공한다:

[1065] 아키랄 *H*-포스포네이트 모이어티를 포함하는 분자, 키랄 시약 또는 그의 염을 반응시켜 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체의 단량체를 형성하는 단계;

[1066] 단량체 및 뉴클레오시드를 반응시켜 축합된 중간체를 형성하는 단계;

[1067] 축합된 중간체를 키랄 X-포스포네이트 모이어티를 포함하는 핵산으로 전환시키는 단계;

[1068] 여기서 키랄 시약은 하기 화학식 (Z-I') 을 갖는다.

[1069] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체의 합성 방법을 제공한다:

[1070] 아키랄 *H*-포스포네이트 모이어티를 포함하는 분자, 키랄 시약 또는 그의 염을 반응시켜 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체의 단량체를 형성하는 단계;

[1071] 단량체 및 뉴클레오시드를 반응시켜 축합된 중간체를 형성하는 단계;

[1072] 축합된 중간체를 키랄 X-포스포네이트 모이어티를 포함하는 핵산으로 전환시키는 단계;

[1073] 여기서 키랄 시약은 화학식 **3a**, **3b**, **5a**, **Z-5b**, **7a**, **7b**, **9a**, **9b**, **11a** 및 **11b** 로부터 선택된다.

[1074] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체의 합성 방법을 제공한다:

[1075] 화학식 (Z-Va) 또는 (Z-Vb) 로 표시되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 활성화 시약 및 뉴클레오시드와 반응시켜 축합된 중간체를 형성하는 단계; 축합된 중간체를 키랄 X-포스포네이트 모이어티를 포함하는 핵산으로 전환시키는 단계.

[1076] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체의 합성 방법을 제공한다:

[1077] 화학식 (Z-Va) 또는 (Z-Vb) 로 표시되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 활성화 시약 및 뉴클레오시드와 반응시켜 축합된 중간체를 형성하는 단계; 축합된 중간체를 키랄 X-포스포네이트 모이어티를 포함하는 핵산으로 전환시키는 단계; 여기서 화학식 (Z-Va) 또는 (Z-Vb) 로 표시되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체는 화학식 **12a**, **12b**, **13a**, **13b**, **14a**, **14b**, **15a**, **15b**, **16a**, **16b**, **17a**, **17b**, **18a**, **18b**, **19a**, **19b**, **20a**, **20b**, **21a**, **21b**, **22a**, **22b**, **23a**, **23b**, **24a**, **24b**, **25a**, **25b**, **26a**, **26b**, **27a**, **27b**, **28a**, **28b**, **29a**, **29b**, **30a**, **30b**, **31a**, **31b**, **32a**, **32b**, **33a**, **33b**, **34a**, **34b** 및 **35a** 로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 입체제어되는 인 원자-개질된 올리고뉴클레오티드 유도체의 합성 방법을 제공한다:

[1078] 화학식 (Z-Va) 또는 (Z-Vb) 로 표시되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체를 활성화 시약 및 뉴클레오시드와 반응시켜 축합된 중간체를 형성하는 단계; 축합된 중간체를 키랄 X-포스포네이트 모이어티를 포함하는 핵산으로 전환시키는 단계;

[1079] 여기서 화학식 (Z-Va) 또는 (Z-Vb) 로 표시되는 뉴클레오시드 3'-포스포라미디트 유도체는 화학식 **12a**, **12b**, **13a**, **13b**, **14a**, **14b**, **15a**, **15b**, **16a**, **16b**, **17a**, **17b**, **18a**, **18b**, **19a**, **19b**, **20a**, **20b**, **21a**, **21b**, **22a**, **22b**, **23a**, **23b**, **24a**, **24b**, **25a**, **25b**, **26a**, 및 **26b** 로부터 선택된다.

[1080] *화학식 Z-I 의 특정 키랄 보조기의 제조 및 용도*

[1081] *약어*

[1082] *ac: 아세틸*

[1083] *bz: 벤조일*

[1084] *CSO: (1S)*-(+)-(10-캄포르설포닐)옥사지리딘

[1085] DBU: 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔

[1086] DCA: 디클로로아세트산

[1087] DCM: 디클로로메탄, CH_2Cl_2

[1088] Tr: 트리틸, 트리페닐메틸

[1089] MeIm: *N*-메틸이미다졸

[1090] NIS: *N*-요오드숙신이미드

[1091] pac: 페녹시아세틸

[1092] Ph: 페닐

[1093] PhIMT: *N*-페닐이미다졸륨 트리플레이트

[1094] POS: 3-페닐-1,2,4-디티아졸린-5-온

[1095] TBS: *tert*-부틸디메틸실릴

[1096] TBDPS: *tert*-부틸디페닐실릴

[1097] TOM: 트리이소프로필실록시메틸

[1098] TFA: 트리플루오로아세트산

[1099] *키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 -1 의 합성에 관한 일반적 절차.*

[1100] 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 자동화된 고체-상 합성을 표 Z-1 에 제시된 사이클에 따라 수행했다.

[1101] 표 Z-1. 합성 절차.

[1102]

단계	작업	시약 및 용매	부피	대기 시간
1	탈트리틸화	3% DCA/DCM	1.6 mL	20 s
2	커플링	0.1M 단량체 :MeCN + 1M PhIMT	0.5 mL	5 min
3	캡핑	Ac_2O/THF-피리딘+ 16% MeIm/THF	0.5 mL	30 s
4	산화/황화	0.5M CSO/MeCN or 0.1M POS/MeCN	0.5 mL	90 s

[1103] *키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 -2 의 합성에 관한 일반적 절차.*

[1104] 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 자동화된 고체-상 합성을 표 Z-2 에 제시된 사이클에 따라 수행했다.

[1105] 표 Z-2.

[1106]

단계	작업	시약 및 용매	부피	대기 시간
1	탈트리틸화	3% DCA/DCM	1.6 mL	20 s
2	커플링	예비-활성화된 단량체* + 1M PhIMT	0.5 mL	5 min
3	캡핑	Ac_2O/THF- 피리딘 + 16% MeIm/THF	0.5 mL	30 s
4	산화/황화	0.5M CSO/MeCN or 0.1M POS/MeCN	0.5 mL	90 s

[1107] ** 표 Z- 2 의 단계 2 에서 예비활성화된 단량체의 제조:*

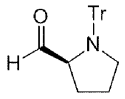
[1108] 뉴클레오시드-3'-*H*-포스포네이트 모노에스테르를 건조 톨루엔으로 반복적으로 동시증발시켜 건조시키고, 그 후 건조 MeCN 에 용해시켰다. Ph_3PCl_2 를 용액에 첨가하고, 혼합물을 5 min 동안 교반했다. 혼합물에, 키랄 시약의 용액 (이는 건조 톨루엔으로 반복적으로 동시증발시켜 건조시키고 건조 MeCN 에 용해시킴) 을 주사기를 통해 드롭방식으로 첨가하고, 혼합물을 5 min 동안 아르곤 하에 교반했다.

[1109] 합성 후에, 수지를 25% NH_3 수성 용액 (1 mL) 으로 12 h 동안 55 ℃ 에서 처리했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수지를 막 여과에 의해 제거했다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 H_2O (3

mL) 에 용해시키고, RP-UPLC-MS 에 의해 0.1 M 트리에틸암모늄 아세테이트 완충액 (pH 7.0) 중 아세토니트릴 (0-50%/30 min) 의 선형 기울기로 50 ℃ 에서 0.3 mL/min 의 속도로 분석했다.

[1110] 실시예 Z-1.

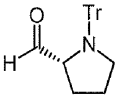
[1111] (*S*)-1-트리틸피롤리딘-2-카르브알데히드 (1a).



[1112] **1a**

[1113] 화합물 **1a** 를 L-프롤린으로부터 문헌 (Guga, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, *7*, 695-713.) 에 기재된 절차에 따라 합성했다.

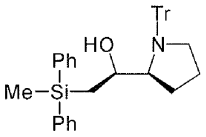
[1114] (*R*)-1-트리틸피롤리딘-2-카르브알데히드 (1b).



[1115] **1b**

[1116] 화합물 **1b** 를 D-프롤린으로부터 화합물 **1a** 와 유사한 방식으로 합성했다.

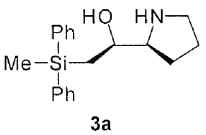
[1117] (*S*)-2-(메틸디페닐실릴)-1-((*S*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (2a).



[1118] **2a**

[1119] THF (14 mL) 중 클로로메틸디페닐메틸실란 (4.02 g, 16.3 mmol) 및 마그네슘 (402 mg, 16.3 mmol) 으로부터 제조된 THF 중 메틸디페닐실릴메틸 마그네슘 클로리드의 용액에 얼음 냉각시키면서 THF (30 mL) 용액 중 **1a** (2.79 g, 8.14 mmol) 를 첨가했다. 얼음 냉각시키면서 1.5 h 동안 교반 후에, 혼합물을 실온으로 데우고, 30 min 동안 교반을 지속했다. 포화 수성 NH_4Cl (100 mL) 을 반응 혼합물에 0℃ 에서 첨가하고, 추출을 디에틸에테르 (100 mL) 로 3 회 수행했다. 조합된 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 **2a** 를 무색 거품 (3.91 g, 87%) 으로서 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.08 (25H, m), 4.33-4.23 (1H, m), 3.16-2.89 (3H, m), 2.84 (1H, brs), 1.70-1.54 (1H, m), 1.35 (1H, dd, *J* = 14.7, 6.3Hz), 1.10 (1H, dd, *J* = 14.7, 8.1Hz), 1.18-1.05 (1H, m), 1.04-0.90 (1H, m), 0.34 (3H, s), -0.17- -0.36 (1H, m).

[1120] (*S*)-2-(메틸디페닐실릴)-1-((*S*)-1-피롤리딘-2-일)에탄올 (3a).



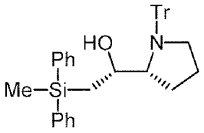
[1121] **3a**

[1122] **2a** (3.91 g, 7.06 mmol) 를 DCM (70 mL) 중 3% DCA 에 용해시키고, 10 min 동안 실온에서 교반했다. 혼합물에, 1M NaOH (200 mL) 를 첨가하고, 추출을 DCM (100 mL) 로 3 회 수행했다. 조합된 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 **3a** 를 연한 노란색 오일 (1.99 g, 90%) 로서 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57-7.52 (5H, m), 7.38-7.33 (5H, m), 3.77 (1H, ddd, *J* = 8.9, 5.4, 3.5Hz), 3.01 (1H, dt, *J* = 7.4, 3.6Hz), 2.97-2.79 (2H, m), 2.27 (2H, brs), 1.76-1.53 (4H, m), 1.38 (1H, dd, *J* = 15.0, 9.0Hz), 1.24 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.4Hz),

0.65 (3H, s); ^{13}C NMR (100.4 MHz, $CDCl_3$) δ 137.4, 137.1, 134.6, 134.5, 129.1, 127.8, 69.5, 64.1, 47.0, 25.8, 24.0, 19.6, -3.4. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{19}H_{26}NOSi$ $[M+H]^+$ 312.18, 관측치 312.06.

[1123] 실시예 Z-2.

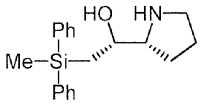
[1124] (*R*)-2-(메틸디페닐실릴)-1-((*R*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (2b).



[1125] **2b**

[1126] 화합물 **2b** 를 화합물 **2a** 와 유사한 방식으로 **1a** 대신 **1b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.12 (25H, m), 4.33-4.24 (1H, m), 3.16-2.89 (3H, m), 2.86 (1H, brs), 1.69-1.52 (1H, m), 1.35 (1H, dd, *J* = 14.4, 6.0Hz), 1.10 (1H, dd, *J* = 14.4, 8.4Hz), 1.18-1.05 (1H, m), 1.03-0.89 (1H, m), 0.33 (3H, s), -0.19- -0.39 (1H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 144.5, 137.5, 136.8, 134.6, 134.3, 129.8, 129.0, 127.8, 127.7, 127.4, 126.1, 77.9, 71.7, 65.1, 53.5, 25.0, 24.8, 19.6, -4.0. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{38}H_{40}NOSi$ $[M+H]^+$ 554.29, 관측치 554.09.

[1127] (*R*)-2-(메틸디페닐실릴)-1-((*R*)-1-피롤리딘-2-일)에탄올 (3b).



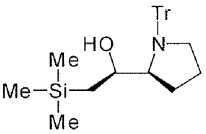
[1128] **3b**

[1129] 화합물 **3b** 를 화합물 **3a** 와 유사한 방식으로 **2a** 대신 **2b** 를 사용하여 수득했다.

[1130] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.52 (5H, m), 7.38-7.33 (5H, m), 3.78 (1H, ddd, *J* = 9.0, 5.1, 3.6Hz), 3.00 (1H, dt, *J* = 7.4, 3.3Hz), 2.97-2.78 (2H, m), 2.19 (2H, brs), 1.76-1.53 (4H, m), 1.38 (1H, dd, *J* = 14.6, 9.0Hz), 1.24 (1H, dd, *J* = 14.6, 5.1Hz), 0.66 (3H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 137.5, 137.1, 134.5, 134.4, 129.0, 127.7, 69.2, 64.2, 46.9, 25.8, 24.0, 19.7, -3.4. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{19}H_{26}NOSi$ $[M+H]^+$ 312.18, 관측치 312.09.

[1131] 실시예 Z-3.

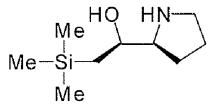
[1132] (*S*)-2-(트리메틸실릴)-1-((*S*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (4a).



[1133] **4a**

[1134] 화합물 **4a** 를 화합물 **2a** 와 유사한 방식으로 "클로로메틸트리메틸실란" 을 "클로로메틸디페닐메틸실란" 대신 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.51 (5H, m), 7.31-7.14 (10H, m), 4.13 (1H, dt, *J* = 7.5, 3.0Hz), 3.39-3.31 (1H, m), 3.20-2.99 (2H, m), 2.84 (1H, s), 1.74-1.57 (1H, m), 1.29-1.10 (2H, m), 0.74 (1H, dd, *J* = 14.4, 7.2Hz), 0.46 (1H, dd, *J* = 14.4, 7.2Hz), -0.15 (9H, s). MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{28}H_{36}NOSi$ $[M+H]^+$ 430.26, 관측치 430.09.

[1135] (*S*)-2-(트리메틸실릴)-1-((*S*)-1-피롤리딘-2-일)에탄올 (5a).

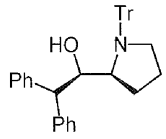


[1136] **5a**

[1137] 화합물 **5a** 를 화합물 **3a** 와 유사한 방식으로 **2a** 대신 **4a** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76 (1H, ddd, *J* = 8.8, 5.7, 3.3Hz), 3.08 (1H, dt, *J* = 7.8, 3.3Hz), 3.02-2.87 (2H, m), 2.48 (2H, brs), 1.81-1.58 (4H, m), 0.83 (1H, dd, *J* = 14.7, 8.7Hz), 0.68 (1H, dd, *J* = 14.7, 6.0Hz), 0.05 (9H, s); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 69.6, 64.3, 46.9, 25.8, 23.9, 22.0, -0.8. MALDI TOF-MS *m/z* $C_9H_{22}NOSi$ $[M+H]^+$ 188.15, 관측치 188.00.

[1138] 실시예 Z-5.

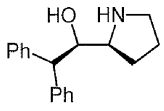
[1139] (*R*)-2,2-디페닐-1-((*S*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (6a).



[1140] **6a**

[1141] 무수 THF (36 mL) 중 디페닐메탄 (6.7 mL, 40mmol) 의 용액에, *n*-BuLi (헥산의 1.67M 용액, 24mL, 40mmol) 을 실온에서 드롭방식으로 첨가하고, 1 h 동안 교반했다. 혼합물에, 무수 THF (40mL) 중 **1a** (3.41g, 10mmol) (이는 톨루엔으로 반복적으로 동시증발시켜 건조시킴) 를 0 ℃ 에서 서서히 첨가하고, 교반을 45 min 동안 지속했다. 포화 NH_4Cl 수성 용액 (100mL) 및 Et_2O (100mL) 를 그 후 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 Et_2O (2×100mL) 로 추출했다. 유기 층을 조합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔에서 정제하여 **6a** (1.41g, 28%) 를 백색 거품으로서 수득했다.

[1142] (*R*)-2,2-디페닐-1-((*S*)-피롤리딘-2-일)에탄올 (7a).

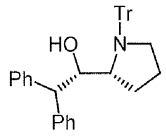


[1143] **7a**

[1144] **6a** (650mg, 1.27mmol) 를 DCM (13 mL) 중 3% DCA 에 용해시키고, 10 min 동안 실온에서 교반했다. 혼합물에, 1M NaOH (40 mL) 를 첨가하고, 추출을 DCM (30 mL) 으로 3 회 수행했다. 조합된 추출물을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에서 크로마토그래피하여 **7a** 를 연노란색 오일 (316 mg, 93%) 로서 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.38 (2H, m), 7.33-7.14 (8H, m), 4.46 (1H, dd, *J* = 9.9, 3.3Hz), 3.91 (1H, d, *J* = 9.9Hz), 3.02-2.88 (2H, m), 2.81-2.69 (1H, m), 2.52 (2H, brs), 1.88-1.56 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 142.3, 142.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 126.5, 126.4, 73.5, 60.1, 55.8, 46.6, 25.8, 23.4. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{18}H_{22}NO$ $[M+H]^+$ 268.17, 관측치 268.06.

[1145] 실시예 Z-6.

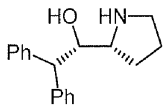
[1146] (*S*)-2,2-디페닐-1-((*R*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (6b).



[1147] **6b**

[1148] 화합물 **6b** 를 화합물 **6a** 와 유사한 방식으로 **1a** 대신 **1b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.37 (6H, m), 7.30-7.01 (17H, m), 6.66-6.61 (2H, m), 4.80 (1H, d, *J* = 10.8Hz), 3.63 (1H, d, *J* = 10.8Hz), 3.36-3.28 (1H, m), 3.22-3.09 (1H, m), 3.01-2.89 (1H, m), 2.66 (1H, s), 1.90-1.75 (1H, m), 1.29-1.04 (2H, m), 0.00--0.19 (1H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 144.2, 142.9, 141.6, 130.0, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.4, 126.4, 126.2, 77.9, 75.9, 61.9, 55.4, 53.4, 24.7, 24.5. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{37}H_{36}NO$ $[M+H]^+$ 510.28, 관측치 510.11.

[1149] (*S*)-2,2-디페닐-1-((*R*)-피롤리딘-2-일)에탄올 (7b).

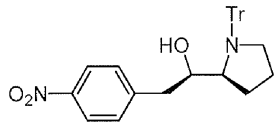


[1150] **7b**

[1151] 화합물 **7b** 를 화합물 **7a** 와 유사한 방식으로 **6a** 대신 **6b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.14 (10H, m), 4.45 (1H, dd, *J* = 9.9, 3.3Hz), 3.91 (1H, d, *J* = 9.9Hz), 3.00-2.89 (2H, m), 2.82-2.71 (1H, m), 2.40 (2H, brs), 1.87-1.55 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 142.3, 142.0, 128.5, 128.3, 128.1, 126.3, 126.2, 73.4, 60.1, 55.9, 46.5, 25.8, 23.5. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{18}H_{22}NO$ $[M+H]^+$ 268.17, 관측치 268.03.

[1152] 실시예 Z-7.

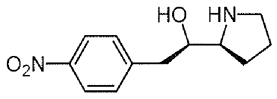
[1153] (*R*)-2-(4-니트로페닐)-1-((*S*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (8a).



[1154] **8a**

[1155] 화합물 **8a** 를 화합물 **6a** 와 유사한 방식으로 "디페닐메탄" 대신 "4-니트로벤질클로리드" 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09-8.03 (2H, m), 7.49-7.43 (6H, m), 7.28-7.09 (11H, m), 4.23 (1H, ddd, *J* = 8.3, 5.6, 3.0Hz), 3.43-3.33 (1H, m), 3.23-3.11 (1H, m), 3.07-2.96 (1H, m), 2.83 (1H, brs), 2.74 (1H, dd, *J* = 13.8, 8.4Hz), 2.49 (1H, dd, *J* = 13.8, 5.1Hz), 1.83-1.67 (1H, m), 1.41-1.17 (2H, m), 0.27-0.08 (1H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 147.3, 146.3, 144.3, 129.8, 129.6, 127.5, 126.3, 123.4, 77.9, 74.8, 63.5, 53.2, 39.5, 25.0, 24.9. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{31}H_{31}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 479.23, 관측치 479.08.

[1156] (*R*)-2-(4-니트로페닐)-1-((*S*)-피롤리딘-2-일)에탄올 (9a).



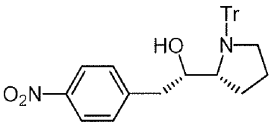
9a

[1157]

[1158] 화합물 **9a** 를 화합물 **7a** 와 유사한 방식으로 **6a** 대신 **8a** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (2H, d, *J* = 8.7Hz), 7.42 (2H, d, *J* = 8.7Hz), 3.86-3.79 (1H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 2.99-2.68 (6H, m), 1.84-1.68 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 147.4, 146.2, 129.9, 123.2, 72.4, 62.0, 46.6, 40.4, 25.7, 24.4. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{12}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 237.12, 관측치 237.01.

[1159] 실시예 Z-8.

[1160] (*S*)-2-(4-니트로페닐)-1-((*R*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (8b).

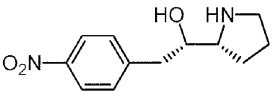


8b

[1161]

[1162] 화합물 **8b** 를 화합물 **8a** 와 유사한 방식으로 **1a** 대신 **1b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09-8.04 (2H, m), 7.49-7.43 (6H, m), 7.28-7.09 (11H, m), 4.22 (1H, ddd, *J* = 8.4, 5.6, 3.0Hz), 3.43-3.33 (1H, m), 3.24-3.10 (1H, m), 3.08-2.94 (1H, m), 2.81 (1H, brs), 2.75 (1H, dd, *J* = 14.0, 8.1Hz), 2.49 (1H, dd, *J* = 14.0, 5.1Hz), 1.81-1.67 (1H, m), 1.40-1.16 (2H, m), 0.26-0.09 (1H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 147.3, 144.3, 129.8, 129.6, 129.4, 126.3, 123.5, 77.9, 74.8, 63.5, 53.2, 39.5, 25.0, 24.9. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{31}H_{31}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 479.23, 관측치 479.08.

[1163] (*S*)-2-(4-니트로페닐)-1-((*R*)-피롤리딘-2-일)에탄올 (9b).



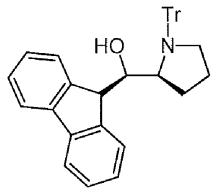
9b

[1164]

[1165] 화합물 **9b** 를 화합물 **9a** 와 유사한 방식으로 **8a** 대신 **8b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19-8.13 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 3.83 (1H, ddd, *J* = 7.7, 5.4, 3.9Hz), 3.14 (1H, dt, *J* = 7.7, 3.9Hz), 3.01-2.87 (2H, m), 2.83 (1H, d, *J* = 3.3Hz), 2.81 (1H, s), 2.62 (2H, brs), 1.79-1.72 (4H, m); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$) δ 147.3, 146.5, 130.0, 123.5, 72.7, 61.7, 46.7, 40.1, 25.8, 24.2. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{12}H_{17}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 237.12, 관측치 237.02.

[1166] 실시예 Z-9.

[1167] (*R*)-(*9H*-플루오렌-9-일)((*S*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)메탄올 (10a).

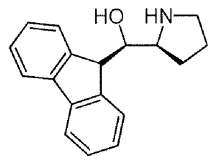


10a

[1168]

[1169] 화합물 **10a** 를 화합물 **6a** 와 유사한 방식으로 "디페닐메탄" 대신 "플루오렌" 을 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 7.55 (2H, d, *J* = 7.5Hz), 7.44-7.09 (18H, m), 6.87-6.62 (1H, m), 4.55-4.48 (1H, m), 4.06 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 3.43-3.34 (1H, m), 3.18-3.06 (1H, m), 2.98-2.88 (1H, m), 2.85 (1H, brs), 1.42-1.24 (1H, m), 1.18-1.04 (1H, m), 0.53-0.39 (1H, m), -0.02- -0.20 (1H, m); MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{37}H_{34}NO$ $[M+H]^+$ 508.26, 관측치 508.12.

[1170] (*R*)-(*9H*-플루오로렌-9-일)((*S*)-피롤리딘-2-일)메탄올 (11a).

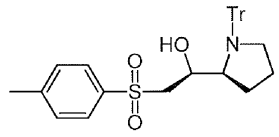


11a

[1171]

[1172] 화합물 **11a** 를 화합물 **7a** 와 유사한 방식으로 **6a** 대신 **10a** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (2H, d, *J* = 7.5Hz), 7.68 (2H, t, *J* = 8.0Hz), 7.43-7.35 (2H, m), 7.34-7.25 (2H, m), 4.28 (1H, d, *J* = 6.3Hz), 4.03 (1H, dd, *J* = 6.5, 4.2Hz), 3.19-3.11 (1H, m), 2.97-2.88 (1H, m), 2.86-2.76 (1H, m), 2.02 (2H, brs), 1.77-1.53 (3H, m), 1.38-1.23 (1H, m); MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{18}H_{20}NO$ $[M+H]^+$ 266.15, 관측치 266.04.

[1173] (*S*)-2-토실-1-((*S*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (12a').



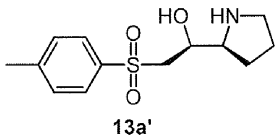
12a'

[1174]

[1175] 화합물 **12a'** 를 화합물 **2a** 와 유사한 방식으로 "클로로메틸디페닐메틸실란" 대신 "클로로메틸 *p*-톨릴 술폰" 을 사용하여 수득했다.

[1176] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (2H, d, *J* = 8.4Hz), 7.48-7.44 (6H, m), 7.35 (2H, d, *J* = 7.2Hz), 7.21-7.13 (9H, m), 4.39-4.36 (1H, m), 3.33 (1H, s), 3.24-3.20 (1H, m), 3.19-3.10 (2H, m), 2.98-2.92 (2H, m), 2.49 (3H, s), 1.55-1.49 (1H, m), 1.33-1.26 (1H, m), 1.12-1.04 (1H, m), 0.22-0.14 (1H, m); ^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 144.6, 144.5, 136.3, 129.9, 129.5, 128.1, 127.5, 126.2, 78.0, 69.1, 63.9, 60.2, 52.6, 25.5, 24.7, 21.7.

[1177] (*S*)-2-토실-1-((*S*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (13a').



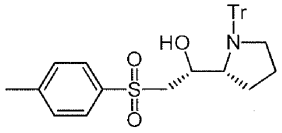
13a'

[1178]

[1179] 화합물 **13a'** 를 화합물 **3a** 와 유사한 방식으로 **2a** 대신 **12a'** 를 사용하여 수득했다.

[1180] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (2H, d, *J* = 8.4Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.4Hz), 4.01 (1H, ddd, *J* = 12.0, 5.1, 3.0Hz), 3.32 (1H, dd, *J* = 14.4, 3.0Hz), 3.25 (1H, dd, *J* = 14.4, 9.0Hz), 3.16 (1H, dt, *J* = 7.8, 5.1Hz), 2.90-2.82 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.04 (2H, brs), 1.78-1.63 (3H, m), 1.62-1.55 (1H, m); ^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 144.5, 136.7, 129.7, 127.7, 67.4, 61.8, 60.1, 46.7, 25.7, 21.4. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{13}H_{20}NO_3S$ $[M+H]^+$ 270.12, 관측치 270.04.

[1181] (*R*)-2-토실-1-((*R*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (12b').

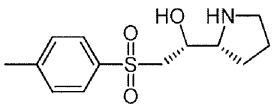
[1182] 

12b'

[1183] 화합물 **12b'** 를 화합물 **12a'** 와 유사한 방식으로 **1a** 대신 **1b** 를 사용하여 수득했다.

[1184] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (2H, d, *J* = 8.4Hz), 7.47-7.44 (6H, m), 7.35 (2H, d, *J* = 7.8Hz), 7.21-7.13 (9H, m), 4.37 (1H, dt, *J* = 8.6, 2.4Hz), 3.33 (1H, s), 3.23-3.20 (1H, m), 3.19-3.12 (2H, m), 2.98-2.92 (2H, m), 2.49 (3H, s), 1.56-1.49 (1H, m), 1.32-1.26 (1H, m), 1.11-1.03 (1H, m), 0.23-0.15 (1H, m); ^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 144.6, 144.5, 136.3, 129.9, 129.6, 128.1, 127.6, 126.2, 78.0, 69.1, 63.9, 60.2, 52.6, 25.5, 24.7, 21.7.

[1185] (*R*)-2-토실-1-((*R*)-1-트리틸피롤리딘-2-일)에탄올 (13b').

[1186] 

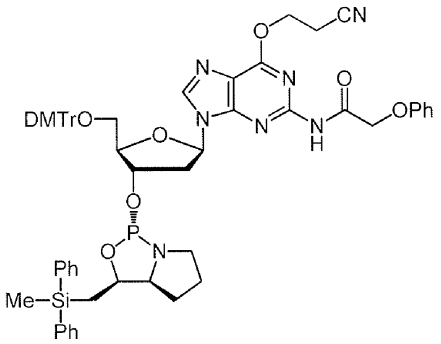
13b'

[1187] 화합물 **13b'** 를 화합물 **13a'** 와 유사한 방식으로 **12a'** 대신 **12b'** 를 사용하여 수득했다.

[1188] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (2H, d, *J* = 8.4Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.4Hz), 4.01 (1H, ddd, *J* = 9.0, 5.1, 3.0Hz), 3.32 (1H, dd, *J* = 14.4, 3.0Hz), 3.25 (1H, dd, *J* = 14.4, 9.0Hz), 3.17 (1H, dt, *J* = 7.2, 5.1Hz), 2.89-2.83 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.04 (2H, brs), 1.79-1.64 (3H, m), 1.62-1.55 (1H, m); ^{13}C NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$) δ 144.8, 136.6, 129.8, 127.9, 67.7, 61.8, 60.1, 46.8, 25.9, 25.8, 21.6. MALDI TOF-MS *m/z* 계산치 $C_{13}H_{20}NO_3S$ $[M+H]^+$ 270.12, 관측치 270.05.

[1189] 실시예 Z-10.

[1190] 옥사자포스폴리딘 단량체 12a.



12a

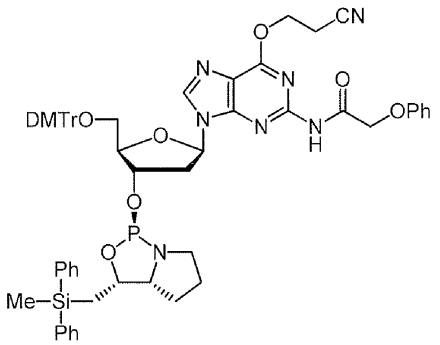
[1191]

[1192] **3a** (560 mg, 1.80 mmol) 를 톨루엔으로 반복적으로 동시증발시켜 건조시키고, 건조 디에틸에테르 (0.90 mL) 에 아르곤 하에 용해시켰다. *N*-메틸모르폴린 (400 ㎕, 3.60 mmol) 을 용액에 첨가하고, 결과적인 용액을 건조 디에틸에테르 (0.90 mL) 중 PCl_3 (160 ㎕, 1.80 mmol) 의 용액에 0 ℃ 에서 아르곤 하에 교반하면서 드롭방식으로 첨가했다. 혼합물을 그 후 실온으로 데워지게 하고, 30 min 동안 교반했다. 결과적인 *N*-메틸모르폴린 히드로클로리드를 질소 하에 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켜 미가공 2-클로로-1,3,2-옥사자포스폴리딘 유도체를 수득했다. 미가공 재료를 갓 증류된 THF (3.6 mL) 에 용해시켜 0.5 M 용액을 제조하고, 이것을 추가 정제 없이 사용하여 뉴클레오시드 3'-*O*-옥사자포스폴리딘을 합성했다.

[1193] 5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신 (636 mg, 0.84 mmol) 을 건조 톨루엔으로 반복적으로 동시증발시켜 건조시키고, 갓 증류된 THF (2.5 mL) 에 아르곤 하에 용해시켰다. Et_3N (0.58 mL, 4.2 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 -78 ℃ 로 냉각시켰다. 갓 증류된 THF (3.6 mL, 1.80 mmol) 중 상응하는 미가공 2-클로로-1,3,2-옥사자포스폴리딘 유도체의 0.5 M 용액을 주사기를 통해 드롭방식으로 첨가하고, 혼합물을 15 min 동안 실온에서 교반했다. 포화 $NaHCO_3$ 수성 용액 (70 mL) 및 $CHCl_3$ (70 mL) 을 그 후 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 포화 $NaHCO_3$ 수성 용액 (2×70 mL) 으로 세정했다. 조합된 수성 층을 $CHCl_3$ (70 mL) 로 역추출했다. 유기 층을 조합하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피에 의해 실리카 겔에서 정제하여 **12a** (829 mg, 90%) 를 백색 거품으로서 수득했다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (1H, brs), 7.99 (1H, s), 7.54-6.98 (24H, m), 6.81-6.73 (4H, m), 6.35 (1H, dd, *J* = 8.0, 6.3Hz), 4.89-4.73 (4H, m), 4.68 (2H, brs), 4.05-3.98 (1H, m), 3.75 (6H, s), 3.62-3.46 (1H, m), 3.41-3.20 (3H, m), 3.18-3.04 (1H, m), 3.08 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 2.58-2.36 (2H, m), 1.94-1.59 (2H, m), 1.56 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.7Hz), 1.43 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.7Hz), 1.33-1.16 (2H, m), 0.62 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5 (1P, s).

[1194] 실시예 Z-11.

[1195] 옥사자포스폴리딘 단량체 12b.



12b

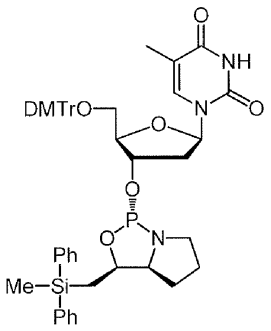
[1196]

[1197] 화합물 **12b** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ 8.80 (1H, brs), 7.96 (1H, s), 7.54-6.96 (24H, m), 6.79-6.71 (4H, m), 6.19 (1H, t, *J* = 6.6Hz), 4.90-4.73 (4H, m), 4.66 (2H, brs), 4.16-4.08 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.60-3.36 (2H, m), 3.29 (1H, d, *J* = 3.9Hz), 3.27-3.12 (2H, m), 3.09 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 2.59-2.46 (1H, m), 2.07-1.97 (1H, m), 1.94-1.41 (5H, m), 1.36-1.18 (1H, m), 0.65 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 157.1 (1P, s).

[1198] 실시예 Z-12.

[1199] 옥사자포스폴리딘 단량체 13a.



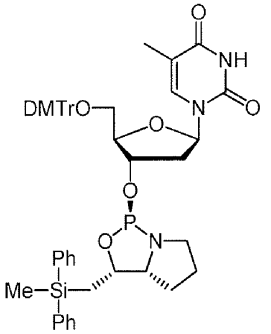
13a

[1200]

[1201] 화합물 **13a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)티미딘" 을 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.23 (21H, m), 6.86-6.79 (4H, m), 6.35 (1H, dd, *J* = 8.1, 5.7Hz), 4.79-4.67 (2H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.59-3.43 (1H, m), 3.34 (1H, dd, *J* = 10.5, 2.4Hz), 3.35-3.24 (1H, m), 3.20 (1H, dd, *J* = 10.5, 2.4Hz), 3.16-3.02 (1H, m), 2.36-2.26 (1H, m), 2.15-2.02 (1H, m), 1.92-1.77 (1H, m), 1.74-1.59 (1H, m), 1.52 (1H, dd, *J* = 14.7, 9.0Hz), 1.40 (3H, s), 1.45-1.15 (3H, m), 0.60 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 153.7 (1P, s).

[1202] 실시예 Z-13.

[1203] 옥사자포스폴리딘 단량체 13b.



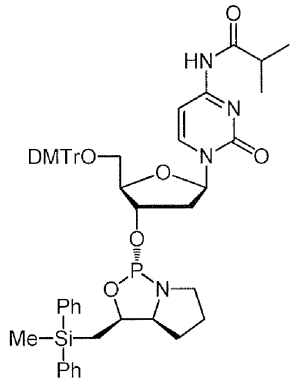
13b

[1204]

[1205] 화합물 **13b** 를 화합물 **13a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (1H, brs), 7.59-7.20 (20H, m), 6.86-6.79 (4H, m), 6.26 (1H, t, *J* = 6.8Hz), 4.78-4.65 (2H, m), 4.01-3.95 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.55-3.40 (1H, m), 3.42 (1H, dd, *J* = 10.5, 2.7Hz), 3.40-3.28 (1H, m), 3.22 (1H, dd, *J* = 10.5, 3.0Hz), 3.19-3.06 (1H, m), 2.16-1.95 (2H, m), 1.90-1.54 (3H, m), 1.49-1.35 (1H, m), 1.43 (3H, s), 1.34-1.17 (2H, m), 0.67 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 156.2 (1P, s). 올리고 (Oligo) 를 위에 개시된 일반적 방법에 의해 상기 화합물 **13b** 를 사용하여 합성했다.

[1206] 실시예 Z-14.

[1207] 옥사자포스폴리딘 단량체 14a.



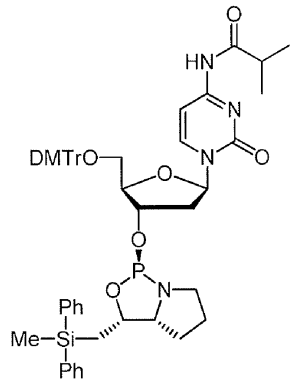
14a

[1208]

[1209] 화합물 **14a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-O-(DMTr)-4-N-(이소부티릴)시티딘" 을 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (1H, brs), 8.17 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 7.52-7.22 (19H, m), 7.07 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 6.88-6.81 (4H, m), 6.20 (1H, t, *J* = 6.2Hz), 4.81-4.64 (2H, m), 3.93-3.87 (1H, m), 3.79 (6H, s), 3.59-3.43 (1H, m), 3.39-3.29 (3H, m), 3.16-3.02 (1H, m), 2.69-2.52 (2H, m), 2.12-2.00 (1H, m), 1.91-1.50 (3H, m), 1.47-1.32 (2H, m), 1.27-1.16 (7H, m), 0.60 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 154.8 (1P, s).

[1210] 실시예 Z-16.

[1211] 옥사자포스폴리딘 단량체 14b.



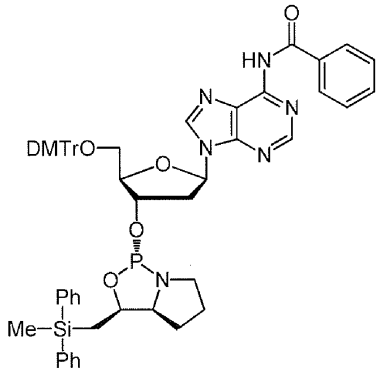
14b

[1212]

[1213] 화합물 **14b** 를 화합물 **14a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 8.23 (1H, brs), 7.57-7.22 (19H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 6.88-6.81 (4H, m), 6.15 (1H, dd, *J* = 6.6, 4.2Hz), 4.82-4.63 (2H, m), 4.03-3.97 (1H, m), 3.80 (6H, s), 3.55-3.26 (4H, m), 3.19-3.05 (1H, m), 2.59 (1H, quintet, *J* = 6.9Hz), 2.39-2.27 (1H, m), 2.21-2.10 (1H, m), 1.90-1.56 (3H, m), 1.50-1.32 (2H, m), 1.26-1.17 (7H, m), 0.66 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 157.2 (1P, s).

[1214] 실시예 Z-17.

[1215] 옥사자포스폴리딘 단량체 15a.



15a

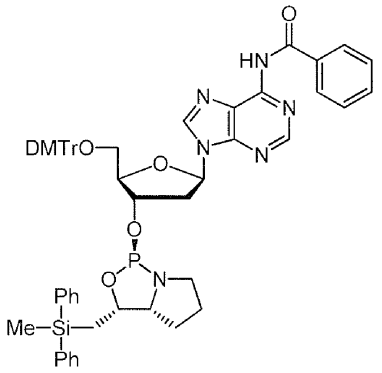
[1216]

[1217] 화합물 **15a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-6-*N*-(벤조일)아데노신" 을 사용하여 수득했다.

[1218] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.04 (2H, d, *J* = 7.8Hz), 7.62-7.15 (23H, m), 6.80-6.75 (4H, m), 6.37 (1H, dd, *J* = 7.8, 6.0Hz), 4.94-4.88 (1H, m), 4.80 (1H, ddd, *J* = 12.0, 6.0, 5.4Hz), 4.07-4.04 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.58-3.49 (1H, m), 3.41-3.34 (1H, m), 3.33 (1H, dd, *J* = 10.8, 4.8Hz), 3.25 (1H, dd, *J* = 10.8, 4.8Hz), 3.13-3.06 (1H, m), 2.66-2.58 (1H, m), 2.40-2.35 (1H, m), 1.91-1.84 (1H, m), 1.73-1.66 (1H, m), 1.56 (1H, dd, *J* = 15.0, 9.0Hz), 1.44 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.4Hz), 1.47-1.41 (1H, m), 1.30-1.23 (1H, m), 0.63 (3H, s); ^{31}P NMR (243.0 MHz, $CDCl_3$) δ 151.8 (1P, s).

[1219] 실시예 Z-18.

[1220] 옥사자포스폴리딘 단량체 15b.



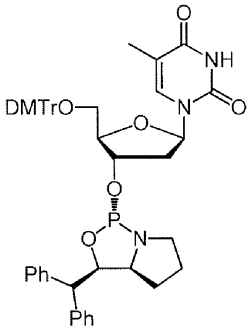
15b

[1221]

[1222] 화합물 **15b** 를 화합물 **15a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (1H, brs), 8.76 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.07-7.99 (2H, m), 7.64-7.14 (22H, m), 6.83-6.75 (4H, m), 6.25 (1H, t, *J* = 6.6Hz), 4.86-4.75 (2H, m), 4.20-4.15 (1H, m), 3.77 (6H, s), 3.61-3.38 (2H, m), 3.36 (1H, dd, *J* = 10.2, 4.2Hz), 3.27 (1H, dd, *J* = 10.2, 4.2Hz), 3.27-3.13 (1H, m), 2.71-2.59 (1H, m), 2.12-2.01 (1H, m), 1.94-1.42 (5H, m), 1.36-1.20 (1H, m), 0.67 (3H, s)); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 157.3 (1P, s)..

[1223] 실시예 Z-19.

[1224] 옥사자포스폴리딘 단량체 16a.



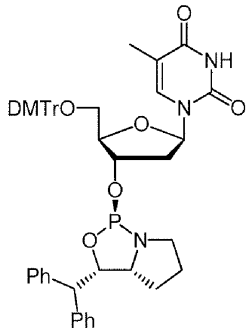
16a

[1225]

[1226] 화합물 **16a** 를 화합물 **13a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **7a** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (1H, d, *J* = 0.9Hz), 7.37-6.94 (20H, m), 6.87-6.78 (4H, m), 6.48 (1H, dd, *J* = 8.6, 5.7Hz), 5.42 (1H, dd, *J* = 11.0, 5.1Hz), 4.81-4.71 (1H, m), 4.02 (1H, d, *J* = 11.0Hz), 3.83 (1H, d, *J* = 2.1Hz), 3.79 (6H, s), 3.61-3.41 (2H, m), 3.24-3.09 (1H, m), 3.16 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.4Hz), 3.02 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.4Hz), 2.54-2.44 (1H, m), 2.34-2.22 (1H, m), 1.94-1.79 (1H, m), 1.74-1.56 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.38-1.28 (2H, m); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 160.9 (1P, s).

[1227] 실시예 Z-20.

[1228] 옥사자포스폴리딘 단량체 16b.



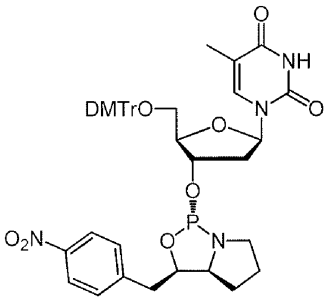
16b

[1229]

[1230] 화합물 **16b** 를 화합물 **16a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (1H, d, *J* = 1.5Hz), 7.43-7.11 (20H, m), 6.85-6.78 (4H, m), 6.48 (1H, dd, *J* = 7.5, 5.7Hz), 5.58 (1H, dd, *J* = 11.4, 5.1Hz), 4.82-4.73 (1H, m), 4.17-4.02 (2H, m), 3.78 (6H, s), 3.56-3.40 (3H, m), 3.32 (1H, dd, *J* = 10.7, 2.4Hz), 3.22-3.07 (1H, m), 2.26-2.04 (2H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 1.74-1.56 (1H, m), 1.40 (3H, d, *J* = 1.5Hz), 1.44-1.34 (2H, m); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 162.2 (1P, s).

[1231] 실시예 Z-21.

[1232] 옥사자포스폴리딘 단량체 17a.



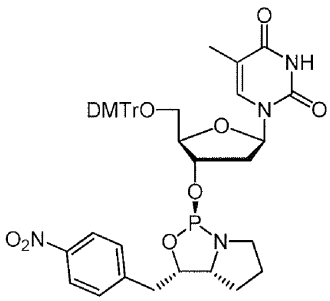
17a

[1233]

[1234] 화합물 **17a** 를 화합물 **13a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **9a** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (1H, brs), 8.05-7.99 (2H, m), 7.52 (1H, d, *J* = 1.2Hz), 7.41-7.19 (11H, m), 6.87-6.79 (4H, m), 6.37 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.7Hz), 4.88-4.75 (2H, m), 3.86-3.80 (1H, m), 3.79 (6H, d, *J* = 1.2Hz), 3.64-3.49 (2H, m), 3.27-3.12 (3H, m), 2.97 (2H, d, *J* = 6.6Hz), 2.51-2.41 (1H, m), 2.33-2.20 (1H, m), 2.03-1.75 (2H, m), 1.72-1.59 (1H, m), 1.46-1.36 (1H, m), 1.40 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 157.5 (1P, s).

[1235] 실시예 Z-22.

[1236] 옥사자포스폴리딘 단량체 17b.



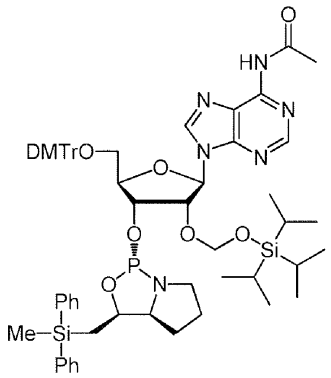
17b

[1237]

[1238] 화합물 **17b** 를 화합물 **17a** 와 유사한 방식으로 **9a** 대신 **9b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (1H, brs), 8.18-8.11 (2H, m), 7.57 (1H, d, *J* = 1.2Hz), 7.47-7.22 (11H, m), 6.86-6.79 (4H, m), 6.29 (1H, t, *J* = 6.6Hz), 4.87 (1H, dt, *J* = 7.5, 5.7Hz), 4.80-4.72 (1H, m), 4.11-4.05 (1H, m), 3.79 (6H, s), 3.67-3.47 (2H, m), 3.43 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.7Hz), 3.27 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.4Hz), 3.25-3.13 (1H, m), 3.07-2.99 (2H, m), 2.19-2.12 (2H, m), 2.03-1.62 (3H, m), 1.46-1.30 (1H, m), 1.41 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 158.1 (1P, s).

[1239] 실시예 Z-23.

[1240] 옥사자포스폴리딘 단량체 18a.



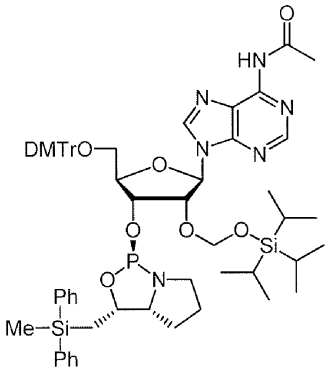
18a

[1241]

[1242] 화합물 **18a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*-TOM-6-*N*-(아세틸)아데노신" 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (1H, brs), 8.49 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.58-7.17 (19H, m), 6.83-6.73 (4H, m), 6.11 (1H, d, *J* = 6.6Hz), 5.15 (1H, dd, *J* = 6.6, 5.4Hz), 4.98-4.77 (4H, m), 4.18-4.11 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.59-3.25 (4H, m), 3.16-3.02 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.91-1.53 (3H, m), 1.49-1.18 (3H, m), 0.96-0.80 (3H, m), 0.90 (18H, s), 0.62 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 156.7 (1P, s).

[1243] 실시예 Z-24.

[1244] 옥사자포스폴리딘 단량체 18b.



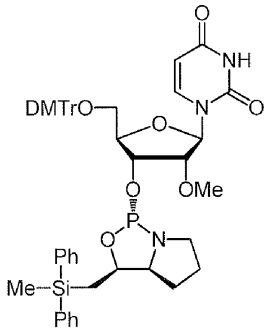
18b

[1245]

[1246] 화합물 **18b** 를 화합물 **18a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (1H, brs), 8.55 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.57-7.17 (19H, m), 6.82-6.73 (4H, m), 6.16 (1H, d, *J* = 5.7Hz), 5.06 (1H, t, *J* = 5.6Hz), 4.93 (1H, d, *J* = 5.1Hz), 4.83 (1H, d, *J* = 5.1Hz), 4.81-4.69 (2H, m), 4.27-4.19 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.55-3.40 (2H, m), 3.33-3.16 (2H, m), 3.12-2.97 (1H, m), 2.63 (3H, s), 1.88-1.52 (3H, m), 1.45-1.16 (3H, m), 0.91-0.79 (3H, m), 0.86 (18H, s), 0.64 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 154.8 (1P, s).

[1247] 실시예 Z-25.

[1248] 옥사자포스폴리딘 단량체 19a.



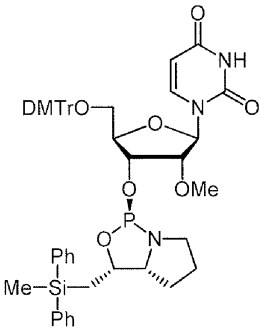
19a

[1249]

[1250] 화합물 **19a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*-(메틸)우리딘" 을 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 7.58-7.20 (19H, m), 6.88-6.80 (4H, m), 5.96 (1H, d, *J* = 3.3Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 4.88-4.78 (1H, m), 4.66-4.57 (1H, m), 4.03-3.95 (1H, m), 3.90-3.74 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.77-3.71 (1H, m), 3.58-3.29 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.13-2.82 (2H, m), 1.88-1.53 (3H, m), 1.49-1.16 (3H, m), 0.60 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 155.3 (1P, s).

[1251] 실시예 Z-26.

[1252] 옥사자포스폴리딘 단량체 19b.



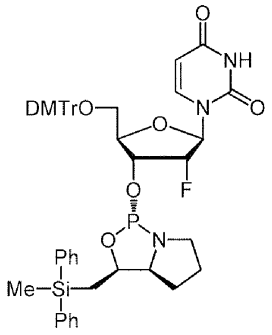
19b

[1253]

[1254] 화합물 **19b** 를 화합물 19a 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 7.58-7.20 (19H, m), 6.87-6.79 (4H, m), 5.89 (1H, d, *J* = 1.5Hz), 5.21 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 4.92-4.82 (1H, m), 4.73-4.63 (1H, m), 4.15-4.08 (1H, m), 3.89-3.73 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.66-3.62 (1H, m), 3.57-3.27 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.17-2.82 (2H, m), 1.89-1.55 (3H, m), 1.55-1.40 (1H, m), 1.35-1.15 (2H, m), 0.66 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 157.5 (1P, s).

[1255] 실시예 Z-27.

[1256] 옥사자포스폴리딘 단량체 20a.



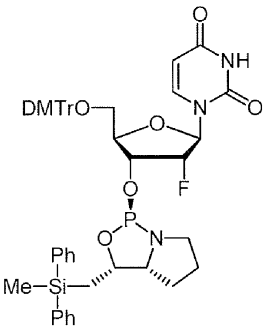
20a

[1257]

[1258] 화합물 **20a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-데옥시-2'-플루오로우리딘" 을 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 7.58-7.20 (19H, m), 6.87-6.79 (4H, m), 5.98 (1H, d, *J* = 16.5Hz), 5.23 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 4.86-4.61 (3H, m), 3.99 (1H, d, *J* = 6.9Hz), 3.76 (6H, d, *J* = 3.0Hz), 3.56-3.34 (4H, m), 3.10-2.96 (1H, m), 1.88-1.74 (1H, m), 1.72-1.52 (2H, m), 1.48-1.16 (3H, m), 0.61 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 154.3 (1P, d, *J* = 8.9Hz).

[1259] 실시예 Z-28.

[1260] 옥사자포스폴리딘 단량체 20b.



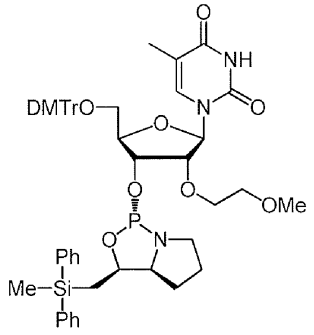
20b

[1261]

[1262] 화합물 **20b** 를 화합물 **20a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 7.58-7.20 (19H, m), 6.87-6.79 (4H, m), 6.03 (1H, d, *J* = 16.2Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 4.96 (1H, dd, *J* = 13.1, 7.5Hz), 4.80-4.54 (2H, m), 4.15 (1H, d, *J* = 9.0Hz), 3.78 (6H, s), 3.61-3.39 (3H, m), 3.37-3.25 (1H, m), 3.23-3.09 (1H, m), 1.91-1.56 (3H, m), 1.51-1.13 (3H, m), 0.66 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 158.9 (1P, d, *J* = 4.4Hz).

[1263] 실시예 Z-29.

[1264] 옥사자포스폴리딘 단량체 21a.



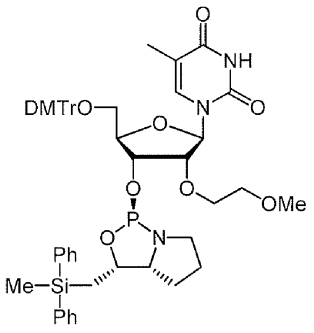
21a

[1265]

[1266] 화합물 **21a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*-메톡시에틸-5-메틸우리딘" 을 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.18 (21H, m), 6.84 (4H, d, *J* = 8.7Hz), 6.07 (1H, d, *J* = 5.7Hz), 4.86-4.76 (1H, m), 4.63-4.54 (1H, m), 4.20 (1H, t, *J* = 5.4Hz), 3.95-3.89 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.78-3.71 (2H, m), 3.60-3.48 (2H, m), 3.44-3.02 (5H, m), 3.31 (3H, s), 1.88-1.15 (6H, m), 1.35 (3H, s), 0.58 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3 (1P, s).

[1267] 실시예 Z-30.

[1268] 옥사자포스폴리딘 단량체 21b.



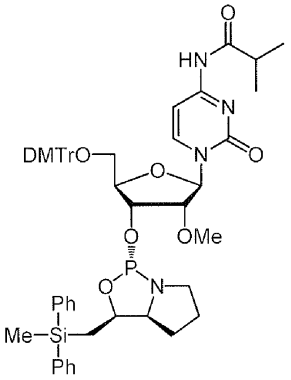
21b

[1269]

[1270] 화합물 **21b** 를 화합물 **21a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (1H, d, *J* = 1.2Hz), 7.55-7.22 (20H, m), 6.86-6.78 (4H, m), 5.99 (1H, d, *J* = 3.9Hz), 4.78-4.62 (2H, m), 4.13-4.08 (1H, m), 4.07-4.02 (1H, m), 3.77 (6H, s), 3.77-3.70 (1H, m), 3.65-3.56 (1H, m), 3.52-3.36 (4H, m), 3.33-3.14 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.08-2.94 (1H, m), 1.86-1.72 (1H, m), 1.71-1.55 (2H, m), 1.30 (3H, d, *J* = 1.2Hz), 1.47-1.16 (3H, m) 0.64 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 155.6 (1P, s).

[1271] 실시예 Z-31.

[1272] 옥사자포스폴리딘 단량체 22a.



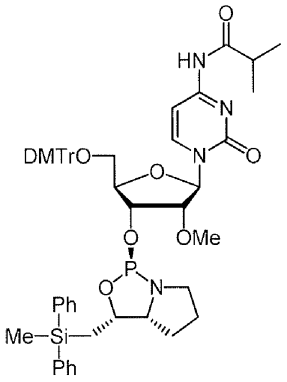
22a

[1273]

[1274] 화합물 **22a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*-메틸-4-*N*-(이소부티릴)시티딘" 을 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (1H, d, *J* = 7.2Hz), 7.58-7.20 (19H, m), 6.96 (1H, d, *J* =7.2Hz), 6.90-6.82 (4H, m), 5.98 (1H, s), 4.84 (1H, dd, *J* = 13.1, 7.5Hz), 4.59 (1H, dt, *J* = 8.3, 4.5Hz), 4.19-4.13 (1H, m), 3.79 (6H, s), 3.78-3.72 (1H, m), 3.63-3.40 (3H, m), 3.55 (3H, s), 3.36-3.24 (1H, m), 3.09-2.95 (1H, m), 2.59 (1H, septet, *J* = 6.9Hz), 1.85-1.53 (5H, m), 1.48-1.37 (1H, m), 1.24-1.17 (6H, m), 0.59 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 155.2 (1P, s).

[1275] 실시예 Z-32.

[1276] 옥사자포스폴리딘 단량체 22b.



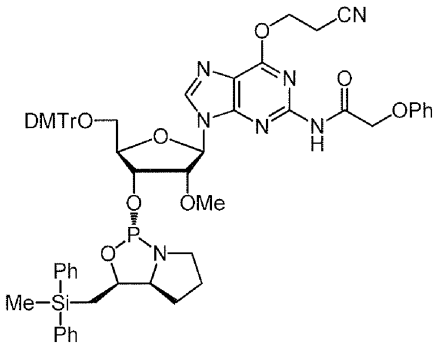
22b

[1277]

[1278] 화합물 **22b** 를 화합물 **22a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 7.57-7.23 (19H, m), 7.02 (1H, d, *J* =7.5Hz), 6.89-6.81 (4H, m), 5.92 (1H, s), 4.90 (1H, dt, *J* = 9.0, 5.7Hz), 4.61 (1H, dt, *J* = 8.7, 4.8Hz), 4.25-4.17 (1H, m), 3.81 (6H, s), 3.67 (1H, d, *J* = 4.5Hz), 3.62-3.25 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.16-3.02 (1H, m), 2.58 (1H, septet, *J* = 6.9Hz), 1.87-1.40 (6H, m), 1.26-1.14 (6H, m), 0.64 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 158.2 (1P, s).

[1279] 실시예 Z-33.

[1280] 옥사자포스폴리딘 단량체 23a.



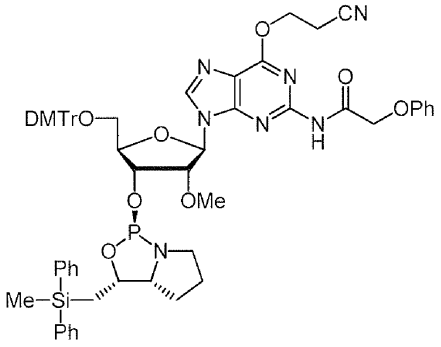
23a

[1281]

[1282] 화합물 **23a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*-메틸-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 을 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (1H, brs), 8.01 (1H, s), 7.56-7.16 (24H, m), 6.83-6.74 (4H, m), 6.08 (1H, d, *J* = 6.9Hz), 4.85-4.76 (1H, m), 4.84 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 4.65-4.56 (1H, m), 4.59 (2H, brs), 4.48 (1H, dd, *J* = 6.6, 5.1Hz), 4.09-4.05 (1H, m), 3.75 (6H, s), 3.60-3.42 (2H, m), 3.40-3.26 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.18-3.05 (1H, m), 3.08 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 1.89-1.49 (3H, m), 1.48-1.16 (3H, m), 0.59 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 156.9 (1P, s).

[1283] 실시예 Z-34.

[1284] 옥사자포스폴리딘 단량체 23b.



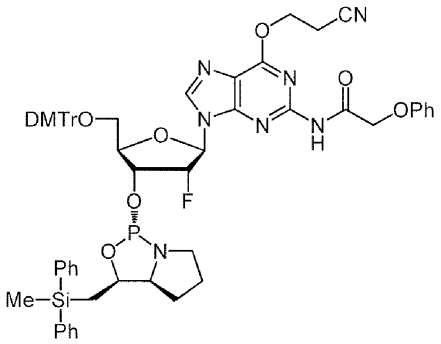
23b

[1285]

[1286] 화합물 **23b** 를 화합물 **23a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (1H, brs), 8.09 (1H, s), 7.56-6.94 (24H, m), 6.84-6.71 (4H, m), 6.09 (1H, d, *J* = 4.8Hz), 4.83-4.70 (2H, m), 4.83 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 4.63 (2H, brs), 4.35 (1H, t, *J* = 5.0Hz), 4.23-4.16 (1H, m), 3.75 (6H, s), 3.58-3.19 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.16-3.04 (1H, m), 3.07 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 1.90-1.55 (3H, m), 1.48-1.15 (3H, m), 0.64 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 154.6 (1P, s).

[1287] 실시예 Z-35.

[1288] 옥사자포스폴리딘 단량체 24a.



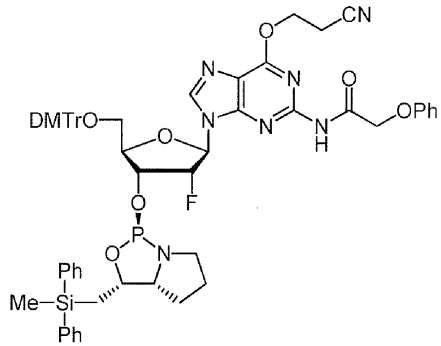
24a

[1289]

[1290] 화합물 **24a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-데옥시-2'-플루오로-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 을 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (1H, brs), 8.03 (1H, s), 7.55-6.94 (24H, m), 6.80-6.69 (4H, m), 6.21 (1H, dd, *J* = 14.9, 3.6Hz), 5.34 (1H, dt, *J* = 52.3, 3.6Hz), 5.01-4.75 (2H, m), 4.84 (1H, t, *J* = 6.6Hz), 4.62 (2H, brs), 4.15-4.07 (1H, m), 3.73 (6H, s), 3.59-3.29 (4H, m), 3.15-3.00 (1H, m), 3.07 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 1.90-1.49 (3H, m), 1.47-1.12 (3H, m), 0.58 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 155.6 (1P, d, *J* = 10.9Hz).

[1291] 실시예 Z-36.

[1292] 옥사자포스폴리딘 단량체 24b.



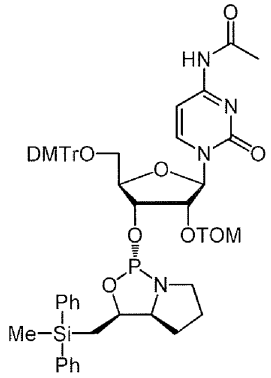
24b

[1293]

[1294] 화합물 **24b** 를 화합물 **24a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (1H, brs), 8.06 (1H, s), 7.55-6.95 (24H, m), 6.77-6.69 (4H, m), 6.06 (1H, d, *J* = 17.1Hz), 5.24-5.08 (1H, m), 5.04-4.80 (2H, m), 4.87 (1H, t, *J* = 6.6Hz), 4.62 (2H, brs), 4.25-4.19 (1H, m), 3.73 (6H, s), 3.58-3.02 (5H, m), 3.10 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 1.90-1.56 (3H, m), 1.50-1.15 (3H, m), 0.63 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 158.0 (1P, d, *J* = 4.4Hz).

[1295] 실시예 Z-37.

[1296] 옥사자포스폴리딘 단량체 25a.



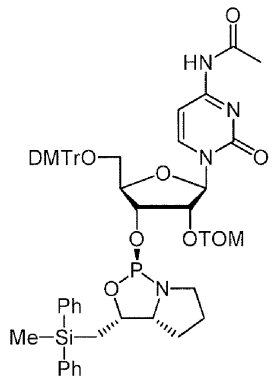
25a

[1297]

[1298] 화합물 **25a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*-TOM-4-*N*-(아세틸)시티딘" 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.04 (1H, brs), 8.30 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 7.51-7.21 (19H, m), 6.99 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 6.89-6.81 (4H, m), 6.12 (1H, d, *J* = 3.3Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 4.8Hz), 5.05 (1H, d, *J* = 4.8Hz), 4.84-4.75 (1H, m), 4.62-4.52 (1H, m), 4.31-4.25 (1H, m), 4.08-4.01 (1H, m), 3.78 (6H, d, *J* = 3.0Hz), 3.55-3.23 (4H, m), 3.10-2.96 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.84-1.49 (3H, m), 1.46-0.96 (24H, m), 0.58 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 156.5 (1P, s).

[1299] 실시예 Z-38.

[1300] 옥사자포스폴리딘 단량체 25b.



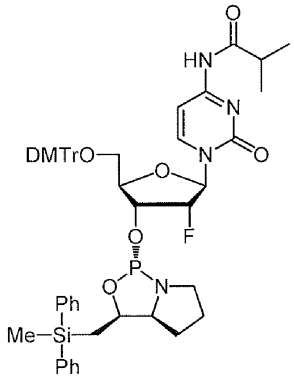
25b

[1301]

[1302] 화합물 **25b** 를 화합물 **25a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (1H, brs), 8.46 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 7.54-7.23 (19H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 6.88-6.79 (4H, m), 6.19 (1H, d, *J* = 1.8Hz), 5.11 (1H, d, *J* = 4.8Hz), 5.07 (1H, d, *J* = 4.8Hz), 4.81-4.71 (1H, m), 4.60-4.51 (1H, m), 4.26-4.18 (2H, m), 3.79 (6H, s), 3.63-3.55 (1H, m), 3.48-3.28 (2H, m), 3.21-2.94 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.81-1.49 (3H, m), 1.43-0.96 (24H, m), 0.62 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 156.4 (1P, s).

[1303] 실시예 Z-39.

[1304] 옥사자포스폴리딘 단량체 26a.



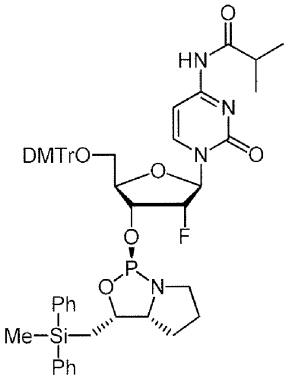
26a

[1305]

[1306] 화합물 **26a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-데옥시-2'-플루오로-4-*N*-(이소부티릴)시티딘" 을 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (1H, brs), 8.41 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 7.55-7.20 (19H, m), 7.01 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 6.89-6.81 (4H, m), 6.06 (1H, d, *J* = 15.9Hz), 4.85 (1H, dd, *J* = 51.4, 3.9Hz), 4.84 (1H, dd, *J* = 12.9, 7.5Hz), 4.77-4.59 (1H, m), 4.15-4.08 (1H, m), 3.79 (6H, s), 3.63-3.29 (4H, m), 3.10-2.96 (1H, m), 2.65 (1H, septet, *J* = 6.9Hz), 1.85-1.53 (3H, m), 1.48-1.17 (3H, m), 1.21 (3H, d, *J* = 4.8Hz), 1.19 (3H, d, *J* = 4.8Hz), 0.59 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 155.5 (1P, d, *J* = 6.6Hz).

[1307] 실시예 Z-40.

[1308] 옥사자포스폴리딘 단량체 26b.

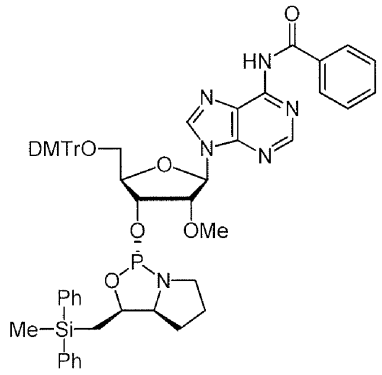


26b

[1309]

[1310] 화합물 **26b** 를 화합물 **26a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 7.57-7.23 (20H, m), 7.10 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 6.89-6.81 (4H, m), 6.10 (1H, d, *J* = 15.9Hz), 5.00-4.92 (1H, m), 4.84 (1H, dd, *J* = 51.5, 3.3Hz), 4.75-4.58 (1H, m), 4.24 (1H, d, *J* = 9.3Hz), 3.81 (6H, s), 3.65-3.39 (3H, m), 3.32-3.06 (2H, m), 2.59 (1H, septet, *J* = 6.9Hz), 1.88-1.53 (4H, m), 1.49-1.34 (2H, m), 1.27-1.18 (6H, m), 0.65 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 159.0 (1P, d, *J* = 4.4).

[1311] 옥사자포스폴리딘 단량체 27a.



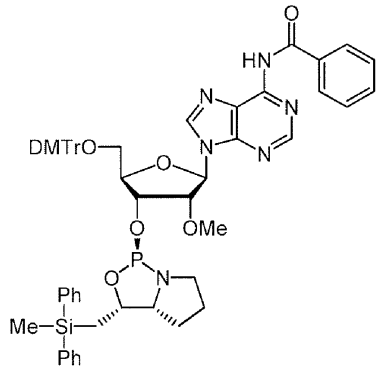
27a

[1312]

[1313] 화합물 **27a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*-메틸-6-*N*-(벤조일)아데노신" 을 사용하여 수득했다.

[1314] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.03 (2H, d, *J* = 7.2Hz), 7.64-7.16 (23H, m), 6.79 (4H, d, *J* = 8.7Hz), 6.08 (1H, d, *J* = 6.3Hz), 4.91-4.81 (1H, m), 4.77-4.69 (1H, m), 4.64-4.57 (1H, m), 4.15-4.10 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.60-3.23 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.14-3.00 (1H, m), 1.90-1.19 (6H, m), 0.62 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 155.8 (1P, s).

[1315] 옥사자포스폴리딘 단량체 27b.



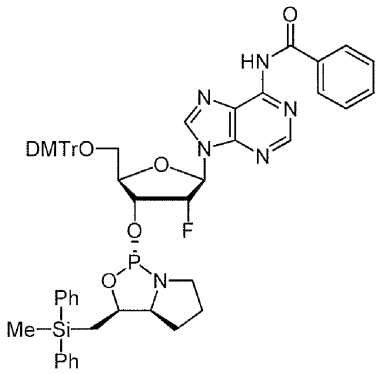
27b

[1316]

[1317] 화합물 **27b** 를 화합물 **27a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다.

[1318] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (1H, brs), 8.73 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.07-8.01 (2H, m), 7.62-7.17 (22H, m), 6.83-6.77 (4H, m), 6.12 (1H, d, *J* = 4.8Hz), 4.84-4.73 (2H, m), 4.43 (1H, t, *J* = 4.8Hz), 4.25-4.19 (1H, m), 3.77 (6H, s), 3.55-3.20 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.16-3.03 (1H, m), 1.90-1.17 (6H, m), 0.65 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 155.0 (1P, s).

[1319] 옥사자포스폴리딘 단량체 28a.



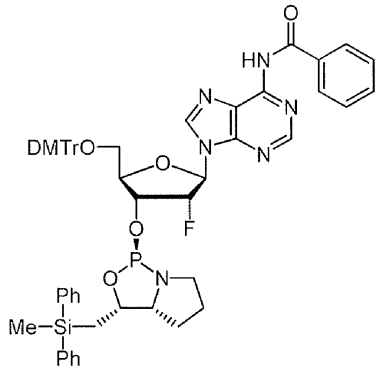
28a

[1320]

[1321] 화합물 **28a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-데옥시-2'-플루오로-6-*N*-(벤조일)아데노신" 을 사용하여 수득했다.

[1322] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.06-8.01 (2H, m), 7.63-7.07 (23H, m), 6.78-6.70 (4H, m), 6.12 (1H, dd, *J* = 18.0, 2.4Hz), 5.24-5.01 (2H, m), 4.94-4.84 (1H, m), 4.17-4.06 (1H, m), 3.73 (6H, s), 3.55-3.40 (3H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 3.03-2.88 (1H, m), 1.92-1.19 (6H, m), 0.62 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 150.5 (1P, d, *J* = 7.7Hz).

[1323] 옥사자포스폴리딘 단량체 28b.



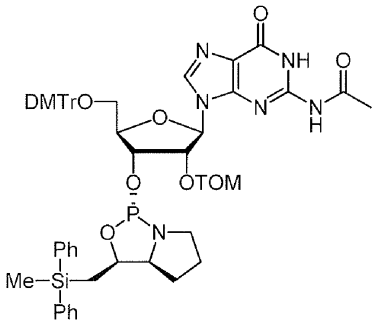
28b

[1324]

[1325] 화합물 **28b** 를 화합물 **28a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다.

[1326] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (1H, brs), 8.80 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.08-8.01 (2H, m), 7.66-7.15 (22H, m), 6.81-6.75 (4H, m), 6.14 (1H, dd, *J* = 18.0, 1.8Hz), 5.16-4.91 (3H, m), 4.28-4.21 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.57-3.11 (5H, m), 1.82-1.16 (6H, m), 0.65 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 157.8 (1P, d, *J* = 5.6Hz).

[1327] 옥사자포스폴리딘 단량체 29a.

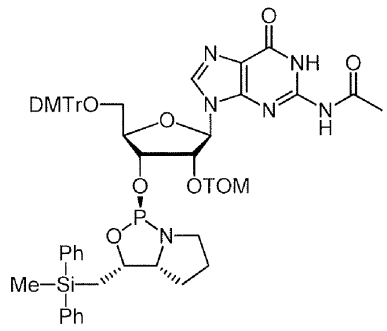


[1328] **29a**

[1329] 화합물 **29a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*-TOM-2-*N*-(아세틸)구아노신" 을 사용하여 수득했다.

[1330] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (1H, s), 7.63-7.13 (21H, m), 6.84-6.76 (4H, m), 5.77 (1H, d, *J* = 8.4Hz), 5.41-5.33 (1H, m), 4.90 (2H, s), 4.78-4.68 (2H, m), 3.86 (1H, brs), 3.75 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.56-3.41 (2H, m), 3.32-2.90 (3H, m), 1.92-1.10 (9H, m), 0.97-0.87 (21H, m), 0.52 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 158.1 (1P, s).

[1331] 옥사자포스폴리딘 단량체 29b.

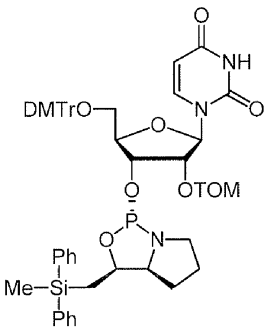


[1332] **29b**

[1333] 화합물 **29b** 를 화합물 **29a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다.

[1334] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (1H, s), 7.56-7.15 (21H, m), 6.82-6.75 (4H, m), 5.86 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 5.26-5.17 (1H, m), 4.95 (1H, d, *J* =5.4Hz), 4.85 (1H, d, *J* =5.4Hz), 4.78-4.71 (1H, m), 4.59-4.49 (1H, m), 4.10-4.05 (1H, m), 3.74 (6H, s), 3.52-3.37 (2H, m), 3.30-3.18 (1H, m), 3.11-2.85 (2H, m), 1.85-1.15 (9H, m), 0.93-0.84 (21H, m), 0.62 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 152.3 (1P, s).

[1335] 옥사자포스폴리딘 단량체 30a.



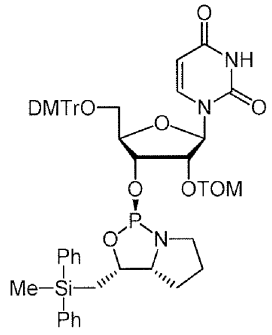
[1336] **30a**

[1337] 화합물 **30a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대

신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*-TOM-우리딘" 을 사용하여 수득했다.

[1338] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 7.55-7.18 (20H, m), 6.88-6.80 (4H, m), 6.11 (1H, d, *J* = 6.0Hz), 5.32 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 5.1Hz), 4.93 (1H, d, *J* = 5.1Hz), 4.84-4.75 (1H, m), 4.54-4.46 (1H, m), 4.38 (1H, t, *J* = 5.7Hz), 3.87-3.83 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.56-3.42 (1H, m), 3.39-3.28 (1H, m), 3.36 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.7Hz), 3.25 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.7Hz), 3.16-3.03 (1H, m), 1.88-1.12 (6H, m), 1.08-0.97 (21H, m), 0.59 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 156.6 (1P, s).

[1339] 옥사자포스폴리딘 단량체 30b.

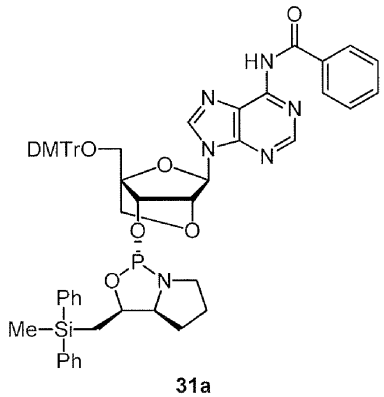
[1340] 

30b

[1341] 화합물 **30b** 를 화합물 **30a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다.

[1342] ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 7.52-7.48 (4H, m), 7.38-7.21 (16H, m), 6.83-6.79 (4H, m), 6.14 (1H, d, *J* = 4.8Hz), 5.33 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 5.4Hz), 4.89 (1H, d, *J* = 5.4Hz), 4.67 (1H, dd, *J* = 13.8, 7.2Hz), 4.52 (1H, dt, *J* = 10.4, 4.8Hz), 4.31 (1H, t, *J* = 4.8Hz), 4.06-4.03 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.47 (1H, dd, *J* = 10.4, 2.4Hz), 3.47-3.39 (1H, m), 3.22-3.17 (2H, m), 3.00 (1H, ddd, *J* = 19.5, 10.4, 4.8Hz), 1.82-1.74 (1H, m), 1.68-1.58 (1H, m), 1.56 (1H, dd, *J* = 14.4, 8.4Hz), 1.38 (1H, dd, *J* = 14.4, 7.2Hz), 1.31-1.25 (1H, m), 1.26-1.17 (1H, m), 1.08-0.98 (21H, m), 0.63 (3H, s); ^{31}P NMR (243.0 MHz, $CDCl_3$) δ 154.3 (1P, s).

[1343] 옥사자포스폴리딘 단량체 31a.

[1344] 

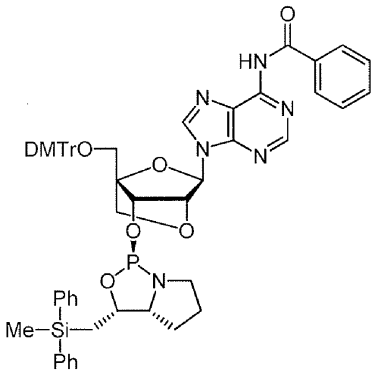
31a

[1345] 화합물 **31a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*,4'-*C*-메틸렌-6-*N*-(벤조일)아데노신" 을 사용하여 수득했다.

[1346] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (1H, brs), 8.76 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.04 (2H, d, *J* = 7.2Hz), 7.64-7.18 (22H, m), 6.84 (4H, d, *J* = 8.7Hz), 6.10 (1H, s), 4.76 (1H, δ *J* = 6.9Hz), 4.58 (1H, s), 4.61-4.51 (1H, m), 3.91 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.77 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.75 (6H, s), 3.50 (1H, s), 3.47-3.33 (1H,

m), 3.31-3.19 (1H, m), 3.03-2.88 (1H, m), 1.84-1.09 (6H, m), 0.51 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 152.9 (1P, s).

[1347] 옥사자포스폴리딘 단량체 31b.



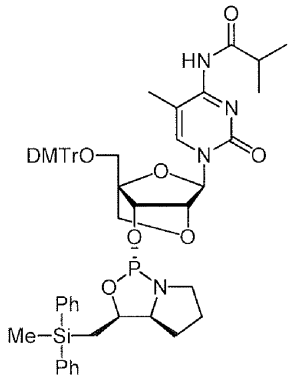
31b

[1348]

[1349] 화합물 **31b** 를 화합물 **31a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다.

[1350] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.07-8.00 (2H, m), 7.64-7.17 (22H, m), 6.86-6.79 (4H, m), 6.12 (1H, s), 4.81-4.72 (1H, m), 4.62 (1H, δ *J* = 7.2Hz), 4.57 (1H, s), 3.94 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.89 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.77 (6H, s), 3.48 (2H, s), 3.46-3.32 (1H, m), 3.24-3.13 (1H, m), 3.10-2.97 (1H, m), 1.84-1.49 (3H, m), 1.42-1.09 (3H, m), 0.58 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 157.3 (1P, s).

[1351] 옥사자포스폴리딘 단량체 32a.



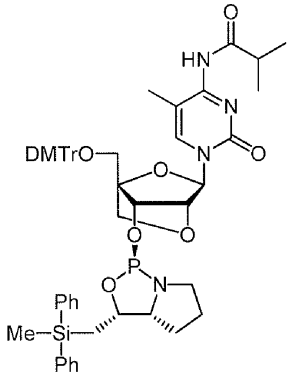
32a

[1352]

[1353] 화합물 **32a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*,4'-*C*-메틸렌-4-*N*-(이소부티릴)-5-메틸시티딘" 을 사용하여 수득했다.

[1354] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (1H, brs), 7.58-7.18 (20H, m), 6.88-6.80 (4H, m), 5.65 (1H, s), 4.69-4.60 (1H, m), 4.52 (1H, d, *J* = 6.6Hz), 4.49 (1H, s), 3.81-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.64 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 3.56 (1H, d, *J* = 11.1Hz), 3.53 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 3.46 (1H, d, *J* = 11.1Hz), 3.56-3.40 (1H, m), 3.32-3.20 (1H, m), 3.14-3.00 (1H, m), 1.85-1.12 (6H, m), 1.60 (3H, s), 1.19 (6H, d, *J* = 6.9Hz), 0.55 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 155.9 (1P, s).

[1355] 옥사자포스폴리딘 단량체 32b.

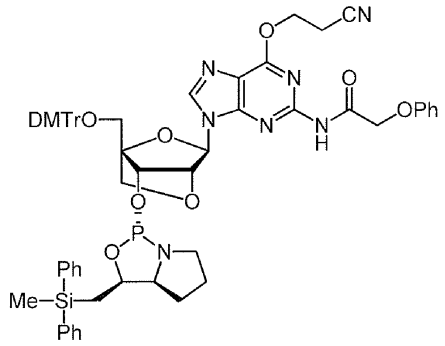


[1356] **32b**

[1357] 화합물 **32b** 를 화합물 **32a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다.

[1358] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (1H, brs), 7.56-7.19 (20H, m), 6.88-6.79 (4H, m), 5.69 (1H, s), 4.86-4.76 (1H, m), 4.46 (1H, s), 4.45 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 3.80-3.75 (1H, m), 3.79 (6H, s), 3.74 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 3.69 (1H, d, *J* = 8.1Hz), 3.51 (1H, d, *J* = 11.1Hz), 3.44-3.30 (1H, m), 3.39 (1H, d, *J* = 11.1Hz), 3.29-3.17 (1H, m), 3.11-2.97 (1H, m), 1.86-1.52 (3H, m), 1.64 (3H, s), 1.45-1.10 (3H, m), 1.21 (6H, d, *J* = 6.6Hz), 0.62 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 158.2 (1P, s).

[1359] 옥사자포스폴리딘 단량체 33a.

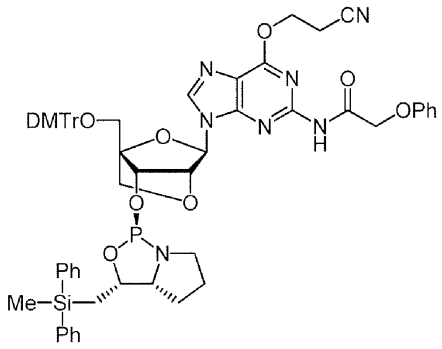


[1360] **33a**

[1361] 화합물 **33a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*,4'-*C*-메틸렌-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 을 사용하여 수득했다.

[1362] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (1H, brs), 8.16 (1H, s), 7.50-7.17 (21H, m), 7.09-7.01 (3H, m), 6.86-6.79 (4H, m), 6.03 (1H, s), 4.84 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 4.72 (2H, s), 4.68 (1H, d, *J* = 7.2Hz), 4.55-4.46 (1H, m), 4.50 (1H, s), 3.90 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.77 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.75 (6H, s), 3.51 (1H, d, *J* = 10.8Hz), 3.47 (1H, d, *J* = 10.8Hz), 3.45-3.21 (2H, m), 3.08 (2H, t, *J* =6.6Hz), 3.03-2.89 (1H, m), 1.80-1.08 (6H, m), 0.47 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 153.2 (1P, s).

[1363] 옥사자포스폴리딘 단량체 33b.



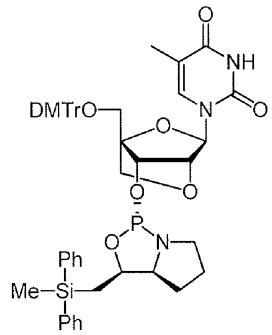
33b

[1364]

[1365] 화합물 **33b** 를 화합물 **33a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다.

[1366] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 7.55-7.17 (21H, m), 7.08-6.98 (3H, m), 6.95-6.78 (4H, m), 6.01 (1H, s), 4.86 (2H, t, *J* = 6.6Hz), 4.82-4.73 (1H, m), 4.70 (2H, s), 4.64 (1H, d, *J* = 7.5Hz), 4.49 (1H, s), 3.94 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.89 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.77 (6H, s), 3.46 (2H, s), 3.45-3.30 (1H, m), 3.24-3.12 (1H, m), 3.09 (2H, t, *J* =6.6Hz), 3.09-2.96 (1H, m), 1.81-1.50 (3H, m), 1.41-1.06 (3H, m), 0.58 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 157.4 (1P, s).

[1367] 옥사자포스폴리딘 단량체 34a.



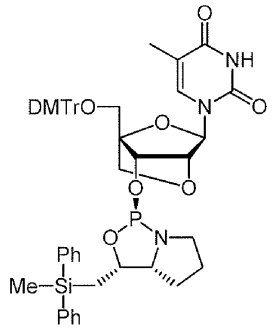
34a

[1368]

[1369] 화합물 **34a** 를 화합물 **12a** 와 유사한 방식으로 "5'-*O*-(DMTr)-2-*N*-(페녹시아세틸)-6-*O*-(시아노에틸)구아노신" 대신 "5'-*O*-(DMTr)-2'-*O*,4'-*C*-메틸렌-5-메틸우리딘" 을 사용하여 수득했다.

[1370] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (1H, d, *J* = 0.9Hz), 7.50-7.17 (20H, m), 6.87-6.80 (4H, m), 5.61 (1H, s), 4.69-4.60 (1H, m), 4.55 (1H, d, *J* = 6.9Hz), 4.41 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.64 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.55 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.53 (1H, d, *J* = 10.8Hz), 3.46 (1H, d, *J* = 10.8Hz), 3.56-3.42 (1H, m), 3.35-3.24 (1H, m), 3.13-3.00 (1H, m), 1.85-1.45 (3H, m), 1.55 (3H, d, *J* = 0.9Hz), 1.41-1.12 (3H, m), 0.56 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 155.1 (1P, s).

[1371] 옥사자포스폴리딘 단량체 34b.



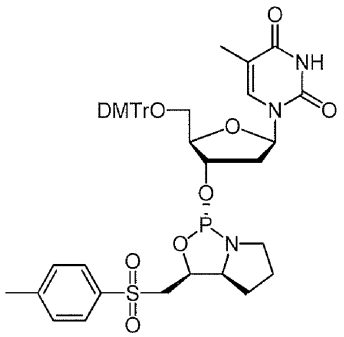
34b

[1372]

[1373] 화합물 **34b** 를 화합물 **34a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **3b** 를 사용하여 수득했다.

[1374] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (1H, s), 7.56-7.19 (20H, m), 6.88-6.79 (4H, m), 5.66 (1H, s), 4.87-4.77 (1H, m), 4.47 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 4.40 (1H, s), 3.78 (6H, s), 3.74 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.68 (1H, d, *J* = 7.8Hz), 3.50 (1H, d, *J* = 10.8Hz), 3.46-3.32 (1H, m), 3.39 (1H, d, *J* = 10.8Hz), 3.30-3.19 (1H, m), 3.12-2.98 (1H, m), 1.85-1.56 (3H, m), 1.59 (3H, s), 1.46-1.12 (3H, m), 0.63 (3H, s); ^{31}P NMR (121.5 MHz, $CDCl_3$) δ 158.1 (1P, s).

[1375] 옥사자포스폴리딘 단량체 35a.

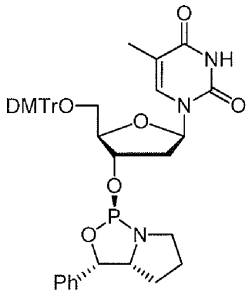


35a

[1376]

[1377] 화합물 **35a** 를 화합물 **13a** 와 유사한 방식으로 **3a** 대신 **13a'** 를 사용하여 수득했다. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (2H, d, *J* = 9.0Hz), 7.62 (1H, d, *J* = 1.2Hz), 7.40 (2H, d, *J* = 7.2Hz), 7.32-7.23 (10H, m), 6.85 (4H, d, *J* = 8.4Hz), 6.41 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.4Hz), 4.94 (1H, dd, *J* = 12.3, 5.4Hz), 4.84-4.79 (1H, m), 4.03-4.01 (1H, m), 3.79 (6H, s), 3.59-3.53 (1H, m), 3.52-3.44 (2H, m), 3.41 (1H, dd, *J* = 14.7, 7.2Hz), 3.37-3.30 (2H, m), 3.13 (1H, ddd, *J* = 19.3, 10.3, 4.1Hz), 2.50-2.44 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.35-2.29 (1H, m), 1.91-1.72 (2H, m), 1.64-1.59 (1H, m), 1.40 (3H, s), 1.12-1.05 (1H, m); ^{31}P NMR (243.0 MHz, $CDCl_3$) δ 154.2 (1P, s).

[1378] 실시예 Z-41.



Z-27

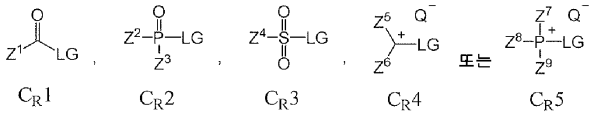
[1379]

[1380] 상기 화합물 **Z-27** (이는 관습적 단량체를 나타냄) 을 사용하여 올리고를 생성했다. 도 70 은 비교예 Z-1 을 통해 수득된 생성물의 그래프를 보여준다. 도 69 및 70 에 나타난 바와 같이, 본 발명의 단량체는 더욱 완전한 탈보호 및 더 적은 부산물을 제공했고, 이는 생성물 단리 및/또는 정제를 더 용이하게 만든다.

[1381] 일부 구현예에서, 본 발명은 화학적으로 안정적인 단량체를 제공한다. 예시적 그러한 단량체는 상기 실시예에 나타나 있다. 일부 구현예에서, 본 발명은 단량체를 높은 단리 수율로 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 단량체를 종래의 방법보다 높은 단리 수율로 제공한다. 일부 구현예에서, 단리 수율은 80% 초과이다. 예시적 그러한 단량체는 상기 실시예에 나타나 있다.

[1382] *축합 시약*

[1383] *본 발명의 방법에 따라 유용한 축합 시약 (C_R) 은 하기 일반식 중 임의의 하나를 갖는다:*



C_R1 C_R2 C_R3 C_R4 C_R5

[1384]

[1385] *식 중, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7, Z^8, 및 Z^9 는 독립적으로 알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시, 아릴옥시, 또는 헤테로아릴옥시로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나, 또는 Z^2 및 Z^3, Z^5 및 Z^6, Z^7 및 Z^8, Z^8 및 Z^9, Z^9 및 Z^7, 또는 Z^7 및 Z^8 및 Z^9 는 함께 3 내지 20 원 지환식 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고; Q^- 는 반대 음이온이고; LG 는 이탈기이다.*

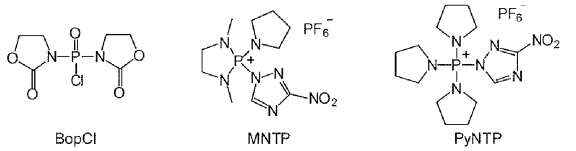
[1386] *일부 구현예에서, 축합 시약 C_R 의 반대 이온은 Cl^-, Br^-, BF_4^-, PF_6^-, TfO^-, Tf_2N^-, AsF_6^-, ClO_4^-, 또는 SbF_6^- 이고, 여기서 Tf 는 CF_3SO_2 이다. 일부 구현예에서, 축합 시약 C_R 의 이탈기는 F, Cl, Br, I, 3-니트로-1,2,4-트리아졸, 이미다졸, 알킬트리아졸, 테트라졸, 펜타플루오로벤젠, 또는 1-히드록시벤조트리아졸이다.*

[1387] *본 발명의 방법에 따라 사용되는 축합 시약의 예는 펜타플루오로벤조일 클로리드, 카르보닐디이미다졸 (CDI), 1-메시틸렌설포닐-3-니트로트리아졸 (MSNT), 1-에틸-3-(3'-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로리드 (EDCI-HCl), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), N,N'-비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로리드 (BopCl), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 및 O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), DIPCDI; N,N'-비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 브로미드 (BopBr), 1,3-디메틸-2-(3-니트로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-피롤리딘-1-일-1,3,2-디아자포스폴리디늄 헥사플루오로포스페이트 (MNTP), 3-니트로-1,2,4-트리아졸-1-일-트리스(피롤리딘-1-일)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyNTP), 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP); O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU); 및 테트라메틸플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (TFFH) 를 포함하나 그에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 축합 시약 C_R 의 반대 이온은 Cl^-, Br^-, BF_4^-, PF_6^-, TfO^-, Tf_2N^-, AsF_6^-, ClO_4^-, 또는 SbF_6^- 이고, 여기서 Tf 는 CF_3SO_2 이다.*

[1388] 일부 구현예에서, 축합 시약은 1-(2,4,6-트리이소프로필벤젠설포닐)-5-(피리딘-2-일) 테트라졸리드, 피발로일

클로리드, 브로모트리스피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, *N,N′*-비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐) 포스피닉 클로리드 (BopCl), 또는 2-클로로-5,5-디메틸-2-옥소-1,3,2-디옥사포스피난이다. 일부 구현예에서, 축합 시약은 *N,N′*-비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스피닉 클로리드 (BopCl) 이다. 일부 구현예에서, 축합 시약은 WO/2006/066260 에 기재된 것으로부터 선택된다.

[1389] 일부 구현예에서, 축합 시약은 1,3-디메틸-2-(3-니트로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-피롤리딘-1-일-1,3,2-디아자포스폴리디늄 헥사플루오로포스페이트 (MNTP), 또는 3-니트로-1,2,4-트리아졸-1-일-트리스(피롤리딘-1-일)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyNTP) 이다:

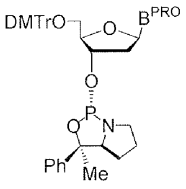
[1390] 

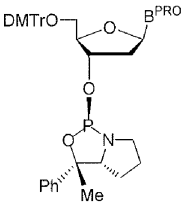
.

[1391] *뉴클레오시드 커플링 상대의 염기 및 당의 선택*

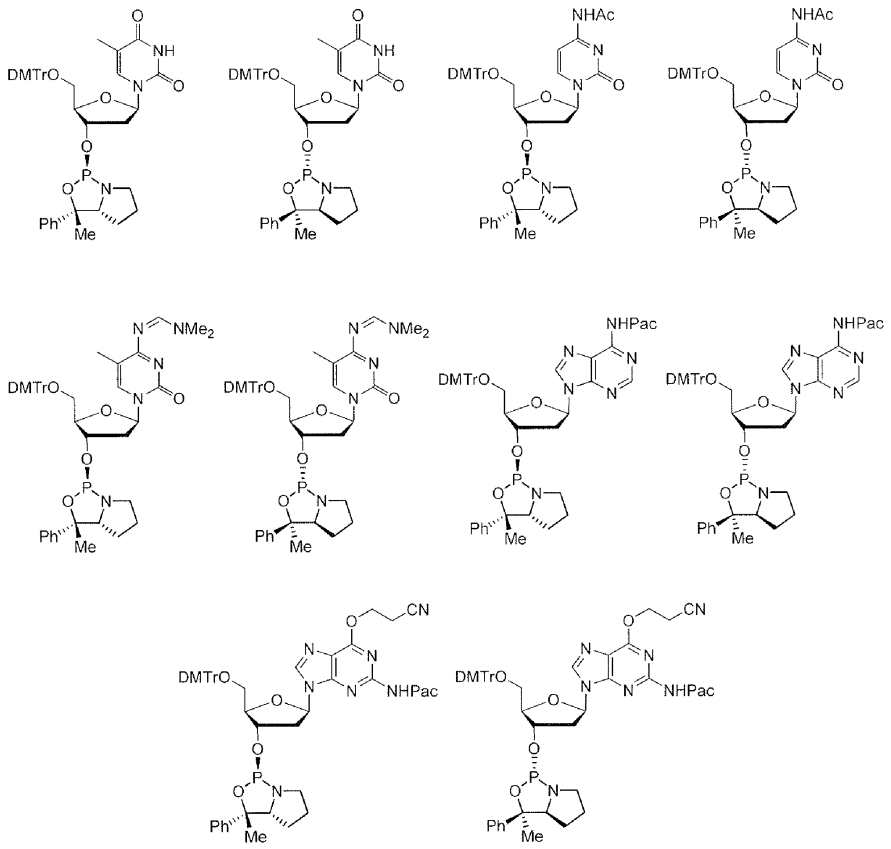
[1392] 본원에 기재된 바와 같은, 본 발명의 방법에 따라 사용되는 뉴클레오시드 커플링 상대는 서로 동일 또는 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공되는 올리고뉴클레오티드의 합성에 사용되는 뉴클레오시드 커플링 상대는 서로 동일한 구조 및/또는 입체화학적 입체배치를 갖는다. 일부 구현예에서, 제공되는 올리고뉴클레오티드의 합성에 사용되는 각각의 뉴클레오시드 커플링 상대는 올리고뉴클레오티드의 특정 기타 뉴클레오시드 커플링 상대와 동일한 구조 및/또는 입체화학적 입체배치를 갖는다. 본 발명의 방법에 따라 사용되는 예시적 핵염기 및 당은 본원에 기재되어 있다. 관련 화학 및 합성 기술 분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 핵염기 및 당의 임의의 조합이 본 발명의 방법에 따라 사용될 것이 고려됨을 인식할 것이다.

[1393] *커플링 단계:*

[1394] 본 발명에 따라 사용되는 예시적 커플링 절차 및 키랄 시약 및 축합 시약은, 특히, Wada I (JP4348077; WO2005/014609; WO2005/092909), Wada II (WO2010/064146), 및 Wada III (WO2012/039448) 에 개요서술되어 있다. 본 발명에 따라 사용되는 키랄 뉴클레오시드 커플링 상대는 또한 본원에서 "Wada 아미다이트" 로서 언급된다. 일부 구현예에서, 커플링 상대는 

의 구조를 갖고, 여기서 B^{PRO} 는 보호된 핵염기이다. 일부 구현예에서, 커플링 상대는 

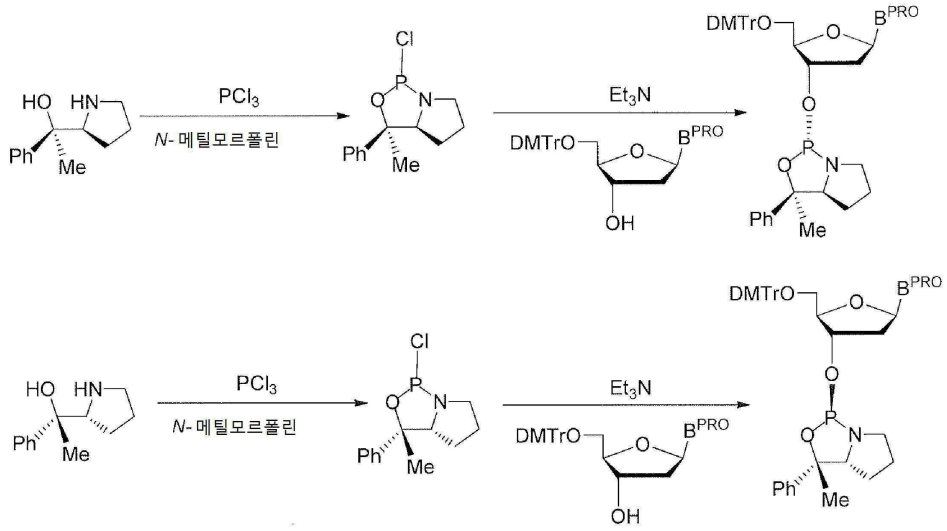
의 구조를 갖고, 여기서 B^{PRO} 는 보호된 핵염기이다. 커플링 상대로서의 예시적 키랄 포스포라미디트가 아래 나타나 있다:



[1395]

[1396] 커플링 상대의 합성에 사용되는 방법 중 하나는 아래 반응식 II 에 나타나 있다.

[1397] **반응식 II.** 커플링 상대의 예시적 합성.



[1398]

[1399] 일부 구현예에서, 커플링 단계는 커플링을 실행하기에 적합한 조건 하에 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 단위체의 자유 히드록실 기를 뉴클레오시드 커플링 상대와 반응시는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 커플링 단계 앞에 탈차단 단계가 선행한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 성장하는 올리고뉴클레오티드의 5' 히드록실 기는 차단되고 (즉, 보호되고), 후속적으로 뉴클레오시드 커플링 상대와 반응하기 위해 탈차단되어야 한다.

[1400] 일단 성장하는 올리고뉴클레오티드의 적당한 히드록실 기가 탈차단되면, 지지체는 세정되고 키랄 시약을 포함하는 용액 및 활성화제를 포함하는 용액의 전달을 위한 제제 중에서 건조된다. 일부 구현예에서, 키랄 시약 및 활성화제는 동시에 전달된다. 일부 구현예에서, 동시전달은 소정량의 키랄 시약을 용액 (예를 들어, 포

스포라미디트 용액) 으로, 그리고 소정량의 활성화제를 용액 (예를 들어, CMPT 용액) 으로 극성 반양성자성 용매 예컨대 니트릴 용매 (예를 들어, 아세토니트릴) 중에 전달하는 것을 포함한다.

[1401] 일부 구현예에서, 커플링 단계는 키랄 포스파이트 생성물이 부분입체이성질체 초과량 (diastereomeric excess) > 95% 으로 존재하는 미가공 생성물 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 키랄 포스파이트 생성물은 부분입체이성질체 초과량 > 96% 으로 존재한다. 일부 구현예에서, 키랄 포스파이트 생성물은 부분입체이성질체 초과량 > 97% 으로 존재한다. 일부 구현예에서, 키랄 포스파이트 생성물은 부분입체이성질체 초과량 > 98% 으로 존재한다. 일부 구현예에서, 키랄 포스파이트 생성물은 부분입체이성질체 초과량 > 99% 으로 존재한다.

[1402] *캡핑 단계:*

[1403] *키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법은 캡핑 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 캡핑 단계는 단일 단계이다. 일부 구현예에서, 캡핑 단계는 2 개의 단계이다. 일부 구현예에서, 캡핑 단계는 2 개 초과의 단계이다.*

[1404] 일부 구현예에서, 캡핑 단계는 키랄 보조기의 자유 아민의 캡핑 및 임의의 잔류 미반응 5' 히드록실 기의 캡핑 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 보조기의 자유 아민 및 미반응 5' 히드록실 기는 동일한 캡핑 기로 캡핑된다. 일부 구현예에서, 키랄 보조기의 자유 아민 및 미반응 5' 히드록실 기는 상이한 캡핑 기로 캡핑된다. 특정 구현예에서, 상이한 캡핑 기에 의한 캡핑은 올리고뉴클레오티드의 합성 동안 하나의 캡핑 기의 다른 것에 우선하는 선택적 제거를 허용한다. 일부 구현예에서, 상기 2 가지 기 모두의 캡핑은 동시에 일어난다. 일부 구현예에서, 상기 2 가지 기 모두의 캡핑은 반복적으로 일어난다.

[1405] 특정 구현예에서, 캡핑은 반복적으로 일어나고, 자유 아민의 제 1 캡핑 단계에 뒤이어 자유 5' 히드록실 기의 제 2 캡핑 단계를 포함하고, 자유 아민 및 5' 히드록실 기 둘다 동일한 캡핑 기로 캡핑된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 키랄 보조기의 자유 아민은 무수물 (예를 들어, 페녹시아세트산 무수물, 즉, Pac_2O) 을 사용하여 캡핑되고, 그 후 5' 히드록실 기는 동일한 무수물로 캡핑된다. 특정 구현예에서, 동일한 무수물에 의한 5' 히드록실 기의 캡핑은 상이한 조건 하에 (예를 들어, 하나 이상의 부가적 시약의 존재 하에) 일어난다. 일부 구현예에서, 5' 히드록실 기의 캡핑은 에테르성 (etherial) 용매 중 아민 염기 (예를 들어, THF 중 NMI (N-메틸이미다졸)) 의 존재 하에 일어난다. 구절 "캡핑 기" 는 본원에서 구절 "보호기" 및 "차단기" 와 호환되게 사용된다.

[1406] 일부 구현예에서, 아민 캡핑 기는 중간체 포스파이트 종의 재배열 및/또는 분해를 방지하도록 아민을 효과적으로 캡핑하는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 캡핑 기는 뉴클레오티드간 인 연결의 분자내 절단을 방지하기 위해 키랄 보조기의 아민을 보호하는 그것의 능력으로 선택된다.

[1407] 일부 구현예에서, 5' 히드록실 기 캡핑 기는 "쇼트머 (shortmer)", 예를 들어, 제 1 사이클에서 반응하는데 실패하지만 그 후 하나 이상의 후속 사이클에서 반응하는 올리고뉴클레오티드 사슬의 반응으로부터 발생하는 "n-m" (m 및 n 은 정수이고, m<n 이고; n 은 표적화되는 올리고뉴클레오티드 내의 염기의 개수임) 불순물의 발생을 방지하도록 히드록실 기를 효과적으로 캡핑하는 것을 특징으로 한다. 그러한 쇼트머, 특히 "n-1" 의 존재는 미가공 올리고뉴클레오티드의 순도에 유해 효과를 갖고, 올리고뉴클레오티드의 최종 정제를 오래 지속되고 일반적으로 수율을 낮게 만든다.

[1408] 일부 구현예에서, 특별한 캡은 특별한 조건 하에 특별한 유형의 반응을 촉진하는 그것의 경향에 기초하여 선택된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 캡핑 기는 성장하는 올리고뉴클레오티드로부터 캡 및/또는 보조기를 제거하는 E1 제거 반응을 촉진하는 그것의 능력으로 선택된다. 일부 구현예에서, 캡핑 기는 성장하는 올리고뉴클레오티드로부터 캡 및/또는 보조기를 절단하는 E2 제거 반응을 촉진하는 그것의 능력으로 선택된다. 일부 구현예에서, 캡핑 기는 성장하는 올리고뉴클레오티드로부터 캡 및/또는 보조기를 절단하는 β-제거 반응을 촉진하는 그것의 능력으로 선택된다.

[1409] *개질 단계:*

[1410] 본원에서 사용되는, 구절 "개질 단계", "개질 단계" 및 "P-개질 단계" 는 호환되게 사용되고, 일반적으로 개질된 뉴클레오티드간 연결을 설치하는데 사용되는 임의의 하나 이상의 단계를 언급한다. 일부 구현예에서, 개질된 뉴클레오티드간 연결은 화학식 I 의 구조를 갖는다. 본 발명의 P-개질 단계는 제공되는 올리고뉴클레오티드의 조립이 완료된 후 보다는 제공되는 올리고뉴클레오티드의 조립 동안 일어난다. 따라서, 제공되는

올리고뉴클레오티드의 각각의 뉴클레오티드 단위체는 뉴클레오티드 단위체가 설치되는 사이클 동안 인 연결에서 개별적으로 개질될 수 있다.

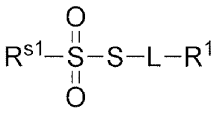
[1411] 일부 구현예에서, 적합한 P-개질 시약은 황 친전자체, 셀레늄 친전자체, 산소 친전자체, 보론화 시약, 또는 아지드 시약이다.

[1412] 예를 들어, 일부 구현예에서, 셀레늄 시약은 원소 셀레늄, 셀레늄 염, 또는 치환된 디셀레니드이다. 일부 구현예에서, 산소 친전자체는 원소 산소, 퍼옥시드, 또는 치환된 퍼옥시드이다. 일부 구현예에서, 보론화 시약은 보란-아민 (예를 들어, *N,N*-디이소프로필에틸아민 ($BH_3 \cdot$DIPEA), 보란-피리딘 ($BH_3 \cdot$Py), 보란-2-클로로피리딘 ($BH_3 \cdot$CPy), 보란-아닐린 ($BH_3 \cdot$An)), 보란-에테르 시약 (예를 들어, 보란-테트라히드로푸란 ($BH_3 \cdot$THF)), 보란-디알킬설파이드 시약 (예를 들어, $BH_3 \cdot Me_2S$), 아닐린-시아노보란, 또는 트리페닐포스핀-카르보알콕시보란이다. 일부 구현예에서, 아지드 시약은 후속 환원을 겪어 아민 기를 제공할 수 있는 아지드 기를 포함한다.

[1413] 일부 구현예에서, P-개질 시약은 본원에 기재된 바와 같은 황화 시약이다. 일부 구현예에서, 개질 단계는 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로티오에이트 트리에스테르 연결을 제공하는 인의 황화를 포함한다. 일부 구현예에서, 개질 단계는 화학식 I 의 뉴클레오티드간 연결을 갖는 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[1414] *일부 구현예에서, 본 발명은 황화 시약, 및 그의 제조 방법, 및 용도를 제공한다.*

[1415] *일부 구현예에서, 그러한 황화 시약은 티오설포네이트 시약이다. 일부 구현예에서, 티오설포네이트 시약은 하기 화학식 S-I 의 구조를 갖는다:*



S-I

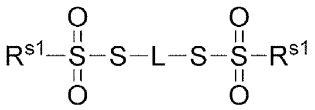
[1416]

[1417] *식 중:*

[1418] R^{s1} *은 R 이고;*

[1419] *각각의 R, L 및* R^1 *은 독립적으로 위에 및 본원에 정의되고 기재된 바와 같다.*

[1420] *일부 구현예에서, 황화 시약은 비스(티오설포네이트) 시약이다. 일부 구현예에서, 비스(티오설포네이트) 시약은 하기 화학식 S-II 의 구조를 갖는다:*



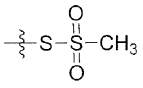
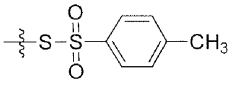
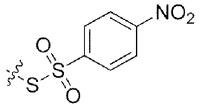
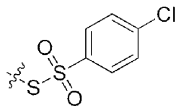
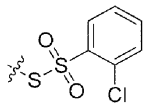
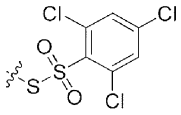
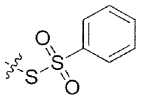
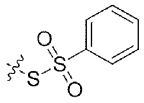
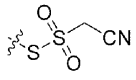
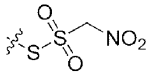
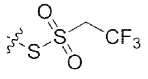
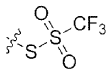
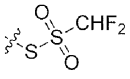
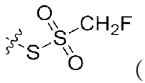
S-II

[1421]

[1422] *식 중, 각각의* R^{s1} *및 L 은 독립적으로 위에 및 본원에 정의되고 기재된 바와 같다.*

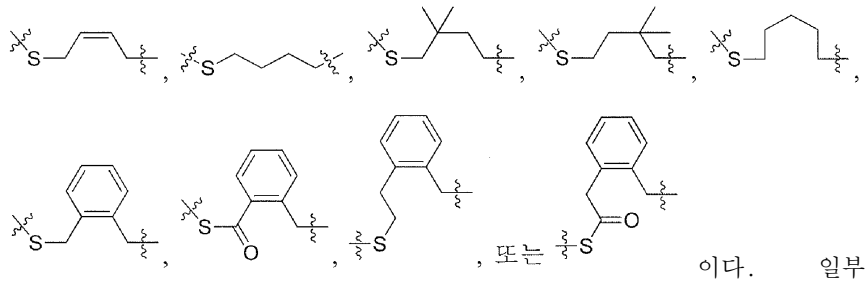
[1423] *위에서 일반적으로 정의된 바와 같이,* R^{s1} *은 R 이고, 여기서 R 은 위에 및 본원에 정의되고 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서,* R^{s1} *은 임의로 치환된 지방족, 아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서,* R^{s1} *은 임의로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서,* R^{s1} *은 임의로 치환된 알킬이다. 일부 구현예에서,* R^{s1} *은 메틸이다. 일부 구현예에서,* R^{s1} *은 시아노메틸이다. 일부 구현예에서,* R^{s1} *은 니트로메틸이다. 일부 구현예에서,* R^{s1} *은 임의로 치환된 아릴이다. 일부 구현예에서,* R^{s1} *은 임의로 치환된 페닐이다. 일부 구현예에서,* R^{s1} *은 페닐이다. 일부 구현예에서,* R^{s1} *은 p-*니트로페닐이다. 일부 구현예에서, R^{s1} 은 *p-*메틸페닐이다. 일부 구현예에서, R^{s1} 은 *p-*클로로페닐이다. 일부 구현예에서, R^{s1} 은 *o-*클로로페닐이다. 일부 구현예에서, R^{s1} 은 2,4,6-트리클로로페닐이다. 일부 구현예에서, R^{s1} 은 펜타

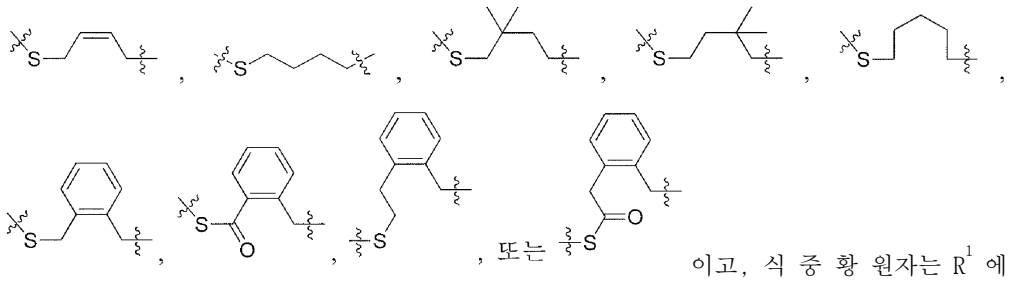
플루오로페닐이다. 일부 구현예에서, R^{s1} 은 임의로 치환된 헤테로시클릴이다. 일부 구현예에서, R^{s1} 은 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

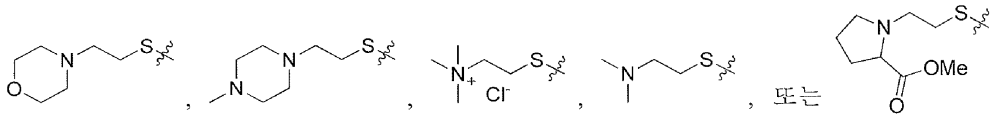
[1424] 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (MTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (TTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (NO_2PheTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (p-ClPheTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (o-ClPheTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (2,4,6-TriClPheTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (PheTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (PFPheTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (a-CNMTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (a-NO_2MTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (a-CF_3MTS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (a-CF_3TS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (a-CHF_2TS) 이다. 일부 구현예에서, R^{s1}-$S(O)_2S$- 은  (a-CH_2FTS) 이다.

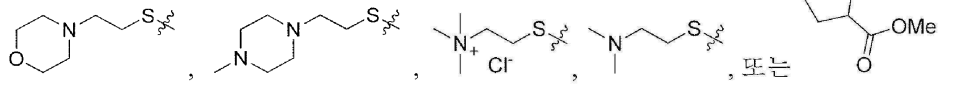
[1425] 일부 구현예에서, 황화 시약은 **S-I** 또는 **S-II** 의 구조를 갖고, 식 중 L 은 -S-R^{L3}- 또는 -S-C(O)-R^{L3}- 이다. 일부 구현예에서, L 은 -S-R^{L3}- 또는 -S-C(O)-R^{L3}- 이고, 여기서 R^{L3} 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 구현예에서, L 은 -S-R^{L3}- 또는 -S-C(O)-R^{L3}- 이고, 여기서 R^{L3} 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알케닐렌이다. 일부 구현예에서, L 은 -S-R^{L3}- 또는 -S-C(O)-R^{L3}- 이고, 여기서 R^{L3} 은 하나 이상의 메틸렌 단위가 임의로 및 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_6 알케닐렌, 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌으로 대체되어 있는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다. 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, R^{L3} 은 임의로 치환된 -S-(C_1-C_6 알케닐렌)-, -S-(C_1-C_6 알킬렌)-, -S-(C_1-C_6 알킬렌)-아릴렌-(C_1-C_6 알킬렌)-, -S-CO-아릴렌-(C_1-C_6 알킬렌)-, 또는 -S-CO-(C_1-C_6 알킬렌)-아릴렌-(C_1-C_6 알킬렌)- 이다. 일부 구현예에서, 황화 시약은 **S-I** 또는 **S-II** 의 구조를 갖고, 식 중 L 은 -S-R^{L3}- 또는 -S-C(O)-R^{L3}- 이고, 황 원자는 R^1 에 연결되어 있다.

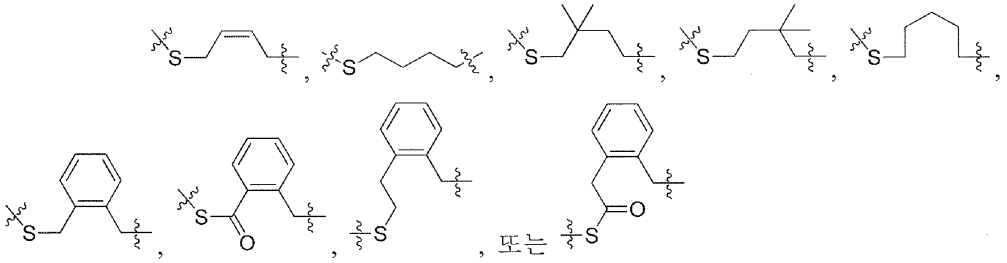
[1426] 일부 구현예에서, 황화 시약은 **S-I** 또는 **S-II** 의 구조를 갖고, 식 중 L 은 알킬렌, 알케닐렌, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

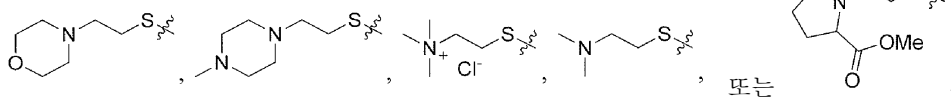
[1427] 일부 구현예에서, 황화 시약은 S-I 또는 S-II 의 구조를 갖고, 식 중 L 은  , , 또는 이다. 일부 구현예에서, L 은

[1428]  , 또는 이고, 식 중 황 원자는 R^1 에 연결되어 있다.

[1429] 일부 구현예에서, 황화 시약은 S-I 또는 S-II 의 구조를 갖고, 식 중 R^1 은  이다. 일부 구현예에서, R^1 은

[1430]  이고, 식 중 황 원자는 L 에 연결되어 있다.

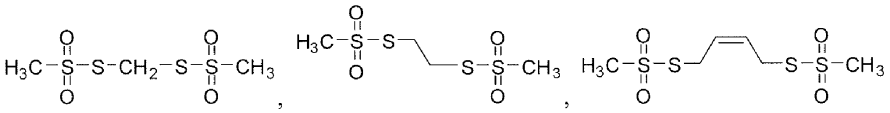
[1431] 일부 구현예에서, 황화 시약은 S-I 또는 S-II 의 구조를 갖고, 식 중 L 은  , 또는 이고, 식 중 황 원자는 R^1 에 연결되어 있고;

[1432] R^1 은  이고, 식 중 황 원자는 L 에 연결되어 있다.

[1433] 일부 구현예에서, 황화 시약은 S-I 또는 S-II 의 구조를 갖고, 식 중 R^1 은 $-S-R^{L2}$ 이고, 여기서 R^{L2} 는 위에 및 본원에 정의되고 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, R^{L2} 는 $-S-(C_1-C_6$ 알킬렌$)-$헤테로시클릴, $-S-(C_1-C_6$ 알케닐렌$)-$헤테로시클릴, $-S-(C_1-C_6$ 알킬렌$)-N(R')_2$, $-S-(C_1-C_6$ 알킬렌$)-N(R')_3$ 로부터 선택되는 임의로 치환된 기이고, 여기서 각각의 R' 는 위에 정의되고 본원에 기재된 바와 같다.

[1434] 일부 구현예에서, -L-R^1 은 -R^{L3}-S-S-R^{L2} 이고, 여기서 각각의 변수는 독립적으로 위에 정의되고 본원에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, -L-R^1 은 -R^{L3}-C(O)-S-S-R^{L2} 이고, 여기서 각각의 변수는 독립적으로 위에 정의되고 본원에 기재된 바와 같다.

[1435] 화학식 S-II 의 예시적 비스(티오설포네이트) 시약이 아래 제시되어 있다:

[1436] 

[1437] 일부 구현예에서, 황화 시약은 하기 화학식 중 하나를 갖는 화합물이다:

[1438] S_8, R^{s2}-S-S-R^{s3}, 또는 R^{s2}-S-X^s-R^{s3},

[1439] 식 중:

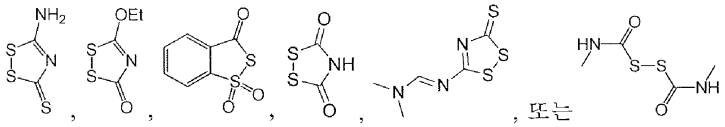
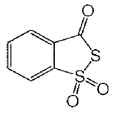
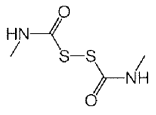
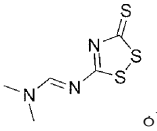
[1440] 각각의 R^{s2} 및 R^{s3} 은 독립적으로 지방족, 아미노알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아실, 아미드, 이미드, 또는 티오카르보닐로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는

[1441] R^{s2} 및 R^{s3} 은 그들이 결합되어 있는 원자들과 함께 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[1442] X^s 는 -$S(O)_2$-, -O-, 또는 -N(R')- 이고;

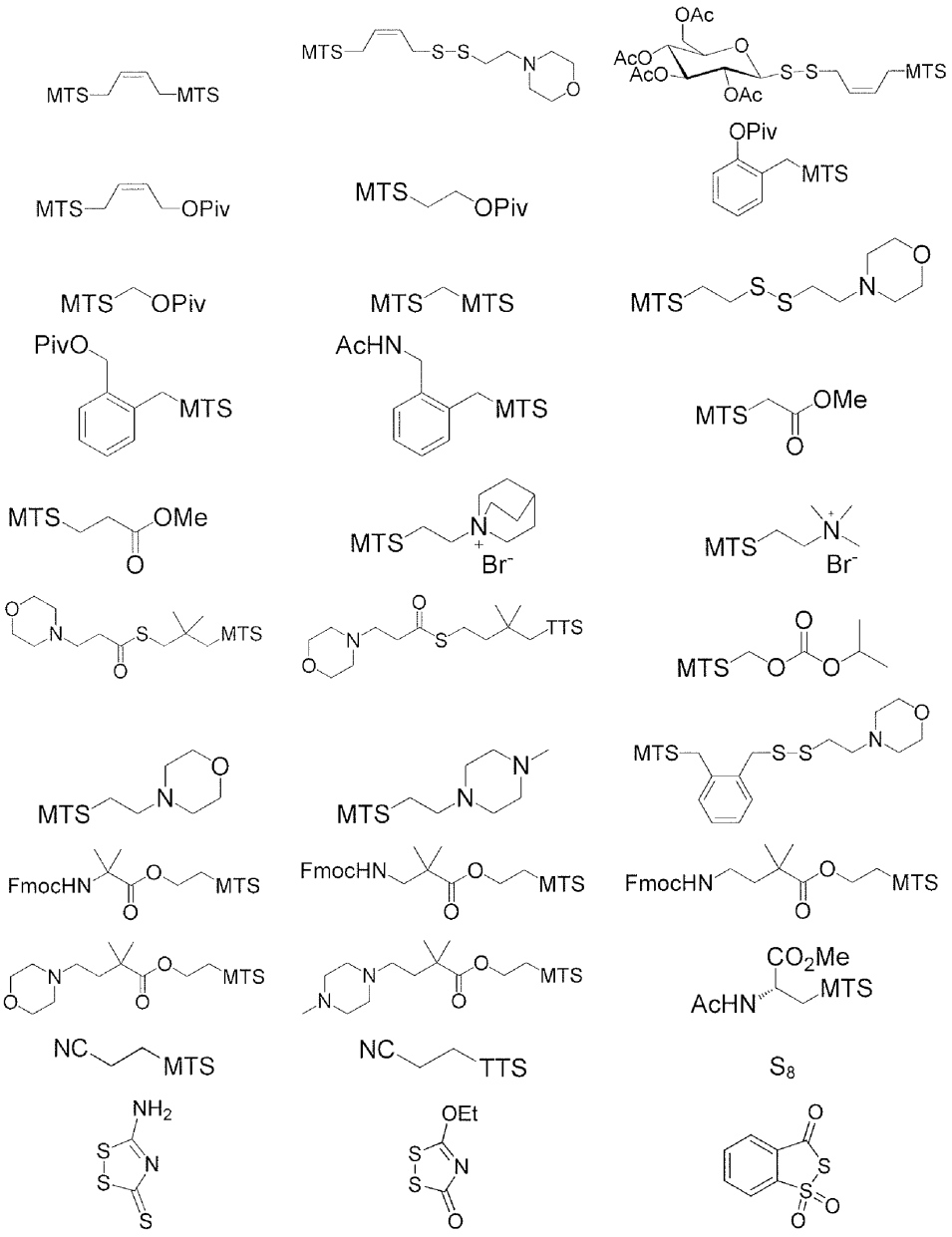
[1443] R' 는 위에 및 본원에 정의되고 기재된 바와 같다.

[1444] 일부 구현예에서, 황화 시약은 S_8,

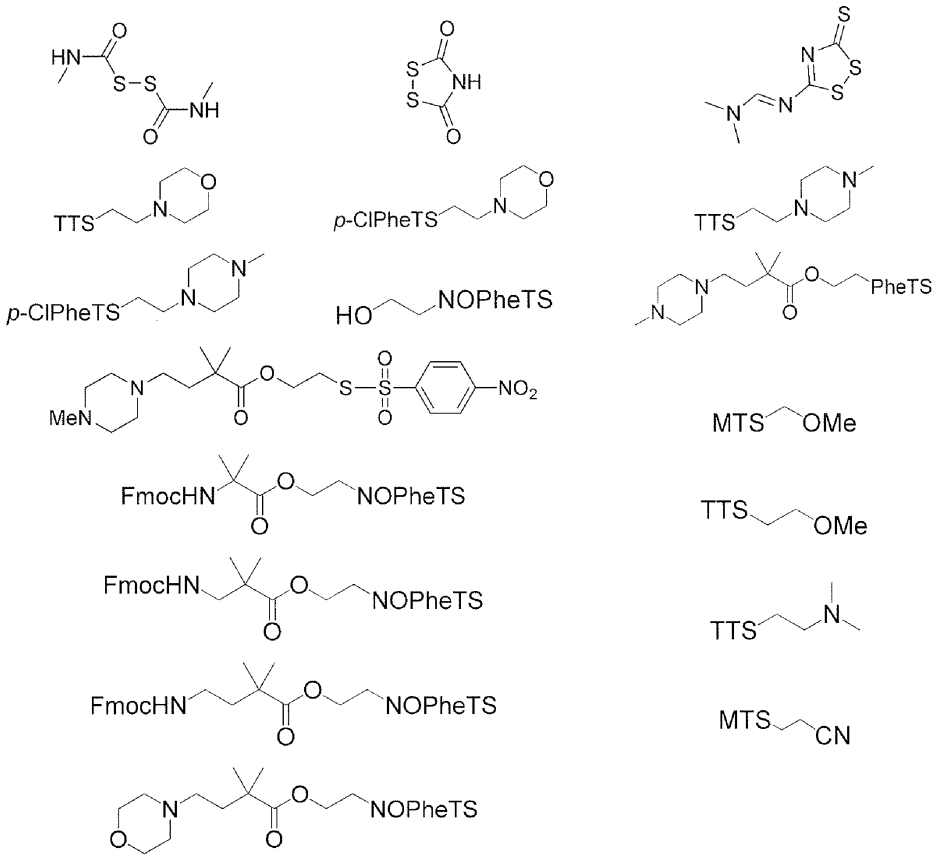
[1445]  , 또는 이다. 일부 구현예에서, 황화 시약은 S_8, S_8,  , 또는  이다. 일부 구현예에서, 황화 시약은  이다.

[1446] 예시적 황화 시약은 아래 표 5 에 제시되어 있다.

[1447] 표 5. 예시적 황화 시약.

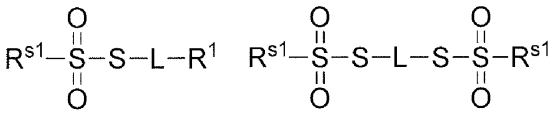


[1448]



[1449]

[1450] 일부 구현예에서, 제공되는 황화 시약은 H-포스포네이트를 개질하는데 사용된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, H-포스포네이트 올리고뉴클레오티드는, 예를 들어, Wada I 또는 Wada II 의 방법을 사용하여 합성되고, 화학식 S-I 또는 S-II 의 황화 시약을 사용하여 개질된다:



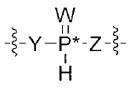
S-I S-II

[1451]

[1452] 식 중, 각각의 R^{S1}, L, 및 R^1 은 위에 및 본원에서 기재 및 정의된 바와 같다.

[1453] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 포스포로티오에이트 트리에스테르의 합성 방법을 제공한다:

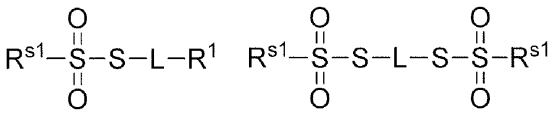
[1454] i) 하기 구조의 H-포스포네이트를 실릴화 시약과 반응시켜 실릴옥시포스포네이트를 제공하는 단계:



[1455]

[1456] (식 중, 각각의 W, Y, 및 Z 은 위에 및 본원에서 기재 및 정의된 바와 같음);

[1457] ii) 실릴옥시포스포네이트를 하기 구조 S-I 또는 S-II 의 황화 시약과 반응시켜 포스포로티오트리에스테르를 제공하는 단계:



S-I S-II

[1458]

[1459] 일부 구현예에서, 뉴클레오티드간 연결에 개질을 도입하는데 황화 시약 대신 셀레늄 친전자체가 사용된다.

일부 구현예에서, 셀레늄 친전자체는 하기 화학식 중 하나를 갖는 화합물이다:

[1460] Se, R^{s2}-Se-Se- R^{s3}, 또는 R^{s2}-Se-X^{s}-R^{s3},

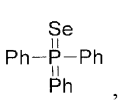
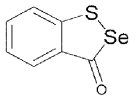
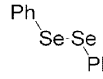
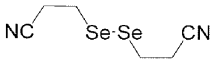
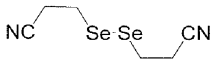
[1461] 식 중:

[1462] 각각의 R^{s2} 및 R^{s3} 은 독립적으로 지방족, 아미노알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아실, 아미드, 이미드, 또는 티오카르보닐로부터 선택되는 임의로 치환된 기이거나; 또는

[1463] R^{s2} 및 R^{s3} 은 그들이 결합되어 있는 원자들과 함께 임의로 치환된 헤테로시클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[1464] X^{s} 는 $-S(O)_2-$, -O-, 또는 -N(R')- 이고;

[1465] R' 는 위에 및 본원에 정의되고 기재된 바와 같다.

[1466] 다른 구현예에서, 셀레늄 친전자체는 Se, KSeCN,  ,  ,  , 또는  의 화합물이다. 일부 구현예에서, 셀레늄 친전자체는 Se 또는  이다.

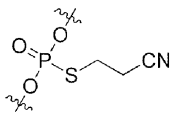
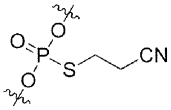
[1467] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 황화 시약은 황화 동안 인에 전달되는 모이어티가 단일 황 원자 (예를 들어, $-S^{-}$ 또는 =S) 와는 대조적으로 치환된 황 (예를 들어, -SR) 인 것을 특징으로 한다.

[1468] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 황화 시약은 시약의 활성이 시약을 특정 전자 끌기 또는 주기 기로 개질하여 조정가능한 것을 특징으로 한다.

[1469] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 황화 시약은 결정질인 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 황화 시약은 높은 정도의 결정도를 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 황화 시약은, 예를 들어, 재결정화를 통해 시약의 정제가 용이한 것을 특징으로 한다.

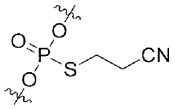
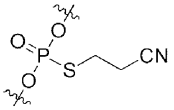
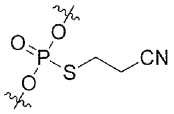
특정 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 황화 시약은 황-함유 불순물이 실질적으로 없는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 황-함유 불순물이 실질적으로 없는 황화 시약은 증가된 효율을 보인다.

[1470] 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결을 포함한다. 그러한 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드를 합성하기 위해, 하나 이상의 개질 단계가 임의로 산화 단계로 대체되어 상응하는 포스페이트 디에스테르 연결을 설치한다. 일부 구현예에서, 산화 단계는 일상적 올리고뉴클레오티드 합성과 유사한 방식으로 수행된다. 일부 구현예에서, 산화 단계는 I_2 의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 산화 단계는 I_2 및 피리딘의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 산화 단계는 THF/피리딘/물 (70:20:10 - v/v/v) 조-용매 시스템 중 0.02 M I_2 의 사용을 포함한다. 예시적 사이클이 반응식 I-c 에 제시되어 있다.

[1471] 일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 전구체가 사용되어 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드가 합성된다. 일부 구현예에서, 그러한 포스포로티오에이트 전구체는  이다. 일부 구현예에서,  은 사이클 퇴장 후 표준 탈보호/방출 절차 동안 포스포로티오에이트 디에스테르 연결로 전환된다. 예가 아래 추가로 제시되어 있다.

[1472] 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결 및 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공되는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결 및 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 포함하고, 여기서 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 연결은 3' 에서 5' 로 합성될 때

모든 포스포로티오에이트 디에스테르 연결 뒤에 설치된다. 그러한 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드를 합성하기 위해, 일부 구현예에서, 하나 이상의 개질 단계가 임의로 산화 단계로 대체되어 상응하는 포스페이트 디에스테르 연결을 설치하고, 포스포로티오에이트 전구체가 각각의 포스포로티오에이트 디에스테르 연결에 대해 설치된다. 일부 구현예에서, 원하는 올리고뉴클레오티드 길이가 달성된 후에 포스포로티오에이트 전구체는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결로 전환된다. 일부 구현예에서, 사이클 퇴장 동안 또는 후의 탈보호/방출 단계는 포스포로티오에이트 전구체를 포스포로티오에이트 디에스테르 연결로 전환시킨다. 일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 전구체는 베타-제거 경로에 의해 제거되는 능력을 갖는 것을 특징으로 한다.

일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 전구체는  이다. 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 합성 동안 포스포로티오에이트 전구체, 예를 들어,  를 사용하는 이점 중 하나는  이 특정 조건에서 포스포로티오에이트보다 더욱 안정적이라는 점이다.

[1473] *일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 전구체는 본원에 기재된 바와 같은 인 보호기, 예를 들어, 2-시아노에틸 (CE 또는 Cne), 2-트리메틸실릴에틸, 2-니트로에틸, 2-설포닐에틸, 메틸, 벤질, o*-니트로벤질, 2-(*p*-니트로페닐)에틸 (NPE 또는 Npe), 2-페닐에틸, 3-(*N*-*tert*-부틸카르복사미도)-1-프로필, 4-옥소펜틸, 4-메틸티오-1-부틸, 2-시아노-1,1-디메틸에틸, 4-*N*-메틸아미노부틸, 3-(2-피리딜)-1-프로필, 2-[*N*-메틸-*N*-(2-피리딜)]아미노에틸, 2-(*N*-포르밀,*N*-메틸)아미노에틸, 4-[*N*-메틸-*N*-(2,2,2-트리플루오로아세틸)아미노]부틸이다. 예가 아래 추가로 제시되어 있다.

[1474] 원하는 황화 시약의 합성 방법은 본원 및 실시예 섹션에 기재되어 있다.

[1475] 위에서 언급한 바와 같이, 일부 구현예에서, 황화는 성장하는 올리고뉴클레오티드로부터 키랄 시약을 절단하는 조건 하에 일어난다. 일부 구현예에서, 황화는 성장하는 올리고뉴클레오티드로부터 키랄 시약을 절단하지 않는 조건 하에 일어난다.

[1476] 일부 구현예에서, 황화 시약은 적합한 용매에 용해되고, 칼럼에 전달된다. 특정 구현예에서, 용매는 극성 반양성자성 용매 예컨대 니트릴 용매이다. 일부 구현예에서, 용매는 아세토니트릴이다. 일부 구현예에서, 황화 시약의 용액은 황화 시약 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 티오설포네이트 유도체) 을 니트릴 용매 (예를 들어, 아세토니트릴) 중 BSTFA (N,O-비스-트리메틸실릴-트리플루오로아세타미드) 와 혼합하여 제조된다. 일부 구현예에서, BSTFA 는 포함되지 않는다. 예를 들어, 본 발명의 발명자들은 상대적으로 더욱 반응성인 일반식 R^{s2}-S-S(O)$_2$-R^{s3} 의 황화 시약이 종종 BSTFA 의 부재 하에 황화 반응에 성공적으로 참여할 수 있음을 발견했다. 하나의 예로, 본 발명의 발명자들은 R^{s2} 가 *p*-니트로페닐이고, R^{s3} 이 메틸인 경우에 BSTFA 가 요구되지 않음을 입증했다. 본 공개에 비추어, 통상의 기술자는 BSTFA 를 요구하지 않는 기타 상황 및/또는 황화 시약을 용이하게 확인할 수 있을 것이다.

[1477] 일부 구현예에서, 황화 단계는 실온에서 수행된다. 일부 구현예에서, 황화 단계는 더 낮은 온도 예컨대 약 0 ℃, 약 5 ℃, 약 10 ℃, 또는 약 15 ℃ 에서 수행된다. 일부 구현예에서, 황화 단계는 약 20 ℃ 초과의 상승된 온도에서 수행된다.

[1478] 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 1 분 내지 약 120 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 1 분 내지 약 90 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 1 분 내지 약 60 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 1 분 내지 약 30 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 1 분 내지 약 25 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 1 분 내지 약 20 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 1 분 내지 약 15 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 1 분 내지 약 10 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 5 분 내지 약 60 분 동안 진행된다.

[1479] 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 5 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 10 분 동안 진행

된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 15 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 20 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 25 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 30 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 35 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 40 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 45 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 50 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 55 분 동안 진행된다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 약 60 분 동안 진행된다.

[1480] 예상외로 본 발명의 방법에 따라 제조되는 특정 황화 개질 생성물이 예상외로 안정적임이 발견되었다. 일부 구현예에서, 예상외로 안정적인 생성물은 포스포로티오에이트 트리에스테르이다. 일부 구현예에서, 예상외로 안정적인 생성물은 화학식 I-c 의 구조를 갖는 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드이다.

[1481] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 황화 방법 및 본원에 기재된 황화 시약이 또한 Wada II (WO2010/064146) 에 기재된 것과 같은 개질 H-포스포네이트 올리고뉴클레오티드의 개질의 맥락에서 유용함을 이해할 것이다.

[1482] 일부 구현예에서, 황화 반응은 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 또는 98% 인 단계적 황화 효율을 갖는다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 98% 이상 순수한 미가공 디뉴클레오티드 생성물 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 90% 이상 순수한 미가공 테트라뉴클레오티드 생성물 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 70% 이상 순수한 미가공 도데카뉴클레오티드 생성물 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 황화 반응은 50% 이상 순수한 미가공 아이코사뉴클레오티드 생성물 조성물을 제공한다.

[1483] 일단 인 연결의 개질 단계가 완료되면, 올리고뉴클레오티드는 사이클 재입장을 위한 준비에서 또다른 탈차단 단계에 적용된다. 일부 구현예에서, 키랄 보조기는 황화 후에 온전하게 유지되고, 사이클 재입장 전에 필수적으로 일어나는 후속 탈차단 단계 동안 탈차단된다. 탈차단, 커플링, 캡핑, 및 개질 과정은 성장하는 올리고뉴클레오티드가 원하는 길이에 도달할 때까지 반복되고, 원하는 길이에 도달했을 때 올리고뉴클레오티드는 고체 지지체로부터 즉시 절단되거나 정제 목적을 위해 지지체에 부착된 상태로 남고 나중에 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 보호기가 하나 이상의 뉴클레오티드 염기에 존재하고, 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단 및 염기의 탈보호가 단일 단계로 일어난다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 보호기가 하나 이상의 뉴클레오티드 염기에 존재하고, 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단 및 염기의 탈보호가 1 개 초과의 단계로 일어난다. 일부 구현예에서, 탈보호 및 지지체로부터의 절단은 염기성 조건 하에, 예를 들어, 하나 이상의 아민 염기를 사용하여 일어난다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 아민 염기는 프로필 아민을 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 아민 염기는 피리딘을 포함한다.

[1484] 일부 구현예에서, 지지체로부터의 절단 및/또는 탈보호는 약 30 ℃ 내지 약 90 ℃ 의 상승된 온도에서 일어난다. 일부 구현예에서, 지지체로부터의 절단 및/또는 탈보호는 약 40 ℃ 내지 약 80 ℃ 의 상승된 온도에서 일어난다. 일부 구현예에서, 지지체로부터의 절단 및/또는 탈보호는 약 50 ℃ 내지 약 70 ℃ 의 상승된 온도에서 일어난다. 일부 구현예에서, 지지체로부터의 절단 및/또는 탈보호는 약 60 ℃ 의 상승된 온도에서 일어난다. 일부 구현예에서, 지지체로부터의 절단 및/또는 탈보호는 주위 온도에서 일어난다.

[1485] 예시적 정제 절차는 본원에 기재되어 있고/거나 관련 기술분야에서 일반적으로 알려져 있다.

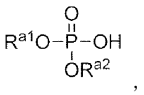
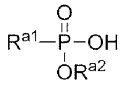
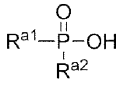
[1486] 각각의 사이클 동안 성장하는 올리고뉴클레오티드로부터 키랄 보조기의 제거는 적어도 (1) 잠재적으로 민감성인 관능성 기가 인에 설치되었을 때 올리고뉴클레오티드 합성의 마지막에 별도의 단계에서 보조기가 제거될 필요가 없고; (2) 부반응을 겪고/거나 후속 화학을 간섭하는 경향이 있는 불안정적인 인-보조기 중간체가 회피된다는 이유로 유익하다는 점이 주목할 만하다. 따라서, 각각의 사이클 동안 키랄 보조기의 제거는 전체적 합성을 더욱 효율적으로 만든다.

[1487] 사이클의 맥락에서 탈차단 단계가 위에 기재되어 있지만, 부가적 일반적 방법이 아래 포함되어 있다.

[1488] *탈차단 단계*

[1489] 일부 구현예에서, 커플링 단계 전에 탈차단 단계가 선행한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 성장하는 올리고뉴클레오티드의 5' 히드록실 기는 차단되고 (즉, 보호되고), 후속적으로 뉴클레오시드 커플링 상대와 반응하기 위해 탈차단되어야 한다.

[1490] 일부 구현예에서, 산성화가 사용되어 차단 기가 제거된다. 일부 구현예에서, 산은 브뢴스테드 산 또는 루이

스 산이다. 유용한 브뢴스테드 산은 pKa (물 중 25 ℃) 값이 유기 용매 또는 물 (80% 아세트산의 경우에) 중 -0.6 (트리플루오로아세트산) 내지 4.76 (아세트산) 인 카르복시산, 알킬술폰산, 아릴술폰산, 인산 및 그것의 유도체, 포스폰산 및 그것의 유도체, 알킬포스폰산 및 그들의 유도체, 아릴포스폰산 및 그들의 유도체, 포스피닉 산, 디알킬포스피닉 산, 및 디아릴포스피닉 산이다. 산성화 단계에서 사용되는 산 (1 내지 80%) 의 농도는 산의 산도에 의존한다. 강산 조건은 퓨리닐 또는 피리미디닐 염기가 리보스 고리 및 또는 기타 당 고리로부터 절단되는 탈퓨린화/탈피리미딘화를 초래할 것이므로 산 강도가 고려되어야 한다. 일부 구현예에서, 산은 $R^{a1}COOH$, $R^{a1}SO_3H$, $R^{a3}SO_3H$,  ,  , 또는  로부터 선택되고, 식 중, 각각의 R^{a1} 및 R^{a2} 는 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 알킬 또는 아릴이고, R^{a3} 은 임의로 치환된 알킬 또는 아릴이다.

[1491] 일부 구현예에서, 산성화는 유기 용매 중 루이스 산에 의해 달성된다. 예시적 그러한 유용한 루이스 산은 $Zn(X^a)_2$ 이고, 여기서 X^a 는 Cl, Br, I, 또는 CF_3SO_3 이다.

[1492] 일부 구현예에서, 산성화 단계는 축합된 중간체로부터 퓨린 모이어티를 제거하지 않으면서 차단 기를 제거하는데 효과적인 소정량의 브뢴스테드 또는 루이스 산을 첨가하는 것을 포함한다.

[1493] 산성화 단계에서 유용한 산은 또한 유기 용매 중 10% 인산, 유기 용매 중 10% 염산, 유기 용매 중 1% 트리플루오로아세트산, 유기 용매 중 3% 디클로로아세트산 또는 트리클로로아세트산 또는 물 중 80% 아세트산을 포함하나 그에 제한되지 않는다. 이러한 단계에서 사용되는 임의의 브뢴스테드 또는 루이스 산의 농도는 산의 농도가 당 모이어티로부터 핵염기의 절단을 야기하는 농도를 초과하지 않도록 선택된다.

[1494] 일부 구현예에서, 산성화는 유기 용매 중 1% 트리플루오로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 산성화는 유기 용매 중 약 0.1% 내지 약 8% 트리플루오로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 산성화는 유기 용매 중 3% 디클로로아세트산 또는 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 산성화는 유기 용매 중 약 0.1% 내지 약 10% 디클로로아세트산 또는 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 산성화는 유기 용매 중 3% 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 산성화는 유기 용매 중 약 0.1% 내지 약 10% 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 산성화는 물 중 80% 아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 산성화는 물 중 약 50% 내지 약 90%, 또는 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 60%, 약 70% 내지 약 90% 아세트산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 산성화는 산성 용매에 양이온 제거제를 추가로 첨가하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 양이온 제거제는 트리에틸실란 또는 트리이소프로필실란일 수 있다. 일부 구현예에서, 차단 기는 유기 용매 중 1% 트리플루오로아세트산을 첨가하는 것을 포함하는 산성화에 의해 탈차단된다. 일부 구현예에서, 차단 기는 유기 용매 중 3% 디클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함하는 산성화에 의해 탈차단된다. 일부 구현예에서, 차단 기는 유기 용매 중 3% 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함하는 산성화에 의해 탈차단된다. 일부 구현예에서, 차단 기는 디클로로메탄 중 3% 트리클로로아세트산을 첨가하는 것을 포함하는 산성화에 의해 탈차단된다.

[1495] 특정 구현예에서, 본 발명의 방법은 합성기에서 완료되고, 성장하는 올리고뉴클레오티드의 히드록실 기의 탈차단 단계는 소정량의 용매를 합성기 칼럼에 전달하는 것을 포함하며, 상기 칼럼은 올리고뉴클레오티드가 부착되어 있는 고체 지지체를 함유한다. 일부 구현예에서, 용매는 할로겐화 용매 (예를 들어, 디클로로메탄) 이다. 특정 구현예에서, 용매는 소정량의 산을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매는 소정량의 유기 산 예컨대, 예를 들어, 트리클로로아세트산을 포함한다. 특정 구현예에서, 산은 약 1% 내지 약 20% w/v 의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 산은 약 1% 내지 약 10% w/v 의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 산은 약 1% 내지 약 5% w/v 의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 산은 약 1 내지 약 3% w/v 의 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 산은 약 3% w/v 의 양으로 존재한다. 히드록실 기의 탈차단 방법은 본원에 추가로 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 산은 디클로로메탄 중 3% w/v 으로 존재한다.

[1496] 일부 구현예에서, 키랄 보조기는 탈차단 단계 전에 제거된다. 일부 구현예에서, 키랄 보조기는 탈차단 단계 동안 제거된다.

[1497] 일부 구현예에서, 사이클 퇴장은 탈차단 단계 전에 수행된다. 일부 구현예에서, 사이클 퇴장은 탈차단 단계

후에 수행된다.

[1498] ***차단 기/보호기 제거에 관한 일반적 조건***

[1499] 핵염기 또는 당 모이어티에 위치하는 관능성 기 예컨대 히드록실 또는 아미노 모이어티는 일상적으로 합성 동안 차단 (보호) 기 (모이어티) 로 차단되고, 후속적으로 탈차단된다. 일반적으로, 차단 기는 분자의 화학적 관능기를 특정 반응 조건에 불활성으로 만들고, 나중에 분자 내의 그러한 관능기로부터 분자의 나머지를 실질적으로 손상시키지 않으면서 제거될 수 있다 (예를 들어, Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991 참고). 예를 들어, 아미노 기는 질소 차단 기 예컨대 프탈이미도, 9-플루드레닐메톡시카르보닐 (FMOC), 트리페닐메틸술페닐, *t*-BOC, 4,4'-디메톡시트리틸 (DMTr), 4-메톡시트리틸 (MMTr), 9-페닐크산틴-9-일 (Pixyl), 트리틸 (Tr), 또는 9-(*p*-메톡시페닐)크산틴-9-일 (MOX) 로 차단될 수 있다. 카르복실 기는 아세틸 기로 보호될 수 있다. 히드록시 기는 예컨대 테트라히드로피라닐 (THP), *t*-부틸디메틸실릴 (TBDMS), 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (Ctmp), 1-(2-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-4-일 (Fpmp), 1-(2-클로로에톡시)에틸, 3-메톡시-1,5-디카르보메톡시펜탄-3-일 (MDP), 비스(2-아세톡시에톡시)메틸 (ACE), 트리이소프로필실릴옥시메틸 (TOM), 1-(2-시아노에톡시)에틸 (CEE), 2-시아노에톡시메틸 (CEM), [4-(*N*-디클로로아세틸-*N*-메틸아미노)벤질옥시]메틸, 2-시아노에틸 (CN), 피발로일옥시메틸 (PivOM), 레부닐옥시메틸 (ALE) 로 보호될 수 있다. 기타 대표적 히드록실 차단 기가 기재된 바 있다 (예를 들어, Beaucage *et al.*, *Tetrahedron*, 1992, *46*, 2223 참고). 일부 구현예에서, 히드록실 차단 기는 산-불안정성 기, 예컨대 트리틸, 모노메톡시트리틸, 디메톡시트리틸, 트리메톡시트리틸, 9-페닐크산틴-9-일 (Pixyl) 및 9-(p-메톡시페닐)크산틴-9-일 (MOX) 이다. 화학적 관능성 기는 또한 그들을 전구체 형태로 포함시킴으로써 차단될 수 있다. 따라서 아지도 기는 아민으로 쉽게 전환되므로 아지도 기는 아민의 차단된 형태로 여겨질 수 있다. 핵산 합성에서 이용되는 추가의 대표적 보호기는 알려져 있다 (예를 들어 Agrawal et al., Protocols for Oligonucleotide Conjugates, Eds., Humana Press, New Jersey, 1994, Vol. 26, pp. 1-72 참고).

[1500] 핵산으로부터 차단 기를 제거하는 다양한 방법이 알려져 있고 사용된다. 일부 구현예에서, 모든 차단 기가 제거된다. 일부 구현예에서, 일부 차단 기가 제거된다. 일부 구현예에서, 반응 조건이 조정되어 특정 차단 기를 선택적으로 제거할 수 있다.

[1501] 일부 구현예에서, 핵염기 차단 기는, 존재하는 경우, 제공되는 올리고뉴클레오티드의 조립 후에 산성 시약으로 절단가능하다. 일부 구현예에서, 핵염기 차단 기는, 존재하는 경우, 산성 또는 염기성 조건 하에 절단가능하지 않고, 예를 들어 불화물 염 또는 불화수소산 착물로 절단가능하다. 일부 구현예에서, 핵염기 차단 기는, 존재하는 경우, 제공되는 올리고뉴클레오티드의 조립 후에 염기 또는 염기성 용매의 존재 하에 절단가능하다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 핵염기 차단 기는 제공되는 올리고뉴클레오티드의 조립 후에 염기 또는 염기성 용매의 존재 하에 절단가능하지만 제공되는 올리고뉴클레오티드의 조립 동안 일어나는 하나 이상의 더 이른 탈보호 단계의 특별한 조건에 안정적인 것을 특징으로 한다.

[1502] 일부 구현예에서, 핵염기를 위한 차단 기는 요구되지 않는다. 일부 구현예에서, 핵염기를 위한 차단 기가 요구된다. 일부 구현예에서, 특정 핵염기는 하나 이상의 차단 기를 요구하지만, 다른 핵염기는 하나 이상의 차단 기를 요구하지 않는다.

[1503] 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 합성 후에 고체 지지체로부터 절단된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 절단은 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 절단은 피리딘 중 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 절단은 피리딘 중 20% 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 절단은 무수 피리딘 중 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 절단은 무수 피리딘 중 20% 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 절단은 극성 반양성자성 용매 예컨대 아세토니트릴, NMP, DMSO, 술폰, 및/또는 루티딘의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 절단은 용매, 예를 들어, 극성 반양성자성 용매, 및 하나 이상의 일차 아민 (예를 들어, C_{1-10} 아민), 및/또는 하나 이상의 메톡실아민, 히드라진, 및 순수한 무수 암모니아의 사용을 포함한다.

[1504] 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 피리딘 중 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 피리딘 중 20% 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 무수 피리딘 중 프로필아민의 사용을 포함한다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 무수

피리딘 중 20% 프로필아민의 사용을 포함한다.

[1505] 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 절단 동안 탈보호된다.

[1506] 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 실온 근처에서 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 상승된 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 30 ℃, 40 ℃, 50 ℃, 60 ℃, 70℃, 80 ℃, 90 ℃ 또는 100 ℃ 초과에서 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 30 ℃, 40 ℃, 50 ℃, 60 ℃, 70℃, 80 ℃, 90 ℃ 또는 100 ℃ 에서 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 40-80 ℃ 에서 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 50-70 ℃ 에서 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 60 ℃ 에서 수행된다.

[1507] 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 0.1 hr, 1 hr, 2 hrs, 5 hrs, 10 hrs, 15 hrs, 20 hrs, 24 hrs, 30 hrs, 또는 40 hrs 초과 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 0.1-5 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 3-10 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 5-15 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 10-20 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 15-25 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 20-40 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 2 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 5 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 10 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 15 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 18 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 24 hrs 동안 수행된다.

[1508] 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 실온에서 0.1 hr, 1 hr, 2 hrs, 5 hrs, 10 hrs, 15 hrs, 20 hrs, 24 hrs, 30 hrs, 또는 40 hrs 초과 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 실온에서 약 5-48 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 실온에서 약 10-24 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 실온에서 약 18 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 상승된 온도에서 0.1 hr, 1 hr, 2 hrs, 5 hrs, 10 hrs, 15 hrs, 20 hrs, 24 hrs, 30 hrs, 또는 40 hrs 초과 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 상승된 온도에서 약 0.5-5 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 60 ℃ 에서 약 0.5-5 hrs 동안 수행된다. 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 약 60 ℃ 에서 약 2 hrs 동안 수행된다.

[1509] 일부 구현예에서, 고체 지지체로부터의 올리고뉴클레오티드의 절단, 또는 올리고뉴클레오티드의 탈보호는 프로필아민의 사용을 포함하고, 실온 또는 상승된 온도에서 0.1 hr, 1 hr, 2 hrs, 5 hrs, 10 hrs, 15 hrs, 20 hrs, 24 hrs, 30 hrs, 또는 40 hrs 초과 동안 수행된다. 예시적 조건은 피리딘 중 20% 프로필아민 실온에서 약 18 hrs 동안, 및 피리딘 중 20% 프로필아민 60 ℃ 에서 약 18 hrs 동안이다.

[1510] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[1511] (1) 커플링;

[1512] (2) 캡핑;

[1513] (3) 개질;

[1514] (4) 탈차단; 및

[1515] (5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복;

[1516] 여기서 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 연결 또는 화학식 I-c 의 구조를 갖는 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[1517] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[1518] (1) 커플링;

[1519] (2) 캡핑;

[1520] (3) 개질;

[1521] (4) 탈차단; 및

[1522] (5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복;

[1523] 여기서:

[1524] (1) 내지 (4) 의 사이클 하나 이상은 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 형성한다.

[1525] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[1526] (1) 커플링;

[1527] (2) 캡핑;

[1528] (3) 개질;

[1529] (4) 탈차단; 및

[1530] (5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복;

[1531] 여기서:

[1532] (1) 내지 (4) 의 사이클 하나 이상은 화학식 I-c 의 구조를 갖는 뉴클레오티드간 연결을 형성한다.

[1533] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[1534] (1) 커플링;

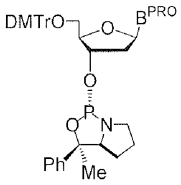
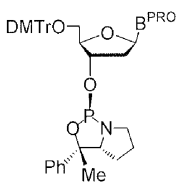
[1535] (2) 캡핑;

[1536] (3) 개질;

[1537] (4) 탈차단; 및

[1538] (5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복;

[1539] 여기서:

[1540] 커플링 단계는 활성화 기 및  또는  의 사용을 포함하고, 식 중 B^{PRO} 은 보호된

핵염기이고;

[1541] 캡핑 단계는 키랄 보조기 내의 아미노 기의 캡핑 및 미반응 5'-OH 의 캡핑을 포함하고;

[1542] 개질 단계는 인 연결에 대한 -S-L-R^1 기의 설치를 포함하고, 여기서 각각의 L 및 R^1 은 독립적으로 위에 정의되고 본원에 기재된 바와 같고;

[1543] 탈차단 단계는 산의 사용을 포함한다.

[1544] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[1545] (1) 커플링;

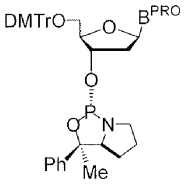
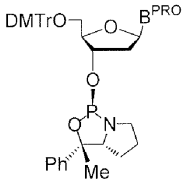
[1546] (2) 캡핑;

[1547] (3) 개질;

[1548] (4) 탈차단; 및

[1549] (5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복;

[1550] 여기서:

[1551] 커플링 단계는 CMPT 및  또는  의 사용을 포함하고, 식 중 B^{PRO} 는 보호된 핵염기이고;

[1552] 캡핑 단계는 키랄 보조기 내의 아미노 기의 캡핑 및 미반응 5'-OH 의 캡핑을 포함하고;

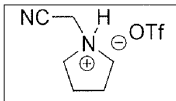
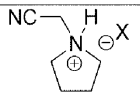
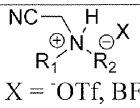
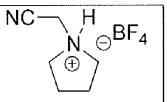
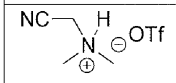
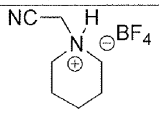
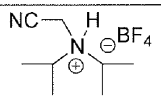
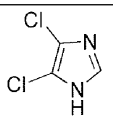
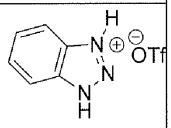
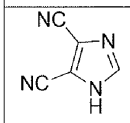
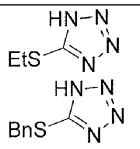
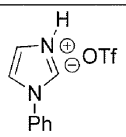
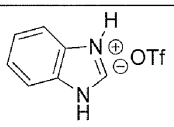
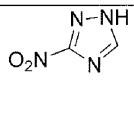
[1553] 개질 단계는 인 연결에 대한 -S-L-R^1 기의 설치를 포함하고, 여기서 각각의 L 및 R^1 은 독립적으로 위에 정의되고 본원에 기재된 바와 같고;

[1554] 탈차단 단계는 산의 사용을 포함한다.

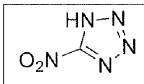
[1555] 일부 구현예에서, 활성화제는 "Wada" 활성화제이고, 즉, 활성화제는 위에 언급된 Wada I, II, 또는 III 문헌 중 임의의 하나로부터이다.

[1556] 예시적 활성화 기가 아래 제시되어 있다:

[1557]

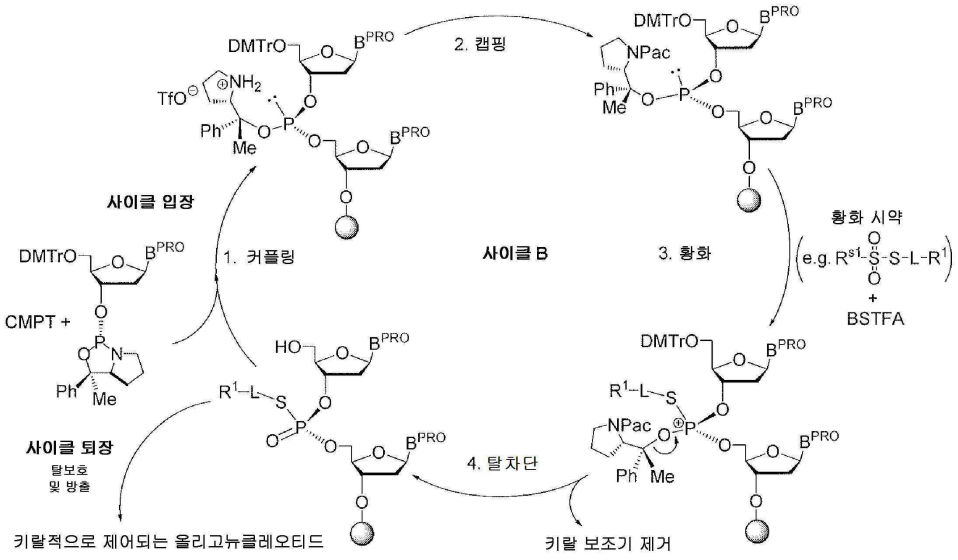
	 X = 비 친핵성 음이온	 X = $^-$OTf, BF_4^-, $PF6^-$, TfN^-		
				
				

[1558]

[1559] 예시적 사이클이 반응식 I-b 에 제시되어 있다.

[1560] **반응식 I-b.** 포스포로티오에이트 연결의 설치.

[1561] 

[1562] *일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:*

[1563] (1) 커플링;

[1564] (2) 캡핑;

[1565] (3) 개질;

[1566] (4) 탈차단; 및

[1567] (5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복;

[1568] 여기서:

[1569] 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 연결 또는 화학식 I-c 의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결, 및 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결을 포함하고;

[1570] 하나 이상의 개질 단계는 산화 단계로 대체된다.

[1571] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[1572] (1) 커플링;

[1573] (2) 캡핑;

[1574] (3) 개질;

[1575] (4) 탈차단; 및

[1576] (5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복;

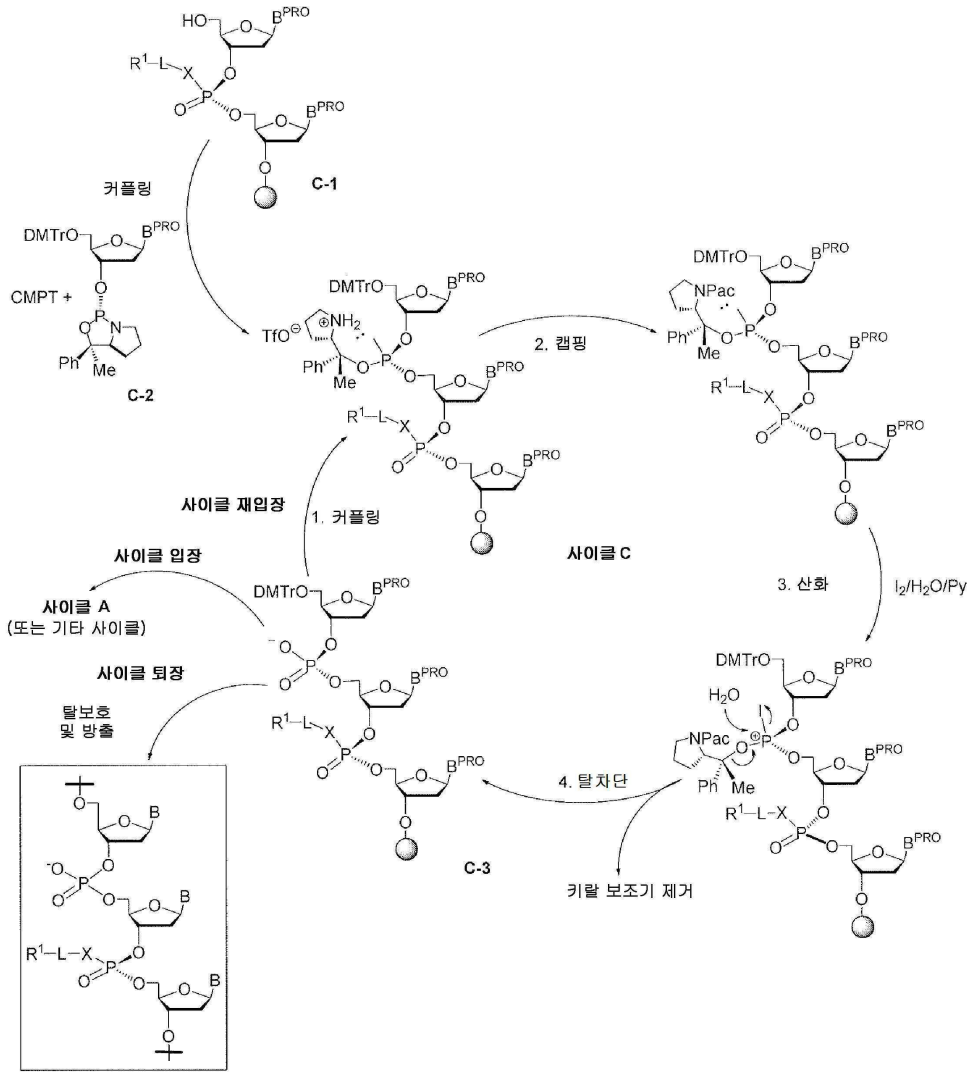
[1577] 여기서:

[1578] 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 연결 또는 화학식 I-c 의 하나 이상의 뉴클레오티드간 연결, 및 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결을 포함하고;

[1579] 하나 이상의 개질 단계는 I_2 의 사용을 포함하는 산화 단계로 대체된다.

[1580] 예시적 사이클이 반응식 I-c 에 제시되어 있다.

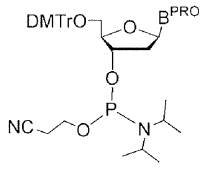
[1581] **반응식 I-c.** 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 내에 포스페이트 디에스테르 및 개질된 뉴클레오티드간 연결 둘다의 설치.



[1582]

[1583] 반응식 I-c 에서, 고체 지지체 (C-1) 상의 올리고뉴클레오티드 (또는 뉴클레오티드, 또는 개질된 뉴클레오티드 간 연결을 갖는 올리고뉴클레오티드) 는 포스포라미디트 C-2 와 커플링된다. 커플링 및 캡핑 후에, 산화 단계가 수행된다. 탈차단 후에, 포스페이트 디에스테르 연결이 형성된다. 사이클 생성물 C-3 은 사이클 C 에 재입장하여 더 많은 포스페이트 디에스테르 연결을 설치하거나, 또는 기타 사이클에 입장하여 기타 유형의 뉴클레오티드간 연결을 설치하거나, 또는 사이클을 퇴장한다.

[1584] 일부 구현예에서, 비-키랄적으로 순수한 포스포라미디트가 반응식 I-c 에서 C-2 대신 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, DMTr 로 보호된 β-시아노에틸포스포라미디트가 사용된다. 일부 구현예에서, 사용되는 포스포라미디트는 하기 구조를 갖는다



[1585] .

[1586] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[1587] (1) 커플링;

[1588] (2) 캡핑;

[1589] (3) 개질;

[1590] (4) 탈차단; 및

[1591] (5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복;

[1592] 여기서:

[1593] 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 포함하고;

[1594] 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체가 각각의 상응하는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결에 대해 형성된다.

[1595] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[1596] (1) 커플링;

[1597] (2) 캡핑;

[1598] (3) 개질;

[1599] (4) 탈차단; 및

[1600] (5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복;

[1601] 여기서:

[1602] 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 포함하고;

[1603] 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체가 각각의 상응하는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결에 대해 형성되고;

[1604] 원하는 길이가 달성된 후에 각각의 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결로 전환된다.

[1605] 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 제조 방법을 제공한다:

[1606] (1) 커플링;

[1607] (2) 캡핑;

[1608] (3) 개질;

[1609] (4) 탈차단; 및

[1610] (5) 원하는 길이가 달성될 때까지 단계 (1) - (4) 의 반복;

[1611] 여기서:

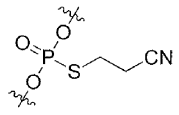
[1612] 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 포스포로티오에이트 디에스테르 연결 및 하나 이상의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결을 포함하고;

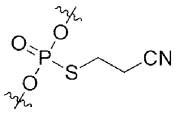
[1613] 하나 이상의 개질 단계는 산화 단계로 대체되고;

[1614] 하나 이상의 개질 단계가 수행되어 각각의 포스포로티오에이트 디에스테르 연결에 대해 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체를 설치하고;

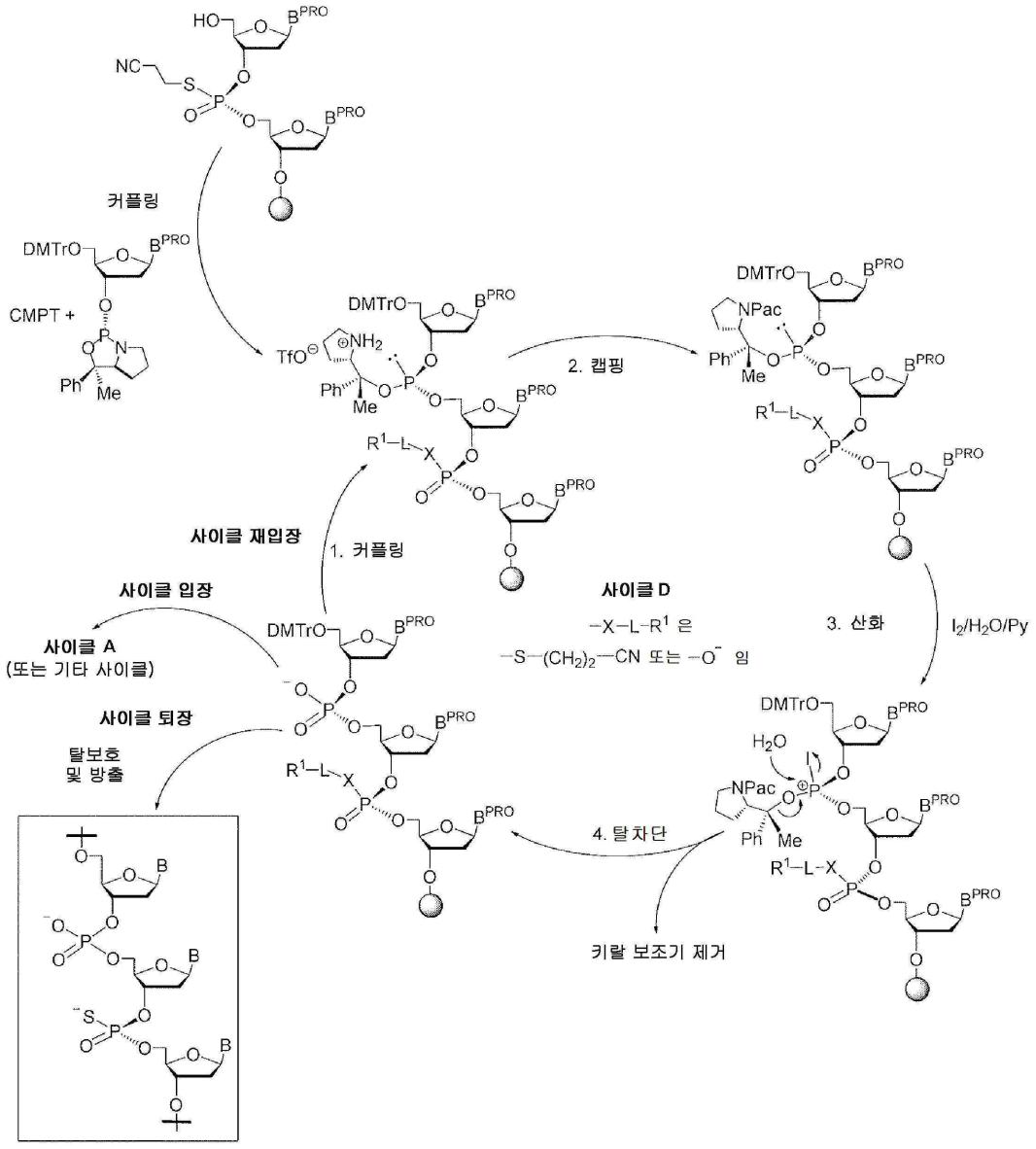
[1615] 원하는 길이가 달성된 후에 각각의 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결로 전환된다.

[1616] 일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체의 사용은 합성 동안 올리고뉴클레오티드의 안정성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체의 사용은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 합성의 효율을 개선한다. 일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체의 사용은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 합성의 수율을 개선한다. 일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체의 사용은 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 합성의 생성물 순도를 개선한다.

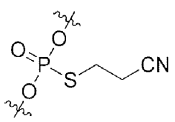
[1617] 일부 구현예에서, 위에 언급된 방법에서 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체는  이다.

일부 구현예에서,  은 탈보호/방출 동안 포스포로티오에이트 디에스테르 연결로 전환된다. 예시적 사이클이 반응식 I-d 에 제시되어 있다. 더 많은 예가 아래 제시되어 있다.

[1618] 반응식 I-d. 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 합성에서 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체.

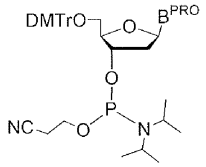


[1619]

[1620] 반응식 I-d 에 나타난 바와 같이, 포스포로티오에이트 및 포스페이트 디에스테르 연결 둘다가 동일한 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 내로 통합될 수 있다. 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 제공되는 방법은 포스포로티오에이트 디에스테르 및 포스페이트 디에스테르가 연속적일 것을 요구하지 않고, 위에 기재된 사이클을 사용하여 그들 사이에 기타 뉴클레오티드간 연결이 형성될 수 있다. 반응식 I-d 에서, 포스포티오에이트 디에스테르 연결 대신 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체,  가 설치된다.

일부 구현예에서, 그러한 대체는 특정 단계, 예를 들어, 산화 단계 동안 증가된 합성 효율을 제공했다. 일부 구현예에서, 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체의 사용은 일반적으로 합성 및/또는 저장 동안 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드의 안정성을 개선한다. 사이클 퇴장 후에, 탈보호/방출 동안, 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체는 포스포로티오에이트 디에스테르 연결로 전환된다. 일부 구현예에서, 심지어는 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 내에 포스페이트 디에스테르 연결이 존재하지 않거나, 합성 동안 산화 단계가 요구되지 않을 때에도 포스포로티오에이트 디에스테르 전구체를 사용하는 것이 유익하다.

[1621] 반응식 I-c 에서와 같이, 일부 구현예에서, 비-키랄적으로 순수한 포스포라미디트가 산화 단계를 포함하는 사이클 동안 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, DMTr 로 보호된 β-시아노에틸포스포라미디트가 사용된다. 일부 구현예에서, 사용되는 포스포라미디트는 하기 구조를 갖는다

[1622] 

.

[1623] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법은 특별한 올리고뉴클레오티드 유형이 풍부한 키랄적으로 제어되는 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다.

[1624] 일부 구현예에서, 제공되는 미가공 조성물의 약 10% 이상이 특별한 올리고뉴클레오티드 유형에 속한다. 일부 구현예에서, 제공되는 미가공 조성물의 약 20% 이상이 특별한 올리고뉴클레오티드 유형에 속한다. 일부 구현예에서, 제공되는 미가공 조성물의 약 30% 이상이 특별한 올리고뉴클레오티드 유형에 속한다. 일부 구현예에서, 제공되는 미가공 조성물의 약 40% 이상이 특별한 올리고뉴클레오티드 유형에 속한다. 일부 구현예에서, 제공되는 미가공 조성물의 약 50% 이상이 특별한 올리고뉴클레오티드 유형에 속한다. 일부 구현예에서, 제공되는 미가공 조성물의 약 60% 이상이 특별한 올리고뉴클레오티드 유형에 속한다. 일부 구현예에서, 제공되는 미가공 조성물의 약 70% 이상이 특별한 올리고뉴클레오티드 유형에 속한다. 일부 구현예에서, 제공되는 미가공 조성물의 약 80% 이상이 특별한 올리고뉴클레오티드 유형에 속한다. 일부 구현예에서, 제공되는 미가공 조성물의 약 90% 이상이 특별한 올리고뉴클레오티드 유형에 속한다. 일부 구현예에서, 제공되는 미가공 조성물의 약 95% 이상이 특별한 올리고뉴클레오티드 유형에 속한다.

[1625] 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 1% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 2% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 3% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 4% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 5% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 10% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 20% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 30% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 40% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다.

일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 50% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 60% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 70% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 80% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 90% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물의 적어도 약 95% 는 특정 올리고뉴클레오티드 유형의 것이다.

[1626] *생물학적 적용*

[1627] 본원에 상세히 논의된 바와 같이, 본 발명은 그 중에서도, 조성물이 1 가지 이상의 유형의 다수의 올리고뉴클레오티드를 함유하는 것을 의미하는, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공한다. 특정 "유형" 의 각각의 올리고뉴클레오티드 분자는 (1) 염기 서열; (2) 백본 연결의 패턴; (3) 백본 키랄 중심의 패턴; 및 (4) 백본 P-개질 부분의 패턴과 관련하여, 미리 선택된 (예를 들어, 미리 결정된) 구조 요소로 구성된다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 단일 합성 공정에서 제조된 올리고뉴클레오티드를 함유한다.

일부 구현예에서, 제공된 조성물은 단일 올리고뉴클레오티드 분자 내에 1 개 초과의 키랄 구성 (chiral configuration) 을 갖는 (예를 들어, 올리고뉴클레오티드를 따라 상이한 잔기가 상이한 입체화학을 가짐) 올리

고뉴클레오티드를 함유하고; 일부 이러한 구현예에서, 이러한 올리고뉴클레오티드는 1 개 초과의 키랄 구성을 갖는 개별적인 올리고뉴클레오티드 분자를 생성하기 위한 이차 컨주게이션 단계에 대한 필요 없이, 단일 합성 공정에서 수득될 수 있다.

[1628] 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 전사, 번역, 면역 반응, 후생 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 다수의 세포 과정 및 조직을 조정하는 작용제로서 사용될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 연구 및/또는 진단 목적용의 시약으로서 사용될 수 있다. 당업자는 본 발명의 설명이 특정 용도에 제한되지 않고 합성 올리고뉴클레오티드가 요망되는 임의의 상황에 적용될 수 있다는 것을 쉽게 인지할 것이다. 그 중에서도, 제공된 조성물은 다양한 치료, 진단, 농업, 및/또는 연구 적용에 유용하다.

[1629] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 본원에 상세히 기재되는 바와 같은 하나 이상의 구조적 개질을 포함하는 올리고뉴클레오티드 및/또는 이의 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 하나 이상의 핵산 유사체를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은, 펩티드 핵산 (PNA), 모르폴리노 (Morpholino) 및 잠금 (locked) 핵산 (LNA), 글리콘 핵산 (GNA), 트레오스 핵산 (TNA), 제노 (Xeno) 핵산 (ZNA), 및 이의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 인공 핵산 또는 잔기를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1630] 임의의 구현예에서, 본 발명은 유전자 발현, 면역 반응, 등의 올리고뉴클레오티드-기반 조절에 유용하다. 따라서, 미리 결정된 유형 (즉, 키랄 제어되고, 및 임의로 키랄적으로 순수한) 의 올리고뉴클레오티드를 함유하는 입체-규정된, 본 발명의 올리고뉴클레오티드 조성물이, 통상의 입체-랜덤 또는 키랄적으로 불순한 대응부 대신에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 향상된 의도되는 효과 및/또는 감소된 원치않는 부작용을 나타낸다. 본 발명의 생물학적 및 임상적/치료적 적용의 특정 구현예는 하기에 명백하게 논의된다.

[1631] 다양한 투여 섭생은 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 투여하기 위해 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 다중 단위 투여량이 시간을 분리하여, 투여된다. 일부 구현예에서, 제시된 조성물은 1 가지 이상의 투여량을 수반할 수 있는 권고되는 투여 섭생을 가진다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 동일한 길이의 시간 기간에 의해 각각 서로 분리되는 다수의 투여를 포함하고; 일부 구현예에서, 투여 섭생은 다수의 투여량 및 개별 투여를 분리하는 2 개 이상의 상이한 시간 기간을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생 내의 모든 투여는 동일한 단위 투여량의 것이다. 일부 구현예에서, 투여 섭생 내의 상이한 투여는 상이한 양의 것이다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 첫번째 투여량으로의 첫번째 투여에 이어, 첫번째 투여량과 상이한 두번째 투여량으로의 하나 이상의 부가적인 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 첫번째 투여량으로의 첫번째 투여에 이어, 첫번째 투여량 (또는 또다른 이전 투여량) 과 동일 또는 상이한 두번째 (또는 후속) 투여량으로의 하나 이상의 부가적인 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 1 일 이상 동안 1 개 이상의 단위 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 1 일 이상, 종종 1 일 초과의 시간 기간 동안 1 회 초과의 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 1 주 이상의 시간 기간에 걸쳐 다중 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 시간 기간은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 이상 (예를 들어, 약 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 이상 주이다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 1 주 초과 동안 주 당 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 이상 (예를 들어, 약 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 이상) 주 동안 1 주 당 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 2 주 초과 기간 동안 매 2 주 마다 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 이상 (예를 들어, 약 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 이상) 주의 시간 기간에 걸쳐 매 2 주 마다 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 1 개월 동안 1 개월 당 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 1 개월 초과 동안 1 개월 당 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 이상 개월 동안 1 개월 당 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 약 10 주 동안 1 주 당 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 약 20 주 동안 1 주 당 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 약 30 주 동안 1 주 당 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한

다. 일부 구현예에서, 투여 섭생은 26 주 동안 1 주 당 1 회 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물은 동일한 서열의 키랄 비제어된 (예를 들어, 입체랜덤) 올리고뉴클레오티드 조성물, 및/또는 동일한 서열의 상이한 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물에 대해 이용되는 것과 상이한 투여 섭생에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물은 제시된 시간 단위에 걸쳐 보다 낮은 레벨의 총 노출을 달성하고, 하나 이상의 적은 단위 투여량을 수반하고, 및/또는 제시된 시간 단위에 걸쳐 보다 적은 투여 횟수를 포함하는, 동일한 서열의 키랄 비제어된 (예를 들어, 입체랜덤) 올리고뉴클레오티드 조성물의 것과 비교하여 감소된 투여 섭생에 따라 투여된다. 일부 구현예에서, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물은 동일한 서열의 키랄 비제어된 (예를 들어, 입체랜덤) 올리고뉴클레오티드 조성물의 투여보다 긴 시간 기간 동안 확장된 투여 섭생에 따라 투여된다. 이론에 제한되지 않고, 본 출원인은 일부 구현예에서, 투여 사이의 보다 짧은 투여 섭생, 및/또는 보다 긴 시간 기간은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물의 개선된 안정성, 생물학적이용능 및/또는 효능 때문일 수 있다고 명시한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물은 상응하는 키랄 비제어된 올리고뉴클레오티드 조성물과 비교해 더 긴 투여 섭생을 갖는다. 일부 구현예에서, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물은 상응하는 키랄 비제어된 올리고뉴클레오티드 조성물고 비교해 2 회 이상의 투여 사이에 보다 짧은 시간 기간을 갖는다.

이론에 제한되지 않고, 본 출원인은 일부 구현예에서, 투여 사이의 보다 긴 투여 섭생, 및/또는 보다 짧은 시간 기간이 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물의 개선된 안정성 때문일 수 있다고 명시한다.

[1632] 단일 투여는 본 출원에 적합한 것으로 요망되는, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드의 유형의 다양한 양을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300 이상 (예를 들어, 약 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 이상) mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 1 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 5 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 10 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 15 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 20 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 50 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 100 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 150 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 200 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 250 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 단일 투여는 약 300 mg 의 하나의 유형의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 키랄 비제어된 올리고뉴클레오티드보다, 단일 투여량, 및/또는 총 투여량에서 적은 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 개선된 효능으로 인해 키랄 비제어된 올리고뉴클레오티드보다, 단일 투여량, 및/또는 총 투여량에서 적은 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 키랄 비제어된 올리고뉴클레오티드보다, 단일 투여량, 및/또는 총 투여량에서 많은 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 개선된 안정성으로 인해 키랄 비제어된 올리고뉴클레오티드보다, 단일 투여량, 및/또는 총 투여량에서 많은 양으로 투여된다.

[1634] *생물학적으로 활성인 올리고뉴클레오티드*

[1635] 본원에 사용되는 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 단일-가닥 및/또는 다중 가닥 올리고뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 관련 조건 하에서 하이브리드화될 수 있는 자가-상보적 부분을 함유하여, 사용되는 바와 같이, 심지어 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 적어도 부분적으로 이중-가닥 특성을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물에 포함되는 올리고뉴클레오티드는 단일-가닥, 이중-가닥, 또는 삼중-가닥이다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물에 포함되는 올리고뉴클레오티드는 올리고뉴클레오티드 내에 단일-가닥 부분 및 다중-가닥 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 명시된 바와 같이, 개별적인 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 이중-가닥 영역 및 단일-가닥 영역을 가질 수 있다.

[1636] 일부 구현예에서, 제공된 조성물에는, 구조적 유전자, 유전자 제어 및/또는 종결 영역, 및/또는 자가-복제 시스템, 예컨대 바이러스 또는 플라스미드 DNA 의 가닥에 완전히 또는 부분적으로 성보적인 하나 이상의 올리고뉴클레오티드가 포함된다. 일부 구현예에서, 제공된 조성물에는 siRNA 또는 기타 RNA 간섭 시약 (RNAi 작용제

또는 iRNA 작용제), shRNA, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 자가-분할 RNA, 리보자임, 이의 단편 및/또는 이의 변이체 (예컨대, 퓁티딜 트랜스페라아제 23S rRNA, RNase P, Group I 및 Group II 인트론, GIR1 분지화 (branching) 리보자임, 리드자임 (Leadzyme), 헤어핀 (Hairpin) 리보자임, 해머해드 (Hammerhead) 리보자임, HDV 리보자임, 포유류 CPEB3 리보자임, VS 리보자임, glmS 리보자임, CoTC 리보자임, 등), microRNA, microRNA 모방체, 수퍼미르 (supermir), 압타머 (aptamer), 안티미르 (antimir), 안타고미르 (antagomir), U1 어댑터, 삼중체-형성 올리고뉴클레오티드, RNA 활성화제, 긴 비-코딩 RNA, 짧은 비-코딩 RNA (예를 들어, piRNA), 면역조절성 올리고뉴클레오티드 (예컨대, 면역촉진 올리고뉴클레오티드, 면역억제 올리고뉴클레오티드), GNA, LNA, ENA, PNA, TNA, 모르폴리노, G-사중세 (RNA 및 DNA), 항바이러스 올리고뉴클레오티드, 및 데코이 (decoy) 올리고뉴클레오티드인 또는 이들로서 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드가 포함된다.

[1637] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 하나 이상의 하이브리드 (예를 들어, 키메라성) 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 본 명세서의 문맥에서, 용어 "하이브리드" 는 광범위하게 올리고뉴클레오티드의 혼합된 구조적 성분을 말한다. 하이브리드 올리고뉴클레오티드는 예를 들어, (1) 단일 분자 내에 혼합된 클래스의 뉴클레오티드, 예를 들어, 부분 DNA 및 부분 RNA 를 갖는 올리고뉴클레오티드 분자 (예를 들어, DNA-RNA); (2) 상이한 클래스의 핵산의 상보적 쌍, DNA:RNA 염기 쌍은 분자사이에서 또는 분자내에서; 또는 둘 다에서 일어날 수 있음; (3) 2 가지 이상의 종류의 백본 또는 인터뉴클레오티드 연결을 갖는 올리고뉴클레오티드를 말할 수 있다.

[1638] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 단일 분자 내에 하나 초과의 계열의 핵산 잔기를 포함하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 DNA 부분 및 RNA 부분을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 비개질된 부분 및 개질된 부분을 포함할 수 있다.

[1639] 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 예를 들어 본원에 기재된 다양한 개질 중 임의의 것을 함유하는 올리고뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 특정 개질은 예를 들어, 의도되는 용도의 견지에서 선택된다. 일부 구현예에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드 (또는 단일-가닥 올리고뉴클레오티드의 이중-가닥 부분) 의 하나 또는 양쪽 가닥을 개질하는 것이 바람직하다. 일부 구현예에서, 2 개의 가닥 (또는 부분) 은 상이한 개질을 포함한다. 일부 구현예에서, 2 개의 가닥은 동일한 개질을 포함한다. 당업자는 본 발명의 방법에 의해 가능해지는 개질의 정도 및 유형이 수많은 순열의 개질을 만들 수 있게 한다는 것을 인식할 것이다. 예시적인 이러한 개질은 본원에 기재되어 있고 제한을 의미하지 않는다.

[1641] *RNA 간섭*

[1642] 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은, 그 중에서도, RNA 간섭에서의 적용에 유용하다.

[1643] RNA 간섭 (RNAi) 은 RNA 분자에 의한 유전자 발현의 억제를 말한다. 전형적으로는, 이들은 소형의, 이중-가닥 RNA 분자이다. 유전자 발현이 대부분의 세포 과정을 제어하므로, 유전자 발현을 억제하는 능력은 인간 및/또는 동물 (예를 들어, 가축 또는 애완동물) 질환의 치료를 비롯해, 생물학적 상태의 조절을 위한 잠재적으로 강력한 도구를 제공한다. 질환-연관 유전자 발현을 조절 또는 제어하는데 RNAi 의 용도를 입증하기 위해 수많은 연구가 수행되었다. 예를 들어, 하기 문헌을 참조한다: Cullen, K.A., Hall, M.J. & Golosinskiy, A. Ambulatory surgery in the United States, 2006. *Natl Health Stat Report* 2009; 1-25; Elbashir S, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature* 2001; 411: 494-498; Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driveri SE & Mello C. Potent and specific RNA interference by double-stranded RNA in Caenorhadbditis elegans. *Nature* 1998; 391 (6669):806-811; Gauglitz, G.G., Kortin, H.C., Pavicic, T., Ruzicka, T., & Jeschke, M.G. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011; 17(1-2): 113-125; Li-Tsang, C.W., Lau, J.C. & Chan, C.C. Prevalence of hypertrophic scar formation and its characteristics among the Chinese population. *Burns* 2005; 31, 610-616; Wang H, Ghosh A, Baigude H, Yang C, Qui L, Xia L, et al. Therapeutic gene silencing delivered by a chemically modified siRNA against mutant SOD1 slows ALS progression. *JBC* 2008; 283 (23):15845-15852; Weiser, T.G., Regenbogen, S.E., Thompson, K.D., Haynes, A.B., Lipsitz, S.R., Berry, W.R. & Gawande, A.A. An estimation of the global volume of surgery: a modeling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372(9633):139-44.

[1644] RNA 간섭 현상은 처음 C. 엘레간스 (C. elegans) 에서 입증되었는데, dsRNA 분자의 주입이 상보적인 유전자 발현을 억제하였다. siRNA 의 사용이 유전자 발현의 하향-조절을 위해 널리 사용되는 도구가 되었지만, 진핵

생물 내의 자연발생적 경로의 존재는 잘 기재되어 있다. 내생 siRNA (또는 miRNA) 의 기원은 트랜스포존, 바이러스, 반복 서열 및 유전자일 수 있다. 효과적인 내생 siRNA 를 제조하는 방법은 3 가지 효소에 의해 조절된다. RNA-의존적 RNA 폴리머라아제는 단일-가닥 RNA 를 이중-가닥 RNA 로 전환시킨다. 대안적으로, DNA-의존적 RNA 폴리머라아제는 역상 DNA 반복을 전사시킴으로써 dsRNA 를 생성한다. 산출된 대형 RNA 분자를 리보뉴클레아제 III (Dicer) 에 의한 소화에 적용하여 짧은 이중-가닥 siRNA 분자를 생성한다.

아르고나우트 (Argonaute) 단백질은 이후 RISC (RNA-유도된 침묵 복합체) 라고 알려진 복합체를 형성하기 위해 siRNA 분자에 결합될 필요가 있다. RISC 이중-가닥 RNA 단편을 인지하고 이중-가닥을 분리시키고, RISC 복합체 내에 하나의 가닥을 유지한다. RISC 는 이후 RNA-지정 DNA 메틸화를 통한 또는 표적 RNA 분할에 의한 후생적 (epigentic) 침묵화를 촉진시킬 수 있다. 단백질 번역이 상당히 녹다운될 수 있지만, siRNA 는 보통은 유전자 표적의 발현을 완전히 제거할 수는 없다. RISC 는 그러므로 RNA 의 가이드 가닥이 이의 상응하는 세포성 메신저 RNA 표적에 결합하고 이를 파괴시키는 것을 도울 수 있다. 따라서, RNAi 는 질환을 야기하는 단백질의 창출을 잠재적으로 차단하는 방법을 제공한다.

[1645] siRNA 기술은 유용한 분자 도구를 나타낸다. 인공적으로 조작된 유전자 발현을 위한 RNA 간섭의 사용은 세포성 항바이러스 메카니즘의 활성화에 의해 처음 제한되었다. 30 개 뉴클레오티드의 초과의 서열에 대한 세포의 노출은 인터페론 유전자 발현을 유도하여 비-특이적 RNA 분해 및 감소된 단백질 합성을 야기한다는 것이 보여졌다. 그러나, 상기 문제는 짧은 (예를 들어, 19 내지 22 개의 뉴클레오티드) siRNA 서열을 디자인함으로써 회피될 수 있다. 세포 내로의 siRNA 전달 방법에는 제한 없이, 정제된 리보뉴클레오티드의 매질로의 리포좀-기반 첨가 또는 siRNA 분자를 발현하도록 디자인된 플라스미드 벡터의 트랜스펙션이 포함된다. 플라스미드 벡터는 siRNA 분자의 전사를 유도하는 2 개의 RNA 폴리머라아제 III 프로모터 (U6 및 H1) 의 사용에 의존한다. 표적 서열 (19 내지 29 개의 뉴클레오티드) 은 사이에 소형 스페이서 기를 갖는 (짧은 헤어핀 RNA 또는 shRNA) 센스 및 안티센스 방향으로 위치한다. 일단 전사되면, 헤어핀 구조는 Dicer 에 의해 인지되고 분할될 수 있도록 형성된다. 대안적으로, RNA 이중체는 헤어핀 구조 없이 전사될 수 있고 RISC 에 의해 직접적으로 프로세싱된다. 현재, siRNA, shRNA, 또는 단일 가닥 siRNA (ss-siRNA) 분자를 생성하기 위해 유사한 컨셉을 이용하는 다수의 플라스미드 및 바이러스 벡터가 있다 (예를 들어, 2012 Cell-150-883 Walt Lima et al. ssRNAi activate RNAi in animals, 참조).

[1646] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 조성물은 ss-siRNA 또는 GalNAc 컨쥬게이션된 siRNA 로서 유용하다.

[1647] 상기 기술은 siRNA 에 도구로서 영향을 주는 특정한 구조적 특징과 유사하다. siRNA 의 발견에 이어, siRNA 디자인에 필요한 최적 특징을 확인하기 위해 여러 연구가 시도되었다. 필요조건 중 일부에는 3' 말단과 관련해 안티센스 가닥의 5' 말단에서의 PKR 활성화, 서열 안정성을 피하기 위해 30 개의 뉴클레오티드보다 짧은 서열을 사용하는 것 및 TT 돌출을 삽입하는 것이 포함된다. 이와 같은 연구에 근거하여, 제시된 유전자에 대한 가장 효과적인 표적 서열을 예상하기 위해 다수의 알고리즘이 학계 및 산업계 실험실에 의해 개발되었다.

상기 프로그램의 대부분이 완벽하지는 않지만, 예상되는 서열을 수득하는 가망성은 권고되는 특징의 고려 없이 서열을 디자인하는 것보다 우수하다. 다중 서열의 합성 및 시험이 필요할 수 있다. siRNA 실험 디자인은 몇몇 잠재적인 위험을 가질 수 있으므로, 디자인은 적합한 대조군 및 측정가능한 종결점을 포함하도록 수행되어야만 한다. 음성 대조군에는 효과적인 siRNA 서열로서 열역학적으로 유사한 특성을 갖는 비-상보적 서열이 포함될 수 있다. siRNA 또는 shRNA 를 도입하기 위해 플라스미드 벡터를 트랜스펙션하는 경우, 지질대 핵산의 비는 동일할 수 있고 대조군 벡터는 세포내에서 전사 및 프로세싱되는 서열을 함유할 수 있다. siRNA 효과의 입증은 또한 RNA 및 단백질 발현 모두를 측정함으로써 수행될 수 있다.

[1648] 일부 구현예에서, 본원에 사용되는 제공된 올리고뉴클레오티드는 이중-가닥이다. 전형적으로, 20 내지 23, 그러나 특히 21, 염기 쌍의 이중체 구조를 포함하는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드가 RNA 간섭을 유도하는데 특히 효과적인 것으로 묘사되었다 (Elbashir ct al., EMBO 2001, 20:6877-6888). 그러나, 보다 짧은 또는 보다 긴 이중-가닥 올리고뉴클레오티드가 마찬가지로 효과적일 수 있다는 것을 발견하였다.

[1649] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 이중체 구조를 형성하기 위해 하이브리드화되기에 충분히 상보적인 2 개의 올리고뉴클레오티드 가닥을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중체 구조는 약 12 내지 약 45 염기 쌍의 길이이다. 일부 구현예에서, 이중체 구조는 약 18 내지 약 25 염기 쌍의 길이이다. 일부 구현예에서, 이중체 구조는 약 19 내지 약 24 염기 쌍의 길이이다. 일부 구현예에서, 이중체 구조는 약 19 내지 약 21 염기 쌍의 길이이다. 일부 구현예에서, 이중체 구조는 약 25 내지 약 30 염기 쌍의 길이의 이중-가닥 올리고뉴클레오티드이다. 일부 구현예에서, 이중체 구조는 약 10 내지 약 15

염기 쌍의 길이의 이중-가닥 올리고뉴클레오티드이다. 일부 구현예에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 약 21 이상의 뉴클레오티드 길이이다.

[1650] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 RNA 가닥은 표적 서열의 적어도 일부에 상보적인 상보성 영역을 갖고, 이중체 영역은 약 14 내지 약 30 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 약 14 내지 약 30 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 약 18 내지 약 25 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 약 19 내지 약 24 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 약 19 내지 약 21 뉴클레오티드의 길이이다.

[1651] 본원에 사용되는 구절 "안티센스 가닥" 은 관심의 표적 서열에 실질적으로 또는 100% 상보적인인 올리고뉴클레오티드를 말한다. 구절 "안티센스 가닥" 은 2 개의 개별 가닥으로부터 형성되는 양쪽 올리고뉴클레오티드 뿐 아니라 헤어핀 또는 덤벨 유형 구조를 형성할 수 있는 단분자 올리고뉴클레오티드의 안티센스 영역을 포함한다. 용어 "안티센스 가닥" 및 "가이드 가닥" 은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[1652] 구절 "센스 가닥" 은 메신저 RNA 또는 DNA 의 서열과 같은, 표적 서열로서 전체적으로 또는 부분적으로 동일한 뉴클레오시드 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드를 말한다. 용어 "센스 가닥" 및 "패신저 가닥" 은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[1653] "표적 서열" 이란 그의 발현 또는 활성이 조절되어지는 임의의 핵산 서열을 의미한다. 표적 핵산은 DNA 또는 RNA, 예컨대 내생 DNA 또는 RNA, 바이러스 DNA 또는 바이러스 RNA, 또는 유전자, 바이러스, 박테리아, 진균, 포유류 또는 식물에 의해 인코딩되는 기타 RNA 일 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 서열은 질환 또는 장애와 연관된다.

[1654] "특이적으로 하이브리드화하는" 및 "상보적인" 은 핵산이 종래의 Watson-Crick 또는 비-종래의 유형에 의해 또 다른 핵산 서열과 수소 결합(들) 을 형성할 수 있다는 것을 의미한다. 본 발명의 핵 분자를 참조하여, 그의 상보적 서열과의 핵산 분자에 대한 결합 자유 에너지는 프로세싱되는 핵산의 관련있는 작용, 예를 들어, RNAi 활성을 허용하기에 충분하다. 핵산 분자에 대한 결합 자유 에너지의 측정은 당업계에 잘 알려져 있다 (예를 들어, Turner et al, 1987, CSH Symp. Quant. Biol. LIT pp.123-133; Frier et al., 1986, Proc. Nat. Acad. Sci. USA83:9373-9377; Turner et al., 1987, /. Ain. Chem. Soc. 109:3783-3785 참조).

[1655] 백분율 상보성은 두번째 핵산 서열과 수소 결합 (예를 들어, Watson-Crick 염기 쌍 형성) 을 형성할 수 있는 핵산 분자 내의 연속 잔기의 백분율을 나타낸다 (예를 들어, 10 개 중 5, 6, 7, 8, 9, 10 개는 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 및 100% 상보적임). "완벽하게 상보적인" 또는 100% 상보성은 핵산 서열의 모든 연속 잔기가 두번째 핵산 서열 내의 연속 잔기의 동일한 수와 수소 결합을 할 것임을 의미한다. 덜 완벽한 상보성은 2 개의 가닥의 일부 (그러나 모두는 아님) 뉴클레오시드 단위가 서로 수소 결합할 수 있는 상황을 말한다. "실질적인 상보성" 은 비-상보성이도록 선택되는 돌출부와 같은 폴리뉴클레오티드 가닥의 영역을 제외하고, 90% 이상의 상보성을 나타내는 폴리뉴클레오티드 가닥을 말한다. 특이적 결합은 특이적 결합이 요망되는 조건 하에, 예를 들어, 생체 내 검정법 또는 치료적 치료의 경우에는 생리학적 조건 하에서, 또는 시험관 내 검정법의 경우에는 상기 검정법이 수행되는 조건 하에 비-표적 서열에 대한 올리고머성 화합물의 비-특이적 결합을 피하도록 하는 충분한 정도의 상보성을 필요로 한다. 일부 구현예에서, 비-표적 서열은 적어도 5 개 뉴클레오티드가 상응하는 표적 서열과 상이하다.

[1657] *이중 가닥 올리고뉴클레오티드*

[1658] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 보다 작은 이중-가닥 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, RNAi 작용제를 생성하기 위해, 내생 분자에 의해, 예를 들어, Dicer 에 의해 분할될 수 있는 정도로 충분히 크다. 일부 구현예에서, 제공된 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 표적 서열의 RISC 매개된 분할을 통해 표적 유전자의 발현을 조절한다.

[1659] 일부 구현예에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 이중-가닥 영역은 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 개 이상의 뉴클레오티드 쌍의 길이이다.

[1660] 일부 구현예에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 안티센스 가닥은 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 개 이상의 뉴클레오티드의 길이이다.

[1661] 일부 구현예에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 센스 가닥은 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,

21, 22, 23, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30 개 이상의 뉴클레오티드의 길이이다.

[1662] 일부 구현예에서, 하나의 가닥은 이중-가닥 영역 내에 1-5 단일-가닥 뉴클레오티드의 하나 이상의 스트레치를 갖는다. "이중-가닥 영역 내에 단일-가닥 뉴클레오티드의 스트레치" 는 단일-가닥 스트레치의 양 말단에 하나 이상의 뉴클레오티드 염기 쌍이 존재하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 양쪽 가닥은 이중 가닥 영역 내에 1-5 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5) 단일-가닥 뉴클레오티드의 하나 이상의 스트레치를 갖는다. 양쪽 가닥이 이중 가닥 영역 내에 1-5 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5) 단일-가닥 뉴클레오티드의 스트레치를 갖는 경우, 이러한 단일-가닥 뉴클레오티드는 서로 반대일 수 있거나 (예를 들어, 미스매치의 스트레치) 또는 이들은 두번째 가닥이 첫번째 가닥의 단일-가닥 올리고뉴클레오티드에 반대하는 단일-가닥 뉴클레오티드를 갖지 않는 또는 그 역과 같은 (예를 들어, 단일-가닥 루프) 그러한 식으로 위치할 수 있다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 뉴클레오티드는 각 말단으로부터의 8 개의 뉴클레오티드 내에, 예를 들어 2 개의 가닥 사이의 상보성 영역의 5' 또는 3' 말단으로부터의 8, 7, 6, 5, 4, 3, 또는 2 개의 뉴클레오티드 내에 존재한다.

[1663] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드의 각각의 가닥은 ZXY 구조를 갖고, 예컨대 2004 년 3 월 8 일에 출원된 국제 출원 번호 PCT/US2004/07070 에 기재되어 있다 (이의 내용은 그 전체가 인용됨).

[1665] *헤어핀 및 덤벨*

[1666] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 이중-가닥 올리고뉴클레오티드는 자가-상보적 영역을 포함하는 단일 분자이고; 따라서 이중-가닥 영역의 2 개의 "가닥" 은 사실상 서로 공유결합 연결된다. 이러한 2 개의 가닥은 양 말단에서, 또는 하나의 말단에서만 서로 연결될 수 있다. 하나의 말단에서의 연결은 첫번째 가닥의 5'-말단이 두번째 가닥의 3'-말단에 연결되어 있는 것 또는 첫번째 가닥의 3'-말단이 두번째 가닥의 5'-말단에 연결되어 있는 것을 의미한다. 2 개의 가닥이 양 말단에서 서로 연결된 경우, 첫번째 가닥의 5'-말단이 두번째 가닥의 3'-말단에 연결되고 첫번째 가닥의 3'-말단이 두번째 가닥의 5'-말단에 연결된다. 일부 구현예에서, 2 개의 가닥은 (N)n (식 중, N 은 독립적으로 개질된 또는 비개질된 뉴클레오티드이고 n 은 3-23 임) 을 포함하는 그렇나 이에 제한되지 않는 올리고뉴클레오티드 링커에 의해 함께 연결된다. 일부 구현예에서, n 은 3-10, 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 이다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드 링커는 GNRA, (G)4, (U)4, 및 (dT)4 (식 중, N 은 개질된 또는 비개질된 뉴클레오티드이고, R 은 개질된 또는 비개질된 퓨린 뉴클레오티드임) 로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 링커 내 뉴클레오티드의 일부는 링커 내 기타 뉴클레오티드와의 염기-쌍 상호작용에 관여한다. 일부 구현예에서, 2 개의 가닥은 예를 들어 비-뉴클레오시드 링커에 의해 서로 연결된다.

[1667] 일부 구현예에서, 헤어핀 및 덤벨 유형 RNAi 작용제는 14, 15, 15, 16, 17, 18, 19, 29, 21, 22, 23, 24, 또는 25 개 이상의 뉴클레오티드 쌍의 이중체 영역을 갖는다. 일부 구현예에서, 이중체 영역은 200, 100, 또는 50 개 이하의 뉴클레오티드 쌍의 길이이다. 일부 구현예에서, 이중체 영역에 대한 범위는 약 15 내지 약 30, 약 17 내지 약 23, 약 19 내지 약 23, 및 약 19 내지 약 21 개 뉴클레오티드 쌍의 길이이다. 일부 구현예에서, 헤어핀 올리고뉴클레오티드는 microRNA 의 자연적 전구체를 모방한다.

[1668] 일부 구현예에서, 헤어핀 RNAi 작용제는 예를 들어, 헤어핀 등의 안티센스 측면 상의 3' 말단에 단일 가닥 돌출부 또는 말단 쌍이 없는 영역을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 돌출부는 약 1 내지 약 4 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 돌출부는 약 2 내지 약 3 뉴클레오티드의 길이이다.

[1669] 일부 구현예에서, 헤어핀 RNAi 작용제는 안티센스 가닥의 3'-말단이 센스 가닥의 5'-말단에 연결되는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 헤어핀 RNAi 작용제는 안티센스 가닥의 5'-말단이 센스 가닥의 3'-말단에 연결되는 것을 특징으로 한다. 제공된 헤어핀 올리고뉴클레오티드는 또한 "shRNA" 로서 본원에 언급된다.

[1671] *단일-가닥 올리고뉴클레오티드*

[1672] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 유전자 발현 생성물을 인코딩하는 "센스" 핵산에 실질적으로 상보적인, 예를 들어, 이중-가닥 cDNA 분자의 코딩 가닥에 상보적인 또는 RNA 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열, 예를 들어, 프리 (pre)-mRNA, mRNA, miRNA, 또는 프리-miRNA 를 포함한다. 제공된 단일-가닥 올리고뉴클레오티드에는, 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 단일-가닥 RNAi 작용제가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 약 30 개 미만 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 상보성 영역은 약 15 개 이상 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 단일 가닥 올리고뉴클레오티드는 약 10 내지 약 25 개 뉴클레오티드의 길이 (예를 들어, 약 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18,

19, 20, 21, 22, 23, 또는 24 개 뉴클레오티드의 길이) 이다. 일부 구현예에서, 제공된 단일 가닥 올리고뉴클레오티드는 약 25 내지 약 30 개 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 단일 가닥 올리고뉴클레오티드는 약 15 내지 약 29 개 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 제공된 단일 사슬 올리고뉴클레오티드는 mRNA, RNA 또는 DNA arc 와 100% 상보성 미만을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 제공된 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 예컨대 2004 년 3 월 8 일 출원된 국제 출원 번호 PCT/US2004/07070 에 기재된 ZXY 구조를 갖는다.

[1673] 일부 구현예에서, 이용된 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 상보적 RNA, 예를 들어, mRNA, 프리-mRNA 에 하이브리드화될 수 있고, 표적 RNA 전사물에 대한 번역 조직체의 접근을 방지하여, 단백질 합성을 방지한다. 일부 구현예에서, 제공된 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 상보적 RNA 에 하이브리드화될 수 있고, RNA 표적은 RNasc H 와 같은 효소에 의해 이어서 분할될 수 있으므로, 표적 RNA 의 번역을 방지한다. 일부 구현예에서, 제공된 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 표적 서열의 RISC 매개된 분할을 통해 표적 유전자의 발현을 조정한다.

[1674] 본원에 사용되는 바와 같은 "단일-가닥 RNAi 작용제" 는 단일 분자로 구성된 RNAi 작용제이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제에는 사슬-내 쌍형성에 의해 형성된 이중체 영역이 포함된다, 예를 들어, 이것은 헤어핀 또는 팬-손잡이 구조이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 표적 분자와 관련해 안티센스이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 RISC 로 들어갈 수 있을만큼 충분히 길고, 표적 mRNA 의 RISC 매개 분할에 참여한다. 예시적인 단일-가닥 siRNA (ss siRNA) 는 공지되고, 예를 들어, 전체가 본원에 인용된 U.S. Pat. Pub. No. 2006/0166901 에 기재되어 있다.

[1675] 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 약 12 개 이상 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 약 15 개 이상 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 약 20 개 이상 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 약 25 개 이상 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 약 29 개 이상 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 약 30 개 이상 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 약 35 개 이상 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 약 40 개 이상 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 약 50 개 이상 뉴클레오티드의 길이이다.

[1676] 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 200 개 미만 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 100 개 미만 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 60 개 미만 뉴클레오티드의 길이이다.

[1677] 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 5' 인산화된다. 일부 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 5' 주요 말단에 포스포릴 유사체를 포함한다. 특정 구현예에서, 단일-가닥 RNAi 작용제는 약 15 내지 약 29 개 뉴클레오티드의 길이를 갖는다.

[1678] 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 디자인을 위한 표적으로 사용될 수 있거나 주형으로서 담당할 수 있는 단일 가닥 siRNA, microRNA 또는 mir 로서 기재된 및/또는 확인된 것을 포함하는 단일-가닥 올리고뉴클레오티드가 예를 들어, 전체 내용이 본원에 참조로서 인용된, Esau, et al. US Publication #20050261218 (USSN: 10/909125), 표제 "Oligonucleotides and compositions for use in modulation small non-coding RNAs" 에 교시되어 있다.

[1679] 본 발명은 단일-가닥 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조사 및/또는 진단 시약을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 단일-가닥 올리고뉴클레오티드는 프라이머이고/거나 프라이머로서 작용한다. 일부 구현예에서, 프라이머는 핵산을 증폭하기 위해 폴리머라아제-기반 연쇄 반응 (즉, PCR) 에 사용된다. 상기 적용에는 PCR 의 임의의 공지된 변형, 예컨대 역 전사 PCR (RT-PCR) 및 실시간 PCR 이 포함된다.

[1681] *MicroRNA*

[1682] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 MicroRNA 인 또는 이것으로서 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1683] MicroRNA (miRNA 또는 mir) 는 식물 및 동물의 게놈 내에서 DNA 로부터 전사되나, 단백질로는 번역되지 않는 소형 RNA 분자의 고도로 보존된 클래스이다. 프리-microRNA 는 miRNA 로 프로세싱된다. 프로세싱된 microRNA 는 RNA-유도된 침묵 복합체 (RISC) 로 도입되게 되고, 발달, 세포 증식, 세포자멸사 및 분화의 핵심

조절자로서 확인된 단일 가닥 17-25 뉴클레오티드 (nt) RNA 분자이다. 이들은 특이적 mRNA 의 3'-미번역된 영역에 대한 결합에 의한 유전자 발현의 조절에서 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. RISC 는 번역 억제, 전사물 분할, 또는 둘 다를 통해 유전자 발현의 하향-조절을 매개한다. RISC 는 또한 광범위한 진핵 세포의 핵 내의 전사 침묵에 연루된다.

[1684] MicroRNA 는 또한 숙주 내 병원체의 조절에 연루되어 있다. 예를 들어, Jopling, C.L., et al., Science (2005) vol. 309, pp 1577-1581 을 참조한다. 이론에 구속되지 않고, microRNA, microRNA 모방체, 및/또는 항 microRNA 올리고뉴클레오티드의 투여는 병원체 생존력, 성장, 발달, 및/또는 복제의 조절을 야기한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 microRNA, microRNA 모방체, 및/또는 항 microRNA 이고, microRNA 는 숙주 microRNA 이다. 지금까지 확인된 miRNA 서열의 수는 크고 증가하며, 이의 설명적 예는 예를 들어: "*miRBase: microRIVA sequences, targets and gene nomenclature*" Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. NAR, 2006, 34, Database Issue, D140-D144; "*The microRNA Registry*" Griffiths-Jones S. NAR, 2004, 32, Database Issue, D109-D111 에서 발견될 수 있다. 유용한 miRNA 서열의 비-제한적인 예는 또한 첨부되는 **부록 (C)** 에 제공된다.

[1686] *리보자임*

[1687] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 리보자임인 또는 리보자임으로 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1688] 리보자임은 엔도뉴클레아제 활성을 보유하는 특이적 촉매적 도메일을 갖는 올리고뉴클레오티드이다 (Kim and Cech, Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 Dec;84(24):8788-92; Forster and Symons, Cell. 1987 Apr 24;49(2):211-20). 현재 자연 발생적인 효소적 RNA 의 적어도 6 개의 기본적 변형이 공지된다. 일반적으로, 효소적 핵산은 표적 RNA 에 대한 첫번째 결합에 의해 작용한다. 이러한 결합은 표적 RNA 를 분할하는 작용을 하는 분자의 효소적 부분에 가까운 근접성을 유지하는 효소적 핵산의 표적 결합 부분을 통해 일어난다. 따라서, 효소적 핵산은 상보적 염기-쌍형성을 통해 표적 RNA 를 먼저 인지한 다음 결합하고, 일단 올바른 부위에 결합하면, 표적 RNA 를 효소적으로 절단하는 작용을 한다. 이러한 표적 RNA 의 전략적 분할은 인코딩된 단백질의 합성을 유도하는 이의 능력을 파괴할 것이다. 효소적 핵산이 이의 RNA 표적에 결합하고 분할한 후, 이것은 또다른 표적을 조사하기 위해 상기 RNA 로부터 방출되고, 새로운 표적에 반복적으로 결합하고 분할할 수 있다.

[1689] 임의의 표적 서열에 표적화된 리보자임의 제조 방법은 당업계에 공지된다. 리보자임은 특히, Int. Pat. Appl. Publ. No. WO 93/23569 및 Int. Pat. Appl. Publ. No. WO 94/02595 (이는 참조로서 본원에 구체적으로 도입됨) 에 기재된 바와 같이 디자인될 수 있고, 그곳에 기재된 바와 같이 시험관내에서 및 생체내에서 시험되도록 합성될 수 있다.

[1691] *앱타머*

[1692] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 앱타머인 또는 앱타머로 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1693] 앱타머는 높은 친화성 및 특이성으로 관심의 특정 분자에 결합하는 핵산 또는 펩티드 분자이다 (Tuerk and Gold, Science 249:505 (1990); Ellington and Szostak, Nature 346:818 (1990)). DNA 또는 RNA 앱타머는 대형 단백질에서 소형 유기 분자까지 많은 상이한 부분에 결합하는 것이 성공적으로 생성되었다. Eaton, Curr. Opin. Chem. Biol. 1:10-16 (1997), Famulok, Curr. Opin. Struct. Biol. 9:324-9(1999), 및 Hermann and Patel, Science 287:820-5 (2000) 를 참조한다. 앱타머는 RNA 또는 DNA 기반일 수 있다.

[1694] 일반적으로, 앱타머는 다양한 분자 표적, 예컨대 소형 분자, 단백질, 핵산, 및 심지어 세포, 조직 및 유기체에 결합하기 위해, 시험관 내 선별 또는 동등하게, SELEX (systematic evolution of ligands by exponential enrichment: 지수 농축에 의한 리간드의 체계적 진화) 의 반복되는 회차를 통해 조작된다. SELEX 절차는, 단일 가닥 올리고뉴클레오티드가 표적 단백질 또는 기타 분자에의 결합 친화성에 근거하여, 서열의 다양한 라이브러리로부터 선택되는 프로토콜이다 (C. Tuerk, L. Gold, Science, 249 (1990), pp. 505-510; R. Green, A.D. Ellington, D.P. Bartel, J.W. Szostak, Methods Enzymol., 2 (1991), pp. 75-86; L. Gold, B. Polisky, O. Uhlenbeck, M. Yarus, Annu. Rev. Biochem., 64 (1995), pp. 763-797). SELEX 절차는 통상, 몇몇 10^{14} - 10^{15} 랜덤 올리고뉴클레오티드 서열로 이루어지는 RNA 또는 DNA 라이브러리로 개시된다. 완전히 랜덤화된 올

리고뉴클레오티드 라이브러리에서, 각각의 분자는 분자의 뉴클레오티드 서열에 의존적일 독특한 삼차 구조를 나타낼 것이다. 표적 단백질에 대한 올리고뉴클레오티드의 결합 친화성은 표적 단백질 상의 올리고뉴클레오티드 및 에피토프의 표면 상의 부분 사이에 핏에 의해 결정될 것이다. 광대한 다양성의 라리브러리로부터 출발하는 결과로서, 표적 단백질에 대한 nM 또는 sub-nM 친화성의 및 고도의 구조적 상동성을 갖는 다른 단백질에 대한 표적 단백질에 대한 선택성을 갖는 앱타머를 확인하는 것이 종종 가능하다 (K.W. Uphoff, S.D. Bell, A.D. Ellington, Curr. Opin. Struct. Biol., 6 (1996), pp. 281-288). SELEX 방법론을 사용하여 RNA 또는 DNA 앱타머는 도파민 (C. Mannironi, A. Di Nardo, P. Fruscoloni, G.P. Tocchini-Valentini, Biochemistry, 36 (1997), pp. 9726-9734), 물질 P (D. Nieuwlandt, M. Wecker, Biochemistry, 34 (1995), pp. 5651-5659), 서브틸리신 (H. Takeno, S. Yamamoto, T. Tanaka, Y. Sakano, Y. Kikuchi, J. Biochem., 125 (1999), pp. 1115-1119), 혈소판 유래 성장 인자 (L.S. Green, D. Jellinek, R. Jenison, A. Ostman, C-H. Heldin, N. Janjic Biochemistry, 35 (1996), pp. 14413-14424), 혈관 내피 성장 인자 (L.S. Green, D. Jellinek, C. Bell, L.A. Bebe, B.D. Feistner, S.C. Gill, F.M. Jucker, N. Janjic Chem. Biol., 2 (1995), pp. 683-695), 트롬빈 (L.C. Bock, L.C. Griffen, J.A. Latham, E.H. Vermaas, J.J. Toole, Nature, 355 (1992), pp. 564-566), 및 L-셀렉틴 (D. O'Connell, A. Koenig, S. Jennings, B. Hicke, H.L. Han, T. Fitzwater, Y.F. Chang, N. Varki, D. Parma Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 (1996), pp. 5883-5887) 을 비롯한, 많은 단백질, 펩티드 및 소형 분자를 생성해낸다.

[1695] Dua et al. (2008) Recent Patents on DNA & Gene Sequences, 2: 172-186 (본원에 참조로서 인용됨) 에서 더욱 상세히 검토되는 바와 같이, 수년 간, 다수의 개질된 SELEX 프로토콜이 개발되었다. 개질된 SELEX 방법의 비-제한적인 예는 하기 공개문헌에 기재되어 있다 (이들 각각은 본원에 전체가 참조로서 인용됨): Counter SELEX (US5580737), Flow cell SELEX (WO9833941), Truncation SELEX (WO0056930), Blended SELEX (US5683867), Transctiption free SELEX (US20026387620), Solution SELEX (US5567588), Chimeric SELEX (WO9604403), Tissue SELEX (US20026376474), Photo SELEX (US6001577), Toggle SELEX (US20077312325), Covalent SELEX/Chemi SELEX (US5763595), Genomic SELEX (US20016261774), 정제된 단백질 없는 SELEX (WO0224954), CE-SELEX (WO03102212), Mirror-image SELEX - Spiegelmers (EP1386972) 및 Laser SELEX, DeSELEX (WO07035532). 본 발명에 의해 포함되는 입체-정의된 올리고뉴클레오티드는 SELEX 방법의 임의의 하나 이상의 변형에서 사용될 수 있다 .

[1696] 앱타머는 합성, 재조합, 및 정제 방법을 비롯한 임의의 공지된 방법에 의해 제조될 수 있고, 단독으로 또는 동일한 표적에 특이적인 다른 앱타머와 조합으로 사용될 수 있다. 추가로, 본원에 더욱 충분히 기재되는 바와 같이, 용어 "앱타머" 는 구체적으로 2 개 이상의 공지된 앱타머를 제시된 표적에 비교함으로써 유도된 컨센서스 서열을 함유하는 "이차 앱타머" 가 포함된다. 앱타머는 이들을 매력적인 치료제로 만드는 여러 특징을 갖고 있다. 양쪽 DNA 및 RNA 앱타머는 적은 피코몰에서 적은 나노몰 범위의 해리 상수 (Kd) 로 이들의 표적에 결합하는 것으로 보인다. 앱타머의 결합은 공통의 구조적 도메인을 공유하는 관련 단백질 사이를 심지어 구별할 수 있는 고도로 특이적인 상호작용이다. 양쪽 앱타머 및 항체의 결합 친화성이 동일한 범위에 있더라도, 앱타머는 많은 경우 그들의 라이벌을 압도할 많은 부가적인 특징을 갖는다. 항체와는 다르게, 앱타머는 심지어 비 면역원성 표적에 대항하여 표적될 수 있다. 합성 동안, 이들은 이들의 안정성 및 약동학을 개선하는 화학적 개질에 쉽게 적용될 수 있다. 이들은 이들의 내생 분자와의 닮음으로 인해, 치료 투여량에서 0 내지 무시할만한 수준의 면역원성을 나타낸다.

[1697] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 항-병원성제, 예를 들어, 항바이러스제, 항박테리아제, 항진균제, 등으로서 유용하다. 다양한 감염성제 예컨대 바이러스 및 박테리아에 대한 적합한 표적이 보고되어 있다. 예를 들어, 각각 전체가 본원에 참조로서 인용된, US Patent 5726017, US Patent 5654151, US Patent 5496938, US Patent 5503978, US Patent 5587468, US Patent 5527894, US2005233317, US Patent 5496938, WO08 066231, JP2002165594, WO02081494, US Patent 5861501, WO9720072, US Patent 5475096, US Patent 6569630, CN101109013, 및 WO03106476 을 참조한다.

[1698] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 항암제이거나 항암제로서 작용한다. 임의의 공지된 암- 또는 종양-연관 인자, 예컨대 구조적 단백질 및 신호 전달 분자를 비롯한, 세포 분열 또는 증식, 세포 사이클 진행, 세포자멸사, 세포 이동, DNA 복구 등의 조절에 관여하는 단백질이 앱타머에 의해 표적화될 수 있다. 예에는 제한 없이, 예를 들어, 각각 전체가 본원에 참조로서 인용된 AU Patent 775412, US Patent 6232071, WO 08/028534, US Patent 6933114, WO 04/081574, AU Patent 242462, US Patent 6995249, US Patent 5668264, US Patent 6699843, WO 04/094614, 및 US Patent 5846713 이 있고 이를 참조한다.

[1699] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 항혈관신생제이거나 항혈관신생제로서 작용한다. 항혈관신생 표적의 비-제한적인 예에는 VEGF 및 관련 수용체 뿐 아니라 세포외 매트릭스 또는 부착 분자가 포함된다. 예를 들어, 각각 전체가 본원에 참조로서 인용된 US Patent 6051698, US 2003175703, WO 95/21853 및 US Patent 7094535 를 참조한다.

[1700] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 항혈액응고제이거나 항혈액응고제로서 작용한다. 혈액 응고 인자 및 이들의 기능 뿐 아니라 단백질 조절 그러한 과정에 대해서는 많은 것이 공지되어 있다. 앱타머는 심혈관 질환 및 혈액 응고 장애와 같은 상태의 치료시 이러한 인자 중 하나 이상을 표적하는데 유용하다. 예를 들어, 각각 전체가 본원에 참조로서 인용된 WO 06/033854, US Patent 5543293, WO 07/025049, US Patent 6774118, WO 07/140000 를 참조한다.

[1701] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 면역조절제이거나 면역조절제로서 작용한다. 앱타머는 자가면역 질병에 관여된 면역조절 분자를 표적하기 위해 생성되었다. 본 발명은 면역 세포, 예컨대 T 세포 및 항원 제시 세포 (APC) 상에서 발현된 분자를 표적하는데 유용할 수 있다. 예를 들어, 각각 전체가 본원에 참조로서 인용된 US Patent 5869641, WO 01/09160 을 참조한다. 일부 구현예에서, C1, C4, C2, C3 및 C5 와 같은 보체계에 관여된 분자는 앱타머에 의해 표적될 수 있다. 보체계는 수 많은 신장의, 류머티스성, 신경학적, 피부과적, 혈액학적, 알러지성, 감염성, 및 기타 질환에 연루된다. 예를 들어, 각각 전체가 본원에 참조로서 인용된 WO 97/28178 및 WO 07/103549 를 참조한다. 기타 면역-관련 표적에는 제한없이, IL-12, IL-23 및 IL-28 (예를 들어, 전체가 본원에 참조로서 인용된 WO 07/035922 참조), IgE (예를 들어, 전체가 본원에 참조로서 인용된 WO 05/113813 참조), Sp-1 및 Sp1-, CD28, IL-2, GMCSF (예를 들어, 전체가 본원에 참조로서 인용된 US Patent 6994959 참조), SDF-1, CXCR4 (예를 들어, 전체가 본원에 참조로서 인용된 WO 08/009437 참조), IL-6, IL-12, IFN 감마 (예를 들어, 각각 전체가 본원에 참조로서 인용된 US Patent 6589940 및 US2003125279 참조), 및 TLR 이 포함된다. 입체-정의된 앱타머는 이러한 질환에 대항하여 개선된 효능을 도출할 수 있다.

[1702] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 항-염증제이거나 항-염증제로서 작용한다. 염증성 질환, 예컨대 급성 호흡기 질환 증후군 (ARDS), 패혈증 쇼크, 폐기종, 낭포성 섬유증, 류머티스성 관절염 및 만성 기관지염은 이들의 발병에 관여하는 호중구 엘러스타아제를 갖는다. 인간 엘라스타아제는 따라서 염증을 조절하는 앱타머를 사용하는 이러한 질병을 치료하기 위한 표적이다. 기타 적합한 표적에는, 제한 없이, 포스포리파아제 A2, 예컨대 비-취장 분비성 PLA2 (예를 들어, 전체가 본원에 참조로서 인용된 WO 96/27604 참조), 셀렉틴, E-, P- 및 L- (예를 들어, 전체가 본원에 참조로서 인용된 US Patent 5780228 참조), 3 개의 상동 C-유형 렉틴, 백혈구, 내피 세포 및 혈소판과 같은 세포 내에서 발현되는 기타 세포 부착 분자; MCP-1 (예를 들어, 전체가 본원에 참조로서 인용된 WO 07/093409 참조), NF-카파 B 및 NF-IL6 (예를 들어, 전체가 본원에 참조로서 인용된 WO 00/24404 참조) 이 포함된다. 입체-정의된 앱타머는 이러한 질환에 대항하여 개선된 효능을 도출할 수 있다.

[1703] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 전염성 해면체성 뇌병증 (Transmissible spongiform encephalopathies: TSEs) 및 알츠하이머 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는 특정 뇌 질환의 치료에 유용하다. 공지된 표적은 각각 전체가 본원에 참조로서 인용된 WO 2006/138676 및 DE19916417, 및 WO 08/008884 를 비롯한 공개문헌에 기재되어 있다. 입체-정의된 앱타머는 이러한 질환에 대항하여 개선된 효능을 도출할 수 있다.

[1705] *데코이 올리고뉴클레오티드*

[1706] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 데코이 올리고뉴클레오티드인 또는 데코이 올리고뉴클레오티드로서 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1707] 전사 인자가 심지어 주위의 게놈 DNA 의 부재 하에도, 이들의 비교적 짧은 결합 서열을 인지하기 때문에, 특이적 전사 인자의 컨센서스 결합 서열을 갖는 짧은 올리고뉴클레오티드는 살아있는 세포에서 유전자 발현의 조작을 위한 도구로서 사용될 수 있다. 상기 전략은 이러한 "데코이 올리고뉴클레오티드" 의 세포내 전달을 수반하고, 이것은 이후 표적 인자에 의해 인지되고 결합된다. 데코이에 의한 전사 인자의 DNA-결합 부위의 점유는 전사 인자가 표적 유전자의 프로모터 영역에 이어서 결합할 수 없게 한다. 데코이는 전사 인자에 의해 활성화된 유전자의 발현을 억제하기 위해, 또는 전사 인자의 결합에 의해 억제되는 유전자를 상향-조절하기 위해 치료제로서 사용될 수 있다. 데코이 올리고뉴클레오티드의 이용 예는 각각 전체가 본원에 참조로서 인용

된 문헌 Mann et al., J. Clin. Invest., 2000, 106: 1071-1075 에서 찾을 수 있다.

[1709] *miRNA 모방체*

[1710] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 miRNA 모방체인 또는 miRNA 모방체로서 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1711] miRNA 모방체는 하나 이상의 miRNA 의 활성을 조절하는 유전자를 모방하기 위해 사용될 수 있는 분자의 클래스를 나타낸다. 따라서, 용어 "microRNA 모방체" 는 RNAi 경로에 들어가서 유전자 발현을 조절할 수 있는 합성 비-코딩 RNA (즉, miRNA 는 내생 miRNA 의 공급원으로부터 정제에 의해 수득되지 않음) 를 말한다. miRNA 모방체는 성숙 분자 (예를 들어, 단일 가닥) 또는 모방 전구체 (예를 들어, pri- 또는 프리-miRNA) 로서 디자인될 수 있다.

[1712] 일부 구현예에서, miRNA 모방체는 이중 가닥 분자 (예를 들어, 약 16 내지 약 31 개 뉴클레오티드의 길이의 이중체 영역을 가진) 이고, 제시된 miRNA 의 성숙 가닥과 일치성을 갖는 하나 이상의 서열을 함유한다.

[1713] 일부 구현예에서, miRNA 모방체는 약 16 내지 약 31 개 뉴클레오티드의 이중체 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 제공된 miRNA 모방체는 하기 화학적 개질 패턴 중 하나 이상을 함유할 수 있다: 센스 가닥은 뉴클레오티드 1 및 2 (센스 올리고뉴클레오티드의 5' 말단으로부터 계수함), 및 C 및 U 의 모두의 2'-O-메틸 개질을 함유할 수 있고; 안티센스 가닥 개질은 C 및 U 모두의 2' F 개질, 올리고뉴클레오티드의 5' 말단의 인산화 , 및 2 뉴클레오티드 3' 돌출부와 연관된 안정화된 뉴클레오티드사이 (internucleotide) 연결을 포함할 수 있다.

[1715] *슈퍼미르 (Supermir)*

[1716] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 슈퍼미르인 또는 슈퍼미르로서 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1717] 슈퍼미르는 miRNA 와 실질적으로 동일하고 이의 표적과 관련하여 안티센스인 뉴클레오티드 서열을 갖는 올리고뉴클레오티드 (예를 들어, 단일 가닥, 이중 가닥 또는 부분적으로 이중 가닥) 을 말한다. 이 용어는 유사하게 작용하는 하나 이상의 비-자연 발생적 부분을 포함하는 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 슈퍼미르는 센스 가닥을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 슈퍼미르는 상당한 정도까지 자가-하이브리드화하지 않는다. 일부 구현예에서, 슈퍼미르는 2 차 구조를 갖지만, 생리학적 조건 하에서 실질적으로 단일-가닥이다. 실질적으로 단일-가닥인 슈퍼미르는 슈퍼미르의 약 50% 미만 (예를 들어, 약 40%, 30%, 20%, 10%, 또는 5% 미만) 이 자체적으로 이중체화되는 범위로 단일-가닥이다. 슈퍼미르는 헤어핀 절편을 포함할 수 있는데, 예를 들어, 바람직하게는 3' 말단에서의 서열은 자가 하이브리드화 될 수 있고 이중체 영역, 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 또는 4 개, 바람직하게는 8, 7, 6, 또는 5 개 미만 뉴클레오티드, 예를 들어, 5 개 뉴클레오티드의 이중체 영역을 형성한다. 이중체화된 영역은 링커, 예를 들어, 뉴클레오티드 링커, 예를 들어, 3, 4, 5, 또는 6 dT, 예를 들어, 개질된 dT 에 의해 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 슈퍼미르는 예를 들어, 3' 및 5' 말단 중 하나 또는 양쪽에서 또는 슈퍼미르의 비-말단 또는 중간의 하나의 말단에서 그리고 내에서 예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 뉴클레오티드 길이의 짧은 올리고뉴클레오티드와 이중체화된다.

[1719] *안티머 (Antimer) 또는 miRNA 억제제*

[1720] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 안티머 또는 miRNA 억제제인 또는 안티머 또는 miRNA 억제제로 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1721] 용어 "안티머" "microRNA 억제제" 또는 "miR 억제제" 는 동의어이고, 특이적 miRNA 의 활성을 간섭하는 올리고뉴클레오티드 또는 개질된 올리고뉴클레오티드를 말한다. 억제제는 단일 가닥, 이중 가닥 (RNA/RNA 또는 RNA/DNA 이중체), 및 헤어핀 디자인을 포함하는 다양한 배열을 채택할 수 있다. 일부 구현예에서, microRNA 억제제는 표적되는 miRNA 성숙 가닥 (또는 가닥들) 과 상보적인 또는 부분적으로 상보적인 하나 이상의 서열 또는 서열의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, miRNA 억제제는 성숙 miRNA 의 역 보체인 서열에 5' 및 3' 에 위치하는 부가적인 서열을 포함한다. 부가적인 서열은 성숙 miRNA 가 유도되는 pri-miRNA 내의 성숙 miRNA 에 근접한 서열의 역 보체일 수 있고, 또는 부가적인 서열은 임의의 서열 (A, G, C, U, 또는 dT 의 혼합물을 가짐) 일 수 있다. 일부 구현예에서, 부가적인 서열의 하나 또는 모두는 헤어핀을 형성할 수 있는 임의의 서열이다. 따라서, 일부 구현예에서, 서열은 miRNA 의 역 보체가 헤어핀 구조에 의해 5' 면 및 3' 면 상에서 측면에 있는 것이다. 일부 구현예에서, microRNA 억제제는 이중 가닥이다. 일부 구현예에서, microRNA 억제제는 이중 가닥이고 반대 가닥 상의 뉴클레오티드 사이에 미스매치를 포함한다. 일부 구현예

에서, microRNA 억제제는 억제제의 세포 내로의 섭취를 용이하게 하기 위해 콘쥬게이트 부분에 연결된다.

[1722] 헤어핀 miRNA 억제제를 포함하는 MicroRNA 억제제는 각각 전체가 본원에 참조로서 인용된, 문헌 Vermeulen et al., "Double-Stranded Regions Are Essential Design Components Of Potent Inhibitors of RISC Function," RNA 13: 723-730 (2007) 및 WO2007/095387 및 WO 2008/036825 에서 상세히 기재된다.

[1723] miRNA-기반 요법의 예시적인 적용은 그 내용이 참조로서 인용된 문헌 Pan et al. (2007) World J Gastroenterol 13(33): 4431-36, "New therapeutic opportunities for Hepatitis C based on small RNA" 에 기재된다. 간략하게, 상기 저자는 간-특이적 발달 조절자인, hcr 유전자의 비코딩 폴리아데닐화 RNA 전사체로부터 유래된 22 개의 뉴클레오티드 성숙 miR-122 를 기술한다. miR-122 가 HCV 바이러스 복제에 관여하는 간 특이적 miRNA 이기 때문에, miR-122 의 침묵은 HCV 의 치료에 유용할 수 있다.

[1725] *안타고미르 (Antagomir)*

[1726] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 안타고미르인 또는 안타고미르로서 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1727] 안타고미르는 RNAse 보호 및 약리학적 특성에 대한 다양한 개질 (예컨대 향상된 조직 및 세포 섭취) 를 보유하는 RNA-유사 올리고뉴클레오티드이다. 이들은 정상 RNA 와, 예를 들어, 당의 완전한 2'-O-메틸화, 포스포로티오에이트 삽입당 (intersugar) 연결 및, 예를 들어, 3'-말단에 콜레스테롤-부분이 상이하다. 일부 구현예에서, 안타고미르는 모든 뉴클레오티드에 2'-O-메틸개질, 3'-말단에 콜레스테롤 부분, 5'-말단에서 첫번째 2 개의 위치에 2 개의 포스포로티오에이트 삽입당 연결 및 분자의 3'-말단에 4 개의 포스포로티오에이트 연결를 포함한다. 안타고미르는 안타고미르 및 내생 miRNA 를 포함하는 이중체를 형성하여, miRNA-유도 유전자 침묵을 방지함으로써 내생 miRNA 를 효과적으로 침묵시키는데 사용될 수 있다. 안타고미르-매개 miRNA 침묵의 예는 전체가 본원에 참조로서 인용된 Krutzfeldt et al, Nature, 2005, 438: 685-689 에 기재된 miR-122 의 침묵이다.

[1729] *개질된 단일 올리고뉴클레오티드 변형*

[1730] 전형적으로, 2 개의 성분이 RNAi-연관 단백질에 의한 인지에 필요한 RNAi 조직체 - 이중-가닥 핵산 모티프 및 RISC 의 아르고나우트 (Argonaute) 촉매 단백질 내의 mRNA 결합 조-인자로서 담당하는 가이드 가닥을 활성화시키는데 필요하다는 것으로 여겨진다. 더욱 최근에, 부분적으로 상보적인 이중체로 자가-이량체화할 수 있는 단일의, 짧은 (25-28 nt) 올리고로 구성된 신규한 유형의 RNAi 분자가 개발되었다. 상기 분자는 RISC 를 효과적으로 활성화하고 강력한 통상의 RNAi 분자로 수득된 것에 필적할만한 표적 mRNA 침묵을 생성하는 것으로 입증되었다. 그 내용이 본원에 참조로서 인용된: Lapierre et al., "Potent and systematic RNAi mediated silencing with single oligonucleotide compounds." RNA 2011; 17:00 을 참조한다. 또한 그 내용이 본원에 참조로서 인용된: WO 2010/090762 "RNA DUPLEXES WITH SINGLE STRANDED PHOSPHOROTHIOATE NUCLEOTIDE REGIONS FOR ADDITIONAL FUNCTIONALITY" (PCT/US2010/00348) 를 참조한다.

[1731] 따라서, 본 발명은 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역을 함유하는 RNAi 구축물, 및 유전자 침묵에서의 그러한 구축물의 용도를 포함한다.

[1732] 일부 구현예에서, 본 발명은 가이드 가닥 및 패신저 가닥을 포함하는 단리된 이중 가닥 핵산 분자를 이용하며, 패신저 가닥은 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역에 분할가능 링커를 통해 연결된다. 일부 구현예에서, 본 발명은 가이드 가닥 및 패신저 가닥을 갖는 단리된 이중 가닥 핵산 분자이며, 가이드 가닥 및 패신저 가닥 중 하나 이상은 6 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역에 분할가능 링커를 통해 연결된다.

[1733] 일부 구현예에서, 본 발명은 가이드 가닥 및 패신저 가닥을 갖는 단리된 이중 가닥 핵산 분자를 이용하며, 가이드 가닥 및 패신저 가닥 중 하나 이상은 3 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역에 분할가능 링커를 통해 연결된다. 일부 구현예에서, 이중 가닥 핵산 분자는 하기 특성 중 하나 이상을 포함한다. 패신저 가닥은 8-18 개 뉴클레오티드의 길이일 수 있다. 핵산은 2' O 메틸 또는 2' 플루오로 개질 중 하나 이상을 가질 수 있다. 분할가능 연결은 뉴클레오티드 연결 이외의 것일 수 있다. 핵산은 친유성 기를 포함할 수 있다. 가이드 가닥은 16-18 개 뉴클레오티드 또는 26-28 개 뉴클레오티드의 길이일 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 가닥 영역은 가이드 가닥에 연결된다.

[1734] 일부 구현예에서, 분할가능 링커는 하나 초과의 비개질된 뉴클레오티드를 포함한다. 기타 구현예에서, 분할

가능 링커는 포스포디에스테르 결합이다. 특정 구현예에서, 분할가능 링커는 S-S 이다. 일부 구현예에서, 분할가능 링커는 DNA 또는 RNA 이다. 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역은 패신저 가닥의 3' 또는 5' 말단 중 하나에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 6 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역은 DNA 인 반면, 기타 구현예에서, 이것은 RNA 이다.

[1735] 일부 구현예에서, 핵산 분자의 이중 가닥 영역은 완벽한 이중체이다. 기타 구현예에서, 이중 가닥 영역은 하나 이상의 불거진 (bulge) 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 패신저 가닥은 분자의 이중 가닥 영역 내에 닉 (nick) 을 포함한다. 이중 가닥 영역은 포스포로티오에이트 개질된 하나 이상의 뉴클레오티드를 함유할 수 있다.

[1736] 본 발명에 따라 이용되는 핵산 분자는 화학적으로 개질될 수 있다. 특정 구현예에서, 화학적 개질은 2'O 메틸 및/또는 2' 플루오로이다. 일부 구현예에서, 하나 초과의 화학적 개질이 동일한 분자 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 화학적 개질은 안정성을 증가시키고, 면역 조절의 회피를 증가시키고, 및/또는 오프-표적 유전자 침묵을 방지한다. 화학적 개질은 패신저 가닥 및/또는 가이드 가닥 상에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역은 세포 내 핵산 분자의 이중 가닥 영역으로부터 분할된다. 일부 구현예에서, 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역은 포유류 유전자에 대한 상보성을 갖는다. 특정 구현예에서, 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역은 안티센스 분자로서 기능한다. 이중 가닥 영역은 19 개 이상의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 가닥 영역은 12 개 이상의 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

[1737] 일부 구현예에서, 본 발명은 RNA 간섭에서 기능하는 이중 가닥 영역 및 안티센스에서 기능하는 단일 가닥 영역을 포함하는 이작용성 핵산 분자를 이용하며, 이중 가닥 영역은 가이드 가닥 및 패신저 가닥을 포함하고, 이중 가닥 영역 및 단일 가닥 영역은 분할가능 링커를 통해 연결된다. 일부 구현예에서, 분할가능 링커는 하나 이상의 비개질된 뉴클레오티드를 포함한다. 기타 구현예에서, 분할가능 링커는 포스포디에스테르 결합이다. 특정 구현예에서, 분할가능 링커는 S-S 이다. 일부 구현예에서, 분할가능 링커는 DNA 또는 RNA 이다.

[1738] 일부 구현예에서, 본 발명은 포유류 세포를 가이드 가닥 및 패신저 가닥을 포함하는 단리된 이중 가닥 핵산 분자와 접촉시키는 것을 포함하는, 포유류 세포에서 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 방법에 관한 것이며, 상기 패신저 가닥은 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역에 분할가능 링커를 통해 연결된다. 일부 구현예에서, 분할가능 링커는 하나 이상의 비개질된 뉴클레오티드를 포함한다. 기타 구현예에서, 분할가능 링커는 포스포디에스테르 결합이다. 특정 구현예에서, 분할가능 링커는 S-S 이다. 일부 구현예에서, 분할가능 링커는 DNA 또는 RNA 이다.

[1739] 일부 구현예에서, 단일 가닥 영역은 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드를 포함하고, 패신저 가닥의 3' 또는 5' 말단에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역이 DNA 인 반면, 기타 구현예에서, 이것은 RNA 이다. 일부 구현예에서, 핵산 분자의 이중 가닥 영역은 완벽한 이중체이다. 기타 구현예에서, 이중 가닥 영역은 하나 이상의 불거진 (bulge) 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 패신저 가닥은 분자의 이중 가닥 영역 내에 닉 (nick) 을 포함한다. 이중 가닥 영역은 포스포로티오에이트 개질된 하나 이상의 뉴클레오티드를 함유할 수 있다.

[1740] 본 발명에 따라 이용되는 핵산 분자는 화학적으로 개질될 수 있다. 특정 구현예에서, 화학적 개질은 2'O 메틸 및/또는 2' 플루오로이다. 일부 구현예에서, 하나 초과의 화학적 개질이 동일한 분자 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 화학적 개질은 안정성을 증가시키고, 면역 조절의 회피를 증가시키고, 및/또는 오프-표적 유전자 침묵을 방지한다. 화학적 개질은 패신저 가닥 및/또는 가이드 가닥 상에 존재할 수 있다.

[1741] 일부 구현예에서, 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역은 세포 내 핵산 분자의 이중 가닥 영역으로부터 분할된다. 일부 구현예에서, 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역은 포유류 유전자에 대한 상보성을 갖는다. 특정 구현예에서, 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역은 안티센스 분자로서 기능한다. 이중 가닥 영역은 19 개 이상의 뉴클레오티드 길이일 수 있다. 일부 구현예에서, 단일 가닥 영역은 12 개 이상의 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

[1742] 일부 구현예에서, 본 발명은 포유류 세포를 가이드 가닥 및 패신저 가닥을 포함하는 단리된 이중 가닥 핵산 분자와 접촉시키는 것을 포함하는, 포유류 세포에서 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 방법에 관한 것이며, 상

기 가이드 가닥은 8 개 이상의 포스포로티오에이트 개질된 뉴클레오티드의 단일 가닥 영역에 분할가능 링커를 통해 연결된다. 일부 구현예에서, 분할가능 링커는 하나 이상의 비개질된 뉴클레오티드를 포함한다. 기타 구현예에서, 분할가능 링커는 포스포디에스테르 결합이다. 특정 구현예에서, 분할가능 링커는 S-S 이다. 일부 구현예에서, 분할가능 링커는 DNA 또는 RNA 이다.

[1743] 일부 구현예에서, 본 발명은 포유류 세포를 RNA 간섭에서 기능하는 이중 가닥 영역 및 안티센스에서 기능하는 단일 가닥 영역을 포함하는 이작용성 핵산 분자와 접촉시키는 것을 포함하는, 포유류 세포에서의 표적 유전자의 발현을 억제하는 방법에 관한 것이며, 이중 가닥 영역은 가이드 가닥 및 패신저 가닥을 포함하고, 이중 가닥 영역 및 단일 가닥 영역은 분할가능 링커를 통해 연결된다. 기타 양상에서, 포유류 세포에서의 표적 유전자의 발현을 억제하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 포유류 세포를 본원에 기재된 단리된 이중 가닥 핵산 분자 중 임의의 것과 접촉시키는 것을 포함한다.

[1744] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 단리된 이중 가닥 핵산 분자는 안정성을 증가시키는 화학적 개질을 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 이중 가닥 핵산 분자는 면역 조절의 회피를 증가시키는 화학적 개질을 포함한다. 일부 구현예에서, 단리된 이중 가닥 핵산 분자는 오프-표적 유전자 침묵을 방지하는 화학적 개질을 포함한다.

[1745] 일부 구현예에서, 본원에 논의된 바와 같이, 이용된 올리고뉴클레오티드는 부분적으로 상보적인 이중체로 자가-이량체화할 수 있는 단일 올리고뉴클레오티드 분자이다. 일부 구현예에서, 이러한 단일 올리고뉴클레오티드는 약 23-30 개 뉴클레오티드의 길이, 예를 들어, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 및 30 개이다. 일부 구현예에서, 부분적으로 상보적인 이중체로 자가-이량체화할 수 있는 단일 올리고뉴클레오티드는 약 14-18 개의 뉴클레오티드 mRNA 표적화 영역 (예를 들어, 14, 15, 16, 17, 및 18 개) 을 함유한다. 일부 구현예에서, 부분적으로 상보적인 이중체로 자가-이량체화할 수 있는 단일 올리고뉴클레오티드는 부분적으로 상보적인 이중체로 자가-이량체화할 수 있는 부가적인 7-11 개, 예를 들어, 7, 8, 9, 10, 및 11 개의 뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 부분적으로 상보적인 이중체로 자가-이량체화할 수 있는 단일 올리고뉴클레오티드는 RNA-유도 침묵 복합체 (RISC) 로 효과적으로 진입하여 활성화시킬 수 있다.

[1747] *U1 어댑터*

[1748] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 U1 어댑터인 또는 U1 어댑터로서 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1749] U1 어댑터는 polyA 부위를 억제하고, 표적 유전자의 말단 엑손 내의 부위에 상보적인 표적 도메인 및 U1 snRNP 의 U1 소형 핵 RNA 성분에 결합하는 'U1 도메인' 을 갖는 이작용성 올리고뉴클레오티드이다. 예를 들어, 각각 본원에 전체가 참조로서 인용된 Int. Pat. App. Pub. No. WO2008/121963 및 Goraczniak, et al., 2008, Nature Biotechnology, 27(3), 257-263 을 참조한다. U1 snRNP 는 프리-mRNA 엑손-인트론 경계에 결합함으로써 스플라이시오좀 형성 시 초기 단계를 지시하는 것을 일차적으로 기능하는 리보핵단백질 복합체이다, Brown and Simpson, 1998, Annu Rev Plant Physiol Plant MoI Biol 49:77-95.

[1750] 일부 구현예에서, 이용된 올리고뉴클레오티드는 U1 어댑터이고, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 효과기 도메인 (U1 도메인) 에 연결된 하나 이상의 어닐링 도메인 (표적화 도메인) 을 포함하고, 어닐링 도메인은 표적 유전자 서열에 하이브리드화하고, 효과기 도메인은 U1 snRNP 의 U1 snRNA 에 하이브리드화한다. 일부 구현예에서, U1 어댑터는 하나의 어닐링 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, U1 어댑터는 하나의 효과기 도메인을 포함한다.

[1751] 이론에 구애되지 않고, 어닐링 도메인은 전형적으로 약 10 내지 약 50 개 뉴클레오티드의 길이, 더욱 전형적으로는 약 10 내지 약 30 개 뉴클레오티드 또는 약 10 내지 약 20 개 뉴클레오티드일 수 있다. 일부 구현예에서, 어닐링 도메인은 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21 개 뉴클레오티드의 길이이다. 어닐링 도메인은 표적 유전자에 대해 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 97% 이상, 또는 약 100% 이상 상보적일 수 있다. 일부 구현예에서, 어닐링 도메인은, 말단 코딩 영역 및 3'UTR 및 폴리아데닐화 신호 서열 (예를 들어, 폴리아데닐화 부위를 통해) 을 포함하는, 프리-MRNA 의 Y 말단 엑손 내의 표적 부위와 하이브리드화한다. 일부 구현예에서, 표적 서열은 프리-mRNA 의 폴리 (A) 신호 서열의 약 500 염기쌍, 약 250 염기쌍, 약 100 염기쌍, 또는 약 50 염기쌍 내에 있다. 일부 구현예에서, 어닐링 도메인은 표적 유전자 서열과 1, 2, 3, 또는 4 개 미스매치를 포함한다.

[1752] 일부 구현예에서, 효과기 도메인은 약 8 뉴클레오티드 내지 약 30 개 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현

예에서, 효과기 도메인은 약 10 뉴클레오티드 내지 약 20 개 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 효과기 도메인은 약 10 뉴클레오티드 내지 약 15 개 뉴클레오티드의 길이이다. U1 도메인은 UI snRNA, 특히 5' 말단, 더욱 구체적으로는 뉴클레오티드 2-11 와 하이브리드화할 수 있다. 일부 구현예에서, Ul 도메인은 내생 U1 snRNA 의 뉴클레오티드 2-11 에 완벽하게 상보적이다. 일부 구현예에서, U1 도메인은 SEQ ID NO: 1 (5'- GCCAGGIL1AAGUAU-3'), SEQ ID NO: 2 (5"-CCAGGLIAA.GUAII-3"). SEQ ID NO: 4 (5"- CAGGUAAGUAU-3'), SEQ ID NO: 5 (5 2-CAGGLIAAGU-3'), SEQ ID NO: 6 (5'-- CM.16ITAAC1-3'), 및 **SEQ ID NO: 7** (5'-CAGG1IA2=',,3') 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서; III 도메인은 뉴클레오티드 서열, SEQ ID NO: 8 (5"-CAGGUAAGUA-3") 을 포함한다. 이론에 구애되지 않고, 줄기 1 내로의 염기쌍형성 및/또는 U1 snRNA 의 위치 1 에 대한 염기쌍형성을 포함하도록 하는 U1 도메인의 길이의 증가는 Ul snRNA 에 대한 U1 어댑터의 친화성을 개선한다.

[1753] Ul 어댑터의 어닐링 및 효과기 도메인은, 효과기 도메인이 어닐링 도메인의 5' 말단 및/또는 3' 말단에 있는 식으로 연결될 수 있다. 2 개의 도메인은 하나의 도메인의 3' 말단이 다른 도메인의 5' 말단에 연결되거나, 하나의 도메인의 3' 말단이 다른 도메인의 3' 말단에 연결되거나, 하나의 도메인의 5' 말단이 다른 도메인의 5' 말단에 연결되는 식으로 연결될 수 있다. 어닐링 및 효과기 도메인은 서로에 대해 직접 또는 뉴클레오티드 기재 또는 비-뉴클레오티드 기재 링커에 의해 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 뉴클레오티드 염기이고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 개 이하, 20 개 이하, 또는 25 개 이하 뉴클레오티드를 포함한다.

[1754] 일부 구현예에서, 어닐링 도메인과 효과기 도메인 사이의 링커는 다-원자가, 예를 들어, 3-원자가, 4-원자가, 5-원자가이다. 이론에 구애되지 않고, 다-원자가 링커는 단일 어닐링 도메인을 다수의 어댑터 도메인과 함께 연결하기 위해 사용될 수 있다.

[1755] 일부 구현예에서, Ul 어댑터는 본원에 기재된 임의의 올리고뉴클레오티드 개질을 포함한다. 예시적인 이러한 개질은 세포 및 유기제 내의 어닐링 친화성, 특이성, 생물이용능, 세포 및/또는 핵 수송, 안정성, 및/또는 분해에 대한 저항성을 증가시키는 것이 포함된다. 일부 구현예에서, U1 어댑터는 하나 이상의 기타 RNAi 작용제와 조합으로 투여될 수 있다.

[1757] *RNA 활성화제*

[1758] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 RNA 활성화제인 또는 RNA 활성화제로서 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1759] 최근의 연구는 dsRNA 는 또한 "소형 RNA-유도된 유전자 활성화" 또는 RNAa 라고 불리는 메카니즘인 유전자 발현을 활성화할 수 있다는 것을 발견하였다. 예를 들어, Li, L.C. et al. Proc Nati Auld Sci U S A. (2006), 103(46):17337-42 및 Li L.C. (2008). "Small RNA-Mediated Gene Activation". RNA and the Regulation of Gene Expression: A Hidden Layer of Complexity. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-25-7 을 참조한다. dsRNA 표적화 유전자 프로모터가 연관 유전자의 강력한 전사 활성화를 유도한다는 것이 제시되었다. RNAa 를 야기하는 내생 miRNA 가 또한 인간에서 발견되었다. Check E. Nature (2007). 448 (7156): 855-858.

[1760] 또다른 관찰은 RNAa 에 의한 유전자 활성화가 장기-지속성이라는 점이다. 유전자 발현의 유도는 10 일 이상 지속되는 것으로 보인다. RNAa 의 연장된 효과는 dsRNA 표적 부위에서 후생적 변화에 기여할 수 있었다.

[1761] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 RNA 활성화제이고, 제공된 올리고뉴클레오티드는 유전자의 발현을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 증가된 유전자 발현은 생존력, 성장 발달, 및/또는 번식을 억제한다.

[1763] *비-코딩 RNA (ncRNA)*

[1764] 본 발명은 비-코딩 RNA, 예컨대 긴 비-코딩 RNA (lncRNA) 및 짧은 비-코딩 RNAs (sncRNA) 를 포함한다.

[1765] 따라서, 본 발명의 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 질환-연관된 긴 비-코딩 RNA 의 조절에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 따라 합성된 올리고뉴클레오티드는 표적 lncRNA 영역에 대한 전사 억제체 복합체의 결합을 특이적으로 차단하여, 관련 표적 유전자의 발현을 유도하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 전사 억제체 복합체는 침묵 인자이다. 일부 구현예에서, 전사 억제체 복합체는 히스톤 (Histone) 메틸트랜스페라아제 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, 전사 억제체 복합체는 히스톤 H3 을 메틸화한다. 일부 구현예에서, 전사 억제체 복합체는 PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2) 이다.

[1766] 특정 PRC2-연관 lncRNA 는 잠재적인 치료 표적 및/또는 바이오마커인 것으로 보고되었다 (Zhao et al., 2010.

"Genome-wide Identification of Polycomb-Associated RNAs by RIP-seq" Molelcular Cell 40: 939-53). PCR2 단백질의 과발현은 전이성 전립선암 및 유방암, 및 대장암, 유방암, 및 간암을 비롯한 다양한 유형의 암에 연결된다. PRC2-매개 유전자 억압의 약리학적 억제가 시험관 내에서 여러 개의 암 세포주에서 세포자멸사를 유도한다는 것을 발견하였다 (그러나 다양한 유형의 정상 세포에서는 아님). 상기 시스템에서의 세포자멸사의 유도는 PRC2 에 의해 억압되었던 유전자의 재활성화에 의존한다. 또한 PRC2-매개 유전자 억압이 암 줄기 세포의 줄기-세포 특성의 유지와 연결될 수 있다는 증거가 있다. 상기 결과는 적어도 일부 경우에서, PRC2-매개 유전자 억압의 억제 -중요한 유전자로 PRC2 를 모집하는 표적화 lncRNA 를 통한 포함- 가 다양한 유형의 암을 치료하기 위한 잠재적인 전략이라는 것을 암시한다. 본원에 제공된 방법에 따라 제조될 수 있는 핵산의 비-제한적인 서열은 예를 들어, 그 내용이 본원에 참조로서 인용된 국제 특허 공개 WO 2012/065143, 표제 "Polycomb-associated non-coding RNAs" (PCT/US2011/60493) 에서 찾을 수 있다.

[1767] 본 발명의 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 소형 비-코딩 RNA, 예컨대 piwi-상호작용 RNA (piRNA) 이거나 이것으로서 작용할 수 있다. piRNA 는 동물 세포에서 발현되고, 게놈을 통틀어 클러스터로 발견되는 소형 비-코딩 RNA 분자의 가장 큰 클래스를 나타낸다. piRNA 는 piwi 단백질과의 상호작용을 통해 RNA-단백질 복합체를 형성하는 것으로 공지된다. piRNA 복합체는 정자생성을 포함하는 생식 세포에서의 기타 유전 요소 및 레트로트랜스포존의 후생 및 전사-후 유전자 침묵 모두에 연루되어 있다. 전형적으로 piRNA 는 26-31 개 뉴클레오티드의 길이이고, 전형적인 miRNA 와 비교해서, 이들은 서열 보존이 결핍되고 높은 복합성을 나타낸다.

일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 5' 우리딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드 조성물은 2' 또는 3' 산소를 차단하도록 작용하는 5' 모노포스포에이트 및 3' 개질을 포함한다. 일부 구현예에서, 3' 개질은 2'-O-메틸화이다.

[1769] *삼중체-형성 올리고뉴클레오티드*

[1770] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 삼중체-형성 올리고뉴클레오티드이거나 이것으로서 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1771] 최근의 연구는 삼중체-형성 올리고뉴클레오티드 (TFO) 이 서열-특이적 방식으로 이중-가닥 나선형 DNA 내의 폴리퓨린/폴리피리미딘 영역을 인지하고 이에 결합할 수 있게 디자인될 수 있다는 것을 보여주었다. 상기 인지 법칙은 문헌 Maher III, L.J., et al., Science (1989) vol. 245, pp 725-730; Moser, H. E., et al., Science (1987) vol. 238, pp 645-630; Beal, P.A., et al., Science (1992) vol. 251, pp 1360-1363; Conney, M., et al., Science (1988) vol. 241, pp 456-459 and Hogan, M.E., et al., EP Publication 375408 에 요약된다. 올리고뉴클레오티드의 개질, 예컨대 삽입제 (intercalator) 및 삽입당 (intersugar) 연결 치환의 도입, 및 결합 조건 (pH 및 양이온 농도) 의 최적화는 TFO 활성에 대한 고유의 장애의 극복 (예컨대 전하 반발 및 불안정성) 에 도움을 주고, 최근에 올리고뉴클레오티드가 특이적인 서열에 표적될 수 있다는 것이 (최근의 리뷰를 위해서는, Seidman and Glazer, Clin Invest 2003 2.:487-94 를 참조함) 제시되었다. 일반적으로 삼중체-형성 올리고뉴클레오티드는 하기 서열 상응성을 갖는다:

[1772] 올리고 3'-A G G T

[1773] 이중체 5'-A G C T

[1774] 이중체 3'-T C G A

[1775] 그러나, A-AT 및 G-GC 삼중체가 최대의 삼중 나선형 안정성을 갖는다는 것이 제시되었다 (Reither and Jeltsch, BMC Biochem, 2002, Sept12, Epub). 동일한 저자는 A-AT 및 G-GC 법칙에 따라 디자인된 TFO 가 비-특이적 삼중체를 형성하지 않아, 삼중체 형성이 실제로 서열 특이적이라는 것을 나타냄을 입증하였다. 따라서, 임의의 제공된 서열에 대해, 삼중체 형성 서열이 고안될 수 있다. 일부 구현예에서, 삼중체-형성 올리고뉴클레오티드는 적어도 약 15, 약 25, 또는 약 30 개 이상의 뉴클레오티드의 길이이다. 일부 구현예에서, 삼중체-형성 올리고뉴클레오티드는 약 50 까지 또는 약 100 개의 뉴클레오티드의 길이이다.

[1776] 표적 DNA 와의 삼중 나선형 구조의 형성은 공간적 및 기능적 변화를 유도해서, 전사 개시 및 신장을 차단하여, 내생 DNA 중에 원하는 서열 변화의 도입을 허용하고 유전자 발현의 특이적 하향-조절을 산출한다. TFO 로 처리된 세포에서 유전자 발현의 이러한 억제의 예에는 포유류 세포 내 에피좀 supFGI 및 내생 HPRT 유전자의 녹아웃 (Vasquez et al., Nucl Acids Res. 1999;27: 1176-81, 및 Puri, et al, J Biol Chem, 2001;276:28991-98), 및 전립선 암 병인론에 중요한, Ets2 전사 인자의 발현의 서열- 및 표적 특이적 하향조절 (Carbone, et al, Nucl Acid Res. 2003;31:833-43), 및 pro-염증성 ICAM-I 유전자 (Besch et al, J Biol Chem,

2002;277:32473-79) 가 포함된다. 또한, Vuyisich and Beal 은 최근에 서열 특이적 TFO 가 dsRNA 에 결합할 수 있어, dsRNA-의존적 효소, 예컨대 RNA-의존적 키나아제 활성을 억제한다는 것을 보여주었다 (Vuyisich and Beal, Nuc, Acids Res 2000;28:2369-74).

[1777] 부가적으로, 상기 언급된 원리에 따라 디자인된 TFO 는 DNA 복구에 영향을 줄 수 있는 지정 돌연변이유발을 유도할 수 있으므로, 내생 유전자의 발현의 하향-조절 및 상향-조절 모두를 제공한다 (Seidman and Glazer, JInvest 2003; 112:487-94). 효과적인 TFO 의 디자인, 합성 및 투여의 상세한 설명은, 그 내용이 본원에 전체가 인용된 S. Pat. App. Nos. 2003 017068 및 2003 0096980 (Froehier et at) 및 2002 012821/8 및 2002 0123476 (Emanude et aE), 및 U.S. Pat. No. 5,721,138 (Lawn) 에서 찾을 수 있다.

[1779] *콘쥬게이트/링커*

[1780] 본 발명은 또한 이용된 올리고뉴클레오티드가, 일부 구현예에서, 세포 섭취에 대해 최적이라는 것을 포함한다.
본 발명에 의해 포함되는 임의의 이용된 올리고뉴클레오티드에서, 가이드 및/또는 패신저 가닥은 콘쥬게이트에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 콘쥬게이트는 소수성이다. 소수성 콘쥬게이트는 10 초과인 분배계수를 갖는 소형 분자일 수 있다. 콘쥬게이트는 스테롤-유형 분자, 예컨대 콜레스테롤, 또는 C17 에 부착된 증가된 길이 폴리카본 사슬을 가진 분자일 수 있고, 콘쥬게이트의 존재는 지질 트랜스펙션 시약과 함께 또는 없이 세포 내로 받아들여지는 RNA 분자의 능력에 영향을 줄 수 있다. 콘쥬게이트는 소수성 링커를 통해 패신저 또는 가이드 가닥에 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 소수성 링커는 5-12C 의 길이이고, 및/또는 히드록시피롤리딘-기재이다. 일부 구현예에서, 소수성 콘쥬게이트는 패신저 가닥에 부착되고, 패신저 및/또는 가이드 가닥의 CU 잔기는 개질된다. 일부 구현예에서, 패신저 가닥 및/또는 가이드 가닥 상의 CU 잔기의 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 가 개질된다. 일부 양상에서, 본 발명과 연관된 분자는 자가-전달 (sd) 이다. 본원에 사용되는 바와 같은, "자가-전달" 은 부가적인 전달 비히클, 예컨대 트랜스펙션 시약의 필요 없이 세포 내로 전달되어지는 분자의 능력을 말한다. 본 발명의 양상은 RNAi 에서 사용하기 위한 선별 분자에 관한 것이다.

[1781] 본원에 포함된 임의의 구현예에서, 이용된 올리고뉴클레오티드는 세포에 대한 분자의 표적화 및/또는 전달을 위해 소수성 부분과 연합될 수 있다. 일부 구현예에서, 소수성 부분은 링커를 통해 핵산 분자와 연합된다.
일부 구현예에서, 연합은 비-공유 상호작용을 통한다. 기타 일부에서, 연합은 공유 결합을 통한다. 당업계에 공지된 임의의 링커는 핵산을 소수성 부분과 연합시키는데 사용될 수 있다. 당업계에 공지된 링커는 참조로서 본원에 인용된, 공개된 국제 PCT 출원, WO 92/03464, WO 95/23162, WO 2008/021157, WO 2009/021157, WO 2009/134487, WO 2009/126933, 미국 특허 출원 Publication 2005/0107325, U.S. Patent 5,414,077, U.S. Patent 5,419,966, U.S. Patent 5,512,667, U.S. Patent 5,646, 126, 및 U.S. Patent 5,652,359 에 기재되어 있다. 링커는 다-원자 링커에 대한 공유 결합 같이 단순할 수 있다. 링커는 시클릭 또는 아시클릭일 수 있다. 링커는 임의로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 핵산으로부터 분할될 수 있다. 특정 구현예에서, 링커는 생리학적 조건 하에서 가수분해될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 효소 (예를 들어, 에스테라아제 또는 포스포디에스테라아제) 에 의해 분할될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 핵산을 소수성 부분으로부터 분리시키는 스페이서 요소를 포함한다. 스페이서 요소는 1 내지 30 개의 탄소 또는 헤테로원자를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 링커는 및/또는 스페이서 요소는 양성자화가능 작용기를 포함한다. 이러한 양성자화가능 작용기는 핵산 분자의 엔도좀 탈출을 촉진할 수 있다. 양성자화가능 작용기는 또한 세포에 대한 핵산의 전달에 도움을 줄 수 있다 (예를 들어, 분자의 전체적인 전하를 중화시킴). 일부 구현예에서, 링커는 및/또는 스페이서 요소는 생물학적으로 비활성이다 (즉, 이것은 산출되는 핵산 분자에 대해 생물학적 활성 또는 기능을 부여하지 않음).

[1782] 소수성 분자는 링커 부분에 의해 폴리뉴클레오티드에 연결될 수 있다. 임의로, 링커 부분은 비-뉴클레오티드성 링커 부분이다. 비-뉴클레오티드성 링커는, 예를 들어, 비염기성 (abasic) 잔기 (dSpacer), 올리고에틸렌글리콜, 예컨대 트리에틸렌글리콜 (스페이서 9) 또는 헥사에틸렌글리콜 (스페이서 18), 또는 알칸-디올, 예컨대 부탄디올이다. 스페이서 단위는 바람직하게는 포스포디에스테르 또는 포스포로티오에이트 결합에 의해 연결된다. 링커 단위는 분자 내에 오직 1 회만 나타날 수 있거나, 예를 들어, 포스포디에스테르, 포스포로티오에이트, 메틸포스포네이트, 또는 아미드 연결을 통해 수 회 도입될 수 있다.

[1783] 전형적인 컨주게이션 프로토콜은 서열의 하나 이상의 위치에서 아미노링커를 가지고 있는 폴리뉴클레오티드의 합성을 수반하나, 링커는 필요하지 않다. 이후 아미노기는 적합한 커플링 또는 활성화 시약을 사용하여 콘쥬게이트가 되는 분자와 반응한다. 컨주게이션 반응은 고체 지지체에 여전히 결합된 폴리뉴클레오티드로 또

는 용액 상 내 폴리뉴클레오티드의 후속 분할로 수행될 수 있다. HPLC 에 의한 개질된 폴리뉴클레오티드의 정제는 전형적으로 순수한 재료를 산출한다.

[1784] 일부 구현예에서, 연결 기는 핵단량체 (nucleomonomer) 에 부착될 수 있고, 수송 펩티드는 링커에 공유 부착될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 수송 펩티드에 대한 부착 부위 모두로서 기능할 수 있고, 뉴클레아제에 대항하는 안정성을 제공할 수 있다. 적합한 링커의 예에는 치환 또는 미치환된 C1-C20 알킬 사슬, C2-C20 알케닐 사슬, C2-C20 알키닐 사슬, 펩티드, 및 헤테로원자 (예를 들어, S, O, NH, 등) 가 포함된다. 기타 예시적인 링커에는 2-작용성 가교제, 예컨대 숙포숙신이미딜-4-(말레이미도페닐)-부티레이트 (SMPB) (예를 들어, Smith et al. Biochem J 1991.276: 417-2 참조) 가 포함된다.

[1785] 일부 구현예에서, 본 발명의 제공된 올리고뉴클레오티드는 유전자를 세포 내로 전달하기 위한 수용체-매개 세포내섭취 메카니즘을 이용하는 분자 콘쥬게이트로서 합성된다 (예를 들어, Bunnell et al. 1992. Somatic Cell and Molecular Genetics. 18:559, 및 그곳에 언급된 참조문헌 참조).

[1787] *표적화제*

[1788] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은, 조성물 및/또는 내부의 개별적인 올리고뉴클레오티드와 연합된 하나 이상의 표적화제를 포함한다. 예시적인 이러한 표적화제는 상기 그리고 추가로 본원에 기재되어 있다. 구절 "표적화제" 및 "표적화 부분" 은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[1789] 올리고뉴클레오티드 및/또는 이의 조성물의 전달은 종종 올리고뉴클레오티드를 세포 수용체로 표적화함으로써 개선될 수 있다. 표적화 부분은 올리고뉴클레오티드에 콘쥬게이트화될 수 있거나 또는 올리고뉴클레오티드에 연결된 운반체 기 (즉, 폴리(L-라이신) 또는 리포좀) 에 부착될 수 있다. 상기 방법은 특이적 수용체-매개 세포내섭취를 나타내는 세포에 대해 적합하다.

[1790] 예를 들어, 6-포스포만노실화 단백질에 대한 올리고뉴클레오티드 콘쥬게이트는 자유 올리고뉴클레오티드보다 만노오스 6-포스페이트 특이적 수용체를 발현하는 세포에 의해 20 배 더욱 효과적으로 내재화된다. 올리고뉴클레오티드는 또한 생분해가능 링커를 사용하는 세포 수용체에 대한 리간드와 커플링될 수 있다. 또다른 예에서, 전달 구축물은 비오티닐화 올리고뉴클레오티드와 단단한 복합체를 형성하는 만노실화 스트렙타비딘이다. 만노실화 스트렙타비딘은 비오티닐화 올리고뉴클레오티드의 내재화를 20-배 증가시키는 것으로 밝혀졌다 (Vlassov et al. 1994. Biochimica et Biophysica Acta 1197:95-108).

[1791] RNA 간섭 분야는 생물학적 과정 연구에 변혁을 일으켰다. 상기 도구는 소형 억제성 RNA (siRNA), 소형 헤어핀 RNA (shRNA) 및 리보자임을 포함한다. RNA 간섭 기술이 성장함에 따라, 입증된 RNA 표적 서열 및 사용하기 위한 시약의 목록도 성장하고 있다. 본 출원에 의해 포함되는 제공된 조성물 및 방법은 이러한 표적 서열 각각에 쉽게 적용될 수 있다. 입증된 siRNA 표적 서열의 데이터베이스 및 RNA 간섭 실험에 사용될 수 있는 키트 및 시약에 대한 링크에 대해서는, 예를 들어, http://www.rnainterference.org/index.html 을 참조한다. 본 발명을 위해 유용한 예시적 siRNA 표적 서열은 첨부된 **부록 (A)** 에 제공된다.

[1793] *면역조절성 올리고뉴클레오티드*

[1794] 일부 구현예에서, 제공된 조성물은 면역조절성 올리고뉴클레오티드이거나 면역조절성 올리고뉴클레오티드로서 작용하는 하나 이상의 올리고뉴클레오티드를 포함한다.

[1795] 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 면역조절제, 즉, 대상에게 투여될 때 면역 반응을 조절 또는 규제할 수 있는 작용제일 수 있다. 이러한 작용제에 의해 도출되는 면역 반응은 선천적 및/또는 적응성 면역 반응일 수 있다. 면역계는 척추동물의 좀더 선천적 면역계, 및 후천적 적응성 면역계로 나뉘며, 후천적 적응성 면역계는 체액성 세포 성분으로 추가로 나뉘어진다. 일부 구현예에서, 면역 반응은 점막성일 수 있다. 본원에 기재된 면역조절성 모티프는 ODN 클래스, 예컨대 A 클래스, B 클래스, C 클래스, E 클래스, T 클래스 및 P 클래스를 포함하는 면역조절성 올리고뉴클레오티드의 이전에 기재된 클래스의 문맥에서 사용될 수 있다.

[1796] 본 발명의 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 면역조절성 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 면역촉진 모티프를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 "CpG 디뉴클레오티드" 를 포함한다. CpG 디뉴클레오티드는 메틸화 또는 비메틸화될 수 있다. 하나 이상의 비메틸화 CpG 디뉴클레오티드를 함유하는 면역촉진 올리고뉴클레오티드는, 비메틸화 사이토신-구아닌 디뉴클레오티드 서열 (즉, 3' 구아노신에 이은 및 포스페이트 결합에 의해 연결된 비메틸화 5' 시티딘) 을 함유하고 면역계

를 활성화시키는 올리고뉴클레오티드 분자이고; 예컨대, 면역촉진 올리고뉴클레오티드는 CpG 올리고뉴클레오티드이다. CpG 올리고뉴클레오티드는 그 내용이 본원에 참조로서 인용된, U.S. Patent Nos. 6,194,388; 6,207,646; 6,214,806; 6,218,371 ; 6,239,116; 및 6,339,068 을 포함하는 다수의 발행된 특허, 공개된 특허 출원, 및 기타 공개문헌에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 이용된 올리고뉴클레오티드는 톨-유사 수용체 (Toll-like receptor) 에 대한 작동제이거나 이것으로서 작용한다. 일부 구현예에서, 이용된 올리고뉴클레오티드는 톨-유사 수용체 9 (TLR9) 에 대한 작동제이거나 이것으로서 작용한다. 일부 구현예에서, 이용된 올리고뉴클레오티드는 톨-유사 수용체에 대한 길항제이거나 이것으로서 작용한다. 일부 구현예에서, 이용된 올리고뉴클레오티드는 톨-유사 수용체 9 (TLR9) 에 대한 길항제이거나 이것으로서 작용한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 의해 포함되는 입체-정의된 올리고뉴클레오티드는 입체-랜덤 대응부와 비교하여, 각각의 수용체/표적에 대한 보다 큰 친화성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본 발명에 의해 포함되는 입체-정의된 올리고뉴클레오티드는 입체-랜덤 대응부와 비교하여, 집단 사이의 가변도를 줄인, 특정 임상 범주를 충족시키는 대상에게 투여될 때 하나 이상의 면역 반응을 도출한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 의해 포함되는 입체-정의된 올리고뉴클레오티드는 입체-랜덤 대응부와 비교하여, 특정 임상 범주를 충족시키는 대상에게 투여될 때 적은 정도의 독성 부작용 또는 거의 없는 부작용을 야기한다.

[1797] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 면역자극성 올리고뉴클레오티드에는 CpG 디뉴클레오티드 모티프가 없다. CpG 디뉴클레오티드가 없는 상기 올리고뉴클레오티드는 비-CpG 올리고뉴클레오티드로서 언급되고, 이들은 비-CpG 면역촉진 모티프를 갖는다. 일부 구현예에서, 이들은 T-풍부 면역촉진 올리고뉴클레오티드, 예컨대 적어도 80% T 를 갖는 올리고뉴클레오티드이다.

[1798] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 면역자극성 올리고뉴클레오티드는 B 클래스 면역조절성 올리고뉴클레오티드이다.

[1799] "B 클래스" ODN 은 B 세포를 활성화시키는데 강력하나, IFN-α 의 유도 및 NK 세포 활성화에서는 비교적 약하다. B 클래스 CpG 올리고뉴클레오티드는 전형적으로는 완전히 안정화되고, 특정한 바람직한 염기 문맥 내에서 비메틸화 CpG 디뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, U.S. Patent Nos. 6,194,388; 6,207,646; 6,214,806; 6,218,371; 6,239,116; 및 6,339,068 을 참조한다.

[1800] 또다른 클래스는 IFN-α 유도 및 NK 세포 활성화에 강력하나 B 세포의 자극에는 비교적 약하고; 상기 클래스는 "A 클래스" 로 불린다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 면역자극성 올리고뉴클레오티드는 A 클래스 면역조절성 올리고뉴클레오티드이다. A 클래스 CpG 올리고뉴클레오티드는 전형적으로 5' 및 3' 말단에 안정화된 폴리-G 서열 및 6 개 이상의 뉴클레오티드의 회귀성 포스포디에스테르 CpG 디뉴클레오티드-함유 서열을 갖는다. 예를 들어, 공개된 특허 출원 PCT/US00/26527 (WO 01/22990) 을 참조한다.

[1801] 그러나 CpG 올리고뉴클레오티드의 또다른 클래스는 B 세포 및 NK 세포를 활성화시키고, IFN-α 를 유도하고; 상기 클래스는 C-클래스로 불린다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 면역자극성 올리고뉴클레오티드는 C 클래스 면역조절성 올리고뉴클레오티드이다. 2 개 이상의 구별되는 모티프를 함유하는 "C 클래스" 면역촉진 올리고뉴클레오티드는 면역계의 세포에 대해 독특하고 바람직한 자극성 효과를 갖는다. 상기 ODN 중 일부는 종래의 "자극성" CpG 서열 및 "GC-풍부" 또는 "B-세포 중화" 모티프를 모두 갖는다. 상기 조합 모티프 올리고뉴클레오티드는, B 세포 활성화 및 수지상 세포 (DC) 활성화의 강한 유도제인, 전통적인 "클래스 B" CpG ODN 과 연합된 상기 효과와, IFN-α 및 자연 살해 (NK) 세포 활성화의 강한 유도제이나, B-세포 및 DC 활성화의 비교적 저조한 유도제인 면역 자극성 올리고뉴클레오티드 ("클래스 A" CpG ODN) 의 더욱 최근에 기재된 클래스와 연합된 상기 효과 사이 어딘가에 놓인 면역 자극 효과를 갖는다. Krieg AM et al. (1995) Nature 374:546-9; Ballas ZK et al. (1996) J Immunol 157:1840-5; Yamamoto S et al. (1992) J Immunol 48:4072-6. 바람직한 클래스 B CpG ODN 이 종종 포스포로티오에이트 백본을 갖고 바람직한 클래스 A CpG ODN 이 혼합된 또는 키메라성 백본을 갖지만, 조합 모티프 면역 자극성 올리고뉴클레오티드의 C 클래스는 안정화된, 예를 들어, 포스포로티오에이트, 키메라성, 또는 포스포디에스테르 백본을 가질 수 있고, 일부 바람직한 구현예에서, 이들은 반-연성 백본을 갖는다. 상기 클래스는 전체 내용이 본원에 참조로서 인용된, 2002 년 8 월 19 일에 출원된 미국 특허 출원 USI 0/224,523 에 기재되어 있다.

[1802] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 면역자극성 올리고뉴클레오티드는 E 클래스 면역조절성 올리고뉴클레오티드이다. "E 클래스" 올리고뉴클레오티드는 IFN-알파의 분비를 유도하는 향상된 능력을 갖는다. 상기 ODN 은 YGZ 모티프의 친유성 치환된 뉴클레오티드 유사체 5' 및/또는 3' 를 갖는다. E 클래스 식의 화합물은, 예를 들어, 하기 친유성 치환된 뉴클레오티드 유사체 중 임의의 것일 수 있다: 치환된 피리미딘, 치환

된 우라실, 소수성 T 유사체, 치환된 톨루엔, 치환된 이미다졸 또는 피라졸, 치환된 트리아졸, 5-클로로-우라실, 5-브로모-우라실, 5-요오도-우라실, 5-에틸-우라실, 5-프로필-우라실, 5-프로피닐-우라실, (E)-5-(2-브로모비닐)-우라실, 또는 2.4-디플루오로-톨루엔. E 클래스 올리고뉴클레오티드는 가특허 출원 US 60/847,811 에 적어도 기재되어 있다.

[1803] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 면역자극성 올리고뉴클레오티드는 T 클래스 면역조절성 올리고뉴클레오티드이다. "T 클래스" 올리고뉴클레오티드는 B 클래스 올리고뉴클레오티드와 유사한 IL-10 의 수준을 유도하는 능력을 보유하면서, 본 발명의 ODN 에서와 같이 개질되지 않았을 때 B 클래스 또는 C 클래스 올리고뉴클레오티드보다 낮은 수준의 IFN-알파의 분비 및 IFN-관련 사이토카인 및 케모카인의 분비를 유도한다. T 클래스 올리고뉴클레오티드는 전체 내용이 본원에 참조로서 인용된 US 특허 출원 No. 11/099,683 에 적어도 기재되어 있다.

[1804] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 면역자극성 올리고뉴클레오티드는 P 클래스 면역조절성 올리고뉴클레오티드이다. "P 클래스" 면역촉진 올리고뉴클레오티드는 5TLR 활성화 도메인, 2 개의 이중체 형성 영역 및 임의의 스페이서 및 3' 꼬리를 포함하여 여러 개의 도메인을 갖는다. 상기 클래스의 올리고뉴클레오티드는 일부 예에서 C-클래스보다 훨씬 높은 수준의 IFN-α 분비를 유도하는 능력을 갖는다. P-클래스 올리고뉴클레오티드는 시험관 내 및/또는 생체 내에서 연쇄체 (concatamer) 로 자발적으로 자가-어셈블리하는 능력을 갖는다. 상기 분자의 작용 방법에 대해 임의의 특정 이론에 의해 구애됨 없이, 하나의 잠재적인 가설은 상기 특성이 P-클래스 올리고뉴클레오티드에게 특정 면역 세포 내부에서 TLR9 를 더욱 크게 가교결합하는 능력을 부여하여, CpG 올리고뉴클레오티드의 이전에 기재된 클래스에 비해, 구별되는 패턴의 면역 활성화를 유도한다는 것이다. TLR9 수용체의 가교 결합은 플라스마사이토이드 (plasmacytoid) 수지상 세포 내의 유형 I IFNR 피드백 루프를 통한 더욱 강한 IFN-α 분비의 활성화를 유도할 수 있다. P 클래스 올리고뉴클레오티드는 적어도 US 출원 일련 번호 11/706,561 에 기재되어 있다.

[1805] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 면역자극성 올리고뉴클레오티드는 S 클래스 면역조절성 올리고뉴클레오티드이다. 본 발명의 면역조절성 올리고뉴클레오티드는 면역억제 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 상기 기재된 면역조절성 모티프는 ODN 클래스를 포함하는 면역억제 올리고뉴클레오티드의 이전에 기재된 클래스, 예컨대 "S 클래스" 의 문맥에서 사용될 수 있다. 억제성, 또는 S 클래스, ODN 은 면역자극을 억제하는 것이 요망될 때에는 언제든 유용하다. 억제성 ODN 은 패혈성 쇼크, 염증, 알러지, 천식, 이식 거부, 이식편 대 숙주 질환 (GvHD), 자가면역 질환, Th1- 또는 Th2-매개 질환, 박테리아 감염, 기생충 감염, 자연 유산, 및 종양의 예방 및 치료에 유용할 수 있다. 억제성 ODN 은 관련 TLR 을 발현하는 모든 세포의 활성화를 억제하기 위해, 더욱 구체적으로는 항원-제시 세포, B 세포, 플라스마사이토이드 수지상 세포 (pDC), 단핵구, 단핵구-유래 세포, 호산구, 및 호중구의 활성화를 억제하기 위해 사용될 수 있다. S 클래스 ODN 은 추가로 적어도 US 출원 일련 번호 10/977,560 에 기재되어 있다.

[1806] 본 발명에 따르면, 면역조절성 올리고뉴클레오티드는 안정화 FANA 퓨린 뉴클레오티드(들) 외에 안정화된 뉴클레오티드사이 연결의 백본을 가질 수 있거나, 안정화된 및 포스포디에스테르 뉴클레오티드 연결의 키메라성 백본을 가질 수 있다. "안정화된 뉴클레오티드사이 연결" 은 포스포디에스테르 뉴클레오티드사이 연결에 비해, 생체 내 분해 (예를 들어, 엑소- 또는 엔도-뉴클레아제를 통해) 에 비교적 저항성인 뉴클레오티드사이 연결을 의미할 것이다. 일부 구현예에서, 안정화된 뉴클레오티드사이 연결에는, 제한 없이 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 메틸포스포네이트, 메틸포스포로티오에이트, 포스포노아세테이트, Rp-포스포로티오에이트, Sp-포스포로티오에이트, 보라노포스페이트, 또는 3'-티오포름아세탈, 또는 이의 조합이 포함된다. 기타 안정화된 올리고뉴클레오티드에는 비이온성 DNA 유사체, 예컨대 알킬- 및 아릴-포스페이트 (하전된 포스포네이트 산소가 알킬 또는 아릴 기로 대체됨), 포스포디에스테르 및 알킬포스포트리에스테르 (하전된 산소 부분이 알킬화됨) 이 포함된다. 디올을 함유하는 올리고뉴클레오티드, 예컨대 테트라에틸렌글리콜 또는 헥사에틸렌글리콜은 한쪽 말단 또는 양쪽 말단에서, 뉴클레아제 분해에 대해 실질적으로 저항성인 것으로 보여졌다.

[1807] 본 발명에 따라 본원에 더욱 상세히 기재되는 바와 같이, 상기 및 기타 개질은 입체특이적 올리고뉴클레오티드 분자를 수득하도록 올리고뉴클레오티드 내에 미리 결정된 위치(들)/패턴(들) 에서 선별적으로 도입될 수 있다.

게다가, 본 발명에 따르면, 매우 높은 순도 (예를 들어, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상, 본질적으로 100%) 로 다수의 이러한 올리고뉴클레오티드를 포함하는 조성물을 수득할 수 있다. 따라서, 하나 이상의 미리 결정된 유형의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 생체 내 투여에 적합하다. 이것은 조성물 내 높은 정도의 구조적 순도의 올리고뉴클레오티드 (조성물이 단일의 구체화된 유형의 올리고뉴클레오티드를 포함함) 로 인해, 제공된 조성물은 대상에 투여되는 경우, 개선된생물학적 활성, 증가된

효능, 반응에서 감소된 가변성, 및/또는 감소된 원치 않는 부작용을 도출할 수 있다는 것으로 생각된다.

[1808] 따라서, 본 발명의 이용된 올리고뉴클레오티드는 약학 조성물로 제형화되는 경우 치료제로서 특히 유용하다. 일부 구현예에서, 이러한 치료제는 면역조절제이다. 일부 구현예에서, 제공된 면역조절제는 면역촉진제이다. 일부 구현예에서, 제공된 면역조절제는 면역저해 (또는 면역억제) 제이다. 일부 구현예에서, 제공된 면역조절제는 아쥬반트로서 작용한다. 일부 구현예에서, 제공된 면역조절제는 염증성 Th2 반응을 억제할 수 있는 Th1 유형 사이토카인을 유도함으로써 Th2 유형 면역 반응을 Th1 유형 면역 반응으로 이동시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 유전자 발현을 조절하는 작용제로서 유용하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 관심의 유전자, 예를 들어, 질환 또는 질병과 연관된 유전자를 스플라이싱 할 수 있는 작용제로서 유용하다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 RNA 스플라이싱을 조절하는 작용제로서 유용하다.

[1809] 예를 들어, 이러한 올리고뉴클레오티드의 일부 구현예는 하나 이상의 CpG 디뉴클레오티드 모티프를 포함하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 이러한 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 비메틸화 CpG 디뉴클레오티드 모티프를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG-함유 올리고뉴클레오티드는 클래스 A (유형 D) 올리고뉴클레오티드로서 분류된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG-함유 올리고뉴클레오티드는 클래스 B (유형 K) 올리고뉴클레오티드로서 분류된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG-함유 올리고뉴클레오티드는 클래스 C 올리고뉴클레오티드로서 분류된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG-함유 올리고뉴클레오티드는 클래스 P 올리고뉴클레오티드로서 분류된다. 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG-함유 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 회귀성 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG-함유 올리고뉴클레오티드는 "덤벨-유사" 구조를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG-함유 올리고뉴클레오티드는 "Y" 형태 구조, 또는 이의 다중체를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG-함유 올리고뉴클레오티드는 사면체 구조를 형성할 수 있다. 리뷰를 위해, 예를 들어: Bode et al. (2011) Expert Rev. Vaccines 10(4): 499-511; Hanagata (2012) Int. J. Nanomedicine 7:2181-95 를 참조한다.

[1810] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 톨-유사 수용체(들) 을 발현하는 세포 상에 면역조절 효과를 도출한다. 일부 구현예에서, 이러한 올리고뉴클레오티드에 반응하는 표적 세포에는 항원-제시 세포 (APC), 항원-특이적 T 및 B 세포, 세포독성 T 림프구 (CTL), 자연 살해 (NK) 세포, 및 수지상 세포 (DC) 가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 구현예에서, 면역조절 효과는 이러한 올리고뉴클레오티드를 인지하는 수용체 또는 수용체들을 발현하는 세포에 의해 도출되는 직접적인 효과이다. 일부 구현예에서, 이러한 올리고뉴클레오티드는 톨-유사 수용체 9 (TLR9) 를 리간드로서 발현하는 세포 상에 면역조절 효과를 도출한다. 예를 들어, 본 발명의 일부 구현예는 하나 이상의 톨-유사 수용체의 작동제로서 작용하는 CpG 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 본 발명의 일부 구현예는 하나 이상의 톨-유사 수용체의 길항제로서 작용하는 CpG 올리고뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역조절 효과는 이러한 올리고뉴클레오티드에 직접적으로 반응할 필요가 없는 또는 이러한 수용체를 발현하는 세포를 수반하여, 다운스트림에서 일어나는 간접 효과이다.

[1811] 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG 올리고뉴클레오티드는 이들이 인간 B 세포 및 플라스마사이토이드 수지상 세포를 TLR-9 를 통해 직접적으로 활성화시키는 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG 올리고데옥시뉴클레오티드는 자연 살해 세포, T 세포 및 단핵구/대식세포의 성숙 및 증식을 간접적으로 지탱하는 것을 특징으로 한다.

[1812] 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG 올리고뉴클레오티드는 Th1-유형 및 전염증성 사이토카인, 케모카인 및 다중반응성 IgM 의 생성을 특징으로 하는 면역 반응을 촉발시킨다.

[1813] 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG 올리고뉴클레오티드는 통상의 단백질 항원 및 펩티드-기반 백신의 면역원성이 이러한 올리고뉴클레오티드에 의해 향상되는 것을 특징으로 한다. 특정 이론에 구애됨 없이, 이러한 아쥬반트 효과는 전문적인 항원-제시 세포의 개선된 기능 및 체액성 및 세포성 백신-특이적 면역 반응의 산출되는 생성을 통해 매개되는 것으로 여겨진다.

[1814] 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG 올리고뉴클레오티드는 CpG 올리고뉴클레오티드가 규모를 증가시키고 백신유도된 반응의 발달을 가속화시키는 것을 특징으로 한다. 이들은 또한 기억의 유도를 개선하여, 체액성 및 세포성 면역력의 지속 동안 확장된다.

[1815] 일부 구현예에서, 본 발명에 대해 유용한 CpG 올리고뉴클레오티드는 이들이 감소된 면역 기능을 가진 대상의 그룹 (예를 들어, 환자 집단), 예컨대 노인 및 억제된 면역계를 가진 그룹에서 면역력을 증강시키는 것을 특징으로 한다. 이들은 전신적으로 또는 점막적으로 투여되는 경우 효과적이다. 혼합된 키랄성 (예를 들어, 키랄적으로 순수하지는 않음) 의 CpG 올리고뉴클레오티드를 사용하는 전임상 및 임상 실험은 CpG 올리고뉴클레오티드가 감염성 질환 및 암을 표적하는 백신의 면역원성을 증강시킬 수 있음을 입증한다. 게다가, 임상 실험은 CpG 올리고뉴클레오티드가 백신 아쥬반트로서 투여되는 경우 합리적으로 안전하다는 것을 나타낸다.

[1816] 본 발명에 따라 제조되는 면역조절성 올리고뉴클레오티드는 다수의 치료적 적용에 유용하다. 그러므로, 이용된 면역조절성 올리고뉴클레오티드는 적합한 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 이러한 약학 조성물은 적합한 투여 경로에 의해 본원에 추가로 상세히 기재되는 바와 같이, 질환, 장애 또는 상태를 치료하기에 유효한 양으로 대상에게 투여될 수 있다. 본 발명에 따르면, 면역촉진 올리고뉴클레오티드의 유효량은 면역계 (예를 들어, 향상된 면역 반응) 를 증강시킴으로써 이익을 얻을 것 같은 대상에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 예를 들어, 리간드의 이의 톨-유사 수용체 단백질에 대한 결합을 통해, 그의 표적 면역세포에 작용하는 면역조절성 올리고뉴클레오티드에 의해 직접 부여된다. 일부 구현예에서, 임상적 이익은 대상의 면역계의 전반적인 증강에 의해 적어도 일부 간접적으로 달성된다.

[1817] 본원에 사용되는, 용어 "유효량" 및 "유효 투여량" 은 그의 의도되는 목적(들), 즉, 허용가능한 이익/위험 비로 조직 또는 대상에서의 원하는 생물학적 또는 약학적 반응을 충족시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 임의의 양 또는 투여량을 말한다. 관련된 의도되는 목적은 객관적 (즉, 일부 시험 또는 마커에 의해 측정가능함) 또는 주관적 (즉, 대상이 효과의 징후 또는 느낌을 받음) 일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료학적 유효량은 (예를 들어, 명백한 증상, 질병 진행/병기, 유전적 프로파일 등에 의해 측정되는 바와 같은) 질환 또는 장애에 대해 특정의 임상적 범주를 충족하는 대상의 집단에게 투여되는 경우, 통계적으로 유의한 치료적 반응이 상기 집단 중에서 수득되는 양이다. 치료학적 유효량은 통상 다중 단위 투여량을 포함할 수 있는 투여 섭생으로 투여된다. 임의의 특정 약학제의 경우, 치료학적 유효량 (및/또는 효과적인 투여 섭생 내의 적합한 단위 투여량) 은 예를 들어, 투여 경로, 기타 약학제와의 조합에 따라 다를 수 있다. 일부 구현예에서, 임의의 특정 환자에 대한 특이적 치료학적 유효량 (및/또는 단위 투여량) 은 치료하고자 하는 질환 및 질환의 경중도; 사용되는 특이적 약학제의 활성; 사용되는 특이적 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별 및 식이요법; 사용되는 특이적 약학제의 투여 시간, 투여 경로, 및/또는 배출 또는 대사 속도; 치료 기간; 및 의학계에 잘 공지된 기타 인자를 비롯한 다양한 인자에 따라 다를 수 있다. 당업자는 본 발명의 일부 구현예에서, 단위 투여량이 긍정적인 결과와 상관된 투여량 섭생의 문맥에서 투여에 적합한 양을 함유하는 경우, 단위 투여량이 유효량을 함유하는 것으로 고려될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 제조된 CpG 올리고데옥시뉴클레오티드는 따라서 이들의 키랄 순도로 인해 개선된 효능 및 면역조절 효과를 발휘할 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드의 유효량은 덜-순수한 대응부의 유효량보다 적다.

[1818] 일부 구현예에서, 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 건강한 대상에게 투여된다. 일부 구현예에서, 면역촉진 올리고뉴클레오티드 조성물은 면역촉진 올리고뉴클레오티드가 아쥬반트로서 작용하는, 백신의 일부로서 대상에게 투여된다. 일부 구현예에서, 면역촉진 올리고뉴클레오티드 조성물은 억제된 (예를 들어, 저항력이 저하된 (compromised)) 면역계를 가진 대상에게 투여된다. 일부 구현예에서, 면역계가 억제되고 통상의 백신에 대해 충분히 반응하지 않는 대상은, 본 발명에 의해 포함되는 면역촉진 올리고뉴클레오티드를 포함하는 백신에 반응한다. 일부 구현예에서, 이러한 백신으로부터 이익을 볼 수 있는 대상은 감염, 예컨대 바이러스 감염, 예를 들어, HIV, HBV, HCV, 등과 연관된 억제된 면역계를 갖는다.

[1819] 본 발명은 면역 반응의 자극 또는 억제에 의해 치료될 수 있는 상태를 가진 대상의 치료를 위한 본원에 포함되는 면역조절성 올리고뉴클레오티드의 용도를 포함한다. 따라서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 제한 없이, 감염, 암, 알러지, 천식, 염증성 상태, 자가면역 질환, 및 이의 임의의 조합을 포함하는 질환 또는 상태의 치료에 유용하다.

[1820] 일부 구현예에서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 본 발명의 일부 양상에서, 임상 상태를 발달시킬 위험이 있는 대상의 치료에 유용하다. 비-제한적인 임상 상태에는 알러지, 천식, 감염성 유기체로의 감염, 암, 염증, 및 자가면역 질환이 포함된다. 본원에 사용되는 바와 같은 위험이 있는 대상은 감염 야기 병원체 또는 암 또는 알러지원에 노출될 임의의 위험 또는 암을 발달시킬 위험을 가진 대상이다. 예를 들어, 위험이 있는 대상은 특정 유형의 감염성제가 발견된 지역을 여행할 계획을 가진 대상일 수 있고, 또는 그의 라이프스타일을 통해 또는 의료적 처치가 감염성 유기체를 함유할 수 있는 체액에 노출되거나 유기체에 직접

노출되는 대상일 수 있고, 또는 심지어 감염성 유기체 또는 알러지원이 확인된 지역에서 살고있는 임의의 대상일 수 있다. 감염을 발달시킬 위험이 있는 대상은 또한 의료 기관이 특정 감염성 유기체 항원으로의 백신접종을 권고하는 일반적인 집단을 포함한다. 항원이 알러지원이고 대상이 상기 특정 항원에 대한 알러지 반응을 발달시키며 대상이 항원에 노출될 수 있는 경우 (즉, 꽃가루 날리는 계절 동안), 상기 대상은 항원에 대한 노출 위험이 있다. 알러지 또는 천식을 발달시킬 위험이 있는 대상은 알러지 또는 천식을 갖는 것으로 확인되었으나 면역조절성 올리고뉴클레오티드 치료 동안 활성 질환을 갖지 않는 대상 뿐 아니라, 유전자 또는 환경적 요인 때문에 상기 질환의 발달 위험이 있는 것으로 고려되는 대상을 포함한다. 암을 발달시킬 위험이 있는 대상은 암을 발달시킬 높은 개연성을 가진 대상이다. 상기 대상은 예를 들어 유전적 비정상을 가진 대상, 암을 발달시킬 높은 가망성과 상관 관계가 있는 것으로 입증된 것의 존재 및 발암제, 예컨대 담배, 석면, 또는 기타 화학적 독소에 노출된 대상, 또는 이전에 암에 대해 치료 받고 명백한 재발이 있는 대상을 포함한다.

암을 발달시킬 위험이 있는 대상을 대상이 발달시킬 위험이 있는 암의 유형에 대해 특이적인 항원 및 CpG 면역촉진 올리고뉴클레오티드로 처리하는 경우, 대상은 이들이 발달하면서 암 세포를 살해할 수 있다. 대상에서 종양이 형성되기 시작하는 경우, 대상은 종양 항원에 대항하는 특이적 면역 반응을 발달시킬 수 있다.

[1821] 일부 구현예에서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 천식, 알러지, 및 관련 상태를 포함하는 면역 질환 또는 장애를 갖는 대상을 치료하는데 유용하다.

[1822] 알러지를 갖는 대상은 알러지원에 반응하여 알러지 반응을 보이거나 또는 발달시킬 위험을 가진 대상이다. 알러지는 물질 (알러지원) 에 대한 획득된 과민감성을 말한다. 알러지 상태에는 습진, 알러지성 비염 또는 코감기, 건초열, 결막염, 기관지 천식, 심마진 (두드러기) 및 식품 알러지, 및 기타 아토피성 상태를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[1823] 일러지는 일반적으로 무해한 알러지원에 대항하는 IgE 항체 발생에 의해 야기된다. 면역조절성 올리고뉴클레오티드의 전신 또는 점막 투여에 의해 유도되는 사이토카인은 대부분 Th1 (예는 IL-12, IP-10, IFN-α 및 IFN-γ 임) 라고 불리는 클래스이고, 이들은 체액성 및 세포성 면역 반응 모두를 유도한다. IL-4 및 IL-5 사이토카인의 생성과 연관된 다른 대부분의 유형의 면역 반응은 Th2 면역 반응이라고 불린다. 일반적으로, 알러지성 질환은 Th2 유형 면역 반응에 의해 매개되는 것으로 보인다. 우세한 Th2 (이것은 IgE 항체의 생성 및 알러지와 연관됨) 로부터 균형잡힌 Th2/Th1 반응 (이것은 알러지 반응에 대항하여 보호성임) 으로 대상에서의 면역 반응을 이동시키는 면역조절성 올리고뉴클레오티드의 능력에 근거하여, 면역조절성 올리고뉴클레오티드의 면역 반응을 유도하기 위한 유효 투여량은 천식 및 알러지를 처리하거나 예방하기 위해 대상에게 투여될 수 있다.

[1824] 따라서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 알러지성 및 비-알러지성 상태, 예컨대 천식의 치료에 상당한 치료적 유용성을 갖는다. Th2 사이토카인, 특히 IL-4 및 IL-5 는 천식이 있는 대상의 기도에서 상승된다. 상기 사이토카인은 IgE 동종형 스위칭, 호산구 주화성 및 활성화 및 비만 세포 성장을 포함하는 천식의 염증성 반응의 중요한 양상을 촉진한다. Th1 사이토카인, 특히 IFN-γ 및 IL-12 는 Th2 클론의 형성 및 Th2 사이토카인의 생성을 억제할 수 있다. 천식은 염증, 기도의 좁혀짐 및 흡입제에 대한 기도의 증가된 반응성을 특징으로 하는 호흡계 질환을 말한다. 천식은 아토피성 또는 알러지성 증상에만 연관되지는 않지만, 흔하다.

[1825] 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 또한 항-알러지 요법과 함께 투여될 수 있다. 알러지의 치료 또는 예방을 위한 통상의 방법은 알러지 의약 또는 탈감작 요법의 사용을 수반하였다. 알러지의 치료 또는 예방을 위한 일부 발달된 요법에는 중화 항-IgE 항체의 사용을 포함한다. 알러지 반응의 화학적 매개체의 효과를 차단하는 항-히스타민 및 기타 약물은 알러지 증상의 중증도를 조절하는 것을 돕지만, 알러지 반응을 예방하지는 못하고 후속 알러지 대응에 영향을 주지는 못한다. 탈감작 요법은 알러지원에 대항하는 IgG-유형 대응을 유도하기 위해, 피부 아래에 통상 주사에 의해 소용량의 알러지원을 제공함으로써 수행한다. IgG 항체의 존재는 IgE 항체의 유도로부터 야기되는 매개체의 생성을 중화하는 것을 돕는다고 여겨진다. 처음에, 대상을 심각한 반응의 유도를 피하기 위해 매우 적은 용량의 알러지원으로 치료하고, 용량을 천천히 증가시킨다. 상기 유형의 요법은 위험한데, 대상에게 실제로, 알러지 대응을 야기하고 심각한 알러지 반응을 유발할 수 있는 화합물을 투여하기 때문이다.

[1826] 항-알러지 의약에는 항-히스타민, 코르티코스테로이드, 및 프로스타글란딘 유도제가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 항-히스타민은 비만 세포 또는 호염기구에 의해 방출되는 히스타민에 반대 작용을 하는 화합물이다. 상기 화합물은 당업계에 잘 공지되어 있고 알러지의 치료에 통상 사용된다. 항-히스타민에는 아

크리바스틴, 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 베타타스틴, 브롬페니라민, 부클리리진, 세티리진, 세티리진 유사체, 클로르페니라민, 클레마스틴, CS 560, 사이프로헵타딘, 데슬로라타딘, 덱스클로르페니라민, 에바스틴, 에피나스틴, 펙소페나딘, HSR 609, 히드록시진, 레보카바스틴, 로라티딘, 메트스코폴라민, 미졸라스틴, 노르아스테미졸, 페닌다민, 프로메타진, 피릴라민, 테르페나딘, 및 트라닐라스트가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

코르티코스테로이드에는 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손, 베클로메타손, 부데소나이드, 덱사메타손, 플루니솔라이드, 플루티카손 프로피오네이트, 및 트리암시놀론이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 덱사메타손이 항-염증 작용을 갖는 코르티코스테로이드이지만, 이것은 흡입된 형태로 알러지 또는 천식의 치료를 위해서는 보통 사용되지는 않는데, 이것이 고도로 흡수성이고, 유효 투여량에서 장기간 억제 부작용을 갖기 때문이다. 덱사메타손은 그러나, 본 발명의 조성물과 조합으로 투여되는 경우 부작용을 감소시키기 위해 적은 용량으로 투여될 수 있기 때문에, 알러지 또는 천식을 치료하기 위해 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 코르티코스테로이드 사용과 연관된 일부 부작용에는 기침, 발성장애, 구강 아구창 (칸디다증), 및 높은 용량에서는, 전신적 영향, 예컨대 부신 기능 억제, 포도당 불내성, 골다공증, 뼈의 무균성 괴사, 백내장 형성, 성장 억제, 고혈압, 근력 저하, 피부 박화, 및 타박상이 생기기 쉬움이 포함된다. Barnes & Peterson (1993) Am Rev Respir Dis 148:S1-S26; 및 Kamada AK et al. (1996) Am J Respir Crit Care Med 153:1739-48.

[1827] 본 발명에 따른 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물 및 방법은 단독으로 또는 천식의 치료에 유용한 다른 작용제 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 하나의 양상에서, 본 발명은 천식이 있는 대상의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 상기 양상에 따른 방법은 대상을 치료하기 위해 본 발명의 조성물의 유효량을 천식이 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1828] 일부 구현예에서, 본 발명은 천식이 있는 대상의 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 상기 양상에 따른 방법에는 대상을 치료하기 위한 항-천식 요법 및 본 발명의 조성물의 유효량을 천식이 있는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1829] 본원에서 사용되는 바와 같은 "천식" 은 염증, 기도의 좁혀짐 및 흡입제에 대한 기도의 증가된 반응성을 특징으로 하는 호흡계 질환을 말한다. 천식은 아토피성 또는 알러지성 증상에만 연관되지는 않지만, 흔하다. 천식의 증상에는 기류 폐색으로부터 기인하는 재발성 천명 발생, 숨이 참, 흉부 긴장, 및 기침이 포함된다. 천식과 연관된 기도 염증은 다수의 생리학적 변화의 관찰을 통해 검출될 수 있다 (예컨대, 기도 상피의 황폐화, 기저막 아래의 콜라겐 침적, 부종, 비만 세포 활성화, 호중구, 호산구 및 림프구를 비롯한염증 세포 침윤). 기도 염증의 결과로서, 천식 환자는 종종 기도 과-반응성, 기류 제한, 호흡기 증상, 및 질환 만성화를 경험한다. 기류 제한은 급성 기관지수축, 기도 부종, 점액전 형성, 및 기도 리모델링, 종종 기관지 폐색을 일으키는 특징을 포함한다. 천식의 일부 경우에는, 폐 기능의 지속적인 비정상을 야기하는, 기저하 (sub-basement) 막 섬유증이 일어날 수 있다.

[1830] 지난 수 년간의 연구는 천식이 기도 내에 상주하는 염증성 세포, 매개체, 및 기타 세포 및 조직 간의 복잡한 상호작용으로부터 야기되는 것 같음을 밝혀냈다. 비만 세포, 호산구, 상피 세포, 대식세포, 및 활성화된 T 세포 모두는 천식과 연관된 염증성 과정에 중요한 역할을 한다. Djukanovic R et al. (1990) Am Rev Respir Dis 142:434-457. 상기 세포가 국부 조직에 직접적으로 또는 간접적으로 작용할 수 있는 미리 형성된 및 새롭게 합성된 매개체의 분비를 통해 기도 기능에 영향을 줄 수 있는 것으로 여겨진다. 또한 T 림프구의 서브집단 (Th2) 이 선택적 사이토카인을 분비하고 질환 만성화를 성립시킴으로써 기도 내 알러지 염증 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 인지된다. Robinson DS et al. (1992) N Engl J Med 326:298-304.

[1831] 천식은 발달시 상이한 병기로 발생하고, 급성, 아급성, 또는 만성과 같이 증상의 정도에 따라 분류될 수 있는 복잡한 질환이다. 급성 염증성 반응은 기도 내로의 세포의 초기 모집과 연관된다. 아급성 염증성 반응은 세포의 모집 뿐 아니라, 좀더 지속적인 패턴의 염증을 야기하는 상주 세포의 활성화를 수반한다. 만성 염증성 반응은 기도 내 지속적인 비정상을 야기할 수 있는, 지속적인 수준의 세포 손상 및 계속되는 복구 과정을 특징으로 한다.

[1832] "천식이 있는 대상" 은 염증, 기도의 좁혀짐 및 흡입제에 대한 기도의 증가된 반응성을 특징으로 하는 호흡계 질환이 있는 대상이다. 천식의 개시와 연관된 인자에는 알러지원, 저온, 운동, 바이러스 감염, 및 SO_2 가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[1833] 상기 언급된 바와 같이, 천식은 적어도 부분적으로 Th2 사이토카인 IL-4 및 IL-5 뿐 아니라, IgE 에 대한 항체 동종형 스위칭을 특징으로 하는 Th2-유형의 면역 반응과 연관될 수 있다. Th1 및 Th2 면역 반응은 상호-조절성이어서, Th1-유형의 면역 반응으로의 면역 반응의 왜곡이 알러지를 포함하는 Th2-유형의 면역 반응을 예방

또는 경감시킬 수 있. 본 발명의 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 따라서 천식이 있는 대상을 치료하기 위해 그 자체가 유용할 수 있는데, 유사체가 Th1-유형의 면역 반응으로의 면역 반응을 왜곡할 수 있기 때문이다.

[1834] 본 발명의 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 또한 천식 요법과 함께 투여될 수 있다. 천식의 치료 또는 예방을 위한 통상의 방법은 항-알러지 요법 (상기 기재됨) 및 흡입제를 포함하는 다수의 기타 작용제의 사용을 수반한다.

[1835] 천식의 치료용 의약은 일반적으로 2 가지 카테고리, 빠른-경감 의약 및 장기간 조절 의약으로 나뉜다. 천식 환자는 지속적인 천식의 조절을 달성하고 유지하기 위해 일일 기반으로 장기간 조절 의약을 섭취한다. 장기간 조절 의약에는 항-염증제, 예컨대 코르티코스테로이드, 크로몰린 나트륨 및 네도크로밀; 장기-작용 기관지확장제, 예컨대 장기-작용 β2-작동제 및 메틸크잔틴; 및 류코트리엔 개질제가 포함된다. 빠른-경감 의약에는 단기-작용 β2 작동제, 항콜린제, 및 전신성 코르티코스테로이드가 포함된다. 각각의 상기 약물과 연관된 많은 부작용이 있고 상기 약물 중 어느 것도 단독으로 또는 조합으로 천식을 예방하거나 완전히 치료할 수는 없다.

[1836] 항-천식 의약에는 PDE-4 억제제, 기관지확장제/베타-2 작동제, K+ 채널 개방제, VLA-4 길항제, 뉴로킨 길항제, 트롬복산 A2 (TXA2) 합성 억제제, 크산틴, 아라키돈산 길항제, 5 리폭시게나아제 억제제, TXA2 수용체 길항제, TXA2 길항제, 5-리폭스 활성화 단백질의 억제제, 및 프로테아제 억제제가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[1837] 기관지확장제/β2 작동제는 기관지확장 또는 평활근 이완을 야기하는 화합물의 클래스이다. 기관지확장제/β 2 작동제에는 살메테롤, 살부타몰, 알부테롤, 테르부탈린, D2522/포르모테롤, 페노테롤, 비톨테롤, 피르부에롤 메틸크잔틴 및 오르시프레날린이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 장기-작용 β2 작동제 및 기관지확장제는 항-염증성 요법에 더해 증상의 장기-작용 예방에 사용되는 화합물이다. 장기-작용 β2 작동제에는 살메테롤 및 알부테롤이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 상기 화합물은 통상 코르티코스테로이드와 조합으로 사용되고, 일반적으로 임의의 염증성 요법 없이는 사용되지 않는다. 이들은 과용량에서 심계항진, 백본근 미진, 저칼륨증, 및 QTc 간격의 연장과 같은 부작용과 연관된다.

[1838] 예를 들어 테오필린을 포함하는 메틸크잔틴은 증상의 장기간 제어 및 예방을 위해 사용된다. 상기 화합물은 포스포디에스테라아제 억제 및 아마도 아데노신 길항작용을 산출하는 기관지확장을 야기한다. 용량-관련 급성 독성은 상기 유형의 화합물과의 특정 문제이다. 그 결과, 대사 소거율의 개인적인 차이로부터 발생하는 독성 및 좁은 치료 범위를 설명하기 위해 정기적인 혈청 농도가 모니터링되어야만 한다. 부작용에는 심계항진, 빈박성부정맥, 메스꺼움 및 구토, 중추신경계 자극, 두통, 발작, 토혈, 과혈당증 및 저칼륨증이 포함된다. 단기-작용 β2 작동제에는 알부테롤, 비톨테롤, 피르부테롤, 및 테르부탈린이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 단기-작용 β2 작동제의 투여와 연관된 부작용 중 일부에는 심계항진, 백본근 미진, 저칼륨증, 증가된 락트산, 두통 및 과혈당증이 포함된다.

[1839] 크로몰린 나트륨 및 네도크로밀은 일차적으로 운동으로부터 야기되는 천식 증상 또는 알러지원으로부터 야기되는 알러지 증상을 예방하기 위한 장기간 제어 의약으로서 사용된다. 상기 화합물은 클로라이드 채널 기능과 간섭함으로써 알러지원에 대한 초기 및 후기 반응을 차단하는 것으로 여겨진다. 이들은 또한 비만 세포 막을 안정시키고, 호산구 및 상피 세포로부터의 매개체의 활성화 및 방출을 억제한다. 4 내지 6 주 기간의 투여가 일반적으로 최대 이익을 달성하기 위해 필요하다.

[1840] 항콜린제는 일반적으로 급성 기관지경련의 완화를 위해 사용된다. 상기 화합물은 무스카린 콜린성 수용체의 경쟁적 억제에 의해 작용하는 것으로 여겨진다. 항콜린제에는 일반적으로 이프라트로퓸 브로마이드가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 상기 화합물은 콜린성-매개된 기관지경련 만을 역행시키고, 항원에 대한 임의의 반응을 개질시키지 않는다. 부작용에는 구강 및 호흡기 분비의 마름, 일부 개인에서는 천명의 증가, 및 눈에 분사하는 경우의 흐릿한 시야가 포함된다.

[1841] 일부 구현예에서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 또한 기도 리모델링을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 기도 리모델링은 평활근 세포 증식 및/또는 기도 내 점막하 비후로부터 산출되고, 궁극적으로 제한된 기류를 야기하는 기도의 좁혀짐을 야기한다. 본 발명의 면역조절성 올리고뉴클레오티드는 추가의 리모델링을 예방할 수 있고, 가능하게는, 심지어 리모델링 공정으로부터 기인하는 조직 증축을 감소시킬 수 있다.

[1842] 일부 구현예에서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 염증성 질환을 가진 대상의 치료에

유용하다. 본원에서 사용되는, 용어 "염증성 질환" 은 감염, 독소 노출, 또는 세포 손상 부위에서 백혈구 및 혈장 단백질의 축적 및 활성화를 수반하는 선천적 면역계의 항원-비특이적 반응과 연관된 상태를 말한다.

염증의 특징인 사이토카인은 종양 괴사 인자 (TNF-α), 인터류킨 1 (IL-1), IL-6, IL-12, 인터페론 알파 (IFN-α), 인터페론 베타 (IFN-β), 및 케모카인을 포함한다. 따라서, 특정 유형의 천식, 알러지, 및 자가면역 질환은 염증성 질환의 특징을 가질 수 있다. 염증성 질환에는 또한 예를 들어 심혈관 질환, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 기관지확장, 만성 담낭염, 폐결핵, 하시모토 갑상선염, 패혈증, 사르코이드증, 규폐증 및 기타 진폐증, 및 상처 내 이식된 외래 신체가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는, 용어 "패혈증" 은 미생물적 침입에 대한 숙주의 전신적 염증성 반응과 연관되는 잘-인지된 임상적 증후군을 말한다.

본원에서 사용되는 용어 "패혈증" 은 전형적으로 열 또는 저체온증, 심계항진, 및 빈호흡에 의해 신호를 보내는 상태를 말하고, 심각한 경우에는, 저혈압, 장기 부전, 및 심지어 사망에 이르게 할 수 있다.

[1843] 일부 구현예에서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 감염을 가진 대상을 치료하는데 유용하다.

일부 구현예에서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 병원체 또는 병원체들에 노출될 수 있는 대상을 비롯해, 감염되기 쉬운 대상을 치료하는데 유용하다. 본 발명에 따라 이용되는 면역조절성 올리고뉴클레오티드는 일부 양상에서 또한 바이러스, 박테리아, 진균 또는 기생충에 의한 감염을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 감염을 가진 대상은 감염성 병원체에 노출되고, 체내에서 급성 또는 만성의 검출가능한 수준의 병원체를 가지는 대상이다. 면역조절성 올리고뉴클레오티드는 감염성 병원체의 수준을 감소시키거나 이를 근절시킬 수 있는 항원 특이적 전신성 또는 점막성 면역 반응을 고정하기 위한 항원과 함께 또는 항원 없이 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 감염성 질환은 체내의 외래 미생물의 존재로부터 야기되는 질환이다. 병원체 침입의 일차 부위인 신체의 점막을 보호하기 위한 효과적인 백신 전략 및 치료를 개발하는 것이 특히 중요하다.

[1844] 바이러스는 일반적으로 핵산 코어 및 단백질 코트를 함유하지만, 독립적으로는 살아있는 유기체가 아닌 소형 감염성제이다. 바이러스는 또한 단백질이 결핍된 감염성 핵산의 형태를 취할 수 있다. 바이러스는 내부에서 바이러스가 복제될 수 있는 살아있는 세포의 부재하에서는 생존할 수 없다. 바이러스는 DNA (파지) 의 세포내섭취 또는 직접 주입에 의해 특정한 살아있는 세포 내로 침입하고 증식하여, 질환을 야기한다. 증식된 바이러스는 이후 방출되고 부가적인 세포를 감염시킨다. 일부 바이러스는 DNA-함유 바이러스이고, 다른 것은 RNA-함유 바이러스이다. DNA 바이러스에는 폭스 (Pox), 헤르페스 (Herpes), 아데노 (Adeno), 파포바 (Papova), 파르보 (Parvo), 및 헤파드나 (Hepadna) 가 포함된다. RNA 바이러스에는 피코르나 (Picorna), 칼리시 (Calici), 아스트로.통가 (Astro.Toga), 플라비 (Flavi), 코로나 (Corona), 파라믹소 (Paramyxo), 오르토믹소 (Orthomyxo), 부냐 (Bunya), 아레나 (Arena), 라브도 (Rhabdo), 필로 (FiIo), 보르나 (Borna), 레오 (Reo), 및 레트로 (Retro) 가 포함된다. 일부 양상에서, 본 발명은 또한 질환 발달에 프리온이 연루되는 질환, 예컨대 예를 들어 동물에서의 소 해면형 뇌증 (즉, 광우병, BSE) 또는 스크래피 감염, 또는 인간에서의 크로이츠펠트-야콥 (Creutzfeldt-Jakob) 질환 을 치료하는 것을 의도한다.

[1845] 바이러스에는 엔테로바이러스 (계열 피코르나비리다에, 예컨대 소아마비 바이러스, 콕스사키 (Coxsackie) 바이러스, 에코 바이러스인 바이러스를 포함하나 이에 제한되지 않음), 로타바이러스, 아데노바이러스 및 간염 바이러스, 예컨대 A, B, C, D 및 E 형 간염 바이러스가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 인간에서 발견된 바이러스의 구체적인 예에는: 레트로비리다에 (Retroviridae) (예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스, 예컨대 HIV-1 (또한 HTLV-III, LAV 또는 HTLV-III/LAV, 또는 HIV-III 로서 언급됨; 및 기타 단리물, 예컨대 HIV-LP; 피코르나비리다에 (Picornaviridae) (예를 들어, 소아마비 바이러스, A 형 간염 바이러스; 엔테로바이러스, 인간 콕스사키 (Coxsackie) 바이러스, 코감기바이러스, 에코바이러스); 칼시비리다에 (Calciviridae) (예를 들어, 위장염을 야기하는 균주); 토가비리다에 (Togaviridae) (예를 들어, 마뇌염 바이러스, 풍진 바이러스); 플라비비리다에 (Flaviviridae) (예를 들어, 뎅기열 바이러스, 뇌염 바이러스, 황열병 바이러스); 코로나비리다에 (Coronaviridae) (예를 들어, 코로나 바이러스); 라브도비리다에 (Rhabdoviridae) (예를 들어, 수포성 구내염 바이러스, 광견병 바이러스); 필로비리다에 (Filoviridae) (예를 들어, 에볼라 바이러스); 파라믹소비리아데 (Paramyxoviridae) (예를 들어, 파라인플루엔자 바이러스, 볼거리 바이러스, 홍역 바이러스, 호흡기 합포체 바이러스); 오르토믹소비리다에 (Orthomyxoviridae) (예를 들어, 인플루엔자 바이러스); 부냐비리다에 (Bunyaviridae) (예를 들어, 한탄 (Hantaan) 바이러스, 반야 바이러스, 플레보바이러스 및 나이로 (Nairo) 바이러스); 아레나비리다에 (Arenaviridae) (출혈열 바이러스); 레오비리다에 (Reoviridae) (예를 들어, 레오바이러스, 오르비바이러스 및 로타바이러스); 비르나비리다에 (Birnaviridae); 헤파드나비리다에 (Hepadnaviridae) (B 형 간염 바이러스); 파르보비리다에 (Parvoviridae) (파르보바이러스); 파보바지리다에 (Papovavihdae) (파필로마바이러스, 폴리오마 바이러스); 아데노비리다에 (Adenoviridae) (대부분의 아데노바이러스); 헤르페스비

리다에 (Herpesviridae) (단순 헤르페스 바이러스 (HSV) 1 및 2, 수두 대상포진 바이러스, 사이토메갈로바이러스 (CMV)); 폭시비리다에 (Poxviridae) (천연두 바이러스, 백시니아 바이러스, 폭스 바이러스); 이리도비리다에 (Iridoviridae) (예를 들어, 아프리카 돼지 열병 바이러스); 및 기타 바이러스 급성 후두기관기관지염 바이러스, 알파바이러스 (Alphavirus), 카포시 (Kaposi) 육종-연관 헤르헤스바이러스, 뉴캐슬 (Newcastle) 질환 바이러스, 니파 (Nipah) 바이러스, 노르워크 (Norwalk) 바이러스, 파필로마바이러스 (Papillomavirus), 파라인플루엔자 바이러스, 조류 인플루엔자, SARs 바이러스, 웨스트 나일 (West Nile) 바이러스가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 식물을 감염시키는 바이러스에는 예를 들어, 알파모바이러스 (Alfamoviruses): 브로모비리다에 (Bromoviridae), 알파크립토바이러스 (Alphacryptoviruses): 파르티티비리다에 (Partitiviridae), 바드나바이러스 (Badnaviruses), 베타크립토바이러스 (Betacryptoviruses): 파르티티비리아데 (Partitiviridae), 비게미니바이러스 (Bigeminiviruses): 게미니비리다에 (Geminiviridae), 브로모바이러스 (Bromoviruses): 브로모비리다에 (Bromoviridae), 바이모바이러스 (Bymoviruses): 포타이비리다에 (Potyviridae), 카필로바이러스 (Capilloviruses), 칼라바이러스 (Carlaviruses), 카르모바이러스 (Carmoviruses): 톰부스비리다에 (Tombusviridae), 카울리모바이러스 (Caulimoviruses), 클로스테로바이러스 (Closteroviruses), 코모바이러스 (Comoviruses): 코모비리다에 (Comoviridae), 큐큐모바이러스 (Cucumoviruses): 브로모비리다에 (Bromoviridae), 사이토랍도바이러스 (Cytorhabdoviruses): 랍도비리다에 (Rhabdoviridae), 디안토바이러스 (Dianthoviruses), 에나모바이러스 (Enamoviruses), 파바바이러스 (Fabaviruses): 코모비리다에 (Comoviridae), 피지바이러스 (Fijiviruses): 레오비리다에 (Reoviridae), 푸로바이러스 (Furoviruses), 호르데이바이러스 (Hordeiviruses), 하이브리게미니바이러스 (Hybrigeminiviruses): 게미니비리다에 (Geminiviridae), 이다에오바이러스 (Idaeoviruses), 일라르바이러스 (Ilarviruses): 브로모비리다에 (Bromoviridae), 이포모바이러스 (Ipomoviruses): 포타이비리다에 (Potyviridae), 루테오바이러스 (Luteoviruses), 마클로모바이러스 (Machlomoviruses), 마클루라바이러스 (Macluraviruses), 마라피바이러스 (Marafiviruses), 모노게미니바이러스 (Monogeminiviruses): 게미니비리다에 (Geminiviridae), 나나바이러스 (Nanaviruses), 네크로바이러스 (Necroviruses), 네포바이러스 (Nepoviruses): 코모비리다에 (Comoviridae), 뉴클레오랍도바이러스 (Nucleorhabdoviruses): 랍도비리다에 (Rhabdoviridae), 오리자바이러스 (Oryzaviruses): 레오비리다에 (Reoviridae) 오우르미아바이러스 (Ourmiaviruses), 파이토레오바이러스 (Phytoreoviruses): 레오비리다에 (Reoviridae), 포텍스바이러스 (Potexviruses), 포타이바이러스 (Potyviruses): 포타이비리다에 (Potyviridae), 라이모바이러스 (Rymoviruses): 포타이비리다에 (Potyviridae), 사텔라이트 (Satellite) RNA, 사텔리바이러스 (Satelliviruses), 세퀴바이러스 (Sequiviruses): 세퀴비리다에 (Sequiviridae), 소베모바이러스 (Sobemoviruses), 테누이바이러스 (Tenuiviruses), 토바모바이러스 (Tobamoviruses), 토브라바이러스 (Tobraviruses), 톰부스바이러스 (Tombusviruses): 톰부스비리다에 (Tombusviridae), 토스포바이러스 (Tospoviruses): 부냐비리다에 (Bunyaviridae), 트리코바이러스 (Trichoviruses), 타이모바이러스 (Tymoviruses), 움브라바이러스 (Umbraviruses), 미지정 포타이바이러스: 포타이비리다에 (Potyviridae), 미지정 랍도바이러스: 랍도비리다에 (Rhabdoviridae), 바리코사바이러스 (Varicosaviruses), 와이카바이러스 (Waikaviruses): 세퀴비리다에 (Sequiviridae), 미그룹화 바이러스, 브로모비리다에 포타이비리다에 (Bromoviridae Potyviridae) 및 타이모비리다에 (Tymoviridae) 의 속 및/또는 과의 바이러스가 포함되고; 특정 관련 식물 바이러스에는 예를 들어, 담배 모자이크 바이러스 (TMV), 토마토 반점 시들음 바이러스, 토마토 황화 잎말림 바이러스, 오이 모자이크 바이러스, 감자 바이러스 Y, 콜리플라워 모자이크 바이러스, 아프리카 카사바 모자이크 바이러스, 자두 폭스 바이러스, 브로메 (Brome) 모자이크 바이러스, 감자 바이러스 X, 감귤류 트리스테자 (Citrus tristeza) 바이러스, 보리 황화 위축 바이러스, 감자 잎말림병 바이러스 및 토마토 덤불 성장위축 바이러스가 포함된다.

[1846] 바이러스 간염은 팽창, 압통, 및 종종 간에 영구적인 손상을 줄 수 있는 간의 염증이다. 간의 염증이 6 개월 이상 지속되는 경우, 이것을 만성 간염으로서 언급한다. 바이러스 간염을 야기하는 것으로 알려진 5 가지 이상의 상이한 바이러스가 있고, A 1 B, C D 및 E 형 간염이 포함된다. A 형 간염은 일반적으로 인간 배변으로 오염된 식품 또는 식수를 통해 전염된다. B 형 간염은 일반적으로 혈액과 같은 체액을 통해 전염된다. 예를 들어, 이것은 출산 시 모체에서 아이로, 성적 접촉을 통해, 오염된 수혈 및 바늘로 전염될 수 있다. C 형 간염은 꽤 흔하고, B 형 간염과 같이 종종 수혈 및 오염된 주사기를 통해 전염된다. D 형 간염은 함께 연관된 B 형 간염 바이러스 보균자인 IV 약물 사용자에서 가장 자주 발견된다. E 형 간염은 A 형 간염 바이러스와 유사하며, 일반적으로 나쁜 위생상태와 연관된다.

[1847] 그람 음성 및 그람 양성 박테리아 모두는 척추동물에서 항원으로서 담당한다. 이러한 그람 양성 박테리아에는 파스튈라 (Pasteurella) 종, 스타필로코코시 (Staphylococci) 종, 및 스트렙토코쿠스 (Streptococcus) 종

이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 그람 음성 박테리아에는 에스케리챠 콜라이 (Escherichia coli), 슈도모나스 (Pseudomonas) 종, 및 살모넬라 (Salmonella) 종이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 감염성 박테리아의 구체적인 예에는 헬리코박테르 파일로리스 (Helicobacter pyloris), 보렐리아 부르그도르페리 (Borelia burgdorferi), 레지오넬라 뉴모필라 (Legionella pneumophilia), 마이코박테리아 (Mycobacteria sps) (예를 들어, M. tuberculosis, M. avium, M. intracellular, M. kansaii, M. gordonae), 스타필로코쿠스 아우레우스 (Staphylococcus aureus), 네이세리아 고노로에아에 (Neisseria gonorrhoeae), 네이세리아 메닝기티디스 (Neisseria meningitidis), 리스테리아 모노사이토게네스 (Listeria monocytogenes), 스트렙토코쿠스 피오게네스 (Streptococcus pyogenes) (그룹 A 스트렙토코쿠스), 스트렙토코쿠스 아가락티아에 (Streptococcus agalactiae) (그룹 B 스트렙토코쿠스), 스트렙토코쿠스 (Streptococcus) (비리단스 (viridans) 그룹), 스트렙토코쿠스 파에칼리스 (Streptococcus faecalis), 스트렙토코쿠스 보비스 (Streptococcus bovis), 스트렙토코쿠스 (Streptococcus) (혐기성 sps.), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에 (Streptococcus pneumoniae), 병원성 캄필로박테르 (Campylobacter sp.), 엔테로코쿠스 (Enterococcus sp.), 하에모필러스 (Haemophilus) 인플루엔자, 바실러스 안트라시스 (Bacillus antracis), 코리네박테리움 디프테리아에, 코리네박테리움 (corynebacterium sp.), 에리시펠로트릭스 루시오파티아에 (Erysipelothrix rhusiopathiae), 클로스트리듐 펜링거스 (Clostridium penringers), 클로스트리듐 테타니 (Clostridium tetani), 엔테로박테르 아에로게네스 (Enterobacter aerogenes), 클렙시엘라 뉴모니아에 (Klebsiella pneumoniae), 파스퇼라 물토시다 (Pasturella multocida), 박테로이데스 (Bacteroides sp.), 푸소박테리움 뉴클라툼 (Fusobacterium nucleatum), 스트렙토바실러스 모닐리포르미스 (Streptobacillus moniliformis), 트레포네마 팔리듐 (Treponema pallidium), 트레포네마 페르테뉴 (Treponema pertenue), 렙토스피라 (Leptospira), 리켓시아 (Rickettsia), 및 악티노마이세스 이스라엘리이 (Actinomyces israelii) 가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[1848] 진균의 예에는 크립토코쿠스 네오포르만스 (Cryptococcus neoformans), 히스토플라즈마 캅슐라툼 (Histoplasma capsulatum), 코시디오이데스 이미티스 (Coccidioides immitis), 블라스토마이세스 데마티티디스 (Blastomyces dermatitidis), 클라마이디아 트라코마티스 (Chlamydia trachomatis), 칸디다 알비칸스 (Candida albicans) 가 포함된다.

[1849] 기타 감염성 유기체 (즉, 원생생물) 에는 플라스모디움 (Plasmodium spp.), 예컨대 플라스모디움 팔시파룸 (Plasmodium falciparum), 플라스모디움 말라리아에 (Plasmodium malariae), 플라스모디움 오발레 (Plasmodium ovale), 및 플라스모디움 비박스 (Plasmodium vivax) 및 톡소플라스마 곤디이 (Toxoplasma gondii) 가 포함된다. 혈액-유래 및/또는 조직 기생충에는 플라스모디움 (Plasmodium spp.), 바베시아 미크로티 (Babesia microti), 바베시아 디버젠스 (Babesia divergens), 레이쉬만니아 트로피카 (Leishmania tropica), 레이쉬만니아 (Leishmania spp.), 레이쉬만니아 브라질리엔시스 (Leishmania braziliensis), 레이쉬만니아 도노반니 (Leishmania donovani), 트리파노소마 감비엔스 (Trypanosoma gambiense) 및 트리파노소마 로데시엔스 (Trypanosoma rhodesiense) (아프리카 수면병), 트리파노소마 크루찌 (Trypanosoma cruzi) (샤가스병), 및 톡소플라스마 곤디이 (Toxoplasma gondii) 가 포함된다.

[1850] 기타 의학적으로 관련있는 미생물은 문헌, 예를 들어, 전체 내용이 본원에 참조로서 인용된 C.G.A Thomas, Medical Microbiology, Bailliere Tindall, Great Britain 1983 에 집중적으로 기재되어 있다. 농업적으로 관련있는 미생물 (예를 들어, 작물 및/또는 가축을 감염시키는 것) 이 또한 공지되어 있고, 예를 들어, 하기문헌에 기재되어 있으나 이에 제한되지 않는다: George N. Agrios, Plant Pathology, Elsevier Academic Press, 5th Edition, 2005; John Lucas, Plant Pathology and Plant Pathogens, Wiley-Blackwell; 3rd edition, 1998; Dwight C. Hirsh, N. James MacLachlan, Richard L. Walker, Veterinary Microbiology, Wiley-Blackwell; 2 edition, 2004; 및 P. J. Quinn, et al, Veterinary Microbiology and Microbial Disease, Wiley-Blackwell; 2 edition, 2011.

[1851] 본 발명의 제공된 올리고뉴클레오티드 조성물은 대상 (예를 들어, 인간 대상, 또는 일부 구현예에서 동물 [예를 들어, 가축 또는 애완동물] 또는 식물 [예를 들어, 작물] 대상을 포함) 에게 항-미생물제와 함께 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 항-미생물제는 감염성 미생물을 살해 또는 억제할 수 있는 자연-발생적 또는 합성 화합물을 말한다. 본 발명에 따라 유용한 항-미생물제의 유형은 대상이 그것으로 감염된 또는 감염될 위험이 있는 미생물의 유형에 따라 다를 것이다. 항-미생물제에는 항-박테리아제, 항-바이러스제, 항-진균제 및 항-기생충제가 포함되나 이에 제한되지 않는다. "항-감염성제", "항-박테리아제", "항-바이러스제", "항-진균제", "항-기생충제" 및 "구충제" 와 같은 구절은 당업자에게 있어 잘 성립된 의미를 가지고, 표준 의료 지침에서 정의된다. 간략하게, 항-박테리아제는 박테리아를 죽이거나 억제하고, 항생제 뿐 아니라 유사한 기능을

갖는 기타 합성 또는 천연 화합물을 포함한다. 항생제는 미생물과 같은 세포에 의한 이차 대사물로서 제조되는 저 분자량 분자이다. 일반적으로, 항생제는 미생물에 특이적이고 숙주 세포에 존재하지 않는 하나 이상의 박테리아 기능 또는 구조를 간섭한다. 항-바이러스제는 천연 공급원으로부터 단리될 수 있거나 합성될 수 있고, 바이러스를 죽이거나 억제하는데 유용하다. 항-진균제는 피상적인 진균 감염 뿐 아니라 기회감염성 및 예비적인 전신적 진균 감염을 치료하는데 사용된다. 항-기생충제는 기생충을 죽이거나 억제한다.

[1852] 인간 투여를 위해 유용한 또한 구충제로서 언급되는 항-기생충제의 예에는 알벤다졸, 암포테리신 B, 벤즈니다졸, 비티오놀, 클로로퀸 HCl, 클로로퀸 포스페이트, 클린다마이신, 데히드로에메틴, 디에틸카바마진, 디록사나이드 푸로에이트, 에플로르니틴, 푸라졸리다논, 글루코코르티코이드, 할로판트린, 요오도퀴놀, 이베르멕틴, 메벤다졸, 메플로퀸, 메글루민 안티모니에이트, 멜라르소프롤, 메트리포네이트, 메트로니다졸, 니클로사미드, 니푸르티목스, 옥삼니퀸, 파로모마이신, 펜타미딘 이세티오네이트, 피페라진, 프라지콴텔, 프리마퀸 포스페이트, 프로구아닐, 피란텔 파모에이트, 피리메탄민-술폰아미드, 피리메탄민-술파독신, 퀴나크린 HCl, 퀴닌 술페이트, 퀴니딘 글루코네이트, 스피라마이신, 스티보글루코네이트 나트륨 (나트륨 안티몬 글루코네이트), 수라민, 테트라사이클린, 독시사이클린, 티아벤다졸, 티니다졸, 트리메트로프림-술파메톡사졸, 및 트리파르사미드 (이중 일부는 단독으로 또는 다른것과 조합으로 사용됨) 이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[1853] 항박테리아제는 박테리아의 성장 또는 기능을 죽이거나 억제한다. 항박테리아제의 큰 클래스는 항생제이다. 광범위한 박테리아를 죽이거나 저해하는데 효과적인 항생제는 광범위 스펙트럼 항생제로서 언급된다. 다른 유형의 항생제는 클래스 그램-양성 또는 그램-음성의 박테리아에 대항하여 대부분 효과적이다. 상기 유형의 항생제는 좁은 스펙트럼 항생제로서 언급된다. 단일 유기체 또는 질환에 대항하여 효과적이고 다른 유형의 박테리아에 대항해서는 효과적이지 않은 기타 항생제는 제한된 스펙트럼 항생제로서 언급된다. 항박테리아제는 종종 이들의 일차적인 작용 방식에 근거하여 분류된다. 일반적으로, 항박테리아제는 세포벽 합성 억제제, 세포막 억제제, 단백질 합성 억제제, 핵산 합성 또는 기능 억제제, 및 경쟁적 억제제이다.

[1854] 항바이러스제는 바이러스에 의한 세포의 감염 또는 세포 내의 바이러스의 복제를 예방하는 화합물이다. 항박테리아 약물보다는 적은 항바이러스 약물이 있는데, 이것은 바이러스 복제 과정은 숙주 세포 내의 DNA 복제와 아주 밀접하게 연결되어 있어, 비-특이적 항바이러스제는 숙주에게도 종종 독성이 있을 것이기 때문이다. 항바이러스제에 의해 차단되거나 억제될 수 있는 바이러스 감염 과정 내에는 여러 단계가 있다. 상기 단계에는 숙주 세포에 대한 바이러스의 부착 (면역글로불린 또는 결합 펩티드), 바이러스의 비-코팅 (예를 들어, 아만타딘), 바이러스 mRNA 의 합성 또는 번역 (예를 들어, 인터페론), 바이러스 RNA 또는 DNA 의 복제 (예를 들어, 뉴클레오티드 유사체), 신규 바이러스 단백질의 성숙 (예를 들어, 프로테아제 억제제), 및 바이러스의 출아 및 방출이 포함된다.

[1855] 뉴클레오티드 유사체는 뉴클레오티드와 유사하나, 불완전한 또는 비정상 데옥시리보오스 또는 리보오스 기를 갖는 합성 화합물이다. 일단 뉴클레오티드 유사체가 세포 내에 있으면, 이들은 인산화되어, 트리포스페이트를 형성하고, 이것은 바이러스 DNA 또는 RNA 내로의 혼입을 위해 정상 뉴클레오티드와 경쟁한다. 일단 뉴클레오티드 유사체의 트리포스페이트 형태가 성장하는 핵산 사슬 내로 도입되면, 이것은 바이러스 폴리머라아제와의 비가역적인 회합 및 따라서 사슬 종결을 야기한다. 뉴클레오티드 유사체에는 아시클로비르 (단순 헤르페스 바이러스 및 수두-대상포진 바이러스의 치료에 사용됨), 간시클로비르 (사이토메갈로바이러스의 치료에 유용함), 이독수리딘, 리바비린 (호흡기 합포체 바이러스의 치료에 유용함), 디데옥시이노신, 디데옥시시티딘, 지도부딘 (아지도티미딘), 이미퀴모드, 및 레시미퀴모드가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[1856] 인터페론은 바이러스-감염된 세포 뿐 아니라 면역 세포에 의해 분비되는 사이토카인이다. 인터페론은 감염된 세포에 인접한 세포 상의 특정 수용체에 결합함으로써, 바이러스에 의한 감염으로부터 세포를 보호하는 세포 내의 변화를 야기하여 작용하고, α 및 β-인터페론은 또한 감염된 세포의 표면 상에 클래스 I 및 클래스 II MHC 분자의 발현을 유도하여, 숙주 면역 세포 인지에 대한 증가된 항원 제시를 산출하고, α 및 β-인터페론은 재조합 형태로서 이용가능하고, 만성 B 및 C 형 간염 감염의 치료에 사용되어 왔다. 항-바이러스 요법을 위해 유효한 용량으로, 인터페론은 열, 불안 및 체중 감소와 같은 심각한 부작용이 있다.

[1857] 본 발명에서 유용한 항-바이러스제에는 면역글로불린, 아만타딘, 인터페론, 뉴클레오티드 유사체, 및 프로테아제 억제제가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 항-바이러스제의 구체적인 예에는 아세만난 (Acemannan); 아시클로비르 (Acyclovir); 아시클로비르 나트륨; 아데포비르 (Adefovir); 알로부딘 (Alovudine); 알비셉트 수도톡스 (Alvircept Sudotox); 아만타딘 히드로클로라이드; 아라노틴 (Aranotin); 아릴돈 (Arildone); 아테비르딘

(Atevirdine) 메실레이트; 아브리딘 (Avridine); 시도포비르 (Cidofovir); 시팜필린 (Cipamfylline); 시타라빈 (Cytarabine) 히드로클로라이드; 델라비르딘 (Delavirdine) 메실레이트; 데시클로비르 (Desciclovir); 디다노신 (Didanosine); 디속사릴 (Disoxaril); 에독수딘 (Edoxudine); 엔비라덴 (Enviradene); 엔비록심 (Enviroxime); 팜시클로비르 (Famciclovir); 파모틴 (Famotine) 히드로클로라이드; 피아시타빈 (Fiacitabine); 피아루리딘 (Fialuridine); 포사릴레이트 (Fosarilate); 포스카르네트 (Foscarnet) 나트륨; 포스포네트 (Fosfonet) 나트륨; 간시클로비르 (Ganciclovir); 간시클로비르 나트륨; 이독수리딘 (Idoxuridine); 케톡살 (Kethoxal); 라미부딘 (Lamivudine); 로부카비르 (Lobucavir); 메모틴 (Memotine) 히드로클로라이드; 메티사존 (Methisazone); 네비라핀 (Nevirapine); 펜시클로비르 (Penciclovir); 피로다비르 (Pirodavir); 리바비린 (Ribavirin); 리만타딘 (Rimantadine) 히드로클로라이드; 사퀴나비르 (Saquinavir) 메실레이트; 소만타딘 (Somantadine) 히드로클로라이드; 소리부딘 (Sorivudine); 스타톨론 (Statolon); 스타부딘 (Stavudine); 틸로론 (Tilorone) 히드로클로라이드; 트리플루리딘 (Trifluridine); 발라시클로비르 (Valacyclovir) 히드로클로라이드; 비다라빈 (Vidarabine); 비다라빈 포스페이트; 비다라빈 나트륨 포스페이트; 비록심 (Viroxime); 잘시타빈 (Zalcitabine); 지도부딘 (Zidovudine); 및 진비록심 (Zinviroxime) 이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[1858] 항-진균제는 감염성 진균의 치료 및 예방에 유용하다. 항-진균제는 종종 이들의 작용 메카니즘에 의해 분류된다. 일부 항진균제는 글루코오스 신타아제를 억제함으로써 세포 벽 억제제로서 기능한다. 여기에는 바시운긴 (basiungin)/ECB 가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 기타 항-진균제는 막 통합성을 불안정화시킴으로써 작용한다. 여기에는 아미다졸, 예컨대 클로트리마졸, 세르타콘졸, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 및 보리코나콜 뿐 아니라 FK 463, 암포테리신 B, BAY 38-9502, MK 991, 프라디미신, UK 292, 부테나핀, 및 테르비나핀이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 항-진균제는 키틴의 붕괴 (예를 들어, 키티나아제) 또는 면역억제 (501 크림) 에 의해 작용한다.

[1859] 일부 구현예에서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 세포 증식성 질환, 예컨대 암을 가진 대상의 치료에 유용하다. 암을 가진 대상은 검출가능한 암성 세포를 가진 대상이다. 암은 악성 또는 비-악성 암일 수 있다. 암 또는 종양에는 담관암; 뇌암; 유방암; 자궁경부암; 융모암종; 결장암; 자궁내막암; 식도암; 위암; 상피내 신생물; 림프종; 간암; 폐암 (예를 들어, 소세포 및 비-소세포); 흑색종; 신경아 세포종; 구강암; 난소암; 췌장암; 전립선 암; 직장암; 육종; 피부암; 고환암; 갑상선 암; 및 신장 암 뿐 아니라, 기타 암종 및 육종이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 하나의 구현예에서, 암은 모발 세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 피부 T-세포 백혈병, 다발성 골수종, 난포성 림프종, 악성 흑색종, 평편 세포 암종, 신장 세포 암종, 전립선 암종, 방광 세포 암종, 및 결장 암종이다.

[1860] 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 단독으로 또는 항-암 요법과 함께 투여될 수 있다. 항-암 요법에는 방사선 요법, 화학요법, 면역요법, 암 백신, 호르몬 요법, 생물학적 반응 개질제, 및 수술 처치가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 암 의약은 암을 치료하려는 목적을 위해 대상에게 투여되는 작용제를 말한다. 본원에 사용되는, "암을 치료하기" 는 암의 발달을 예방하는 것, 암의 증상을 감소시키는 것, 및/또는 성립된 암의 성장을 저해하는 것을 포함한다. 다른 양상에서, 암 의약은 암의 발달 위험을 감소시키는 목적을 위해 암의 발달 위험이 있는 대상에게 투여된다. 암의 치료를 위한 다양한 유형의 의약이 본원에 기재된다. 본 명세서의 목적을 위해, 암 의약은 화학치료제, 면역치료제, 암 백신, 호르몬 요법, 및 생물학적 반응 개질제로서 분류된다.

[1861] 부가적으로, 본 발명의 방법은 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물과 함께 1 개 초과의 암 의약의 사용을 포함하는 것으로 의도된다. 예로서, 적합한 경우, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 화학치료제 및 면역치료제 모두와 함께 투여될 수 있다. 대안적으로, 암 의약은 면역치료제 및 암 백신, 또는 화학치료제 및 암 백신, 또는 화학치료제, 면역치료제 및 암 백신 (모두는 암을 가진 또는 암을 발달시킬 위험이 있는 대상을 치료하기 위한 목적으로 하나의 대상에게 투여됨) 을 포함할 수 있다.

[1862] 화학치료제는 하기: 메토트렉세이트, 빈크리스틴, 아드리아마이신, 시스플라틴, 비-당 함유 클로로에틸니트로소우레아, 5-플루오로우라실, 마이토마이신 C, 블레오마이신, 독소루비신, 다카르바진, 탁솔, 프라글린, 메글라민 GLA, 발루비신, 카르무스타인 및 폴리페르포산, MMI270, BAY 12-9566, RAS 파메실 트랜스페라아제 억제제, 파메실 트랜스페라아제 억제제, MMP, MTA/LY231514, LY264618/로메텍솔, 글라몰렉 (Glamolec), CI-994, TNP-470, 하이캄틴/토포테칸, PKC412, 발스포다르 (Valspodar)/PSC833, 노반트론/미트록산트론, 메타레트 (Metaret)/수라민, 바티마스타트 (Batimastat), E7070, BCH-4556, CS-682, 9-AC, AG3340, AG3433, 인셀 (Incel)/VX-710, VX-853, ZD0101, ISI641, ODN 698, TA 2516/마르미스타트 (Marmistat), BB2516/마르미스타트, CDP 845, D2163, PD183805, DX8951f, 레모날 (Lemonal) DP 2202, FK 317, 피시바닐 (Picibanil)/OK-432, AD 32/발루비신, 메타

스트론/스트론튬 유도체, 테모달 (Temodal)/테모졸로미드 (Temozolomide), 에바세트 (Evacet)/리포좀성 독소루비신, 예브탁산 (Yewtaxan)/파클리탁셀, 탁솔/파클리탁셀, 제로드 (Xeload)/카펙시타빈 (Capecitabine), 푸르툴론 (Furtulon)/독시플루리딘 (Doxifluridine), 시클로팍스 (Cyclopax)/경구 파클리탁셀, 경구 택소이드, SPU-077/시스플라틴, HMR 1275/플라보피리돌 (Flavopiridol), CP-358 (774)/EGFR, CP-609 (754)/RAS 발암유전자 억제제, BMS-182751/경구 백금, UFT(Tegafur/Uracil), 에르가미솔 (Ergamisol)/레바미솔 (Levamisole), 에닐우라실/776C85/5FU 향상제, 캄프토 (Campto)/레바미솔, 캄프토사르 (Camptosar)/이리노테칸, 투모덱스 (Tumodex)/랄리트렉세드 (Ralitrexed), 류스타틴 (Leustatin)/클라드리빈 (Cladribine), 파섹스 (Paxex)/파클리탁셀, 독실 (Doxil)/리포좀성 독소루비신, 카엘릭스 (Caelyx)/리포좀성 독소루비신, 플루다라 (Fludara)/플루다라빈 (Fludarabine), 파르마루비신 (Pharmarubicin)/에피루비신 (Epirubicin), DepoCyt, ZD1839, LU 79553/비스-나프탈이미드 (Bis-Naphtalimide), LU 103793/돌라스타인 (Dolastain), 카에틱스 (Caetyx)/리포좀성 독소루비신, 겜자르 (Gemzar)/겜시타빈, ZD 0473/아노르메드 (Anormed), YM 116, 요오딘 시드 (Iodine seed), CDK4 및 CDK2 억제제, PARP 억제제, D4809/덱시포사미드 (Dexifosamide), 이페스 (Ifes)/메스넥스 (Mesnex)/이포사미드 (Ifosfamide), 부몬 (Vumon)/테니포시드 (Teniposide), 파라플라틴 (Paraplatin)/카르보플라틴 (Carboplatin), 플란티놀 (Plantinol)/시스플라틴, 베페시드 (Vepeside)/에토포시드, ZD 9331, 탁소테레 (Taxotere)/도세탁셀 (Docetaxel), 구아닌 아라비노시드의 프로드러그, 탁산 유사체, 니트로소우레아, 알킬화제 예컨대 멜팔란 및 시클로포스파미드, 아미노글루테티미드, 아스파라기나아제 (Asparaginase), 부술판 (Busulfan), 카르보플라틴 (Carboplatin), 클로르암부실 (Chlorambucil), 시타라빈 (Cytarabine) HCl, 닥티노마이신 (Dactinomycin), 다우노루비신 (Daunorubicin) HCl, 에스트라무스틴 (Estramustine) 포스페이트 나트륨, 에토포시드 (Etoposide) (VP16-213), 플록수리딘 (Floxuridine), 플루오로우라실 (5-FU), 플루타미드 (Flutamide), 히드록시우레아 (히드록시카바미드), 이포사미드, 인터페론 Alfa-2a, Alfa-2b, 류프롤리드 (Leuprolide) 아세테이트 (LHRH-방출 인자 유사체), 로무스틴 (Lomustine) (CCNU), 메클로르에타민 (Mechlorethamine) HCl (질소 머스타드), 메르캅토퓨린 (Mercaptopurine), 메스나 (Mesna), 미토탄 (Mitotane) (o.p'-DDD), 미톡산트론 (Mitoxantrone) HCl, 옥트레오티드 (Octreotide), 플리카마이신 (Plicamycin), 프로카바진 (Procarbazine) HCl, 스트렙토조신 (Streptozocin), 타목시펜 (Tamoxifen) 시트레이트, 티오구아닌, 티오테파 (Thiotepa), 빈블라스틴 (Vinblastine) 술페이트, 암사크린 (Amsacrine) (m-AMSA), 아자시티딘 (Azacitidine), 에르트로포이에틴 (Erthropoietin), 헥사메틸멜라민 (HMM), 인터류킨 2, 미토구아존 (Mitoguazone) (메틸-GAG; 메틸 글리옥살 비스-구아닐히드라존; MGBG), 펜토스타틴 (Pentostatin) (2'데옥시코포르마이신), 세무스틴 (Semustine) (메틸-CCNU), 테니포시드 (Teniposide) (VM-26) 및 빈데신 술페이트로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[1863] 면역치료제는 리부탁신 (Ributaxin), 허셉틴 (Herceptin), 쿼드라메트 (Quadramet), 파노렉스 (Panorex), IDEC-Y2B8, BEC2, C225, 온콜라임 (Oncolym), SMART M195, ATRAGEN, Ovarex, Bexxar, LDP-03, ior tβ, MDX-210, MDX-11, MDX-22, OV103, 3622W94, 항-VEGF, 제나팍스 (Zenapax), MDX-220, MDX-447, MELIMMUNE-2, MELIMMUNE-1, CEACIDE, 프리타겟 (Pretarget), NovoMAb-G2, TNT, 신경교종b-H, GNI-250, EMD-72000, LymphoCide, CMA 676, Monopharm-C, 4B5, ior egf.r3, ior c5, BABS, 항-FLK-2, MDX-260, ANA Ab, SMART 1 D10 Ab, SMART ABL 364 Ab 및 ImmuRAIT-CEA 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[1864] 암 백신은 EGF, 항-개별특이형 암 백신, Gp75 항원, GMK 흑색종 백신, MGV 강글리오시드 콘쥬게이트 백신, Her2/neu, Ovarex, M-Vax, O-Vax, L-Vax, STn-KHL 테라토프 (theratope), BLP25 (MUC-1), 리포좀성 개별특이형 백신, 멜라신 (Melacine), 폡티드 항원 백신, 독소/항원 백신, MVA-기반 백신, PACIS, BCG 백신, TA-HPV, TA-CIN, DISC-바이러스 및 ImmuCyst/TheraCys 로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[1865] 본원에 사용되는, 용어 "암 항원" 및 "종양 항원" 은 암 세포에 의해 구별적으로 발현되는 항원을 언급하기 위해 상호교환적으로 사용되고, 따라서 암 세포를 표적하기 위해 이용될 수 있다. 암 항원은 종양-특이적 면역 반응을 명백히 가능성있게 촉진할 수 있는 항원이다. 상기 항원 중 일부는 정상 세포에 의해 인코딩된다 (비록 반드시 발현되지는 않음). 상기 항원은 정상 세포에서 정상적으로 묵인되는 (즉, 발현되지 않음) 것들, 오직 분화의 특정 단계에서만 발현되는 것들 및 배아 및 태아 항원과 같이 일시적으로 발현되는 것들을 특징으로 할 수 있다. 기타 암 항원은 돌연변이체 세포 유전자, 예컨대 발암유전자 (예를 들어, 활성화된 ras 발암유전자), 억제제 유전자 (예를 들어, 돌연변이체 p53), 내부 결실 또는 염색체 전위로부터 산출되는 융합 단백질에 의해 인코딩된다. 여전히 기타 암 항원은 RNA 및 DNA 종양 바이러스 상에 보유된 것과 같은 바이

러스 유전자에 의해 인코딩될 수 있다.

[1866] 일부 구현예에서, 제공된 면역조절성 올리고뉴클레오티드 조성물은 또한 자가면역 질환의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 자가면역 질환은 대상 자체의 항체가 숙주 조직과 반응하거나 또는 면역 효과기 T 세포가 내생 자가 펩티드에 대해 자가반응성이고 조직의 파괴를 야기하는 질환의 클래스이다. 따라서, 면역 반응은 자가 항원으로 불리는 대상 자체의 항원에 대항하여 고정된다. 자가면역 질환에는 원형 탈모, 후천성 혈우병, 강직성 척추염, 항인지질 증후군, 자가면역-연관 불임, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 간염, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 진성 당뇨병, 자가면역 혈소판감소성 자반증, 베체트 증후군, 수포성 유천포창, 심근증, 만성 피로 면역 기능장애 증후군 (CFIDS), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 처크-스트라우스 (Churg-Strauss) 증후군, 반흔성 유천포창, CREST 증후군, 한랭 응집소병, 피부근육염, 원판상 루푸스, 본질적 혼합 한랭글로불린혈증, 섬유근육통, 섬유근염, 길랭-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 사구체신염 (예를 들어, 초승달 사구체신염, 증식성 사구체신염), 그레이브스병, 이식편 대 숙주 질환, 굿파스처증후군, 천포창 (예를 들어, 보통 천포창), 특발성 폐섬유증, 특발성 혈소판감소성 자반증, 인슐린 저항성, 특발성 에디슨병, IgA 신증, 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 대장염 포함), 소아 관절염, 편평 태선, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 혼합된 결합 조직 질환, 다발근육염, 악성 빈혈, 결절다발 동맥염, 다발연골염, 다선성 증후군, 류마티스성 다발성 근육통, 일차 무(無) 감마글로불린혈증, 원발성 담즙성 간경변, 건선, 레이노 현상, 라이터 증후군, 소아 및 성인 류마티스 관절염, 쇼그렌 증후군, 항-콜라겐 항체로의 경피증, 사르코이드증, 강직-인간 증후군, 전신성 홍반 루프스 (SLE), 타카야스 관절염, 이식된 기관 거부, 측두 동맥염/거대 세포 동맥염, 포도막염, 궤양성 대장염, 맥관염, 및 백반증이 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[1867] 본원에서 사용되는 "자가-항원" 은 정상 숙주 조직의 항원을 말한다. 정상 숙주 조직은 암 세포를 포함하지는 않는다. 따라서, 자가면역 질환의 문맥에서, 자가-항원에 대항하여 고정되는 면역 반응은, 바람직하지 않은 면역 반응이고 정상 조직의 파괴 및 손상에 기여하는 반면, 암 항원에 대항하여 고정되는 면역 반응은 바람직한 면역 반응이고 종양 또는 암의 파괴에 기여한다. 따라서, 자가면역 질환의 치료를 목표로 하는 본 발명의 일부 양상에서, 면역조절성 올리고뉴클레오티드가 자가 항원, 특히 자가면역 질환의 표적인 자가 항원과 함께 투여되는 것은 권고되지 않는다.

[1868] 다른 예에서, 본 발명에 따라 사용되는 면역조절성 올리고뉴클레오티드는 저 용량의 자가-항원과 함께 전달될 수 있다. 다수의 동물 연구는 저 용량의 항원의 점막 투여가 면역 반응성저하 또는 "용인성" 상태를 야기할 수 있다는 것을 입증하였다. 활성 메카니즘은 대부분 Th2 및 Th3 (즉, TGF-β 우세한) 반응을 향해 Th1 로부터 사이토카인-매개 면역 이탈하는 것으로 보인다. 저 용량 항원 전달로의 활성 억제는 또한 자가면역 질환, 예를 들어, 류마티스 관절염 및 SLE 의 요법에 상당한 관심이 있는, 미관련된 면역 반응을 억제 (방관자 억제) 할 수 있다. 방관자 억제는 전염증성 및 Th1 사이토카인이 항원-특이적 또는 항원-비특이적 방식으로 방출되는 국부 환경에서의 Th1 - 상호-조절성, 억제제 사이토카인의 분비와 연관된다. 본원에서 사용되는 "용인성" 은 상기 현상을 말하기 위해 사용된다. 게다가, 경구 용인성은 실험 자가면역 뇌척수염 (EAE), 실험 자가면역 중증 근무력증, 콜라겐-유도 관절염 (CIA), 및 인슐린-의존성 진성 당뇨병을 포함하여 동물에서 다수의 자가면역 질환의 치료에 효과적이다. 상기 모델에서, 자가면역 질환의 예방 및 억제는 Th1 에서 Th2/Th3 반응으로의 항원-특이적 체액성 및 세포성 반응의 이동과 연관된다.

[1869] 본 발명에 따라 이용될 수 있는 유용한 면역조절성 올리고뉴클레오티드의 비-제한적인 예는 첨부되는 **부록 (B)** 에 제공된다.

[1871] *RIPtides*

[1872] 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 올리고뉴클레오티드는 RNA-상호작용 폴리뉴클레오티드 ("RIPtides") 이거나 이것으로서 작용한다. RIPtides 는 질환에 연루된 구조적 RNA 를 비활성화함으로써 "비약물가능성 (undruggable)" 표적의 공간을 터주는 것으로 의도되는 치료제의 클래스이다. RIPtides 는 전형적으로, 구조화된 RNA 에 결합하여 이의 작용에 지장을 주는 소형 뉴클레오티드 스트레치 (대략 8 개의 뉴클레오티드) 이다. 이들의 크기로 인해, 상기 분자는 세포막을 쉽게 통과할 수 있다. 예를 들어, U.S. Patent 6,080,585 를 참조한다.

[1873] RIPtides 는 다수의 임상 적용에 유용할 수 있다. 암 요법의 문맥에서, 하나 이상의 표적은 텔로머라아제인데, 이것은 암 세포의 약 90% 에서 존재한다. 그러므로, 일부 구현예에서, 본 발명의 입체-정의된 올리고뉴클레오티드는 다양한 암의 치료를 위해 텔로머라아제를 표적하는데 사용될 수 있다. 게다가, RIPtides 는 감염성 질환의 치료에 유용할 수 있다. 바이러스, 예컨대 HIV 및 C 형 간염 바이러스는 복제하기 위해 숙주

세포를 인계할 수 있어야만 하고; 그러므로, 구조적 RNA 는 많은 바이러스의 성숙 및 복제에서 중요한 역할을 할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 입체-정의된 올리고뉴클레오티드는 바이러스 성숙 및/또는 복제에 관여하는 DNA 또는 RNA의 일부를 표적하는데 사용될 수 있다.

[1874] 그러므로, 본 발명은 다양한 바이러스 감염을 표적하는데 유용하다. 바이러스에는 엔테로바이러스 (계열 피코르나비리다에, 예컨대 소아마비 바이러스, 콕스사키 (Coxsackie) 바이러스, 에코 바이러스인 바이러스를 포함하나 이에 제한되지 않음), 로타바이러스, 아데노바이러스 및 간염 바이러스, 예컨대 A, B, C, D 및 E 형 간염 바이러스가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 인간에서 발견된 바이러스의 구체적인 예에는: 레트로비리다에 (Retroviridae) (예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스, 예컨대 HIV-1 (또한 HTLV-III, LAV 또는 HTLV-III/LAV, 또는 HIV-III 로서 언급됨; 및 기타 단리물, 예컨대 HIV-LP; 피코르나비리다에 (Picornaviridae) (예를 들어, 소아마비 바이러스, A 형 간염 바이러스; 엔테로바이러스, 인간 콕스사키 (Coxsackie) 바이러스, 코감기바이러스, 에코바이러스); 칼시비리다에 (Calciviridae) (예를 들어, 위장염을 야기하는 균주); 토가비리다에 (Togaviridae) (예를 들어, 마뇌염 바이러스, 풍진 바이러스); 플라비비리다에 (Flaviviridae) (예를 들어, 뎅기열 바이러스, 뇌염 바이러스, 황열병 바이러스); 코로나비리다에 (Coronaviridae) (예를 들어, 코로나 바이러스); 라브도비리다에 (Rhabdoviridae) (예를 들어, 수포성 구내염 바이러스, 광견병 바이러스); 필로비리다에 (Filoviridae) (예를 들어, 에볼라 바이러스); 파라믹소비리아데 (Paramyxoviridae) (예를 들어, 파라인플루엔자 바이러스, 볼거리 바이러스, 홍역 바이러스, 호흡기 합포체 바이러스); 오르토믹소비리다에 (Orthomyxoviridae) (예를 들어, 인플루엔자 바이러스); 부냐비리다에 (Bunyaviridae) (예를 들어, 한탄 (Hantaan) 바이러스, 반야 바이러스, 플레보바이러스 및 나이로 (Nairo) 바이러스); 아레나비리다에 (Arenaviridae) (출혈열 바이러스); 레오비리다에 (Reoviridae) (예를 들어, 레오바이러스, 오르비바이러스 및 로타바이러스); 비르나비리다에 (Birnaviridae); 헤파드나비리다에 (Hepadnaviridae) (B 형 간염 바이러스); 파르보비리다에 (Parvoviridae) (파르보바이러스); 파보바지리다에 (Papovavihdae) (파필로마바이러스, 폴리오마 바이러스); 아데노비리다에 (Adenoviridae) (대부분의 아데노바이러스); 헤르페스비리다에 (Herpesviridae) (단순 헤르페스 바이러스 (HSV) 1 및 2, 수두 대상포진 바이러스, 사이토메갈로바이러스 (CMV)); 폭시비리다에 (Poxviridae) (천연두 바이러스, 백시니아 바이러스, 폭스 바이러스); 이리도비리다에 (Iridoviridae) (예를 들어, 아프리카 돼지 열병 바이러스); 및 기타 바이러스 급성 후두기관기관지염 바이러스, 알파바이러스 (Alphavirus), 카포시 (Kaposi) 육종-연관 헤르헤스바이러스, 뉴캐슬 (Newcastle) 질환 바이러스, 니파 (Nipah) 바이러스, 노르워크 (Norwalk) 바이러스, 파필로마바이러스 (Papillomavirus), 파라인플루엔자 바이러스, 조류 인플루엔자, SARs 바이러스, 웨스트 나일 (West Nile) 바이러스가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[1876] *안티센스 약물*

[1877] 본 발명은 또한 다양한 안티센스-기반 치료법을 포함한다. 전형적으로는, 안티센스 약물은 호의적인 약물 특성을 조작하기 위해 화학적으로 개질된 소형 (12-21 개 뉴클레오티드) DNA- 또는 RNA-유사 화합물이다. 당업계에서 이용가능한 일부 안티센스 작용제에는 포스포로티오에이트 또는 데옥시올리고뉴클레오티드가 포함되고, 상기 상황에서 황 기는 포스페이트 백본 상의 비-가교 산소로 교환된다. 이것은 RNase 분해에 대한 저항성을 증가시키고 약리학적 안정성을 개선한다. 그러나 다른 작용제에서, 표적 RNA 에 대한 상기 올리고뉴클레오티드의 친화성을 증가시킬 수 있는 백본에 대한 2'-O-메톡시에틸 개질 올리고뉴클레오티드는 소위 "차세대 안티센스 분자" 라고 불린다. 그러나, 일부 경우에서, 상기 작용제 중 다수는 부작용, 예컨대 원치않는 면역 반응과 연관된다. 적어도 일부 경우에서, 상기 작용제의 이러한 바람직하지 않은 특성은 적어도 부분적으로 이들의 입체랜덤 특성에 기여한다. 본 발명은 바람직한 특성, 예컨대 개선된 친유성 및 증가된 RNA 결합을 갖는 입체정의된 대응부를 제공한다.

[1878] 다수의 안티센스-기반 치료법이 개발되었거나 개발중이다. 안티센스 요법의 비-제한적인 예는 하기에 제공된다. 본원에 기재된 입체-정의된 (예를 들어, 키랄적으로 순수한) 올리고뉴클레오티드는 당업계에서 현재 이용되는 안티센스 약물에 비해 개선된 효능, 표적에 대한 증가된 친화성, 감소된 부작용, 개선된 약동학, 향상된 안정성 및/또는 증가된 생물학적이용능을 달성하기 위해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 안티센스 치료법은 모르폴리노 (Morpholino) 약물을 포함한다. 예를 들어: Morcos, PA (2007). "Achieving targeted and quantifiable alteration of mRNA splicing with Morpholino oligos". Biochem Biophys Res Commun 358 (2): 521-7 을 참조한다.

[1879] *사이토메갈로바이러스 망막염:* 포미비르센 (Fomivirsen) (Vitravene 로서 시판됨) 이 사이토메갈로바이러스 망막염에 대한 치료로서 1998 년 8 월에 U.S. FDA 에 의해 승인되었다.

[1880] *출혈열 바이러스:* 2006 년 초에, USAMRIID 에서 에볼라 출혈열 바이러스를 연구하는 과학자들은 4 마리의 붉은털 원숭이 (rhesus monkey) 를 감염시킨 다음, U.S. 생명공학 회사인 AVI BioPharma 에 의해 개발된 안티센스 Morpholino 약물로 치료한 후 75% 회복률을 발표하였다 [U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Maryland. News Release: Gene-Specific Ebola Therapies Protect Nonhuman Primates from Lethal Disease. January 13, 2006]. 에볼라 바이러스로 감염된 원숭이의 통상의 사망률은 100% 이다. 2008 년 후반에는, AVI BioPharma 는 마르부르크 (Marburg) 및 에볼라 바이러스에 대해 2 가지 선도 제품에 대해 FDA 에 시험용 신약 (Investigational New Drug (IND)) 출원을 성공적으로 제출하였다. 상기 약물, AVI-6002 (Lu, X; Yu, Q; Binder, GK; Chen, Z; Slepushkina, T; Rossi, J; Dropulic, B (2004). "Antisense-Mediated Inhibition of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Replication by Use of an HIV Type 1-Based Vector Results in Severely Attenuated Mutants Incapable of Developing Resistance". Journal of Virology 78 (13): 7079-88) 및 AVI-6003 은 항-바이러스 효능이 모르폴리노 올리고머 사슬에 대한 양전하 성분의 첨가에 의해 향상되는 AVI's PMO 안티센스 화학에 근거하는 신규한 유사체이다.
AVI-6002 및 AVI-6003 의 전임상 결과는 에볼라 및 마르부르크 바이러스 각각의 치명적 감염으로 접종된 비-인간 영장류에서 재현성있고 높은 생존률을 입증하였다 (Medical News Today. AVI BioPharma Announces FDA Clears IND Applications For Clinical Trials Of RNA Therapeutic Agents For Treatment Of Ebola And Marburg Viruses. 30 Dec 2008).

[1881] *암:* 또한 2006 년에, 독일인 의사가 높은 등급의 신경교종 환자에서 화합물 AP 12009 (인간 형질전환 성장 인자 TGF-beta2 의 mRNA 에 특이적인 포스포로티오에이트 안티센스 올리고데옥시뉴클레오티드) 에 대한 용량-단계적 확대 연구를 보고하였다. 보고시에는, 중간 전체 생존기간은 수득되지 않았고, 저자는 잠재적인 치유에서 힌트를 얻었다 (G004 의 결과, IIb 기는 재발성 미분화 성상세포종에 대해 TGF-b2 표적화 화합물 AP 12009 로의 임상 실험을 적극적으로 제어하였다 - Hau et al. 24 (18 Supplement): 1566 - ASCO Meeting Abstracts).

[1882] 예를 들어, 트라베데르센 (trabedersen) (AP 12009-P001) 은 진행된 췌장암, 악성 흑색종, 뇌 종양, 미분화 성상세포종, 및 결장직장 암종 환자의 치료에 대한 단일요법으로서 개발된다. AP 12009-P001 을, 성립된 형태의 요법을 받아들이지 않거나 더이상 받아들일 수 없었던, TGF-b2 를 과생성하는 것으로 알려진 진행성 고형 종양을 가진 61 명의 환자에서, 트라베데르센의 i.v. 투여의 안정성 및 용인가능성을 평가하기 위한 오픈-라벨, 멀티센터, I/II 기 용량-단계적 확대 실험에서 평가하였다.

[1883] 암에서 과발현된 단백질을 표적하는 안티센스 약물의 기타 예에는 전립선 암 세포에서 성장 인자 TGF 베타 및 전사 인자 TWIST1 에 의해 유도되는 상피-간엽 전이를 조절하는 클루스테린 (Clusterin) (OGX-011/TV01011); 전립선 암 치료에서의 ATL1101 (인슐린-유사 성장 인자-I 수용체 (IGF-IR) 의 2 세대 안티센스 억제제); 만성 림프구성 백혈병의 치료를 위한 오블리메르센 (oblimersen) (상표명: Genasense); CML, 흑색종, 신경아 세포종, 및 유방암, 췌장암 및 결장암의 치료를 위한 G4460 및 LR3001 (c-myb 의 억제제); 신장 세포 암종의 치료를 위한 MG98 (DNA 메틸트랜스페라아제 I 의 억제제); ISIS 5132 (c-Raf 안티센스); LY900003 (단백질 키나아제 C-알파 안티센스); G3139 (Bcl-2 안티센스), 등이 포함된다.

[1884] *HIV/AIDS:* 2004 년부터 시작하여, US 에서 연구자들은 HIV 를 정복하기 위한 안티센스 기술의 사용에 대한 연구를 수행해왔다. HIV 유형 1-기반 벡터의 사용에 의한 인간 면역결핍성 바이러스 (HIV) 복제의 안티센스-매개 억제가 내성을 발달시킬 수 없는 심각하게 약화된 돌연변이체를 산출한다는 것이 공지된다. 2010 년 2 월에 연구자들은 수확되고, HIV 바이러스 외피 단백질에 대해 RNA 안티센스 가닥으로 개질되고, 레트로바이러스 약물 요법로의 계획된 경과기간 동안 환자내에 재-주입하게되는 환자 T-세포를 사용하여 HIV 바이러스 부하량을 감소시키는데 성공을 보고하였다.

[1885] *고 콜레스테롤:* 2010 년에 미포메르센 (mipomersen) (이전 ISIS 301012, 상표명 Kynamro) 은 일부 유형의 고콜레스테롤에 대한 3 기 임상시험을 성공적으로 완료하였다. 미포메르센은 콜레스테롤-감소 약물 후보자이다. 이것은 아포지단백질 B 에 대한 메신저 RNA 를 표적하는 안티센스 치료법이다. 참조문헌: Merki E, Graham MJ, Mullick AE, et al. (August 2008). "Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice". Circulation 118 (7): 743-53; El Harchaoui K, Akdim F, Stroes ES, Trip MD, Kastelein JJ (2008). "Current and future pharmacologic options for the management of patients unable to achieve low-density lipoprotein-cholesterol goals with statins". Am J Cardiovasc Drugs 8 (4): 233-42; Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP

(July 2008). "Antisense technology for the prevention or the treatment of cardiovascular disease: the next blockbuster?". Expert Opin Investig Drugs 17 (7): 969-72. 이것은 주당 주입으로서 투여된다. 상기 화합물은 '2-세대' 안티센스 올리고뉴클레오티드이고; 뉴클레오티드는 RNA 및 DNA 의 포스포디에스테르 연결보다는 포스포로티오에이트 연결로 연결되고, 당 부분은 분자의 중간 부분 내 데옥시리보오스 및 두 말단에서 2'-O-메톡시에틸-개질된 리보오스이다. 상기 개질은 뉴클레아제에 의한 분해에 대해 약물을 저항성 있게 만들어, 주당 투여되도록 한다. 약물은 간에 축적되고, 이것은 아포지단백질 B 가 그곳에서 주로 작용하기 때문에 통상적이다. 완전한 서열은 다음과 같다:

[1886] G*-C*-C*-U*-C*-dA-dG-dT-dC-dT-dG-dmC-dT-dT-dmC-G*-C*-A*-C*-C* [d = 2'-데옥시, * = 2'-O-(2-메톡시에틸)], 3'→5' 포스포로티오에이트 연결임. 3 기 임상시험을 가족력 고콜레스테롤혈증 (FH) (동형접합성 (ho) 및 이형접합성 (he) 모두) 이 있는 환자에서 수행하였다. FH 는 예외적으로 높은 수준의 저-밀도 지단백질 콜레스테롤을 야기하는 유전 질환이다. 두 실험은 2 개 환자 집단에서 지금까지 보여진 최고 효능으로, 그리고 기타 주사가능한 약물과 비교하였을 때, 비교적 낮은 탈락율로, 예외적인 성능을 보였다.

[1887] *뒤시엔느 근위축증:* 뒤시엔느 근위축증 (DMD) 에서, 환자의 근육 세포는 파괴되고 상실되어, 진행성 근무력 및 사망에 이른다. AVI-4658 은 뒤시엔느 근위축증 환자에게 결핍된 핵심 단백질인 디스트로핀의 발현을 복구하기 위한 안티센스 요법을 표적으로 한다. 19 명의 환자로의 오픈-라벨, 2 기, 용량-단계적 확대 연구로부터의 결과는 치료가 완료되었을 때, 각각의 환자로부터 근육 생검을 채취한 것을 보여주었다. 상기 팀은 "엑손 스킵핑 (exon skipping)" 을 통한 기능적 mRNA 를 제조하는 환자의 능력이 AVI-4658 의 사용으로 복구되어, 결국 이들이 기능적 디스트로핀 단백질을 제조하게 한다는 것을 밝혔다.

[1888] *근긴장성 근이영양증:* 근긴장성 근이영양증은 백본근, 심장 및 중추 신경계에 영향을 미치는, 성인에서 가장 흔한 근육 질환이다. 이것은 DMPK 라고 불리는 유전자 내의 유전자 3 글자 코드 (CTG) 의 수많은 반복을 야기하는 돌연변이 때문에 일어난다. 돌연변이된 유전자로부터 생성되는 메신저 RNA 는 또한 RNA 가 세포의 핵 내에 축적되도록 하는 비정상 긴 반복을 함유한다. 이것은 머슬블라인드 (Muscleblind)-유사 1 이라고 불리는 단백질의 기능을 격리 및 차단하고 CELF1 이라고 불리는 또다른 단백질을 활성화시킨다. 상기 단백질은 서로 길항작용을 하고, 성체 조직에서 많은 다른 유전자로부터 단백질의 비정상 발현이라는 결과를 가져와, 질환을 야기한다. 이에 대응하기 위해, Cooper 및 그의 동료들은 비정상 RNA 반복 및 표적 RNase H 의 일부를 독성 RNA 에 대해 찾아내, 그의 분해를 야기하는 단순히 유전 물질의 가닥인 안티센스 올리고뉴클레오티드를 제작하였다. 또한 격리된 머슬블라인드 (Muscleblind)-유사 1 을 방출시키는 것을 돕는 안티센스 올리고뉴클레오티드와 기타 안티센스 올리고뉴클레오티드의 조합은 상기 효과를 향상시킬 수 있는 것으로 보고되었다.

[1889] *당뇨병:* SGLT2 (ISIS 388626) 는 당뇨병 환자에서 혈중 글루코오스 수준의 유의한 감소를 산출하는 나트륨 의존성 글루코오스 공-수송체 유형 2 (SGLT2) 수준의 감소를 달성하기 위한 안티센스 약물이다.

[1890] *간염:* 지속성 C 형 간염 바이러스 (HCV) 감염은 간 질환의 유발 요인이다. 안티센스 올리고뉴클레오티드는 항바이러스제의 유망한 클래스를 나타낸다. 개발 중인 이러한 약물에는 ISIS 14803 이 포함되는데, 이것은 HCV 복제 및 단백질 발현을 억제하는 20-단위 포스포로티오에이트 올리고데옥시뉴클레오티드이다.

[1891] *치료 방법*

[1892] 본원에 기재된, 제공된 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물은 항바이러스제로서의 용도를 포함하여 다양한 질환 상태에 대항하는 치료제로서 유용하다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 DNA 및/또는 RNA 활성의 조절을 통해 질환의 치료를 위한 작용제로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 특이적 유전자 발현을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 제공된 올리고뉴클레오티드는 특이적 표적 메신저 RNA (mRNA) 서열에 상보적일 수 있다. 이것은 무수한 바이러스의 바이러스 복제를 억제하는데 사용될 수 있다. 예시적 바이러스 과에는 오르토믹소바이러스, 폭스 바이러스, 헤르페스 바이러스, 파필로마 바이러스, 피코르나바이러스, 플라비바이러스, 레트로바이러스, 간염 바이러스, 파라믹소바이러스, 레오바이러스, 파르보바이러스, 필로바이러스, 코로나바이러스, 아레나바이러스, 랍도바이러스 및 아데노바이러스가 포함된다. 부가적인 바이러스 과가 알려져 있고 또한 본원에 포함된다. 다른 예에는 HIV RNA 또는 기타 레트로바이러스 RNA 에 대항하는 또는 단백질을 인코딩하는 HIV mRNA 에, 또는 HIV mRNA 의 TAR 영역에 하이브리드화하기 위한 안티센스 화합물로서의 용도가 포함된다. 일부 구현예에서, 핵산은 HIV mRNA 의 TAR 영역의 이차 구조를 모방하고, 그렇게 함으로써 tat 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 세포를 제공된 올리고뉴클레오티드와 접촉시킴으로써 표적 단백질의 발현을 억제하기 위해 사용

되는데, 이때 세포 내의 다른 단백질의 발현은 억제되지 않거나 최소한으로 억제된다. 일부 구현예에서, 표적 단백질 억제는 포유류에서 생체 내에서 일어난다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드의 치료학적 유효량을 표적 단백질의 발현을 억제하기 위해 투여한다.

[1893] 발현이 조절될 수 있는 단백질의 다른 예에는 Jun N-말단 키나아제 (JNK) 단백질, 디아실글리세롤 아실트랜스페라아제 I, 아포지단백질 B, 글루카곤 수용체, Aurora B, 아실 CoA 콜레스테롤 아실트랜스페라아제-2, c-반응성 단백질, 단백질의 STAT (전사의 신호 전달제 (transducer) 및 활성화제) 패밀리, 및 MDR P-당단백질이 포함된다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 단백질 포스포타아제 1B (PTP1B) 발현, RNA-의존성 RNA 바이러스 폴리머라아제를 억제하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 암 세포에서 세포자멸사와 같은 사건을 유도하기 위해 또는 세포를 세포자멸사에 대해 좀더 쉽게 만들도록 하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 단백질의 활성을 조절하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 RNase H 활성 표적화 다중약물 내성 (MDR) RNA 분자를 조절하는 것을 도울 수 있다.

[1894] 일부 구현예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상 (예를 들어, 포유류, 예컨대 인간) 에서 원치않는 유전자 발현에 의해 매개되는 질환의 치료 방법을 제공한다. "질환" 은 질환, 또는 질환 증상을 의미한다. 방법은, 예를 들어, 제공된 올리고뉴클레오티드의 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[1895] 원치않는 유전자 발현에 의해 매개되는 질환의 예에는 암 (예를 들어, 백혈병, 종양, 및 전이), 알러지, 천식, 비만, 염증 (예를 들어, 염증성 질환, 예컨대 염증성 기도 질환), 고콜레스테롤혈증, 혈액학 장애, 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS), 폐색성 기도 질환, 천식, 자가면역 질환, 레트로바이러스 질환, 예컨대 AIDS 또는 HIV, 기타 바이러스 감염, 자궁내 감염, 대사성 질환, 감염 (예를 들어, 박테리아, 바이러스, 효모, 진균), CNS 질환, 뇌 종양, 퇴행성 신경 질환, 심혈관 질환, 및 혈관신생, 신혈관형성, 및 맥관형성과 연관된 질환이 포함된다.

[1896] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 췌장암을 비롯한 암, 및 비정상 세포 증식을 비롯한 기타 질환 또는 장애의 치료에 유용하다.

[1897] 상 복부 (복막후강 내) 에 위치한, 췌장은 소화 및 내분기계의 이중-기능 샘이다. 특정 예에서, 췌장은 내분비샘 (예를 들어, 여러 가지 중요한 호르몬을 생성함) 으로서 기능한다. 특정 예에서, 췌장은 외분비샘 (예를 들어, 소장을 지나는 소화 효소를 함유하는 액체를 분비함) 으로서 기능한다.

[1898] 췌장암은 모든 암-관련 사망의 6% 에 달하는, US 에서 암 사망의 4번째로 (폐, 결장 및 유방 다음으로) 가장 흔한 원인이다. 2008 년에, 추정되는 37,680 건의 신규 췌장암 경우가 US 에서 진단되었고, 34,290 명이 사망했다. 질환의 발병률은 50 세 이후에 연속 상승하고, 유일한 규명된 위험 이자는 담배 흡연이다 (흡연자는 비-흡연자보다 질환이 발달될 확률이 4 배 높음). 침습성 췌장암이 항상 언제나 치명적이다. 모든 환자의 집합적 중앙 생존 시간은 4-6 개월이다. 상대적 1-년 생존률은 24% 이고; 전체적인 5-년 생존률 < 5% 이다.

[1899] 췌장암은 그의 초기 단계에는 자각증상이 없어, 종종 수 개월 간 (환자의 1/3 미만이 증상 개시 2 개월 내에 진단받음) 미진단된 상태로 남아있다. 특정 경우에서, 지연된 진단은 간 또는 림프절에 대한 암성 세포의 전이 (부분적으로 또는 전체적으로) 를 가져온다.

[1900] 현재, 수술 (췌장의 절제) 이 췌장암에 대한 일차적이고 유일한 치유적 요법이다. 그러나, 종양의 오직 15-25% 만이 진단시점에 절단가능하고, 수술을 겪은 환자의 오직 10-20% 만이 2 년 넘게 생존한다. 일단 종양 침윤이 발생하고 다른 조직에 영향을 주면, 수술을 더이상 가능하지 않다.

[1901] 특정 예에서, 진성 당뇨병 또는 췌장염은 개체에게 다수의 췌장 세포의 증식성 질환을 발달시키는 성향으로 만든다. 특정 예에서, 개체는 유전성 비용종증 결장직장 암 (HNPCC) 및 가족성 대장 폴립증 (FAP) 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 유전적 증후군으로 인해 다수의 췌장 세포의 증식성 질환을 발달시킬 증가된 위험을 갖는다. 특정 예에서, 개체는 MSH2, MSH6, MLH1, 및 APC 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 유전자 내의 돌연변이로 인해 다수의 췌장 세포의 증식성 질환을 발달시킬 증가된 위험을 갖는다.

[1902] 이상적으로는, 췌장암의 효과적인 치료는 (i) 일차 종양 질량을, 처음으로 및 후속적으로 모두 조절하고, (ii) 전이성 종양 세포를 치료해야만 한다. 화학예방요법 (약물, 생물제제, 영양제 등과 같은 작용제의 투여) 은 발암 진행을 느리게 하거나, 역행시키거나, 억제하여, 침습성의 또는 임상적으로 유의한 질환의 발달 위험을 저

하시킨다.

[1903] 본원에 기재되는 것은, 특정 구현예에서, 췌장암의 치료 방법이다. 본원에 사용되는, "췌장암" 은 췌장의 암의 형태를 포함한다. 일부 구현예에서, 췌장암은 전이성 췌장암이다. 일부 구현예에서, 췌장암은 암종, 육종, 암, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 치료하고자 하는 췌장암에는 산발성 및 유전성 췌장암이 포함된다. 일부 구현예에서, 췌장암은 관 세포 암종, 선포 세포 암종, 유듀상 점액성 암종, 인환세포 암종, 선편평상피 암종, 미분화된 암종, 점액성 암종, 거대 세포 암종, 소세포 암종, 낭종암, 장액 낭종암, 점액성 낭종암, 미분류된 췌장암, 췌장아세포종, 또는 이들의 조합이다.

[1904] 일부 구현예에서, 췌장암에 대한 치료가 필요한 개체는 췌장의 국부화된 종양으로 나타난다. 일부 구현예에서, 췌장암에 대한 치료가 필요한 개체는 음성 국지적 림프절 생검으로 나타난다. 일부 구현예에서, 췌장암에 대한 치료가 필요한 개체는 양성 국지적 림프절 생검으로 나타난다. 일부 구현예에서, 췌장암에 대한 치료가 필요한 개체는 결절 음성 췌장 종양 (예를 들어, 결절-음성) 으로 나타난다. 일부 구현예에서, 췌장암에 대한 치료가 필요한 개체는 결절 양상 종양 (예를 들어, 결절-양성) 으로 나타난다.

[1905] 일부 구현예에서, 췌장암에 대한 치료가 필요한 개체에서의 췌장암은 체 내 다른 위치로 전이되었다. 일부 구현예에서, 췌장암은 림프절, 위, 담관, 간, 뼈, 난소, 복막 및 뇌로 이루어지는 군으로부터 선택되는 위치로 전이되었다.

[1906] 일부 구현예에서, 암세포 또는 전암성 세포는 조직 샘플 (예를 들어, 생검 샘플) 의 조직학적 유형 또는 등급화에 의해 확인된다. 일부 구현예에서, 암세포 또는 전암성 세포는 적합한 분자 마커의 사용을 통해 확인된다.

[1907] 일부 구현예에서, 췌장암에 대한 치료가 필요한 개체에서의 췌장암은 American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM 분류 시스템에 따라 병기가 나뉘는데, 종양 (T) 은 Tx, T1, T2, T3, T4 의 병기로 지정되고; 국지적 림프절 (N) 은 NX, N0, N1 의 병기로 지정되고; 원거리 전이 (M) 는 MX, M0, 또는 M1 의 병기로 지정된다. 일부 구현예에서, 췌장암에 대한 치료가 필요한 개체에서의 췌장암은 Stage 0, I, IA, IB, II, IIA, IIB, III, 및 IV 췌장암으로서 병기화된다. 일부 구현예에서, 췌장암에 대한 치료가 필요한 개체에서의 췌장암은 Grade GX (예를 들어, 등급을 평가할 수 없음), Grade 1, Grade 2, Grade 3 또는 Grade 4 로서 병기화된다.

[1908] 제공된 올리고뉴클레오티드로 치료되는 암의 더욱 구체적인 예에는 유방암, 폐암, 흑색종, 결장직장암, 방광암, 난소암, 전립선암, 신장암, 평편 세포암, 아교종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 및 백혈병이 포함된다.

[1910] *암의 평가 및 치료*

[1911] 용어 "종양 세포 항원" 은 비관련된 종양 세포, 정상 세포, 또는 정상 체액에서보다 종양 세포 상에서 또는 체액에서 높은 양을 나타내는 항원으로서 본원에 정의된다. 항원 존재는 당업자에게 공지된 임의의 수의 검정법에 의해 시험될 수 있고, 제한 없이, 항체로의 음성 및/또는 양성 성별, 예컨대 ELISA 검정법, 방사능면역검정법, 또는 웨스턴 블롯 (Western Blot) 에 의한 것이 포함된다.

[1912] "세포자멸사 유도제" 는 세포자멸사/프로그램된 세포 사멸을 유도하는 것으로 본원에 정의되며, 예를 들어, 세포 (예를 들어, 종양 세포) 가 프로그램된 세포 사멸을 겪도록 유도되는 치료 및 항암제가 포함된다. 예시적인 세포자멸사 유도제는 하기에 더욱 상세히 기재된다.

[1913] 용어 "세포자멸사" 또는 "프로그램된 세포 사멸" 은 원치않는 또는 쓸모없는 세포를 발달 및 기타 정상 생물학적 과정 동안 제거하는 생리학적 과정을 말한다. 세포자멸사는 정상 생리학적 상태 하에서 일어나는 세포 사멸의 방식이고, 세포는 그 자체의 죽음에 능동적인 참여자이다 ("세포 자살"). 이것은 정상 세포 턴오버 (turnover) 및 조직 항상성, 배발생, 면역 용인성의 유도 및 유지, 신경계 발달 및 내분비-의존적 조직 위축 동안 가장 종종 발견된다. 세포자멸사를 겪는 세포는 특징적인 형태학적 및 생화학적인 특징을 나타낸다. 상기 특징에는 염색질 응집, 핵 및 세포질 응축, 막 결합된 소포 내로의 세포질 및 핵의 분배 (세포자멸체) 이 포함되고, 이것은 리보솜, 형태학적으로 온전한 미토콘드리아 및 액 물질을 함유한다. 생체 내에서, 상기 세포자멸체는 대식세포, 수지상 세포 또는 인접 상피 세포에 의해 빠르게 인지되고 식균작용된다. 세포자멸 세포의 제거를 위한 상기 효과적인 매커니즘 덕분에 생체 내에서 염증성 반응이 도출되지 않는다. 시험관 내에서, 세포자멸체 뿐 아니라 남아있는 세포 단편은 궁극적으로 팽창하고 최종적으로 용해된다. 시험관 내 세포 사멸의 상기 최종 기는 "이차 괴사" 라고 불린다. 세포자멸사는 DNA 단편화, Annexin V 의 노출, 캐스파아제의 활성화, 사이토크롬 c 의 방출 등과 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 측정될 수 있다. 죽음으

로 유도된 세포는 본원에서 "세포자멸 세포" 라고 불린다.

[1914] 세포자멸사는 또한 표준 Annexin V 세포자멸사 검정법을 사용하여 시험될 수 있다: NIH:OVCAR-3 세포를 6-웰 플레이트 (NUNC) 에서 성장시키고, 길항제 (또는 또다른 항-암 약물과 조합으로) 로 4-48 시간 동안 조사 또는 처리하고, 세척하고, Annexin V-FITC (BD-Pharmingen) 로 1 시간 동안 염색하였다. 세포를 유세포계수기 (Becton-Dickinson, CellQuest) 에 의해 분석하고, 프로피듐 요오드화물로 반대염색하고, 유세포계수기에서 다시 분석하였다.

[1915] 환자는 치료 섭생 전, 동안, 및 후를 포함하는 하나 이상의 복합 시점에 증상과 관련하여 평가될 수 있다. 치료는 대상의 상태 개선을 야기할 수 있고, 하기 인자 중 하나 이상이 일어나는 경우를 측정함으로써 평가될 수 있다: 감소된 종양 크기, 감소된 세포 증식, 감소된 세포 수, 감소된 신혈관형성, 증가된 세포자멸사, 또는 종양 세포의 적어도 일부의 감소된 생존률. 상기 발생 중 하나 이상은 일부 경우에서, 암의 부분적인 또는 전체적인 제거 및 환자의 생존 연장을 야기할 수 있다. 대안적으로, 말기암의 경우, 치료는 질환의 정체, 더 나은 삶의 질 및/또는 생존 연장을 야기할 수 있다.

[1917] *세포 이동 검정법*

[1918] 세포 이동 검정법은 문헌, 예를 들어, Brooks, et al., J. Clin. Invest 1997, 99:1390-1398 에 기재되어 있고, 세포 이동 측정법은 당업자에게 공지되어 있다. 본원에 기재된 하나의 세포 이동 측정법에서, 트랜스웰 이동 챔버의 멤브레인을 기질로 코팅하고, 트랜스웰을 세척하고, 비-특이적 결합 부위를 BSA 로 차단시킨다. 서브-컨플루언트 (sub-confluent) 배양물로부터의 종양 세포를 수확하고, 세척하고, 검정 항체의 존재 또는 부재 하에 이동 완충액에 재현탁시켰다. 종양 세포를 코팅된 트랜스웰 멤브레인의 아랫면으로 이동하게 둔 후, 멤브레인의 상부면 상에 남아있는 세포를 제거하고, 아랫면으로 이동한 세포를 크리스탈 바이올렛으로 염색한다. 이후 세포 이동을 현미경 시야 당 직접적인 세포 계수에 의해 정량화한다.

[1920] *종양 성장 검정법*

[1921] 종양 성장을 당업자에게 공지된 방법 (예를 들어, SCID 마우스 모델, 누드 마우스 모델, 및 공통 유전자 종양을 가진 BALB/c 마우스) 에 의해 검정하였다. 종양 성장을 위한 SCID 마우스 모델을 하기와 같이 실시한다: 서브-컨플루언트 인간 M21 흑색종 세포 (또는 임의의 바람직한 종양 세포 유형) 를 수확하고, 세척하고, 멸균 PBS (20×10^6/mL) 내에 재현탁시켰다. SCID 마우스에 100 μL 의 M21 인간 흑색종 세포 (2×10^6) 현탁액을 피하 주사한다. 종양 세포 주입 3 일 후, 마우스를 원하는 용량 범위의 길항제로 복강 내에 미처리 또는 처리한다. 마우스를 24 일 동안 매일 처리한다. 종양 크기를 캘리퍼스로 측정하고, 부피를 식 V = (L x W2)/2 (식 중, V 는 부피이고, L 은 길이이고, W 는 폭임) 를 사용하여 추정하였다.

[1922] 대안적으로, 누드 마우스 모델, SCID 마우스 모델 및/또는 BALB/c 공통 유전자 마우스 모델은 또한 본원에 기재된 인간화된 항-엔도글린 항체 또는 항원-결합 단편에 의해 종양 성장 및 이의 억제를 평가하기 위해 이용될 수 있다.

[1924] *세포 증식 검정법*

[1925] 세포 증식은 당업자에게 공지된 방법에 의해 검정될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은, 서브-컨플루언트 인간 내피 세포 (HUVEC) 를 ECV 또는 ECVL 세포로부터 CM (25 μL) 의 존재 또는 부재 중에 저 (5.0%) 혈청을 함유하는 증식 완충액 내에 재현탁할 수 있고, 내피 세포를 24 시간 동안 증식키킨다. 증식은 시판되는 WST-1 검정 키트 (Chemicon) 를 사용하여 미토콘드리아 탈수소효소 활성을 측정함으로써 정량화될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 바와 같이, 증식은 표준 방법을 사용하여 3H 도입을 측정함으로써 정량화될 수 있다 (She et al., Int. J. 암, 108: 251-257 (2004)).

[1926] 세포 증식을 평가하는 다른 방법은 당업계에 공지되어 있고 본원에 포함된다. 추가의 비-제한적인 예가 실시예에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[1927] 본원에 기재된 분류 및 병기화 시스템이 본원에 기재된 암의 치료를 평가하는 하나의 수단을 나타내고; 부가적으로, 기타 병기화 계획이 당업계에 공지되고 본원에 기재된 방법과 함께 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 오직 예로서, 악성 종양의 TNM 분류가 환자의 신체 내 암의 범위를 기술하는 암 병기화 시스템으로서 사용될 수 있다. T 는 종양의 크기 및 이것이 근처 조직에 침습하였는지의 여부를 기재하고, N 은 관여된 국지적 림프절을 기재하고, M 은 원거리 전이를 기재한다. TNM 은 International Union Against Cancer (UICC) 에 의해 유지되고, American Joint Committee on Cancer (AJCC) 및 International Federation of

Gynecology and Obstetrics (FIGO) 에 의해 사용된다. 모든 종양이 TNM 분류를 갖지는 않는 것으로 이해될 것이다 (예를 들어, 뇌 종양). 일반적으로, T (a,는,(0), 1-4) 는 일차 종양의 크기 또는 직접적인 범위로서 측정된다. N (0-3) 은 국지적 림프절로 번진 정도를 말하고: N0 는 종양 세포가 국지적 림프절로부터 부재하는 것을 의미하고, N1 은 종양 세포가 가장 가까운 또는 소수의 국지적 림프절로 번진 것을 의미하고, N2 는 종양 세포가 N1 과 N3 사이의 범위로 번진 것을 의미하고; N3 은 종양 세포가 최대 원거리 또는 다수의 국지적 림프절로 번진 것을 의미한다. M (0/1) 은 전이의 존재를 나타내고: M0 은 원거리 전이가 존재하지 않는 것을 의미하고; M1 은 전이가 원거리 기관 (국지적 림프절 너머) 으로 번진 것을 의미한다. 다른 파라미터가 또한 측정될 수 있다. G (1-4) 는 암 세포의 등급을 말한다 (즉, 이들은 정상 세포와 유사한 것으로 보이는 경우 낮은 등급이고, 나쁘게 분화된 것으로 보이는 경우 높은 등급이다). R (0/1/2) 는 수술의 완료를 말한다 (즉, 암 세포가 없는 절제-경계 또는 그렇지 않은 경우). L (0/1) 은 림프관 내로의 침습을 말한다. V (0/1) 은 정맥 내로의 침습을 말한다. C (1-4) 는 V 의 확실성 (품질) 의 개질제를 말한다.

[1928] 본원에 제공된 것은 세포를, 암 세포를 퇴화시키거나, 이의 성장을 저해하거나, 살해하는데 유효한 본원에 기재된 화합물의 양과 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포를 퇴화시키거나, 이의 성장을 저해하거나, 살해하기 위한 방법이다.

[1929] 본원에 제공된 것은 종양 크기 증가를 억제하기 위해, 종양의 크기를 감소시키기 위해, 종양 증식을 감소시키거나 종양 증식을 억제시키기 위해, 본원에 기재된 화합물의 유효량을 개인에게 투여하는 것을 포함하는, 개인에서의 종양 크기 증가의 억제, 종양의 크기 감소, 종양 증식의 감소 또는 종양 증식의 예방 방법이다. 일부 경우에서 종양의 치료에는 증상의 정체가 포함되는데, 즉, 환자를 치료함으로써, 암이 악화되지 않고 환자의 생존률이 연장된다.

[1930] 환자는 치료 섭생 전, 동안, 및 후를 포함하는 하나 이상의 복합 시점에 증상과 관련하여 평가될 수 있다. 치료는 대상의 상태 개선을 야기할 수 있고, 하기 인자 중 하나 이상이 일어나는 경우를 측정함으로써 평가될 수 있다: 감소된 종양 크기, 감소된 종양 세포 증식, 감소된 세포 수, 감소된 신혈관형성 및/또는 증가된 세포 자멸사. 상기 발생 중 하나 이상은 일부 경우에서, 암의 부분적인 또는 전체적인 제거 및 환자의 생존 연장을 야기할 수 있다. 대안적으로, 말기암의 경우, 치료는 질환의 정체, 더 나은 삶의 질 및/또는 생존 연장을 야기할 수 있다.

[1931] 다른 치료 측정 방법은 당업계에 공지되어 있고 본원에 포함된다. 예시적인 구현예에서, 본 발명의 프로-올리고뉴클레오티드 화합물을 의료적 질환, 예를 들어, 암, 또는 원치않는 세포의 클래스의 존재를 특징으로 하는 비-악성 상태를 겪고 있는 대상, 예컨대 포유류 (예를 들어, 인간) 에 투여한다.

[1932] 일차 결과 측정은 본원에 기재된 방법을 사용하여 치료된 환자에 대해 평가될 수 있고, 예를 들어, 진행-없는 생존이 포함된다. 하나의 구현예에서, 진행-없는 생존의 증가는 치료의 결핍시와 비교하여, 약 2-배, 5-배, 10-배, 20 배, 50 배 이상의 양으로 관찰된다. 또다른 구현예에서, 진행-없는 생존의 증가는 치료의 결핍시와 비교하여, 약 3 개월, 약 6 개월, 약 9 개월, 약 12 개월, 약 18 개월, 약 2 년, 약 3 년, 약 4 년, 약 5 년 이상으로 생존을 증가시킨다.

[1933] 이차 결과 측정은 또한 평가될 수 있고, 반응의 지속, 종양 진행까지의 시간, 전반적인 생존률, 심각한 및 비-심각한 부작용이 포함된다. 예를 들어, 치료는 질환이 전개를 방지할 수 있거나 (즉, 정체) 또는 개선을 야기할 수 있다. 대안적으로는, 또는 부가적으로는, 기타 목표는 하기 중 하나 이상에 대해 측정될 수 있다: 감소된 종양 적재, 감소된 신혈관형성, 감소된 부작용, 감소된 부작용, 및/또는 증가된 환자 순응.

[1934] 본 발명의 화합물 또는 조성물에 의한 치료가 치료 또는 예방에 유용한 질환 또는 질병의 기타 구체적인 예에는 이식 거부 (예를 들어, 신장, 간, 심장, 폐, 섬 세포, 췌장, 골수, 각막, 소장, 피부 동종이식 또는 이종이식 및 기타 이식물), 이식편 대 숙주 질환, 골관절염, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 당뇨병, 당뇨병성 망막증, 염증성 장 질환 (예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염, 및 기타 장 질환), 신장병, 악액질, 패혈증 쇼크, 루푸스, 중증 근무력증, 건선, 피부염, 습진, 지루, 알츠하이머 질환, 파킨슨씨 질환, 화학요법 동안의 줄기 세포 보호, 자가 또는 동종이계 골수 이식을 위한 생체 외 선별 또는 생체 외 퍼징 (purging), 안 질환, 망막증 (예를 들어, 시력 감퇴, 당뇨병성 망막증, 및 기타 망막증), 각막 질환, 녹내장, 감염 (예를 들어, 박테리아, 바이러스 또는 진균), 재발협착증을 포함하나 이에 제한되지 않는 심장병이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[1936] *RNAse L 의 활성화*

[1937] 2'-5' 올리고아데닐레이트 (2-5A)/RNase L 경로는 인터페론에 의해 유도되는 효소적 경로 중 하나이다.

Rnase L 은 2'-5' 아데닐산의 5'-인산화된 단편에 결합한 후 활성화된다. 2'-5' 아데닐산 (2-5A) 의 상기 단편은 2'-5' 올리고(A) 합성효소의 조절 하에 생성된다. 상기 경로는 선천적 면역계의 일부이고, 바이러스 감염을 예방하는데 중요한 역할을 한다. 단일-가닥 RNA 의 2-5A-유도된 분할은 세포자멸사를 야기한다. 2-5A 의 생체안정성 포스포로티오에이트 유사체는 Rnase L 의 강력한 활성화제인 것으로 나타났다 (Xianh et al., Cancer Research (2003), 63:6795-6801). 본 연구에서, 2-5A 유사체는 Rnase L 활성을 유도하고, 최종 병기의, 전이성 인간 전립선 암 세포주 DU145, PC3 및 LNCaP 의 배양물에서 세포자멸사를 야기하였다.

[1938] RNase L 의 지속적인 활성화는 바이러스-감염된 세포 뿐 아니라 암성/종양 세포를 제거하기 위한 세포자멸사의 미토콘드리아 경로를 촉발시킨다. RNase L 은 섬유육종 성장, 전립선 암 성장, 결장직장 암 성장 및 췌장암 성장을 억제할 수 있다. 상이한 암에서 RNase L 의 통상의 역할을 제시하면, 본원에 기재된 본 발명은 임의의 유형의 암의 치료를 위해 사용될 수 있는 것으로 고려된다. Silverman, RH, Cytokine Growth Factor Rev, 18(5-6): 381-388 (2007); Bisbal, C. and Silverman, RH, Biochimie. 89(6-7): 789-798 (2007). 예를 들어, RNase L 의 하향조절은 예시적인 건강한 집단 내의 RNase L 의 미리 결정된 수준과 비교하는 대로, RNase L 을 인코딩하는 유전자 또는 유전자들의 발현 수준의 임의의 감소, RNase L 을 인코딩하는 유전자 또는 유전자들의 침묵, RNase L 을 포함하는 단백질의 발현/번역의 수준 감소, 세포 내 존재하는 RNase L 의 양의 감소, 및/또는 RNase L 의 활성의 임의의 감소를 말한다. 대안적으로 본원에 기재되는 바와 같은 RNase L 수준의 임의의 감소는 RNase L 의 하향조절의 지표일 수 있다.

[1939] 일부 구현예에서, 제공된 올리고뉴클레오티드는 하향조절된 RNase L 을 가진 질환의 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 하향조절된 RNase L 과 연관된 질환은 암이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암, 전립선 암, 또는 결장직장암이다. 대안적으로, 본원에 기재된 제공된 올리고뉴클레오티드는 상향조절된 RNase L 을 가진 질환의 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 상향조절된 RNase L 을 가진 질환은 만성 피로 증후군이다. 상향조절된 RNase L 을 가진 부가적인 질환은 당업계에 공지되고 본원에 포함된다.

[1940] 치료법으로 사용되는 경우, 제공된 올리고뉴클레오티드는 약학 조성물로서 투여된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 제공된 올리고뉴클레오티드의 치료학적 유효량, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 희석제, 약학적으로 허용가능한 부형제, 및 약학적으로 허용가능한 담체로부터 선택되는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 비활성 성분을 포함한다. 또다른 구현예에서, 약학 조성물은 정맥 주사, 경구 투여, 구강 투여, 흡입, 경비 투여, 국소 투여, 안과 투여 또는 귀 투여를 위해 제형화된다. 추가의 구현예에서, 약학 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 흡입제, 비강 분사액, 좌제, 현탁액, 젤, 콜로이드, 분산액, 현탁액, 용액, 에멀젼, 연고, 로션, 점안약 또는 귀약이다.

[1942] *약학 조성물*

[1943] 치료법으로 사용되는 경우, 본원에 기재된 제공된 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 조성물은 약학 조성물로서 투여된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 제공된 올리고뉴클레오티드의 치료학적 유효량, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 희석제, 약학적으로 허용가능한 부형제, 및 약학적으로 허용가능한 담체로부터 선택되는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 비활성 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 정맥 주사, 경구 투여, 구강 투여, 흡입, 경비 투여, 국소 투여, 안과 투여 또는 귀 투여를 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 흡입제, 비강 분사액, 좌제, 현탁액, 젤, 콜로이드, 분산액, 현탁액, 용액, 에멀젼, 연고, 로션, 점안약 또는 귀약이다.

[1944] 일부 구현예에서, 본 발명은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 조성물을, 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼련물로, 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 당업자는 약학 조성물이 상기 기재된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 또는 이의 조성물의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다는 것을 인지할 것이다.

[1946] *전달 향상 및 표적화를 위한 화합물*

[1947] 본원에 기재된 제공된 올리고뉴클레오티드는 핵산의 다양한 리간드와의 콘쥬게이트 뿐 아니라, 나노담체 접근법의 사용을 포함하는 다양한 전달 전략을 사용하여 전달될 수 있다. 임의의 핵산 전달 전략이본원에 기재된 제공된 올리고뉴클레오티드와의 사용을 위해 고려된다. 화학적 콘쥬게이트, 양이온성 지질/리포좀성 전달 소포 및 초분자성 나노담체를 포함하나 이에 제한되지 않는 예시적인 전달 전략 사이의 선택은 치료적 문맥에 따라 다를 것이고, 최적 전달 양식을 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있고 본원에 추가로 포함된다.

[1949] *세포 투과 화합물 ("CPC")*

[1950] 수 많은 화합물이 핵산과 같은 카고를 위한 담체로서 작용하고 세포 내 및 생체 내 설정에서 핵산의 유입을 용

이하게 하는 것으로 공지된다. 예시적인 담체는 본원에 참조로서 인용되는 문헌 Dietz et al., Molecular & Cellular Neuroscience, 27(2): 85-131 (2004) 에 기재되어 있다. Tat 와 안텐네페디아 (antennepedia) 전사 조절제로부터 유래되는 원형 (prototypical) CPC 는 다수의 신규한 부분에 의해 연결되었다. 예로서, 펩티드인 CPC 는 아르기닌 및 라이신, 또는 막-상호작용성 소수성 서열이 풍부한 비교적 짧은 (9-30 개 아미노산) 폴리양이온성 펩티드일 수 있다. CPC 는 재조합 DNA 기법에 의해 연결되거나 또는 펩티드, 올리고뉴클레오티드 또는 나노담체에 화학적으로 커플링된다 (이것은 이후 CPC 에 대한 '카고' 를 포함한다).

[1952] *세포 표적화 리간드 ("CTL")*

[1953] 또다른 표적은 효과적인 내재화를 겪을 수 있는 세포 표면 수용체에 대해 높은 친화성으로 결합하는 CTL 의 사용에 의해 올리고뉴클레오티드를 전달하는 것이다. 잠재적인 리간드에는 항체, 파지 디스플레이 라이브러리로부터 유래되는 폴리펩티드, 및 소형 유기 분자가 포함된다. 부가적인 세포-표적화 리간드가 당업계에 공지되어 있거나 개발될 것이고, 본원에 기재된 본 발명과의 사용을 위해 고려된다 (ASGPR 의 경우 - GalNAc 콘쥬게이트된 siRNA 및 올리고뉴클레오티드, 예를 들어, WO2012037254A1). 다양한 수용체가 종종 특정 세포 유형 상에서 우선적으로 발현되기 때문에, 상기 접근법은 올리고뉴클레오티드 시약에 대한 개선된 선택성의 가능성을 제공한다. 예시적인 수용체 표적에는 지단백질 수용체 (예컨대 간 내의 것들), 인테그린, 수용체 티로신 키나아제, 및 G-단백질 커플링 수용체 (GPCR) 수퍼패밀리가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[1955] *나노담체*

[1956] 다양한 초분자성 나노담체는 핵산을 전달하는데 사용될 수 있다. 예시적인 나노담체에는 리포좀, 양이온성 중합체 복합체 및 다양한 양이온성이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 핵산과 다양한 폴리양이온과의 복합체 형성은 세포내 전달을 위한 또다른 접근법이고; 이것은 PEG-화 폴리양이온, 폴리에틸렌아민 (PEI) 복합체, 양이온성 블록 공중합체, 및 덴드리머의 사용을 포함한다. PEI 및 폴리아미도아민 덴드리머를 포함하는 여러 양이온성 나노담체는 엔도좀으로부터 내용물을 방출시키는 것을 돕는다. 다른 접근법은 중합체성 나노입자, 중합체 마이셀, 양자 점 및 리포플렉스 (lipoplexes) 의 사용을 포함한다.

[1957] 본원에 기재된 예시적 전달 전략 외에도 부가적인 핵산 전달 전략이 공지된다.

[1958] 치료 및/또는 진단 적용에서, 본 발명의 화합물은 전신 및 국소 또는 국부화 투여를 비롯한 다양한 투여 방식에 대해 제형화될 수 있다. 기법 및 제형은 일반적으로 문헌 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, (20th ed. 2000) 에서 발견될 수 있다.

[1959] 제공된 올리고뉴클레오티드, 및 이의 조성물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인의 치료에서, 약 0.01 내지 약 1000 mg, 약 0.5 내지 약 100 mg, 약 1 내지 약 50 mg/일, 및 약 5 내지 약 100 mg/일의 투여량이 사용될 수 있는 투여량의 예이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료하고자 하는 대상, 치료하고자 하는 대상의 체중, 및 담당의의 선호도 및 경험에 따라 다를 것이다.

[1960] 약학적으로 허용가능한 염은 일반적으로 당업자에게 잘 알려져 있고, 예를 들어 제한 없이, 아세테이트, 벤젠술포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 비타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 카른실레이트, 카보네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 히드라다민, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 술페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 또는 테오클레이트를 포함할 수 있다. 기타 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20th ed. 2000) 에서 찾을 수 있다. 바람직한 약학적으로 허용가능한 염에는 예를 들어, 아세테이트, 벤조에이트, 브로마이드, 카보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 말레에이트, 메실레이트, 납실레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 포스페이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 또는 타르트레이트가 포함된다.

[1961] 치료되는 특정 상태에 따라, 이러한 작용제는 액체 또는 고체 투여량 형태로 제형화될 수 있고 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 상기 작용제는 예를 들어, 당업자에게 공지된 것과 같은 정기적- 또는 지속적-저 방출 형태로 전달될 수 있다. 제형화 및 투여를 위한 기법은 문헌 Remington, The Science and Practice of Pharmacy (20th ed. 2000) 에서 찾을 수 있다. 적합한 경로에는 경구, 구강, 흡입 분무에 의

해, 설하, 직장, 경피, 질내, 경점막, 비강 또는 장내 투여; 근육내, 피하, 척수내 주사 뿐 아니라 경막내, 직접적 심실내, 정맥내, 관절내, 흉골내, 활액내, 간내, 병반내, 두개내, 복강내, 비강내, 또는 안내 주사를 비롯한 비경구 전달 또는 다른 전달 방식이 포함될 수 있다.

[1962] 주사를 위해, 본 발명의 작용제는 수용액, 예컨대 생리학적으로 적합한 완충제, 예컨대 행크 (Hank) 용액, 링거액 또는 생리학적 식염수 완충액 내에서 제형화되고 희석될 수 있다. 이러한 경점막 투여의 경우, 장벽을 침투하기에 적합한 침투제가 제형에서 사용될 수 있다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

[1963] 전신적 투여에 적합한 용량으로 본 발명의 실시를 위해 본원에 기재된 화합물을 제형화하기 위한 약학적으로 허용가능한 비활성 담체의 사용이 본 발명의 범주 내에 있다. 담체의 적합한 선택 및 적합한 제조 실시와 함께, 본 발명의 조성물, 특히, 용액으로서 제형화된 것은 비경구로, 예컨대 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[1964] 화합물은 경구 투여에 적합한 투여량으로 당업계에 잘 알려진 약학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 쉽게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물이 치료하고자 하는 대상 (예를 들어, 환자) 에 의한 경구 섭취를 위해 정제, 알약, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화되는 것을 가능하게 한다.

[1965] 비강 또는 흡입 전달을 위해, 본 발명의 작용제는 또한 당업자에게 공지된 방법에 의해 제형화될 수 있고, 예를 들어, 가용화, 희석 또는 분산 물질, 예컨대, 식염수, 방부제, 예컨대 벤질 알코올, 흡수 프로모터, 및 플루오로카본의 예가 포함될 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[1966] 본 발명에서 사용하기에 적합한 약학 조성물은 유효 성분이 그의 의도되는 목적을 달성하기 위해 유효량으로 함유되는 조성물을 포함한다. 유효량의 결정은 당업자의 능력 내에 있고, 특히 본원에 제공된 상세한 설명의 견지 내에 있다.

[1967] 유효 성분 외에, 상기 약학 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제 내에 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 적합한 약학적으로 허용가능한 담체를 함유할 수 있다. 경구 투여를 위해 제형화된 제제는 정제, 당의정, 캡슐, 또는 용액의 형태일 수 있다.

[1968] 경구용 약학 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 혼합하고, 임의로 산출된 혼합물을 분쇄하고, 바람직한 경우, 정제 또는 당의정 코어를 수득하기 위해 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립의 혼합물을 처리하는 것에 의해 수득될 수 있다. 적합한 부형제는 특히, 충전제, 예컨대 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로오스 제제, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스 검, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸-셀룰로오스 (CMC), 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP: 포비돈) 이다. 바람직한 경우, 붕해제, 예컨대 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트가 첨가될 수 있다.

[1969] 당의정 코어는 적합한 코팅과 함께 제공된다. 본 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있고, 이것은 임의로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 및/또는 이산화티타늄, 락커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료가 확인을 위한 정제 또는 당의정 코팅 또는 상이한 조합의 활성 화합물 투여량을 특징화하기 위해 첨가될 수 있다.

[1970] 경구로 사용될 수 있는 약학 제제에는 젤라틴으로 제조된 밀어서-맞추는 (push-fit) 캡슐 뿐 아니라, 젤라틴, 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질의, 밀봉 캡슐이 포함된다. 밀어서-맞추는 캡슐은 유효 성분을 충전제, 예컨대 락토오스, 결합제, 예컨대 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 및, 임의로 안정화제와 혼련물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐 내에, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.

[1971] 치료 또는 예방하고자 하는 특정 상태, 또는 질환 상태에 따라, 상기 상태를 치료 또는 예방하기 위해 정상적으로 투여되는 부가적인 치료제는 본 발명의 억제제와 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 화학치료제 또는 기타 항-증식제는 증식성 질환 및 암을 치료하기 위해 본 발명의 억제제와 조합될 수 있다. 공지된 화학치료제의 예에는, 아드리아마이신, 덱사메타손, 빈크리스틴, 시클로포스파미드, 플루오로우라실, 토포테칸, 탁솔, 인터페론, 및 백금 유도체가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[1972] 본 발명의 비-라세믹 프로-올리고뉴클레오티드와 또한 조합될 수 있는 작용제의 기타 예는 제한 없이, 항-염증제, 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL 1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드, 및 술파살라진; 면역조절제 및 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포파미드, 아자티오프린, 및 술파살라진; 신경영양성 인자, 예컨대 아세틸콜린스테라제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항-경련제, 이온 채널 차단제, 릴루졸, 및 항-파킨슨제; 심혈관 질환 치료제, 예컨대 베타-차단제, ACE 억제제, 이뇨제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴; 간 질환 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항-바이러스제; 혈액 질환 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 항-백혈병제, 및 성장 인자; 당뇨병 치료제, 예컨대 인슐린, 인슐린 유사체, 알파 글루코시다아제 억제제, 비구아나이드, 및 인슐린 증감제; 및 면역결핍 장애 치료제, 예컨대 감마 글로불린이 포함된다.

[1973] 상기 부가적인 작용제는 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 및 이의 조합으로부터, 개별적으로, 다중 투여량 섭생의 일부로서 투여될 수 있다. 대안적으로, 상기 작용제는 단일 조성물로, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드, 및 이의 조성물과 함께 혼합된, 단일 투여량 형태의 일부일 수 있다.

[1974] 하기에 제공된 예 및 제제는 제공된 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물, 및 이의 제조 방법을 추가로 예증하고 예시한다. 본 발명의 범주가 어떠한 방식으로도 하기 실시예 및 제제의 범주를 제한하지는 않는 것으로 이해된다.

[1975] 본 발명의 상기 및 기타 구현예의 기능 및 장점은 하기 기술되는 실시예로부터 더욱 충분히 이해될 것이다. 하기 실시예는 본 발명의 이점을 설명하기 위한 것으로 의도되나, 본 발명의 완전한 범주는 예시하지 않는다.

[1977] *올리고뉴클레오티드 조성물의 분석 방법*

[1978] 일부 구현예에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 조성물의 분석 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 하나 이상의 올리고뉴클레오티드의 확인, 순도, 정량 및/또는 품질을 검출, 측정 및/또는 정량화한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 방법을 제공한다:

[1979] a) 첫번째 조성물의 첫번째 분석을 수행하는 단계로서, 상기 첫번째 조성물이 다수의 상이한 유형의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 단계; 및

[1980] b) 두번째 조성물의 첫번째 분석과 필적가능한 조건 하에서, 상기 수행된 첫번째 분석을 두번째 분석과 비교하는 단계로서, 두번째 조성물이 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어된 조성물이고, 첫번째와 두번째 분석 사이의 차이가 두번째 조성물과 비교하여 첫번째에서 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 유형의 존재 또는 수준의 차이를 반영하는 단계.

[1981] 일부 구현예에서, 두번째 조성물은 오직 단일 유형의 올리고뉴클레오티드 만을 함유한다. 일부 구현예에서, 두번째 조성물은 한가지 초과의 유형의 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 일부 구현예에서, 제공된 방법은 예를 들어, 실시예 17 및 48 에 예증되듯이 올리고뉴클레오티드 조성물의 품질 제어를 위해 사용된다. 당업자에게 인지될 듯이, 실시예 48 에 제시된 데이터는 조성물을 비교하는 묘사된 분석이 비-키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 합성에 의해 제조된 랜덤 올리고뉴클레오티드 조성물 (첫번째 조성물) 이, 극히 적은 수준의 특정 올리고뉴클레오티드 유형, 예컨대 키랄 제어된 조성물의 가득찬 Rp 또는 Sp 유형 (두번째 조성물) 을 포함하는 것을 보여줌을 확인하였다.

[1983] **실시예**

[1984] 이하 본 발명의 특정한 비-제한적인 구현예를 설명하고자 한다. 따라서, 본원에 기재된 본 발명의 구현예가 본 발명의 원리의 적용의 단지 예증인 것으로 이해된다. 예증된 구현예를 상세화하기 위한 본원의 참조는 특허청구범위를 제한하고자 의도되지 않는다.

[1985] **올리고뉴클레오티드 합성의 일반적 설명**

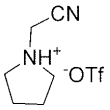
[1986] 상기 및 본원에 기재된 바와 같이, 일부 구현예에서, 본 발명은 올리고뉴클레오티드 및 이의 제조 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 합성은 고체 지지체를 사용하여 수행된다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 합성은 용액에서 수행된다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드의 합성은 고체 지지체를 사용하는 단계 및 용액 상에서의 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 고체 지지체를 사용하는 단계는 올리고뉴클레오티드 합성기 상에서 수행된다.

[1987] 고체 지지체의 제조: 지지체 (Highly Cross-linked Polystyrene (HCP) 또는 Controlled Pore Glass (CPG)) 를

올리고뉴클레오티드 서열 내에 함유된 첫번째 5'-O-DMTr 보호된 뉴클레오시드를 적재하기 위해 사용하였다. 일부 구현예에서, 문헌 Alul et al., Oxalyl-CPG: a labile support for synthesis of sensitive oligonucleotide derivatives, *Nucleic Acids Research* **1991**, 19(7), 1527 에 기재된 바와 같이, 옥살릴 기가 고체 지지체 상의 아민 기에 대해 첫번째 뉴클레오시드의 3'-OH 기를 연결하기 위해 사용되었다. 일부 구현예에서, 표준 숙시닐 기가 링커로서 사용되었다.

[1988] **고체 지지체 상의 뉴클레오티드의 탈-트리틸화 (Detritylation):** 디클로로메탄 (DCM, CH_2Cl_2) 중의 3% TCA (트리클로로아세트산) 의 용액을 5'-O-DMTr 을 탈-차단하기 위해 합성기 상에 장치되었던 지지체를 함유하는 컬럼으로 전달하였다.

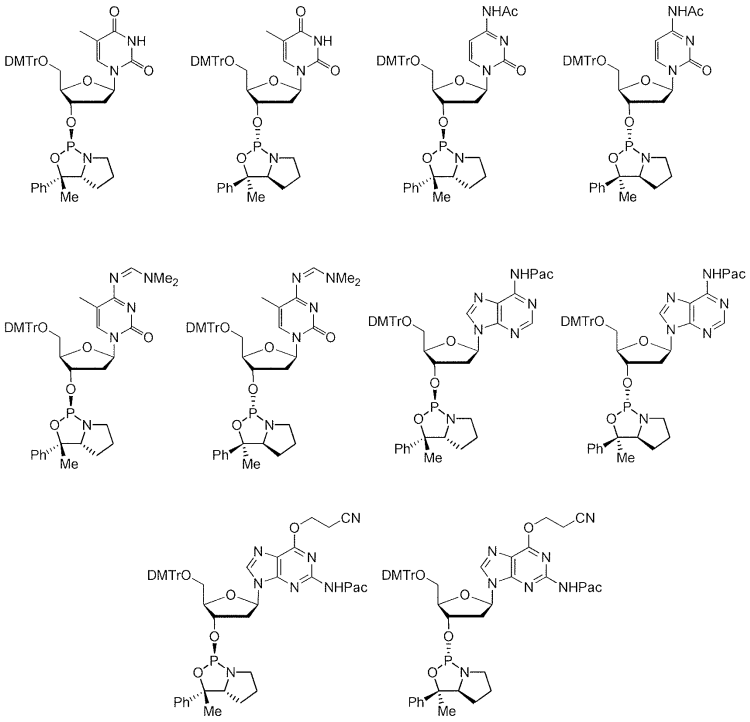
[1989] **CMPT-매개된 키랄 포스포라미다이트 커플링:** 고체 지지체의 무수 아세토니트릴 (ACN) 로의 세척 및 건조 아르곤으로의 역 플러시에 의한 건조 후, 자유 5'-OH 를 올리고뉴클레오티드 서열 내의 다음 뉴클레오티드와 커플링시켜, 3' 에서 5' 말단으로 성장시켰다. 우수한 입체이성질 부분입체이성질체 과량 (전형적으로 >99%) 으로의 고도로 효과적인 커플링에서 산출되는, CMPT (하기) 과 함께 키랄 포스포라미다이트의 용액의 고체 지지체에 대한 상기 수반된 공동-전달은, 문헌 Wada et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 16031-1603; *Angew. Chem. Intern. Ed.* **2009**, 48, 496-499 에 기재되는 바와 같이, 키랄 포스파이트 디에스테르 생성물을 산출하였다. 용매는 통상 아세토니트릴 (ACN) 이었으나, 다른 용매도 또한 사용될 수 있다.



CMPT

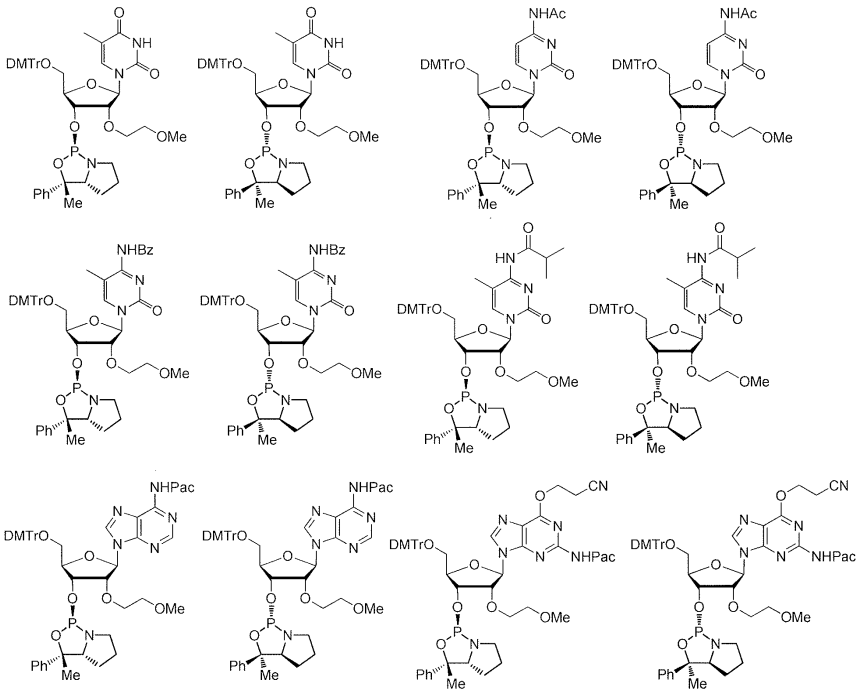
[1990]

[1991] 상기 연구에 이용된 키랄 포스포라미다이트:

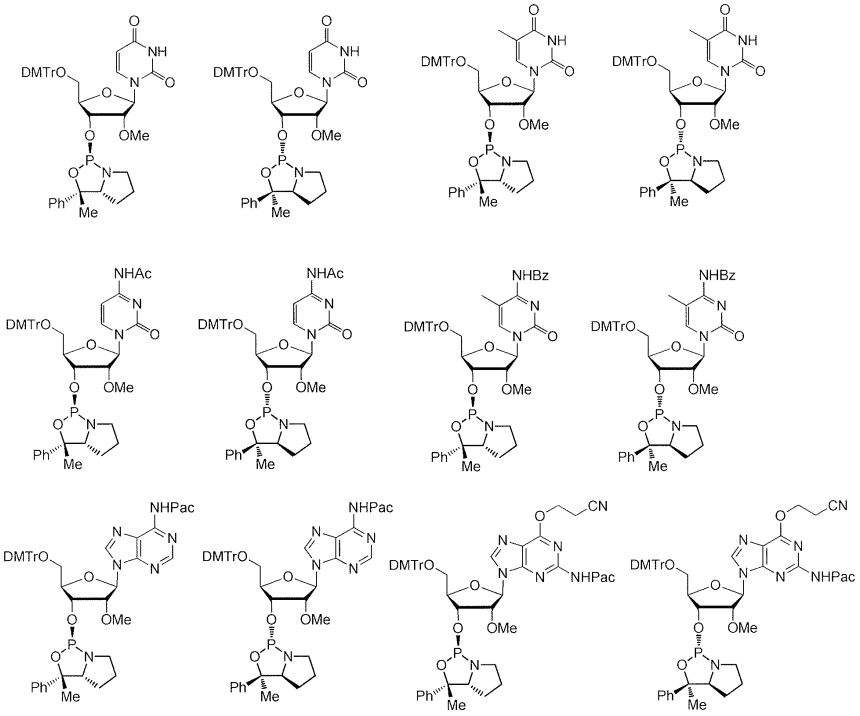


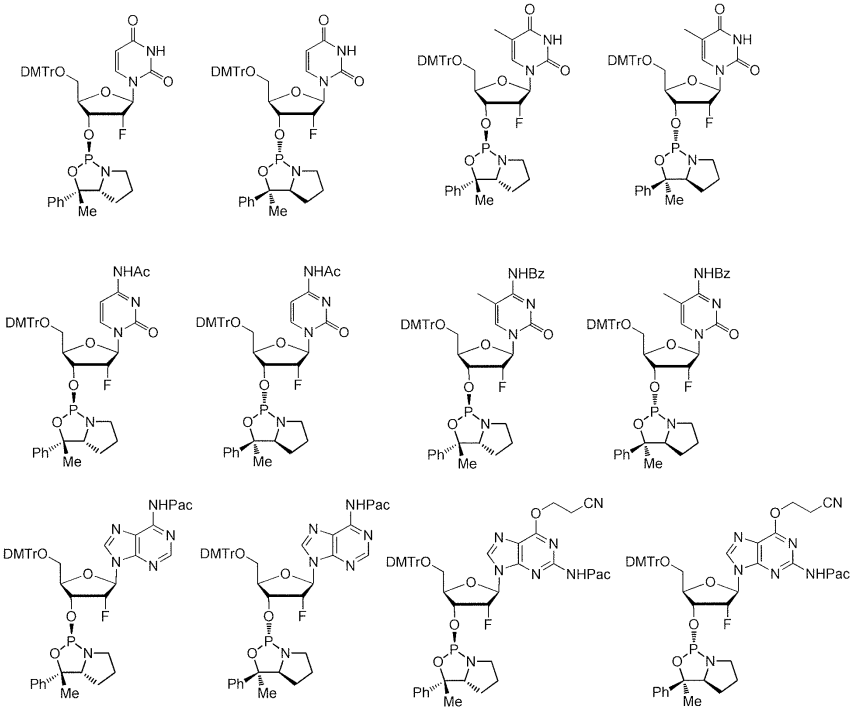
[1992]

[1993]



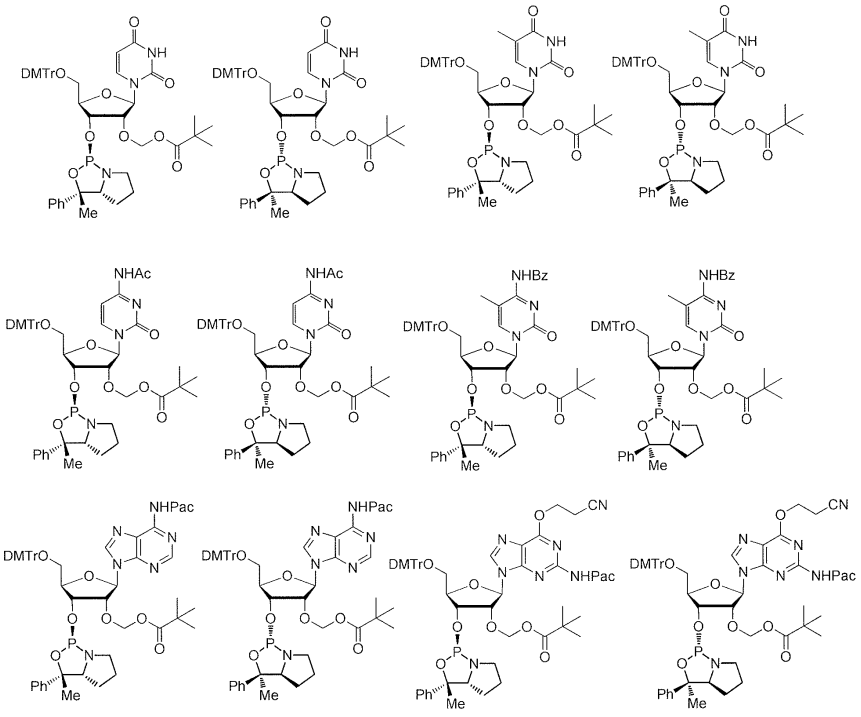
[1994]



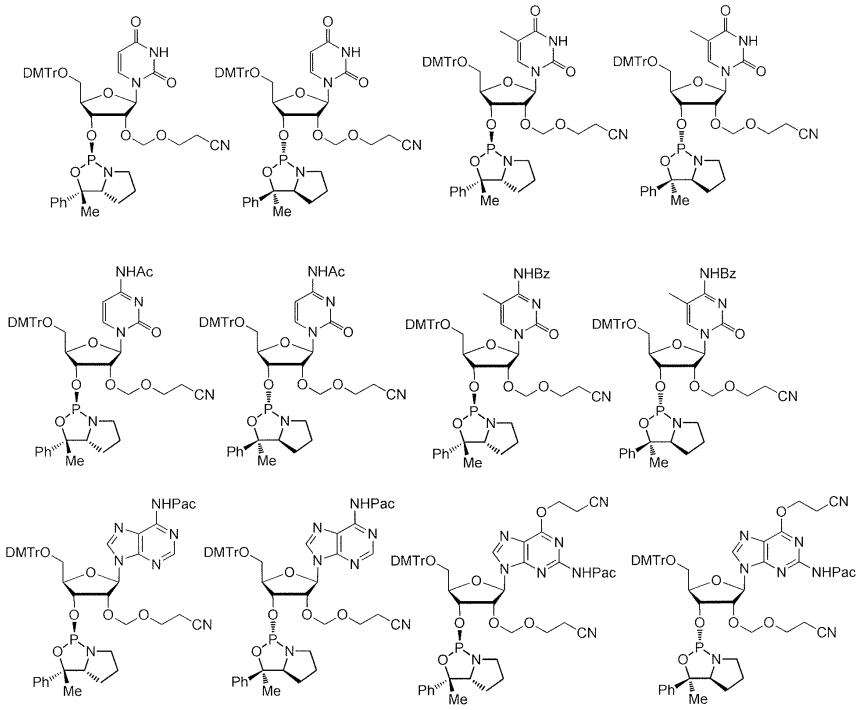


[1995]

[1996] 부가적인 포스포라미다이트:



[1997]



[1998]

[2000] **캡핑:** 일부 구현예에서, 캡핑 단계는 2 단계로 실시되었다. 일부 구현예에서, 상기-언급된 2 캡핑 단계는 하나로 조합되고 1-용기 내에서 수행되었다. 다르게 구체화되지 않는다면, 2 단계 캡핑이 본원에 기재된 실시예의 합성에서 사용되었다.

[2001] 2 단계 캡핑의 경우, 고체 지지체의 무수 ACN 로의 세척 및 건조 아르곤으로의 역 플러시에 의한 건조 후, 전형적으로 2,6-루티딘/THF - 1:4 (v/v) 중의 5% Pac_2O 용액을 포함하는 'Cap A' 시약을 먼저 고체 지지체에 도입하였다. 이론에 제한되는 의도 없이, Cap A 는 키랄 보조제의 자유 아민을 효과적으로 캡핑 (아실레이트) 하기에 충분히 반응성이었다. 일부 구현예에서, 이러한 보호는 중간체 포스파이트의 재배열/분해를 방지한다. 상기 처리에 즉시 이어서, 'Cap A' 및 'Cap B' 시약의 1:1 혼합물을 고체 지지체를 함유하는 컬럼으로 송부하였다. 'Cap B' 는 'Cap A' 와 혼합된 경우, 고체 지지체에 결합된 예를 들어, 미반응된 5'-OH 올리고뉴클레오티드의 캡핑에 영향을 주는 THF 중의 16% N-메틸이미다졸 (NMI) 의 용액이었다. 이론에 제한됨 없이, 캡핑 단계는 키랄 보조제의 아미노기의 캡핑 없이, 사이클 내의 이후 황화 단계가 예를 들어, 인 원자 상의 보조제의 자유 아민의 원치않는 분자내 친핵서 공격으로 인해, 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 간 연결의 분할 및 분해를 유도하였다는 점에서 매우 중요했다. 게다가, 유출 (run-off) 미커플링된 고체-지지된 올리고뉴클레오티드 쇼트머 (shortmer) 의 5'-OH 기의 캡핑은 연장된 실패한 서열의 축적 및 최종 정제가 불가능하지는 않더라고 부진하고 어렵기 때문에 기인하는 낮은 수율을 피하면서, 높은 순도의 미정제 전장 올리고뉴클레오티드를 수득하는 것과 관련하여 중요하다.

[2002] **황화:** 고체 지지체의 무수 ACN 로의 세척 및 건조 아르곤으로의 역 플러시에 의한 건조 후, 산출된 캡핑된 포스파이트 트리에스테르 중간체를 산화적 황화에 적용하였다. 황화제의 용액을 황화제, 예를 들어, 알킬 티오술포네이트 유도체 (300 mM) 를, ACN 중의 N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세타미드 (BSTFA) (100 mM) 와 혼합함으로써 제조하였다. 이것은 이후 고체 지지체를 함유하는 컬럼으로 전달되고, 특정 시간 (통상 5 - 60 분) 동안 반응하도록 두었다. 일부 구현예에서, 황화 티오술포네이트 시약이 BSTFA 의 첨가 없이, 무수 ACN 중의 300 mM 용액으로서 사용되었다. 일부 구현예에서, BSTFA 가 있는 및 없는 시약 용액은 유사한 결과를 산출하였다.

[2003] **산화:** 일부 구현예에서, 포스포디에스테르로의 산화가 황화 단계 대신에 수행되었다. 산화를 THF/피리딘/물 (70:20:10 - v/v/v) 공-용매 시스템 중의 0.02 M I_2 의 용액을 전달하여, 비-키랄 포스포디에스테르 연결을 형성함으로써 달성하였다.

[2004] **DMTr 기의 5'-탈차단화:** DMTr 제거는 DCM 중의 3% TCA 를 사용하여 발휘되었다. 탈-차단화 후, 사이클은 이후 커플링, 캡핑, 황화/산화 (각각의 다음 사이클에 대해, 동일한 황화제로의 황화, 또는 상이한 황화제로의 황화, 또는 황화 대신 산화) 및 탈-차단화의 추가의 반복되는 회차에 대해 실시될 수 있다. 대안적으로, 미

리-디자인된 길이에 도달하는 경우, 올리고뉴클레오티드를 사이클 배출, 및 임의로 합성-후 처리에 적용하였다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드는 말단 5'-O-DMTr 기의 탈-차단화 전에 제거되었다.

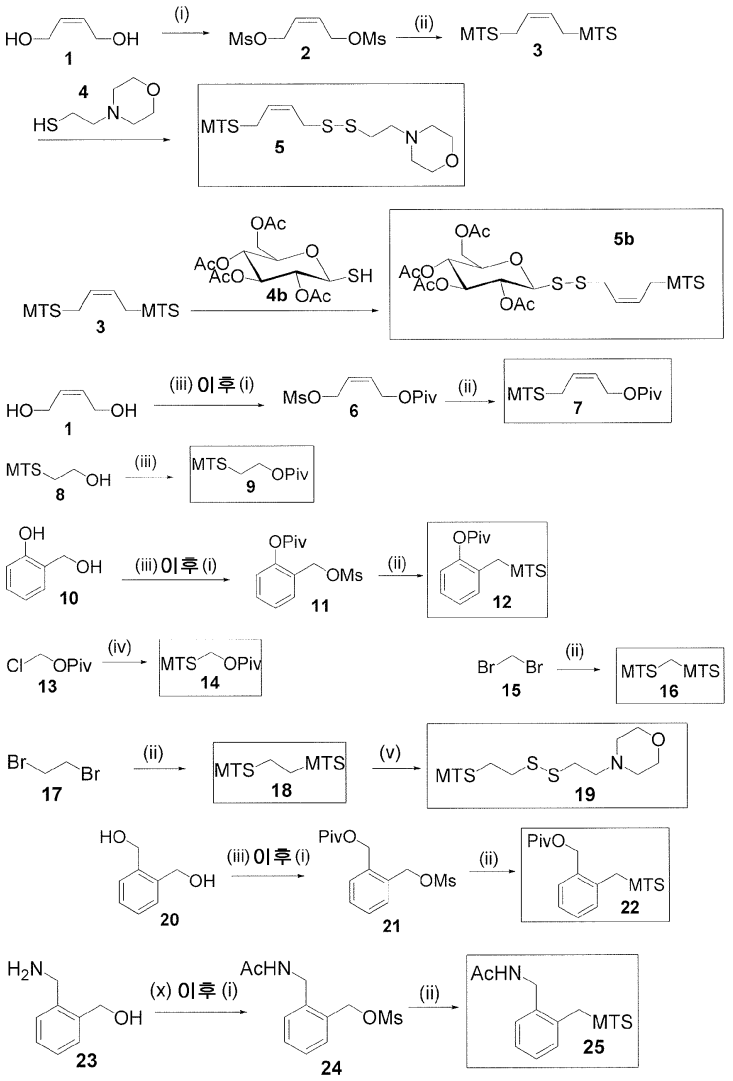
[2005] **키랄 보조제의 자발적인 제거:** 키랄 보조제의 자발적인 제거가 DMTr 기의 황화, 산화, 탈-차단화, 또는 이의 조합 동안 달성되었다. 키랄 보조제를 제거하기 위해 특정한 단계가 필요하지 않았다.

[2006] **분할 및 탈보호:** 원하는 길이 올리고뉴클레오티드는 상응하는 링커 (옥살릴 또는 숙시닐 연결된 HCP 또는 CPG)를 분할함으로써 그의 고체 지지체로부터 제거되었고, 동시에 올리고뉴클레오티드 상의 보호기는 탈보호되었다. 일부 구현예에서, 고체-지지된 올리고뉴클레오티드를, 문헌 Reese and Yan, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 2619 에 기재된 바와 같이 먼저 건조 ACN-트리메틸실릴 클로라이드 중의 1,5-디아자비시클로(4.3.0)논-5-엔 (DBN) 또는 1,8-디아자비시클로운데크-7-엔 (DBU) 의 수성 1 M 용액 - 16:1 (v/v) 으로 10 분 동안 r.t. 에서 처리한 다음, 건조 ACN 으로 세척하였다. 일부 구현예에서, 물질을 18 h 의 기간 동안 r.t. 에서 또는 60 ℃ 에서 2 h 동안 건조 피리딘 중의 건조 프로필아민의 용액 (전형적으로 1:4 비율로) 으로 처리하였다. 일부 구현예에서, 양 조건으로 미정제 화합물을 유사한 양으로 산출하였다. 일부 구현예에서, 미정제 올리고뉴클레오티드를 지지체로부터 분할하고, 18 h 의 기간 동안 r.t. 에서 또는 60 ℃ 에서 5 h 동안 28% 수성 암모니아로의 처리에 의해 탈보호하였다. 일부 구현예에서, 양 조건으로 미정제 화합물을 유사한 양으로 산출하였다. 용매를 이후 증발시키고, 잔류물을 0-50% DMSO 으로 ~pH 1.5 수용액 (pH 는 원하는 경우 변경될 수 있음) 으로 처리하고, 미정제 생성물을 HPLC 및 UPLC/MS 의 조합에 의해 분석에 적용하였다. 생성물을 역상 HPLC (RP-HPLC), 정상상 HPLC, 이온 교환 HPLC (IE-HPLC) 또는 크기 배제 크로마토그래피 중 하나 또는 이의 조합에 의해 정제하였다. 일부 구현예에서, 올리고뉴클레오티드를 고체 지지체로부터 제거하고, DMTr 기의 탈-차단화 전에 탈보호 하고 정제하였다.

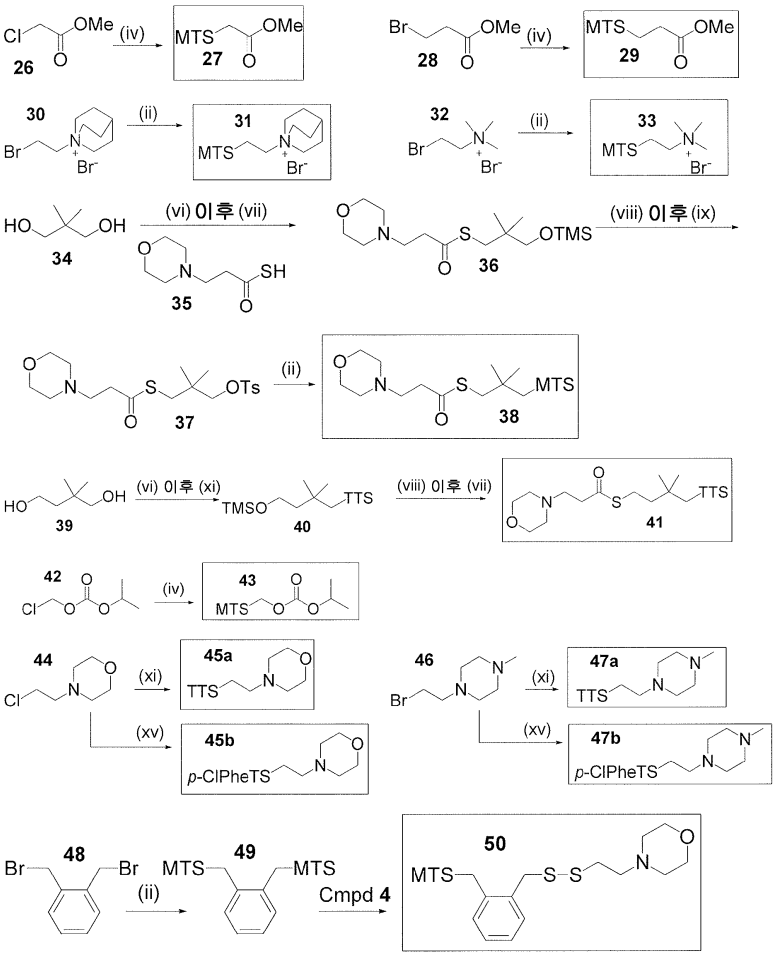
[2008] **실시예 1: 황화제의 합성 및 포스포라미다이트의 합성**

[2009] 일부 구현예에서, 본 발명은 황화제, 및 이의 제조 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 황화제를 본 출원에 기재된 올리고뉴클레오티드의 합성에서 사용하였다. 예시적인 황화제 및 이들의 합성은 도식 E-1 에 예시된다.

[2010] 도식 E-1. 황화제의 합성.

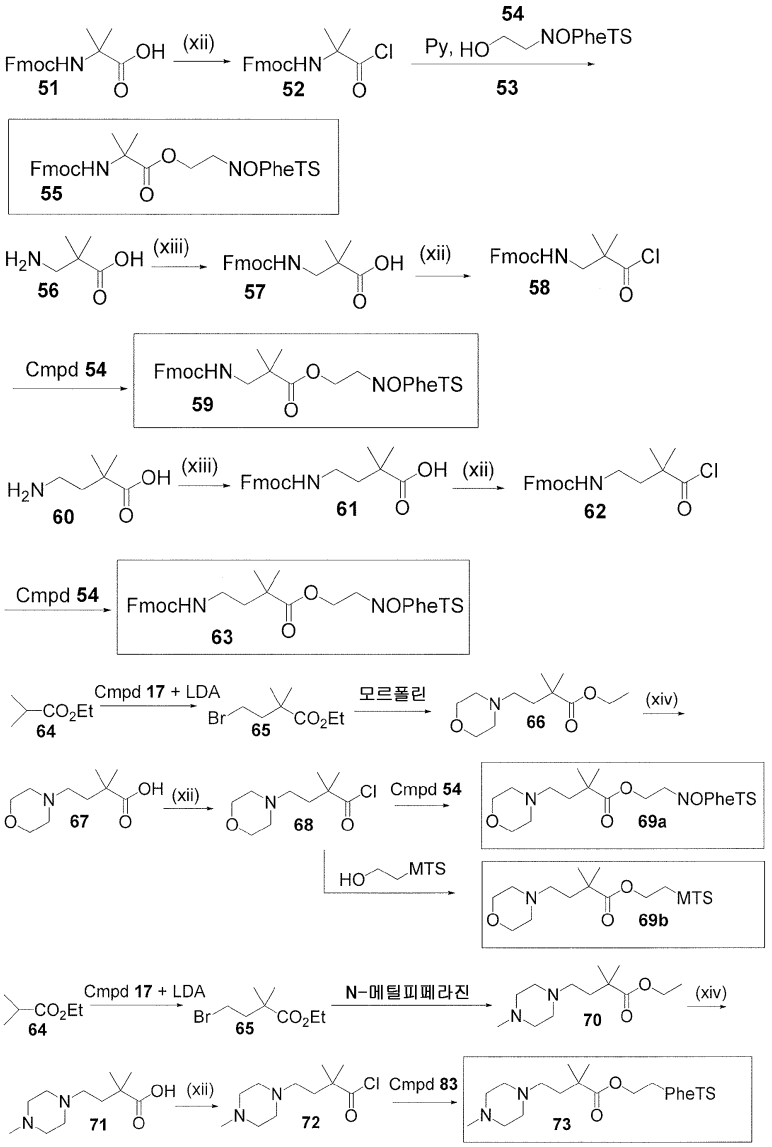


[2011]

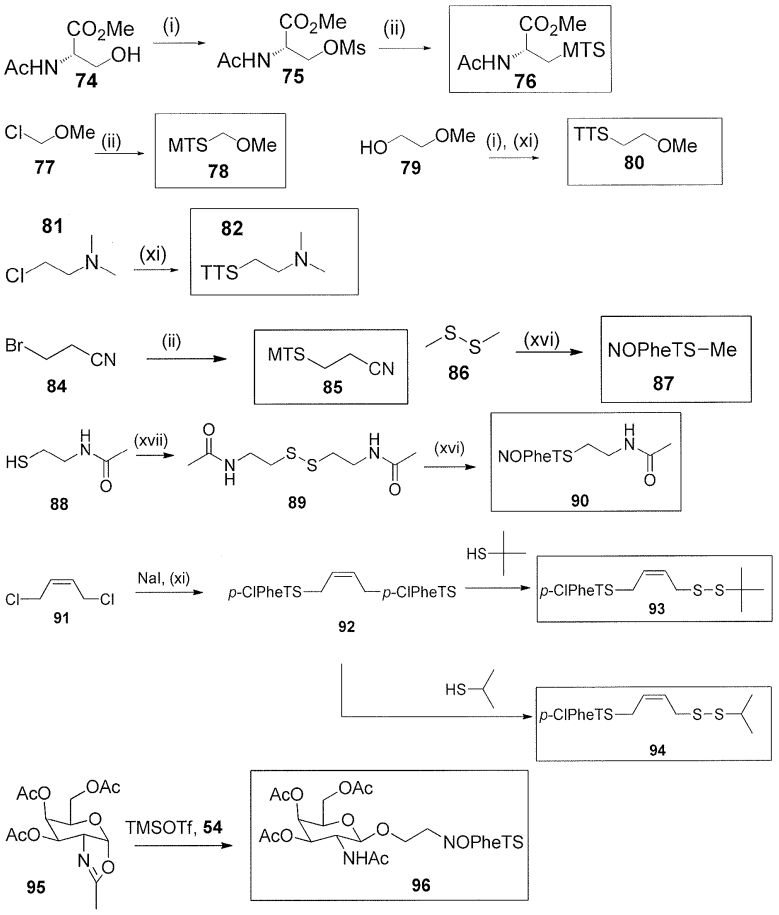

Cl
OMe
(iv)
MTS
OMe
26
27
Br
OMe
(iv)
MTS
OMe
28
29
30
(ii)
31
Br
MTS
Br
32
(ii)
33
Br
MTS
Br
HO
OH
34
(vi) 이후 (vii)
SH
35
(viii) 이후 (ix)
OTMS
36
OTs
37
(ii)
MTS
38
HO
OH
39
(vi) 이후 (xi)
TMSO
TTS
40
(viii) 이후 (vii)
TTS
41
42
(iv)
43
MTS
44
(xi)
45a
TTS
(xv)
45b
p-ClPheTS
46
(xi)
47a
TTS
(xv)
47b
p-ClPheTS
48
Br
Br
(ii)
49
MTS
MTS
Cmpd 4
50
MTS
S
S

[2012]

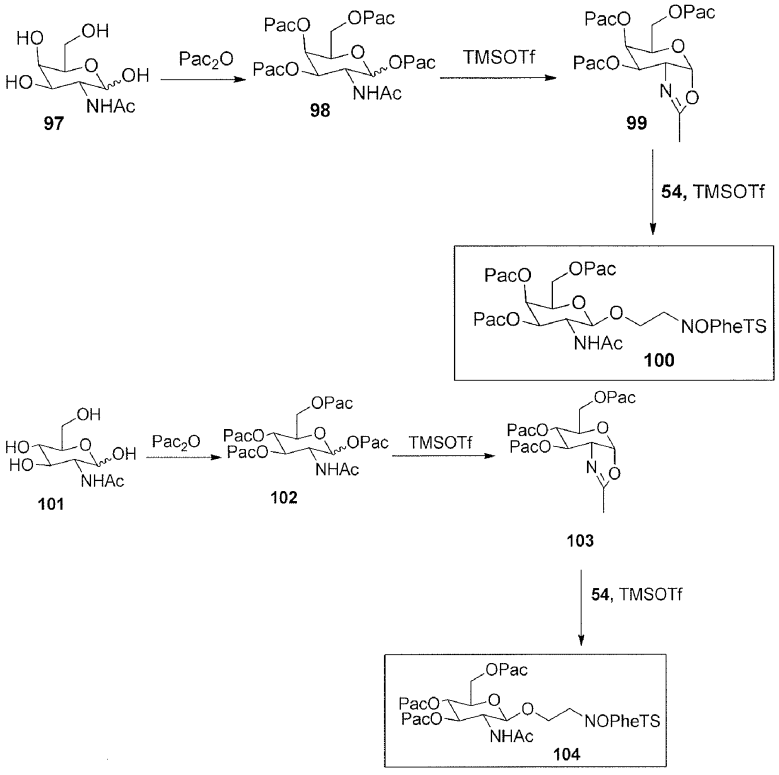
[2013]

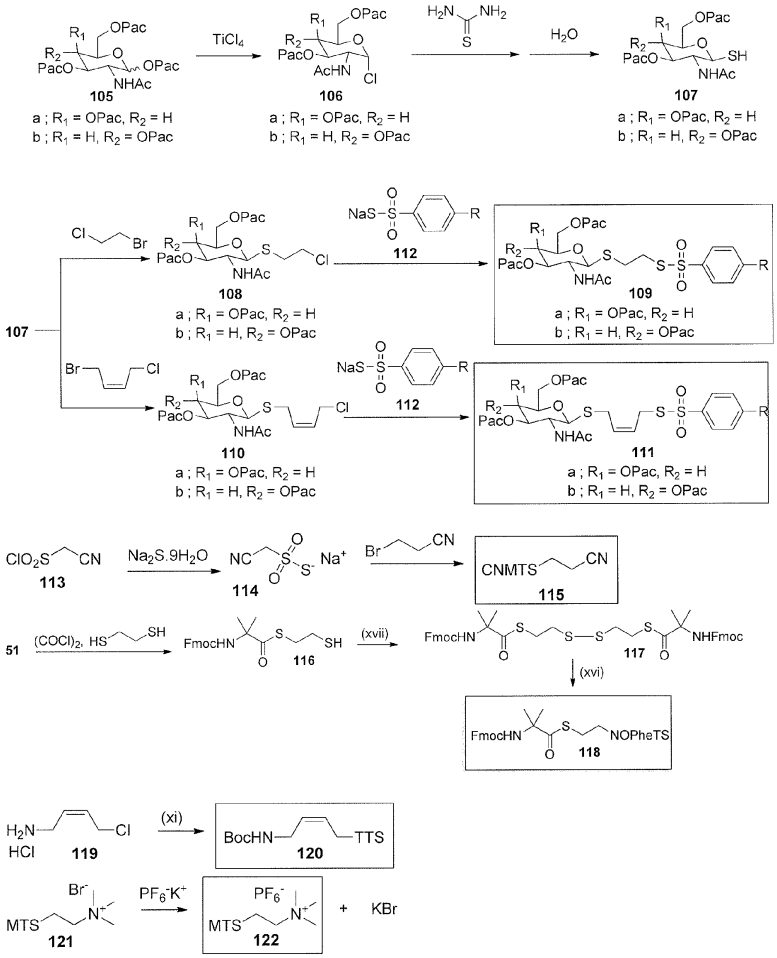

54
FmocHN
OH
51
(xii)
FmocHN
Cl
52
Py, HO
NOPheTS
53
FmocHN
O
NOPheTS
55
H2N
OH
56
(xiii)
FmocHN
OH
57
(xii)
FmocHN
Cl
58
Cmpd 54
FmocHN
NOPheTS
59
H2N
OH
60
(xiii)
FmocHN
OH
61
(xii)
FmocHN
Cl
62
Cmpd 54
FmocHN
NOPheTS
63
CO2Et
64
Cmpd 17 + LDA
Br
CO2Et
65
모르폴린
N
O
66
(xiv)
N
OH
67
(xii)
N
Cl
68
Cmpd 54
NOPheTS
69a
HO
MTS
MTS
69b
CO2Et
64
Cmpd 17 + LDA
Br
CO2Et
65
N-메틸피페라진
N
N
70
(xiv)
N
OH
71
(xii)
N
Cl
72
Cmpd 83
PheTS
73

[2014]

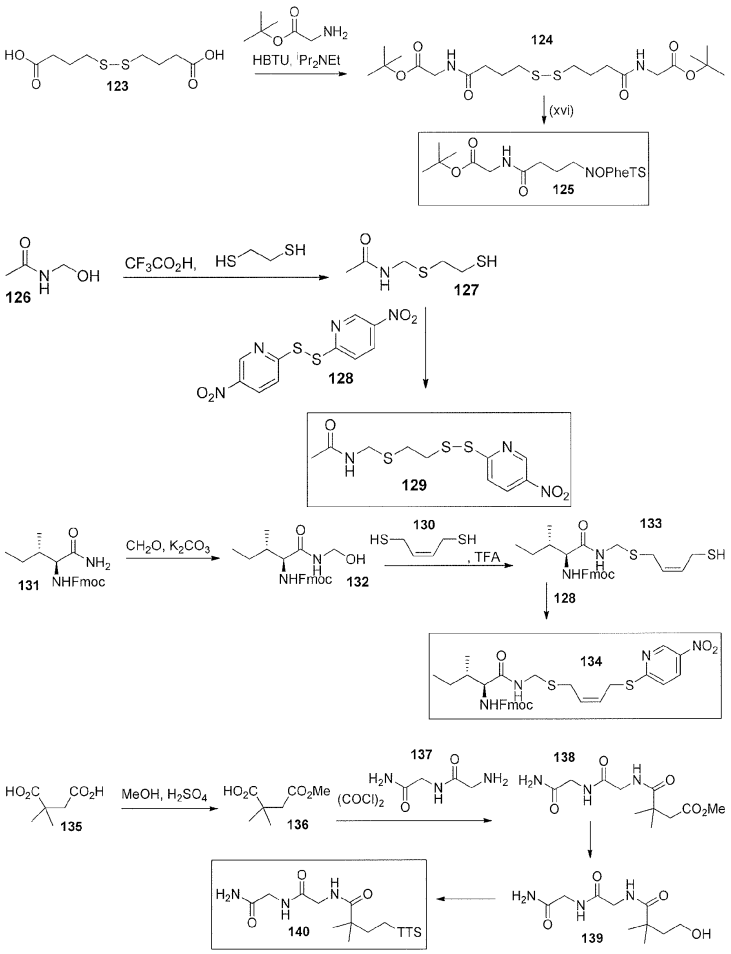

CO2Me
AcHN
OH
74
(i)
OMs
75
(ii)
MTS
76
Cl
OMe
77
MTS
78
HO
79
(i), (xi)
TTS
80
81
(xi)
82
Br
CN
84
85
86
(xvi)
NOPheTS–Me
87
HS
(xvii)
88
89
NOPheTS
90
Nal, (xi)
p-ClPheTS
91
92
93
94
AcO
OAc
NHAc
TMSOTf, 54
95
96

[2015]

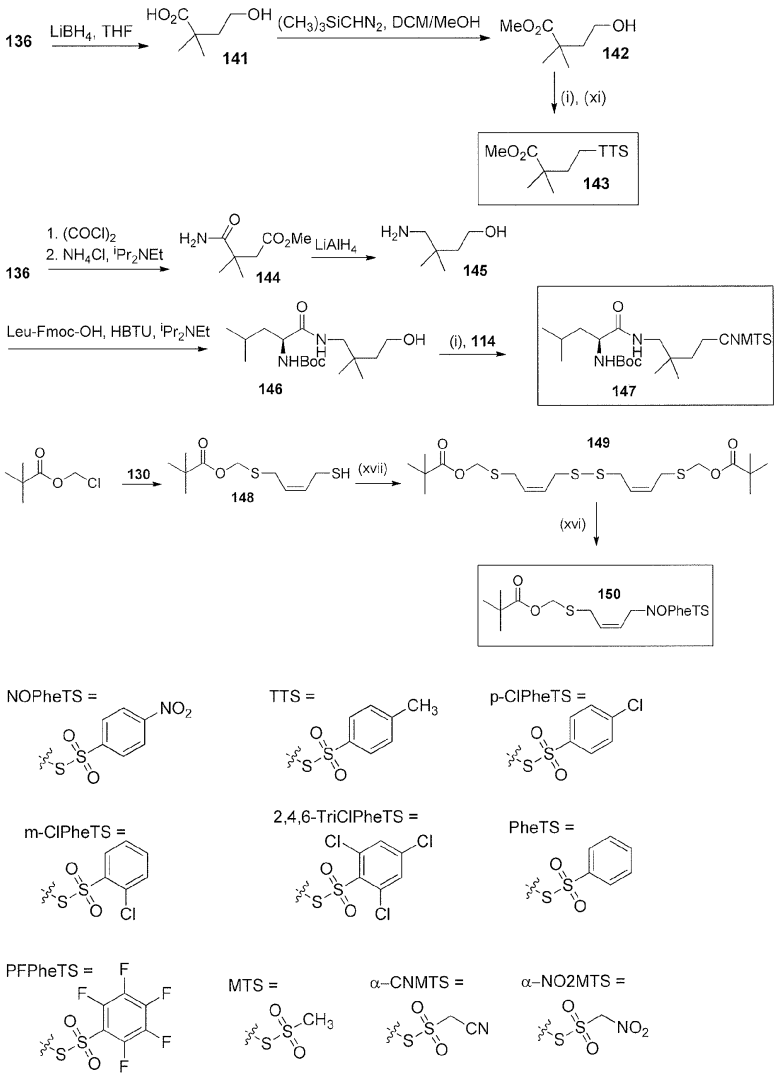

HO
OH
NHAc
97
Pac2O
PacO
OPac
98
TMSOTf
99
54, TMSOTf
NOPheTS
100
101
102
103
104


105
a ; R1 = OPac, R2 = H
b ; R1 = H, R2 = OPac
TiCl4
106
a ; R1 = OPac, R2 = H
b ; R1 = H, R2 = OPac
H2O
107
a ; R1 = OPac, R2 = H
b ; R1 = H, R2 = OPac
108
a ; R1 = OPac, R2 = H
b ; R1 = H, R2 = OPac
112
109
a ; R1 = OPac, R2 = H
b ; R1 = H, R2 = OPac
110
a ; R1 = OPac, R2 = H
b ; R1 = H, R2 = OPac
111
a ; R1 = OPac, R2 = H
b ; R1 = H, R2 = OPac
113
Na2S.9H2O
114
115
51
(COCl)2, HS
116
(xvii)
117
(xvi)
118
119
(xi)
120
121
PF6-K+
122
KBr

[2016]


123
HBTU, iPr2NEt
124
(xvi)
125
NOPheTS
126
CF3CO2H,
127
128
129
131
CH2O, K2CO3
132
130
, TFA
133
134
135
MeOH, H2SO4
136
(COCl)2
137
138
139
140
TTS

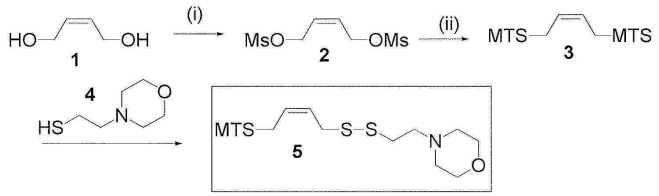
[2017]



[2018]

[2019] (i) MsCl, NEt_3; (ii) NaMTS; (iii) PivCl, NEt_3; (iv) NaMTS, NaI; (v) 화합물 4; (vi) TMSCl, NEt_3; (vii) 화합물 35, DEAD, PPh_3; (viii) TBAF; (ix) TsCl, 피리딘; (x) Ac_2O, 피리딘; (xi) KTTS; (xii) $(COCl)_2$; (xiii) Fmoc-OSu, Py; (xiv) NaOH (aq); (xv) Na-*p*-ClPheTS; 나트륨 4-니트로벤젠술피네이트, Br_2; (xvii) H_2O_2, NaI

[2020] **화합물 5 의 합성**



[2021]

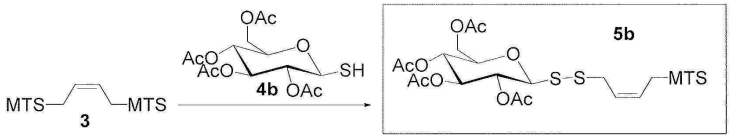
[2022] **화합물 2:** 디클로로메탄 (DCM, 50 mL) 중의 (Z)-부트-2-엔-1,4-디올 (0.93 ml, 11.3 mmol) 및 트리에틸아민 (3.3 ml, 24 mmol) 의 용액을, DCM (50 mL) 중의 메탄술포닐 클로라이드 (1.9 ml, 24 mmol) 의 교반하는 빙냉 용액에 적가 방식으로 첨가하였다. 0.5h 동안 r.t. 에서 교반 후, 혼합물을 얼음 위에 붓고 추출하였다. 유기 층을 수집하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하였다. 용매의 제거 후, 2.66 g 화합물 2 를 수득하고 (96%), 이것을 NMR 에 의해 반응 다음 단계에서 직접 사용하기 위해 충분히 순수한 것으로 판단하였다. ^1H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 5.94 (ddd, J = 5.4, 4.1, 1.3 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 4.1, 1.3 Hz, 4H), 3.04 (s, 6H); ^{13}C NMR 128.34, 64.38, 38.27; MS (ESI +ve): 계산치 $(M+NH_4)^+$: 262.04, 측정치: 262.05; R_f = 0.3 (1:1

EtOAc/헥산).

[2023] **화합물 3:** MeOH (20 ml) 중의 나트륨 메탄술포노티오에이트 (1.51 g, 11.3 mmol) 의 용액을 순 (Z)-부트-2-엔-1,4-디일 디메탄술포네이트 (1.25 g, 5.12 mmol) 로 실온에서 처리하였다. 5 분 후, 침전이 발생하는 것을 관찰하였다. 36 h 후, 혼합물을 물과 DCM 사이로 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하였다. 용매의 제거로 무색 오일을 산출하였다. 컬럼 크로마토그래피 (ISCO) 를 순수한 화합물 3 (0.89 g, 63%) 을 무색 오일로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 5.84 (ddd, J = 6.6, 5.1, 1.5 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 5.1, 1.5 HZ, 4H), 3.33 (s, 6H); ^{13}C NMR 128.1, 51.47, 33.13; MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 294.00, 측정치: 294.04; Rf = 0.4 (1:1 EtOAc/헥산).

[2024] **화합물 4:** 아르곤 분위기 하에서, 모르폴린 (10 g, 115 mmol) 을 둥근 바닥 플라스크 내의 에틸렌 술파이드 (15 g, 250 mmol) 에 첨가하였다. 반응을 7 시간 동안 교반하고, 실리카 겔 컬럼 상에 직접 로딩하였다. 컬럼을 DCM 로 먼저 세정하고, 그 다음 2% MeOH/DCM 을 사용하여 화합물 4 (15.3 g, 91%) 를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (399MHz, $CDCl_3$) δ 3.67-3.59 (m, 4H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 4H); MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+ = 148.07, 측정치: 148.1.

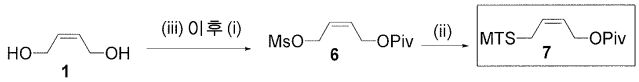
[2025] **화합물 5:** 2-모르폴리노에탄티올 (0.21 g, 1.44 mmol) 의 DCM 용액 (1 mL) 을 주사기를 통해 DCM (10 mL) 중의 화합물 3 (0.40 g, 1.44 mmol) 의 교반 용액에 실온에서 적가하였다. 첨가 직후, 반응을 TLC 에 의해 확인하였고, 생성물 및 일부 이량체의 빠른 형성을 보였다. 0.5 h 후, 혼합물을 물의 첨가에 의해 분배하였다. 추출 시, 유기 층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하였다. 진공에서 용매의 제거 후, 컬럼 크로마토그래피로 화합물 5 (0.29 g, 58%) 를 무색 오일로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 (m, 2H), 3.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.46 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.84 (dd, J = 7.8, 6.7 Hz, 2H), 2.66 (dd, J = 7.8, 6.7, 2H), 2.48 (t, J = 4.6 Hz, 4H); ^{13}C NMR 130.35, 126.27, 66.97, 58.20, 53.67, 51.52, 36.22, 35.16, 33.67; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 344.05, 측정치: 344.06; Rf = 0.3 (EtOAc).



[2026]

[2027] **화합물 5b:** 화합물 4b (395 mg, 1.085 mmol) 의 DCM 용액 (1 mL) 을 주사기를 통해 화합물 3 (300 mg, 1.085 mmol) 의 교반 DCM (15 mL) 용액에 r.t. 에서 적가하였다. 1h 후, 산출된 용액을 물의 첨가에 의해 분배하였다. 추출 시, 유기 층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하였다. 진공에서 용매의 제거 후, 컬럼 크로마토그래피로 화합물 5b 를 무색 오일 (0.35 g, 58%) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 5.83 - 5.70 (m, 2H), 5.35 - 5.21 (dt, J = 26.0, 9.3 Hz, 2H), 5.16 - 5.07 (m, 1H), 4.59 - 4.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.99 - 3.88 (dd, J = 6.7, 1.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.72 (ddd, J = 10.1, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.68, 170.30, 169.51, 169.30, 129.43, 127.14, 87.73, 76.49, 73.89, 69.16, 67.99, 61.99, 51.64, 35.89, 33.58, 20.95, 20.80, 20.74, 20.71; MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 578.07, 측정치: 577.96; Rf = 0.5 (1:1 EtOAc/헥산).

[2028] **화합물 7 의 합성**



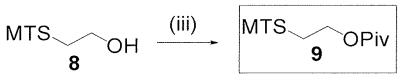
[2029]

[2030] 화합물 6: DCM (50 ml) 중의 (Z)-부트-2-엔-1,4-디올 (0.93 ml, 11.3 mmol) 및 트리에틸아민 (1.6 mL, 11.5 mmol) 의 빙냉 용액을 주사기를 통해 피발로일 클로라이드 (1.4 ml, 11.4 mmol) 와 함께 2 분에 걸쳐 적가 처리

하였다. 1 h 후, TLC 로 양호한 반응 결과를 나타냈다. 산출된 용액을 물의 첨가에 의해 분배하였다. 추출 시, 유기 층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공에서 농축하였다. 상기 미정제 화합물은 TLC (Rf = 0.6, 1:1 EtOAc/헥산) 에 의해 출발 디올을 함유하지 않는 것으로 밝혀졌고, 메실레이트를 제조하기 위한 미정제 물질로 사용되었다. 미정제 물질을 트리에틸아민 (1.7 mL, 12 mmol) 을 함유하는 DCM (50 ml) 내로 취하고, 얼음 배스 상에서 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (0.98 ml, 12.66 mmol) 를 주사기를 통해 2 분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 직후 TLC 는 출발 재료의 완전한 소모를 나타내었다. 산출된 용액을 물의 첨가에 의해 분배하였다. 추출 시, 유기 층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피로 순수한 화합물 6, 1.48 g, 52% 를 무색 오일로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 5.89 - 5.75 (m, 2H), 4.89 - 4.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.68 - 4.63 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.19 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.28, 130.61, 126.11, 65.08, 59.65, 38.84, 38.21, 27.25; MS (ESI +ve): 계산치 $(M+NH_4)^+$: 268.12, 측정치: 268.20; Rf = 0.3 (20% EtOAc/헥산).

[2031] **화합물 7:** 나트륨 메탄술포노티오에이트 (0.63 g, 4.70 mmol) 및 (Z)-4-(메틸술포닐옥시)부트-2-에닐 피발레이트 (1.00 g, 4.00 mmol) 의 MeOH (10 ml) 용액을 r.t. 에서 18 h 동안 백색 침전물의 형성과 함께 (10 분 후) 교반하였다. 산출된 용액을 물 및 DCM 의 첨가에 의해 분배하였다. DCM 내로 추출 시, 유기 층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피로 화합물 7, 0.83 g, 78% 를 무색 오일로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 - 5.73 (m, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.19 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.35, 129.37, 127.32, 59.50, 51.44, 38.84, 33.61, 27.28; MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 284.10, 측정치: 284.19; Rf = 0.4 (20% EtOAc/헥산).

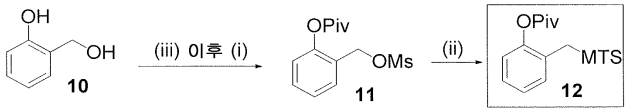
[2032] **화합물 9 의 합성**

[2033] 

[2034] **화합물 9:** 피발로일 클로라이드 (0.60 g, 5.0 mmol) 를 DCM (20 ml) 중의 S-2-히드록시에틸 메탄술포노티오에이트 (0.65 g, 4.16 mmol) 의 교반 용액에 적가 방식으로 첨가하였다. r.t 에서 2 h 후, 산출된 혼합물을 백색 침전과 함께 물로 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 오일로 농축하였다.

컬럼 크로마토그래피로 화합물 9 를 무색 오일 (0.45 g, 45%) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 4.39 - 4.34 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.44 - 3.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.20 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 62.10, 51.11, 38.96, 35.19, 27.24; MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 158.08, 측정치: 158.04; Rf = 0.3 (20% EtOAc/헥산).

[2035] **화합물 12 의 합성**

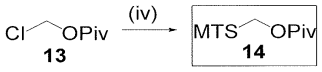
[2036] 

[2037] **화합물 11:** 피발로일 클로라이드 (4.96 ml, 40.3 mmol) 를 주사기를 통해 2-(히드록시메틸)페놀 (5 g, 40.3 mmol) 및 트리에틸아민 (5.61 ml, 40.3 mmol) 의 빙냉 DCM 용액 (50 mL) 에 적가하였다. 미정제 피발레이트 에스테르의 빙냉 용액을 트리에틸아민 (6.74 ml, 48.4 mmol) 및 50 mL DCM 으로 처리하였다. 메탄술포닐 클로라이드 (3.43 ml, 44.3 mmol) 를 이후 천천히 (5 분) 주사기를 통해 천천히 첨가하고, 산출된 혼합물을 r.t. 로 가온시켰다. 혼합물을 얼음에 붓고, 유기층을 분리한 다음, 포화 $NaHCO_3$ (aq) 로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 농축하여, 10.5 g 미정제 담황색 오일을 산출하였다. 컬럼 크로마토그래피 (ISCO) 로 순수한 11 5.45 g, 47% 를 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 - 7.46 (dd, 7.7, 1.8 Hz,

1H), 7.46 - 7.40 (dt, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (t, 7.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (d, 7.7 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.05, 150.06, 131.18, 131.07, 126.35, 125.94, 123.21, 66.88, 39.48, 38.82, 27.30, 27.26. MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 304.12, 측정치: 303.99; Rf = 0.4 (20% EtOAc/헥산).

[2038] **화합물 12:** 나트륨 메탄술포노티오에이트 (0.825 g, 6.15 mmol) 의 MeOH (20 mL) 용액을 2-((메틸술포닐옥시)메틸)페닐 피발레이트 (1.76 g, 6.15 mmol) 로 r.t. 에서 처리하고, 18 h 동안 교반하며 방치시켰다. 혼합물을 물과 DCM 사이로 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 농축하여, 무색 오일을 산출하였다. 컬럼 크로마토그래피로 순수한 화합물 12 를 옅은 무색 오일, 0.754 g, 41% 를 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.44 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.69, 149.59, 131.17, 129.85, 127.41, 126.18, 123.40, 51.43, 39.47, 36.01, 27.30; MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 320.10, 측정치: 320.09; Rf = 0.4 (20% EtOAc/헥산).

[2039] **화합물 14 의 합성**

[2040] 

[2041] **화합물 14:** 클로로메틸 피발레이트 (0.478 ml, 3.32 mmol) 를 아세톤 (7 ml) 중의 나트륨 요오다이드 (0.050 g, 0.33 mmol) 및 나트륨 메탄술포노티오에이트 (0.445 g, 3.32 mmol) 의 교반 혼합물에 r.t. 에서 첨가하였다. 24 h 후, TLC 는 생성물로의 양호한 전환을 보였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 물과 DCM 사이로 분배하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 농축하여, 무색 오일을 산출하였다.

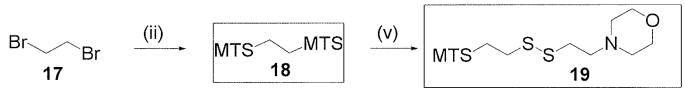
컬럼 크로마토그래피로 순수한 14 를 약간의 분홍색 고체로서 산출하였다, 0.41 g, 55%. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 5.67 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.24 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.35, 67.84, 52.20, 38.93, 27.05; Rf = 0.5 (20% EtOAc/헥산).

[2042] **화합물 16 의 합성**

[2043]

[2044] **화합물 16:** US 3,484,473 에서 이전에 기재된 바와 같이 15 및 NaMTS 로부터 제조되었다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 4.86 (s, 2H), 3.45 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 52.15, 41.50.

[2045] **화합물 18 및 19 의 합성**

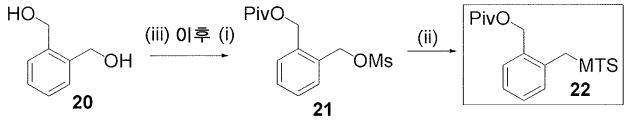
[2046] 

[2047] **화합물 18:** 이전에 기재된 바와 같이 17 및 NaMTS 로부터 제조되었다: Chem. Pharm. Bull. Vol. 12(11) p. 1271, 1964. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 3.55 (s, 4H), 3.40 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 50.67, 35.96.

[2048] **화합물 19:** 2-모르폴리노에탄티올 (0.17 g, 1.2 mmol) 의 DCM 용액 (1 mL) 을 주사기를 통해 DCM (10 mL) 중의 화합물 18 (300 mg, 1.2 mmol) 의 교반 용액에 r.t. 에서 적가하였다. 첨가 직후, TLC 는 생성물 및 일부 이량체의 빠른 형성을 보였다. 0.5 h 후, 혼합물을 $NaHCO_3$ 용액의 첨가에 의해 분배하였다. 추출 시, 유기 층을 분리하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피로 순수

한 19 (0.20 g, 53%) 를 무색 오일로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 - 3.67 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.35(s, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.69 - 2.63 (m, 2H), 2.52 - 2.43 (t, J = 4.6 Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 66.96, 57.91, 53.58, 50.79, 37.66, 36.10, 35.52; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 318.03, 측정치: 318.04; Rf = 0.3 (EtOAc).

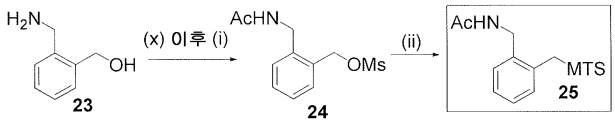
[2049] **화합물 22 의 합성**

[2050] 

[2051] **화합물 21:** 화합물 20 을 화합물 11 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 21 로 전환시켰다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 - 7.36 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.20, 135.65, 131.92, 130.48, 129.98, 129.78, 128.88, 69.05, 63.39, 38.94, 38.36, 27.27; MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 318.24, 측정치: 318.14; Rf = 0.4 (20% EtOAc/헥산).

[2052] **화합물 22:** 화합물 21 을 화합물 12 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 22 로 전환시켰다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.32, (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.21 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.24, 135.10, 133.15, 130.93, 130.32, 129.05, 129.00, 63.61, 51.07, 38.97, 38.03, 27.30; MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 334.11, 측정치: 334.13; Rf = 0.4 (20% EtOAc/헥산).

[2053] **화합물 25 의 합성**

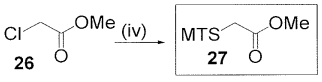
[2054] 

[2055] **화합물 23:** 화합물 23 을 문헌 방법에 따라 제조한다 (Journal of Medicinal Chemistry, 50(23), 5568-5570, 2007).

[2056] **화합물 24:** 화합물 23 (1 mmol) 의 빙냉 피리딘 용액 (10 mL) 을 이어서, 아세틸 클로라이드 (1 mmol) 와 함께, 그 다음, 5 분 후 MsCl (1.1 mmol) 적가 방식으로, 처리한다. 용액을 실온으로 가온시킨 다음, 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 에 용해하고, 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 순수한 화합물 24 를 산출하였다.

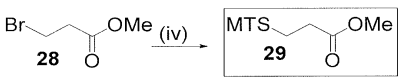
[2057] **화합물 25:** 화합물 24 를 화합물 12 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 25 로 전환시켰다.

[2058] **화합물 27 의 합성**

[2059] 

[2060] **화합물 27:** 화합물 26 을 화합물 14 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 27 로 전환시켰다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.84, 53.35, 51.53, 37.83; MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 202.02, 측정치: 201.96; Rf = 0.2 (20% EtOAc/헥산).

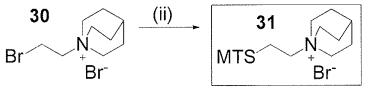
[2061] **화합물 29 의 합성**

[2062] 

[2063] **화합물 29:** 화합물 28 을 화합물 14 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 29 로 전환시켰다. ^{1}H

NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.53, 52.29, 50.66, 34.51, 31.20; MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 216.10, 측정치: 216.04; Rf = 0.2 (20% EtOAc/헥산).

[2064] **화합물 31 의 합성**

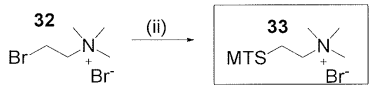


[2065]

[2066] **화합물 30:** 화합물 30 을 문헌 방법에 따라 제조한다 (Tetrahedron, 42(2), 601-607; 1986).

[2067] **화합물 31:** 화합물 31 을 특허 절차에 따라 화합물 30 으로부터 제조한다 (US 20090181444).

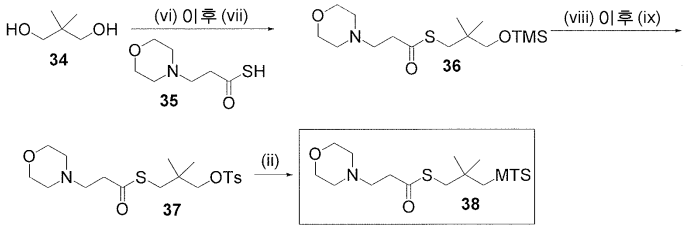
[2068] **화합물 33 의 합성**



[2069]

[2070] **화합물 33:** 화합물 33 을 특허 절차에 따라 화합물 32 로부터 제조한다 (US 20090181444).

[2071] **화합물 38 의 합성**



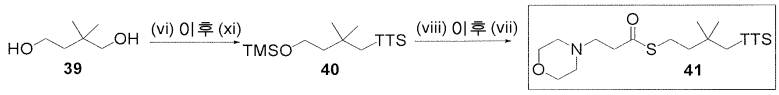
[2072]

[2073] **화합물 36:** 화합물 34 (1 mmol) 의 빙냉 DCM (20 mL) 용액을 NEt_3 (1 mmol), 이후 TMS-Cl (1.1 mmol) 의 적가로 처리하였다. 1 h 후, 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 미정제 TMS 보호된 물질을 THF (10 mL) 에 재-용해시키고, 여기에 PPh_3 (1.2 mmol), 화합물 35 (1.2 mmol), 이후 DEAD (1.2 mmol, 적가) 를 연속으로 첨가한다. 실온에서 18 h 동안 교반 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM 에 재-용해시키고, 이의 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 순수한 화합물 36 을 산출하였다.

[2074] **화합물 37:** 화합물 36 (0.5 mmol) 의 THF (10 mL) 용액을 TLC 에 의한 모니터링 없이, TBAF (THF 중의 1M 용액의 1 mmol) 로 처리하였다. TMS 분할 완료시, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM 에 재-용해시키고, 이의 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 환원시켰다. 미정제 알코올을 피리딘 (5 mL) 에 재-용해시키고, TsCl (0.55 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 18 h 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM 에 재-용해시키고, 이의 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 환원시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 순수한 화합물 37 을 산출하였다.

[2075] **화합물 38:** 화합물 37 을 화합물 12 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 38 로 전환시켰다.

[2076] **화합물 41 의 합성**



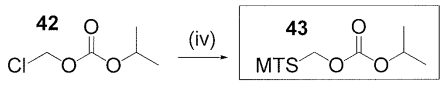
[2077]

[2078] **화합물 40:** 화합물 39 (1 mmol) 의 빙냉 DCM (20 mL) 용액을 NEt_3 (1 mmol), 이후 TMS-Cl (1.1 mmol) 의 적가로 처리하였다. 1 h 후, 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 미정제 TMS 보호된 물질을 THF (10 mL) 에 재-용해시키고, 여기에 PPh_3 (1.2 mmol), 칼륨 p-톨루엔티오술포네

이트 (KTTS, 1.2 mmol), 무수 $ZnCl_2$ (1 mmol), 이후 DEAD (1.2 mmol, 적가) 를 연속으로 첨가한다. r.t. 에서 18 h 동안 교반 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM 에 재-용해시키고, 이의 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 순수한 화합물 40 을 산출하였다.

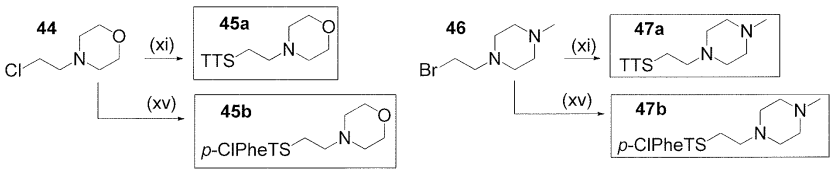
[2079] **화합물 41:** 화합물 40 (0.5 mmol) 의 THF (10 mL) 용액을 TLC 에 의한 모니터링 없이, TBAF (THF 중의 1M 용액의 1 mmol) 로 처리하였다. TMS 분할 완료시, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM 에 재-용해시키고, 이의 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 환원시켰다. 미정제 알코올을 THF (10 mL) 에 재-용해시키고, 여기에 PPh_3 (1.2 mmol), 화합물 35 (1.2 mmol), 이후 DEAD (1.2 mmol, 적가) 를 연속으로 첨가한다. r.t. 에서 18 h 동안 교반 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 DCM 에 재-용해시키고, 이의 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 순수한 화합물 41 을 산출하였다.

[2080] **화합물 43 의 합성**

[2081] 

[2082] **화합물 43:** 화합물 42 를 화합물 14 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 43 으로 전환시켰다.

[2083] **화합물 45a, 45b, 47a 및 47b 의 합성**

[2084] 

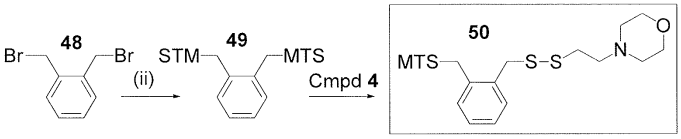
[2085] 화합물 45a: 4-(2-클로로에틸)모르폴린 히드로클로라이드 (화합물 44) (50 g, 269 mmol), 나트륨 요오다이드 (4.03 g, 26.9 mmol) 및 칼륨 4-메틸벤젠술포노티오에이트 (73.0 g, 322 mmol) 의 혼합물을 MeOH (200 ml) 에서 교반하고, 60℃ 에서 72 h 에 걸쳐 가열하였다. 담황색 혼합물을 냉각시키고, 200 mL 물로 희석하고, 0.5 h 동안 교반한 다음, 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (100 mL), IPA (200 mL), EtOAc (200 mL) 및 에테르 (200 mL) 로 세척하였다. 건조된 질량 = 68 g. 상기 미정질 분말을 90℃ 물 (200 mL) 로부터 재결정화하고, 결정질 질량을 r.t. 에서 밤새 (64 g, 71%) 정치 후 여과에 의해 수집하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.16 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 (t, J = 4.4 Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.82, 141.99, 129.95, 127.14, 66.85, 56.54, 53.18, 33.44, 21.78; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 302.08, 측정치: 302.22.

[2086] **화합물 45b:** 칼륨 4-메틸벤젠술포노티오에이트의 칼륨 4-클로로벤젠술포노티오에이트 화합물 45b 로의 대체를 화합물 45a 에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 합성하였다. (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 324.03, 322.04, 측정치: 324.22, 322.20 (^{37}Cl, ^{35}Cl 동위원소 패턴).

[2087] **화합물 47a:** 4-(2-클로로에틸)모르폴린 히드로클로라이드의 4-(2-브로모에틸)-N-메틸피페라진 히드로브로마이드 (화합물 46), 화합물 47a 로의 대체를 화합물 45a 에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 합성하였다. MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 315.12, 측정치: 315.07.

[2088] **화합물 47b:** 4-(2-클로로에틸)모르폴린 히드로클로라이드의 4-(2-브로모에틸)-N-메틸피페라진 히드로브로마이드로의 대체 및 칼륨 4-메틸벤젠술포노티오에이트의 칼륨 4-클로로벤젠술포노티오에이트 화합물 47b 로의 대체를 화합물 45a 에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 합성하였다.

[2089] **화합물 50 의 합성**

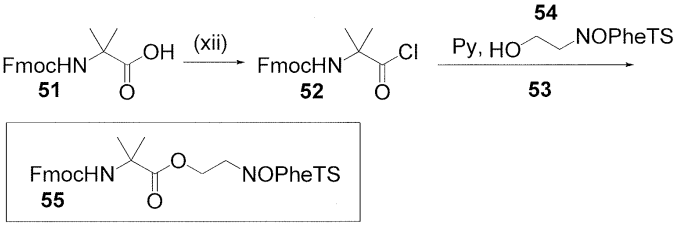


[2090]

[2091] **화합물 49:** 화합물 48, (500 mg, 1.894 mmol) 및 나트륨 메탄술포노티오에이트 (534 mg, 3.98 mmol) 의 혼합물을 아세톤 (10 ml) 에 용해하고, r.t. 에서 4 h 동안 교반하였다. TLC 는 완전한 반응을 나타냈다. 용매를 제거한 다음, 혼합물을 물 및 DCM 의 첨가에 의해 분배하였다. 추출 시, 유기층을 분리한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피로 순수한 생성물을 무색 고체 (0.60 g, 97%) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (dd, J = 5.5, 3.5 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 5.5, 3.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 4H), 3.13 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 133.41, 131.75, 129.51, 51.02, 37.09; MS (ESI +ve): 계산치 (M+NH4)+: 344.01, 측정치: 344.01; Rf = 0.5 (1:1 EtOAc/헥산).

[2092] **화합물 50:** A DCM 용액 (2 mL) 화합물 4, (180 mg, 1.225 mmol) 를 주사기를 통해 DCM (20 mL) 중의 화합물 49 (400 mg, 1.225 mmol) 의 교반 용액에 r.t. 에서 적가하였다. 0.5 h 후, 혼합물을 $NaHCO_3$ 의 첨가에 의해 분배하였다. 추출 시, 유기층을 분리한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피로 생성물 (170 mg, 35%) 을 무색 오일로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.58 - 2.50 (m, 4H), 2.38 (t, J = 4.6 Hz, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.09, 133.20, 131.87, 131.21, 128.86, 128.54, 66.95, 57.95, 53.52, 51.04, 40.81, 38.18, 35.82; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H): 394.06, 측정치: 394.23; Rf = 0.5 (EtOAc).

[2093] **화합물 55 의 합성**



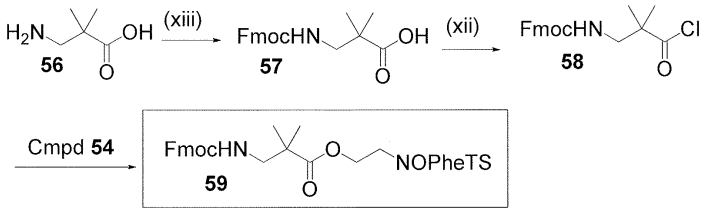
[2094]

[2095] **화합물 54:** DCM (50 mL) 중의 브롬 (0.246 ml, 4.78 mmol) 을 0.5 h 에 걸쳐 DCM (50 mL) 중의 나트륨 4-니트로벤젠술피네이트 (2 g, 9.56 mmol) 및 2-히드록시에틸 디술파이드 (0.585 ml, 4.78 mmol) 의 교반 용액에 r.t. 에서 적가 방식으로 첨가하였다. r.t. 에서 2 h 후, 혼합물을 여과하여 염을 제거하였다. 용매를 제거한 다음, 컬럼 크로마토그래피에 의한 컬럼 정제로 생성물 (2.1 g, 83%) 을 무색 오일로서 산출하였다. Rf = 0.4 (1:1 EA/헥산.^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.94 (s, br, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.73, 128.40, 124.82, 60.94, 39.28.

[2096] **화합물 55:** DCM (50 mL) 중의 화합물 51 (1 g, 3.07 mmol) 을 옥살릴 디클로라이드 (0.527 ml, 6.15 mmol) 와 함께 적가 처리하고, r.t. 에서 교반하였다. 반응 동안, 무색 균질 용액을 형성하였다. r.t. 에서 1h 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 백색 잔류물 (미정제 산 클로라이드, 화합물 52) 을 DCM (20 mL) 에 재-용해하고, 피리딘 (20 mL) 중의 화합물 54 (0.48 g, 3.1 mmol) 의 교반 용액에 첨가하였다. 18 h 후, 반응이 완료된 것으로 판단하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 톨루엔에 재-용해시키고, 물로 분배하였다. 톨루엔 추출물을 수집하고, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피로 순수한 화합물 55 (0.86 g, 60%) 를 무색 고체로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.7 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J =

7.5 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (dt, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 5.22 (s, br, 1H), 4.34 (s, br, 4H), 4.19 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (s, br, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.91, 155.10, 150.60, 149.53, 143.85, 141.42, 128.27, 128.20, 127.91, 127.22, 127.18, 125.12, 124.84, 120.17, 66.81, 62.60, 56.40, 47.25, 34.76, 25.37; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 571.11, 측정치: 571.00; Rf = 0.5 (EtOAc).

[2097] **화합물 59 의 합성**

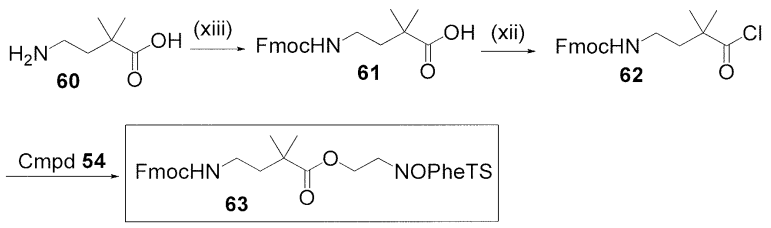


[2098]

[2099] **화합물 57:** 화합물 57 을 r.t. 에서 18 h 동안 피리딘 중의 1.5 eq Fmoc-OSu 와의 반응에 의해 화합물 56 (1 mmol) 로부터 제조하였다. 수성 워크업, 이후 컬럼 크로마토그래피로 순수한 화합물 57 을 산출하였다.

[2100] **화합물 59:** 화합물 59 를 화합물 55 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 57 로 전환시켰다.

[2101] **화합물 63 의 합성**

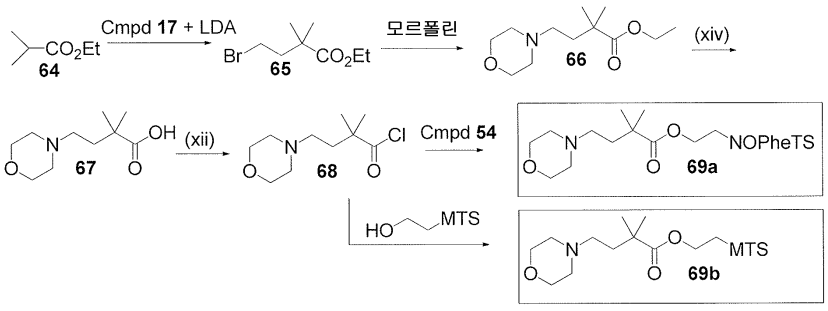


[2102]

[2103] **화합물 61:** 화합물 61 을 화합물 57 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 60 으로 전환시켰다.

[2104] **화합물 63:** 화합물 63 을 화합물 55 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 61 로 전환시켰다.

[2105] **화합물 69 의 합성**



[2106]

[2107] **화합물 65:** 에틸 이소부티레이트 (11.6 g, 100 mmol) 를 0.5 h 에 걸쳐 THF 중의 LDA 의 냉각된 (-78℃) 용액 (53 mL, 2M) 에 첨가하였다. 오렌지색 혼합물을 이후 0℃ 로 잠깐 가온시킨 다음, -78℃ 로 재-냉각시켰다. 1,2-디브로모에탄 (20 g, 106 mmol) 을 이후 0.5 h 에 걸쳐 용액에 첨가하고, 이것을 점차적으로 r.t. 로 가온시키고 밤새 교반하였다. 산출된 용액을 물 및 EA 의 첨가에 의해 분배하였다. EA 내로의 추출 및 염수로의 세척 시, 유기층을 분리한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피로 순수한 생성물을 무색 오일 (6.0 g, 25%) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.78, 60.83, 43.83, 42.89, 28.45, 25.20, 14.32; Rf = 0.5 (5% EtOAc/헥산).

[2108] 화합물 66: THF (20 ml) 중의 화합물 65 (3.4 g, 15.24 mmol) 및 모르폴린 (13.28 g, 152 mmol) 의 혼합물을

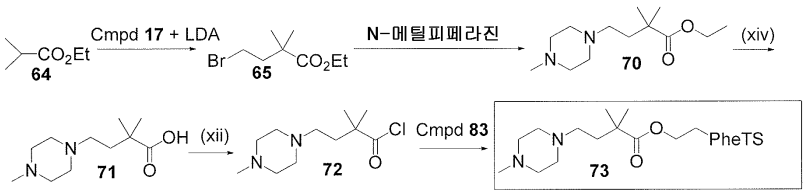
50℃ 에서 유리 압력병 내에서 72 h 에 걸쳐 가열하였다. 백색 침전물이 형성되는 것이 관찰되었다. 혼합물을 물과 EA 사이로 분리하였다. EA 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피로 생성물을 무색 액체 (3.5 g, 100%) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.41 (t, br, J = 4.0 Hz, 4H), 2.30 - 2.26 (m, 2H), 1.74 - 1.70 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.17 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.69, 67.11, 55.15, 54.02, 41.10, 37.04, 25.49, 14.35; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 230.18, 측정치: 230.33; Rf = 0.5 (5% EtOAc/헥산).

[2109] **화합물 67:** 화합물 66 (120 mg, 0.523 mmol) 및 수산화나트륨 (120 mg, 3.00 mmol) 을 함께 1:1 EtOH/H_2O (10 mL) 로 교반하였다. 36 h 후, 용액의 pH 를 c. HCl 의 첨가에 의해 대략 2 로 조절한 다음, pH 가 대략 10 에 도달할 때까지 NEt_3 을 첨가하였다. SiO_2 (2 g) 를 첨가하고, 용매/물을 증발시켰다. 건조 로딩 (MeOH/DCM, DCM 중 2% NEt_3 과 함께) 이 있는 컬럼 크로마토그래피로, 생성물을 부분적인 (대략 1/3 mol eq) $HNEt_3$ 염으로서 산출하였다. 조절된 수율은 103 mg, 84% 였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$ + 3 방울의 DMSO-d_6) δ 3.62 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.51 - 2.46 (br, 4H), 2.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.62 (J = 7.1 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 179.91, 65.91, 54.29, 52.87, 45.44, 41.37, 35.09, 25.93, 8.56; MS (ESI -ve): 계산치 (M-H)-: 200.13, 측정치: 200.16; Rf = 0.5 (2% NEt_3/10% MeOH/DCM).

[2110] **화합물 69a:** DCM (200 mL) 중의 화합물 67 (11 g, 54.9 mmol) 의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (9.42 ml, 110 mmol) 로 처리하고, r.t. 에서 교반하였다. 반응 동안, 무색 균질 용액이 형성되었다. r.t. 에서 1h 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 황색 잔류물을 DCM (200 mL) 및 Py (100 mL) 의 혼합물에 현탁시킨 다음, S-2-히드록시에틸 화합물 54 (15.91 g, 60.4 mmol) (DB-7-5) 를 모두 1 회에 첨가하고, 반응을 HPLC/MS 에 의해 모니터링하였다. 18 h 후, MS 및 TLC 에 의해 반응이 사실상 완료된 것으로 판단하였다. 용매를 제거한 다음, 잔류물을 DCM/비카보네이트에 재용해하였다. 수합된 유기물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 환원시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 12.5 g, 51% 의 화합물 69a 를, 정치 시 결정화되는 황색 오일로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.40 (s, br, 4H), 2.27 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.71 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.14 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.11, 150.71, 149.69, 128.34, 124.92, 66.96, 61.66, 54.95, 53.92, 41.25, 46.81, 35.11, 25.36; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 447.12, 측정치: 446.98.

[2111] **화합물 69b:** DCM (12 mL) 중의 화합물 67 (128 mg, 0.636 mmol) 의 현탁액을 옥살릴 클로라이드 (545 μl, 6.36 mmol) 와 함께 적가 처리하고, r.t. 에서 교반하였다. 반응 동안, 무색 균질 용액이 형성되었고, 이것은 곧 무색 침전물로 발달되었다. HPLC/MS 는 N-프로필 아미드로의 전환에 의해 제시된 바와 같이 산 클로라이드 (화합물 68) 로의 양호한 전환을 나타냈다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 백색 잔류물을 얼음 배스 상에서 냉각시키고, S-2-히드록시에틸 메탄술포노티오에이트 (화합물 54) (99 mg, 0.636 mmol) 의 DCM (12 mL) 용액으로 처리한 후, 교반하면서 휴니그 (Hunig's) 염기 (0.34 g, 2.6 mmol, 4 eq) 의 적가에 의해 처리하였다. 1.5 h 후, 용액을 희석된 $NaHCO_3$ (aq) 으로 세척하였다. 수합된 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피로 생성물을 무색 오일 (84 mg, 39%) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.44 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.47 - 2.43 (br, 4H), 2.32 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.64 - 1.58 (br, 4H), 1.22 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.30, 67.08, 62.27, 55.03, 54.01, 51.07, 41.32, 36.99, 35.14, 25.44; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 340.13, 측정치: 340.27; Rf = 0.2 (EtOAc).

[2112] **화합물 73 의 합성**

[2113] 

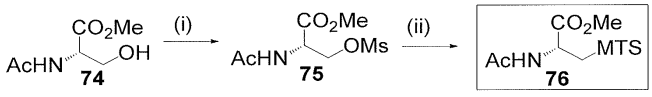
[2114] **화합물 70:** 화합물 70 을 화합물 66 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 N-메틸 피페라진과 화합물 65 와의 반응에 의해 제조하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.3 - 2.6 (br, 8H), 2.28 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.72 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.71, 60.44, 55.27, 54.64, 53.50, 46.18, 41.15, 37.36, 25.47, 14.34; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 243.20, 측정치: 243.31.

[2115] **화합물 71:** 화합물 71 을 화합물 67 에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 화합물 70 의 가수분해에 의해 제조하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 12 - 10 (vbr, 1H), 3.2 - 2.2 (vbr, 8H), 2.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H), ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 181.36, 55.18, 53.51, 52.18, 44.31, 41.57, 37.19, 26.28; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 215.17, 측정치: 215.19.

[2116] **화합물 83:** DCM (50 mL) 중의 브롬 (2.58 ml, 50.0 mmol) 을 0.5 h 에 걸쳐 DCM (50 mL) 중의 나트륨 벤젠술피네이트 (16.4 g, 100 mmol) 및 2-히드록시에틸 디술파이드 (6.11 ml, 49.9 mmol) 의 교반 혼합물에 0.5 h 에 걸쳐 적가 방식으로 첨가하였다. r.t. 에서 2 h 후, TLC 는 양호한 반응 (Rf = 0.4 (1:1 EA/헥산) 을 나타냈고, 혼합물을 여과하여 염을 제거하였다. 용매를 제거한 다음, 컬럼 크로마토그래피로 생성물 (17.4 g, 80%) 을 무색 오일로서 산출하였다.

[2117] **화합물 73:** DCM (20 mL) 중의 화합물 71 (1.342 g, 6.29 mmol) 을 옥살릴 클로라이드 (1.079 ml, 12.58 mmol) 로 처리하고, r.t. 에서 교반하였다. 반응 동안, 담황색 침전물이 형성되는 것이 관찰되었다. r.t 에서 0.5h 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 담황색 잔류물을 DCM (20 mL) 및 Py (20 mL) 의 혼합물에 현탁시킨 다음, 화합물 83 (2.060 g, 9.44 mmol) 을 모두 1 회에 첨가하였다. 18 h 후, TLC 에 의해 반응이 완료된 것으로 판단하였다. 용매를 제거한 다음, 잔류물을 물에 재용해시키고, 에테르로 세척하였다. 수성층을 갈색 고체로 환원시켰다. 끓는 EtOH (10 mL) 로부터의 재결정화로, 자유 염기 (DCM 중의 NEt_3) 인 약간 불순한 HCl 염을 산출하였고 이후, 직접 실리카 겔 상에 로딩하였다. 컬럼 크로마토그래피로 0.95 g, 36% 의 순수한 화합물 73 을 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.8 - 2.3 (vbr, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.74 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 177.13, 144.68, 134.09, 129.59, 127.09, 61.99, 54.86, 54.35, 52.84, 45.95, 45.71, 41.26, 37.05, 34.66, 25.39; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 415.17, 측정치: 415.09.

[2118] **화합물 76 의 합성**

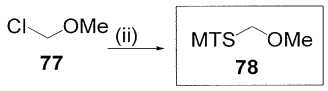
[2119] 

[2120] **화합물 75:** 화합물 74 를 화합물 2 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 75 로 전환시켰다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.49 - 6.41 (br, d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.91 (dt, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 4.59 (ddd, J = 31.4, 10.6, 3.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); 170.27, 169.05, 68.90, 53.33, 52.03, 37.63, 23.16; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 240.06, 측정치: 240.24.

[2121] **화합물 76:** 화합물 75 를 화합물 3 에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 의해 화합물 76 으로 전환시켰다. 1H NMR (500 MHz, CDC13) δ 6.56 - 6.40 (br, d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.93 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4 3.74 (dd, J = 14.6, 4.8 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.07 (s, 3H);

13C NMR (126 MHz, CDCl3) δ 170.44, 170.19, 53.23, 52.02, 50.73, 37.77, 23.12; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 256.03, 측정치: 256.21.

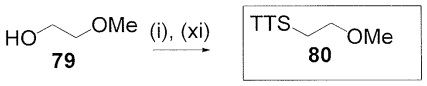
[2122] **화합물 78 의 합성**



[2123]

[2124] 화합물 77, (2.49 ml, 32.8 mmol), 및 나트륨 메탄술포노티오에이트 (4.4 g, 32.8 mmol) 의 혼합물을 아세톤 (80 ml) 에서 6h 에 걸쳐 교반하였다. 회전 증발에 의해 아세톤을 제거하고, 혼합물을 DCM 으로 분말화하였다. 여과 후, DCM 을 증발에 의해 제거하고 (5 g 미정제 수율), 혼합물을 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제에 적용하였다. 순수한 화합물 78 의 수율은 2.8 g, 55%, 무색 오일, Rf = 0.3 (20% EA/헥산) 이었다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.38 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 80.07, 57.40, 22.71.

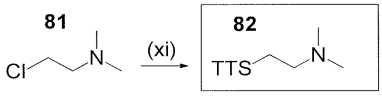
[2125] **화합물 80 의 합성**



[2126]

[2127] DCM (150 mL) 중의 화합물 79 (5 g, 65.7 mmol) 및 트리에틸아민 (11 ml, 79 mmol) 의 빙냉 용액을 메탄술포닐 클로라이드 (5.59 ml, 72.3 mmol) 로 2 분에 걸쳐 처리하였다. 1 h 후 반응은 TLC 에 의해 완료된 것으로 판단되었다. 물을 첨가하고, 유기 추출물을 HCl, 포화 나트륨 비카보네이트, 염수로 세척하고 이어서 희석한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 환원시켰다. 생성물 메실레이트 (9.4 g, 61 mmol, 96%) 를 아세톤 (200 ml) 에 취한 다음, 톨루엔 티오술핀산 (61 mmol) 의 칼륨 염을 첨가하고, 용액을 50℃ 에서 18 h 에 걸쳐 교반하였다. 두꺼운 백색 침전물이 형성되는 것이 관찰되었다. 혼합물을 여과하고, 오일로 환원시킨 다음, DCM/물로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 환원시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 순수한 화합물 80 을 정치시 결정화되는 무색 오일 Rf = 0.3 (20% EA/헥산) 로서 산출하였다.

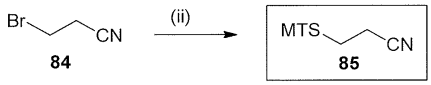
[2128] **화합물 82 의 합성**



[2129]

[2130] 2-클로로-N,N-디메틸에탄아민 히드로클로라이드 (10 g, 69.4 mmol), 나트륨 요오다이드 (1.041 g, 6.94 mmol) 및 칼륨 4-메틸벤젠술포노티오에이트 (18.86 g, 83 mmol) 의 혼합물을 MeOH (50 ml) 에서 교반하고, 60℃ 에서 72 h 에 걸쳐 가열하였다. 수성 워크업 이후 컬럼 크로마토그래피로 순수한 화합물 82 (8.5 g, 47%) 를 무색 오일로서 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.76, 142.03, 129.92, 127.18, 57.51, 45.14, 34.29, 21.77; MS (ESI +ve): 계산치 (M+H)+: 260.07, 측정치: 260.16.

[2131] **화합물 85 의 합성**

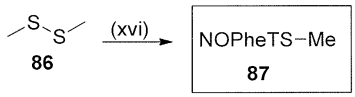


[2132]

[2133] 나트륨 메탄술포네이트 (11.5 g, 86 mmol) 를 건조 50 mL 1 목 플라스크에 넣었다. 30 mL 의 무수 DMF (Aldrich) 를 건조 유리 주사기를 사용하여 첨가하였다. 5 mL 의 3-브로모프로피오니트릴 (화합물 84) (8.2 g, 61.2 mmol) 를 건조 유리 주사기를 사용하여 첨가하였다. 반응 플라스크를 아르곤 하에 폐쇄하고, 밀봉하고, 24 h 동안 50℃ 에서 교반하였다. 반응을 TLC (시스템: 헥산/에틸 아세테이트 - 5:5 - v/v) 를 사용하여 모니터링하였다. 반응 혼합물을 100 mL 의 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 5 회 (5 × 100 mL) 세

척하였다. 유기층을 나트륨 술페이트로 건조시키고, 여과하고, 건조상태로 증발시켰다. 잔류물을 5 mL의 디클로로메탄에 용해하고, 헥산 중의 에틸 아세테이트의 선형 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피(CombiFlash)에 의해 정제하였다. 순수한 화합물 85 (7.2 g, 52%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 399 MHz). δ 3.43 (s, 3H), 3.41 (t, 2H, J = 2.5 Hz), 2.93 (t, 2H, J = 2.5 Hz); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 117.7, 51.2, 31.7, 19.6.

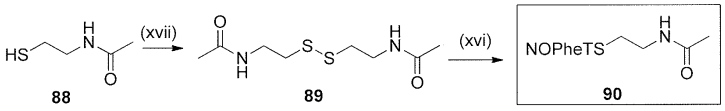
[2134] **화합물 87 의 합성**



[2135]

[2136] **화합물 87:** 화합물 86 (1.11 mL, 12.5 mmol) 및 나트륨 4-니트로벤젠술피네이트 (5.23 g, 25.0 mmol)를 DCM (12.5 mL)에 첨가하여 백색 현탁액을 산출하였다. 디브롬 (0.64 ml, 12.5 mmol)을 교반된 용액에 첨가하였다. 용액을 30 분 동안 r.t. 에서 교반하고, 여과하여 염을 제거한 다음, 여과액을 감압 하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼에 첨가하고, 헥산- EtOAc 로 용리하여 순수한 화합물 87 (4.80 g, 20.6 mmol, 82% 수율)을 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 - 8.40 (m, 2H), 8.15 - 8.10 (m, 2H), 2.58 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.00, 128.54, 124.87, 94.61, 18.55; Rf = 0.60 (1:1 EtOAc/헥산).

[2137] **화합물 90 의 합성**

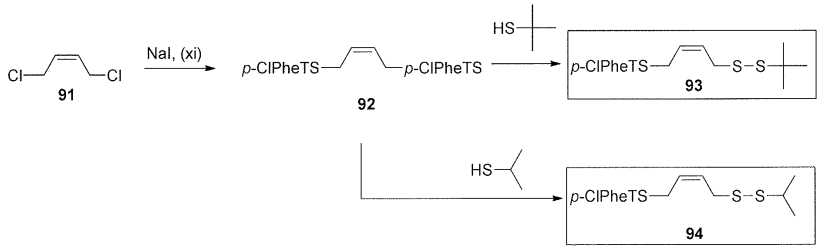


[2138]

[2139] **화합물 89:** 1 L 둥근-바닥 플라스크 내에서 N-(2-메르캅토에틸)아세타미드, 88 (11.92 g, 100 mmol)를 EtOAc (300 mL)에 용해하여 무색 용액을 산출하였다. H_2O (11.3 mL) 중의 나트륨 요오다이드 (0.150 g, 1.000 mmol) 및 30% 과산화수소 (3.40 g, 100 mmol)를 용액에 첨가하고, 이것을 45 분 동안 r.t. 에서 교반하였다. 포화 $Na_2S_2O_3$ 을 용액에 첨가하였다. 수성층을 EtOAc (3 × 300 mL)로 추출하였다. 수합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 회전 증발에 의해 농축하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하고, MeOH/DCM 구배로 용리하여, 순수한 화합물 89 (4.94 g, 20.90 mmol, 41.8 % 수율)를 산출하였고, 이것은 TLC 에 의해 반응 다음 단계에 직접 사용하기 위해 충분히 순수한 것으로 판단되었다. Rf = 0.35 (9:1 DCM/메탄올)

[2140] **화합물 90:** 100 mL 둥근-바닥 플라스크 내에서, 화합물 89 (2.364 g, 10.00 mmol) 및 나트륨 4-니트로벤젠술피네이트 (4.18 g, 20 mmol)를 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해하여 백색 현탁액을 산출하였다. 디브롬 (0.516 ml, 10.00 mmol)을 교반된 용액에 첨가하였다. 용액을 30 분 동안 r.t. 에서 교반하고, 여과하여 염을 제거한 다음, 여과액을 감압 하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼에 첨가하고, 헥산- EtOAc 로 용리하여, 순수한 화합물 90 (2.37 g, 7.79 mmol, 39 % 수율)을 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 - 8.40 (m, 2H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (dt, 2H), 3.21 - 3.16 (t, 2H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 130.35, 126.27, 66.97, 58.20, 53.67, 51.52, 36.22, 35.16, 33.67; Rf = 0.40 (EtOAc).

[2141] **화합물 93 및 94 의 합성**



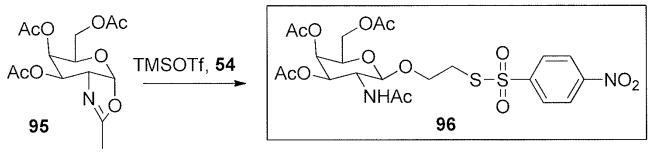
[2142]

[2143] **화합물 92:** 250 mL 둥근-바닥 플라스크 내에서, 나트륨 4-클로로벤젠술포노티오에이트 (14.5 g, 63.0 mmol) 를 MeOH 에 용해하였다. 시스-1,4-디클로로-2-부텐, 91 (3.16 g, 30.0 mmol) 및 나트륨 요오다이드 (450 mg, 3.0 mmol) 을 교반된 용액에 첨가하였다. 용액을 3 h 동안 r.t. 에서 교반한 다음, 50 ℃ 로 가열하였다. 18 h 동안 50 ℃ 에서 교반 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 산출된 미정제 물질을 DCM (300 mL) 으로 희석하고, 물 (1 × 100 mL) 로 세척하였다. 수성층을 DCM (1 × 100 mL) 으로 추출하였다. 수합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하고, EtOAc/헥산 구배로 용리하여, 화합물 92 (5.99 g, 12.8 mmol, 43 % 수율) 를 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87-7.84 (m, 4H), 7.56-7.51 (m, 4H), 5.56-5.50 (m, 2H), 3.72-3.68 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)130.35, 126.27, 66.97, 58.20, 53.67, 51.52, 36.22, 35.16, 33.67; Rf = 0.35 (1:3 EtOAc/헥산).

[2144] **화합물 93:** 100 mL 둥근-바닥 플라스크 내에서, 화합물 92 (3.09 g, 6.58 mmol) 를 THF 에 0 ℃ 에서 용해하였다. 트리에틸아민 (459 μL, 3.29 mmol) 및 2-메틸-2-프로판티올 (742 μL, 6.58 mmol) 을 교반된 용액에 0 ℃ 에서 첨가하였다. 용액을 20 분 동안 0 ℃ 에서 교반한 다음, 트리에틸아민 (230 μL, 1.65 mmol) 을 교반된 용액에 0 ℃ 에서 첨가하였다. 40 분 동안 0 ℃ 에서 교반 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 산출물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하고, EtOAc/헥산 구배로 용리하여, 화합물 93 (1.77 g, 4.62 mmol, 70 % 수율) 을 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 5.73 - 5.65 (m, 1H), 5.55 - 5.48 (m, 1H), 3.78 - 3.75 (d, 2H), 3.36 - 3.32 (d, 2H), 1.32 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.54, 140.60, 130.90, 129.83, 128.66, 124.56, 48.29, 37.05, 33.35, 30.16; Rf = 0.60 (1:3 EtOAc/헥산).

[2145] **화합물 94:** 화합물 93 에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 2-프로판티올을 2-메틸-2-프로판티올에 대해 치환하여, 순수한 화합물 94 를 수득하였다 (1.13 g, 3.06 mmol, 72 % 수율). ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 5.72 - 5.64 (m, 1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (d, 2H), 3.33 - 3.26 (d, 2H), 3.61 - 2.92 (m, 1H), 1.27 (d, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.28, 140.36, 131.37, 125.63, 124.55, 124.56, 41.32, 38.02, 35.81, 33.08, 22.54; Rf = 0.55 (1:3 EtOAc/헥산).

[2146] **화합물 96 의 합성**

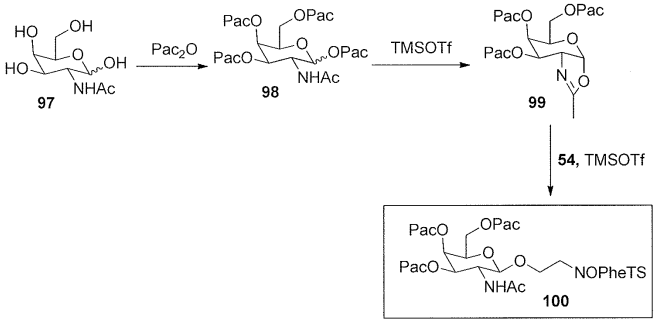


[2147]

[2148] **화합물 96:** 화합물 9 (1.81 g, 5.50 mmol) 및 54 (2.17 g, 8.25 mmol) 를 수합하고, 무수 톨루엔 (3 × 2 mL) 으로의 공-증발에 의해 건조시켰다. 혼합물을 건조 1,2-디클로로에탄 (16.5 mL) 에 용해하였다. 4 Å 분자체를 용액에 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 r.t. 에서 교반하였다. 트리메틸실릴트리플레이트 (497 μL, 2.75 mmol) 을 교반된 용액에 첨가하였다. 용액을 9 h 동안 r.t. 에서 교반한 다음, 부가적인 54 (0.723 g, 2.75 mmol) 를 교반된 용액에 첨가하였다. 16 h 동안 r.t. 에서 교반 후, 용액을 DCM (100 mL) 으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ (1 × 100 mL) 으로 세척하였다. 수성층을 DCM (1 × 50 mL) 으로 추출하였다.

수합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 회전 증발에 의해 농축하였다. 산출된 미정제 물질을 컬럼 크로마토그래피에 적용하고, EtOAc/헥산 구배로 용리하여 화합물 96 (2.21 g, 3.73 mmol, 68 % 수율) 을 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 - 8.36 (d, 2H), 8.12 8.06 (d, 2H), 6.07 - 6.00 (d, 1H), 5.33 - 5.30 (d, 1H), 5.23 - 5.15 (dd, 1H), 4.69 - 4.63 (d, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 3H), 4.04-3.87 (m, 2H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.22-3.12 (t, 2H), 2.12-1.92 (m, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)179.95, 170.74, 170.48, 150.77, 149.59, 128.47, 125.03, 101.40, 71.08, 70.02, 67.39, 66.92, 61.76, 51.12, 36.51, 23.72, 20.92; Rf = 0.25 (1:9 MeOH/DCM).

[2149] **화합물 100 의 합성**



[2150]

[2151] **화합물 98:** 건조 피리딘 (70 mL) 중의 화합물 97 (4.87 g, 22.0 mmol) 의 빙냉 용액을 페녹시아세트 무수물 (37.8 g, 132.0 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (26.9 mg, 220 μmol) 으로 처리하였다. r.t. 에서 12 h 동안 교반 후, 혼합물을 농축하고, 톨루엔으로 진공 하에서 공-증발시켰다. 산출물을 DCM (400 mL) 에 의해 희석하고 포화 $NaHCO_3$ (1 × 400 mL) 으로 세척하였다. 추출 시, 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축하였다. 산출물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하고, EtOAc/헥산 구배로 용리하여, 순수한 화합물 98 (16.7 g, 22.0 mmol, 100 % 수율) 을 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 6.75 (m, 20H), 6.27 - 6.20 (d, 1H), 5.43 - 5.36 (m, 1H), 5.22 - 5.06 (m, 2H), 4.81 - 4.65 (m, 3H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 1.85 and 1.74 (d, 3H, 회전이성질체); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.20, 168.78, 168.70, 168.36, 167.52, 157.56, 157.48, 157.40, 130.09, 129.70, 129.66, 129.60, 122.32, 122.01, 121.94, 114.61, 114.58, 114.58, 114.39, 91.93, 68.37, 68.25, 67.30, 64.54, 61.25, 46.43, 22.95; Rf = 0.35 (1:1 EtOAc/헥산).

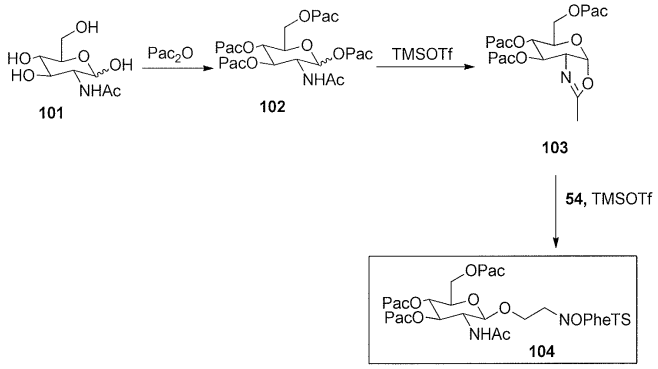
[2152] **화합물 99:** 화합물 98 (15.15 g, 20.0 mmol) 을 $ClCH_2CH_2Cl$ (40 mL) 에 용해하고, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (5.43 mL, 30.0 mmol) 를 r.t 에서 교반된 용액에 첨가하였다. 용액을 24 h 동안 50 ℃ 에서 교반하고, 트리에틸아민 (12.6 mL, 90.0 mmol) 을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 산출물을 실리카 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc (2.5% Et3N)-헥산) 에 의해 정제하여 미량의 페녹시아세트산을 함유하는 약간 불순한 화합물 99 를 산출하였다. 상기 물질을 추가 정제 없이 반응식 다음 단계에서 사용하였다.

[2153] **화합물 100:** 화합물 99 (3.63 g, 6 mmol) 및 S-2-히드록시에틸-4-니트로벤젠술포노티오에이트, 54 (2.76 g, 10.5 mmol) 를 $ClCH_2CH_2Cl$ (18 mL) 에 용해하여, 무색 용액을 산출하였다. 4 Å 분자체를 r.t. 에서 교반된 용액에 첨가하였다. 용액을 30 분 동안 r.t. 에서 교반한 다음, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (0.543 ml, 3.00 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 r.t. 에서 24 h 동안 교반하고, TLC 는 약 90% 반응이 완료된 것을 보여주었다. 부가적인 54 (237.0 mg, 0.90 mmol) 를 혼합물에 첨가하고, 이것을 추가 36 h 동안 교반하여 반응을 완료하였다. 혼합물을 DCM (100 mL) 로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ (1 × 100 mL) 으로 세척하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (1 × 50 mL) 로 다시-추출하였다. 수합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축하고 120 mL 의 Ac2O-피리딘 (1:9, v/v) 에 용해하였다. 혼합물을 12 h 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 산출물을 CH_2Cl_2 (100 mL) 로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ (1 × 100 mL) 으로 세척하였다.

수성층을 CH_2Cl_2 (1 × 50 mL) 로 다시-추출하였다. 수합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 산출물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc-헥산 구배) 에 의해 정제하여, 순수한 화합물

100 (2.56 g, 2.94 mmol, 49.0 % 수율) 로 산출하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 - 8.62 (d, 2H), 8.41 - 8.33 (d, 2H), 7.65 - 7.03 (m, 15H), 6.35 - 6.27 (d, 1H), 5.81 - 5.72 (m, 2H), 5.06 - 4.97 (m, 3H), 4.92 - 4.85 (m, 2H), 4.83 - 4.62 (m, 2H), 4.58 - 4.44 (m, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.22 및 2.18 (d, 3H, 회전이성질체); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.17, 169.13, 169.05, 168.92, 157.86, 157.80, 157.76, 150.82, 149.63, 130.01, 129.96, 128.47, 125.06, 122.27, 122.23, 114.93, 114.74, 100.86, 70.64, 70.54, 65.36, 64.90, 62.21, 51.30, 36.54, 23.74; Rf = 0.60 (1:1 EtOAc/헥산).

[2154] **화합물 104 의 합성**



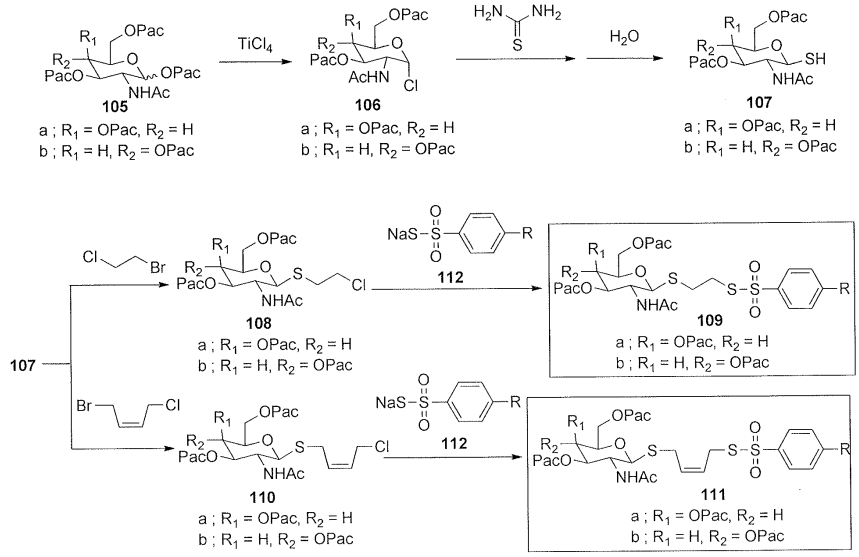
[2155]

[2156] **화합물 102:** 화합물 98 에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 화합물 101 을 화합물 97 에 대해 치환하여, 순수한 화합물 102 를 수득하였다.

[2157] **화합물 103** 화합물 99 에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 화합물 102 를 화합물 98 에 대해 치환하여, 순수한 화합물 103 을 수득하였다.

[2158] **화합물 104** 화합물 100 에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고, 화합물 103 을 화합물 99 에 대해 치환하여, 순수한 화합물 103 을 수득하였다.

[2159] **화합물 109 및 111 의 합성**



[2160]

[2161] **화합물 106:** 건조 1,2-디클로로에탄 (300 mL) 중의 화합물 105 (100 mmol) 의 용액을 주사기를 통해 $TiCl_4$ (110 mmol) 와 함께 2 분에 걸쳐 적가 처리하였다. 16 h 동안 환류 후, TLC 는 반응 완료를 보여준다. 미정제 물질을 DCM 로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 으로 세척하였다. 수합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[2162] **화합물 107:** 티오우레아 (150 mmol) 및 화합물 106 (100 mmol) 을 아세톤 (200 mL) 에 Ar 하에 용해하였다.

반응 혼합물을 60 ℃ 로 가열하고 교반하였다. 2 h 후, 백색 고체 침전을 여과에 의해 제거하였다. 침전물을 재결정화하였다. 여과된 결정 및 $Na_2S_2O_5$ (140 mmol) 를 DCM (500 mL) 및 H_2O (250 mL) 의 교반된 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류로 Ar 하에 가열하였다. 3 h 후, 반응 혼합물을 r.t 로 냉각시키고, 상을 분리하였다. 수성층을 DCM 으로 다시 추출하였다. 수합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하여 화합물 107 을 산출하였다.

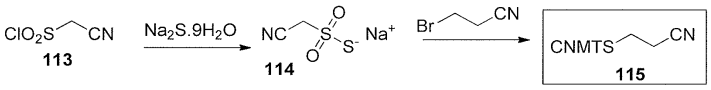
[2163] **화합물 108:** 1-브로모-2-클로로에탄 (100 mmol), 트리에틸아민 (200 mmol) 및 화합물 107 (100 mmol) 을 아세토니트릴 (200 mL) 에 Ar 하에 용해하였다. 반응 혼합물을 60 ℃ 로 가열하고 교반하였다. TLC 는 완료된 반응을 나타낸다. 혼합물을 DCM (500 mL) 으로 희석하고, $NaHCO_3$ (250 mL) 으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하고, 정제하여 화합물 108 을 산출하였다.

[2164] **화합물 109:** 화합물 112 (120 mmol), 나트륨 요오다이드 (10.0 mmol) 및 화합물 108 (100 mmol) 을 MeOH (200 mL) 에 Ar 하에 용해하였다. 반응 혼합물을 60 ℃ 로 가열하고 교반하였다. TLC 는 완료된 반응을 나타낸다. 혼합물을 DCM (500 mL) 으로 희석하고, $NaHCO_3$ (250 mL) 으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하고, 정제하여 화합물 109 를 산출하였다.

[2165] **화합물 110:** 1-브로모-4-클로로-2,3-시스-부텐 (100 mmol), 트리에틸아민 (200 mmol) 및 화합물 107 (100 mmol) 을 아세토니트릴 (200 mL) 에 Ar 하에 용해하였다. 반응 혼합물을 60 ℃ 로 가열하였다. TLC 는 반응이 완료된 것을 보여준다. 혼합물을 DCM (500 mL) 으로 희석하고, $NaHCO_3$ (250 mL) 으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하고, 정제하여 화합물 110 을 산출하였다.

[2166] **화합물 111:** 화합물 112 (120 mmol), 나트륨 요오다이드 (10.0 mmol) 및 화합물 110 (100 mmol) 을 MeOH (200 mL) 에 Ar 하에 용해하였다. 반응 혼합물을 60 ℃ 로 가열하였다. TLC 는 완료된 반응을 나타낸다. 혼합물을 DCM (500 mL) 으로 희석하고, $NaHCO_3$ (250 mL) 으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하고, 정제하여 화합물 111 을 산출하였다.

[2167] **화합물 115 의 합성**



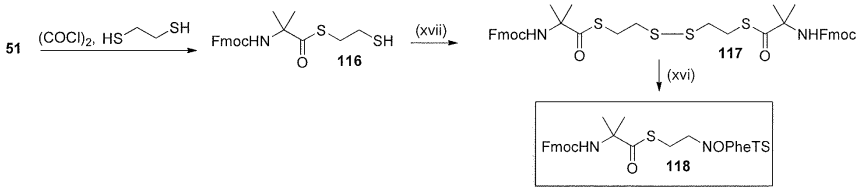
[2168]

[2169] **화합물 113:** 2-클로로술포닐아세토니트릴 (113) 을 Sammes 의 절차 (특허 GB1252903 에 기재된 바와 같이) 에 따라 제조한다.

[2170] **화합물 114:** 나트륨 술파이드 노나히드레이트 (65 mmol) 를 100 mL 물에 취한다. 플라스크를 수조에 유지한다. 수조를 완만하게 가온시키고 교반하면서 화합물 113 (50 mmol) 을 상기 용액에 적가한다. 황이 나타난 다음, 플라스크에서 사라지는 것을 관찰하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 에탄올로부터 재결정화한다. 나트륨 시아노메탄술포노티오에이트 (화합물 114) 를 무색 결정성 고체로서 수득한다.

[2171] **화합물 115:** 화합물 114 (13.69 g, 86 mmol) 를 교반하면서, 100 mL 둥근 바닥 플라스크 내의 무수 DMF (30 mL) 에 취한다. 이후, 3-브로모프로피오니트릴 (5 mL, 8.2 g, 61.2 mmol) 을 첨가하고, 산출된 혼합물을 18 h 동안 50 ℃ 에서 TLC 에 의해 모니터링 하면서 교반하였다. 반응 완료시 (3-브로모프로피오니트릴의 완전한 소모), 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL) 로 희석하고, 유기층을 5 × 20 mL H_2O 로 세척하였다. 유기 분리된 유기층을 이후 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 회전 증발에 의해 오일로 환원시켰다. 미정제 오일을 EtOAc/헥산 구배를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고, 순수한 물질을 함유하는 분획을 수집하고, 용매를 회전 증발에 의해 제거한 다음, 진공 하에서 추가 건조로 순수한 화합물 115 를 무색 오일로서 산출하였다.

[2172] **화합물 118 의 합성**



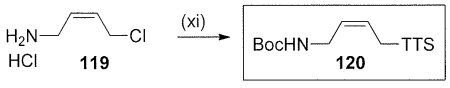
[2173]

[2174] **화합물 116:** DCM (50 mL) 중의 화합물 51 (2.9 g, 8.91 mmol) 을 옥살릴 디클로라이드 (0.53 ml, 6.15 mmol) 이후 DMF (10 μL) 로 적가 처리하고, r.t. 에서 교반하였다. 반응 동안, 무색 균질 용액이 형성되었다. r.t. 에서 2 h 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 백색 잔류물을 DCM (20 mL) 에 재용해시킨 다음, 에탄-1,2-디티올 (8.40 g, 89 mmol) 의 교반 피리딘 (10 mL) 용액에, UPLC/MS 에 의해 모니터링하면서 적가하였다. 18 h 후, 반응이 완료된 것으로 판단하였다. 용매를 제거하고, 남은 에탄티올을 트랩-투-트랩 (trap-to-trap) 증류에 의해 제거한 다음, 잔류물을 DCM 로의 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제에 적용하여, 순수한 화합물 116 을 무색 고체로서 제공하였다. 수율은 1.82 g, 51 % 였다. MS (ESI +): 계산치 (M+Na)+: 424.10, 측정치: 424.06. 1H NMR (500 MHz, CDC13) δ 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.40 - 5.15 (br, 1H), 4.60 - 4.35 (br, 2H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (br, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (br, 2H), 1.72 - 1.43 (m, 6H); 13C NMR (126 MHz, CDC13) δ 203.14, 154.75, 143.92, 141.49, 127.84, 127.19, 125.17, 120.13, 66.81, 62.69, 47.41, 33.01, 25.78, 24.60.

[2175] **화합물 117:** EtOAc (12 mL) 중의 화합물 116 (1.7 g, 4.23 mmol) 의 교반된 용액에 나트륨 요오다이드 (6.35 mg, 0.042 mmol) 및 과산화수소 (0.144 g, 4.23 mmol) (30% 수용액의 0.45 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 r.t. 에서 15 분 동안 교반하였다. TLC 는 출발 물질의 완전한 소모를 보여주었다. 용액이 무색이 될 때까지 수성 나트륨 티오술페이트를 첨가하였다. 용액을 물로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 이후 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산) 로 순수한 화합물 117 을 무색 고체 포말 (1.45 g, 86%) 로서 산출하였다. MS (ESI +): 계산치 (M+H)+: 802.07, 측정치: 802.08. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.63 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 5.42 - 5.25 (br, 2H), 4.55 - 4.35 (br, 4H), 4.30 - 4.18 (br, 2H), 3.25 - 3.10 (br, 4H), 2.95 - 2.70 (br, 4H), 1.65 - 1.45 (br, 12H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 203.19, 154.71, 143.90, 141.45, 127.80, 127.17, 125.16, 120.10, 66.76, 62.65, 47.37, 37.90, 28.56, 25.73.

[2176] 화합물 118: 디브롬 (0.091 ml, 1.77 mmol) 을 2 분에 걸쳐 DCM (10 mL) 중의 나트륨 4-니트로벤젠술피네이트 (0.742 g, 3.55 mmol) 및 화합물 117 (1.42 g, 1.773 mmol) 의 교반 혼합물에 r.t. 에서 적가 방식으로 첨가하였다. r.t. 에서 30 분 교반 후, 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에서 오랜지색 고체 포말로 환원하였다. 컬럼 크로마토그래피 (DCM/헥산) 로 순수한 화합물 118 (1.26 g, 60 %) 을 담황색 고체 포말로서 산출하였다. MS (ESI +): 계산치 (M+H)+: 587.71, 측정치: 802.08. 1H NMR (500 MHz, CDC13) δ 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.43 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.35 - 5.15 (br, 1H), 4.55 - 4.35 (br, 2H), 4.30 - 4.20 (br, 1H), 3.30 - 3.00 (br, 4H), 1.70 - 1.25 (br, 6H); 13C NMR (126 MHz, CDC13) δ 202.71, 154.66, 150.60, 149.63, 143.78, 141.46, 128.40, 127.91, 127.21, 125.12, 124.81, 120.18, 66.86, 62.59, 47.35, 35.84, 28.42, 25.61.

[2177] **화합물 120 의 합성**

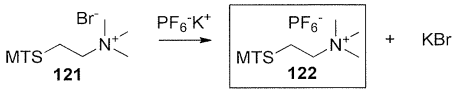


[2178]

[2179] **화합물 120:** 시판되는 화합물 119 (1 g, 7.04 mmol) 및 칼륨 4-메틸벤젠술포노티오에이트 (1.753 g, 7.75 mmol) 를 MeOH (10 mL) 에서 5 일에 걸쳐 r.t. 에서, 이후 40 ℃ 에서 24 h 에 걸쳐 교반하였다. TLC 는 생성물로의 양호한 전환을 보였다. MeOH 를 증발시키고, 잔류물을 DCM (30 mL) 에 취하고, Boc20 (1.54 g, 7.04 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 트리에틸아민 (1.030 ml, 7.39 mmol) 으로 10 분에 걸쳐 r.t. 에서

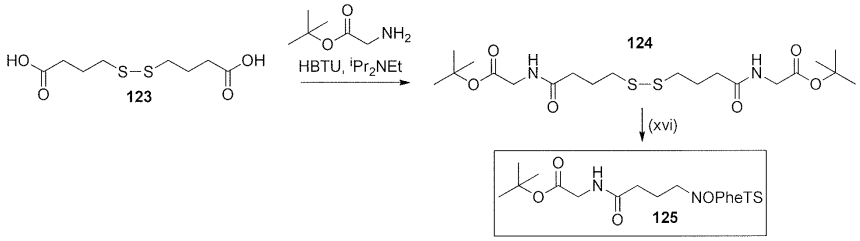
용액이 사실상 균질한 상태가 될 때까지 적가 방식으로 처리하였다. 물 (50 mL) 로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과 및 정제로 미정제 생성물을 산출하고, 이것을 컬럼 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여, 순수한 화합물 120 (1.64 g, 65 %) 을 무색 고체로서 산출하였다. MS (ESI +): 계산치 (M+Na)+: 380.10, 측정치: 380.11. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 2H), 5.54 (ddt, J = 24.7, 16.6, 7.9 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.83, 145.05, 142.06, 131.80, 130.01, 127.15, 124.55, 79.72, 37.29, 32.75, 28.51, 21.79.

[2180] **화합물 122 의 합성**

[2181] 

[2182] **화합물 122:** 물 (1 mL) 중의 시판되는 화합물 121 (1 g, 3.59 mmol) 의 용액을 물 (10 mL) 중의 칼륨 헥사플로로포스페이트 (0.662 g, 3.59 mmol) 의 용액으로 모두 1 회로 처리하고, r.t. 에서 5 분 동안 교반에 의해 진탕하였다. 산출된 고체를 여과에 의해 수집하고, 2 × 3mL 물로 세척하고, KOH 로 진공 하에서 건조시켜, 순수한 화합물 122 를 무색 고체 (1.01 g, 82 %) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3CN) δ 65.98, 54.05 (q, J = 4.1 Hz), 51.11, 28.99; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -73.15 (d, J = 706.5 Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3CN) δ -143.50 (hept, J = 706.6 Hz).

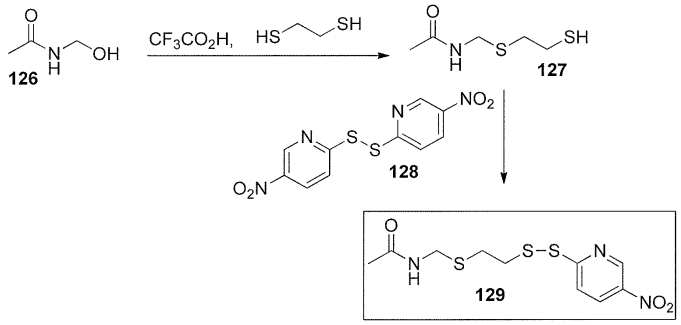
[2183] **화합물 125 의 합성**

[2184] 

[2185] **화합물 124:** 시판되는 화합물 123 (10 mmol) 의 DMF (50 mL) 용액을 tert-부틸-2-아미노아세테이트 (22 mmol), 디-이소프로필에틸아민 (50 mmol) 및 HBTU (24 mmol) 으로 이어서 처리하였다. r.t. 에서 1 h 교반 후, 물 (100 mL) 을 첨가하고, 산출된 용액을 EtOAc (2 × 50 mL) 로 추출하고, 5 % $NaHCO_3$ (2 × 25 mL) 로 세척한 다음, 염수 (2 × 25 mL) 로 희석하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 회전 증발에 의해 환원시켰다. 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 순수한 화합물 124 를 산출하였다.

[2186] **화합물 125:** 디브롬 (0.091 ml, 1.77 mmol) 을 2 분에 걸쳐 DCM (10 mL) 중의 나트륨 4-니트로벤젠술피네이트 (0.742 g, 3.55 mmol) 및 디-tert-부틸-2,2'-((4,4'-디술판디일-비스(부타노일))비스(아잔디일))디아세테이트 (824 mg, 1.77 mmol) 의 교반 혼합물에 r.t. 에서 적가 방식으로 첨가하였다. r.t. 에서 30 분 교반 후, 혼합물을 여과하고, 여과액을 고체 포말로 진공 하에서 환원시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 순수한 생성물을 고체 포말로서 산출하였다.

[2187] **화합물 129 의 합성**

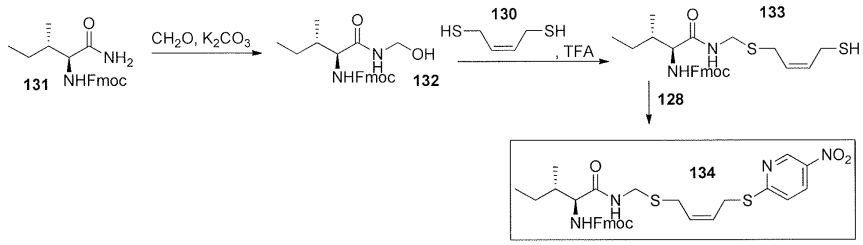


[2188]

[2189] **화합물 127:** TFA (10 mL) 중의 에탄-1,2-디티올 (1.130 g, 12 mmol) 의 용액을 시판되는 화합물 126 (0.89 g, 9.99 mmol) 로 모두 1 회 처리하였다. 용액은 따뜻해졌다. r.t. 에서 1 h 교반 후, 휘발물질을 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여, 순수한 화합물 127 을 무색 오일 (0.95 g, 48 %) 로서 산출하였다. Rf = 0.6 (5%MeOH/DCM); ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.09 - 5.93 (br, 1H), 4.41 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 - 2.83 (m, 2H), 2.79 (ddd, J = 9.7, 7.3, 3.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.25, 40.89, 35.22, 24.91, 23.44.

[2190] **화합물 129:** 시판되는 화합물 128 (939 mg, 3.0 mmol) 의 따뜻한 (35 ℃) DMF (10 mL) 용액을 5 분에 걸쳐 화합물 127 (250 mg, 1.513 mmol) 의 DCM (5 mL) 용액으로 적가 방식으로 처리하였다. TLC 확인 후, 고압 하의 회전 증발에 의해 용매를 제거한 다음, 잔류물을 DCM (50 mL) 으로 처리하고, 여과하고, 여과액을 5 × 5% $NaHCO_3$ 으로 세척한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 담황색 고체로 환원시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 순수한 화합물 129 를 담황색 고체로서 산출하였다. MS (ESI +): 계산치 (M+H)+: 320.02, 측정치: 320.34; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 6.10 - 5.90 (br, 1H), 4.41 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.18, 168.57, 145.22, 142.22, 131.81, 119.59, 40.65, 38.59, 30.07, 23.39.

[2191] **화합물 134 의 합성**



[2192]

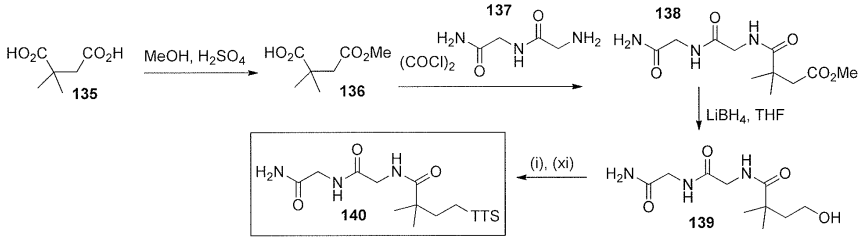
[2193] **화합물 130:** 화합물 130 을 이전에 기재된 방법에 의해 제조하였다 (Heterocycles, Vol 54, p 139, 2001).

[2194] **화합물 132:** 화합물 126 의 합성에 대해 이전에 기재된 유사한 절차를 사용하여 (Organic Syntheses, Coll. Vol. 6, p.5 (1988)), 화합물 131 (Tetrahedron Letters, 48(39), 7038-7041; 2007) 을 K_2CO_3 을 함유하는 수성 포름알데히드 용액의 존재 하에 완만히 가열함으로써 화합물 132 로 전환시켰다.

[2195] **화합물 133:** 화합물 127 의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고 화합물 132 의 화합물 126 에 대한, 화합물 130 의 에탄-1,2-디티올에 대한 치환을 사용하여, 순수한 화합물 133 을 수득하였다.

[2196] **화합물 134:** 화합물 129 의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고 화합물 133 의 화합물 127 에 대한 치환을 사용하여, 순수한 화합물 134 를 수득하였다.

[2197] **화합물 140 의 합성**



[2198]

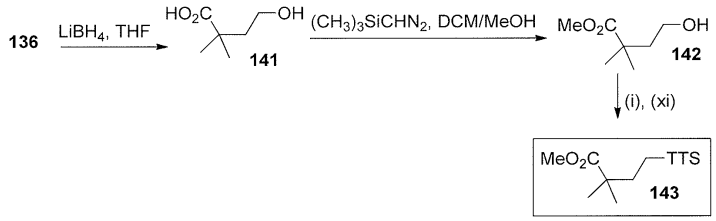
[2199] **화합물 136:** 시판되는 화합물 135 (50 g, 342 mmol) 의 빙냉 용액, 및 메탄올 (277 mL) 을 황산 (3.36 g, 34.2 mmol) 으로 10 분에 걸쳐 적가 처리한 다음, r.t. 로 점진적으로 밤새 가온시켰다. 회전 증발에 의해 대부분의 용매를 제거한 다음, 포화 수성 $NaHCO_3$ 을 조심스럽게 첨가하였다. 용액의 pH 를 1 M HCl 의 첨가에 의해 1.9 로 조정한 다음, EtOAc (200 mL) 내로 추출하고, 염수 (50 mL) 로 세척 및 희석하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 29 g 의 무색 오일로 환원시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 순수한 화합물 136 을 무색 고체 (12.5 g, 23 %) 로서 산출하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12.5 - 10.5 (vbr, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 1.32 (s, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183.32, 171.76, 51.72, 43.88, 40.60, 25.34.

[2200] **화합물 138 의 합성:** DCM (50 mL) 중의 화합물 136 (10 mmol) 을 옥살릴 디클로라이드 (10 mmol), 그 다음 DMF (10 μL) 로 적가 처리한 다음, r.t. 에서 교반하였다. 반응 동안, 무색 균질 용액이 형성되었다. r.t. 에서 2 h 후, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 백색 잔류물을 DCM (20 mL) 에 재용해시킨 다음, TLC 에 의해 모니터링하면서 화합물 137 (10 mmol) 의 교반 피리딘 (10 mL) 용액에 적가하였다. 18 h 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 DCM 로의 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제에 적용하여, 순수한 화합물 137 을 제공하였다.

[2201] **화합물 139:** THF (20 mL) 중의 용액으로서 화합물 138 (5 mmol) 을 THF (20 mL) 중의 LiBH4 (5 mmol) 의 빙냉 용액에 첨가하였다. r.t. 에서의 반응 진행은 TLC 에 의해 판단하였다. 반응 완료 후 (출발 물질의 완전한 소모), 물 (100 mL) 을 조심스럽게 빙냉 용액에 첨가하고, 이것을 EtOAc (2 × 100 mL) 로 이어서 추출하였다. 수합된 유기 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 회전 증발에 의해 용매를 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하고, 순수한 화합물 139 를 수득하였다.

[2202] **화합물 140:** 화합물 80 의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고 화합물 139 의 화합물 79 에 대한 치환을 사용하여, 순수한 화합물 140 을 수득하였다.

[2203] **화합물 143 의 합성**



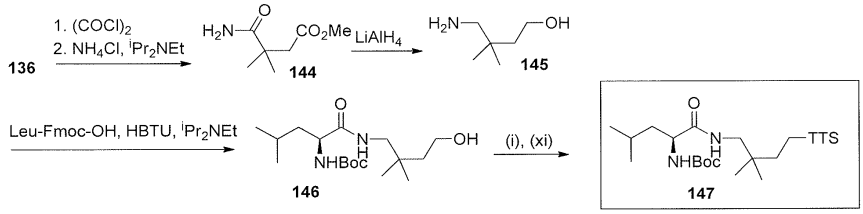
[2204]

[2205] **화합물 139:** 화합물 139 의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고 화합물 136 의 화합물 138 에 대한 치환을 사용하여, 순수한 화합물 141 을 수득하였다.

[2206] **화합물 142:** DCM/MeOH (12/3 mL) 중의 화합물 141 (8.39 mmol) 의 용액을 0 ℃ 에서 에테르 중의 (디아조메틸)트리메틸실란 (1.05 g, 9.23 mmol) 의 2 M 용액으로 30 분에 걸쳐 적가 처리하였다. AcOH 로 과량의 시약을 켄칭한 후, 물 (2 × 5 mL) 로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과, 회전 증발에 의한 용매의 제거, 이후 컬럼 크로마토그래피로, 순수한 화합물 142 를 수득하였다.

[2207] **화합물 143:** 화합물 80 의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고 화합물 142 의 화합물 79 에 대한 치환을 사용하여, 순수한 화합물 143 을 수득하였다.

[2208] **화합물 147 의 합성**



[2209]

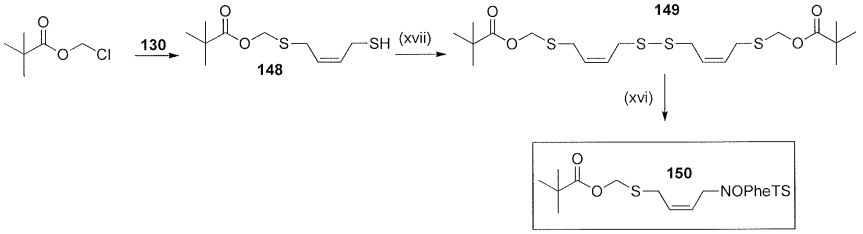
[2210] **화합물 144:** 화합물 69a 의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고 화합물 136 의 화합물 67 에 대한, 화합물 54 의 NH_4Cl + iPr_2NEt 에 대한 치환을 사용하여, 순수한 화합물 144 를 수득하였다.

[2211] **화합물 145:** $LiAlH_4$ (THF 중의 2 M 용액, 100 mL) 를 화합물 144 (86 mmol) 의 빙냉 THF (500 mL) 용액에 적가 방식으로 첨가하였다. 혼합물을 r.t. 로 가온시킨 다음, 0.5 h 동안 환류시켰다. 잔류 $LiAlH_4$ 를, 과립 침전물이 형성될 때까지 빙냉 용액에 포화 Na_2SO_4 의 조심스런 첨가에 의해 파괴시켰다. 혼합물을 여과하고 환원시킨 다음 EtOAc 에 재용해하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공 하에서 환원시켜, 반응 다음 단계에서 직접 사용하기에 충분히 순수한 화합물 145 를 산출하였다.

[2212] **화합물 146:** 화합물 124 의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고 화합물 145 의 화합물 123 에 대한, Leu-Fmoc-OH 의 tert-부틸 2-아미노아세테이트에 대한 치환을 사용하여, 순수한 화합물 146 을 수득하였다.

[2213] **화합물 147:** 화합물 80 의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고 화합물 146 의 화합물 79 에 대한, 화합물 114 의 칼륨 4-메틸벤젠술포노티오에이트에 대한 치환을 사용하여, 순수한 화합물 147 를 수득하였다.

[2214] **화합물 150 의 합성**



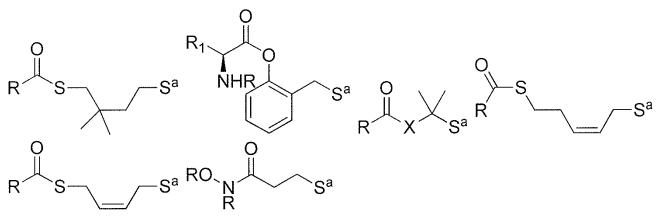
[2215]

[2216] **화합물 148:** 시판되는 클로로메틸 피발레이트 (10 mmol) 를 1,2-디클로로에탄 (100 mL) 중의 화합물 130 (20 mmol) 의 교반 용액에 Ar 하에 적가 방식으로 첨가하였다. 산출된 용액을 완료를 강요하기 위해 (TLC 에 의해 클로로메틸피발레이트 물질의 사라짐이 명시됨) 가열하였다. 회전 증발에 의해 용매를 제거한 다음, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 적용하여 순수한 화합물 148 을 제공하였다.

[2217] **화합물 149:** 화합물 89 의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고 화합물 148 의 화합물 88 에 대한 치환을 사용하여, 순수한 화합물 149 를 수득하였다.

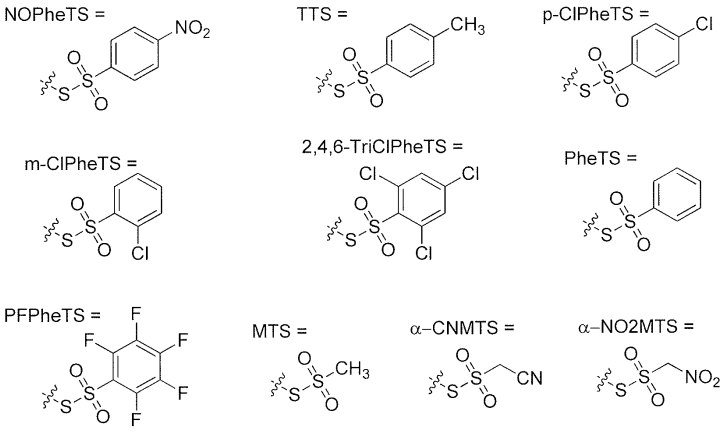
[2218] **화합물 150:** 화합물 87 의 합성에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하고 화합물 149 의 화합물 86 에 대한 치환을 사용하여, 순수한 화합물 150 을 수득하였다.

[2219] **부가적인 황화제:**



[2220]

[2221] 식 중, Sa 는 하기 구조 중 임의의 것을 나타냄:

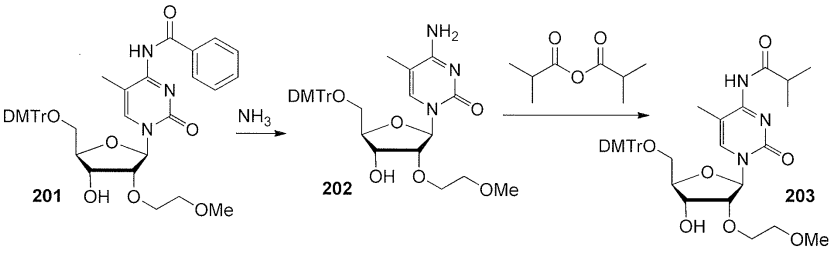


[2222]

[2223] **포스포라미다이트의 합성**

[2224] 일부 구현예에서, 본 발명은 포스포라미다이트, 및 이의 제조 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 제공된 포스포라미다이트가 본 출원에 기재된 올리고뉴클레오티드의 합성에 사용되었다. 예시적인 포스포라미다이트 및 이들의 합성은 하기 기재된다.

[2225] **화합물 203 의 합성**

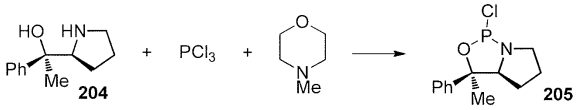


[2226]

[2227] **화합물 202**: N^4-Bz-5'-O-DMTr-2'-O-MOE-5-메틸사이티딘 (201) (2.00 g, 2.77 mmol) 을 피리딘 (22.5 mL) 및 2-프로판올 (Aldrich, 무수물, 45 mL) 중 2 M 암모니아로 60 ℃ 에서 5 h 동안 이어서 실온에서 처리하였다. 밤새, TLC 및 UPLC/MS 로 모니터링하였다. 용매를 제거하고 (톨루엔과의 3×공비혼합물) 이어서 컬럼 크로마토그래피 (0-10% MeOH/DCM) 로 순수 화합물 202 (1.62 g, 95 %) 을 무색 고체 (TLC 및 HPLC 에 의해 균질) 로서 수득하였다. (ESI +): 계산치 $(M+H)^+$: 618.28, 측정치: 618.53. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.37-7.18 (m, 8H), 6.83 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 4H), 5.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.43 (td, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 4.24 (ddd, J = 11.7, 5.1, 3.0 Hz, 1H), 4.07 (dt, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.90 (ddd, J = 11.7, 6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 1.0 Hz, 6H), 3.63-3.52 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.32 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.80-1.64 (s, br, 1H), 1.13 (s, 3H).

[2228] **화합물 203**: 이소부티르 무수물 (0.48 ml, 2.9 mmol) 을 DMF (13 ml) 중 화합물 202 (1.61 g, 2.61 mmol) 용액에 실온에서 적가하였다. 용액을 실온에서 교반하였다. 이어서, 24 h 에 걸쳐 용매를 진공 하 35 ℃ 에서 제거하였다. 에테르/바이카르보네이트로 추출하고 이어서 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 용매를 제거하여 미정제 생성물을 무색 고체 거품로서 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피 (0-4% MeOH/DCM) 로 순수 생성물을 수득하였고 (1.75 g, 98 %) TLC 및 HPLC 에 의해 균질한 무색 고체 거품으로서 수득하였다. (ESI +): 계산치 $(M+H)^+$: 688.32, 측정치: 688.56. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00-7.75 (br, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 8H), 6.84 (dd, J = 9.0, 1.2 Hz, 4H), 5.97 (s, 1H), 4.43 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.20-4.04 (m, 3H), 3.79 (d, J = 0.9 Hz, 6H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 2H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.70-1.55 (br, 1H), 1.39 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

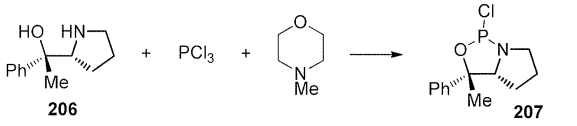
[2229] **화합물 205 의 합성**



[2230]

[2231] **화합물 205**: (R)-1-페닐-1-((S)-피롤리딘-2-일)에탄올 (4) 을 톨루엔 (3×3 mL) 을 이용한 공비 증류에 의해 건조시켰다. 톨루엔 (5 mL) 중 건조된 화합물 4 (0.725 g, 3.79 mmol) 및 4-메틸모폴린 (0.833 ml, 7.58 mmol) 용액을 톨루엔 (5 mL) 중 트리클로로포스핀 (0.331 ml, 3.79 mmol) 의 빙냉 용액에 첨가하였고 이어서 이를 1 h 동안 실온으로 가온시키고 이어서 Ar 하 여과시키고 추가의 정제 없이 반응의 다음 단계에 사용되는 오일로 환원시켰다.

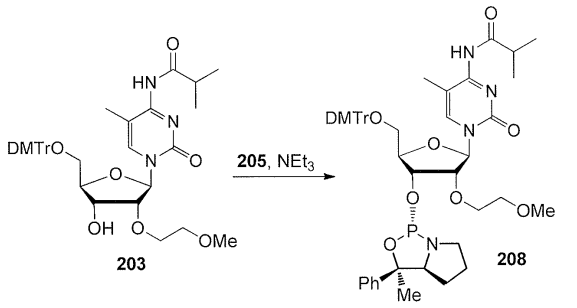
[2232] **화합물 207 의 합성**



[2233]

[2234] **화합물 207**: 화합물 205 의 합성에 대해 기술된 바와 유사한 과정을 사용하고 화합물 206 을 화합물 204 로 대체하여, 화합물 207 을 미정제 갈색 오일로서 수득하고 이를 추가의 정제 없이 반응의 다음 단계에 사용하였다.

[2235] **화합물 208 의 합성**

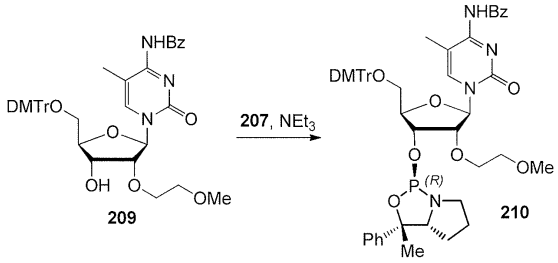


[2236]

[2237] **화합물 208**: 화합물 203 (1.74 g, 2.53 mmol) 을 피리딘 (3×5 mL) 이어서 톨루엔 (5×5 mL) 을 이용하여 공동-증발시켜 건조시켰다. 생성되는 건조된 203 을 THF (15 mL) 에 용해시키고, 이어서 트리에틸아민 (2.47 ml, 17.7 mmol) 을 첨가하고 CO_2(들)/아세톤 냉각 욕에 의해 용액을 -78 ℃ 로 냉각시켰다. 미정제 화합물 205 (3.79 mmol) 의 THF 용액 (15 mL) 을 0.5 h 에 걸쳐서 적가하고 이어서 점차적으로 실온으로 가온시켰다.

실온에서 1 시간 후, TLC 로 화합물 203 의 생성물로의 완전 전환을 나타냈다. 혼합물을 클로로포름 (100 mL) 을 이용하여 분별 깔때기로 세척하고 이어서 $NaHCO_3$ (포화된, 수성, 50 mL 이어서 2×25 mL) 로 추출하였다. 각각의 추출시, 수성 추출물을 추가의 1×10 mL 의 클로로포름을 이용하여 세척하였다. 결합된 클로로포름 추출물을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고, 32 ℃ 에서 회전 증발에 의해 농축시켰다. 이에 따라 수득된 미정제 고체를 트리에틸아민의 일부 액적을 함유하는 DCM 에 재용해시키고 이어서 2% 농도의 트리에틸아민을 꾸준하게 함유하는 헥산/EtOAc 구배로 컬럼 크로마토그래피하여 백색 고체 거품으로서 순수 화합물 208 을 수득하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, CD_3CN) δ 7.92-7.80 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 12H), 6.88 (dd, J = 9.0, 1.1 Hz, 4H), 5.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.87 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 3.66 (td, J = 5.9, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.85 (dq, J = 10.5, 7.4, 6.9 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.52 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.47-1.32 (m, 2H), 1.17 (dd, J = 6.9, 0.7 Hz, 6H), 1.05-0.90 (m, 2H); ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3CN) δ 155.35.

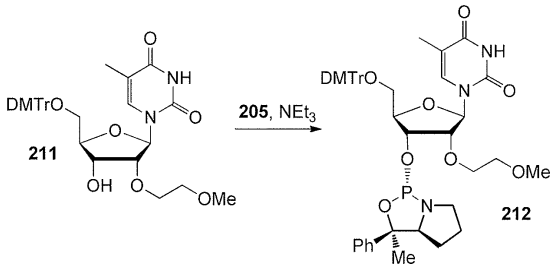
[2238] **화합물 210 의 합성**



[2239]

[2240] **화합물 210**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 209 를 화합물 203 로, 화합물 207 을 화합물 205 로 대체하여, 순수 화합물 210 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, CD_3CN) δ 8.31-8.27 (m, 2H), 7.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 5H), 7.44-7.24 (m, 12H), 6.94-6.90 (m, 4H), 5.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 4.23 (dt, J = 5.8, 2.8 Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.74 (ddd, J = 7.1, 5.3, 2.1 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.26 (ddd, J = 10.3, 6.1, 2.2 Hz, 1H), 2.86 (ddt, J = 10.1, 8.2, 7.2 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.56-1.41 (m, 2H), 1.09-0.87 (m, 2H); ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3CN) δ 155.22.

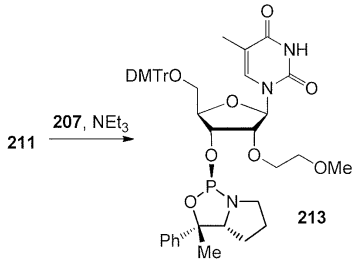
[2241] **화합물 212 의 합성**



[2242]

[2243] **화합물 212**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 211 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 212 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25-8.70 (br, 1H), 7.69 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.17 (m, 12H), 6.81 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 4H), 6.09 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.78 (dt, J = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 4.0, 0.9 Hz, 6H), 3.69 (td, J = 6.4, 2.9 Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 3H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.36 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.00 (dtd, J = 10.3, 7.9, 6.4 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.38 (dd, J = 6.8, 5.4 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.23-1.13 (m, 1H), 0.97-0.87 (m, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 158.18.

[2244] **화합물 213 의 합성**

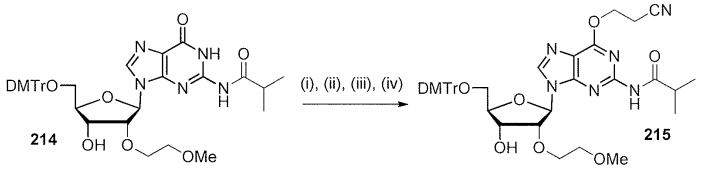


[2245]

[2246] **화합물 213**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 211 을 화합물 209 로 대체하여,

순수 화합물 213 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 9.55-9.10 (br, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.69-7.47 (m, 12H), 7.20-7.08 (m, 4H), 6.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.20-5.11 (m, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 8H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 4H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.29-1.18 (m, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 160.08.

[2247] **화합물 215 의 합성**

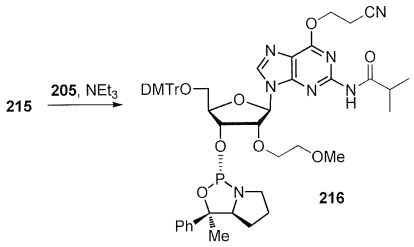


[2248]

[2249] (i) TMSCl, NEt3, 0℃; (ii) 2,4,6-트리메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드, DMAP; (iii) 1-메틸피롤리딘, 3-히드록시프로판니트릴, DBU, 0℃; (iv) MeOH/H2O, 4 d, 실온.

[2250] **화합물 215**: (i) 일시적인 TMS 보호: N^2-이소부티릴-5'-O-DMTr-2'-O-MOE-구아노신 (화합물 214) (15.04 g, 21.1 mmol) 및 트리에틸아민 (11.8 ml, 85 mmol) 의 용액을 ACN (200 mL) 중에서 취하고 이어서 클로로트리메틸실란 (10.4 ml, 82 mmol) 을 실온에서 교반된 빙냉 용액에 적가하였다. TLC 에 의해 1 h 동안 모니터링하였다. 용매의 여과 및 제거, 이어서 추출 (DCM/$NaHCO_3$ 500 mL/200 mL) 을 수행하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 용매를 제거하여 미정제 화합물을 추가 정제 없이 다음 반응 단계에 사용하였다. 화합물은 균질하였다 (TLC 에 의해, R_f= 0.6, (5% MeOH/DCM)). (ii) 시아노에틸 보호를 위한 O^6 위치의 활성화: 잔사를 DCM 에 재용해시키고 이어서 트리에틸아민 (13.1 ml, 94 mmol) 를 첨가하고, 이어서 2,4,6-트리메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (6.15 g, 28.1 mmol) 및 DMAP (0.14 g, 1.146 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 출발 물질의 완전히 사라지고 TLC 에 의해 새로운 스팟이 나타날 때까지 TLC (R_f= 0.9, (5% MeOH/DCM)) 로 모니터링하면서 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. (iii) 시아노에틸 보호: 1-메틸피롤리딘 (22.43 ml, 211 mmol) 을 TLC (새로운 스팟, R_f = 0.2, 스트리크, (5% MeOH/DCM)) 로 모니터링하여, 0 ℃ 에서 1 시간에 걸쳐 추가 반응으로 빙냉 용액에 적하 방식으로 천천히 첨가하였다. 3-히드록시프로판니트릴 (14.40 ml, 211.0 mmol) 이어서 DBU (6.32 mL, 42.1 mmol) 를 적하 방식으로 여전한 빙냉 용액에 연속적으로 첨가하고 추가 90 분 동안 지속시키고, TLC (새로운 스팟, R_f = 0.6, (5% MeOH/DCM)) 로 모니터링하였다. 반을 거의 완료시키기 위해, TLC 로 조심스레 모니터링하면서 추가 1.6 mL 의 DBU 를 적가하였다. 혼합물을 NaH_2PO_4 (400 mL 물 중 50 g) 상에 붓고, 유기 물질을 분리시키고, 희석 NaH_2PO_4 (200 mL 물 중 10 g) 로 세척시키고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시키고 회전 증발에 의해 환원시켰다. (iv) TMS 탈보호: 따라서 이전 단계에서 수득된 잔사를 MeOH (250 mL) 에 재용해시키고 이어서 물을 적하 방식으로 침전을 유도하지 않도록 조심스럽게 첨가하였다. 적하 첨가를 4일에 걸쳐 계속하면서 TLC 로 모니터링하였다. 대부분의 용매를 제거하고 잔사를 추출하고 (DCM/$NaHCO_3$ (500/200 mL), 여과시키고 환원시켰다. 잔사를 컬럼 정제로 처리하여 (0-5% MeOH/DCM) 순수 화합물 215 를 백색 거품 (TLC 및 HPLC 에 의해 균질) 으로서 수득하였다. (ESI +): 계산치 $(M+H)^+$: 767.34, 측정치: 767.03. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 8.63 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.33-7.18 (m, 7H), 6.84-6.72 (m, 4H), 6.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.74 (td, J = 6.2, 0.9 Hz, 2H), 4.71-4.64 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 8H), 3.57-3.41 (m, 4H), 3.32-3.23 (m, 3H), 3.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (dt, J = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.14 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 6H).

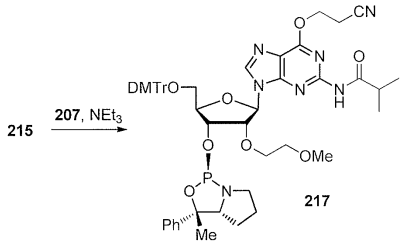
[2251] **화합물 216 의 합성**



[2252]

[2253] **화합물 216**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 215 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 216 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, CD_3CN) δ 8.41 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.40-7.19 (m, 12H), 6.80 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 4H), 6.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.94 (ddd, J = 9.9, 5.2, 3.7 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 7H), 3.64 (ddd, J = 6.8, 5.5, 2.3 Hz, 1H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.84 (dq, J = 10.2, 7.3 Hz, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.46-1.27 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04-0.89 (m, 2H); ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3CN) δ 154.40.

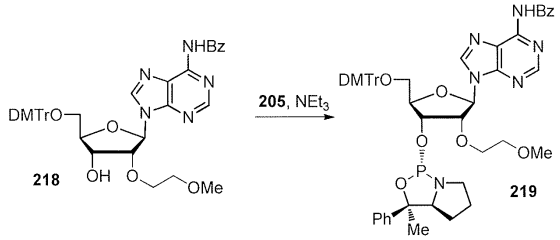
[2254] **화합물 217 의 합성**



[2255]

[2256] **화합물 217**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 215 를 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 217 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, CD_3CN) δ 8.56 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.39-7.19 (m, 12H), 6.81 (dd, J = 10.4, 8.9 Hz, 4H), 6.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.96-4.86 (m, 2H), 4.75 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.30 (td, J = 5.1, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 3.79- 3.70 (m, 7H), 3.67 (ddd, J = 7.1, 5.2, 2.0 Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 3H), 3.41 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.89-2.72 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.54-1.38 (m, 2H), 1.14 (dd, J = 6.8, 5.4 Hz, 6H), 1.09-1.00 (m, 1H), 0.95-0.83 (m, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3CN) δ 154.93.

[2257] **화합물 219 의 합성**

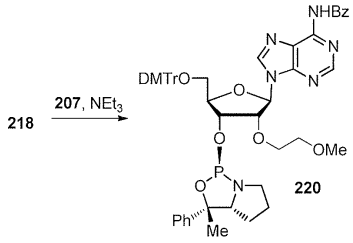


[2258]

[2259] **화합물 219**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 218 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 219 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.52-7.43 (m, 4H), 7.38-7.15 (m, 12H), 6.83-6.74 (m, 4H), 6.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.45 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 3.93 (dt, J =

11.4, 4.2 Hz, 1H), 3.77 (ddd, J = 7.5, 5.8, 3.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.02-2.92 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.56-1.43 (m, 1H), 1.37 (dq, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 1.22-1.09 (m, 1H), 0.96 (ddt, J = 13.1, 7.9, 6.8 Hz, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 157.73.

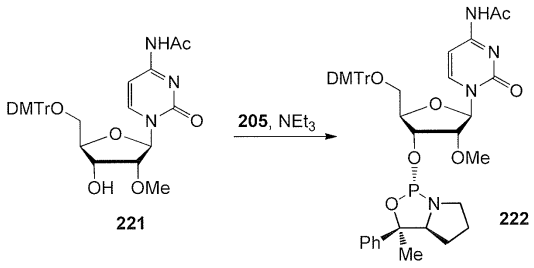
[2260] **화합물 220 의 합성**



[2261]

[2262] **화합물 220**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 218 을 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 220 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.39-7.13 (m, 12H), 6.84-6.76 (m, 4H), 6.24 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.99 (dt, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.85-3.69 (m, 8H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.42 (dd, J = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.00-2.89 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.58-1.38 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 1H), 1.00 (ddt, J = 12.3, 8.8, 5.9 Hz, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 158.98.

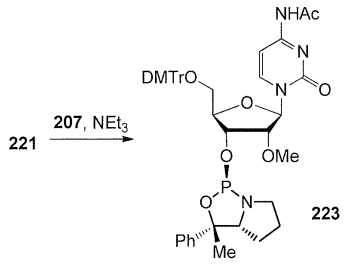
[2263] **화합물 222 의 합성**



[2264]

[2265] **화합물 222**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 221 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 222 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 10.46 (s, br, 1H), 8.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36-7.21 (m, 12H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.0, 7.1 Hz, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.77 (td, J = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 4.34 (dt, J = 9.4, 2.3 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.01 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.49 (tt, J = 12.3, 7.0 Hz, 1H), 1.40 (dq, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.18 (dq, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 1.02-0.90 (m, 1H); ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 158.71.

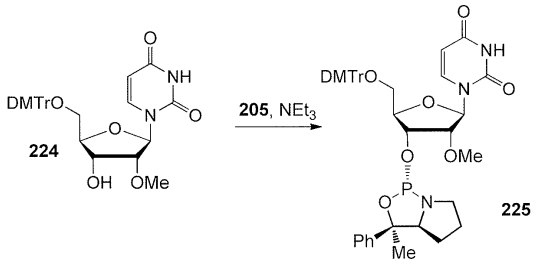
[2266] **화합물 223 의 합성**



[2267]

[2268] **화합물 223**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 221 을 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 223 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1H), 8.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.41-7.18 (m, 12H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.80 (td, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (td, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 3.70-3.62 (m, 4H), 3.53 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 3.34 (tdd, J = 10.7, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.96 (dq, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.43 (dq, J = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 1.24-1.16 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 1H). ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 157.17.

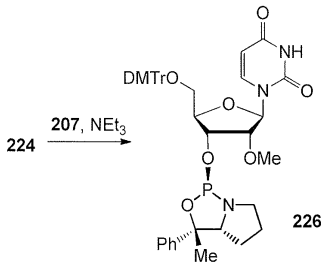
[2269] **화합물 225 의 합성**



[2270]

[2271] **화합물 225**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 224 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 225 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, br, 1H), 8.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.41-7.18 (m, 12H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.80 (td, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (td, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 3.69-3.62 (m, 4H), 3.53 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 3.34 (tdd, J = 10.7, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.96 (dq, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.43 (dq, J = 13.1, 6.4 Hz, 1H), 1.24-1.16 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 1H); ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 158.97.

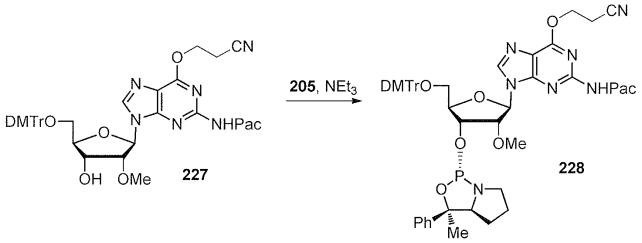
[2272] **화합물 226 의 합성**



[2273]

[2274] **화합물 226**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 224 를 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 226 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 9.8-9.0 (br, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36-7.19 (m, 12H), 6.80 (dd, J = 11.4, 8.8 Hz, 4H), 6.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.82 (td, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.04 (dtd, J = 10.2, 8.0, 6.3 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.26-1.18 (m, 1H), 0.95 (dq, J = 12.3, 7.5 Hz, 1H); ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 158.96.

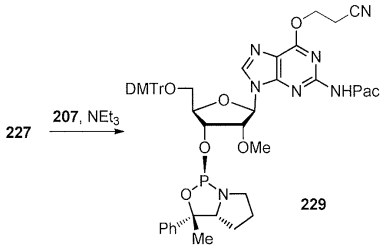
[2275] **화합물 228 의 합성**



[2276]

[2277] **화합물 228**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 227 을 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 228 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 158.16.

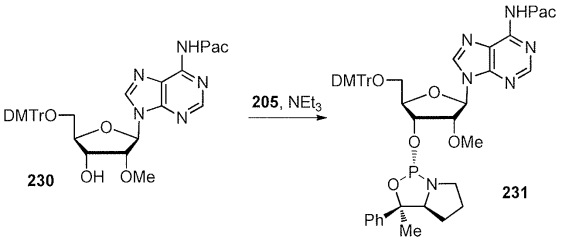
[2278] **화합물 229 의 합성**



[2279]

[2280] **화합물 229**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 227 를 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 229 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 158.84.

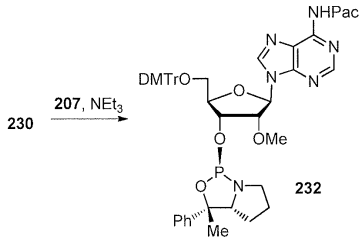
[2281] **화합물 231 의 합성**



[2282]

[2283] **화합물 231**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 230 을 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 231 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 9.6-9.3 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.39-7.16 (m, 14H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.21 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.96 (dt, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.54 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 3.9 Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 7H), 3.62 (dd, J = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.44 (dq, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 1.22-1.11 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 1H); ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 158.11.

[2284] **화합물 232 의 합성**

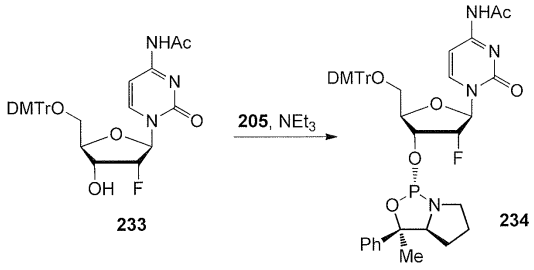


[2285]

[2286] **화합물 232**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 230 을 화합물 209 로 대체하여,

순수 화합물 232 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 9.8-9.2 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.40-7.15 (m, 14H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 6.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.93 (ddd, J = 9.3, 5.0, 3.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.73 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 3.9 Hz, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (dt, J = 6.8, 3.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.99 (dtd, J = 10.1, 7.9, 6.5 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.23-1.13 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 1H); ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 158.13.

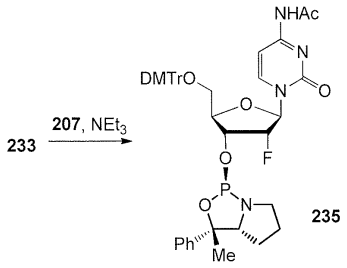
[2287] **화합물 234 의 합성**



[2288]

[2289] **화합물 234**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 233 을 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 234 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

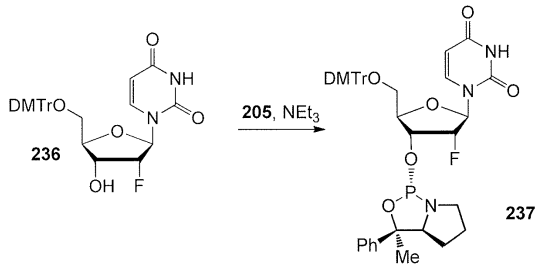
[2290] **화합물 235 의 합성**



[2291]

[2292] **화합물 235**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 233 을 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 235 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 158.75.

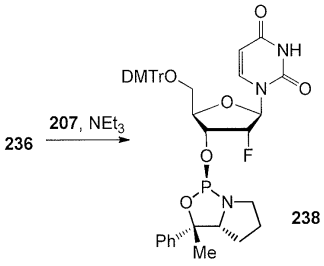
[2293] **화합물 237 의 합성**



[2294]

[2295] **화합물 237**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 236 을 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 237 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{31}P NMR (202 MHz, 클로로포름-d) δ 159.51 (d, J_{P-F} = 9.5 Hz).

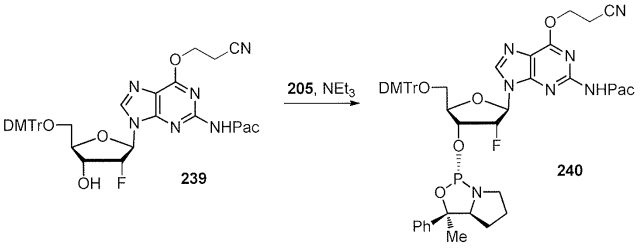
[2296] **화합물 238 의 합성**



[2297]

[2298] **화합물 238**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 236 을 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 238 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{31}P NMR (202 MHz, 클로로포름-d) δ 159.48.

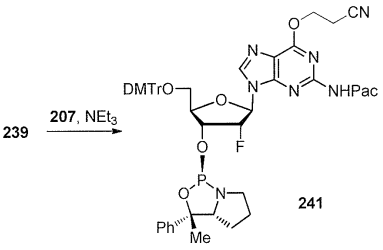
[2299] **화합물 240 의 합성**



[2300]

[2301] **화합물 240**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 239 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 240 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 160.20 (d, J_{P-F} = 11.0 Hz).

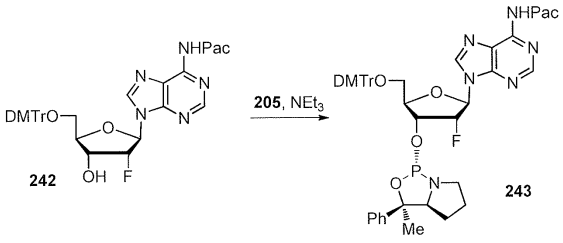
[2302] **화합물 241 의 합성**



[2303]

[2304] **화합물 241**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 239 를 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 241 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 159.66 (d, J_{P-F} = 8.4 Hz).

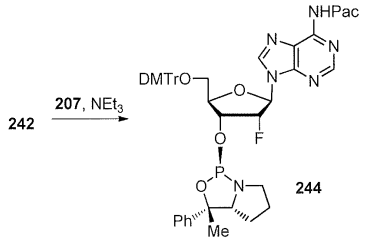
[2305] **화합물 243 의 합성**



[2306]

[2307] **화합물 243**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 242 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 243 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 160.20 (d, J = 11.0 Hz).

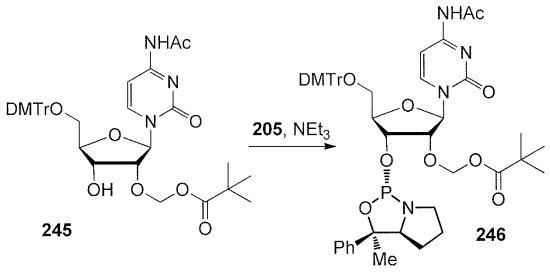
[2308] **화합물 244 의 합성**



[2309]

[2310] **화합물 244**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 242 를 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 244 을 무색 고체 거품으로서 수득하였다. ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ 156.52 (d, J_{P-F} = 8.5 Hz).

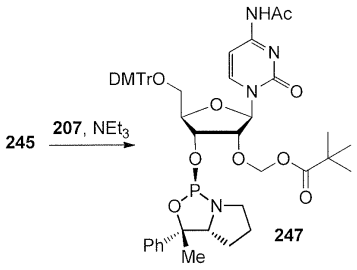
[2311] **화합물 246 의 합성**



[2312]

[2313] **화합물 246**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 245 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 246 를 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

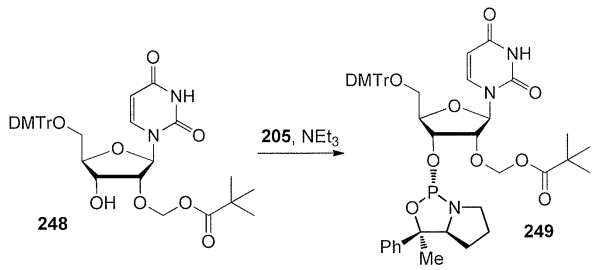
[2314] **화합물 247 의 합성**



[2315]

[2316] **화합물 247**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 245 를 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 247 를 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

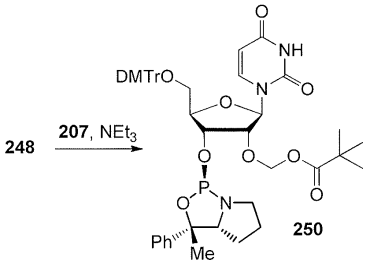
[2317] **화합물 249 의 합성**



[2318]

[2319] **화합물 249**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 248 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 249 를 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

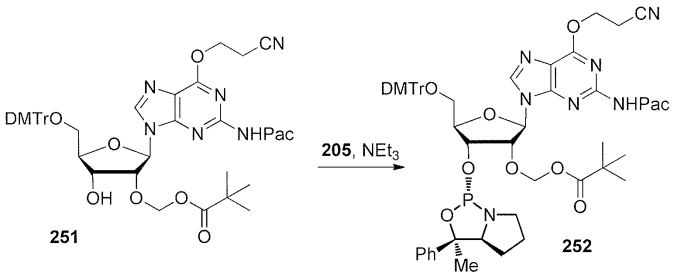
[2320] **화합물 250 의 합성**



[2321]

[2322] **화합물 250**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 248 를 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 250 를 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

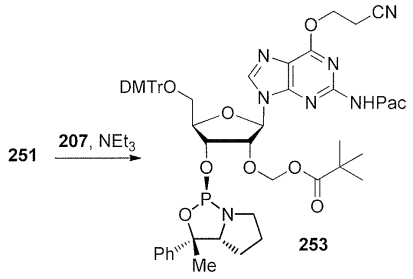
[2323] **화합물 252 의 합성**



[2324]

[2325] **화합물 252**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 251 을 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 252 를 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

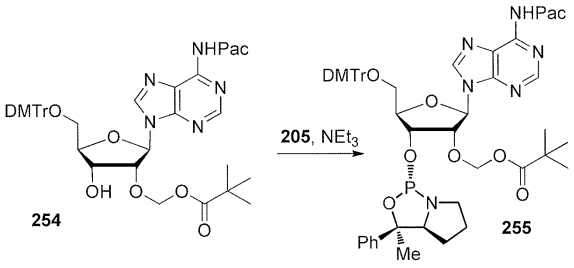
[2326] **화합물 253 의 합성**



[2327]

[2328] **화합물 253**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 251 를 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 253 를 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

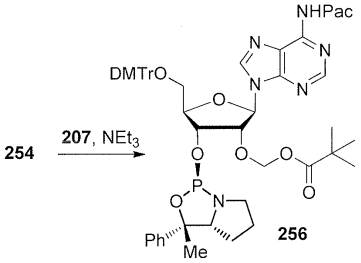
[2329] **화합물 255 의 합성**



[2330]

[2331] **화합물 255**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 254 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 255 를 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

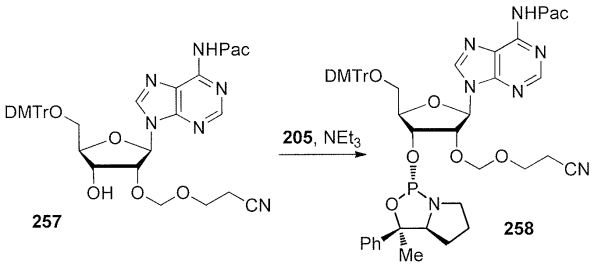
[2332] **화합물 256 의 합성**



[2333]

[2334] **화합물 256**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 254 를 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 256 를 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

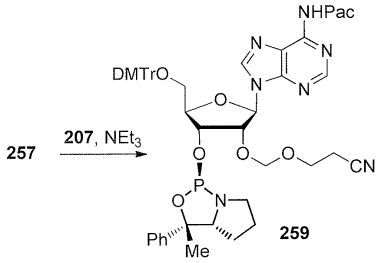
[2335] **화합물 258 의 합성**



[2336]

[2337] **화합물 258**: 화합물 208 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고, 화합물 257 를 화합물 203 로 대체하여, 순수 화합물 258 를 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

[2338] **화합물 259 의 합성**



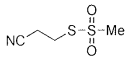
[2339]

[2340] **화합물 259**: 화합물 210 에 대해 기술된 바와 유사한 절차를 사용하고 화합물 257 을 화합물 209 로 대체하여, 순수 화합물 259 를 무색 고체 거품으로서 수득하였다.

[2341] **실시예 2-16.**

[2342] 하기 표 E-1 에서, DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 실시예 2-16 에 대한 합성 과정을 요약하였다.

[2343] **표 E-1. 실시예 2-16 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서의 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)		대기 시간 (sec)	
			1 μmol	10 μmol	1 μmol	10 μmol
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	3 + 90 + 10	N.A.	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중)+ 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	10 + 6	30 + 600	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	30	60	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	30	60	60
5	술푸르화	0.3 M S-시아노에틸-메틸티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	15 + 4×4	300 + 3×150 + 600	300 + 3×150 + 600

[2344]

[2345] 실시예 2-9: 입체규정된 포스포로티오에이트 디에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다 (10 mmol 합성 컬럼 및 6.5 mmol 의 숙시닐 연결된 dC (CPG 상의)를 사용하는 표 E-1 에서 요약된 사이클에 따라). 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다. 이어서 건식 고체 지지체를 건식 ACN-트리메틸실릴 클로라이드-16:1 (v/v) 중에서 1,8-디아자바이시클로운데크-7-엔 (DBU)의 5 mL 의 무수물 1 M 용액으로 10 분 동안 실온에서 처리하였다 (용액이 컬럼의 배출구에 고정된 플라스틱 루어 시린지에 의해 컬럼을 통해 천천히 밀리는 시간 동안). 이어서 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 건식 CPG 를 플라스틱 바이알에 두고 이어서 3 mL 의 28% 수성 암모니아로 18 시간 동안 실온에서 처리하였다. 용매를 건조 증발시키고, 잔사를 10% 수성 DMSO 로 재현탁하고, 고체 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 음이온 교환 제조용 HPLC (구배: 20 mM NaOH 중 0.25 내지 1.75 M NaCl) 로 정제하였다. 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2346] 실시예 10-16: 입체규정된 포스포로티오에이트 디에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다 (1 μmol 합성 컬럼 및 3 mmol 의 숙시닐 연결된 dC (CPG 상의)를 사용하여 표 E-1 에 요약된 사이클에 따라). 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다. 이어서 건식 고체 지지체를 건식 ACN-트리메틸실릴 클로라이드-16:1 (v/v) 중에서 1,5-디아자바이시클로(4.3.0)논-5-엔 (DBN) 의 5 mL 의 무수물 1 M 용액으로 10 분 동안 실온에서 처리하였다. 컬럼의 배출구에 고정된 플라스틱 루어 시린지에 의해 컬럼을 통해 DBN 용액을 천천히 밀었다. 이어서 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 진공 하에

건조시켰다. 건식 CPG 를 플라스틱 바이알에 두고 2 mL 의 28% 수성 암모니아 18 시간 동안 실온에서 처리하였다. 용매를 건조 증발시키고, 잔사를 10% 수성 DMSO 에서 재현탁시키고, 고체 지지체를 여과시켰다.

[2347] 실시예 2-16 의 정제 및 탈염:

[2348] 미정제 생성물을 Waters 2525 BGM HPLC 시스템으로 정제시켰다 (2487 이중 파장 검출기 및 FCO 및 Flex 인젝트 장착). AP-1 유리 컬럼 (Waters) 10×200 mm 을 Source 15Q 지지체 (GE Healthcare, Part no. 17-0947-01) 로 충전시키고 4 mL/min 의 유속으로 사용하였다. 컬럼을 TL600 이동 상 히터 및 TL150 온도 콘트롤러 (Timberline Instruments) 세트를 사용하여 75 ℃ 에서 전체 정제 동안 가열시켰다. 버퍼 A: 20 mM NaOH 및 버퍼 B: 20 mM NaOH, 2.5 M NaCl 를 30% B 내지 70% B 로 출발하는 단계 구배를 사용하였다. 95 % 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 4 mL/min 유속 및 80% ACN 에 대한 물의 구배를 갖는 역-상 컬럼 (XBridge Semi Prep, 250×10mm, C_{18}, 5㎛) 에 의한 동일한 HPLC 시스템 상에서 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 스피드 백에서 농축시키고 이어서 물로 동결건조하였다.

[2349] 정제된 올리고뉴클레오티드의 HPLC 분석: 올리고뉴클레오티드의 품질을 DNA Pac 100 (10×50 mm) 를 사용하여 결정하였고,

[2350] 하기 조건을 사용하였다:

[2351] 버퍼 A: 10 mM Tris HCl, 50% HCl, pH=8.0

[2352] 버퍼 B: A + 0.8 M $NaClO_4$, pH=8.0

[2353] 컬럼 온도: 60 ℃

[2354] 구배 방법:

[2355]

	시간	플로우	%A	%B	곡선
1	0.01	1.00	85.0	15.0	
2	3.00	1.00	85.0	15.0	1
3	23.00	1.00	40.0	60.0	6
4	25.00	1.00	5.0	95.0	6
5	25.50	1.00	85.0	15.0	6
6	30.00	1.00	85.0	15.0	1

[2356] LCMS 분석 방법:

[2357] 용리제 A: 15 mM TEA, 400 mM HFIP, 물

[2358] 용리제 B: 50:50 버퍼 A/메탄올

[2359] 컬럼: UPLC@OST C_{18} 1.7 ㎛, 2.1×500mm

[2360] 컬럼 온도 = 50 ℃

[2361] 구배 방법:

[2362]

시간	플로우	%A	%B	곡선
0	0.2	95	5	
10	0.2	35	65	6
12	0.2	5	95	6
12.5	0.2	95	5	6
15	0.2	95	5	1

[2363] **실시예 2. 올리고뉴클레오티드 101 (모든-(Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]) 의 합성**

[2364] 올리고뉴클레오티드 101 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 14.70 min. UPLC/ESI-

MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치: 6310.2; 측정치: 6310.4.

[2365] **실시예 3. 올리고뉴클레오티드 102 (모든-(Sp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]) 의 합성**

[2366] 올리고뉴클레오티드 102 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 15.49 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치: 6310.2; 측정치: 6310.2.

[2367] **실시예 4. 올리고뉴클레오티드 103 ((Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (5R-9S-5R)) 의 합성**

[2368] 올리고뉴클레오티드 103 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 15.10 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6310.3.

[2369] **실시예 5. 올리고뉴클레오티드 104 ((Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (5S-9R-5S)) 의 합성**

[2370] 올리고뉴클레오티드 104 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 15.04 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6307.2.

[2371] **실시예 6. 올리고뉴클레오티드 105 ((Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (1S-17R-1S)) 의 합성**

[2372] 올리고뉴클레오티드 105 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 14.75 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치: 6310.2; 측정치: 6310.2.

[2373] **실시예 7. 올리고뉴클레오티드 106 ((Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (1R-17S-1R)) 의 합성**

[2374] 올리고뉴클레오티드 106 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 15.43 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6309.6.

[2375] **실시예 8. 올리고뉴클레오티드 107 ((Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] ((R/S)$_9$R)) 의 합성**

[2376] 올리고뉴클레오티드 107 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 15.02 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6310.7.

[2377] **실시예 9. 올리고뉴클레오티드 108 ((Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] ((S/R)$_9$S)) 의 합성**

[2378] 올리고뉴클레오티드 108 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 15.10 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6307.9.

[2379] **실시예 10. 올리고뉴클레오티드 109 ((Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp)d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (3S-13R-3S)) 의 합성**

[2380] 올리고뉴클레오티드 109 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 14.91 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6309.5.

[2381] **실시예 11. 올리고뉴클레오티드 110 ((Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (3R-13S-3R)) 의 합성**

[2382] 올리고뉴클레오티드 110 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 15.24 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6309.3.

[2383] **실시예 12. 올리고뉴클레오티드 111 ((Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] ((18S/R^{19})) 의 합성**

[2384] 올리고뉴클레오티드 111 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 15.69 min. UPLC/ESI-

MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6309.4.

[2385] **실시예 13. 올리고뉴클레오티드 113 ((Sp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (18S/R^2)) 의 합성**

[2386] 올리고뉴클레오티드 113 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 15.72 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6311.0.

[2387] **실시예 14. 올리고뉴클레오티드 114 ((Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] ((RRS)$_6$-R)) 의 합성**

[2388] 올리고뉴클레오티드 114 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 14.14 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6313.7.

[2389] **실시예 15. 올리고뉴클레오티드 115 ((Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp)-d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (S-(RRS)$_6$)) 의 합성**

[2390] 올리고뉴클레오티드 115 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 14.30 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6313.7.

[2391] **실시예 16. 올리고뉴클레오티드 116 ((Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp)d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC] (RS-(RRS)$_5$-RR)) 의 합성**

[2392] 올리고뉴클레오티드 116 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (IEX-HPLC 에서): 14.17 min. UPLC/ESI-MS: $C_{191}H_{246}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 6310.2; 측정치: 6312.4.

[2393] 실시예 2-16 의 결과를 하기 표 E-2 에 요약하였다.

[2394] **표 E-2. 실시예 2-16 의 요약**

올리고뉴클레오티드	5′-서열-3′	입체화학의 설명	RT – IEX (min)
101	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	All-(*R*p)	14.70
102	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	All-(*S*p)	15.49
103	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	5R-9S-5R	15.10
104	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	5S-9R-5S	15.04
105	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	1S-17R-1S	14.75
106	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	1R-17S-1R	15.43
107	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$(R/S)_9R$	15.02
108	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$(S/R)_9S$	15.10
109	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	3S-13R-3S	14.91
110	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	3R-13S-3R	15.24
111	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$18S/R^{19}$	15.69
113	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$18S/R^{2}$	15.72
114	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	$(RRS)_6$-R	14.14
115	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	S-$(RRS)_6$	14.30
116	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	RS-$(RRS)_5$-RR	14.17

[2395]

[2396] **실시예 17. 대조군 올리고뉴클레오티드의 합성**

[2397] 대조군 올리고뉴클레오티드 (참조, 표 E-3) 를 자동화 고체상 올리고뉴클레오티드 합성에 대한 표준 화학 방법을 사용하여 합성하였다 (Beaucage, S.L. 및 Iyer, R.P., Tetrahedron, 1992, 48, 2223-2311). 더욱 구체적으로는, 입체무작위 DNA 를 표준 DNA 포스포라미디트 (ChemGenes Co.), 에틸티오테트라졸(ETT, Muang et al., Tetrahedron Lett., 2004, 45, 6497-6499) 를 활성화제로서 (Glen Research) 및 N,N-디메틸-N'-(3-티옥소-3H-1,2,4-디티아졸-5-일)메탄이미다미드 (DDTT, AM Chemicals) 를 황화 시약으로서 (Guzaev, A.; Tetrahedron Lett., 2011, 52, 434-437) 사용함으로써 합성하였다. 포스포라미디트 커플링 시간은 2분 이였고 황화 시간은 10 분이였다. 올리고뉴클레오티드를 탈보호시키고 표준 방법을 사용하여 정제하였다. DNA 포스포디에스테르를, 표준 DNA 포스포라미디트, ETT (활성화제로서) 및 요오드/피리딘/물 (산화 시약으로서) 을 사용하여 합성하였다. 2'-O-메톡시에틸 (MOE) DNA 를 인-하우스 제조된 2'-O-메톡시에틸 (MOE) 포스포라미디트 (Martin, P.; Helv. Chim. Acta. 1995, 78, 486-504; Ross, B.; Song, Q.; 2004, US 특허 공보 No. 20040082775), ETT (활성화제로서) 및 DDTT (황화 시약으로서) 를 사용하여 합성하였다. 커플링 시간은 10 분이였고 황화 시간은 10 분이였다. RNA 를 표준 RNA 포스포라미디트 (ChemGenes Co.), ETT (활성화제로서) 및 요오드/피리딘/물 (산화 시약으로서) 를 사용하여 합성하였다. 커플링 시간은 10 분이였다.

[2398] 모든 올리고뉴클레오티드를 탈보호시키고 표준 방법으로 정제하였다.

[2399] RNA (올리고뉴클레오티드 117) 의 정제:

[2400] Waters 2525 BGM, 2487 이중 파장 검출기, FCO 및 Flex 인젝터를 장착함,

[2401] 버퍼 A: 20 mM 나트륨 포스페이트 pH=8.5

[2402] 버퍼 B: 20 mM 나트륨 포스페이트, 1 M NaBr pH=8.5

[2403] 컬럼: AP-1 유리 컬럼 (Waters) 10×200mm, Super Q-5PW (20), TSK Gel (Anion Exchange) (TOSOH) 로 충전됨,

[2404] 컬럼 온도: 70 ℃ (Timberline Instruments, TL600 이동 상 히터 및 TL150 온도 콘트롤러)

[2405] 사용되는 구배:

[2406]

시간	플로우 (mL/min)	%A	%B	곡선
초기		100	0	
10	4	100	0	1
25	4	80	20	6
115	4	55	45	6
125	4	0	100	6
130	4	100	0	6
140	4	100	0	1

[2407] 도 1 에 나타낸 바와 같이, 키랄 제어된 포스포로티오에이트 디에스테르 20-mer 올리고뉴클레오티드 (모든-(Rp), 올리고뉴클레오티드 101, 도 1, A) 은 포스포로티오에이트 디에스테르 20-mer 표준 입체무작위 올리고뉴클레오티드 (올리고뉴클레오티드 118, 도 1, C) 의 보유 시간과는 상이한 보유 시간을 가지며, 더욱 가파른 피크를 갖는다. 당업자는, 입체무작위 올리고뉴클레오티드 108 의 정제 동안, 대부분의 모든-(Rp) 올리고뉴클레오티드 (101, 혼합물 입체무작위 올리고뉴클레오티드 108 의 대략 $1/2^{19}$ 분획으로 존재함) 이 손실될 수 있음을 이해한다.

[2408] 실시예 17 의 결과를 하기 표 E-3 에 요약하였다.

[2409] **표 E-3. 실시예 17 의 요약**

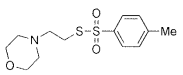
올리고뉴클레오티드	5′-서열-3′	설명	RT (min)
117	GGUGCGAAGCAGACUGAGGC	RNA	5.10
118	d[GsCsCsTsCsAsGsTsCsTsGsCsTsTsCsGsCsAsCsC]	입체무작위	15.04
119	d[GCCTCAGTC TGC TTC GCACC]	DNA	6.90
120	(Gs5mCs5mCsTs5mCs)$_{MOE}$ d[AsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCs](Gs5mCsAs 5mCs5mC)$_{MOE}$	입체무작위	15.49
121	d[GsAsTsGsCsCsTsCsTsCsCsTsAsCsGsCsGsCsCsT]	스크램블	15.09

[2410]

[2411] 실시예 18-21 에 대한 과정: 입체규정된 모폴리노에틸 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 HCP 상의 0.8 μmol 의 옥살릴 연결된 dC 및 1 μmol 합성 컬럼을 사용하여 표 E-4 에 요약된 사이클레 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다. 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거를 이용하여 합성 사이클을 수행하였다. 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤의 환류 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 이를 18 시간 동안 실온에서 건식 피리딘 (1:4 비) 으로 1 mL 의 건식 프로필아민으로 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하

는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고 HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 에 의해 정제하였다. 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물은 물로부터 동결건조되었다.

[2412] **표 E-4. 실시예 18-21 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서의 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M S-모르폴리노에틸-톨루일티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

[2413]

[2414] 실시예 18-21 의 일반적인 정제 방법:

[2415] 버퍼 A: 20 mM 포스페이트 pH=6.0 (인산으로 조정됨)

[2416] 버퍼 B: ACN

[2417] 컬럼: XBridge Prep C_{18}, 5 μm, C_{18}, 250×10mm, Part #186003256

[2418] 버퍼 히터 세트 온도 = 50 ℃

[2419] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2420] 사용되는 구배:

시간	플로우 (ml/min)	% A	% B	곡선
초기		99	1	
5	4	99	1	1
10	4	77	23	6
60	4	70	30	6
65	4	20	80	6
70	4	20	80	6
71	4	99	1	6
80	4	99	1	1

[2421]

[2422] 올리고뉴클레오티드에 대한 분석적 HPLC 방법

[2423] HPLC 방법 1:

[2424] 버퍼 A: 20 mM 포스페이트 pH=6.0 (인산으로 조정됨)

[2425] 버퍼 B: ACN

[2426] 컬럼: XBridge C_{18}, 3.5 ㎛, C_{18}, 4.6x50mm, Part #186003034

[2427] 버퍼 히터 세트 온도 = 35 ℃

[2428] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2429] 사용되는 구배:

[2430]

시간	플로우 (ml/min)	%A	%B	곡선
초기		95	5	
3	1	95	5	1
23	1	60	40	6
25	1	40	60	6
25.5	1	95	5	6
30	1	95	5	1

[2431] HPLC 방법 2:

[2432] 버퍼 A: 50 mM TEAA, pH 7.8

[2433] 버퍼 B: ACN

[2434] 컬럼: XBridge C_{18}, 3.5 ㎛, C_{18}, 4.6x50mm, Part #186003034

[2435] 버퍼 히터 세트 온도 = 60 ℃

[2436] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2437] 사용되는 구배:

[2438]

시간	플로우 (ml/min)	%A	%B	곡선
초기		99	1	
2	1	99	1	1
22	1	65	35	6
25	1	5	95	6
25.5	1	5	95	6
30	1	99	1	1

[2439] HPLC 방법 3:

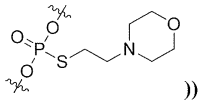
[2440]

시간	플로우 (ml/min)	%A	%B	곡선
초기		85	15	
2	1	85	15	1
20	1	60	40	6
22	1	5	95	6
25	1	5	95	6
25.5	1	85	15	6
30	1	85	15	1

[2441] HPLC 방법 4:

시간	플로우 (ml/min)	% A	% B	곡선
초기		85	15	
2	1	85	15	1
20	1	40	60	6
22	1	5	95	6
25	1	5	95	6
25.5	1	85	15	6
30	1	85	15	1

[2442]

[2443] **실시예 18. 올리고뉴클레오티드 122 의 합성(모든-(Rp)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1Cs1As1Cs1C] (s1 =**  **))**

[2444] 올리고뉴클레오티드 122 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서): (HPLC 방법 1): 15.2 min. UPLC/ESI-MS: $C_{305}H_{455}N_{86}O_{121}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치: 8460.25; 측정치: 8462.0.

[2445] **실시예 19. 올리고뉴클레오티드 123 ((Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1Cs1As1Cs1C] ((1S-17R-1S) 의 합성**

[2446] 올리고뉴클레오티드 123 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 16.2 min. UPLC/ESI-MS: $C_{305}H_{455}N_{86}O_{121}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 8460.3; 측정치: 8461.5.

[2447] **실시예 20. 올리고뉴클레오티드 124 (모든-(Sp)-d[Gs1Cs1Cs1Ts1Cs1As1Gs1Ts1Cs1Ts1Gs1Cs1Ts1Ts1Cs1Gs1Cs1As1Cs1C]) 의 합성**

[2448] 올리고뉴클레오티드 124 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 18.3 min. UPLC/ESI-MS: $C_{305}H_{455}N_{86}O_{121}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치 : 8460.3; 측정치: 8461.8.

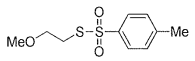
[2449] **실시예 21. 올리고뉴클레오티드 125 (모든-(Rp)-d[5mCs1As1Ts1G]) 의 합성**

[2450] 올리고뉴클레오티드 125 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 16.32 min. UPLC/ESI-MS: $C_{58}H_{85}N_{18}O_{22}P_3S_3$ 에 대한 계산치 : 1575.5; 측정치: 1575.2.

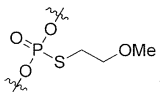
[2451] 실시예 22 및 42 에서, 입체규정된 메톡시에틸 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드는 HCP 상에 0.8 μmol 의 옥살릴 연결된 dC 및 1 μmol 합성 컬럼을 사용하는 표 E-5 에 요약된 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다.

건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 건식 피리딘 (1:4 비로) 중에서 1 mL 의 건식 프로필아민으로 18 시간 동안 실온에서 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고, HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다 (구배 20 mM 나트륨 포스페이트 버퍼 중 5 내지 65% ACN, pH = 6.0). 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2452] **표 E-5. 실시예 22 및 42 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 에 대한 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M S-MOE 톨루일티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

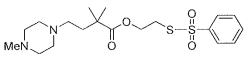
[2453]

[2454] **실시예 22. 올리고뉴클레오티드 126 (모든-(Rp)-d[Cs2As2Gs2T] 의 합성 (s2 = ))**

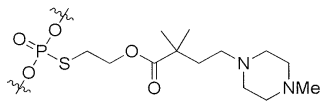
[2455] 올리고뉴클레오티드 126 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 16.23 분. UPLC/ESI-MS: $C_{48}H_{68}N_{15}O_{22}P_3S_3$ 에 대한 계산치: 1396.2; 측정치: 1395.2.

[2456] 실시예 23: 입체규정된 N-메틸피페라지노 벌키 에스테르 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 HCP 에 대해 1 μmol 합성 컬럼 및 1.5 μmol 의 옥살릴 연결된 dT 를 사용하여 표 E-6 에서 요약된 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거를 이용하여 수행하였다. 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 건식 피리딘 (1:4 비로) 중에서 18 시간 동안 실온에서 1 mL 의 건식 프로필아민으로 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고,HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC (20 mM 나트륨 포스페이트 버퍼 중 5 내지 65% ACN 구배, pH = 6.0) 로 정제하였다. 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2457] **표 E-6. 실시예 23 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 에 대한 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M *N*-메틸 피페라지노 에스테르 페닐티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

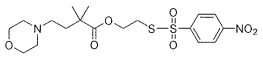
[2458]

[2459] **실시예 23. 올리고뉴클레오티드 127 (모든-(Rp)-d[Cs3As3Gs3T] 의 합성 (s3 =**  **))**

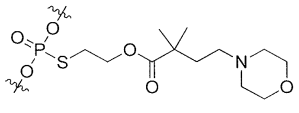
[2460] 올리고뉴클레오티드 127 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 20.24 분. UPLC/ESI-MS: $C_{78}H_{122}N_{21}O_{25}P_3S_3$ 에 대한 계산치: 1943.1; 측정치: 1941.0.

[2461] 실시예 24 및 43. 입체규정된 모폴리노 벌키 에스테르 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 1 μmol 합성 컬럼 및 1.5 μmol 의 옥살릴 연결된 dT (HCP 상의) 를 이용하여 표 E-7 에 요약된 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 18 시간 동안 실온에서 건식 피리딘 (1:4 비로) 중 1 mL 의 건식 프로필아민으로 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고,HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다 (20 mM 나트륨 포스페이트 버퍼 중 5 내지 65% ACN 구배, pH = 6.0). 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2462] **표 E-7. 실시예 24 및 43 에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 에 대한 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M 모폴리노 에스테르 니트로페닐티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

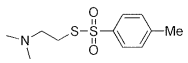
[2463]

[2464] **실시예 24. 올리고뉴클레오티드 128 (모든-(Sp)-d[Cs4As4Gs4T] 의 합성 (s4 = ))**

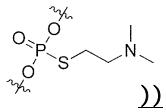
[2465] 올리고뉴클레오티드 128 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 3): 19.75 min. UPLC/ESI-MS: $C_{75}H_{113}N_{18}O_{28}P_3S_3$ 에 대한 계산치: 1902.9; 측정치: 1904.0.

[2466] 실시예 25: 입체규정된 디메틸아미노에틸 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 1 μmol 합성 컬럼 및 1.5 μmol 의 옥살릴 연결된 dT (HCP 상의) 을 사용하는 표 E-8 에서 요약되는 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기에 대해 합성하였다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 18 시간 동안 실온에서 건식 피리딘 (1:4 비로) 중 1 mL 의 건식 프로필아민으로 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고,HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC (20 mM 나트륨 포스페이트 버퍼 중 5 내지 65% ACN 구배, pH = 6.0) 로 정제하였다. 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2467] **표 E-8. 실시예 25 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 에 대한 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M 디메틸아미노에틸-톨루일티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	900 + 3×600 + 900

[2468]

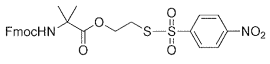
[2469] **실시예 25. 올리고뉴클레오티드 129 (모든-(Sp)-d[Cs5As5Gs5T] 의 합성 (s5 = ))**

[2470] 올리고뉴클레오티드 129 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 17.25 min. UPLC/ESI-MS: $C_{51}H_{77}N_{18}O_{19}P_3S_3$ 에 대한 계산치:1435.4; 측정치: 1435.0.

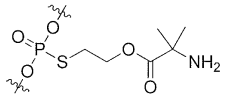
[2471] 실시예 26: 입체규정된 디메틸알라닌 에스테르 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 1 μmol 합성 컬럼 및 1.5 μmol 의 옥살릴 연결된 dT (HCP 상의) 를 사용하여 표 E-9 에 요약된 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다.

건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 18 시간 동안 실온에서 건식 피리딘 (1:4 비로) 중 1 mL 의 건식 프로필아민으로 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고,HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다 (20 mM 나트륨 포스페이트 버퍼 중 5 내지 65% ACN 구배, pH = 6.0). 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2472] **표 E-9. 실시예 26 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M 디메틸알라닌-Fmoc 에스테르 니트로페닐티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	900 + 3×600 + 900

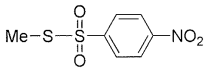
[2473]

[2474] **실시예 26. 올리고뉴클레오티드 130 (모든-(Sp)-d[Cs6As6Gs6T] 의 합성 (s6 = ))**

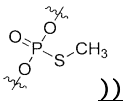
[2475] 올리고뉴클레오티드 130 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 16.45 min. UPLC/ESI-MS: $C_{57}H_{83}N_{18}O_{25}P_3S_3$ 에 대한 계산치: 1609.5; 측정치: 1609.6.

[2476] 실시예 27 및 28: 입체규정된 S-메틸 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 1 μmol 합성 컬럼 및 0.8 μmol 의 옥살릴 연결된 dC (HCP 상의) 를 사용하여 표 E-10 에 요약된 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기에 대해 합성하였다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 was 처리됨 with 건식 피리딘 (1:4 비로) 중 1 mL 의 건식 프로필아민으로 with 50% DMSO 으로 18 시간 동안 실온에서. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고,HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다 (20 mM 나트륨 포스페이트 버퍼 중 5 내지 65% ACN 구배, pH = 6.0). 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

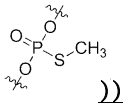
[2477] **표 E-10. 실시예 27 및 28 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M *S*-메틸 니트로페닐티술포네이트  (ACN 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

[2478]

[2479] **실시예 27. 올리고뉴클레오티드 131 (모든-(Rp)-d[Gs7Cs7Cs7Ts7Cs7As7Gs7Ts7Cs7Ts7Gs7Cs7Ts7Ts7Ts7Cs7Gs7Cs7As7Cs7C] 의 합성 (s7 = ))**

[2480] 올리고뉴클레오티드 131 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서): 27.65 min. UPLC/ESI-MS: $C_{210}H_{284}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치: 6576.71; 측정치: 6575.6.

[2481] **실시예 28. 올리고뉴클레오티드 132 (모든-(Sp)-d[Gs7Cs7Cs7Ts7Cs7As7Gs7Ts7Cs7Ts7Gs7Cs7Ts7Ts7Ts7Cs7Gs7Cs7As7Cs7C] 의 합성 (s7 = ))**

[2482] 올리고뉴클레오티드 132 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서): 32.65 min. UPLC/ESI-MS: $C_{210}H_{284}N_{67}O_{102}P_{19}S_{19}$ 에 대한 계산치: 6576.71; 측정치: 6574.8.

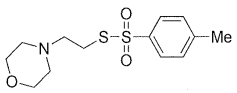
[2483] *변형된 뉴클레오베이스를 포함하는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드의 합성*

[2484] 상기에서 그리고 본원에서 일반적으로 기술된 바와 같이, 일부 구현예에서, 본 발명은 A, T, C 및 G 이외의 올리고뉴클레오티드를 포함하는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 일부 구현예에서, 이러한 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 5-메틸사이토신 (5mC) 을 포함한다. 비제한적 예는 실시예 21 및 하기에서 제시된다.

[2485] 실시예 29-41 은 1 μmol 합성 컬럼 및 1.75 μmol 의 옥살릴 연결된 dG (HCP 상의) 를 사용하여, 표 E-11 에 요약된 합성 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 자동화 합성을 이용하여 합성하였다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 자동화 올리고뉴클레오티드 합성 완료 후 HCP 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 18 시간 동안 실온에서 건식 피리딘 (1:4 비로) 중 1 mL 의 건식 프로필아민으로 처리하였다. 이어서 용매를 증

발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고, HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다 (하기 기술되는 과정에 따름). 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 30% ACN) 에 의해 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2486] **표 E-11. 실시예 29-41 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M S-모르폴리노에틸 톨루일티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

[2487]

[2488] 실시예 29-41 에 대한 일반적인 정제 방법:

[2489] 버퍼 A: 20 mM 포스페이트 pH=6.0 (인산으로 조정됨)

[2490] 버퍼 B: ACN

[2491] 컬럼: XBridge Prep C_{18}, 5 μm, C_{18}, 250×10mm, Part #186003256

[2492] 버퍼 히터 세트 온도 = 50 ℃

[2493] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2494] 사용되는 구배:

시간	플로우 (ml/min)	% A	% B	곡선
초기		99	1	
5	4	99	1	1
10	4	77	23	6
60	4	70	30	6
65	4	20	80	6
70	4	20	80	6
71	4	99	1	6
80	4	99	1	1

[2495]

[2496] **실시예 29. 올리고뉴클레오티드 135 (모든-(Rp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]) 의 합성**

[2497] 올리고뉴클레오티드 135 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 17.50 min. UPLC/ESI-MS: $C_{186}H_{278}N_{51}O_{73}P_{11}S_{11}$ 에 대한 계산치: 5090.0; 측정치: 5091.9.

[2498] **실시예 30. 올리고뉴클레오티드 136 (모든-(Sp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G]) 의 합성**

[2499] 올리고뉴클레오티드 136 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 19.25 min. UPLC/ESI-MS: $C_{186}H_{278}N_{51}O_{73}P_{11}S_{11}$ 에 대한 계산치: 5090.0; 측정치: 5090.8.

[2500] **실시예 31. 올리고뉴클레오티드 137 ((Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] (1S-9R-1S)) 의 합성**

[2501] 올리고뉴클레오티드 137 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 17.85 min. UPLC/ESI-MS: $C_{186}H_{278}N_{51}O_{73}P_{11}S_{11}$에 대한 계산치: 5090.0; 측정치: 5091.9.

[2502] **실시예 32. 올리고뉴클레오티드 138 ((Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] (2S-7R-2S)) 의 합성**

[2503] 올리고뉴클레오티드 138 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 18.10 min. UPLC/ESI-MS: $C_{186}H_{278}N_{51}O_{73}P_{11}S_{11}$에 대한 계산치: 5090.0; 측정치: 5091.9.

[2504] **실시예 33. 올리고뉴클레오티드 139 ((Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] (1R-9S-1R)) 의 합성**

[2505] 올리고뉴클레오티드 139 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 18.75 min. UPLC/ESI-MS: $C_{186}H_{278}N_{51}O_{73}P_{11}S_{11}$ 에 대한 계산치: 5090.0; 측정치: 5088.9.

[2506] **실시예 34. 올리고뉴클레오티드 140 ((Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] (2R-7S-2R)) 의 합성**

[2507] 올리고뉴클레오티드 140 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 18.72 min. UPLC/ESI-MS: $C_{186}H_{278}N_{51}O_{73}P_{11}S_{11}$에 대한 계산치: 5090.0; 측정치: 5091.3.

[2508] **실시예 35. 올리고뉴클레오티드 141 ((Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] (3S-5R-3S)) 의 합성**

[2509] 올리고뉴클레오티드 141 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 18.09 min. UPLC/ESI-MS: 에 대한 계산치 $C_{186}H_{278}N_{51}O_{73}P_{11}S_{11}$: 5090.0; 측정치: 5090.9.

[2510] **실시예 36. 올리고뉴클레오티드 142 ((Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] (3R-5S-3R)) 의 합성**

[2511] 올리고뉴클레오티드 142 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서): 18.35 min. UPLC/ESI-MS (HPLC 방법 1): 에 대한 계산치 $C_{186}H_{278}N_{51}O_{73}P_{11}S_{11}$: 5090.0; 측정치: 5088.9.

[2512] **실시예 37. 올리고뉴클레오티드 143 ((Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] ((SSR)$_3$-SS)) 의 합성**

[2513] 올리고뉴클레오티드 143 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 18.48 min. UPLC/ESI-MS: 에 대한 계산치 $C_{186}H_{278}N_{51}O_{73}P_{11}S_{11}$: 5090.0; 측정치: 5092.0.

[2514] **실시예 38. 올리고뉴클레오티드 144 ((Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp)-d[5mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1G] ((RRS)$_3$-RR)) 의 합성**

[2515] 올리고뉴클레오티드 144 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 18.02 min. UPLC/ESI-MS: 에 대한 계산치 $C_{186}H_{278}N_{51}O_{73}P_{11}S_{11}$: 5090.0; 측정치: 5091.4.

[2516] **실시예 39. 올리고뉴클레오티드 145 (모든-(Rp)-d[5mCs1Ts15mCs1As1Gs1Ts15mCs1Ts1Gs15mCs1Ts1Ts15mCs1Gs15mC]) 의 합성**

[2517] 올리고뉴클레오티드 145 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 1): 17.30 min. UPLC/ESI-MS: 에 대한 계산치 $C_{234}H_{352}N_{62}O_{92}P_{14}S_{14}$: 6388.3; 측정치: 6390.6.

[2518] **실시예 40. 올리고뉴클레오티드 146 (모든-(Rp)-d[Gs15mCs1Ts1G]) 의 합성**

[2519] 올리고뉴클레오티드 146 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 15.89 min. UPLC/ESI-MS: 에 대한 계산치 $C_{58}H_{85}N_{18}O_{23}P_3S_3$: 1591.5; 측정치: 1590.8.

[2520] **실시예 41. 올리고뉴클레오티드 147 (모든-(Rp)-d[5mCs1As1Gs1T]) 의 합성**

[2521] 올리고뉴클레오티드 147 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 16.30 min. UPLC/ESI-MS: 에 대한 계산치 $C_{58}H_{85}N_{18}O_{22}P_3S_3$: 1575.5; 측정치: 1575.2.

[2522] **실시예 42. 올리고뉴클레오티드 148 (모든-(Rp)-d[5mCs2As2Gs2Ts25mCs2Ts2Gs25mCs2Ts2Ts25mCs2G]) 의 합성**

[2523] 올리고뉴클레오티드 148 을 실시예 22 에서의 황화 시약을 이용하여, 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 3): 16.51 min. UPLC/ESI-MS: 에 대한 계산치 $C_{153}H_{223}N_{40}O_{73}P_{11}S_{11}$: 4484.1; 측정치: 4483.0.

[2524] **실시예 43. 올리고뉴클레오티드 149 (모든-(Rp)-d[5mCs4As4Gs4Ts45mCs4Ts4Gs45mCs4Ts4Ts45mCs4G]) 의 합성**

[2525] 올리고뉴클레오티드 149 를 실시예 24 에서 황화 시약을 이용하여, 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 4): 17.87 min. UPLC/ESI-MS: 에 대한 계산치 $C_{252}H_{388}N_{51}O_{95}P_{11}S_{11}$: 6345.6; 측정치: 6346.5.

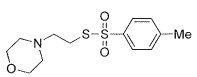
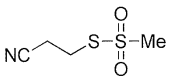
[2526] *상이한 뉴클레오티드간 링크를 포함하는 키랄 제어된 키메라성 올리고뉴클레오티드의 합성*

[2527] 상기에서 그리고 본원에서 일반적으로 기술되는 바와 같이, 일부 구현예에서, 본 발명은 상이한 뉴클레오티드간 링크를 포함하는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 비제한적 예로 이러한 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 및 이의 합성 방법을 기재한다.

[2528] 실시예 44-45 는 상이한 뉴클레오티드간 링크를 포함하는 키랄 제어된 키메라성 올리고뉴클레오티드의 합성을 기술하고 있다. 혼합된 부분입체이성질체적으로 순수 모폴리노에틸 포스포로티오에이트 트리에스테르/포스포로티오에이트 디에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 1 μmol 합성 컬럼 및 1.5 μmol 의 옥살릴 연결된 dT (HCP 상의) 를 이용하여 표 E-12 에서 요약되는 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다. 각각의 반복성 사이클은 상이한 황화 시약이 반응되게 하며, 2개의 상이한 티오술포네이트를 사용하였다. 말단 5'-O-DMTr 그룹의 제거로 합성을 수행하였다 (DMT 오프). 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다. 이어서 건식 고체 지지체를 건식 ACN-트리메틸실릴 클로라이드-16:1 (v/v) 중 1,5-디아자바이시클로(4.3.0)논-5-엔 (DBN) 1M 무수물 용액 5 mL 로 10 분 동안 실온에서 처리하였다. DBN 용액을 컬럼의 배출구에 고정된 플라스틱 루어 시린지에 의해 컬럼을 통해 천천히 밀었다. 이어서 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 18 시간 동안 실온에서 건식 피리딘 (1:4 비로) 중 1 mL 의 건식 프로필아민으로 처리하였다. 이

어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고,HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다 (20 mM 나트륨 포스페이트 버퍼 중 5 내지 65% ACN 구배, pH = 6.0). 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2529] **표 E-12. 실시예 44-45 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화 1	0.3 M S-모르폴리노에틸 톨루일티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600
6	술푸르화 2	0.3 M S-시아노에틸 메틸티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

[2530]

[2531] **실시예 44. 올리고뉴클레오티드 150 (모든-(Rp)-d[TsCs1AsT]) 의 합성**

[2532] 올리고뉴클레오티드 150 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 12.72 min. UPLC/ESI-MS: $C_{45}H_{62}N_{13}O_{21}P_3S_3$에 대한 계산치: 1310.2; 측정치: 1309.2

[2533] **실시예 45. 올리고뉴클레오티드 151 (모든-(Sp)-d[Cs1AsGs1T]) 의 합성**

[2534] 올리고뉴클레오티드 151 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 14.71 min. UPLC/ESI-MS: $C_{51}H_{72}N_{17}O_{21}P_3S_3$에 대한 계산치: 1448.4; 측정치: 1446.9.

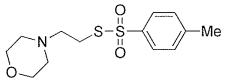
[2535] 실시예 46 은 둘 모두의 포스페이트 디에스테르 뉴클레오티드간 연결 및 변형된 뉴클레오티드간 링크를 포함하는 키랄 제어된 키메라성 올리고뉴클레오티드으의 합성을 기재한다.

[2536] 혼합된 모폴리노에틸 포스포로티오에이트 트리에스테르/포스포디에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 예시적인 올리고뉴클레오티드를 1 μmol 합성 컬럼 및 1.5 μmol 의 옥살릴 연결된 dT (HCP 상의) 를 사용하는 표

E-13 에 요약된 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다. 각 반복성 사이클이 상이한 황화 또는 산화 시약이 반응되게 하기 때문에, 하나의 티오술포네이트 시약을 하나의 사이클에서 황화에 사용하고 요오드-촉진된 산화를 다른 사이클에 사용하였다. 말단 5'-O-DMTr 그룹의 제거로 합성을 수행하였다 (DMT 오프). 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 18 시간 동안 실온에서 건식 피리딘 (1:4 비로) 중 1 mL 의 건식 프로필아민으로 처리하였다.

이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고,HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다 (20 mM 나트륨 포스페이트 버퍼 중 5 내지 65% ACN 구배, pH = 6.0). 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2537] **표 E-13. 실시예 46 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M S-모르폴리노에틸 톨루일티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600
6	산화	0.02 M I_2, 피리딘/물	10	300

[2538]

[2539] **실시예 46. 올리고뉴클레오티드 152 (모든-(Sp)-d[Cs1AGs1T]) 의 합성**

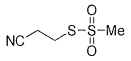
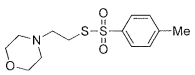
[2540] 올리고뉴클레오티드 152 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 13.42 min. UPLC/ESI-MS: $C_{51}H_{72}N_{17}O_{22}P_3S_2$에 대한 계산치: 1432.3; 측정치: 1431.7.

[2541] 실시예 47 은, 포스포디에스테르 뉴클레오티드간 링크 및 둘 모두의 변형된 키랄 순수 포스포트리에스테르 및 포스포디에스테르 뉴클레오티드간 링크를 포함하는 키랄 제어된 키메라성 올리고뉴클레오티드의 합성을 기재하고 있다. 혼합된 모폴리노에틸 포스포로티오에이트 트리에스테르/포스포디에스테르/포스포로티오에이트 디에스테르 링크를 함유하는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드를 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다 (1 μmol 합성 컬럼 및 1.5 μmol 의 옥살릴 연결된 dT (HCP 상의) 를 사용하여 표 E-14 에 요약된 사이클에 따라).

각 반복성 사이클이 상이한 황화 또는 산화 시약이 반응되게 하기 때문에, 2개의 상이한 티오술포네이트 시약을 상이한 황화 사이클에 사용하고 요오드-촉진된 산화를 또라른 사이클에 사용하였다. 말단 5'-O-DMTr 그룹의 제거로 합성을 수행하였다 (DMT 오프). 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다. 이어서 건식 고체 지지체를 건식 ACN-트리메틸실릴 클로라이드-16:1 (v/v) 중 1,5-디아자바이시클로(4.3.0)논-5-엔 (DBN) 1M 무수물 용액 5 mL 로 10 분 동안 실온에서 처리하였다. 컬럼의 배출구에

고정된 플라스틱 루어 시린지에 의해 컬럼을 통해 DBN 용액을 천천히 밀었다. 이어서 지지체를 건식 ACN으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 18 시간 동안 실온에서 건식 피리딘 (1:4 비로) 중 1 mL 의 건식 프로필아민으로 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 수용액으로 재현탁하고, HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다 (20 mM 나트륨 포스페이트 버퍼 중 5 내지 65% ACN 구배, pH = 6.0). 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2542] **표 E-14. 실시예 47 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화 1	0.3 M S-시아노에틸 메틸티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600
6	술푸르화 2	0.3 M S-모르폴리노에틸 톨루일티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600
7	산화	0.02 M I_2, 피리딘/물	10	300

[2543]

[2544] **실시예 47. 올리고뉴클레오티드 153 (모든-(Sp)-d[CAs1GsT]) 의 합성**

[2545] 올리고뉴클레오티드 153 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 2): 11.48 min. UPLC/ESI-MS: $C_{45}H_{61}N_{16}O_{21}P_3S_2$에 대한 계산치: 1318.1; 측정치: 1318.1.

[2546] 당업자에게 주지되는 바와 같이 하기 실시예 46 및 47, 및 기타 실시예 및 본원에 기술된 방법으로, 길이가 더욱 긴 키메라성 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드가 제조될 수 있다.

[2547] *키랄 순수 올리고뉴클레오티드는 비-입체특이적 합성으로부터 부분입체이성질체 혼합물 보다 상이한 특성을 가*

짐

[2548] 상기에서 그리고 본원에서 기술되는 바와 같이, 일부 구현예에서, 본 발명은 비-입체특이적 올리고뉴클레오티드 합성을 통해 합성되나 동일한 염기 서열을 갖는 입체이성질체의 혼합물과는 상이한 화학적 그리고 생물학적 특성을 갖는 키랄 순수 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[2549] **실시예 48. 키랄 순수 올리고뉴클레오티드의 HPLC 특성 및 비-입체특이적 합성로부터의 부분입체이성질체 혼합물**

[2550] 키랄 순수 포스포로티오에이트 디에스테르 올리고뉴클레오티드 A (Full R_P, 올리고뉴클레오티드 101) 및 B (Full S_P, 올리고뉴클레오티드 102) 및 비-입체특이적 C (입체무작위 포스포로티오에이트 디에스테르 뉴클레오티드간 링크) (이는 표준 비-입체특이적 올리고뉴클레오티드 합성에 의해 제조됨) 를 동일한 RP-HPLC 조건으로 분석하고 상응하는 HPLC 추척을 도 2 에 제시한다.

[2551] 도 2 에 명백히 나타낸 바와 같이, 포스포로티오에이트 디에스테르 20-mer 올리고뉴클레오티드의 입체화학은 RP-HPLC 및 IEX-HPLC 에 의해 측정된 바와 같은 이의 거동에 영향을 미친다. 이론에 한정되지 않으면서, RP-HPLC 에 의해 수득되는 보유 시간 (RT) 과 IEX-HPLC 사이에서 상관관계가 관찰된다 (RT 는 보존되는 경향이 있기 때문). 전체 R_P 입체이성질체 (A) 는 전체 S_P 입체이성질체 (B) 보다 더 짧은 보유를 갖는 반면, 입체무작위 포스포로티오에이트 디에스테르 올리고뉴클레오티드 (C) (모든 2^{19} 입체이성질체의 혼합물임) 를 폭넓은 HPLC 피크를 가지며, 이는 극도의 전체 R_P 및 전체 S_P 부분입체이성질체 사이에서 용리된다.

[2552] 당업자에게 주지되는 바와 같이, 이와 함께 제시되는 데이터는, 상이한 키랄 제어된 또는 제어되지 않은 (예를 들어, 입체 무작위) 동일 서열의 올리고뉴클레오티드 조성물을 비교한 분석을 나타내며, 설명되는 키랄 제어되지 않은 올리고뉴클레오티드 조성물 (즉, 비-키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 합성에 의해 제조됨) 이 특정 올리고뉴클레오티드 유형 (예컨대 전체 Rp 또는 Sp 유형) 의 매우 낮은 수준으로만 포함함을 보여준다.

[2553] **실시예 49. 열 변성 실험 (Tm).**

[2554] 각각의 DNA 가닥을 1×PBS 중에서 0.5 μM 의 등몰 농도에서 상보적 RNA 와 혼합하였다. 총 2.5 mL 용액을 각각 이중으로 제조하고 혼합물을 90 ℃ 에서 2 분 동안 및 가열시키고, 수 시간에 걸쳐 냉각시켰다. 이어서 혼합물을 4 ℃ 에서 2 시간 동안 저장시켰다. 254 nm 에서의 흡광도를 Peltier 단위를 장착한 Perkin Elmer UV-분광광도계를 사용하여, 출발 온도 구배 15 ℃ 내지 90 ℃ 로 0.5 ℃/분의 세정으로 0.5 분 간격으로 기록하였다. 254 nm 흡광도를 온도에 대해 플롯팅하고 Tm 값을 각 곡선의 제 1 유도로부터 계산하였다.

[2555] 도 3 은, 2개의 입체순수 부분입체이성질체 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드 (full R_P 20-mer A 및 전체 S_P 20-mer B) 및 the 입체무작위 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드 (C) 사이에서 Tm 에서의 차이를 나타낸다. 전체 R_P 포스포로티오에이트 DNA 는, 둘 모두의 반대 전체 S_P 부분입체이성질체 및 입체무작위 20-mer 에 비교할 때 상보적 RNA 에 대한 더욱 높은 친화도를 나타낸다.

[2556] 표 E-15 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 및 입체무작위 올리고뉴클레오티드 사이에서의 차이를 하기에 요약한다.

[2557] **표 E-15. 키랄 제어된 및 입체무작위 올리고뉴클레오티드 사이의 차이**

올리고뉴클레오티드	RT–IEX (min)	Tm (°C) ±0.5	IC_{50} (nM) (한 자릿수까지 완성)
101	14.70	68.3	4
102	15.49	60.5	6
103	15.10	63.4	6
104	15.04	63.5	4
105	14.75	66.5	3
106	15.43	61.8	4
107	15.02	64.5	4
108	15.10	64.8	3
109	14.91	65.8	2
110	15.24	62.9	7
111	15.69	NA	NA
113	15.72	NA	NA
114	14.14	65.2	5
115	14.30	65.2	3
116	14.17	64.8	2
118	15.04	64.5	3
119	6.90	73.4	검출되지 않음
120	15.49	65.3	4

[2559]

희석	1	2	3	4	5	6
(μM)	20	10	3.33333	1.11111	0.37037	0.12346
희석	7	8	9	10	11	12
(μM)	0.04115	0.01372	0.00457	0.00152	0.00051	0.00017

[2563]

프라이머 명칭	표적	서열	위치
Apo B 진행방향 프라이머	*H.sapiens* Apo B	AGCCTTGGTGGATACCCTGAAGTT	3209-3232
Apo B 역방향 프라이머	*H.sapiens* Apo B	TGGACAAGGTCATACTCTGCCGAT	3289-3312
GAPDH 진행방향 프라이머	*H.sapiens* GAPDH	CTCTGCTCCTCCTGTTCGAC	30-49
GAPDH 역방향 프라이머	*H.sapiens* GAPDH	ACGACCAAATCCGTTGACTC	122-141

[2570]

단계			사이클 수	
예비-인큐베이션			1	
증폭			45	
용융 곡선			1	
냉각			1	
도(°C)	시간	획득 방식	램프 레이트 °C/s	획득 / °C
예비-인큐베이션				
95	5min	없음	4.4	없음
증폭				
95	10 sec	없음	4.4	없음
60	10 sec	없음	2.2	없음
72	10 sec	단일	4.4	없음
용융 곡선				
95	5 sec	없음	4.4	없음
65	1 min	없음	2.2	없음
97		연속식	0.11	5
냉각				
40	30 sec	없음	2.2	없음

[2572]

[2573] 데이터는 3개의 생물학적 복제물의 결과이다. 모든 샘플을 트랜스펙션되지 않은 순전한 대조군과 비교하였다. SYBR 그린을 사용하는 실시간 PCR 로 유전자 발현을 평가할 때 하기 결과를 관찰하였다 (표 E-19, 도 5).

[2574] **표 E-19. SYBR 그린에 의해 평가된 IC_{50} 데이타 완료.**

올리고뉴클레오티드	IC_{50} (nM)
101 All-R	4.368
102 All-S	6.345
103 5R-9S-5R	5.727
104 5S-9R-5S	4.291
105 1S-17R-1S	2.877
106 1R-17S-1R	~3.855
107 $(R/S)_9R$	~4.180
108 $(S/R)_9S$	3.189
118 입체무작위	3.087
109 3S-13R-3S	1.722
110 3R-13S-3R	7.437
114 3R-13S-3R	5.234
115 $S-(RRS)_6$	2.689
116 $RS-(RRS)_5-RR$	1.919
120 미포메르센	4.386

[2575]

[2576] 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 8 nM 미만을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 7 nM. 미만을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 6 nM 미만을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 5 nM 미만을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 4 nM 미만을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 3 nM 미만을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 2 nM 미만을 나타낸다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 0.5-8 nM 범위이다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 1-4 nM 범위이다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 1.5-3 nM 범위이다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 1.5-2 nM 범위이다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 0.5-2 nM 범위이다.

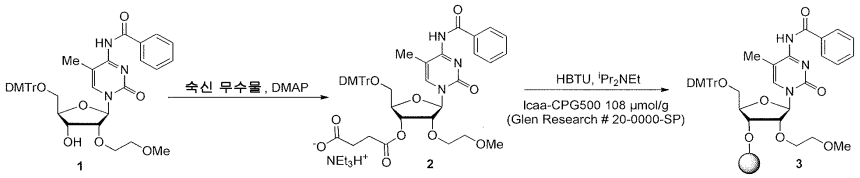
일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 1-2.5 nM 범위이다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 1.5-3 nM 범위이다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 2.5-5 nM 범위이다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 3-6 nM 범위이다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 IC_{50} 5-8 nM 범위이다. 일부 구현예에서, 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 상부 경계 및 하부 경계 사이에서 범주를 갖는 IC_{50} 을 나타낸다. 일부 구현예에서, 상부 경계는 8, 5, 4, 또는 3 nM 이다. 일부 구현예에서, 하부 경계는 1, 1.5, 2, 또는 2.5 nM 이다. 실시예를 참조로 하여 보여지는 바와 같이, 본 개시는 구체적으로는 이러한 예시적 IC_{50} 값을 나타내는 다양한 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 또는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 예로 들고 있다.

[2577] 표 E-19 는 키랄 제어 형태로 시험될 때, 특정 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드/올리고뉴클레오티드 조성물이

상응하는 입체무작위 올리고뉴클레오티드 혼합물 (올리고뉴클레오티드 105, 109, 115 및 116 - 올리고뉴클레오티드 118 에 비교) 보다 더욱 잠재성이 있으며; 이들은 Mipomersen 보다 더욱 활성이 있으며, 이는 입체무작위 올리고뉴클레오티드 혼합물 (올리고뉴클레오티드 104, 105, 106, 107, 109, 115 및 116 - 올리고뉴클레오티드 120 에 비교) 임을 나타낸다.

[2578] *추가 키랄 제어된 제조*

[2579] **실시예 51. 올리고뉴클레오티드의 키랄 제제의 제조**

[2580] 

[2581] 본 실시예는 본원에 기술된 바와 같은 특정 올리고뉴클레오티드의 다양한 특정 키랄 제어 조성물의 제조를 기재하고 있다. 특히, 본 실시예는 적재된 Icaa-CPG-500 을 이용하는 것에 대한 올리고뉴클레오티드 제조를 기재하고 있다.

[2582] N^4-Bz-5'-O-DMTr-2'-O-MOE-5mC (1) (4.0 g, 5.5 mmol) 을 무수물 DCM (20 mL) 에 용해시키고 2 당량의 숙신 무수물 (1.1 g, 11.1 mmol) 및 3 당량의 4-N,N-디메틸아미노피리딘 (2.0 g, 16.6 mmol) 과 혼합하였다. 반응물을 실온에서 아르곤 하에 교반하였다. TLC (1 시간) 으로 측정시 출발 물질의 완전한 소비 후, 용매를 건조 증발시키고, 미정제 잔사를 1% 트리에틸아민을 함유하는 DCM 에 용해시키고 이어서 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (2% 트리에틸아민을 함유하는 DCM 중 0-2% MeOH 구배를 사용) 로 정제하였다. 증발 후 순수 화합물 (2) 의 수율은 4.5 g, 88% 였다. 생성되는 3'-O-숙시네이트 (2) (0.92 g, 1.0 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.82 ml, 5.0 mmol) 및 CPG-500 (10g) 을 DMF (50mL) 중에서 채취하고 이어서 HBTU (0.42 g, 1.1 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 진탕하고 이어서 여과시켰다. 지지체를 DMF, MeOH 및 최종적으로, DCM 으로 세척하고 이어서 진공 하 건조시켰다. 트리틸 양이온 분석 (504 nm 에서 모니터링) 을 지지체 (3) 상에서 뉴클레오시드의 적재가 63 μmol/g 인 것으로 나타났다.

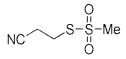
[2583] 입체규정된 키메라성 데옥시 및 2'-O-MOE 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어된 조성물을, 캡핑되지 않은 숙시닐 연결된 N^4-Bz-5'-O-DMTr-2'-O-MOE-5mC (63 μmol/g, Icaa CPG-500 (Glen Research) 의 2.0 g (126 μmol) 로 적재된 MM-6-200 합성 컬럼 (BioAutomation) 을 사용하여 표 E-20 에서 요약된 사이클에 따라 MerMade-12 DNA/RNA 합성기 (BioAutomation) 상에서 합성하였다.

올리고뉴클레오티드 합성 사이클을 예비 캡핑 단계 (캡핑 2) 로 수행하고 최종 말단 5'-O-DMTr 올리고뉴클레오티드 그룹 (DMT On) 의 제거 없이 수행하였다. 입체특이적 황화 단계를 상응하는 키랄 포스포라미드 및 2단계 캡핑 공정 (표 E-20) 의 커플링에 따른 0.3 M S-(2-시아노에틸)메틸티오술포네이트 시약을 사용하여 수행하였다.

[2584] 일단 자동화 올리고뉴클레오티드 합성 사이클을 최종 5'-O-DMTr 그룹 kept On 으로 완료하고, 합성 컬럼을 DNA/RNA 합성기에서 떼어내서 진공 하에 건조시켰다. 건조된 지지체를 빈 유리 수동 펩티드 합성기상에 이동시키고 0.5 M 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN) 40 mL 용액, ACN 중 0.25 M N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드 (BSTFA) 를 수동 펩티드 합성기에서 플로우를 중지시키지 않고 5 분 동안 지지체를 통해 연속 통과시켰다. 지지체를 50%Py/ACN 으로 세척하고 1 초 동안 아르곤 플로우로 건조시켰다. 이어서, 지지체를 빈 스크류-캡 플라스틱 바이알로 이동시키고 5% EtOH/conc NH_3 (20 mL) 로 60 ℃ 에서 6 시간 동안 처리하고, 실온에서 12 시간 동안 방치시켰다. 지지체를 여과로 제거하고 농축 NH_3 으로 세척하였다. 이어서 여과물을 진공 하에 건조시키고 생성물을 50 mM TEAA (120 mL) 에 용해시켰다. 용액 중 현탁액이 존재하는 경우 추가 여과를 수행하였다. 용액을 Sep-Pak 카트리지 (Waters, Sep-Pak Vac 35cc (10g) C_{18} 카트리지) 상에 적재하였다. 카트리지를 20% ACN/50 mM TEAA (70 mL) 로 세척하여 말단이 잘린 서열 모두를 제거하고 0.5% 의 진한 NH_3 (50 mL) 을 함유하는 50% ACN/물을 전체 길이 DMT On 올리고뉴클레오티드를 용리하였다. DMT On 올리고뉴클레오티드를 함유하는 용액을 진공 하에 건조시키고 이어서 50 mM TEAA (120 mL) 로 희석시키고 또다른 Sep-Pak 카트리지 (Waters, Sep-Pak Vac 35cc (10g) C_{18} 카트리지) 상에서 적재하였다. 카트리지를 밀리 Q 물 (50 mL), 2%TFA/물 (50 mL), 이어서 물 (50 mL)

로 세척하였다. DMT Off 올리고뉴클레오티드를 0.5% 의 진한 NH_3 (50 mL) 을 함유하는 50%ACN/물로 용리하였다.

[2585] **표 E-20. 키랄 제어된 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 MerMade 12 상에서의 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 부피 (mL)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 × 10	3 × 24
2	커플링	0.15 M 키랄 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	2 × 3.4	2 x 450 (MOE) 2 x 300 (DNA)
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	8	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	6.8	60
5	술푸르화	0.3 M *S*-(2-시아노에틸) 메탄티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	9	600

[2586]

[2587] 올리고뉴클레오티드 ONT-75 (모든 (Rp))-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC 의 합성

[2588] 올리고뉴클레오티드 ONT-80 (모든 (Sp))-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC 의 합성

[2589] 올리고뉴클레오티드 ONT-77 (Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5R-10S-4R) 의 합성

[2590] 올리고뉴클레오티드 ONT-81 (Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5S-10R-4S) 의 합성

[2591] 올리고뉴클레오티드 ONT-87 (Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5R-$(SSR)_3$-5R) 의 합성

[2592] 올리고뉴클레오티드 ONT-88 (Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5S-$(RRS)_3$-5S) 의 합성

[2593] 올리고뉴클레오티드 ONT-89 (Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC ($(SR)_9S$) 의 합성

[2594] 올리고뉴클레오티드 ONT-82 (모든 (Rp))- GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC 의 합성

[2595] 올리고뉴클레오티드 ONT-84 (모든 (Sp))- GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC 의 합성

[2596] 올리고뉴클레오티드 ONT-85 (Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp,

Rp)- GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC (5R-10S-4R) 의 합성

[2597] 올리고뉴클레오티드 ONT-86 (Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp)-GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC (5S-10R-4S) 의 합성

[2598] **실시예 52: 미정제 DMT On 의 분석에 대한 일반적인 RP-HPLC 방법 및 정제된 DMT Off 올리고뉴클레오티드**

[2599] 본 실시예는 상기 기술된 바와 같은 키랄 제어된 합성에 의해 제조된 미정제된 및 정제된올리고뉴클레오티드 조성의 RP-HPLC 분석을 기재한다.

[2600] 버퍼 A: 50 mM TEAA, pH 7.0

[2601] 버퍼 B: ACN

[2602] 컬럼: XBridge C_{18}, 3.5 ㎛, C_{18}, 4.6x50mm, Part #186003034

[2603] 컬럼 온도 = 50 ℃

[2604] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2605] 사용되는 구배:

[2606]

시간(min)	플로우 (mL/min)	% A	% B	곡선
초기		99	1	
2	1	99	1	6
52	1	50	50	6
55	1	5	95	6
55.5	1	5	95	6
56	1	99	1	6
60	1	99	1	1

[2607]

미정제 DMT on 의 RP-HPLC:	**도 35:**
ONT-75 (All (*Rp*))-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC	(패널 A)
ONT-80 (All (*Sp*))-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC	(패널 B)
ONT-77: (*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5R-10S-4R)	(패널 C)
ONT-81 (*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5S-10R-4S)	(패널 D)
ONT-87 (*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5R-(SSR)$_3$-5R)	(패널 E)
ONT-88 (*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5S-(RRS)$_3$-5S)	(패널 F)
ONT-89 (*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC ((SR)$_9$S)	(패널 G)
ONT-82 (All (*Rp*))- GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC	(패널 H)
ONT-84 (All (*Sp*))- GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC	(패널 I)
ONT-85 (*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)- GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC (5R-10S-4R)	(패널 J)
ONT-86 (*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC (5S-10R-4S)	(패널 K)

[2608] **실시예 53: 미정제 DMT On 의 분석에 대한 일반적인 IEX-HPLC 방법 및 정제된DMT Off 올리고뉴클레오티드**

[2609] 본 실시예는 본원에 기술된 바와 같은 키랄 제어된 합성에 의해 제조된 미정제 및 정제된 올리고뉴클레오티드 조성물의 IEX-HPLC 분석을 기재하고 있다.

[2610] 버퍼 A: 10 mM TrisHCl, 50%ACN, pH 8.0

[2611] 버퍼 B: 10 mM TrisHCl, 800 mM $NaClO_4$, 50%ACN, pH 8.0

[2612] 컬럼: DIONEX, DNAPac, PA-100, Analytical, 4.0x250mm, Part #063000

[2613] 컬럼 온도 = 60 ℃

[2614] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2615] 사용되는 구배:

[2616]

시간 (min)	플로우 (mL/min)	% A	% B	곡선
초기		85	15	
3	1	85	15	1
23	1	60	40	6
25	1	5	95	6
25.5	1	85	15	6
30	1	85	15	1

[2617] **실시예 54: 정제된 DMT Off 올리고뉴클레오티드의 분석에 대한 일반적인 UPLC-LCMS 방법**

[2618] 본 실시예는 본원에 기술된 바와 같은 키랄 제어된 합성에 의해 제조된 정제된 올리고뉴클레오티드 조성물의 UPLC-LCMS 분석을 기재하고 있다.

[2619] 버퍼 A: 15 mM TEA, 400 mM HFIP, 물

[2620] 버퍼 B: 50:50 버퍼 A/메탄올

[2621] 컬럼: UPLC@OST C_{18} 1.7 ㎛, 2.1×500mm

[2622] 컬럼 온도 = 50 ℃

[2623] 사용되는 구배:

[2624]

시간 (min)	플로우	%A	%B	곡선
초기	0.2	80	20	
2	0.2	80	20	1
22	0.2	30	70	6
25	0.2	5	95	6
25.5	0.2	80	20	6
30	0.2	80	20	1

[2625] **실시예 55: 미정제 DMT Off 올리고뉴클레오티드의 정제에 대한 일반적인 IEX-HPLC 방법**

[2626] 본 실시예는 상기 기술된 바와 같은 키랄 제어된 합성에 의해 제조된 미정제 올리고뉴클레오티드 조성물의 IEX-HPLC 정제를 기재하고 있다.

[2627] 버퍼 A: 20 mM NaOH, pH 11.0

[2628] 버퍼 B: 20 mM NaOH, 2.5 M NaCl, pH 11.0

[2629] 컬럼: 빈 컬럼 Waters AP-2 (Waters), Source 15Q 지지체 (GE Healthcare) 로 포장된 커스텀 인-하우스. 개별 정제 컬럼을 포장하고 상이한 입체순수 올리고뉴클레오티드에 대해 사용하였다.

[2630] 장치: AKTA Purifier, P-900 pump 장착, UPC-900 검출기 및 the 50 mL 주입SuperLoop (GE Healthcare)

[2631] 버퍼 히터 온도 세트 = 70 ℃

[2632] 254 nm 에서 신호 모니터링

[2633] 분획 부피: 5 mL

[2634] 사용되는 구배:

시간 (min)	플로우	% A	% B	곡선
초기		100	0	
25	10	100	0	1
40	10	85	15	6
60	10	85	15	1
80	10	70	30	6
100	10	70	30	1
140	10	60	40	6
180	10	60	40	1
200	10	45	55	6
210	10	45	55	1
211	10	100	0	6
235	10	100	0	1

[2635]

[2636] 수집된 분획을 분석 조건을 사용하여 상기 기술된 구배 및 분석 IEX-HPLC 분석 조건을 사용하여 개별 분석하였다. 순수 분획을 풀링하여 95% 의 정제된 재료 및 254 nm UV 흡광도 특성에 의해 측정시 상기 순도를 제공하였다.

정제된 DMT Off 의 RP-HPLC	**도 36:**
ONT-75 (All (*Rp*))-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC	(패널 A)
ONT-80 (All (*Sp*))-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC	(패널 B)
ONT-77 (*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5R-10S-4R)	(패널 C)
ONT-81 (*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5S-10R-4S)	(패널 D)

[2637]

ONT-87 (*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5R-(SSR)$_3$-5R)	(패널 E)
ONT-88 (*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC (5S-(RRS)$_3$-5S)	(패널 F)
ONT-89 (*Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAs GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC ((SR)$_9$S)	(패널 G)
ONT-82 (All (*Rp*))- GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC	(패널 H)
ONT-84 (All (*Sp*))- GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC	(패널 I)
ONT-85 (*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)- GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC (5R-10S-4R)	(패널 J)
ONT-86 (*Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*, *Sp*)-GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC (5S-10R-4S)	(패널 K)

[2638]

[2639] **표 E-21. 실시예 XX 에서 기술된 바와 같이 합성된 입체순수 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드에 대한 물리화학적 특성의 편성**

[2640] 서열 A: 인간 ApoB 서열 5'-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC-3'.

[2641] 서열 B: 마우스 ApoB 서열 5'-GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAs AsTsGs5mC-3'.

[2642] 밑줄친 뉴클레오티드는 2'-O-MOE 을 설계한다. s = 포스포로티오에이트 링크. 5mC = 5-메틸-2'-데옥시사이티딘. 5mC = 5-메틸-2'-O-MOE-사이티딘. 입체 구축물은 올리고뉴클레오티드의 주어진 포스포로티오에이트 링크에서 각각의 인 원자의 입체이성질체 성질 (Rp/Sp) 을 기재한다. 보유 시간 (t_R) (IEX-HPLC 에서) 및 측정된 분자량 (MW) 값을 상기 기술된 정제된 화합물에 대한 상응하는 분석 방법을 사용하여 수득하였다

서열 ID	서열	입체 구축물	t_R IEX-HPLC (min)	계산 MW	측정 MW
ONT-41	A	입체무작위 부분입체혼합물	17.34	7177.2	7175.7
ONT-75	A	All *R*p	16.44	7177.2	7177.0
ONT-77	A	5R-10S-4R	17.44	7177.2	7177.5
ONT-80	A	All *S*p	18.13	7177.2	7175.5
ONT-81	A	5S-10R-4S	17.67	7177.2	7175.8
ONT-87	A	5R-(SSR)$_3$-5R	13.64	7177.2	-
ONT-88	A	5S-(RRS)$_3$-5S	14.88	7177.2	7177.0
ONT-89	A	(SR)$_9$S	14.25	7177.2	-
ONT-83	B	입체무작위 부분입체혼합물	17.02	7233.2	7231.8
ONT-82	B	All *R*p	16.43	7233.2	7231.6
ONT-84	B	All *S*p	19.51	7233.2	7232.1
ONT-85	B	5R-10S-4R	18.76	7233.2	7231.1
ONT-86	B	5S-10R-4S	18.75	7233.2	7230.9

[2643]

[2644] **실시예 56: 정제된 DMT Off 올리고뉴클레오티드의 오버레이 분석에 대한 일반적인 RP-HPLC 방법**

[2645] 본 실시예는 본원에 기술된 바와 같이 키랄 제어된 합성에 의해 제조된 정제된 올리고뉴클레오티드 조성물의 RP-HPLC 분석을 기재한다.

[2646] 버퍼 A: 50 mM TEAA, pH 7.0

[2647] 버퍼 B: ACN

[2648] 컬럼: XBridge C_{18}, 3.5 ㎛, C_{18}, 4.6×50mm

[2649] 컬럼 온도 = 50 ℃

[2650] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2651] 사용되는 구배:

시간(min)	플로우 (mL/min)	% A	% B	곡선
초기		95	5	
2	1	95	5	1
52	1	70	30	6
54	1	5	95	6
54.5	1	5	95	1
55	1	99	1	6
60	1	99	1	1

[2652]

[2653] 도 37 의 패널 A 는 미량의 정제된 DMT Off 올리고뉴클레오티드 ONT-75, ONT-77, ONT-80, ONT-81, ONT-87, ONT-88, ONT-89 및 ONT-41 (부분입체혼합물)-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs 5mCs5mC RP-HPLC 의 오버레이.

[2654] 도 37 의 패널 B 는 하기와 같이 라벨링된 각 곡선을 갖는 패널 A 의 확대 뷰을 나타낸다:

곡선 #	올리고뉴클레오티드
1	부분입체혼합물 (ONT-41)
2	all-Rp (ONT-75)
3	5R-$(SSR)_3$-5R (ONT-87)
4	$(SR)_9$-S (ONT-89)
5	5R-10S-4R (ONT-77)
6	5S-10R-4S (ONT-81)
7	5S-$(RRS)_3$-5S (ONT-88)
8	all-Sp (ONT-80)

[2655]

[2656] 도 38 의 패널 A 는 정제된 DMT Off 올리고뉴클레오티드 ONT-82, ONT-84, ONT-85, ONT-86, 및 ONT-83 (부분입체혼합물)-GsTs5mCs5mCs5mCsTsGsAsAsGsAsTsGsTs5mCsAsAsTsGs5mC 의 RP-HPLC 의 오버레이이다.

[2657] 도 38 의 패널 B 는 하기와 같이 패널 A 의 확대 뷰 (각 곡선은 하기와 같이 라벨링됨) 를 나타낸다:

곡선 #	올리고뉴클레오티드
1	부분입체혼합물 (ONT-83)
2	all-Rp (ONT-82)
3	5S-10R-4S (ONT-86)
4	5R-10S-4R (ONT-85)
5	all-Sp (ONT-84)

[2658]

[2659] **실시예 57: 열 변성 실험 (Tm)**

[2660] 본 실시예는 열 변성을 사용하는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물의 특징화를 기재하고 있다.

[2661] 각각의 DNA 가닥을 1×PBS 중 등몰 농도 1 μM 으로 이의 상보적 RNA 가닥과 혼합하였다. 각 복제물에 대해 총 3 ml 용액을 제조하고 혼합물을 90 ℃ 에서 2 분 동안 가열시키고 이를 수 시간에 걸쳐 냉각시켰다. 이어서 혼합물을 4 ℃ 에서 2 시간 동안 저장하였다. 254 nm 에서의 흡광도를 Cary100 Series (Agilent Technologies) 사용하는 0.5 ℃/분의 세정으로 온도 구배 15.0 ℃ 내지 95.0 ℃ 로 출발하여 0.5 분 간격으로 기록하였다. 254 nm 흡광도를 온도에 대해 플롯팅하고 Tm 값을 각 곡선의 각 제 1 유도로부터 계산하였다.

[2662] 도 39 는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 및 입체무작위 올리고뉴클레오티드의 Tm 오버레이를 나타낸다.

[2663] 도 39 는 4개의 입체순수 부분입체이성질체 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드 (모든-Rp 20-mer, 모든-Sp 20-mer, 5R-10S-4R 및 5S-10R-4S 갭머) 및 입체무작위 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드 사이에서의 Tm 차이를 기술한다. 전체 Rp 포스포로티오에이트 DNA 는 가장 낮은 친화도를 갖는 전체 Sp 20-mer (Tm = 75.1 ℃) 에 비해 상보적 RNA (Tm = 85.1 ℃) 에 대한 가장 높은 친화도를 나타낸다. 5R-10S-4R 및 5S-10R-4S 갭머 및 입체무작위 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드 모두는 중간 값을 나타낸다 (Tm 범위 = 80.1-81.2 ℃).

[2664] 표 E-22, 포스포로티오에이트 백본 상의 다양한 입체화학 구축물과 인간 ApoB 서열 5'-Gs5mCs5mCsTs5mCsAsGsTs5mCsTsGs5mCsTsTs5mCsGs5mCsAs5mCs5mC-3' 를 갖는 입체순수 및 입체무작위 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드 연구에서의 Tm 값을 제공한다.

[2665] 표 E-22

서열 ID	입체 구축물	Tm (°C)
ONT-41	입체무작위 부분입체혼합물	81.0
ONT-75	All *R*p	85.1
ONT-77	5R-10S-4R	80.1
ONT-80	All *S*p	75.1
ONT-81	5S-10R-4S	81.2

[2666]

[2667] **실시예 58: 예시적 키랄 제어된 siRNA 올리고뉴클레오티드 표적화 PCSK의 제조**

[2668] 프로단백질 컨버타아제 서브틸리신/켁신 유형 9 (PCSK9) 은 콜레스테롤 대사에 연계된 효소이다. PCSK9 는 저밀도 리포단백질 (LDL) 에 대한 수용체에 결합하고, 이의 붕괴를 촉발한다. 수용체와 연계된 LDL 이 또한 수용체가 파괴되었을 때 제거될지라도, 실제로 PCSK9 결합의 네트 결과는 LDL 수준을 증가시키며, 다르게는 사이클은 세포 표면으로 돌아가고 더 많은 콜레스테롤을 제거한다. 여러 회사들이 PCSK9 를 표적으로 하는 치료제를 개발 중에 있다. 특히, 본 개시와 관련하여, Isis Pharmaceuticals, Santaris Pharma, 및 Alnylam Pharmaceuticals 사가 PCSK9 를 저해하는 핵산을 개발 중에 있다. Isis Pharmaceuticals 제품인 안티센스 올리고뉴클레오티드는 LDLR 의 발현을 증가시키는 것으로 나탄T고 마우스에서 총 콜레스테롤 수준을 계산하는 것을 감소시킨다 (Graham et al "Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice". J. Lipid Res. 48 (4): 763-7, April 2007). Alnylam Pharmaceuticals 제품인 ALN-PCS 를 이용한 초기 임상 연구는, RNA 간섭이 PCSK9 를 저해하는 요과적인 기전을 제공함을 밝혀냈다 (Frank-Kamenetsky et al "Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates". Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105 (33): 11915-, August 2008).

[2669] 본 실시예는 PCSK9 로의 다양한 키랄 제어된 또는 입체무작위 siRNA 작용제의 제조를 기재한다. 구체적으로는, 이러한 실시예는 하기 표 E-23 에 나타낸 바와 같이 각 올리고뉴클레오티드 조성물의 제조를 나타낸다:

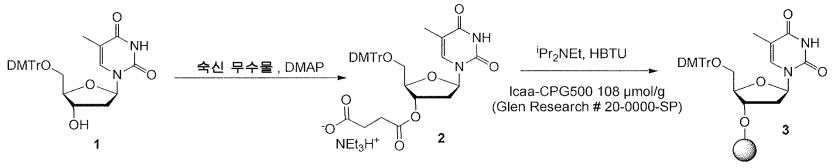
[2670] 표 E-23:

ONT #	서열	유형
ONT-106	(*R*p)- uucuAGAccuGuuuuGcuudT*s*dT	PCSK9 센스
ONT-107	(*S*p)- uucuAGAccuGuuuuGcuudT*s*dT	PCSK9 센스
ONT-108	(*R*p)- AAGcAAAAcAGGUCuAGAAdT*s*dT	PCSK9 안티센스
ONT-109	(*S*p)- AAGcAAAAcAGGUCuAGAAdT*s*dT	PCSK9 안티센스
ONT-110	(*R*p, *R*p)- a*s*AGcAAAAcAGGUCuAGAAdT*s*dT	PCSK9 안티센스
ONT-111	(*S*p, *R*p)- a*s*GcAAAAcAGGUCuAGAAdT*s*dT	PCSK9 안티센스
ONT-112	(*S*p, *S*p)- a*s*GcAAAAcAGGUCuAGAAdT*s*dT	PCSK9 안티센스
ONT-113	(*R*p, *S*p)- a*s*GcAAAAcAGGUCuAGAAdT*s*dT	PCSK9 안티센스

[2671]

[2672] 주석: 소문자는 2'OMe RNA 잔기를 나타내며; 대문자는 2'OH RNA 잔기를 나타내고; 볼드체 및 이탤릭체 "s" 는 포스포로티오에이트 부분을 나타낸다.

[2673] 이들 올리고뉴클레오티드의 제조에 사용되는 Lcaa-CPG-500 를 하기 반응에 따라 제조하였다:



[2674]

[2675] 특히, 5'-O-DMTr-2'-데옥시티미딘 (1) (4.28 g, 7.86 mmol) 을 무수물 DCM (50 mL) 에 용해시키고 2 당량의 숙신 무수물 (1.57 g, 15.7 mmol) 및 3 당량의 4-N,N-디메틸아미노피리딘 (2.88 g, 23.6 mmol) 과 혼합하였다. 반응물을 아로근 하에서 실온에서 교반하였다. TLC (1 시간) 으로 측정시 출발 물질의 완전한 소비 후, 용매를 건조 증발시키고, 미정제 잔사를 1% 트리에틸아민을 함유하는 DCM 에 용해시키고 이어서 정제된by 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 2% 트리에틸아민을 함유하는 DCM 중 0-2% MeOH 구배를 사용하는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피. 증발 후 순수 화합물 (2) 의 수율은 5.5 g, 94% 였다. 생성되는 5'-O-DMTr-2'-데옥시티미딘-3'-O-숙시네이트 (2) (0.60 g, 0.81 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.71 mL, 4.02 mmol) 및 CPG-500 (10 g) DMF (50 mL) 중에서 채취하고 이어서 HBTU (0.37 g, 0.97 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 진탕하고 이어서 여과하였다. 지지체를 DMF, MeOH 및 최종적으로, DCM 으로 세척하고 이어서 진공하 건조시켰다. 트리틸 양이온 분석 (504 nm 에서 모니터링) 을 지지체 (3) 상에서 뉴클레오시드의 적재가 38 μmol/g 임을 나타냈다.

[2676] 상기 표 E-23 에 나타낸 바와 같은 2'-OH 및 2'-OMe 포스포디에스테르 및 입체규정된 2'-데옥시 및 2'-OMe 포스포로티오에이트 디에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 각각의 올리고뉴클레오티드를 숙시닐 연결된 5'-O-DMTr-2'-데옥시티미딘 (38 μmol/g) 의 130 mg (4.9 μmol) 로 적재된 10 μmol 용량 합성 컬럼을 사용하여, 각각 표 E-24 및 표 E-25 에서 요약된 사이클에 따라 ABI 394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다. 합성 전에, 예비 캡핑 단계 (캡핑 2) 를 수행하고 말단 5'-O-DMTr 그룹을 제거하여 합성을 종결하였다. 데칸 중 tert-부틸히드로페록시드 (TBHP) 의 시판 5-6 M 용액을 사용하여 산화 단계를 수행하였으며 이어서 4부의 디클로로메탄으로 희석시켰다. 입체특이적 황화 단계를 상응하는 키랄 포스포라미드의 커플링 및 2단계 캡핑 공정 (표 E-25) 에 따라 0.3 M S-시아노에틸메틸티오술포네이트 시약을 사용하여 수행하였다.

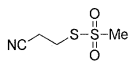
[2677] 일단 자동화 올리고뉴클레오티드 합성 사이클을 완료하고 최종 5'-O-DMTr 그룹이 제거되면, 합성 컬럼을 떼어내고 DNA/RNA 합성기 및 진공 하에 건조시켰다. 10 mL 용액의, 0.5 M 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), 0.25 M N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드 (BSTFA) (ACN 중) 를 합성 컬럼의 한쪽 말단에 부착된 시린지를 사용하여 플로우를 중지시키지 않고 1 분 동안 합성 컬럼을 통해 지지체에 연속 첨가하였다. 이어서 지지체를 무수물 ACN 으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 이후, 건조된 지지체를 빈 스크류-캡 플라스틱 바이알로 이동시키고 40% $MeNH_2$ 수용액 (0.5 mL) 으로 60 ℃ 에서 10 분 동안 처리하였다. 이후, 바이알을 즉시 냉각시키고 DMSO (0.5 mL) 로 희석 후, 지지체를 여과 제거하고, DMSO (1 mL) 로 다시 세척하고 여과시켰다. 여과액을 냉각시키고 이어서 3HF · Et_3N (0.75 mL) 로 60 ℃ 에서 10 분 동안 처리하고, 이어서 즉시 동결시키고 정제 전 4 ℃ 에서 저장하였다.

[2678] **표 E-24. DNA/RNA 합성기 ABI 394 (2'-O-TBDMS 및 2'-OMe 치환된 RNA 사이클) 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 120 + 10	N. A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 2 M CMPT (ACN 중)	7 + 6	30 + 600
3	캡핑	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	10	20
4	산화	1.1 M *tert*-부틸 히드로페록시드 (4:1 디클로로메탄:데칸 중)	20	110

[2679]

[2680] **표 E-25. DNA/RNA 합성기 ABI 394 (입체규정된 포스포로티오에이트 2'-데옥시 및 2'-OMe RNA 사이클) 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 120 + 10	N. A.
2	커플링	0.15 M 키랄 포스포르아미디트 (ACN 중) + 2 M CMPT (ACN 중)	8 + 6	30 + 900 (2'-OMe RNA) 30 + 600 (DNA)
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	30	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	30	60
5	술푸르화	0.3 M *S*-(2-시아노에틸) 메틸티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	15 + 3×4	120 + 3×60 + 300

[2681]

[2682] **실시예 59. 미정제 및 정제된DMT Off RNA 올리고뉴클레오티드의 분석에 대한 일반적인 IEX-HPLC 방법.**

[2683] 버퍼 A: 20 mM 나트륨 포스페이트, pH 11.0

[2684] 버퍼 B: 20 mM 나트륨 포스페이트, 1 M NaBr, pH 11.0

[2685] 컬럼: DIONEX, DNAPac, PA-100, Analytical, 4.0×250mm

[2686] 컬럼 온도 = 60 ℃

[2687] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2688] 사용되는 구배:

[2689]

시간 (min)	플로우 (mL/min)	% A	% B	곡선
초기		95	5	
3	1	95	5	1
23	1	20	80	6
25	1	5	95	6
25.5	1	95	5	6
30	1	95	5	1

[2690] **실시예 60. 정제된DMT Off RNA 올리고뉴클레오티드의 분석에 대한 일반적인 UPLC-LCMS 방법**

[2691] 버퍼 A: 15 mM TEA, 400 mM HFIP, 물

[2692] 버퍼 B: 50:50 버퍼 A/메탄올

[2693] 컬럼: UPLC@OST C_{18} 1.7 ㎛, 2.1×500mm

[2694] 컬럼 온도 = 50 ℃

[2695] 사용되는 구배:

[2696]

시간 (min)	플로우	%A	%B	곡선
초기	0.2	95	5	
10	0.2	35	65	6
12	0.2	5	95	6
12.5	0.2	95	5	6
15	0.2	95	5	1

[2697] **실시예 61. 미정제 DMTr Off RNA 올리고뉴클레오티드의 정제에 대한 일반적인 IEX-HPLC 방법.**

[2698] 버퍼 A: 20 mM 나트륨 포스페이트, pH 8.5

[2699] 버퍼 B: 20 mM 나트륨 포스페이트, 1 M NaBr, pH 8.5

[2700] 컬럼: 빈 컬럼 Waters AP-2 (Waters), Source 15Q 지지체 (GE Healthcare) 로 포장된 커스텀 인-하우스. 동일한 정제 컬럼을 상이한 입체순수 올리고뉴클레오티드에 사용하였다.

[2701] 장치: Waters HPLC unit equipped with the 2525 2원 구배 모듈, the 2487 듀얼 흡광도 검출기 및 the 20 mL Flex 인젝터 (Waters).

[2702] 버퍼 히터 온도 세트 = 70 ℃

[2703] 254 nm 에서 신호 모니터링 및 280 nm

[2704] 분획 부피: 4.5 mL

[2705] 사용되는 구배:

시간 (min)	플로우	%A	%B	곡선
초기		100	0	
10	10	100	0	1
25	10	80	20	6
85	10	67.5	32.5	6
95	10	67.5	32.5	1
155	10	55	45	6
165	10	0	100	6
170	10	100	0	6
180	10	100	0	1

[2706]

[2707] 수집된 분획을 상기 기술된 구배 및 분석 IEX-HPLC 분석 조건을 사용하여 개별 분석하였다. 순수 분획을 풀링하여 95% 정제 물질을 제공하고 상기 순도는 254 nm UV 흡광도 프로파일로 측정한 것이다.

[2708] **실시예 62. 정제된RNA 올리고뉴클레오티드의 탈염을 위한 일반적인 RP-Sep-Pak 방법.**

[2709] 풀링된 순수 분획의 용액을 물로 전조건화된 Sep-Pak 카트리지 (Waters, Sep-Pak Vac 35cc (10g) C_{18} 카트리지) 상에서 적재하였다. 샘플 (100 mL) 의 적재 후, 카트리지를 밀리 Q 물 (50 mL) 로 세척하여 모든 염을 제거하고 이어서 50% ACN/물로 세척하여 전체 길이 탈염된 RNA 올리고뉴클레오티드를 용리하였다. 수집된 용액을 진공 하에 농축시켜 5 mL 의 부피로 만들고 물로부터 동결건조하였다.

[2710] **실시예 63: 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 가닥을 사용하는 이중 가닥 siRNA 작용제의 제조**

[2711] 본 실시예는 상기 기술된 바와 같은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 가닥의 열적 어닐링에 의해 이중 가닥 siRNA 작용제의 제조를 기재한다.

[2712] 각각의 RNA 가닥을 1×PBS 중 등몰 농도 10 μM 에서 이의 상보적 RNA 가닥과 혼합하였다. 총 0.5 mL 용액을 각각 이중으로 제조하고 혼합물을 90 ℃ 에서 2 분 동안 가열시키고 이를 수 시간에 걸쳐 냉각시켰다. 이어서 혼합물을 4 ℃ 에서 저장하였다. 이용된 RNA 가닥의 생화학적 특성을 표 E-26 에 제시하였다.

[2713] **표 E-26.**

이중 ID	서열	서열 ID	입체 구축물	계산 MW	측정 MW
ONT D-1	S	ONT-116	입체무작위 부분입체혼합물	6735.4	6734.9
	AS1	ONT-114	입체무작위 부분입체혼합물	6805.4	6805.2
ONT D-2	S	ONT-107	*Sp*	6735.4	6736.6
	AS1	ONT-109	*Sp*	6805.4	6801.6
ONT D-3	S	ONT-106	*Rp*	6735.4	6731.8
	AS1	ONT-109	*Sp*	6805.4	6801.6
ONT D-4	S	ONT-107	*Sp*	6735.4	6736.6
	AS1	ONT-108	*Rp*	6805.4	6799.2
ONT D-5	S	ONT-106	*Rp*	6735.4	6731.8
	AS1	ONT-108	*Rp*	6805.4	6799.2
ONT D-7	S	ONT-116	입체무작위 부분입체혼합물	6735.4	6734.9
	AS2	ONT-115	입체무작위 부분입체혼합물	6835.5	6835.2
ONT D-8	S	ONT-106	*Rp*	6735.4	6731.8
	AS2	ONT-110	*Rp*, *Rp*	6835.5	6832.3
ONT D-9	S	ONT-107	*Sp*	6735.4	6736.6
	AS2	ONT-110	*Rp*, *Rp*	6835.5	6832.2
ONT D-10	S	ONT-106	*Rp*	6735.4	6731.8
	AS2	ONT-111	*Sp*, *Rp*	6835.5	6832.4
ONT D-11	S	ONT-107	*Sp*	6735.4	6736.6
	AS2	ONT-111	*Sp*, *Rp*	6835.5	6832.4
ONT D-12	S	ONT-106	*Rp*	6735.4	6731.8
	AS2	ONT-112	*Sp*, *Sp*	6835.5	6836.2
ONT D-13	S	ONT-107	*Sp*	6735.4	6736.6
	AS2	ONT-112	*Sp*, *Sp*	6835.5	6836.2
ONT D-14	S	ONT-106	*Rp*	6735.4	6731.8
	AS2	ONT-113	*Rp*, *Sp*	6835.5	6834.6
ONT D-15	S	ONT-107	*Sp*	6735.4	6736.6
	AS2	ONT-113	*Rp*, *Sp*	6835.5	6834.6

[2714]

[2715] 사용되는 올리고뉴클레오티드 서열, 인간 PCSK9 siRNA: 센스 가닥 (S) 5'-uucuAGAccuGuuuuGcuudTsdT-3'; 안티센스 가닥 1 (AS1) 5'-AAGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT-3'; 안티센스 가닥 2 (AS2) 5'-asAGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT-3'. 대문자 뉴클레오티드: RNA, 소문자 뉴클레오티드 2'-OMe, d = 2'-데옥시, s = 포스포로티오에이트. 입체구축물은 올리고뉴클레오티드의 주어진 포스포로티오에이트 링크에서 각각의 인 원자의 입체이성질체 성질 (Rp/Sp 절대 배열) 을 기재하고 있다. 측정된 분자량 (MW) 값은 상기 기술된 정제 화합물에 대한 상응하는 분석 방법을 사용하여 수득하였다.

[2716] 도 51 은 입체순수 RNA 올리고뉴클레오티드 사이의 보유 시간에서의 차이를 나타내는 IEX-HPLC 프로파일의 오버레이를 나타낸다.

곡선 #	올리고뉴클레오티드
1	ONT-109 (S*p*)
2	ONT-114 (부분입체혼합물)
3	ONT-108 (R*p*)

[2717]

[2718] 도 52 는 입체순수 RNA 올리고뉴클레오티드 사이의 보유 시간에서의 차이를 나타내는 IEX-HPLC 프로파일의 오버레이를 나타낸다.

곡선 #	올리고뉴클레오티드
1	ONT-109 (R*p*)
2	ONT-114 (부분입체혼합물)
3	ONT-107 (S*p*)

[2719]

[2720] 상기 구체적으로 예시된 제조된 키랄 제어된 siRNA 올리고뉴클레오티드에 더하여, 본 발명은 수개의 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크 및 전체 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크를 갖는 siRNA 듀플렉스 제조에 제공하였다.

[2721] 예를 들어, 본 발명에 따르면, 다중 키랄 포스포로티오에이트 링크를, 적합한 2'-OH 보호기, 예컨대 2'-O-PivOM (Debart et al., Chem. Eur. J., 2008, 14, 9135), 2'-O-CEM (Ohgi et al., Org. Lett., 2005, 7, 7913; Wada et al., J. Org. Chem., 2012, 77, 7913), 2'-O-TOM (Pitsch et al., Helv. Chim. Acta, 2001, 84, 3773) 또는 2'-O-TC (Dellinger et al., J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 11540) 를 갖는 적절한 RNA 3'-포스포라미디트를 사용하여 RNA 올리고뉴클레오티드 내에 도입하였다. 수개의 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크 및 전체 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크를 갖는 인간 PCSK9 siRNA 센스 가닥에 따르는 각각의 것을 본 발명에 따라 제조할 수 있다:

	PCSK9 siRNA 센스 가닥
PCSK9 (1)	(All (*S*p))- ususcsusAsGsAscscsusGsususususGscsususdTsdT
PCSK9 (2)	(All (*R*p))- ususcsusAsGsAscscsusGsususususGscsususdTsdT
PCSK9 (3)	(All (*S*p))- usucuAsGsAsccuGsuuuuGscuusdTsdT
PCSK9 (4)	(All (*R*p))- usucuAsGsAsccuGsuuuuGscuusdTsdT
PCSK9 (5)	(*R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p)-ususcsusAsGsAscscsusGsususususGscsususdTsdT
PCSK9 (6)	(*S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p)-ususcsusAsGsAscscsusGsususususGscsususdTsdT

[2722]

[2723] 주석: 소문자는 2'-OMe RNA 잔기를 나타내고; 대문자는 RNA 잔기를 나타내고; d = 2'-데옥시 잔기; 및 "s" 는 포스포로티오에이트 부분을 나타낸다.

[2724] 수개의 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크 및 전체 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크를 갖는 인간 PCSK9 siRNA 안티센스 가닥에 대한 합성 실시예

	인간 **PCSK9 siRNA** 안티센스 가닥
PCSK9 (7)	(All (*R*p))- AsAsGscsAsAsAsAscsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (8)	(All (*S*p))- AsAsGscsAsAsAsAscsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (9)	(All (*R*p))- AsAGcAAAAcsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (10)	(All (*S*p))- AsAGcAAAAcsAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (11)	(All (*R*p))- AAsGscsAsAsAsAscAGGUCuAGAAdTsdT
PCSK9 (12)	(All (*S*p))- AAsGscsAsAsAsAscAGGUCuAGAAdTsdT
PCSK9 (13)	(All (*R*p))- AsAsGscAsAsAsAscAsGsGsUsCsuAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (14)	(All (*S*p))- AsAsGscAsAsAsAscAsGsGsUsCsuAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (15)	(All (*R*p))- AsAGcAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (16)	(All (*S*p))- AsAGcAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (17)	(*R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p)- AsAGcAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT
PCSK9 (18)	(*S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p)- AsAGcAAAsAscAsGsGsUsCsusAsGsAsAsdTsdT

[2725]

[2726] 주석: 소문자는 2'-OMe RNA 잔기를 나타내고; 대문자는 RNA 잔기를 나타내고; d = 2'-데옥시 잔기; 및 "s" 포스포로티오에이트 부분을 나타낸다.

[2727] 대안적으로 또는 추가적으로, 본 발명은 수개의 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크 및 전체 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크 및 완전한 변형된 리보오스 부분을 갖는 siRNA 듀플렉스의 제조를 제공한다.

[2728] 예를 들어, 특정 구현예에서, 다중 키랄 포스포로티오에이트 링크를,상응하는 원하는 리보오스 2'-화학 변형, 예컨대 2'-데옥시-2'-플루오로 (2'-F) 또는 2'-O-메틸 (2'-OMe) 을 갖는, 적절한 키랄 RNA 3'-포스포라미디트를 사용함으로써 완전한 리보오스-변형된RNA 올리고뉴클레오티드 내에 도입하였다. 일부 실시예를 제공하기 위해, 수개의 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크 및 전체 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크를 갖는 인간 PCSK9 siRNA 완전한 변형된2'-F/2'-OMe 센스 가닥에 따른 것이 제조될 수 있다.

	인간 **PCSK9 siRNA** 완전하게 변형된 **2'-F/2'-OMe** 센스 가닥
PCSK9 (19)	(All (*R*p))- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
PCSK9 (20)	(All (*S*p))- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
PCSK9 (21)	(All (*R*p))- UfsuCfsuAfsgAfscCfsuGfsuUfsuUfsgCfsuUfsdTsdT
PCSK9 (22)	(All (*S*p))- UfsuCfsuAfsgAfscCfsuGfsuUfsuUfsgCfsuUfsdTsdT
PCSK9 (23)	(*R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p)- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT
PCSK9 (24)	(*S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p)- UfsusCfsusAfsgsAfscsCfsusGfsusUfsusUfsgsCfsusUfsdTsdT

[2729]

[2730] 주석: 소문자는 2'-OMe RNA 잔기를 나타내고; 대문자는 2'-F RNA 잔기를 나타내고; d = 2'-데옥시 잔기; 및 "s" 포스포로티오에이트 부분을 나타낸다.

[2731] 수개의 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크 및 전체 키랄 포스포로티오에이트 인터뉴클레오티드 링크를 갖는 인간 PCSK9 siRNA 완전한 변형된 2'-F/2'-OMe 안티센스 가닥에 대한 합성 실시예

	인간 **PCSK9 siRNA** 완전하게 변형된 **2'-F/2'-OMe** 안티센스 가닥
PCSK9 (25)	(All (*R*p))- asAfsgsCfsasAfsasAfscsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (26)	(All (*S*p))- asAfsgsCfsasAfsasAfscsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (27)	(All (*R*p))- asAfgCfaAfaAfcsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (28)	(All (*S*p))- asAfgCfaAfaAfcsAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (29)	(All (*R*p))- asAfsgCfsaAfsaAfscAfsgGfsuCfsuAfsgAfsadTsdT
PCSK9 (30)	(All (*S*p))- asAfsgCfsaAfsaAfscAfsgGfsuCfsuAfsgAfsadTsdT
PCSK9 (31)	(*R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p)- asAfgCfaAfasAfscAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT
PCSK9 (32)	(*S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p, *S*p, *R*p)- asAfgCfaAfasAfscAfsgsGfsusCfsusAfsgsAfsasdTsdT

[2732]

[2733] 주석: 소문자는 2'-OMe RNA 잔기를 나타내고; 대문자는 2'-F RNA 잔기를 나타내고; d = 2'-데옥시 잔기; 및 "s" 포스포로티오에이트 부분을 나타낸다.

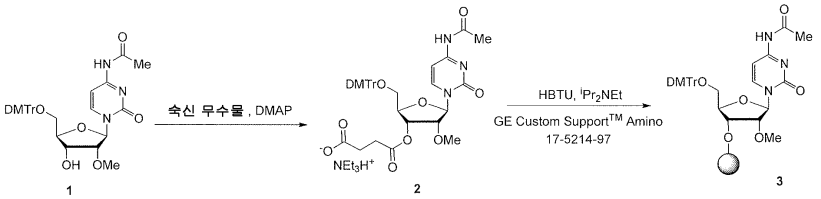
[2734] 듀플렉스를 조립하기 위해, RNA 가닥 열적 어닐링 및 siRNA 듀플렉스의 제조를 수행하였다. 구체적으로, 각각의 RNA 가닥을 1×PBS 중 10 μM 의 등몰 농도 로 이의 상보적 RNA 가닥과 혼합하였다. 총 0.5 mL 용액을 각각의 듀플렉스에 대해 제조하고 혼합물을 90 ℃ 에서 2 분 동안 가열시키고 수 시간에 걸쳐 냉각시켰다. 이어서 혼합물을 4 ℃ 에서 저장하였다.

[2735] 열적 RNA 가닥 어닐링 단계에 따르면, 모든 가능한 siRNA 듀플렉스 조합은 안티센스 가닥의 임의의 가능한 상보적 가닥과 임의의 센스 가닥을 어닐링함으로써 제조될 수 있다.

[2736] 모든 제조된 siRNA 듀플렉스는 HeLa 세포 또는 Hep3B 세포 (예를 들어, 본원에 기술된 바와 같음) 에서 트랜스펙션에 따르는 이의 PCSK9 유전자-침묵 특성에 대해 시험관 내에서 평가할 수 있다. 본 발명에 따르면, 상이한 분할선은 상이한 듀플렉스에 대해 관찰될 수 있으며, 예를 들어 키랄 포스포로티오에이트 백본 링크의 수, 위치 및/또는 입체구축물에서 다양하고, 임의적으로는 하나 이상의 다른 화학 변형의 존재, 수준 및/또는 유형에 있어서 다양하다.

[2737] 임의의 또는 모든 siRNA 특성 예컨대: 뉴클레아제 저항성, 세포 투과, 엔도조말 이스케이프, 듀플렉스 열역학적 안정도, 듀플렉스의 트리덴셔널 구조, 효소 상호작용의 다양한 기전 단계에 대한 친화도, 표적 mRNA 에 대한 친화도, 특정 오프-표적 효과, 면역자극, 작용 기간, 약동학, 등을 본원에 기술된 바와 같은 키랄 포스포로티오에이트 백본 링크의 입체화학에 의해 조절되고 영향 받을 수 있다.

[2738] **실시예 64. 올리고뉴클레오티드의 키랄 제조된 제제의 제조**



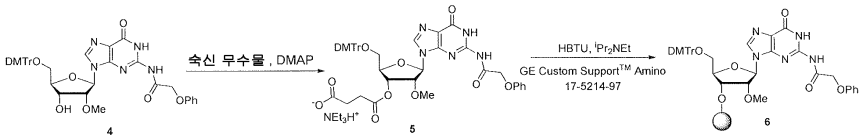
[2739]

[2740] 본 실시예는 본원에 기술된 특정 올리고뉴클레오티드의 다양한 특정 키랄 제어된 조성물의 제조를 기재한다.

[2741] N^4-아세틸-5'-O-DMTr-2'-O-메틸사이티딘 (1) (1.15 g, 1.91 mmol) 을 무수물 DCM (20 mL) 에 용해시키고 2 당량의 숙신 무수물 (0.383 g, 3.82 mmol) 및 3 당량의 4-N,N-디메틸아미노피리딘 (0.701 g, 5.73 mmol) 과 혼합하였다. 반응물을 아로근 하에서 실온에서 교반하였다. TLC (1 hour) 로 측정시 출발 물질의 완전한 소비 후, 용매를 건조 증발시키고, 미정제 잔사를 1% 트리에틸아민을 함유하는 DCM 에 용해시키고 이어서 트리에틸아민 2% 를 함유하는 DCM 중 0-2% MeOH 구배를 사용하여 플래시 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 증발 후 순수 숙시닐 화합물 (2) 의 수율은 1.50 g, 98 % 였다. MS (ESI +ve): 계산치 $(M+H)^+$: 702.27, 측정치: 702.34. 생성되는 N^4-아세틸-5'-O-DMTr-3'-O-숙시닐-2'-O-메틸사이티딘 (2) (0.18 g, 0.22 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.18 mL, 0.79 mmol) 및 GE Custom Support™ 아미노 (1 g) 를 DMF (5 mL) 중에서

채취하고 이어서 HBTU (0.10 g, 0.26 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 진탕하고 이어서 여과하였다. 지지체를 DMF, MeOH 및 최종적으로 DCM 로 세척하고 이어서 진공 하 건조시켰다. 트리틸 양이온 분석 (504 nm 에서 모니터링) 은 지지체 (3) 상의 뉴클레오시드의 적재가 180 μmol/g 였음을 보여준다.

[2742] **실시예 65. 올리고뉴클레오티드의 키랄 제어된 제제의 제조**

[2743] 

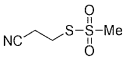
[2744] 실시예 64 에 기술된 바와 유사한 절차를 사용하여, N^2-페녹시아세틸-5'-O-DMTr-3'-O-숙시닐-2'-O-메틸구아노신 (4, MS (ESI +ve): 계산치 $(M+H)^+$: 834.30, 측정치: 834.32) 를 GE Custom Support™ 아미노 상에 적재하였다.

트리틸 양이온 분석 (504 nm 에서 모니터링) 으로, 지지체 (6) 상의 뉴클레오시드의 적재가 140 μmol/g 였음을 보여준다.

[2745] 일부 구현예에서, 입체규정된 2'-OMe 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를, 캡핑되지 않은 숙시닐 연결된 5'-O-DMTr-2'-O-메틸-G^{Pac} (6, 140 μmol/g) 또는 5'-O-DMTr-2'-O-메틸-C^{Ac} (3, 180 μmol/g) 중 하나가 60 mg (10.8 및 8.4 μmol 각각) 로 적재된 10 μmol 용량 합성 컬럼을 사용하여 표 E-27 에 요약된 사이클에 따라 ABI 394DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다. 합성 사이클을 예비 캡핑 단계 (캡핑 2) 로 수행하고 말단 5'-O-DMTr 그룹의 제거로 수행하였다. 상응하는 키랄 포스포라미드의 커플링 및 2단계 캡핑 공정에 따라 (표 E-27) 입체특이적 황화 단계를 BSTFA 를 함유하는 ACN 중 0.3 M S-(2-시아노에틸)메틸티오술포네이트 시약을 사용하여 수행하였다.

[2746] 자동화 올리고뉴클레오티드 합성 사이클을 완료하고 최종 5'-O-DMTr 그룹을 제거하면, 합성 컬럼 을 떼어내고 DNA/RNA 합성기 및 진공 하에 건조시켰다. 건조된 지지체를 빈 유리 수동 펩티드 합성기상에 이동시키고 ACN 중 0.5 M 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), 0.25 M N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드 (BSTFA) 의 10 mL 용액을 수동 펩티드 합성기에서 흐름을 중지시키지 않으면서 5 분 동안 지지체에 연속 첨가하였다. 지지체를 ACN 로 세척하고 진공 하 건조시켰다. 이어서, 지지체를 5%EtOH/conc NH_3 (5 mL) 로 60 ℃ 에서 6 시간 동안 처리하고, 실온에서 12 시간 동안 방치시켰다. 지지체를 여과 제거하고 농축 NH_3 로 세척하였다. 여과액을 진공 하에 농축시키고 이어서 IEX 로 정제하였다.

[2747] **표 E-27. 올리고뉴클레오티드 합성 요약.**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 120 + 10	N. A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 2 M CMPT (ACN 중)	8 + 6	30 + 900
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	30	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	30	60
5	술푸르화	0.3 M (*S*-시아노에틸)-메틸티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	15 + 3×4	120 + 3×60 + 300

[2748]

[2749] 올리고뉴클레오티드 ONT-94 의 합성: (모든 (Sp))-gsgsusgsgsasasgsgsc. t_R (IEX-HPLC): 18.26 분. 계산치 MW: 3563.9; 측정치 MW: 3562.6.

[2750] 올리고뉴클레오티드 ONT-96 의 합성: (모든 (Rp))-gsgsusgsgsasasgsgsc. t_R (IEX-HPLC): 18.16 분. 계산치 MW: 3563.9; 측정치 MW: 3561.7.

[2751] 올리고뉴클레오티드 ONT-98 의 합성: (Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)-gsgsusgsgsasasgsgsc. t_R (IEX-HPLC): 18.05 분. 계산치 MW: 3563.9; 측정치 MW: 3562.5.

[2752] 올리고뉴클레오티드 ONT-100 의 합성: (Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)-gsgsusgsgsasasgsgsc. t_R (IEX-HPLC): 17.86 분. 계산치 MW: 3563.9; 측정치 MW: 3561.1.

[2753] 올리고뉴클레오티드 ONT-102 의 합성: (Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp) 뻗sgsusgsgsasasgsgsc. t_R (IEX-HPLC): 18.30 분. 계산치 MW: 3563.9; 측정치 MW: 3561.3.

[2754] 올리고뉴클레오티드 ONT-104 의 합성: (Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp) 뻗sgsusgsgsasasgsgsc. t_R (IEX-HPLC): 17.95 분. 계산치 MW3563.9; 측정치 MW: 3562.7.

[2755] 올리고뉴클레오티드 ONT-95 의 합성: (모든 (Sp))- gscscsuscscsasg. t_R (IEX-HPLC): 14.78 분. 계산치 MW: 2709.2; 측정치 MW: 2707.4.

[2756] 올리고뉴클레오티드 ONT-97 의 합성: (모든 (Rp))- gscscsuscscsasg. t_R (IEX-HPLC): 15.60 분. 계산치 MW: 2709.2; 측정치 MW: 2708.3.

[2757] 올리고뉴클레오티드 ONT-99 의 합성: (Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp)- gscscsuscscsasg. t_R (IEX-HPLC): 16.10 분. 계산치 MW: 2709.2; 측정치 MW: 2708.0.

[2758] 올리고뉴클레오티드 ONT-101 의 합성: (Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp)-gscscsuscscsasg. t_R (IEX-HPLC):

16.23 분. 계산치 MW: 2709.2; 측정치 MW: 2708.2.

[2759] 올리고뉴클레오티드 ONT-103 의 합성: (Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp) gscscsuscscsasg. t_R (IEX-HPLC): 16.26 분. 계산치 MW: 2709.2; 측정치 MW: 2707.8.

[2760] 올리고뉴클레오티드 ONT-105 의 합성: (Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp) gscscsuscscsasg. t_R (IEX-HPLC): 16.22 분. 계산치 MW: 2709.2; 측정치 MW: 2710.0.

[2761] 입체규정된 키메라성 2'-OMe 포스포로티오에이트 트리에스테르 및 2'-O-MOE 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 올리고뉴클레오티드를 본원의 실시예와 유사한 방식으로 ABI 394DNA/RNA 상에서 합성하였다.

[2762] 올리고뉴클레오티드 ONT-90 의 합성: (모든 (Rp))-$G_{MOE}sG_{MOE}susG_{MOE}sG_{MOE}sasasG_{MOE}sG_{MOE}sc$. t_R (IEX-HPLC): 15.35 분. 계산치 MW: 3828.2; 측정치 MW: 3826.5.

[2763] 올리고뉴클레오티드 ONT-119 의 합성: (모든 (Sp))-$G_{MOE}sG_{MOE}susG_{MOE}sG_{MOE}sasasG_{MOE}sG_{MOE}sc$. t_R (IEX-HPLC): 16.42 분. 계산치 MW: 3828.2; 측정치 MW: 3827.2.

[2764] 올리고뉴클레오티드 ONT-91 의 합성: (모든 (Rp)) -G_{MOE}scscsuscscsasg. t_R (IEX-HPLC): 15.69 분. 계산치 MW: 2753.3; 측정치 MW: 2751.5.

[2765] 올리고뉴클레오티드 ONT-120 의 합성: (모든 (Sp)) -G_{MOE}scscsuscscsasg. t_R (IEX-HPLC): 14.71 분. 계산치 MW: 2753.3; 측정치 MW: 2751.4.

[2766] **실시예 66. 미정제 및 정제된DMT Off RIPtide 올리고뉴클레오티드의 분석에 대한 일반적인 IEX-HPLC 방법:**

[2767] 버퍼 A: 10 mM TrisHCl, 50%ACN, pH 8.0

[2768] 버퍼 B: 10 mM TrisHCl, 800 mM $NaClO_4$, 50%ACN, pH 8.0

[2769] 컬럼: DIONEX, DNAPac, PA-200, Analytical, 4.0×250mm

[2770] 컬럼 온도 = 60 ℃

[2771] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2772] 사용되는 구배:

[2773]

시간 (min)	플로우 (mL/min)	% A	% B	곡선
초기		95	5	
2	1	95	5	1
22	1	70	30	6
25	1	5	95	6
25.5	1	95	5	6
30	1	95	5	1

[2774] **실시예 67. 정제된DMT Off RIPtide 올리고뉴클레오티드의 분석에 대한 일반적인 UPLC-LCMS 방법:**

[2775] 버퍼 A: 15 mM TEA, 400 mM HFIP, 물

[2776] 버퍼 B: 50:50 버퍼 A/메탄올

[2777] 컬럼: UPLC@OST C_{18} 1.7 ㎛, 2.1×500mm

[2778] 컬럼 온도 = 50 ℃

[2779] 사용되는 구배:

시간 (min)	플로우	%A	%B	곡선
초기	0.2	80	20	
2	0.2	80	20	1
22	0.2	30	70	6
25	0.2	5	95	6
25.5	0.2	80	20	6
30	0.2	80	20	1

[2780]

[2781] **실시예 68. 미정제 DMT Off RIPtide 올리고뉴클레오티드의 정제에 대한 일반적인 IEX-HPLC 방법:**

[2782] 버퍼 A: 20 mM NaOH, pH 11.0

[2783] 버퍼 B: 20 mM NaOH, 2.5 M NaCl, pH 11.0

[2784] 컬럼: 빈 컬럼 Waters AP-1 (Waters), Source 15Q 지지체 (GE Healthcare) 로 포장된 커스텀 인-하우스. 동일한 정제 컬럼을 상이한 입체순수 RIPtide 올리고뉴클레오티드에 대해 사용하였다.

[2785] 장치: AKTA Purifier, P-900 펌프 장착, UPC-900 검출기 및 50 mL 주입SuperLoop (GE Healthcare)

[2786] 버퍼 히터 온도 세트 = 70 ℃

[2787] 컬럼 히터 tape 세트 = 70 ℃

[2788] 254 nm 에서 신호 모니터링

[2789] 분획 부피: 5 mL

[2790] 사용되는 구배:

시간	플로우	%	%	곡선
초기		100	0	
15	4	100	0	1
25	4	90	10	6
35	4	90	10	1
45	4	80	20	6
60	4	80	20	1
80	4	65	35	6
95	4	65	35	1
120	4	45	55	6
125	4	45	55	1
126	4	100	0	6
140	4	100	0	1

[2791]

[2792] 수집된 분획을 상기 기술된 구배 및 분석 IEX-HPLC 분석 조건을 사용하여 개별 분석하였다. 순수 분획을 풀링하여 95% 정제 물질을 제공하고 상기 순도는 254 nm UV 흡광도 프로파일로 측정한 것이다.

[2793] 정제된 RIPtides 올리고뉴클레오티드의 탈염을 위한 일반적인 RP-Sep-Pak 방법. 풀링된 순수 분획의 용액을 Sep-Pak 카트리지 (Waters, Sep-Pak Vac 35cc (10 g) C_{18} 카트리지) (물로 예비조건화됨) 상에서 적재하였다.

샘플 (100 mL) 적재 후, 카트리지를 밀리 Q 물 (50 mL) 로 처리하여 모든 염을 제거하고 이어서 50% ACN/물로 세척하여 전체 길이 탈염된 RNA 올리고뉴클레오티드를 용리하였다. 수집된 용액 진공 하에 농축시켜 5 mL 의 부피로 만들고 물로부터 동결건조하였다.

[2794] 네이키드 hTR 에 결합하는 입체제어된 완전한 포스포로티오에이트 변형된 RIPtides (8-mer 또는 10-mer) 의 패널을 텔로머라아제 RNP 착물의 활성의 시험관내 저해에 대해 조사하였다. Cy5-TRAP 검정 (Shay et al., Nat. Protoc., 2006, 1, 1583), TRAP 의 변화 (Shay et al., Science, 1994, 266, 2011) 을 사용하여 이전 보고된 프로토콜에 따라 HeLa 세포 추출물을 사용하여 입체제어된 포스포로티오에이트 RIPtides 에 대한 IC_{50} 값을 측정하는데 사용하였다 (Verdine et al., J. Biol. Chem., 2012, 287, 18843).

[2795] TRAP 검정을 일부 변형을 갖는 양자 시스템과 같은 플루오레센을 사용하는 이전에 보고된 프로토콜을 따라 수행

하였다. 간단하게, 텔로머라아제에 의한 인공 형광 기판의 확장을 30 분 동안 30 ℃ 에서, 이어서 30 PCR 사이클s (34 ℃ 30 s, 59 ℃ 30 s, 72 ℃ 1 min) 을 갖는 증폭으로 수행하였다. RIPtides 의 저해성 포텐셜은 HeLa 세포 추출물에서 초기에 평가되며, 이중 실험으로, 600 pM-60 μM 농도 범위를 사용하였다. 선별된 RIPtides 를 이용한 실험을 HeLa, DU145 (전립선암) 및 HEK293 세포 추출물에서 0.06 pM-60 μM 의 농도 범위에 대해 보고하였다. 수개의 대조군을 이들 검정에 이용하였다: 양성 대조군 (처리되지 않은 세포 용균물), 음성 대조군 (버퍼 온리, 불활성화된 열 및 RNase 처리된 세포 추출물), 및 PCR 증폭 대조군 (PCR 전 및 텔로머라아제 신장 후 첨가되는 RIPtide 60 mM). 특정 구현예에서, 키랄 제어된 RIPtide 제조는, 음성 대조군과 비교하여 hTRas 의 증강 저해 및/또는 양성 대조군과 비교시 hTR 의 증강 저해를 나타내고; 일부 구현예에서, 일부 그러나 임의적으로는 전체가 아닌 모든 RIPtides 의 주어진 서열은 이러한 특성을 나타낸다. 일부 구현예에서, "증강된" 이란 대략 5배 내지 대략 10배의 증강을 의미한다. 일부 구현예에서, "증강된" 이란 대략 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 또는 10.0-배를 의미한다.

[2796] 세포 배양 조건. 형질전환된 배아 신장 세포주 HEK293 및 전립선암 세포주 DU145 를 37 ℃ 에서 5% CO_2 중 10% 혈청 소태아 혈청으로 보충된 DMEM 중에 유지하였다. TRAP 검정을 위한 가용성 세포 추출물을 제조자의 지시사항에 기술된 바와 같이 200 ㎕ 1X CHAPS 용균 버퍼 (Chemicon) 로 106 세포의 세제 용균에 의해 제조하였다.

[2797] 본 발명에 따르면, 상이한 분할선 및/또는 상이한 다른 특성을 완전한 입체제어된 포스포로티오에이트 RIPtides 의 다양한 입체구축물에 대해 관찰하였다. 예를 들어, RIPtide 특성 (예컨대: 뉴클레아제 저항ㅅ어, 조직 축적, 세포 투과, 엔도조말 이스케이프, RIPtide 의 트리덴셔날 구조, 표적 배가 hTR RNA 에 대한 친화도, 면역 자극, 작용 기간, 약동학 등) 은 하나 이상의 키랄 포스포로티오에이트 백본 링크의 상이한 위치 및/또는 입체화학에 대해 서로 상이한 동일한 서열을 공유하는 키랄 제어된 RIPtide 제조가 다양할 수 있다.

[2798] **실시예 69: 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물은, 동일한 서열을 갖는 키랄 제어되지 않은 조성물과 비교시 생체 내 상이한 활성을 나타냄**

[2799] 본 실시예는 "부모" 입체무작위 혼합물 (즉, 키랄 순수 올리고뉴클레오티드로서 동일한 서열의 올리고뉴클레오티드를 함유하는 조성물, 입체무작위 공정을 통해 제조된 결과로서의 실시예) 에 대해 관찰된 키랄 순수 올리고뉴클레오티드의 약동학적 생체 내 활성을 비교한다. 4개의 키랄 순수 올리고뉴클레오티드 (이의 각각은 특정 표적 전자 또는 관심 단백질을 인코딩하는 유전자의 그것과 상보적인 서열을 가짐) 를 합성하고, 제형화하고, 표적 유전자를 발현하는 동물에게 각각 2개의 투여량 수준으로 5주 동안 주당 2회 투여된다. 인코딩된 단백질 수준의 수준 정도를 정량화 하였다. 이러한 실시예에서, 인간 아포리포단백질-B (ApoB) 에 대한 (및 이에 따른 표적화) 서열 안티센스를 갖는 올리고뉴클레오티드를 트랜스제닉 마우스 발현 인간 ApoB 에서 프루프-오프-컨셉에 대해 사용하였다.

[2800] **시험 제품**

[2801] 시험 제품을 PBS 단독 (즉, 올리고뉴클레오티드 없는 대조군) 이거나, 또는 관련 올리고뉴클레오티드 조성물 (즉, Mipomersen (ONT-41), ONT-75, ONT-77, ONT-80, 또는 ONT-81 올리고뉴클레오티드 (구조에 대해 실시예 52 참조) 을 각각 5 및 10 mg/kg 에서 투여량에 대해 0.5 및 1 mg/mL 에서 1X PBS (10X PBS (Life Technologies, AM9624) 로부터 희석, 뉴클레아제-미함유 물 (Qiagen, 129115) 사용) 중에서 제형화하였다. 제형은 활성 물질에 대한 조정 없이 절대량을 기초로 하였다. 올리고뉴클레오티드 농도를 Carry-100 UV-Vis (Agilent Technologies) 로 측정함으로써 확인하였다. 모든 시험 제품의 샘플을 동적 피로크롬 크로모제닉 내독소 검정 (Associates of Cape Cod, 1500-5, E005-5) 을 이용하여 엔도톡신 수준을 확인하였다. 모든 시험된 샘플은 0.5 EU/ml 수용성 한계 보다 적은 내독소의 양을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[2802] **동물 및 생체 내 과정**

[2803] 인간 아포리포단백질 B100 및 리포단백질(a) (J. Clin. Invest. 92: 3029-3037) 의 고 혈장 농도를 발현하는 암컷 트랜스제닉 마우스 (huApoB 마우스) 를 Taconic (균주 B6.SJL-Tg(APOB)1 102Sgy N20+?, 모델 #1004-F) 로부터 수득하였다.

[2804] 마우스를 전달하고 연구 전 적어도 7일 동안 순응시켰다. 모든 마우스를 정규 식사시간을 제공하고 임의로 물을 제공하고, 화합물 투여 전 금식시켰다. 마우스를 연구 그룹으로 랜덤화하고, 각 투여 일에 대해 투여 전에 측정된 마우스 개별 체중 에 기초하여 Days 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29 및 32 일에 복강내 (IP) 투

여하였다. Days 0 (첫번째 투여 전 날짜), 17, 24, 31, 38, 45, 52 및 60 에 대해 연과 과정 동안 악하선 (볼) 출혈로 혈액을 수집하고 심장 천자로 Day 66 에 살생시키고, 혈청으로 가공하였다.

[2805] **아포리포단백질 B 단백질 검정**

[2806] 혈청 중 ApoB 단백질 수준을 ApoB 인간 ELISA Kit (Abcam, ab108807) 를 사용하여 측정하였다. 혈청 샘플을 1:20,000 로 희석시키고 변형 없이 권장 프로토콜에 따라 키트 당 검정하였다. Aquamax 4000 (Molecular Devices) 을 사용하여 30초 흡수 기간 동안 자동화 세척을 수행하였다. Chromogen 기질을 이용하여 12 분 인큐베이션 후 반응을 중지시키고 Spectramax M5 (Molecular Devices) 로 채취하였다.

[2807] 표준 곡선을 x-축에 대한 표준 농도를 플롯팅하고 y-축에 대한 상응하는 평균 450 nm 흡광도에 대한 표준 농도를 플롯팅함으로써 곡선을 생성하였다. 베스트-핏 라인을 로그-로그 곡선-피트를 사용하여 회귀 본석으로 측정하였다. 각각의 검정 플레이트는 음성 (PBS 처리됨) 및 양성 (Mipomersen-처리됨) 대조군을 포함했고 각각의 마우스 혈청 샘플을 4 개의 기술적 복제물에서 검정하였다.

[2808] 각각의 샘플에 대해, ApoB 의 평균 절대 수준을 PBS 처리된 그룹에 대한 평균 값으로 정상화시켜 ApoB 단백질 발현의 상대적 발현을 수득하였다. 하나의 예에서, 2 개의 표준편차로 코호트 평균으로부터 유도한 측정치로서 분석으로부터 동물을 배제하였다. ApoB 단백질 발현의 상대적 수준을 2-식 ANOVA 이어서 Newman-Keuls post-hoc 시험에 의해 통계분석 (Graphpad Prism) 에 사용하였다.

[2809] **결과**

[2810] 결과를 표 E-28a 및 도 40 에 나타냈다. PBS 에 비해, 5 mg/kg IP ONT-75 을 연구 day 24 일에 혈청 ApoB 단백질 수준의 87% ($p < 0.05$) 로의 현저한 감소를 생성했다. PBS 에 비해, 5 mg/kg IP ONT-77 은 각각 대조군 수준의 72% ($p < 0.0001$), 81% ($p < 0.05$) 에 대해 연구 24 일 및 31 일에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저한 감소를 생성했다. PBS 에 비해, 5 mg/kg IP ONT-80 은 각각 대조군 수준의 83% ($p < 0.05$), 80% ($p < 0.05$) 로 연구의 제 24 일 및 제 31 일에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저한 감소를 생성했다. PBS 에 비해, 5 mg/kg IP ONT-81 은 각각 대조군 수준의 85% ($p < 0.05$), 70% ($p < 0.0001$) 로 연구의 제 17 일 및 제 24 일에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저한 감소를 생성했다.

[2811] **표 E-28a: huApoB 마우스 (N = 4-5] 에서 Mipomersen 또는 5 mg/kg 입체이성질체의 다중 IP 투여 후 PBS 에 비한 혈청 인간 아포리포단백질 B 수준**

	일				
샘플	17	24	31	38	45
PBS	100 ± 9	100 ± 9	100 ± 9	100 ± 11	100 ± 9
ONT-41	54 ± 11	49 ± 7	54 ± 9	64 ± 10	80 ± 9
ONT-75	103^{d} ± 11	87^{dw} ± 10	94^{d} ± 10	97^{d} ± 10	98^{a} ± 9
ONT-77	83^{d} ± 15	72^{cz} ± 10	81^{dw} ± 9	91^{d} ± 13	95^{a} ± 12
ONT-80	89^{d} ± 9	83^{dw} ± 8	80^{dw} ± 3	95^{d} ± 7	87 ± 11
ONT-81	85^{dw} ± 12	70^{cz} ± 5	88^{d} ± 15	101^{d} ± 10	102^{b} ± 7

[2812]

[2813] a: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.05$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2814] b: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.01$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2815] c: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2816] d: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.0001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2817] w: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.5$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2818] x: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.01$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2819] y: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2820] z: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.0001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2821] 5 mg/kg IP Mipomersen 에 비해, 동일한 투여 패러다임으로 투여된 ONT-75 은 연구의 days 17,24,31 및 38 ($p < 0.0001$), 및 45 ($p < 0.05$) 에 대한 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 덜한 감소를 생성했다. 5 mg/kg IP Mipomersen 에 비해 동일한 투여 패러다임을 이용하여 투여되는 ONT-77 은 연구의 days 17,31 및 38 ($p < 0.0001$), 24 ($p < 0.001$) 및 45 ($p < 0.05$) 에 대한 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 덜한 감소를 생성했다.

5 mg/kg IP Mipomersen 에 비해 ONT-80 은 연구의 day 45 ($p > 0.05$) 에 대해 상이하지는 않으나, days 17,24,31 및 38 ($p < 0.0001$) 에 대한 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 덜한 감소를 생성했다. 5 mg/kg IP Mipomersen 에 비해 동일한 패러다임으로 투여된 ONT-81 은 연구의 days 17,31 및 38 ($p < 0.0001$), 24 ($p < 0.001$) 및 45 ($p < 0.01$) 에 대해 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 덜한 감소를 생성했다. 도 40 은 5 mg/kg 입체이성질체 후 PBS 에 비해 혈청 인간 아포리포단백질 B 단백질 수준의 시간 과정 또는 huApoB 마우스에서의 mipomersen IP 투여량을 나타낸다. 하부방향 화살표는 투여일자이다. PBS 대조군 그룹으로 정상화된 그룹 평균을 나타내고, 이때 각각의 그룹은 4-5 마리의 동물을 포함했다. 에러 바는 표준편차를 나타낸다.

[2822] 10mg/kg 투여 패러다임의 결과를 표 E-28b 및 도 53 에 나타낸다. PBS 에 비해, 10 mg/kg IP ONT-75 는 각각 78% ($p<0.0001$), 76% ($p < 0.0001$) 및 82% ($p<0.001$) 로, 연구의 days 17, 24 및 38 에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저한 감소를 생성하였다. PBS 에 비해, 10 mg/kg IP ONT-77 은 각각 대조군 수준의 62% ($p < 0.0001$), 61% ($p < 0.0001$), 54% ($p < 0.0001$), 59% ($p < 0.0001$), 72% ($p < 0.0001$), 및 73% ($p < 0.0001$) 로, 연구의 days 17, 24, 31, 38, 45 및 52 에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저한 감소를 생성하였다. PBS 에 비해, 10 mg/kg IP ONT-80 을 각각 대조군 수준의 55% ($p < 0.0001$), 59% ($p < 0.0001$), 73% ($p < 0.0001$), 67% ($p < 0.0001$), 76% ($p < 0.0001$), 76% ($p < 0.0001$), 및 80% ($p<0.01$) 로, 연구의 days 17, 24, 31, 38, 45, 52 및 66 에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저한 감소를 생성했다. PBS 에 비해, 10 mg/kg IP ONT-81 은 각각 대조군 수준의 49% ($p < 0.0001$), 62% ($p < 0.0001$), 71% ($p < 0.0001$), 74% ($p < 0.0001$) 및 79% ($p < 0.001$) 로, 연구의 days 17, 24, 31, 38 및 45 에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저한 감소를 생성했다.

[2823] **표 E-28b: 10 mg/kg 입체이성질체 (ONT-75,-77,-80 또는 -81) 다중 IP 투여 후 또는 Mipomersen (huApoB 마우스 (N = 4-5) 에서) PBS 에 비해 혈청 인간 아포리포단백질 B 수준.**

	일							
샘플	17	24	31	38	45	52	60	66
PBS	100 ± 11	100 ± 9	100 ± 17	100 ± 11	100 ± 7	100 ± 7	100 ± 9	100 ± 7
ONT-41	31 ± 13	24 ± 24	23 ± 6	29 ± 10	46 ± 10	64 ± 8	77 ± 8	64 ± 7
ONT-75	78^{dz} ± 5	76^{dz} ± 4	82^{dy} ± 7	95^{d} ± 9	97^{d} ± 3	94^{d} ± 13	108^{d} ± 6	87^{c} ± 12
ONT-77	62^{dz} ± 9	61^{dz} ± 4	54^{dz} ± 6	59^{dz} ± 10	72^{dz} ± 7	73^{z} ± 7	95^{a} ± 5	87^{b} ± 11
ONT-80	55^{cz} ± 4	59^{dz} ± 3	73^{dz} ± 4	67^{dz} ± 10	76^{dz} ± 10	76^{z} ± 11	87 ± 10	80^{bx} ± 7
ONT-81	49^{bz} ± 7	62^{dz} ± 19	71^{dz} ± 7	74^{dz} ± 7	79^{dy} ± 11	88^{c} ± 5	90 ± 6	89^{c} ± 8

[2824]

[2825] a: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.05$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2826] b: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.01$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2827] c: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2828] d: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.0001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2829] w: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.05$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2830] x: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.01$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2831] y: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2832] z: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.0001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2833] 10 mg/kg IP Mipomersen 과 비교하여, 동일한 투여 패러다임으로 투여된 ONT-75 은, 연구의 17, 24, 31,38, 45, 52, 60 ($p < 0.0001$), 및 66 ($p < 0.001$) 일에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 더 적은 감소 (넉다운) 를 생성했다. 10 mg/kg IP Mipomersen 과 비교하여, 동일한 투여 패러다임으로 투여된 ONT-77 은, 연구의 days 17, 24, 31,38, 및 45 ($p < 0.0001$), 60 ($p < 0.05$) 및 66 ($p < 0.01$) 에 대한 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 더 적은 감소 (넉다운) 를 생성했다. 10 mg/kg IP Mipomersen 과 비교하여, 동일한 투여 패러다임으로 투여된 ONT-80은, days 24,31,38 및 45 ($p < 0.0001$),17 ($p <0.001$) 및 66 ($p <0.01$) 에 혈청 ApoB 단백질

수준의 현저히 더 적은 감소 (넉다운) 을 생성했다. 10 mg/kg IP Mipomersen 과 비교하여, 동일한 투여 패러다임으로 투여된 ONT-81 은, 연구의 days 24, 31, 38 및 45 ($p < 0.0001$), 17 ($p < 0.01$), 52 및 66 ($p < 0.001$) 에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 더 적은 감소 (넉다운) 을 생성했다.

[2834] day 38 (즉 마지막 투여 6 일 후) 에, 혈청 ApoB 단백질 수준이 ONT-75 후 기저선으로 되돌아갔다. 초기 혈청 ApoB 단백질 수준 감소를 고려하면, 혈청 ApoB 단백질의 기준선으로 돌아가는 비율은 ONT-77 및 ONT-80 후 더욱 느렸으며 이는 day 52 에 Mipomersen 수준과 유사하게 되었다.

[2835] 추가의 입체순수 구축물의 5mg/kg 투여 패러다임의 결과를 표 E-28c 및 도 54 에 나타낸다. PBS 에 비해, 5 mg/kg IP ONT-87 은, 각각 연구의 days 17, 24, 31 및 38 에 대한 혈청 ApoB 단백질 수준의, 각각 대조군의 27%($p<0.0001$), 40% ($p < 0.0001$), 55% ($p<0.0001$) 및 71% ($p<0.0001$) 로의 현저한 감소를 생성했다.

[2836] PBS 에 비해, 5 mg/kg IP ONT-88 은 각각 대조군 수준의 47% ($p<0.0001$), 34% ($p < 0.0001$), 69% ($p<0.0001$) 및 85% ($p<0.0001$) 로, 연구의 days 17 , 24, 31 및 38 에 대한 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저한 감소를 생성했다. PBS 에 비해, 5 mg/kg IP ONT-89 은 각각 대조군의 43% ($p<0.0001$), 48% ($p < 0.0001$) 및 85% ($p<0.05$) 로, 연구의 days 17, 24 및 31 에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저한 감소를 생생했다.

[2837] 표 E-28c: 입체이성질체 (ONT-87,-88 또는 -89) 또는 Mipomersen (huApoB 마우스 (N = 3-4) 에서) 5 mg/kg 의 다중 IP 투여 후 수준 PBS 에 비한 혈청 인간 아포리포단백질 B 수준

[2838]

	일			
샘플 S	17	24	31	38
PBS	100 ± 5	100 ± 12	100 ± 4	100 ± 8
ONT-41	33^{z} ± 3	44^{z} ± 2	75^{y} ± 11	76^{y} ± 8
ONT-87	27^{z} ± 11	40^{z} ± 5	55^{bz} ± 8	71^{z} ± 7
ONT-88	47^{az} ± 5	34^{z} ± 8	69^{z} ± 13	85^{z} ± 7
ONT-89	43^{z} ± 9	48^{z} ± 6	85^{w} ± 12	93^{a} ± 7

[2839] a: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.05$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2840] b: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.01$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2841] c: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2842] d: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, $p< 0.0001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2843] w: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.05$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2844] x: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.01$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2845] y: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2846] z: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, $p< 0.0001$ (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2847] 5 mg/kg IP Mipomersen 에 비해 ONT-87 은 연구의 day 31 ($p < 0.01$) 에 대해 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 높은 감소 (넉다운) 을 생성했다. 5 mg/kg IP Mipomersen 에 비해 동일한 투여 패러다임으로 투여된 ONT-88 은, day 17 (연구의 $p < 0.05$) 에 대해 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 더 적은 감소 (넉다운) 를 생성했다. 5 mg/kg IP Mipomersen 에 비해 동일한 투여 패러다임으로 투여된 ONT-89 은, 연구의 day 38 ($p < 0.05$) 에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 더 적은 감소 (넉다운) 을 생성했다.

[2848] 추가의 입체순수 구축물의 10mg/kg 투여 패러다임의 결과를 표 E-28d 및 도 55 및 56 에 나타냈다. PBS 에 비해, 10 mg/kg IP ONT-87 은, 각각, 연구의 days 17, 및 24 의, 대조군 수준의 27% ($p<0.0001$), 14% ($p < 0.0001$) 로의, 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저한 감소를 생성했다.

[2849] PBS 에 비해, 10 mg/kg IP ONT-88 은, 연구의 days 17, 및 24 에, 대조군 수준의 23% ($p<0.0001$), 및 17% ($p < 0.0001$) 로의 현저한 감소를 생성했다. PBS 에 비해, 10 mg/kg IP ONT-89 은, 연구의 days 17 , 및 24 에 대해 혈청 ApoB 단백질 수준의, 각각 대조군 수준의 29%($p<0.0001$), 및 23% ($p < 0.0001$) 로의 현저한 감소를 생성했다.

[2850] **표 E-28d: 10 mg/kg 입체이성질체 (ONT-87,-88 or-89) 의 다중 IP 투여 후 또는 Mipomersen (huApoB 마우스e (N = 3-4) 에서) PBS 에 비한 혈청 인간 아포리포단백질 B 수준**

[2851]

	일	
샘플	17	24
PBS	100 ± 5	100 ± 8
ONT-41	44[y] ± 17	27[y] ± 9
ONT-87	27[abz] ± 10	14[z] ± 3
ONT-88	23[abz] ± 6	17[z] ± 5
ONT-89	29[abz] ± 12	23[z] ± 8

[2852] a: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, p< 0.05 (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2853] b: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, p< 0.01 (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2854] c: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, p< 0.001 (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2855] d: Mipomersen 대조군 그룹 (ONT-41) 과는 상이한 통계, p< 0.0001 (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2856] w: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, p< 0.05 (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2857] x: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, p< 0.01 (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2858] y: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, p< 0.001 (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2859] z: PBS 대조군 그룹과는 상이한 통계, p< 0.0001 (2-식 ANOVA, Newman-Keuls post-hoc 시험)

[2860] 10 mg/kg IP Mipomersen 과 비교하여, 동일한 투여 패러다임으로 투여된 ONT-87 은, 연구의 day 17 ($p < 0.05$) 에 혈청 ApoB 단백질 수준의 더욱 현저한 환원 (넉다운) 을 생성했다. 10 mg/kg IP Mipomersen 과 비교하여, 동일한 투여 패러다임으로 투여된 ONT-88 은, 연구의 day 17 ($p < 0.05$) 에 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 높은 감소 (넉다운) 을 생성했다. 10 mg/kg IP Mipomersen 과 비교하여, ONT-89 은 연구의 day 17 ($p < 0.05$) 에 동일한 투여 패러다임으로 투여된 혈청 ApoB 단백질 수준의 현저히 높은 감소 (넉다운) 을 생성했다.

[2861] 따라서, 적어도 일부 구현예에서, 본 발명은 생물학적 활성을 나타내는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물을 제공하며 이는 적절한 참조와 비교하여 (예를 들어, 동일한 서열이나 상이한 키랄 특이성을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제조, 특히 입체무작위 제제 포함) 시간에 따른 활성도의 더욱 느린 부식율 및/또는 확정된 지속을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 이때 이러한 확장된 지속 및/또는 더욱 느린 부식율이 관찰되며, 제공된 키랄 제어된 조성물은 더욱 느린 총 투여량과 투여 계획에 따라 투여될 수 있고/있거나 "부모" 입체무작위 조성물을 이용하여 이용되는 둘 이상의 투여량 사이에 길이가 더욱 길며 필적할만한 생물학적 및/또는 치료학적 효과를 달성한다. 예를 들어, 본 실시예에서 나타낸 바와 같이 Mipomersen 과 비교한 키랄 순수 올리고뉴클레오티드와의 처리에 따른 혈청 ApoB 단백질의 더욱 느린 기준선으로 되돌아가는 것은, 키랄 순수 ApoB 올리고뉴클레오티드가 부모 입체무작위 혼합물 보다 (예를 들어 Mipomersen 보다) 덜 자주 투여될 수 있음을 제시한다.

[2862] 이러한 실시예에서 제시되는 결과는, 예를 들어 키랄 순수 올리고뉴클레오티드 조성물이 적절한 참조와 비교시 생체 내 현저하게 상이한 약동학적 활성을 가질 수 있음 (예를 들어, 동일한 서열이나 상이한 키랄 특이성을 갖는 올리고뉴클레오티드의 제조, 특히 입체무작위 제제 포함) 을 제시한다. 당업자는, 이러한 측면에서 본 개시에 의해 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이 기대하지 못한 활성 및 특성을 갖는 것을 숙지하고 있다. 당업자는, 본 개시 측면에서, 다양한 방법론이 제공됨을 (비-키랄 제어된 조성물에 대해 이용되는 것과는 상이한 투여 계획을 이용하는 치료학적 방법 포함) (예를 들어, 뉴클레오티드 서열의 그것) 숙지한다. 일부 구현예에서, 상대적으로 더 큰 개별적 투여량의 키랄 제어된 (예를 들어 키랄 순수) 올리고뉴클레오티드는 대조군 (예를 들어, 입체무작위 대조군) 과 비교되어 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상대적으로 더 적은 개별 용량의 키랄 제어된 (예를 들어, 키랄 순수) 올리고뉴클레오티드는 대조군 (예를 들어, 입체무작위 대조군) 과 비교시 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상대적으로 더 적은 투여량의키랄 제어된 (예를 들어, 키랄 순수) 올리고뉴클레오티드는 주어진 시간 내에 대조군 (예를 들어, 입체무작위 대조군) 과 비교하여 이용될 수 있다.

[2863] **실시예 70: 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 저해 PCSK-9 를 포함하는 siRNA 작용제**

[2864] 본 실시예는 본원에 기술된 바와 같은 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드로 구성된 siRNA 작용제를 사용하는 표적 유전자의 성공적 저해를 나타낸다. 구체적으로는, 이러한 실시예는 본원에 기술된 바와 같이 키랄 제어된 합성을 통해 제조된 개별적 올리고뉴클레오티드 가닥의 하이브리드화를 기술하고 있으며, 이중가닥의 키랄 제어된 siRNA 올리고뉴클레오티드 조성물이 제공된다. 이러한 실시예는 이러한 작용제를 갖는 세포의 성공적인

트랜스펙션을 나타내며, 게다가, 표적 유전자 발현의 성공적 저해를 나타낸다.

[2865] **키랄 siRNA 분자의 siRNA 트랜스펙션**

[2866] Hep3B, 또는 HeLa 세포를 96-웰 플레이트에서 2.0×10^4 세포/웰의 밀도로 역 이동시켰다. siRNA 의 트랜스펙션을 제조자의 프로토콜을 사용하여 리포펙타민 RNAiMax (Life Technologies, cat. No. 13778-150) 을 이용하여 수행하고, 리포펙타민 RNAiMax의 감소된 양이 리포펙타민 RNAiMax 0.2ul/웰인 점은 제외한다. 12 개의 1:3 siRNA 복제 희석물을 1uM 에서 출발하여 1:3 siRNA복제물 희석을 창출하였다. 이어서 10ul 의 10x siRNA 듀플렉스를 9.8ul 의 혈청-미함유 배지 및 0.2ul 의 리포펙타민 RNAiMax /웰의 제조된 혼합물과 리포플렉스하였다. 10-15 분 인큐베이션 후, 2.0×10^4 세포 (80ul 의 EMEM 세포 성장 배지 (ATCC, 30-2003) 에서)를 100ul /웰의 최종 부피에 첨가하였다. 2개의 별도 트랜스펙션 경우를 각 투여량에 대해 수행하였다.

[2867] 24 시간 후, 트랜스펙션 Hep3B 또는 HeLa 세포를 용균시키고, PCSK9 mRNA를 MagMAX™96 총 RNA 단리 키트 (Life Technologies, AM1830) 를 사용하여 정제하고; 5ul 의 cDNA 를 RNase 저해제를 갖는 고 용량 cDNA 역전사 키트(Life Technologies, 4374967) 를 이용하여 합성하였다. 유전자 발현을, 제조자의 프로토콜에 따라 탐침s Master Mix(Roche, 04 707 494 001) 을 사용하여 Lightcycler480(Roche) 상에서 PCSK9 (Life Technologies, Hs03037355_m1) 에 대한 FAM-라벨링된 Taqman 탐침-세트 및 VIC-라벨링된 GAPDH 프라이머-한정적 내인성 대조군 (Life Technologies, NM_002046.3) 에 대해 실시간 PCR 로 평가하였다.

[2868] **IC50s 및 데이터 분석**

[2869] 델타 델타 Ct 방법을 사용하여 값을 계산하였다. 샘플을 hGAPDH 로 정상화하고 mock 트랜스펙션되고 비처리된 샘플에 대해 교정하였다. 입체무작위 분자를 양성 대조군으로서 사용하였다. 데이터를 Graphpad Prism 을 사용하여 2개의 생물학적 복제물의 평균으로서 제시하였다. 4개의 파라미터의 선형 회귀 곡선을 데이터에 핏팅시키고 하부 및 상부를 0 및 100 의 상수로 하고 상대적인 IC50 을 계산하였다.

[2870] **표 E-29. 상대적인 IC50 값 [Hep3B 트랜스펙션]**

	바틈	탑	LogIC50		사면		IC50 [nM]
			평균	SEM	평균	SEM	
ONT-D1	0	100	-0.39	0.12	-0.27	0.02	0.41
ONT-D2	0	100	-0.85	0.14	-0.24	0.03	0.14
ONT-D3	0	100	-0.62	0.14	-0.24	0.02	0.24
ONT-D4	0	100	-0.49	0.09	-0.28	0.02	0.33
ONT-D5	0	100	-0.32	0.09	-0.31	0.02	0.48

[2871]

[2872] **표 E-30. 상대적인 IC50 값 [HeLa 트랜스펙션]**

	바틈	탑	LogIC50		사면		IC50
			평균	SEM	평균	SEM	
ONT-D1	0	100	-1.73	0.07	-0.61	0.05	0.02
ONT-D2	0	100	-1.94	0.07	-0.66	0.07	0.01
ONT-D3	0	100	-1.72	0.08	-0.62	0.07	0.02
ONT-D4	0	100	-1.26	0.06	-0.74	0.06	0.06
ONT-D5	0	100	-1.03	0.08	-0.86	0.12	0.09

[2873]

[2874] **표 E-31. 3 개의 포스포로티오에이트 입체중심을 갖는 siRNA 의 상대적인 IC50 값 [HeLa 트랜스펙션]**

	바틈	탑	LogIC50		사면		IC50
			평균	SEM	평균	SEM	
ONT-D7	0	100	0.75	0.15	-0.24	0.02	5.60
ONT-D8	0	100	0.39	0.09	-0.32	0.02	2.45
ONT-D9	0	100	0.43	0.13	-0.22	0.02	2.68
ONT-D10	0	100	1.57	0.20	-0.27	0.03	36.86
ONT-D11	0	100	2.92	0.33	-0.12	0.01	839.42
ONT-D12	0	100	-0.17	0.10	-0.38	0.03	0.68
ONT-D13	0	100	1.20	0.21	-0.39	0.08	15.97
ONT-D14	0	100	-0.22	0.18	-0.43	0.07	0.60
ONT-D15	0	100	-0.25	0.16	-0.41	0.06	0.57

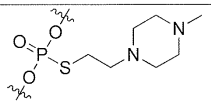
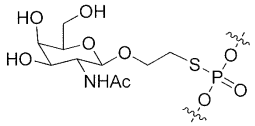
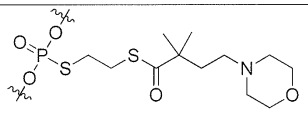
[2875]

[2876] 도 45-50 은 이들 연구 결과를 나타낸다. 도 45 는 siRNA 듀플렉스로 Hep3B 처리 후 남아 있는 % PCSK-9 mRNA 를 나타낸다. 도 46 은 siRNA 듀플렉스 곡선 핏트로 Hep3B 처리 후 남아 있는 % PCSK-9 mRNA 를 나타낸다. 도 47 은 siRNA 듀플렉스로 HeLa 처리 후 남아 있는 % PCSK-9 mRNA를 나타낸다. 도 48 은 siRNA 듀플렉스 곡선 피트로 HeLa 처리 후 남아 있는 % PCSK-9 mRNA 를 나타낸다. 도 49 는 3 개의 포스포로티에이트 입체중심을 함유하는 siRNA 듀플렉스로 HeLa 처리 후 남아 있는 % PCSK-9 mRNA 를 나타낸다. 도 50 은 3개의 포스포로티에이트 입체중심 곡선 피트를 함유하는 siRNA 듀플렉스로 HeLa 처리 후 남아 있는 % PCSK-9 mRNA를 나타낸다.

[2877] 보여지는 바와 같이, 각각의 가닥에서 단일 입체화학적으로 규정된 포스포로티오에이트를 갖는 분자에서 약간 증가된 역가는 둘 모두의 센스 및 안티센스 가닥에서 포스포로티오에이트에서 Sp 입체ㅗ하학을 갖는 분자와 함께 관찰되었다. 구체적으로 예로 든 siRNA 작용제가 가닥 당 오직 하나의 키랄 중심을 함유하며, 당업자는 본 개시에 관해 키랄성의 존재가 활성에 영향을 미칠 수 있는 원칙의 증거로서 상이한 결과를 현저히 입증함을 인지할 것이다.

[2878] 키랄도의 영향은 2개의 입체중심보다 많은 입체중심을 갖는 siRNA 에서 더욱 분명하다. 3개의 키랄 포스포로티오에이트를 갖는 siRNA 에서 (센스 가닥에서 하나 그리고 안티센스 가닥에서 2개) 안티센스 가닥의 3'말단 (뉴클레오티드 n20 과 n21 사이) 에서 Rp 입체화학과 조합된 5'말단 (뉴클레오티드 n1 과 n2 사이) 에서 Sp 입체화학은 효능 면에서 해로운 영향을 미친다. 그러나, 안티센스 가닥의 3'말단 (뉴클레오티드 n20 과 n21 사이) 에서 Sp 입체화학과 조합된 5'말단 (뉴클레오티드 n1 과 n2 사이) 에서 Rp 입체화학은 입체무작위 대조군 siRNA 상에서 현저한 PCSK-9 mRNA 넉다운 개선을 나타낸다. 결과는 둘 모두의 가닥이 포스포로티오에이트의 입체화학에 의해 영향을 받음을 제시한다. 관찰된 효능 격차가 더 큰 수의 키랄 중심을 갖는 작용제에 대해 증가할 것이고, 더욱이 키랄 중심의 둘 모두의 위치 및 유형이 활성에 영향을 미칠 수 있고, 예를 들어 안정도, 효능 및/또는 둘 다에 영향을 미칠 수 있다. 당업자는 본 개시를 판독하여 둘 모두의 단일 및 이중 가닥의 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물 및 이의 용도의 교시를 제공하며, 적어도 일부 구현예에서 이러한 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 및 동일 서열의 입체무작위 작용제로부터의 작용제를 구분할 것이다.

[2879] **실시예 71. 추가적이고 예시적인 올리고뉴클레오티드 및 이의 합성.**

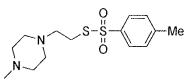
s16	
s17	
s18	

[2880]

[2881] 올리고뉴클레오티드 N101-N104 를 1 μmol 합성 컬럼 및 1.7 μmol 의 옥살릴 연결된 $dG^{CE,Pac}$ (HCP 상의) 를 사용하여, 표 E-32 에 요약된 합성 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 자동화 합성을 사용하여 합성하였

다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 자동화 올리고뉴클레오티드 합성 완료 후 HCP 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 1 mL 의 포화 NH_3/Py 로 1 h 동안 55 ℃ 에서 이어서 건식 피리딘 (1:4 비로) 중 1 mL 의 건식 프로필아민으로 18 시간 동안 RT 에서 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 10% DMSO 를 함유하는 ~pH 1.5 HCl 수용액으로 재현탁하고 HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다 (하기 기술되는 과정에 따름). 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 하기 기술되는 과정에 따라 역상 HPLC 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2882] **표 E-32. 올리고뉴클레오티드 N101-N102의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약.**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M S-(N-메틸피페라지노에틸-톨루일티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	7 + 1.5×4	360 + 3×180 + 900

[2883]

[2884] **실시예 72. N101 및 N102 에 대한 HPLC 방법:**

[2885] 버퍼 A: 50 mM TEAA, pH 9.6 (TEA 로 조정됨)

[2886] 버퍼 B: ACN

[2887] 컬럼: XBridge C_8, 3.5 ㎛, 4.6x50mm, Part #186003034

[2888] 버퍼 히터 세트 온도 = 35 ℃

[2889] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2890] 사용되는 구배:

시간	플로우 (ml/min)	% A	% B	곡선
초기		99	1	
2	1	99	1	1
22	1	70	30	6
25	1	5	95	6
25.5	1	5	95	6
30	1	99	1	1

[2891]

[2892] **실시예 73. N101 및 N102 에 대한 일반적인 UPLC-LCMS 방법**

[2893] 버퍼 A: 10 mM 암모늄 포르메이트, pH 9.5 (수성 NH_3 로 조정)

[2894] 버퍼 B: ACN

[2895] 컬럼: UPLC@OST C_{18} 1.7 ㎛, 2.1×500mm

[2896] 컬럼 온도 = 35 ℃

[2897] 사용되는 구배:

시간 (min)	플로우	%A	%B	곡선
초기	0.5	99	1	
2	0.5	99	1	1
12	0.5	60	40	6
13	0.5	5	95	6
13.5	0.5	5	95	6
15	0.5	99	1	1

[2898]

[2899] **실시예 74. N101 및 N102 에 대한 일반적인 정제 방법:**

[2900] 버퍼 A: 50 mM TEAA pH=9.6 (TEA 로 조정됨)

[2901] 버퍼 B: ACN

[2902] 컬럼: XBridge Prep C_{18}, 5 ㎛, C_{18}, 250×10mm, Part #186003256

[2903] 버퍼 히터 세트 온도 = RT

[2904] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2905] 사용되는 구배:

시간	플로우 (ml/min)	% A	% B	곡선
초기		99	1	
5	4	99	1	1
10	4	95	5	6
30	4	74	26	6
35	4	5	95	6
36	4	5	95	6
38	4	99	1	6
45	4	99	1	1

[2906]

[2907] 100 ㎕ 의 49-51% 인산을 각 분획 (pH 3) 에 첨가하고 HPLC 로 확인하고, 이어서 동결시까지 -80℃ 에서 저장하였다. 분획을 2시간 동안 동결건조기 상에서 부피가 ½ 될 때까지 유지시키고 이어서 -80℃ 에서 저장하였다.

[2908] **실시예 75. N101 및 N102 에 대한 일반적인 탈염 방법:**

[2909] 버퍼 A: 10 mM 포름산

[2910] 버퍼 B: ACN

[2911] 컬럼: XBridge Prep C_{18}, 5 μm, C_{18}, 250×10mm, Part #186003256

[2912] 버퍼 히터 세트 온도 = RT

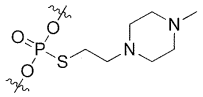
[2913] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2914] 사용되는 구배:

시간	플로우 (ml/min)	%A	%B	곡선
초기		100	0	
12	4	100	0	1
13	4	65	35	6
21	4	65	35	1
21.5	4	100	0	6
30	4	100	0	1

[2915]

[2916] 수집된 분획을 동결시까지 -80℃ 에서 저장하고 건조시까지 동결건조시 상에서 유지시키고 HPLC 로 확인하였다.

[2917] **실시예 76. 올리고뉴클레오티드 N101 (모든-(Rp)-d[5mCs16As16Gs16T] 의 합성 (s16 = ))**

[2918] 올리고뉴클레오티드 N101 을 상기 기술된 바와 같이 합성하고 정제하였다. RT (RP-HPLC 에서): (HPLC 방법 N1): 15.9 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 1614.64; 측정치[+H]: 1615.06.

[2919] **실시예 77. 올리고뉴클레오티드 N102 의 합성 (모든-(Sp)-d[5mCs16As16Gs16T])**

[2920] 올리고뉴클레오티드 N102 을 상기 기술된 바와 같이 합성하고 정제하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 N1): 16.4 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 1614.64; 측정치[+H]: 1614.97.

[2921] **실시예 78. 올리고뉴클레오티드 N103 (모든-(Rp)-d[5mCs16As16Gs16Ts165mCs16Ts16Gs165mCs16Ts16Ts165mCs16G]) 의 합성**

[2922] 올리고뉴클레오티드 N103 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 N1): 18.4 min. UPLC/ESI-MS: $C_{197}H_{311}N_{62}O_{62}P_{11}S_{11}$에 대한 계산치: 5233.38; 측정치: 5234.7.

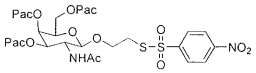
[2923] **실시예 79. 올리고뉴클레오티드 N104 (모든-(Sp)-d[5mCs16As16Gs16Ts165mCs16Ts16Gs165mCs16Ts16Ts165mCs16G]) 의 합성**

[2924] 올리고뉴클레오티드 N104 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 N1): 18.7 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 5233.38; 측정치: 5232.9.

[2925] 올리고뉴클레오티드 N105-N106 을 1 μmol 합성 컬럼 및 1.7 μmol 의 옥살릴 연결된 $dG^{CE,Pac}$ (HCP 상의) 를 사용하여 표 E-33 에 요약된 합성 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 자동화 합성을 이용하여 합성하였다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 자동화 올리고뉴클레오티드 합성 완료 후 HCP 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 1 mL 의 포화 NH_3/i-PrOH 16 시간 동안 55 ℃ 에서 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 pH 7.0 수용액으로 재현탁하고 HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다. 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역상 HPLC 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2926] **표 E-33. 올리고뉴클레오티드 N105-N106 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티**

드 합성 요약

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M  (ACN/BSTFA 중)	7 + 1.5×4	360 + 3×180 + 900

[2927]

[2928] **실시예 80. N101 및 N102 에 대한 HPLC 방법:**

[2929] 버퍼 A: 50 mM TEAA, pH 7.0

[2930] 버퍼 B: ACN

[2931] 컬럼: XBridge C_8, 3.5 ㎛, 4.6x150mm, Part #186003034

[2932] 버퍼 히터 세트 온도 = 35 ℃

[2933] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2934] 사용되는 구배:

시간	플로우 (ml/min)	% A	% B	곡선
초기		99	1	
2	1	99	1	1
22	1	80	20	6
25	1	5	95	6
25.5	1	5	95	6
30	1	99	1	1

[2935]

[2936] **실시예 81. N101 및 N102 에 대한 일반적인 UPLC-LCMS 방법**

[2937] 버퍼 A: 10 mM 암모늄 포르메이트, pH 7.0

[2938] 버퍼 B: ACN

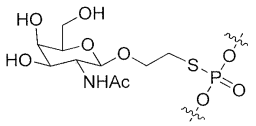
[2939] 컬럼: UPLC@OST C_{18} 1.7 ㎛, 2.1×500mm

[2940] 컬럼 온도 = 35 ℃

[2941] 사용되는 구배:

시간 (min)	플로우	%A	%B	곡선
초기	0.5	99	1	
2	0.5	99	1	1
12	0.5	70	30	6
13	0.5	5	95	6
13.5	0.5	5	95	6
15	0.5	99	1	1

[2942]

[2943] **실시예 82. 올리고뉴클레오티드 N105 (모든-(Rp)-d[5mCs9As9Gs9T] 의 합성 (s9 = ))**

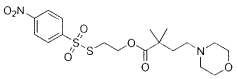
[2944] 올리고뉴클레오티드 N105 을 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서): (HPLC 방법 N2): 14.1 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 1977.78; 측정치[-H]: 1978.8.

[2945] **실시예 83. 올리고뉴클레오티드 N106 (모든-(Sp)-d[5mCs9As9Gs9T]) 의 합성**

[2946] 올리고뉴클레오티드 N106 을 합성하고 상기와 같이 정제하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 N2): 14.7 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 1977.78; 측정치[-H]: 1977.37.

[2947] 올리고뉴클레오티드 xxx 를 1 μmol 합성 컬럼 및 1.7 μmol 의 옥살릴 연결된 $dG^{CE,Pac}$ (HCP 상의) 를 이용하여, 표 E-33 에 요약된 합성 사이클에 따라 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 자동화 합성을 이용하여 합성하였다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 자동화 올리고뉴클레오티드 합성 완료 후 HCP 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 1 mL 의 포화 NH_3/i-PrOH 로 16 시간 동안 55 ℃ 에서 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 10% DMSO 를 함유하는 pH 7.0 수용액으로 재현탁하고 HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다. 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역상 HPLC 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2948] **표 E-34. DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약.**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

[2949]

[2950] **실시예 84. 일반적인 정제 방법**

[2951] 버퍼 A: 50 mM TEAA

[2952] 버퍼 B: ACN

[2953] 컬럼: XBridge Prep C_{18}, 5 μm, C_{18}, 250×10mm, Part #186003256

[2954] 버퍼 히터 세트 온도 = rt

[2955] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2956] 사용되는 구배:

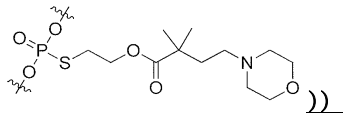
시간	플로우 (ml/min)	% A	% B	곡선
초기		99	1	
5	4	99	1	1
10	4	95	5	6
30	4	74	26	6
35	4	5	95	6
36	4	5	95	6
38	4	99	1	6
45	4	99	1	1

[2957]

[2958] HPLC 방법 5:

시간	플로우 (ml/min)	%A	%B	곡선
초기		80	20	
2	1	80	20	1
22	1	45	55	6
25	1	5	95	6
25.5	1	5	95	6
26	1	85	20	6
30	1	85	20	1

[2959]

[2960] ONT-60: 올리고뉴클레오티드 149 모든-(Rp)-d[5mCs8As8Gs8Ts85mCs8Ts8Gs85mCs8Ts8Ts85mCs8G] _ (s8 = ))

[2961] 올리고뉴클레오티드를 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 5): 15.80 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 6345.6; 측정치: 6340.7.

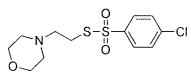
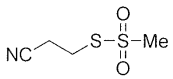
[2962] ONT-69: 모든-(Sp)- d[5mCs16As8Gs8Ts85mCs8Ts8Gs85mCs8Ts8Ts85mCs8G]

[2963] 올리고뉴클레오티드를 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 5): 18.61 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 6345.6; 측정치: 6340.6.

[2964] **실시예 85.**

[2965] 둘 모두의 입체규정된 포스포로티오에이트 디에스테르 및 입체규정된 모폴리노에틸 포스포로티오에이트 트리에스테르 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 P-변형된 블록머 및 알트머 올리고뉴클레오티드를 ABI-394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다 (1 μmol 합성 컬럼 및 1.7 μmol 의 옥살릴 연결된 $dG^{CE,Pac}$ (HCP 상의) 를 이용하여 표 E-4 에 요약된 사이클에 따름). P-변형된 블록머 및 알트머 올리고뉴클레오티드 중 하나를 황화 단계 (1) 또는 (2) 를 수행함으로써 서열 내 소정의 위치에서 도입하였다. 합성 사이클을 말단 5'-O-DMTr 그룹 (DMT 오프) 의 제거로 수행하였다. 고체 지지체를 건식 ACN 으로 세척하고 아르곤 환류 하에 건조시켰다. 건식 HCP 를 플라스틱 바이알에 두고 18 시간 동안 실온에서 건식 피리딘 (1:4 비로) 중 1 mL 의 건식 프로필아민으로 처리하였다. 이어서 용매를 증발시키고 잔사를 DMSO 에 재현탁시키고 HCP 지지체를 여과시켰다. 미정제 생성물을 역상 제조용 HPLC 로 정제하였다. 95% 초과의 순도를 갖는 분획을 풀링하고, 농축시키고 역-상 HPLC (구배: 0 내지 80% ACN) 로 탈염시켰다. 최종 탈염된 생성물을 물로부터 동결건조하였다.

[2966] **표 E-4. 실시예 85 의 합성에 사용되는 DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화 1	0.3 M S-모르폴리노에틸 *p*-Chloro 페닐 티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600
6	술푸르화 2	0.3 M S-시아노에틸 메틸티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

[2967]

[2968] **실시예 86. 실시예 85 에 대한 일반적인 정제 방법:**

[2969] 버퍼 A: 20 mM 포스페이트 pH=6.0 (인산으로 조정됨)

[2970] 버퍼 B: ACN

[2971] 컬럼: XBridge Prep C_{18}, 5 μm, C_{18}, 250×10mm, Part #186003256

[2972] 버퍼 히터 세트 온도 = 50 ℃

[2973] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2974] 사용되는 구배:

시간	플로우 (ml/min)	%A	%B	곡선
초기		99	1	
5	4	99	1	1
10	4	77	23	6
60	4	70	30	6
65	4	20	80	6
70	4	20	80	6
71	4	99	1	6
80	4	99	1	1

[2975]

[2976] HPLC 방법 6

[2977] 버퍼 A: 20 mM 암모늄 아세테이트, pH 6.0

[2978] 버퍼 B: ACN

[2979] 컬럼: XBridge C_8, 3.5 ㎛, 4.6x150mm, Part #186003034

[2980] 버퍼 히터 세트 온도 = 60 ℃

[2981] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[2982] 사용되는 구배:

시간	플로우 (ml/min)	%A	%B	곡선
초기		90	10	
2	1	90	10	1
22	1	75	25	6
25	1	5	95	6
25	1	5	95	6
25.5	1	90	10	6
30	1	90	10	1

[2983]

[2984] ONT-71: 모든-(Rp)- d[5mCs1As1GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs15mCs1G]

[2985] 올리고뉴클레오티드를 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 6): 9.39 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 4297.9; 측정치: 4295.3

[2986] ONT-72: 모든-(Sp)- d[5mCs1As1GsTs5mCsTsGs5mCsTsTs15mCs1G]

[2987] 올리고뉴클레오티드를 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 6): 10.84 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 4297.9; 측정치: 4295.7

[2988] ONT-73: 모든-(Rp)- d[5mCs1AsGs1Ts5mCs1TsGs15mCsTs1Ts5mCs1G]

[2989] 올리고뉴클레오티드를 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 6): 13.54 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 4524.2; 측정치: 4522.6

[2990] ONT-74: 모든-(Sp)- d[5mCs1AsGs1Ts5mCs1TsGs15mCsTs1Ts5mCs1G]

[2991] 올리고뉴클레오티드를 상기 기술된 바와 같이 합성하였다. RT (RP-HPLC 에서) (HPLC 방법 6): 15.52 min. UPLC/ESI-MS: 계산치: 4524.2; 측정치: 4521.0

[2992] 전구약물 올리고뉴클레오티드 특성 (예컨대: 뉴클레아제 저항성, 조직 축적, 세포 투과, 엔도조말 이스케이프, 면역자극, 작용 기간, 약동학, 등) 을 전부 조작하고 키랄 포스포로티오에이트 백본 링크의 입체화학에 영향을 받았다.

[2993] 2'-OH, 2'-OMe, 2'-F, 2'-데옥시, 뉴클레오티드간 포스포디에스테르 또는 뉴클레오티드간 입체규정된 포스포로티오에이트 디에스테르 또는 뉴클레오티드간 입체규정된 포스포로티오에이트 트리에스테르 (전구약물) (뉴클레오티드간 포스포디에스테르 (PO) 또는 뉴클레오티드간 입체규정된 포스포로티오에이트 디에스테르 (PS) 중 하나 방출) 링크를 함유하는 RNA 올리고뉴클레오티드를 130 mg (4.9 μmol) 의 옥살릴 연결된 5'-O-DMTr-2'-데옥시티미딘 (상기 기술된 바와 같이 제조됨) 로 적재된 10 μmol 용량 합성 컬럼을 사용하는, 표 E-35, 표 E-36, 표 E-37 및 표 E-38 에 요약된 사이클에 따라 ABI 394 DNA/RNA 합성기 상에서 합성하였다. 예비 캡핑 단계 (캡핑 2) 를 수행하고 합성을 말단 5'-O-DMTr 그룹의 제거로 종결시켰다. 산화 단계를 데칸 중 tert-부틸히드로페록시드 (TBHP) 5-6 M 시판 용액으로 수행하고 4부의 디클로로메탄으로 이어서 희석시켰다. 뉴클레오티드간 입체규정된 포스포로티오에이트 디에스테르 링크에 대한 입체특이적 황화 단계를 0.3 M S-시아노에틸메틸티오술포네이트 시약을 사용하여 수행하고 이어서 상응하는 키랄 포스포라미드의 커플링 및 2단계 캡핑 공정 (표 E-36) 을 수행하였다. 입체규정된 뉴클레오티드간 포스포디에스테르 (PS) 링크를 방출하는 뉴클레오티드간 입체규정된 포스포로티오에이트 트리에스테르에 대한 입체특이적 황화 단계를 0.3 M S-(N-모폴리노에틸티오에스테르-에틸)-파라-니트로-톨루일티오술포네이트를 사용하여 수행하였다. 상응하는 키랄 포스포라미드 커플링 및 2단계 캡핑 공정 (표 E-37) 에 따르는 시약. 뉴클레오티드간 포스포디에스테르 (PO) 링크를 방출하는 뉴클레오티드간 입체규정된 포스포로티오에이트 트리에스테르에 대한 입체특이적 황화 단계를, 상응하는 키랄 포스포라미드의 커플링 및 2단계 캡핑 공정 (표 E-38) 에 따르는 0.3 M S-(N-모폴리노에틸)-톨루일티오술포네이트 시약을 사용하여 수행하였다. 2'-OH RNA 뉴클레오티드에 대해서, 2'-O-염기 보호기 그룹을 사용하였다 (예컨대 2'-O-PivOM (Debart et al., Chem. Eur. J., 2008, 14, 9135) 또는 2'-O-TC (Dellinger et al., J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 11540)). 울트라마일드 (C-Ac, G-Pac, A-Pac) 보호기를 뉴클레오베이스의 전부에 대해 사용하였다.

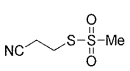
[2994] 자동화 올리고뉴클레오티드 합성 사이클이 완료되고 최종 5'-O-DMTr 그룹이 제거되면, 합성 컬럼을 채취하고 DNA/RNA 합성기 및 진공 하에 건조시켰다. ACN 중 0.5 M 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), 0.25 M N,O-비스(트리메틸실릴)트리플루오로아세트아미드 (BSTFA) 용액 10 mL 를 합성 컬럼의 하나의 마지막에 부착된 시린지를 이용하여 흐름을 중지시키지 않으면서 1 분 동안 합성 컬럼을 통해 지지체에 연속 첨가하였다. 이어서 지지체를 무수물 ACN 으로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 이어서, 건조된 지지체를 빈 스크류-캡 플라스틱 바이알로 이동시키고 10% n-$PrNH_2$ 용액으로 무수물 피리딘 (1.5 mL) 중에서 실온에서 12 시간 동안 처리하였다. 그 후, 용매를 건조 증발시키고 고체 지지체를 포함하는 잔사를 pH 5 에서 2 mL 의 물/DMSO (50/50) 에 용해시키고, 지지체를 여과시키고 여과액을 수집하고, 즉시 동결시키고 정제 전에 -80 ℃ 에서 저장하였다.

[2995] **표 E-35. DNA/RNA 합성기 ABI 394 상에서의 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 120 + 10	N. A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 2 M CMPT (ACN 중)	7 + 6	30 + 600
3	캡핑	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	10	20
4	산화	1.1 M *tert*-부틸 히드로페록시드 (4:1 디클로로메탄:데칸 중)	20	110

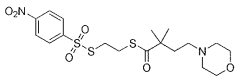
[2996]

[2997] **표 E-36. DNA/RNA 합성기 ABI 394 상에서의 올리고뉴클레오티드 합성 요약**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 120 + 10	N. A.
2	커플링	0.15 M 키랄 포스포르아미디트 (ACN 중) + 2 M CMPT (ACN 중)	8 + 6	30 + 900 (2'-OMe RNA) 30 + 600 (DNA)
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	30	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	30	60
5	술푸르화	0.3 M *S*-(2-시아노에틸) 메틸티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	15 + 3×4	120 + 3×60 + 300

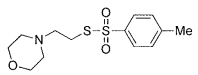
[2998]

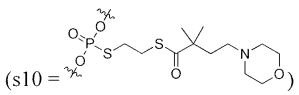
[2999] **표 E-37. DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약.**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M *S*-(*N*-모폴리노티오에스테르-에틸-*p*-니트로-톨루일티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

[3000]

[3001] **표 E-38. DNA/RNA 합성기 ABI-394 상에서 올리고뉴클레오티드 합성 요약.**

단계	반응	시약	전달 시간 (sec)	대기 시간 (sec)
1	탈트리틸화	3% TCA (DCM 중)	3 + 60 + 10	N.A.
2	커플링	0.15 M 포스포르아미디트 (ACN 중) + 1.2 M CMPT (ACN 중)	5 + 4	30 + 600
3	캡핑 1	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘	20	60
4	캡핑 2	5% Pac_2O (THF 중)/2,6-루티딘 + 16% NMI (THF 중)	20	60
5	술푸르화	0.3 M *S*-모르폴리노에틸 톨루일티술포네이트  (ACN/BSTFA 중)	10 + 4×2	300 + 3×150 + 600

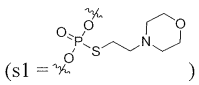
[3002] 

[3003] 올리고뉴클레오티드의 합성: (Rp)- uucuAGAccuGuuuuGcuudTs10dT

[3004] 올리고뉴클레오티드 ONT-107 의 합성: (Sp)- uucuAGAccuGuuuuGcuudTs10dT

[3005] 올리고뉴클레오티드 ONT-108 의 합성: (Rp)- AAGcAAAAcAGGUCuAGAAdTs10dT

[3006] 올리고뉴클레오티드 ONT-109 의 합성: (Sp)- AAGcAAAAcAGGUCuAGAAdTs10dT

[3007] 

[3008] 올리고뉴클레오티드의 합성: (Rp, Rp)- as1AGcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT

[3009] 올리고뉴클레오티드의 합성: (Sp, Rp)- as1GcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT

[3010] 올리고뉴클레오티드의 합성: (Sp, Sp)- as1GcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT

[3011] 올리고뉴클레오티드의 합성: (Rp, Sp)- as1GcAAAAcAGGUCuAGAAdTsdT

[3012] 올리고뉴클레오티드의 합성: (모든 (Sp))- us1ucus1AGAccs1uGus1uus1uGcuudTs10dT

[3013] 올리고뉴클레오티드의 합성: (모든 (Rp))- As10AGcAAAAcAGGs1UCuAs1GAs1AdTs10dT

[3014] RNA 가닥 열적 어닐링 및 siRNA 듀플렉스의 제조. 각각의 RNA 가닥을 1×PBS 중 10 μM 의 등몰 농도 에서 이의 상보적 RNA 가닥과 혼합하였다. 총 0.5 mL 용액을 각 듀플렉스에 대해 제조하고 혼합물을 90 ℃ 에서 2 분 동안 가열시키고 이어서 수시간에 걸쳐 냉각시켰다. 이어서 혼합물을 4 ℃ 에서 저장하였다.

[3015] 열적 RNA 가닥 어닐링 단계에 따르면, 모든 가능한 siRNA 듀플렉스 조합은 안티센스 가닥의 임의의 가능한 상보적 가닥과 임의의 센스 가닥을 어닐링함으로써 제조된다.

[3016] 모든 제조된 siRNA 듀플렉스를 트랜스펙션 (HeLa 세포 또는 Hep3B 세포에서) 에 따라, 이의 PCSK9 유전자-침묵 특성에 대해 시험관내에서 평가하였다.

[3017] 전구약물 그룹을 갖는 모든 제조된 siRNA 듀플렉스를 Hep3B 세포, Huh-7 세포 또는 인간 주된 헤파토사이트에서 자유 흡수에 따라, 이의 유전자-침묵 특성에 대해 시험관내에서 평가하였다.

[3018] 상이한 분할선이 관찰되며, 추가적 화학 변형 및 전구약물 그룹이 탐구되는 층과 조합되어, 키랄 포스포로티오에이트 백본 링크의 수, 위치 및 이의 입체구축물에 의해 조절된다.

[3019] siRNA 특성 예컨대: 뉴클레아제 저항성, 세포 투과, 엔도조말 이스케이프, 듀플렉스 열역학적 안정도, 듀플렉스의 트리덴셔널 구조, 효소 상호작용의 다양한 기전의 단계에 대한 친화도, 표적 mRNA 에 대한 친화도, 특이적 오프-표적 영향, 면역자극, 작용 기간, 약동학, 등을 전부 조작하였으며, 전구약물 그룹의 존재 또는 부재 하에서뿐만 아니라 키랄 포스포로티오에이트 백본 링크의 입체화학에 의해 영향 받는다.

[3020] siRNA 듀플렉스로 전구약물 그룹을 방출시키는 PO 및 PS 의 부착은 이의 세포내 전달을 증강시키고 트랜스펙션 시약 또는 표적화 리간드의 부재 하에서 자유 흡수를 증강시킨다.

[3021] **실시예 87: 부분입체이성질체적으로 순수 올리고뉴클레오티드의 안정도 연구**

[3022] 본 실시예는 "부모" 입체무작위 혼합물에 대해 관찰된 그것과 키랄 순수 올리고뉴클레오티드의 시험관내 안정도를 비교한다 (즉, 키랄 순수 올리고뉴클레오티드로서 동일 서열 그러나 키랄 순도를 나타내지 않는 올리고뉴클레오티드를 함유하는 조성물에 대해, 예를 들어 입체무작위 공정을 통해 제조된 결과로서). 7개의 키랄 순수 올리고뉴클레오티드 (이의 각각은 관심 단백질을 인코딩하는 유전자 또는 특정 표적 전사의 그것과 상보적인 서열을 가짐) 를 합성하고, 제형화하고, 3개의 상이한 생물학적 매트릭스를 사용하여 대사 안정도에 대해 평가하였다: 뱀독 포스포디에스테라아제 (svPDE), 뉴클레아제 P1 (nP1) 및 래트 전체 간 호모게네이트. 전체-길이 올리고뉴클레오티드의 수준을 상이한 인큐베이션 기간 후 IEX-HPLC 에 의해 정량화하였다. 이 실시예에 제시된 결과는 예를 들어 다음을 입증한다: 키랄 순수 올리고뉴클레오티드 조성물은 적당한 참조와 비교시 구체적으로는, "부모" 입체무작위 제제와 비교시 현저히 상이한 대사 안정도 (예를 들어, 동일한 서열이나 상이한 키랄 특이성의 올리고뉴클레오티드의 제제, 특히 입체무작위 제제 포함) 를 가질 수 있다. 이 실시예에서, 인간 아포리포단백질-B (ApoB) 에 대한 (따라서 이를 표적화하는) 서열 안티센스를 갖는 올리고뉴클레오티드 를 대사 안정도 연구에서 프루프-오브-컨셉에 사용하였다.

[3023] **올리고뉴클레오티드 ONT-75, ONT-77, ONT-80, ONT-81, ONT-87, ONT-88, ONT-89 및 ONT-41 에 대한 뱀독 포스포디에스테라아제 (svPDE) 소화 연구**

[3024] 본 발명자들은 적은 변형을 가하여 Oka et al. (J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16031-16037) 에 의해 보고된 프로토콜을 사용하였다. 물 (50 $\mu\ell$) 중 정제된올리고뉴클레오티드 (10 nmoles) 를 svPDE (4 $\times 10^{-3}$ 유닛), 100 mM Tris-HCl 및 15 mM $MgCl_2$ 을 함유하는 수용액 (450 $\mu\ell$, pH 8.6) 에 첨가하였다. 혼합물을 400 rpm 에서 진탕하면서 37 ℃ 에서 인큐베이션하였다. 각 시점에서 (0 h, 12 h, 1 d, 2 d, 3 d, 4 d, 5 d, 6 d 및 7 d) 50 mL 의 분취액을 채취하고 25 $\mu\ell$ 의 150 mM EDTA, 2 $\mu\ell$ 의 프로테아제 K 용액 (20 mg/mL) 및 30 $\mu\ell$ 의 Lysis 버퍼 (Qiagen, #129115) 를 이용하여 켄칭하고 혼합물을 60 ℃ 에서 20 분 동안 가열시켰다. 5$\mu\ell$ 의 내부 표준 (5'-GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCGTTTTTT-3', 27-mer 올리고뉴클레오티드 (밑줄친 뉴클레오티드는 2'-MOE 변형된 것임), (200 μm) 을 분취액에 첨가하였다. 정량화 분석을 IEX-HPLC 로 수행하고 대사산물 확인을 UPLC/MS 로 수행하였다. 결과를 도 59 에 나타낸다.

[3025] IEX-HPLC 분석은, 입체이성질체 사이의 현저한 차이가 없는 svPDE 와의 인큐베이션 동안 포스포로티오에이트 20-mer 의 분해를 나타낸다. 대사산물의 LCMS 분석으로, 대다수의 분해 생성물이 탈황 결과로서 형성되었음을 나타낸다. Prakash et al. (Biochemistry 2002, 41, 11642-11648), Prhavc et al. (Org.Lett., 2003, 5, 2017-2020) 등에 의해 이전에 보고된 바와 같이, 본 발명자들은 5' 및 3'-말단에서 2'-MOE 변형이, 3'→5' 엑소뉴클레아제인 svPDE 소화로부터 이들 올리고머를 보호함을 관찰하였다.

[3026] **올리고뉴클레오티드 ONT-75, ONT-77, ONT-80, ONT-81, ONT-87, ONT-88, ONT-89 및 ONT-41 에 대한 뉴클레아제 P1 (nP1) 소화 연구**

[3027] 본 발명자들은, Oka et al. (J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16031-16037) 에 보고된 프로토콜에 적은 변형을 가하여 사용하였다. 물 (50 ㎕) 중 정제된올리고뉴클레오티드 (10 nmoles) 를 nP1 (20 units), 100 mM Tris-HCl 및 1 mM $ZnCl_2$ 를 함유하는 수용액 (500 ㎕, pH 7.2) 에 첨가하였다. 혼합물을 400 rpm 에서 진탕하면서 37 ℃ 에서 인큐베이션하였다. 각 시점에서 (0 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 1 d, 2 d,) 50 ㎕ 분취액을 채취하고 25 ㎕ 의 중지 버퍼 (150 mM EDTA, 2 ㎕ 의 프로테아제 K 용액 (20 mg/mL) 및 30 ㎕ 의 Lysis 버퍼 (Qiagen, #129115) 로 켄칭하고 혼합물을 60 ℃ 에서 20 분 동안 가열시켰다. 5 ㎕ 의 내부 표준 (5'-GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCGTTTTTT-3'), 27-mer 올리고뉴클레오티드 (밑줄친 뉴클레오티드는 2'-MOE 변형됨) (200 ㎛) 을 분취액에 첨가하였다. 정량화 분석을 IEX-HPLC 로 수행하고 대사산물 확인을 UPLC/MS 로 수행하였다. 결과를 도 60-67 에 나타낸다.

[3028] 뉴클레아제 nP1 은, 인 원자에서 (Sp) 절대 배열을 갖는 DNA 포스포로티오에이트 링크를 특이적으로 분해하는 것에 대해 이미 보고되어 있다 (Porter et al., Biochemistry, 1983, 22, 1369-1377; Oka et al., J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 16031-16037). 본 발명자들은 연구 5-10-5 2'-MOE 개프머 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드에 대한 유사한 패턴의 분해를 관찰하였으며, 여기서 nP1 은 입체화학에 독립적으로 안정한, 2'-MOE 윙에 영향을 미치지 않으면서 (Sp) 포스포로티오에이트 중심에서 개프머 올리고뉴클레오티드의 DNA 코어를 효율적으로 소화하는 것으로 밝혀졌다. DNA 코어의 완전한 소화는 DNA 코어 (ONT-77, ONT-80, ONT-87, ONT-88 및 ONT-89) 에서 (Sp)-포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 링크를 함유하는 입체순수 올리고뉴클레오티드에 대해서 뿐만 아니라 입체무작위 부분입체혼합물 올리고뉴클레오티드 ONT-41 에 대해 1시간 동안 DNA 코어의 완전한 소화를 관찰하였다. 모든 분해 생성물을 UPLC/MS 로 명백하게 확인하였다. 문헌에 보고된 바와 같이, 본 발명자들은 (Rp) 포스포로티오에이트 DNA 가 nP1 에 대해 기질이 명백하게 아닌 것으로 밝혀졌다.

(Rp) 포스포로티오에이트 DNA 코어 (ONT-75 및 ONT-81) 를 갖는 2개의 키랄 순수 올리고뉴클레오티드는 37 ℃ 에서 1 시간의 인큐베이션 동안 nP1 에 대해 완전하게 안정하였다. ONT-75 및 ONT-81 는 수 일에 걸쳐 인큐베이션 과정 동안 약 10-15% 손실의 전체 길이 생성물을 나타냈다. 이 실시예에 제시된 결과는 예를 들어 다음을 입증한다: 키랄 순수 올리고뉴클레오티드 조성물은 적당한 참조 (예를 들어, 동일한 서열이나 상이한 키랄 특이성의 올리고뉴클레오티드의 제제, 특히 입체무작위 제제 포함), 구체적으로는, "부모" 입체무작위 제제와 비교시 nP1 검정에서 현저히 상이한 대사 안정도를 가질 수 있다.

[3029] **효소 소화 생성물의 분석을 위한 일반적인 IEX-HPLC 방법**

[3030] 버퍼 A: 10 mM TrisHCl, 50%ACN, pH 8.0

[3031] 버퍼 B: 10 mM TrisHCl, 800 mM $NaClO_4$, 50%ACN, pH 8.0

[3032] 컬럼: DIONEX, DNAPac, PA-100, 4.0×250mm, Part #063000

[3033] 컬럼 온도 = 60 ℃

[3034] 254 및 280 nm 에서 신호 모니터링

[3035] 사용되는 구배:

[3036]

시간 (min)	플로우 (mL/min)	%A	%B	곡선
초기		95	5	
2	1	95	5	1
3	1	75	25	6
10	1	35	65	6
10.1	1	95	5	6
12.5	1	95	5	1

[3037] **효소 소화 생성물의 분석을 위한 일반적인 UPLC-LCMS 방법.**

[3038] 버퍼 A: 15 mM TEA, 400 mM HFIP, 물

[3039] 버퍼 B: 50:50 버퍼 A/메탄올

[3040] 컬럼: UPLC@OST C_{18} 1.7 ㎛, 2.1×500mm

[3041] 컬럼 온도 = 60 ℃

[3042] 사용되는 구배:

시간 (min)	플로우	%A	%B	곡선
초기	0.2	70	30	
2	0.2	70	30	1
27	0.2	35	65	6
27.5	0.2	5	95	6
28.5	0.2	5	95	6
29	0.2	70	30	6
30	0.2	70	30	1

[3043]

[3044] **예비인큐베이션된 래트 전체 간 호모게네이트에서 인간 입체이성질체적으로 순수한 올리고뉴클레오티드의 대사 시험관내 대사 안정도**

[3045] 래트 전체 간 호모게네이트에서 키랄 순수 올리고뉴클레오티드의 대사 안정도를 측정하였다. 여기서 사용되는 프로토콜은 이전에 보고된 것이고 올리고뉴클레오티드 약물의 안정도를 평가하기 위해 사용하였다.

[3046] **프로토콜**: Geary et al 에 의해 보고된 프로토콜을 일부 변형을 가하여 본 연구에 사용하였다 (Oligonucleotides, 2010, 20, 309).

[3047] **시험 시스템**: 2마리의 수컷 Sprague-Dawley 래트 (Rattus norvegicus) 를 Charles River Laboratories, Inc. (Holister,CA) 로부터 공급 받았다.

[3048] **조직 수집**: 조직 수집 2일 전에 연구실에서 동물을 순응시켰다. 조직 수집 시에, 나트륨 펜토바르비탈 용액의 복강내 (IP) 주입으로 마취시켰다. 500ml의 저온 염수/동물을 사용하여 간 포탈 정맥을 통해 투여하여 간 관류를 수행하였다. 관류 후, 간을 절개하고, 얼음 상에 유지하였다. 간을 작은 조각으로 갈고 이를 칭량하였다.

[3049] **간 호모게네이트 제조**: 갈린 간 조직을 테어드 50 ml 원심분리 튜브에 이동시키고 칭량하였다. 저온 균질화 버퍼 (100 mM Tris pH 8.0, 1 mM 마그네슘 아세테이트, 항생-안티마이코틱제) 를 각 튜브에 첨가했고, 상기 튜브는 5 ml 의 버퍼/조직g 을 함유했다. TissueRuptor 조직 균질화기, 간/버퍼 혼합물을 균질화하면서 얼음 상의 튜브를 유지하였다. 간 호모게네이트의 단백질 농도를 Pierce BCA 단백질 검정을 사용하여 측정하였다. 간 호모게네이트 를 1 ml 분취액으로 나누고, 크리오바이알로 이동시키고 -60 ℃에서 저장하였다.

[3050] **인큐베이션 조건**: 1 mL 분취액의 동결 간 호모게네이트 (단백질 농도= 31.9 mg/mL) 를 해동시키고 37 ℃ 에서 24 시간 동안 인큐베이션하였다. 6개의 에펜도르프 튜브 (2 mL) 를 취하고 450 ㎕ 의 호모게네이트를 각 튜브에 첨가하였다. 50 ㎕ 의 시험 올리고뉴클레오티드 (200 μM) 를 각 튜브에 첨가하였다. 혼합 직후, 125 ㎕ 의 (5×) 중지 버퍼 (2.5% IGEPAL, 0.5 M NaCl, 5 mM EDTA, 50 mM Tris, pH = 8.0) 및 12.5 ㎕ 의 20 mg/mL 프로테아제 K (Ambion, # AM2546) 를 0 hour 시점 동안 하나의 튜브에 첨가하였다. 이어서 혼합물을 1시간 동안 60 ℃ 에서 가열시켰다. 남아 있는 반응 혼합물을 VWR Incubating Microplate 진탕기 상에서 400 rpm 에서 진탕하면서 37 ℃ 에서 인큐베이션하였다. 지정된 기간 (1, 2, 3, 4, 및 5 days) 동안 인큐베이션 후, 각각의 혼합물을 125 ㎕ 의 (5×) 중지 버퍼 (2.5% IGEPAL, 0.5 M NaCl, 5 mM EDTA, 50 mM Tris, pH = 8.0) 및 12.5 ㎕ 의 20 mg/mL 프로테아제 K (Ambion, # AM2546) 로 처리하였다.

[3051] **후처리 및 바이오분석**: (5'-GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCGTTTTTT-3'), 27-mer 올리고뉴클레오티드 (밑줄친 뉴클레오티드는 2'-MOE 변형됨) 를 부분입체이성질체적으로 순수 올리고뉴클레오티드의 정량화를 위한 내부 표준으로서 사용하였다. 50 ㎕ 의 내부 표준 (200 ㎛) 을 각 튜브에 첨가하고 이어서 250 ㎕ 의 30% 암모늄 히드록시드, 800 ㎕ 의 페놀: 클로로포름: 이소아밀 알코올 (25:24:1) 의 첨가에 의해 각 투브에 첨가하였다. 600 rpm 에서 혼합 및 원심분리 후, 수성 층을 스피드 백 상에서 증발시켜 100 ㎕ 이 되게 하고 Sep Pak 컬럼 (C18, 1g, WAT 036905) 상에 적재하였다. Sep pak 컬럼의 모든 수성 세척을 빠른 IEX-HPLC 방법으로 시험하여 여기서 발견되는 생성물이 없음을 보장하였다. 아세토니트릴 용리액을 건조 농축시키고 100 ㎕ 물에서 용해시키고 RP-HPLC 을 사용하여 분석하였다.

[3052] 용리액 A = 10mM 트리부틸암모늄 아세테이트, pH=7.0

[3053] 용리액 B = ACN

[3054] 컬럼: XTerra MS C_{18}, 3.5 ㎛, 4.6×150 mm, Part number: 186000432

[3055] 컬럼 온도 = 60 ℃

[3056] **HPLC 구배:**

[3057]

	시간	플로우	%A	%B	곡선
1		1.0	65	35	
2	5.0	1.0	65	35	1
3	30.0	1.0	40	60	6
4	35.0	1.0	5	90	6
5	36.0	1.0	65	35	6
6	40.0	1.0	65	35	1

[3058] 도 68 은 상이한 키랄 순수 올리고뉴클레오티드가 래트 전체 간 호모게네이트에서 상이한 대사 안정도 프로파일을 갖는 것을 보여준다. 실험은 또한 다음을 입증한다: 부분입체이성질체적인 혼합물 ONT-41 은 동일한 서열 및 화학 조성을 갖는 부분입체이성질체적으로 순수 입체규정된 올리고뉴클레오티드와 비교시 상이한 대사 안정도 특성을 갖는다 (ONT-75 및 ONT-77 은 예로서 사용되었으며, 이러한 관찰에서, 당업자에 의해 주지되는 바와 같이, 이 분자의 다른 가능한 부분입체이성질체적으로 순수 입체규정된 포스포로티오에이트 부분입체이성질체에 대해 추론될 수 있는 것으로 나타남).

[3059] 모든 인 원자에서 전체 Rp 절대 배열을 갖는 입체제어된 포스포로티오에이트 백본을 갖는 올리고뉴클레오티드 ONT-75 는 37 ℃ 에서 예비인큐베이션된 래트 전체 간 호모게네이트에서 하루 안에 완전하게 분해되었으며, 이는 연구에 사용된 3개 중 대사 안정도가 가장 낮음을 입증한다.

[3060] 다른 부분입체이성질체적으로 순수한 입체규정된 포스포로티오에이트 올리고뉴클레오티드 ONT-77 (절대 배열: 5R-10S-4R) 은, 입체무작위 ONT-41 (Mipomersen) 보다 2배 더욱 안정적이였다. 인큐베이션 5 일 후, 부분입체이성질체적으로 순수한 ONT-77 에 대해 40%의 전장 올리고뉴클레오티드가 남아 있는 반면, 입체무작위 ONT-41 (Mipomersen) 에 대해 대략 15%의 전장 올리고뉴클레오티드가 남아 있다. ONT-77 과 ONT-41 과의 직접적인 비교는, 분석 시점 내내 입체제어된 이성질체 5R-10S-4R (ONT-77) 에 대해 현저히 높은 대사 안정도를 나타냄을 입증한다.

[3061] 부분입체이성질체적으로 순수한 이성질체 ONT-77 의 입체규정된 구축물은, 이러한 올리고뉴클레오티드의 전체적인 대사 안정도 및 분해율에 명백히 영향을 미친다. 이러한 관찰로 이론에 얽매임 없이 다음의 결론을 이끌어낸다: 5-10-5 갭머 올리고뉴클레오티드의 DNA 코어에 적용된 Sp 입체화학은 증강된 엔도뉴클레오티드 저항성을 제공하며 따라서 입체무작위 부분입체혼합물과 비교하여 증강된 대사 안정도를 나타낸다. 이러한 시퀀스의 다른 부분입체이성질체적으로 순수한 입체제어된 포스포로티오에이트 이성질체에 사용되는 일부 다른 입체구축물은 이러한 실험에서 심지어 더욱 큰 대사 안정도를 나타내는 것으로 예상된다.

[3062] 이론에 얽매이지 않으면서, 이러한 실시예에 제시된 결과는 예를 들어 다음을 입증한다: 포스포로티오에이트 링크 (ONT-77) 에서 Rp 입체화학은 Sp DNA 코어를 함유하는 ONT-77 보다 래트 간 호모게네이트에서 더 적은 대사 안정도를 갖는다. 이러한 실시예에서 제시되는 결과는 또한 예컨대 다음을 입증한다: 키랄 순수 올리고뉴클레오티드 조성물은, 적절한 참조 (예를 들어 특히 입체무작위 제제를 포함하는 동일한 서열이나 상이한 키랄 특이성의 올리고뉴클레오티드 제제) 에 비해 래트 간 호모게네이트에서 현저히 상이한 대사 안정도를 갖고, "부모" 입체무작위 제조에 비해 현저히 상이한 특이성을 가질 수 있다. 이러한 실시예에서, 인간 아폴리포프로틴-B (ApoB) 에 대한 (따라서 이를 표적으로 하는) 서열 안티센스를 갖는 올리고뉴클레오티드를 대사 안정도 연구에서 프루프-오브-컨셉에 사용하였다. 제공된 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드는 내인성 효소에 대해 증가되거나 감소될 수 있다. 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 및 조성물 및 이의 방법을 제공함으로써, 본 발명은 공지된 키랄 비제어된 올리고뉴클레오티드 및 이의 조성물보다 증강된 약물동태학적 특성을 갖는 올리고뉴클레오티드 및 조성물을 제공한다.

[3063] **인간 혈청에서 입체제어된 포스포로티오에이트 디에스테르 연결을 갖는 인간 PCSK9 siRNA 듀플렉스의 시험관내 대사 안정도**

[3064] 이전체 보고된 절차와 유사한 프로토콜 (Oka et al., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16031-16037) 을 사용하였다. 물 (50 ㎕) 중 siRNA 듀플렉스 (2.5 μmoles) 를 인간 혈청 (450 ㎕) 에 첨가하였다. 혼합물을 400 rpm 에서 진탕하면서 37 ℃ 에서 인큐베이션하였다. 50 mL 의 분취액을 각 시점에서 (0 h, 0.5 h, 1

h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h 및 24 h) 에서 채취하고 25 ㎕ 의 150 mM EDTA, 2 ㎕ 의 프로테아제 K 용액 (20 mg/mL) 및 30 ㎕ 의 Lysis 버퍼 (Qiagen, #129115) 로 켄칭하고 혼합물을 60 ℃ 에서 20 분 동안 가열시켰다. 5㎕ 의 내부 표준 (5'-GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCGTTTTTT-3', 27-mer 올리고뉴클레오티드 (밑줄친 뉴클레오티드는 2'-MOE 변형됨) (200 ㎛) 를 분취액에 첨가하였다. 정량화 분석을 IEX-HPLC 에 의해 수행하고 대사산물 확인을 UPLC/MS 로 수행하였다.

[3065] 일부 구현예에서, Sp 배열을 갖는 3' 말단 부분입체이성질체적으로 순수한 포스포로티오에이트를 갖는 siRNA 듀플렉스는, 동일 위치에서 입체무작위 부분입체혼합물 또는 Rp 배열을 갖는 포스포로티오에이트를 갖는 siRNA 에 비해 인간 혈청에서 더욱 높은 대사 안정도를 나타낸다. 다른 구현예에서, Sp 배열을 갖는 포스포로티오에이트를 갖는 siRNA 에 비해 인간 혈청에서 더욱 높은 대사 안정도를 갖거나, 동일 위치에서 입체무작위 부분입체혼합물에 비해 더욱 높은 대사 안정도를 갖는다. 다른 구현예에서, 3' 및 5' 말단 둘 모두에서 Sp 배열을 갖는 부분입체이성질체적으로 순수한 포스포로티오에이트를 갖는 siRNA 듀플렉스는, 동일한 위치에서 입체무작위 부분입체혼합물 또는 Rp 배열을 갖는 포스포로티오에이트를 갖는 siRNA 에 비해 인간 혈청에서 더욱 높은 대사 안정도를 나타낸다. 다른 구현예에서, Sp 배열을 갖는 다중 부분입체이성질체적으로 순수하 포스포로티오에이트를 갖는 siRNA 듀플렉스는, 입체무작위 부분입체혼합물 도는 Rp 배열을 갖는 다중 포스포로티오에이트를 갖는 siRNA 와 비교하여 인간 혈청에서 더욱 높은 대사 안정도를 나타낸다. 다른 구현예에서, Sp 배열을 갖는 부분입체이성질체적으로 순수한 포스포로티오에이트의 전체 백본을 갖는 siRNA 듀플렉스는, 입체무작위 부분입체혼합물 또는 Rp 배열을 갖는 포스포로티오에이트의 전체 백본을 갖는 siRNA 에 비해 인간 혈청에서 더욱 높은 대사 안정도를 갖는다.

[3066] **실시예 88. 동일 서열을 갖는 키랄 비제어된 조성물과 비교시 시험관내 상이한 역가를 갖는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물**

[3067] 본 실시예는 "부모" 입체무작위 혼합물에 대해 관찰된 것과 키랄 순수 올리고뉴클레오티드의 시험관내 약물동태학적 활성을 비교한다 (즉, 키랄 순수 올리고뉴클레오티드와 동일한 서열이나 키랄 순도를 나타내지 않는 올리고뉴클레오티드를 함유하는 조성물, 예를 들어 입체무작위 공정을 통해 제조된 결과로서) 4개의 키랄 순수 올리고뉴클레오티드, (이의 각각은 관심 단백질을 인코딩하는 유전자 또는 특정 표적 전사의 그것과 상보적인 서열을 가짐) 을 합성하고, 제형화하고, 주된 마우스 헤파토사이트로 이동시킨다. mRNA 수준을 억제 수준을 평가하기 위해 정량화하였다. 이 실시예에서, 인간 아포리포단백질-B (ApoB) 에 대한 (따라서 이를 표적화하는) 서열 안티센스를 갖는 올리고뉴클레오티드를 인간 ApoB 를 발현하는 트랜스제닉 마우스에서 프루프-오브-컨셉에 사용하였다.

[3068] **올리고뉴클레오티드를 이용한 마우스 주요 헤파토사이트의 트랜스펙션**

[3069] 7 주된 C57BL6 수컷 마우스를 사용하여 96-웰 플레이트 (오버레이 없음) (Celsis/Bioreclamation IVT) 에서 추출에 사용하고 마우스 주된 헤파토사이트를 플레이팅하였다. 주요 헤파토사이트의 트랜스펙션을, 0.5ul 의 리포펙틴 /96-플레이트 웰을 사용하여 제조자의 프로토콜을 사용하여 리포펙틴 (Life Technologies, cat. No. 18292-037) 으로 수행하였다. 12 개의, 1:3 siRNA 듀플렉스 희석액을 6uM 에서 출발하여 창출하였다.

이어서 10ul 의 10x 올리고를 9.5ul 의 시험관내 Gro HI 배지 (Celsis cat. Z99009) 혈청-미함유 배지 및 0.5ul 의 리포펙틴/웰의 제조된 혼합물과 리포플렉싱하였다. 10-15 분 인큐베이션 후, 20 ul 의 리포플렉싱된 올리고를 80ul 의 시험관내 Gro HI 배지에서 주요 헤파토사이트에 첨가하여 최종 부피를 100ul/웰이 되게 하였다. 트랜스펙션 24 시간 후, 세포를 용균시켰다.

[3070] **아포리포단백질 B mRNA 검정**

[3071] 총 mRNA 를 MagMAX™96 총 RNA 단리 키트 (Life Technologies, AM1830) 를 사용하여 세포 용균물로부터 정제하고; 15ul 의 cDNA 를 RNase 저해제를 갖는 고 용량 cDNA 역전사 키트(Life Technologies, 4374967) 로 합성하였다. 유전자 발현을 하기 프라이머를 이용하여 제조자의 프로토콜에 따라 Probes Master Mix (Roche, 04 707 494 001) 를 사용하여 Lightcycler480(Roche) 상에서 실시간 PCR 로 평가하였다:

[3072] 마우스 아포리포단백질 B 프라이머:

[3073] [주형: (GenBank accession number M35186)]

[3074] 진행방향 프라이머: CGTGGGCTCCAGCATTCTA

[3075] 역방향 프라이머: AGTCATTTCTGCCTTTGCGTC

[3076] PCR 탐침: FAM-CCAATGGTCGGGCACTGCTCAA-TAMRA

[3077] 마우스 GAPDH 프라이머:

[3078] 진행방향 프라이머: GGCAAATTCAACGGCACAGT

[3079] 역방향 프라이머: GGGTCTCGCTCCTGGAAGAT

[3080] PCR 탐침: 5' JOE-AAGGCCGAGAATGGGAAGCTTGTCATC-TAMRA 3'

[3081] **데이터 분석**

[3082] 델타 델타 Ct 방법을 사용하여 값을 계산하였다. 각 샘플에 대해서, 평균 ApoB 신호를 평균 GAPDH 신호로 정상화하고, 이어서 이를 정상화하여 mock 트랜스펙션되고 비처리된 샘플에 대해 평균적인 상응 비로 정상화하여, ApoB 단백질 발현의 상대적이 수준을 수득하였다. "부모" 입체무작위 혼합물을 참조에 대해 사용하였다. 4개의 매개변수 선형 회귀 곡선을 데이터에 핏팅시키고, 바닥 및 상부를 0% 및 100% 상수가 되게 하여 Graphpad Prism 을 사용하여 상대적인 IC50 을 계산하였다.

[3083] 시험관내 투여량-반응 (도 71 및 72) 은, 키랄 순수 올리고뉴클레오티드가 현저하게 상이한 효능을 갖고, ONT-83 이 가장 효능이 있으며, ONT-84 및 ONT-85 가 가장 덜 효능이 있으며, IC50 에서 8.6-배 차이가 있음을 보여준다 (표 E-39).

[3084] **표 E-39. 마우스 아포리포단백질 B/GAPDH mRNA 수준 (주요 마우스 헤파토사이트에서) 의 억제를 위한 입체이성질체 (ONT-83,-84,-85 또는 -86) 의 IC50 값**

[3085]

	바틈	탑	LogIC50	사면	IC50
ONT-83	0	100	1.6	-0.4	35.8
ONT-82	0	100	1.8	-0.3	64.4
ONT-85	0	100	2.5	-0.3	308.0
ONT-84	0	100	2.5	-0.8	307.8
ONT-86	0	100	1.7	-0.6	51.2

[3086] 이 실시예에 제시된 결과는 예를 들어 다음을 입증한다: 키랄 순수 올리고뉴클레오티드 조성물은 적당한 참조 (예를 들어, 동일한 서열이나 상이한 키랄 특이성의 올리고뉴클레오티드의 제제, 특히 입체무작위 제제 포함), 및 구체적으로는, "부모" 입체무작위 제제와 비교시, 시험관 내에서 현저하게 상이한 약물동태학적 활성을 가질 수 있다. 당업자는, 이러한 입증 측면에서 볼 때, 본 개시에 의해 제공되는 키랄 제어된 올리고뉴클레오티드 조성물이 예기치 않는 활성 및 특성을 가짐을 이해할 것이다.

[3087] **등가물**

[3088] 본 발명의 일부 예시적 구현예에 기술된 것은, 단지 설명의 목적으로 예로서 제시된 것임이 당업자에게 명백하다. 당업자의 재량 내에서 가해진 수많은 변형 및 다른 예시적 구현예는 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다. 특히 본원에 제시된 많은 실시예가 방법 작용 또는 시스템 요소의 특정 조합을 포함하지만, 이들 작용 및 이들 요소는 동일한 목적을 수행하기 위한 다른 방식과 조합될 수 있다. 논의되는 작용, 요소 및 특징은 다른 구현예에서 유사한 역할로부터 배제되는 것으로 의도된 것이 아닌 구현예와 관련되어 있다. 또한, 하기 청구범위에서 하나 이상의 수단과 기능의 한정은 인용되는 기능을 수행하는데 개시된 수단을 한정하는 의도가 아니며, 인용되는 기능을 수행하기 위한 임의의 수단, 공지된 수단 및 이후 개발되는 수단을 포함하는 것으로 의도된다.

[3089] 청구범위에서 용어 "제 1", "제 2", "제 3" 등의 사용은, 청구범위 요소가 이의 우선권, 우선함 또는 또다른 요소상의 하나의 요소의 순서 또는 수행되는 방법 작용의 일시적인 순서 그 자체가 아닌, 동일 명칭의 또다른 요소와는 특정 명칭을 갖는 청구범위 요소를 구분하기 위한 라벨로서 단지 제시된 것이다. 마찬가지로, a), b), 등, 또는 i), ii), 등의 사용은, 청구범위에서 임의의 우선권, 우선함 또는 단계의 순서 그 자체를 나타내는 것이 아니다. 마찬가지로, 이들 용어의 사용은 구체적으로 임의의 요구되는 우선권, 우선함 또는 순서 그 자체를 나타내는 것이 아니다.

[3090] 상기 나타낸 구체적인 사항은 당업자가 본 발명을 실시하는데 충분한 것으로 간주된다. 본 발명은 제공되는 실시예에 의해 그 범주가 한정되는 것이 아니며, 실시예는 본 발명의 하나의 양태를 단지 설명하고자 함이고 다른 기능적으로 등가물인 구현예는 본 발명의 범주 내에 속한다. 상기 명세서로부터 본 발명의 다양한 변형

이 이에 가해질 수 있으며 이 또한 첨부된 청구범위의 범주 내에 속함이 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명의 이점 및 목적이 본 발명의 각 구현예에 반드시 포함되는 것은 아니다.

부록 (A)

접근 번호	유니진 #	유전자 기호	명칭	서열
NM_003467	Hs.421986	CXCR4	케모카인 (C-X-C 모티프) 수용체 4	5'-UAAAAUCUUCCUGCCCACCdTdT-3'
NM_003467	Hs.421986	CXCR4	케모카인 (C-X-C 모티프) 수용체 4	5'-GGAAGCUGUUGGCUGAAAAdTdT-3'
NM_006799.2	Hs.72026	PRSS21	프로테아제, 세린, 21 (테스티신)	5'-CACAUCCAGCCCAUCUGUC(dTdT)-3'
NM_000117.1	Hs.522823	EMD	에머린	5'-CCGUGCUCCUGGGGCUGGG(dTdT)-3'
NM_001350.3	Hs.336916	DAXX	사멸-관련 단백질 6	5'-GGAGUUGGAUCUCUCAGAA(dTdT)-3'
NM_003014.2	Hs.105700	SFRP4	분비된 frizzled-관련 단백질 4	5'-AAGTCCCGCTCATTACAAATT-3'
NM_015062.3	Hs.533551	PPRC1	퍼옥시좀 증식성 활성화된 수용체, 감마, 보조활성화제-관련 1	5'-AAGACCAGCCUCUUUGCCCAG-3'
NM_001005360.1	Hs.211463	DNM2	다이나민 2	5'-GGACCAGGCAGAAAACGAG-3
NM_001904.2	Hs.476018	CTNNB1	카테닌 (캐드헤린-관련된 단백질), 베타 1, 88kDa	5'-CUAUCAGGAUGACGCGG-3'
NM_153831.2	Hs.395482	PTK2	PTK2 단백질 타이로신 키나아제 2	5'-AACCACCUGGGCCAGUAUUAU-dTT-3'
NM_001429.2	Hs.517517	EP300	E1A 결합 단백질 p300	5'-UGACACAGGCAGGCUUGACUU-3'
NM_005904.2	Hs.465087	SMAD7	SMAD, mothers against DPP 상동물 7 (초파리)	5' AA GCU CAA UUC GGA CAA CAA G 3'
NM_001904.2	Hs.476018	CTNNB1	카테닌 (캐드헤린-관련된 단백질), 베타 1, 88kDa	5' AAG UCC UGU AUG AGU GGG AAC 3'
NM_175847.1	Hs.172550	PTBP1	폴리피리미딘 트랙 결합 단백질 1	5'-TCG ACG AAC ATC TAC AAC GCC TGC TTC AAG AGA GCA GGC GTT GTA GAT GTT CTT TTT TT-3'

[3091]

NM_175847.1	Hs.172550	PTBP1	폴리피리미딘 트랙 결합 단백질 1	5'-TCG ACC AAT GAC AAG AGC CGT GAC TTC AAG AGA GTC ACG GCT CTT GTC ATT GTT TTT TT-3'
NM_002659.2	Hs.466871	PLAUR	플라스미노겐 활성화제, 우로키나아제 수용체	5'-GGTGAAGAAGGGCGTCCAA-3'
NM_033360.2	Hs.505033	KRAS2	V-Ki-ras2 Kirsten 래트 육종 2 바이러스의 암유전자 상동물	5'-GATCCGTTGGAGCTGTTGGCGTAG TTCAAGAGACTACGCCA ACAGCTCCAACTTTTTGGAAA-3'
NM_002959.4	Hs.485195	SORT1	소르틸린 1	5'-AGGTGGTGTTAACAGCAGAG-3'
NM_002959.4	Hs.485195	SORT1	소르틸린 1	5'-AATGTTCCAATGCCCCACTC-3'
NM_000743.2	Hs.89605	CHRNA3	콜린성 수용체, 니코틴의, 알파 폴리펩티드 3	5'-AACUGCCAGUGGCCAGGCCU-3'
NM_004859.2	Hs.491351	CLTC	클래트린, 중질 폴리펩티드 (Hc)	5'-AACCUGCGGUCUGGAGUCAAC-3'
NM_004859.2	Hs.491351	CLTC	클래트린, 중질 폴리펩티드 (Hc)	5'-UAAUCCAAUUCGAAGACCAAU-3'
NM_000038.3	Hs.158932	APC	선종증 폴리포시스 콜리(Adenomatosis polyposis coli)	5'-AGGGGCAGCAACTGATGAAAA-3'
NM_004850.3	Hs.58617	ROCK2	단백질 키나아제 2 를 포함하는 Rho-관련된, 코일드-코일	5'-AAGGCATCGCAGAAGGTTTAT-3'
NM_001274.2	Hs.24529	CHEK1	CHK1 체크포인트 상동물 (S. pombe)	5'-UCGAAGUACUCAGCGUAAG-3'
NM_007194.3	Hs.291363	CHEK2	CHK2 체크포인트 상동물 (S. pombe)	5'-GAACCUGAGGACCAAGAAC-3'
NM_001901.1	Hs.410037	CTGF	결합 조직 성장 인자	5'-AATGTTCTCTTCCAGGTCAGCCCTGTCTC-3'
NM_001619.2	Hs.83636	ADRBK1	아드레날린 작용의, 베타, 수용체 키나아제 1	5'-AAGAAGUACGAGAAGCUGGAG-3'
NM_005160.2	Hs.517493	ADRBK2	아드레날린 작용의, 베타, 수용체 키나아제 2	5'-AAGCAAGCUGUAGAAACACGUA-3'

[3092]

NM_005308.2	Hs.524625	GRK5	G 단백질-커플링된 수용체 키나아제 5	5'-AAGCCGUGCAAAGAACUCUUU-3'	
NM_001004106.1	Hs.235116	GRK6	G 단백질-커플링된 수용체 키나아제 6	5-AACAGUAGGUUUGUAGUGAGC-3'	
NM_017556.1	Hs.530101	FBLP-1	필라민-결합 LIM 단백질-1	5'-AAAGGGGCAUCCACAGACAUC-3'	
NM_0058857.2	Hs.132642	ZMPSTE24	아연 메탈로펩티다아제(Zinc metallopeptidase) (STE24 상동물, 효모)	5'- TTAT TCTTCTCTTT GGAGGA -3'	
NM_005572	Hs.491359	LMNA	라민 A/C	5'- ACTGGACTTC CAGAAGAAC -3'	
NM_015878.3	Hs.459106	OAZIN	오르니틴 디카르복실라아제 안티자임 저해제	5'-AATTGCACGTAATCACCCAAA-3'	
NM_015878.3	Hs.459106	OAZIN	오르니틴 디카르복실라아제 안티자임 저해제	5'-AAGAAATACAAGGAAGATGAG-3'	
NM_001664.2	Hs.247077	RHOA	Ras 상동물 유전자 패밀리, 구성원 A	5'-GACAUGCUUGCUCAUAGUCTT-3'	
NM_175744.3	Hs.502659	RHOC	Ras 상동물 유전자 패밀리, 구성원 C	5'-GACCUGCCUCCUCAUCGUCTT-3'	
NM_000041.2	Hs.515465	APOE	아포리포단백질 E	5'- AAGGTGGAGCAAGCGGTGGAG -3'	
NM_000041.2	Hs.515465	APOE	아포리포단백질 E	5'-AAGGAGTTGAAGGCCTACAAA-3'	
AF520590.1	Hs.536600	BAK1	BCL2-안타고니스트/킬러 1	5'-UGCCUACGAACUCUUCACCdTdT-3'	
NM_138761.2	Hs.159428	BAX	BCL2-관련된 X 단백질	5'-UAUGGAGCUGCAGAGGAUGdTdT-3'	
NM_005733.1	Hs.73625	KIF20A	키네신 패밀리 구성원 20A	5'-TTGGCCAAGCCACACAG-3'	
NM_005733.1	Hs.73625	KIF20A	키네신 패밀리 구성원 20A	5'-GTTCTCAGCCATTGCTAGC-3'	
NM_005733.1	Hs.73625	KIF20A	키네신 패밀리 구성원 20A	5'-GGCAGCATGTATTGCTGAG-3'	
NM_014034.1	Hs.292316	ASF1A	ASF1 안티-사일런싱 기능 1 상동물 A (S. cerevisiae)	5'-AAUC CAGGACUCAUUCCAGAU-3'	

[3093]

NM_014034.1	Hs.292316	ASF1A	ASF1 안티-사일런싱 기능 I 상동물 A (S. cerevisiae)	5'-AAGUGAAGAAUACGAUCAAGU-3'
NM_018154.1	Hs.26516	ASF1B	ASF1 안티-사일런싱 기능 I 상동물 B (S. cerevisiae)	5'-AACAACGAGUACCUCAACCCU-3'
NM_022110.3	Hs.520042	WISp39	FK506 결합 단백질형	5' AACGCUUGAGCUGGAAGUAAG 3'
NM_022110.3	Hs.520042	WISp39	FK506 결합 단백질형	5'-CCUUCAAGCUUCUGAUCUC-3'
NM_000389.2	Hs.370771	CDKN1A	싸이클린-의존성 키나아제 저해제 1A (p21, Cip1)	5'-AACUUCGACUUUGUCACCGAG-3'
NM_004064.2	Hs.238990	CDKN1B	싸이클린-의존성 키나아제 저해제 1B (p27, Kip1)	5'-AAGCACUGCAGAGACAUGGAAG-3'
NM_033084.2	Hs.208388	FANCD2	판코니 빈혈, 상보 그룹 D2	5'- AACAGCCATGGATACACTTGA -3'
NM_001641.2	Hs.73722	APEX1	APEX 뉴클레아제 (다중기능성 DNA 수리 효소) 1	5'-AATGACAAAGAGGCAGCAGG-3-
NM_001641.2	Hs.73722	APEX1	APEX 뉴클레아제 (다중기능성 DNA 수리 효소) 1	5'-AACCTGCCACACTCAAGATC-3'
NM_001641.2	Hs.73722	APEX1	APEX 뉴클레아제 (다중기능성 DNA 수리 효소) 1	5'-AGCTGAACTTCAGGAGCTGCC-3'
NM_001641.2	Hs.73722	APEX1	APEX 뉴클레아제 (다중기능성 DNA 수리 효소) 1	5'-AAGCCTTTCGCAAGTTCCTGA-3'
NM_001641.2	Hs.73722	APEX1	APEX 뉴클레아제 (다중기능성 DNA 수리 효소) 1	5'-ACGGCATAGGCGATGAGGAG-3'
NM_001641.2	Hs.73722	APEX1	APEX 뉴클레아제 (다중기능성 DNA 수리	5'-AGGAAGGCCGGGTGATTGTG-3'

[3094]

			효소) 1	
NM_001641.2	Hs.73722	APEX1	APEX 뉴클레아제 (다중기능성 DNA 수리 효소) 1	5'-GTCTGGTACGACTGGAGTA-3'
NM_001641.2	Hs.73722	APEX1	APEX 뉴클레아제 (다중기능성 DNA 수리 효소) 1	5'-GACAGCTTTAGGCACCTCTA-3'
NM_015641.2	Hs.533391	TES	고환 유도성 전사물 (3 LIM 도메인)	5'-GGAUUCGAACUGCACUUCU-3'
NM_015641.2	Hs.533391	TES	고환 유도성 전사물 (3 LIM 도메인)	5'-ACUGUGGCACCCAGCUUGU-3'
NM_003461.3	Hs.490415	ZYX	Zyxin	5'-GCCCAAAGUGAAUCCCUUC-3'
NM_002880.2	Hs.159130	RAF1	V-raf-1 쥐과동물 백혈병 바이러스의 암유전자 상동물 1	5'-TTTGAATATCTGTGCTGAGAACACA
NM_002880.2	Hs.159130	RAF1	V-raf-1 쥐과동물 백혈병 바이러스의 암유전자 상동물 1	GTTCTCAGCACAGATATTCTTTTT-3'
NM_002880.2	Hs.159130	RAF1	V-raf-1 쥐과동물 백혈병 바이러스의 암유전자 상동물 1	5'-TTTGTCAATTAGCTGGAACATCACAG
NM_004506.2	Hs.158195	HSF2	열 충격 전사 인자 2	ATGTTCCAGCTAATTGACTTTTT-3'
NM_005356.2	Hs.470627	LCK	림프구-특이적 단백질 타이로신 키나아제	5'-AATGAGAAAAGCAAAAGGTGCCCTGTCTC-3'
NM_005546.3	Hs.483938	ITK	IL2-유도성 T-세포 키나아제	5'-CAUCGAUGUGUGUGAGAACUGC-3'
NM_005546.3	Hs.483938	ITK	IL2-유도성 T-세포 키나아제	5'-CUGUUCUCAGCUGGAGAAGCUU-3'
NM_002133.1	Hs.517581	HMOX1	헴 옥시게나아제 (디싸이클링) 1	5'-GGAGCCUUCAUGGUAAGGAUU-3'
NM_000639.1	Hs.2007	FASLG	종양 괴사 인자 (리간드) 수퍼패밀리, 구성원 6	5'-GGCACCATGAAGGCG-3'
NM_018417.2	Hs.320892	SAC	고환의 가용성 아데닐릴 싸이클라아제	5'-CUGGGCU GUACU UUGUA UATT-3'
NM_003743.3	Hs.412293	NCOA1	핵의 수용체 보조활성화제 1	5'-AUGUAGCCUGGAGAUCCAUUU-3'
				5'-CCUCAGGGCAGAGAACCAUCUdTdT-3'

[3095]

NM_005572.2	Hs.491359	LMNA	라민 A/C	5'-CUGGACUUCCAGAAGAACAUCdTdT-3'
NM_176871.2	Hs.521444	PDLIM2	PDZ 및 LIM 도메인 2 (신비)	5'-AAGAUCCGCCAGAGCCCCUCG-3'
NM_014188.2	Hs.30026	HSPC182	HSPC182 단백질	5'-AACAGGACTCACGTGAAGCT-3'
NM_014188.2	Hs.30026	HSPC182	HSPC182 단백질	5'-AAGACCTGTTTGATCTGATCC-3'
AF263744.1	Hs.519346	ERBB2IP	Erbb2 상호작용 단백질	5'-UAGACUGACCCAGCUGGAAdTdT-3'
NM_002583.2	Hs.406074	PAWR	PRKC, 아폽토시스, WT1, 조절자	5'-GAUGCAAUUACACAACAGAdTdT-3'
NM_003766.2	Hs.12272	BECN1	Beclin 1 (코일드-코일, 미오신형 BCL2 상호작용 단백질)	5'-CUCAGGAGAGGAGCCAUUU-3'
NM_003766.2	Hs.12272	BECN1	Beclin 1 (코일드-코일, 미오신형 BCL2 상호작용 단백질)	5'-GAUUGAAGACACAGGAGGC-3'
NM_004849.1	Hs.486063	APG5L	APG5 자기소모 5-형 (S. cerevisiae)	5'-GCAACUCUGGAUGGGAUUG-3'
NM_031482.3	Hs.527193	APG10L	APG10 자기소모 10-형 (S. cerevisiae)	5'-GGAGUUCAUGAGUGCUAUA-3'
NM_004707.2	Hs.264482	APG12L	APG12 자기소모 12-형 (S. cerevisiae)	5'-CAGAGGAACCUGCUGGCGA-3'
NM_002613.2	Hs.459691	PDPK1	3-포스포이노시타이드 의존성 단백질 키나아제-1	5'-AACTGGCAACCTCCAGAGAAT-3'
NM_002613.2	Hs.459691	PDPK1	3-포스포이노시타이드 의존성 단백질 키나아제-1	5'-AAGAGACCTCGTGGAGAAACT-3'
NM_000314.2	Hs.500466	PTEN	포스파타아제 및 텐신 상동물 (다중 진행 암 1 에서 돌연변이화됨)	5'-AACAGTAGAGGAGCCGTCAAA-3'
NM_006092.1	Hs.405153	CARD4	카스파아제 유인 도메인 패밀리, 구성원 4	5'-GGGUGAGACCAUCUUCAUCTT-3'
NM_006092.1	Hs.405153	CARD4	카스파아제 유인 도메인 패밀리, 구성원 4	5'-GGCCAAAGUCUAUGAAGAUTT-3'

[3096]

NM_000598.3	Hs.450230	IGFBP3	인슐린-형 성장 인자 결합 단백질 3	5'-AAUCAUCAUCAAGAAAGGGCA-3'
NM_006839.1	Hs.148559	IMMT	내부 막 단백질, 미토콘드리아의 (미토필린)	5'-AAUUGCUGGAGCUGGCCUUTT-3'
NM_016485.3	Hs.431367	C6ORF55	염색체 6 오픈 리딩 프레임 55	5'-GAATGAAGATCGATAGTAA-3'
NM_016485.3	Hs.431367	C6ORF55	염색체 6 오픈 리딩 프레임 55	5'-GCACAGGTGTAGCAAGTAA-3'
NM_016485.3	Hs.431367	C6ORF55	염색체 6 오픈 리딩 프레임 55	5'-GGAGAATTATGCTTTGAAA-3'
NM_016485.3	Hs.431367	C6ORF55	염색체 6 오픈 리딩 프레임 55	5'-GCAGTGCTTTGCAGTATGA-3'
NM_016410.2	Hs.415534	SNF7DC2	SNF7 도메인 포함 2	5'-CAGAAAGCCTTGCGAGTTT-3'
NM_016410.2	Hs.415534	SNF7DC2	SNF7 도메인 포함 2	5'-GAATTTGGATTGCCACAGA-3'
NM_016410.2	Hs.415534	SNF7DC2	SNF7 도메인 포함 2	5'-GAAGGTGTTCCCACTGATA-3'
NM_016410.2	Hs.415534	SNF7DC2	SNF7 도메인 포함 2	5'-GAGAGGGTCCTGCAAAGAA-3'
NM_199185.1	Hs.519452	NPM1	뉴클레오포스민 (핵의 포스포 단백질 B23, 누마트린)	5'-UGAUGAAAAUGAGCACCAG-3'
NM_003118.2	Hs.111779	SPARC	분비된 단백질, 산성, 시스테인-풍부	5-AAAATCCCTGCCAGAACCACC-3'
NM_003118.2	Hs.111779	SPARC	분비된 단백질, 산성, 시스테인-풍부	5-AACAAGACCTTCGACTCTTCC-3'
NM_003183.3	Hs.404914	ADAM17	디스인테그린 및 메탈로프로테이나아제 도메인 17 (종양 괴사 인자, 알파, 변환 효소)	5'-AAACGAAAGCGAGTACACT-3'
NM_012164.2	Hs.494985	FBXW2	F-박스 및 WD-40 도메인 단백질 2	5'-AGATGGACTTCTCTGTACAGG-3'
NM_012164.2	Hs.494985	FBXW2	F-박스 및 WD-40 도메인 단백질 2	5'-GACATTGTCTGTCTCTGAGGA-3'
NM_175940.1	Hs.272813	DUOX1	이중 옥시다아제 1	5'-GGACUUAUCCUGGCUAGAtt-3'

[3097]

NM_004503.2	Hs.820	HOXC6	Homeo box C6		5' CCGGAUCUACUCGACUCCCTT 3'
NM_004503.2	Hs.820	HOXC6	Homeo box C6		5' CCUAAUCACACACUCUGUATT 3'
NM_004503.2	Hs.820	HOXC6	Homeo box C6		5' ACUGCAGACAAAACACCUUTT 3'
NM_004503.2	Hs.820	HOXC6	Homeo box C6		5' UCCAACCUCUGGGUCCGUUTT 3'
NM_004503.2	Hs.820	HOXC6	Homeo box C6		5' ACUGUGACCGUUUCUGUGUTT 3'
NM_004503.2	Hs.820	HOXC6	Homeo box C6		5' CUCAGACUCUACAGAUUGCTT 3'
NM_182965.1	Hs.68061	SPHK1	스핑고신 키나아제 1		5'-GGG CAA GGC CUU GCA GCU C-3'
NM_003329.2	Hs.435136	TXN	티오레독신		5'-AUGACUGUCAGGAUGUUGCdTT-3'
NM_003329.2	Hs.435136	TXN	티오레독신		5'-GCAACAUCCUGACAGUCAUdCC-3'
NM_203500.1	Hs.465870	KEAP1	Kelch-형 ECH-관련된 단백질 1		5'-UGAACGGUGCUGUCAUGUAdTdT-3'
NM_005239.4	Hs.517296	ETS2	V-ets 적아세포증 바이러스 E26 암유전자 상동물 2 (조류)		5'-GCAGAGGUUCGGCAUGAAUdTdT-3'
NM_002067.1	Hs.515056	GNA11	구아닌 뉴클레오티드 결합 단백질 (G 단백질), 알파 11 (Gq class)		5'-AAGATGTTCGTGGACCTGAAC-3'
NM_004827.1	Hs.480218	ABCG2	ATP-결합 카셋트, 서브-패밀리 G (WHITE), 구성원 2		5'-AAGATGATTGTTCGTCCCTGCTAT AGTGAGTCGTATTA-3'
NM_000610.3	Hs.502328	CD44	CD44 항원 (귀소 기능 및 인디언 혈액 그룹 시스템)		5'-GAACGAAUCCUGAAGACAUCU-3'
NM_003489.1	Hs.155017	NRIP1	핵의 수용체 상호작용 단백질 1		5'-GAAGGAAGCUUUGCUAGCU-3'
NM_004995.2	Hs.2399	MMP14	매트릭스 메탈로프로테이나아제 14		5'-AAGCCTGGCTACAGCAATATGCCTGTCTC-3'
NM_022045.2	Hs.546363	MTBP	Mdm2, 형질전환된 3T3 세포 더블 미닛 2, p53 결합 단백질 (마우스) 결합 단백질, 104kDa		5' GGCUCAUUUGCACUCAAUU 3'

[3098]

NM_002392.2	Hs.369849	MDM2	Mdm2, 형질전환된 3T3 세포 더블 미닛 2, p53 결합 단백질 (마우스)	5' GCCACAAAUCUGAUAGUAU 3'
NM_170707.1	Hs.491359	LMNA	라민 A/C	5' CUGGACUUCCAGAAGAACA 3'
NM_004759.3	Hs.519276	MAPKAPK2	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제-활성화된 단백질 키나아제 2	5'-UGACCAUCACCGAGUUUAUdTdT-3'
NM_001948.2	Hs.527980	DUT	DUTP 피로포스파타아제	5'-GATTATAGGAAATGTTG-3'
NM_016022.1	Hs.108408	APH-1A	C. elegans 앞인두 결함 1A 의 오르토로그와 유사	5'-AAGAAGGCAGATGAGGGTTA-3'
NM_031301.2	Hs.511703	PSFL	앞인두 결함 1B-형	5'-AACAAAGATGGACCAACACAG-3'
BC007496.1	Hs.36915	SMAD3	SMAD, mothers against DPP 상동물 3 (초파리)	5'-GGACGAGGUCUGCGUGAAUdTdT-3'
NM_182763.1	Hs.532826	MCL1	골수의 세포 백혈병 서열 1 (BCL2-관련)	5'-AAGAAACGCGGUAAUCGGACU-3'
NM_001022.3	Hs.438429	RPS19	리보솜의 단백질 S19	5'-GCACAAGAGCTTGCTCCCttcaagaga
				GGGAGCAAGCTCTTTGTGC-3'
NM_001022.3	Hs.438429	RPS19	리보솜의 단백질 S19	5'-GTCCGGGAAGCTGAAAGTCttcaagaga
				GACTTTCAGCTTCCCGGAC-3'
NM_001022.3	Hs.438429	RPS19	리보솜의 단백질 S19	5'-GAGATCTGGACAGAATCGCttcaagaga
				GCGATTCTGTCCAGATCTC-3'
NM_001400.2	Hs.154210	EDG1	내피 분화, 스핑고지질 G-단백질-커플링된 수용체, 1	5'-GGAGAACAGCATTAAACTG-3'
NM_001001938.1	Hs.546252	C9orf47	염색체 9 오픈 리딩 프레임 47	5'-GGTCAACATTCTGATGTCT-3'

[3099]

NM_021972.2	Hs.68061	SPHK1	스핑고신 키나아제 1	5'-GGGCAAGGCCTTGCAGCTC-3'
NM_016068.1	Hs.423968	TTC11	테트라트리코펩티드 반복 도메인 11	5'-GTACAATGATGACATCCGTAA-3'
NM_016068.1	Hs.423968	TTC11	테트라트리코펩티드 반복 도메인 11	5'-GTACGTCCGCGGGTTGCTGCA-3'
NM_153831.2	Hs.395482	PTK2	PTK2 단백질 타이로신 키나아제 2	5'-AAGCAUGUGGCCUGCUAUGGA-3'
NM_003749.2	Hs.442344	IRS2	인슐린 수용체 기질 2	5'-GATCCCGCCTCAACAACAACAACTTCAAGAGAGTTGTTGTTGTTGAGGTTTTTTGGAAA-3'
NM_000691.3	Hs.531682	ALDH3A1	알데히드 디히드로게나아제 3 패밀리, 구성원 A1	5'-AAG AAG AGC UUC GAG ACU UUC-3'
NM_000689.3	Hs.76392	ALDH1A1	알데히드 디히드로게나아제 1 패밀리, 구성원 A1	5'-AAC TGG GAG AGT ACG GTT TCC-3'
NM_000604.2	Hs.549034	FGFR1	섬유아세포 성장 인자 수용체 1 (fms-관련 타이로신 키나아제 2, Pfeiffer syndrome)	5'-AAGTCGGACGCAACAGAGAAA-3'
NM_006006.3	Hs.171299	ZBTB16	징크 핑거 및 BTB 도메인 포함 16	5'-GGCCAACCAGAUGCGGCUGUU-3'
NM_006006.3	Hs.171299	ZBTB16	징크 핑거 및 BTB 도메인 포함 16	5'-GAUGUUUGACAUCCUCUUCUU-3'
NM_004348.1	Hs.122116	RUNX2	Runt-관련 전사 인자 2	5'-GGCUGCAAGCAGUAUUUACUU-3'
NM_004348.1	Hs.122116	RUNX2	Runt-관련 전사 인자 2	5'-GGACAGAGUCAGAUUACAGUU-3'
NM_014382.2	Hs.546361	ATP2C1	ATPase, Ca++ 수송, 타입 2C, 구성원 1	5'- AGCCACTGTGGAAGAAGTATATT-3'
NM_002083.2	Hs.2704	GPX2	글루타티온 퍼옥시다아제 2 (위장)	5'- CCCUCUGGUUGGUGAUUCAdTdT-3'
NM_002083.2	Hs.2704	GPX2	글루타티온 퍼옥시다아제 2 (위장)	5'- GGAUGAUGGCACCUUCCUAdTdT-3'

[3100]

NM_000942.4	Hs.434937	PPIB	펩티딜프롤릴 이소머라아제 B (cyclophilin B)	5'-AATTGGAGATGAAGATGTAGG-3'
NM_003153.3	Hs.524518	STAT6	전사 6 의 신호 전달자 및 활성화제, 인터류킨-4 유도성	5'-CAGUUCCGCCACUUGCCAAdTdT-3'
NM_003153.3	Hs.524518	STAT6	전사 6 의 신호 전달자 및 활성화제, 인터류킨-4 유도성	5'-AGCCUGGUGGACAUUUAUUdTdT-3'
NM_003153.3	Hs.524518	STAT6	전사 6 의 신호 전달자 및 활성화제, 인터류킨-4 유도성	5'-GAUGUGUGAAACUCUGAACdTdT-3'
NM_003153.3	Hs.524518	STAT6	전사 6 의 신호 전달자 및 활성화제, 인터류킨-4 유도성	5'-CAGAUGGGUAAGGAUGGCAdTdT-3'
NM_002945.2	Hs.461925	RPA1	복제 단백질 A1, 70kDa	5'-AAGCACUAUCAUUGCGAAUCC-3'
NM_003169.2	Hs.437056	SUPT5H	Ty 5 상동물의 억제자	5'-AACTGGGCGAGTATTACATGA-3'
NM_003318.3	Hs.169840	TTK	TTK 단백질 키나아제	5'- TGAACAAAGTGAGAGACAT -3'
NM_007194.3	Hs.291363	CHEK2	CHK2 체크포인트 상동물 (S. pombe)	5'- AATGTGTGAATGACAACTACT -3'
NM_002358.2	Hs.533185	MAD2L1	MAD2 유사분열 저지 결핍-형 1 (효모)	5'- AATACGGACTCACCTTGCTTG -3'
NM_001401.3	Hs.126667	EDG2	내피 분화, 리소포스파티드산 G-단백질-커플링된 수용체, 2	5'-r(CCGCCGCUUCCAUUUUUCCU)d(TT)-3'
NM_001401.3	Hs.126667	EDG2	내피 분화, 리소포스파티드산 G-단백질-커플링된 수용체, 2	5'-r(AGGAAAAAUGGAAGCGGCGGG)d(TT)-3')
NM_004448.2	Hs.446352	ERBB2	V-erb-b2 적아세포의 백혈병 바이러스의 암유전자 상동물 2	5'-CCUGGAACUCACCUACCUGdTdT-3'

[3101]

NM_004448.2	Hs.446352	ERBB2	V-erb-b2 적아세포의 백혈병 바이러스의 암유전자 상동물 2	5'-CUACCUUUCUACGGACGUGdTdT-3'
NM_004448.2	Hs.446352	ERBB2	V-erb-b2 적아세포의 백혈병 바이러스의 암유전자 상동물 2	5'-GAUCCGGAAGUACACGAUGdTdT-3'
NM_014812.1	Hs.533635	KAB	KARP-1-결합 단백질	5'-GAAGGAAUCCUCCAAGUCA-3'
NM_002737.2	Hs.531704	PRKCA	단백질 키나아제 C, 알파	5'-AAGCTCCATGTCACAGTACGA-3'
NM_212535.1	Hs.460355	PRKCB1	단백질 키나아제 C, 베타 1	5'-AAGCGCTGCGTCATGAATGTT-3'
NM_138578.1	Hs.516966	BCL2L1	BCL2-형 1	5'-CTG CCT AAG GCG GAT TTG AAT-3'
NM_138578.1	Hs.516966	BCL2L1	BCL2-형 1	5'-GGC AGG CGA CGA GTT TGA ACT-3'
NM_138578.1	Hs.516966	BCL2L1	BCL2-형 1	5'-GTG CGT GGA AAG CGT AGA CAA-3'
NM_004050.2	Hs.410026	BCL2L2	BCL2-형 2	5'-GGC GGA GTT CAC AGC TCT ATA-3'
NM_004050.2	Hs.410026	BCL2L2	BCL2-형 2	5'-GTG GGC ATA AGT GCT GAT CTA-3'
NM_004050.2	Hs.410026	BCL2L2	BCL2-형 2	5'-CTC GGT CCT GCG ATT ATT AAT-3'
NM_003443.1	Hs.433764	ZBTB17	징크 핑거 및 BTB 도메인 포함 17	5'- AAGGCCGAGATCAGCAAAGTTCAAGAGACT TTGCTGATCTCGGCCTTTTTTTTT -3'
NM_003345.3	Hs.302903	UBE2I	유비퀴틴-컨쥬게이팅 효소 E2I (UBC9 상동물, 효모)	5'-GGC CAG CCA UCA CAA UCA ATT-3'
NM_003345.3	Hs.302903	UBE2I	유비퀴틴-컨쥬게이팅 효소 E2I (UBC9 상동물, 효모)	5'-GGA ACU UCU AAA UGA ACC ATT-3'
NM_016166.1	Hs.162458	PIAS1	활성화된 STAT 의 단백질 저해제, 1	5'-GGU CCA GUU AAG GUU UUG UTT-3'
NM_016166.1	Hs.162458	PIAS1	활성화된 STAT 의 단백질 저해제, 1	5'-GGU UAC CUU CCA CCU ACA ATT-3'

[3102]

NM_004068.2	Hs.518460	AP2M1	어댑터-관련 단백질 복합체 2, 뮤 1 서브유닛	5'-AAGUGGAUGCCUUUCGGGUCA-3'
NM_004068.2	Hs.518460	AP2M1	어댑터-관련 단백질 복합체 2, 뮤 1 서브유닛	5'-AAGGAGAACAGUUCUUGCGGC-3'
NM_004068.2	Hs.518460	AP2M1	어댑터-관련 단백질 복합체 2, 뮤 1 서브유닛	5'-AAGGUCCAGU-CAUUCCAAAUG-3'
NM_001278.2	Hs.198998	CHUK	보존성의 헬릭스-루프-헬릭스 유비퀴터스 키나아제	5'-AGGAAGGACCUGUUGACCUUTT-3'
NM_001556.1	Hs.413513	IKBKB	B-세포에서의 카파 경쇄 폴리펩티드 유전자 인핸서의 저해제, 키나아제 베타	5'-UGGUGAGCUUAAUGAAUGATT-3'
NM_021975.2	Hs.502875	RELA	V-rel 망내증 바이러스의 암유전자 상동물 A	5'-AGAGGACAUUGAGGUGAUTT-3'
NM_000963.1	Hs.196384	PTGS2	프로스타글란딘-엔도퍼옥시드 신타아제 2	5'-AACTGCTCAACACCGGAATTTTT-3'
NM_005427.1	Hs.192132	TP73	종양 단백질 p73	5'-CCAUCCUGUACAACUUCAUGU G-3'
NM_005157.2	Hs.431048	ABL1	V-abl Abelson 쥐과동물 백혈병 바이러스의 암유전자 상동물 1	5'-CAAUAAGGAAGAAGCCCUUTT-3'
NM_005157.2	Hs.431048	ABL1	V-abl Abelson 쥐과동물 백혈병 바이러스의 암유전자 상동물 1	5'-TTAUUCCUUCUUCGGGAAGUC-3'
NM_001168.1	Hs.514527	BIRC5	바큘로바이러스의 IAP 반복-포함 5 (서비빈(survivin))	5'-GGCUGGCUUCAUCCACUGCTT-3'
NM_002940.1	Hs.12013	ABCE1	ATP-결합 카셋트, 서브-패밀리 E (OABP), 구성원 1	5'-CGAAGATGTTGACCTGGTC-3'
NM_002940.1	Hs.12013	ABCE1	ATP-결합 카셋트, 서브-패밀리 E (OABP), 구성원 1	5'-AGAGTTGTCCTGTAGTTCG-3'
NM_004208.2	Hs.424932	PDCD8	프로그램된 세포 사멸 8 (아폽토시스-유도	5'-GGAAAUAUGGGAAAGAUCCdTdT

[3103]

		인자)		
NM_000115.1	Hs.82002	EDNRB	엔도텔린 수용체 타입 B	5'-GGAGACUUUCAAAUACAUCTTtt-3'
NM_001712.2	Hs.512682	CEACAM1	암태아성의 항원-관련 세포 결합 분자 1	5'-AACCTTCTGGAACCCGCCAC-3'
NM_001712.2	Hs.512682	CEACAM1	암태아성의 항원-관련 세포 결합 분자 1	5'-AATGTTGCAGAGGGAAGGAG-3'
NM_033284.1	Hs.436900	TBL1Y	트랜스듀신 (베타)-형 1Y-연결된	5'-AAGAGAATGGAGCACATGAAA-3'
NM_033284.1	Hs.436900	TBL1Y	트랜스듀신 (베타)-형 1Y-연결된	5'-AAGATGAGCATAACCAGTGAC-3'
NM_024665.3	Hs.438970	TBL1XR1	트랜스듀신 (베타)-형 1X-연결된 수용체 1	5'-AAGGCCCTATATTTGCATTAA-3'
NM_173174.1	Hs.491322	PTK2B	PTK2B 단백질 타이로신 키나아제 2 베타	5'-GTTGGCTGAGTGCTATGGGCTGA-3'
NM_006311.2	Hs.462323	NCOR1	핵의 수용체 보조 억제자 1	5'-GGGCTTATGGAGGACCCTATGA-3'
NM_002211.2	Hs.429052	ITGB1	인테그린, 베타 1	5'-GGAACAGCAGAGAAGCTCATTCAAGAG ATGAGCTTCTCTGCTGTTCCTTTTT-3'
NM_139176.2	Hs.351118	NALP7	NACHT, 류신 풍부 반복 및 PYD 포함 7	5'-CACCGAAGCAGCACGACTTCTTCTTCAAG AGAGAAGAAGTCGTGCTGCTTC-3'
NM_004422.2	Hs.118640	DVL2	흐트러진, dsh 상동물 2 (초파리)	5'-AGGUUCAGCAGCUCCACGGAdTdT-3'
NM_001228.2	Hs.369736	CASP8	카스파아제 8, 아폽토시스-관련된 시스테인 프로테아제	5'-gatccccCCTCGGGGATACTGTCTGAttcaagaga TCAGACAGTATCCCCGAGGttttttggaaa-3'
NM_001769.2	Hs.114286	CD9	CD9 항원 (p24)	5'-GAGCATCTTCGAGCAAGAA-3'
NM_004357.3	Hs.512857	CD151	CD151 항원	5'-CATGTGGCACCGTTTGCCT-3'
NM_003188.2	Hs.485968	MAP3K7	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제 키나아제 7	5'-UGGCUUAUCUUACACUGGA-3'
NM_006116.2	Hs.507681	MAP3K7IP1	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제	5'-GGCUCAAGUUCAGGAGUGAGAACAA-3'

[3104]

			키나아제 키나아제 7 상호작용 단백질 1	
NM_015093.2	Hs.269775	MAP3K7IP2	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 7 상호작용 단백질 2	5'-GGAACGACUUCAAAGAGAACUUGAG-3'
NM_001315.1	Hs.485233	MAPK14	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제 14	5'-GCAUUACAACCAGACAGUUGAUAUU-3'
NM_006502.1	Hs.439153	POLH	폴리머라아제 (DNA 지령됨), 에타	5'-GUG GAG CAG CGG CAA AAU CTT-3'
NM_006502.1	Hs.439153	POLH	폴리머라아제 (DNA 지령됨), 에타	5'-UCC UCA UUU GAG GAA UAA ATT-3'
NM_006502.1	Hs.439153	POLH	폴리머라아제 (DNA 지령됨), 에타	5'-GGA AUA AAC CUU GUG CAG UTT-3'
NM_006502.1	Hs.439153	POLH	폴리머라아제 (DNA 지령됨), 에타	5'-UAA ACC UUG UGC AGU UGU ATT-3'
NM_006502.1	Hs.439153	POLH	폴리머라아제 (DNA 지령됨), 에타	5'-CCU UGU GCA GUU GUA CAG UTT-3'
NM_015321.1	Hs.371096	MECT1	점막표피형 암종 전좌된 1	5'- CCGGCAACCUCGCGGCCAAUU -3'
NM_181715.1	Hs.406392	TORC2	조절되는 cAMP 응답 구성원-결합 단백질 (CREB) 2 의 변환자	5'- CGACUACCAUCUGCACUUAUU -3'
NM_001079.3	Hs.234569	ZAP70	제타-사슬 (TCR) 회합된 단백질 키나아제 70kDa	5'-AACCGGCTCTCCATTGGCATT-3'
NM_004834.3	Hs.431550	MAP4K4	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 4	5'-GTGGTTGGAAATGGCACCTTT-3'
NM_006191.1	Hs.524498	PA2G4	증식-관련된 2G4, 38kDa	5'-AAGCGACCAGGAUUAUAUUCU-3'
NM_006191.1	Hs.524498	PA2G4	증식-관련된 2G4, 38kDa	5'-AAGUGAGGUGGAAAGGCGUUU-3'
NM_005940.3	Hs.143751	MMP11	매트릭스 메탈로 프로테이나아제 11 (스트로멜리신 3)	5'-TCCCATGTCCACTTCGACTATGATGTCA AGAGCATCATAGTCGAAGTGGACATTT-3'
NM_005940.3	Hs.143751	MMP11	매트릭스 메탈로 프로테이나아제 11	5'-TCCCAGATCTACTTCTTCCGAGGTCAAG

[3105]

			(스트로멜리신 3)	AGCCTCGGAAGAAGTAGATCTTT-3'
NM_005940.3	Hs.143751	MMP11	매트릭스 메탈로 프로테이나아제 11 (스트로멜리신 3)	5'-TCCCAGGATGCTGATGGCTATGCCTTCA AGAGAGGCATAGCCATCAGCATCCTTT-3'
NM_003684.3	Hs.371594	MKNK1	MAP 키나아제 상호작용 세린/트레오닌 키나아제 1	5'-AATGCCCATCTCTATAGGTTT-3'
NM_003668.2	Hs.413901	MAPKAPK5	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제-활성화된 단백질 키나아제 5	5'- GGAUAUGCGAAGAAAGAUCTT -3'
NM_004604.3	Hs.83734	STX4A	신택신 4A (타반)	5'-AAGGAGGAAGCTGATGAGAAC-3'
NM_004177.3	Hs.530733	STX3A	신택신 3A	5'-AACGTCCGGAACAAACTGAAG-3'
NM_001009567.1	Hs.461247	MRC1L1	만노오스 수용체, C type 1-형 1	5'-AAGTGGTACGCAGATTGCACG-3'
NM_002576.3	Hs.435714	PAK1	P21/Cdc42/Rac1-활성화된 키나아제 1	5'-AAGGAGAAGAAAAAAGAAGGAC-3'
NM_001664.2	Hs.247077	RHOA	Ras 상동물 유전자 패밀리, 구성원 A	5'-GCAGGTAGAGTTGGCTTTG-3'
NM_175744.3	Hs.502659	RHOC	Ras 상동물 유전자 패밀리, 구성원 C	5'-GACTATGATCGACTGCGGC-3'
NM_080491.1	Hs.429434	GAB2	GRB2-관련된 결합 단백질 2	5'-GTGAGAACGATGAGAAATA-3'
NM_080491.1	Hs.429434	GAB2	GRB2-관련된 결합 단백질 2	5'-GTTGGTGCCTAATCACTTA-3'
NM_005225.1	Hs.96055	E2F1	E2F 전사 인자 1	5'-GACGTGTCAGGACCTTCGT-3'
NM_005225.1	Hs.96055	E2F1	E2F 전사 인자 1	5'-CTTAACTGGTGTACATTAA-3'
NM_006392.2	Hs.376064	NOL5A	핵의 단백질 5A (KKE/D 반복이 있는 56kDa)	5'-CAAUAUGAUCAUCCAGUCCAUUA-3'
NM_015934	Hs.471104	NOP5/NOP58	핵의 단백질 NOP5/NOP58	5'-CAAGCAUGCAGCUUCUACCGUUC-3'
NM_001436	Hs.299002	FBL	피브릴라린	5'-CAGUCGAGUUCUCCCACCGCUCU-3'

[3106]

NM_006666	Hs.515846	RUVBL2	RuvB-형 2 (대장균)	5'-GAGACCAUCUACGACCUGGGCAC-3'
NM_006666	Hs.515846	RUVBL2	RuvB-형 2 (대장균)	5'-GAGAGUGACAUGGCGCCUGUCCU-3'
NM_003707.1	Hs.272822	RUVBL1	RuvB-형 1 (대장균)	5'-AAGGAACCAAACAGUUGAAACUG-3'
NM_003707.1	Hs.272822	RUVBL1	RuvB-형 1 (대장균)	5'-GAGUCUUCUAUCGCUCCCAUCGU-3'
NM_004741	Hs.523238	NOLC1	핵의 및 코일드-바디 포스포단백질 1	5'-AAAUUGAGGUGGAUUCACGAGUU-3'
NM_032177	Hs.546453	PHAX	RNA U, 소형 핵의 RNA 이출 어댑터 (포스포릴화 조절되는)	5'-UAGUAUCAGCGAGGAACAAAUUA-3'
NM_032177	Hs.546453	PHAX	RNA U, 소형 핵의 RNA 이출 어댑터 (포스포릴화 조절되는)	5'-AAGAGUAUAUAGCACAGGAUUUA-3'
NM_024831	Hs.335068	NCOA6IP	핵의 수용체 보조활성화제 6 상호작용 단백질	5'-AAGAUUGCCCUUGCUCGCAAUAA-3'
NM_024831	Hs.335068	NCOA6IP	핵의 수용체 보조활성화제 6 상호작용 단백질	5'-UAUCACCGUAUGAAAUGGAAACU-3'
NM_022874.1	Hs.202179	SMN2	운동 뉴런 1, 텔로머의 생존	5'-AAGUGGAAUGGGUAACUCUUCUU-3'
NM_012321.2	Hs.515255	LSM4	LSM4 상동물, U6 소형 핵의 RNA 화합됨	5'-AACGGCCGUCCCAAAGCUGGCUG-3'
NM_016200.2	Hs.446179	LSM8	LSM8 상동물, U6 소형 핵의 RNA 화합됨	5'-AAGAAACAGAUUCUGCGCUUGAU-3'
NM_003142	Hs.546301	SSB	쇼그렌 증후군 항원 B (자가항원 La)	5'-GAAUUAGGUCCACUUCAAUGUCC-3'
NM_003142	Hs.546301	SSB	쇼그렌 증후군 항원 B (자가항원 La)	5'-AAGAUUCUUCCAUUAAAUUGCCU-3'
NM_001228	Hs.369736	CASP8	카스파아제 8, 아폽토시스-관련 시스테인 프로테아제	5'-AACTACCAGAAAGGTATACCT-3'
NM_003842.3	Hs.521456	TNFRSF10B	종양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리, 구성원	5'-AAGACCCTTGTGCTCGTTGTC-3'

[3107]

			10b	
NM_017672.2	Hs.512894	TRPM7	일시적 수용체 퍼텐셜 양이온 채널, 서브패밀리 M, 구성원 7	5'-AAGCAGAGTGACCTGGTAGAT-3'
NM_007294.1	Hs.194143	BRCA1	유방암 1, 조기 발병	5'-UCACAGUGUCCUUUAUGUAdTdT-3'
NM_033238.1	Hs.526464	PML	전골수성 백혈병	5'-AUGGCUUCGACGAGUUCAATT-3'
NM_000546.2	Hs.408312	TP53	종양 단백질 p53 (Li-Fraumeni 증후군)	5'-GCAUGAACCGGAGGCCCAUTT-3'
NM_002198.1	Hs.436061	IRF1	인터페론 조절자 y 인자 1	5'-AGACCAGAGCAGGAACAAGTT-3'
NM_024790.3	Hs.370147	FLJ22490	가상의 단백질 FLJ22490	5'-GAAGATTTGCGCAGTGGAC-3'
NM_000546.2	Hs.408312	TP53	종양 단백질 p53 (Li-Fraumeni 증후군)	5'-UGGUUCACUGAAGACCCAGUU-3'
NM_002880.2	Hs.159130	RAF1	V-raf-1 쥐과동물 백혈병 바이러스의 암유전자 상동물 1	5'-AUUCCUGCUCAAUGGAUUUdTdT-3'
NM_198400.1	Hs.1565	NEDD4	신경 전구체 세포 발현된, 발생적으로 하향조절된 4	5'-TAGAGCCTGGCTGGGTTGTTTTTG-3'
NM_015277.2	Hs.185677	NEDD4L	신경 전구체 세포 발현된, 발생적으로 하향조절된 4-형	5'-AACCACAACACAAAGTCACAG-3'
NM_016931.2	Hs.371036	NOX4	NADPH 옥시다아제 4	5'-AAACCGGCAGGAGUUUACCCAG-3'
NM_005975.2	Hs.51133	PTK6	PTK6 단백질 타이로신 키나아제 6	5'-AAGGUGGCCAUUAAGGUGAUU-3'
NM_005531.1	Hs.380250	IFI16	인터페론, 감마-유도성 단백질 16	5'-UCAGAAGACCACAAUCUAC-3'
NM_000633.1	Hs.150749	BCL2	B-세포 CLL/림프종 2	5'-GUGAAGUCAACAUGCCUGC-dTdT-3'
NM_182981.1	Hs.528383	OKL38	임신-유도성 성장 저해제	5'-CACCCUACACGAAGCCAGATT-3'
NM_002961.2	Hs.81256	S100A4	S100 칼슘 결합 단백질 A4	5'-GGA CAG AUG AAG CUG CUU UTT-3'

[3108]

NM_014585.3	Hs.529285	SLC40A1	용질 담체 패밀리 40 (철-조절되는 수송자), 구성원 1	5'-GGTGGACAAGAATGCTAGAC-3'
NM_014585.3	Hs.529285	SLC40A1	용질 담체 패밀리 40 (철-조절되는 수송자), 구성원 1	5'-GAAGGATTGACCAGTTAACC-3'
NM_014585.3	Hs.529285	SLC40A1	용질 담체 패밀리 40 (철-조절되는 수송자), 구성원 1	5'-GCTTGAACATGAGCAAGAGC-3'
NM_021127.1	Hs.96	PMAIP1	포르볼-12-미리스테이트-13-아세테이트-유도성 단백질 1	5'-AACTTCCGGCAGAAACTTCTG-3'
NM_002467.2	Hs.202453	MYC	V-myc 골수세포증 바이러스의 암유전자 상동물 (조류)	5'-GCCACAGCAUACAUCCUGUdTdT-3'
NM_002187.2	Hs.674	IL12B	인터류킨 12B	5'-CGCACGCUAAUGCUGGCAUdTdT-3'
NM_019887.3	Hs.169611	DIABLO	디아블로 상동물 (초파리)	5'-AAGCGGUGUUUCUCAGAATTGtt-3'
NM_017563	Hs.150725	IL17RD	인터류킨 17 수용체 D	5'-GUCGG AGGGA AGACA GUGCT T-3'
NM_017563	Hs.150725	IL17RD	인터류킨 17 수용체 D	5'-GCAUG UGAUU GCUGA CGCCT T-3'
NM_003142.2	Hs.546301	SSB	쇼그렌 증후군 항원 B (자가항원 La)	5Õ-AAGGCTTCCC AACTGATGC AA-3Õ
NM_003142.2	Hs.546301	SSB	쇼그렌 증후군 항원 B (자가항원 La)	5Õ-AAGCCAAG GAAGCAT TGGGTA-3Õ
NM_003142.2	Hs.546301	SSB	쇼그렌 증후군 항원 B (자가항원 La)	5Õ-AAGTACTAGAA GGAGAGGTGG-3Õ
NM_006101	Hs.414407	KNTC2	동원체 융합된 2	5'-GTTCAAAAGCTGGATGATCTT-3'
NM_145697	Hs.234545	CDCA1	세포 분열 싸이클 관련 1	5'- AAGATACGGTCCAGAAGCTTA -3'
NM_003550	Hs.209128	MAD1L1	MAD1 유사분열 저지 결핍-형 1	5'- CCAGCGGCTCAAGGAGGTTTT -3'
NM_002358	Hs.533185	MAD2L1	MAD2 유사분열 저지 결핍-형 1	5'- GAGTCGGGACCACAGTTTATT -3'

[3109]

NM_004336	Hs.469649	BUB1	벤즈이미다졸 1 상동물에 의해 억제되지 않은 BUB1 버딩	5'- TAGGCTAATTGTACTGCTCTT -3'
NM_001211.4	Hs.36708	BUB1B	벤즈이미다졸 1 상동물에 의해 억제되지 않은 BUB1 버딩	5'- GGAGATCCTCTACAAAGGGTT -3'
NM_016343.3	Hs.497741	CENPF	동원체 단백질 F, 350/400ka (마이토신)	5'- AAGAGATGCTAATAGCAGTTT -3'
NM_001813	Hs.75573	CENPE	동원체 단백질 E, 312kDa	5'- ACTCTTACTGCTCTCCAGTTT -3'
NM_004217	Hs.442658	AURKB	오로라 키나아제 B	5'- CGAGACCTATCGCCGCATCGT -3'
NM_005030	Hs.329989	PLK1	폴로-형 키나아제 1	5'- GGGCGGCTTTGCCAAGTGCTT -3'
NM_004104	Hs.83190	FASN	지방산 신타아제	5'-CCCUGAGAUCCCAGCGCUGdTdT-3'
NM_021975.2	Hs.502875	RELA	V-rel 망내증 바이러스의 암유전자 상동물 A	5'-GATCAATGGCTACACAGGA-3'
NM_033256	Hs.348037	PPP1R14A	단백질 포스파타아제 1, 조절자 y (저해제) 서브유닛 14A	5'-ACCUGUCGAGGACUUCAUCdTdT-3'
NM_177966.3	Hs.151293	2'-PDE	2'-포스포디에스테라아제	5'-GUACAAGGUGGAGCGCAACdTdT-3'
NM_015355	Hs.462732	SUZ12	제스테 12 상동물의 억제자	5'-CCCGGAAATTTCCCGTCCC-3'
NM_015355	Hs.462732	SUZ12	제스테 12 상동물의 억제자	5'-GAGATGACCTGCATTGCCC-3'
NM_016179.1	Hs.262960	TRPC4	일시적 수용체 잠재적 양이온 채널, 서브패밀리 C, 구성원 4	5'-ACUCUUGGUUCAGAAAGGATT-3'
NM_000249	Hs.195364	MLH1	MutL 상동물 1, 대장암, 비용종증 타입 2	5'-GGTTCACTACTAGTAAACT-3'
NM_000534	Hs.111749	PMS1	증대되는 PMS1 감수분열후 분리 1	5'-GGAATCTACTCGTTTGTAT-3'
NM_002198	Hs.436061	IRF1	인터페론 조절자 y 인자 1	5'-CCAAGAACCAGAGAAAAGATT-3'
NM_002199.2	Hs.374097	IRF2	인터페론 조절자 y 인자 2	5'-CUCUUUAGAAACUGGGCAATT-3'

[3110]

NM_000546.2	Hs.408312	TP53	종양 단백질 p53 (Li-Fraumeni 증후군)	5'-AAGACTCCAGTGGTAATCTAC-3'
NM_000051	Hs.435561	ATM	돌연변이화된 모세혈관 확장성 운동실조 (상보 그룹 A, C 및 D 포함)	5'-TAGAGCTACAGAACGAAAG-3'
NM_000051	Hs.435561	ATM	돌연변이화된 모세혈관 확장성 운동실조 (상보 그룹 A, C 및 D 포함)	5'-GAATGTGAACACCACCAAA-3'
NM_000051	Hs.435561	ATM	돌연변이화된 모세혈관 확장성 운동실조 (상보 그룹 A, C 및 D 포함)	5'-CTACACAAATATTGAGGAT-3'
NM_000051	Hs.435561	ATM	돌연변이화된 모세혈관 확장성 운동실조 (상보 그룹 A, C 및 D 포함)	5'-CTGTACTTCCATACTTGAT-3'
NM_001184	Hs.271791	ATR	모세혈관 확장성 운동실조 및 관련된 Rad3	5'-AAGCCAAGACAAATTCTGTGT-3'
NM_001184	Hs.271791	ATR	모세혈관 확장성 운동실조 및 관련된 Rad3	5'-AACCTCCGTGATGTTGCTTGA-3'
NM_001798.2	Hs.19192	CDK2	싸이클린-의존성 키나아제 2	5'-CAAAGCCAGAAACAAGTTG-3'
NM_001798.2	Hs.19192	CDK2	싸이클린-의존성 키나아제 2	5'-AAATAAACTCTACCTGGTT-3'
NM_001798.2	Hs.19192	CDK2	싸이클린-의존성 키나아제 2	5'-AAACCTCAGAATCTGCTTA-3'
NM_001798.2	Hs.19192	CDK2	싸이클린-의존성 키나아제 2	5'-GTTACTTCTATGCCTGATT-3'
NM_207003	Hs.469658	BCL2L11	BCL2-형 11 (아폽토시스 조력자)	5'-(GACCGAGAAGGUAGACAAUUG)d(TT)-3'
NM_000166	Hs.333303	GJB1	Gap 접합지점 단백질, 베타 1, 32kDa	5'-AAGAGGCACAAGGTCCACATCdTdT-3'
NM_000359	Hs.508950	TGM1	트랜스글루타미나아제 I	5'-AUGCAGCUGGAGAUGGCACdTdT-3'
NM_024596	Hs.550532	MCPH1	소두증, 기본적인 상염색체 열성 1	5'-AGGAAGUUGGAAGGAUCCAdTdT-3'
NM_024596	Hs.550532	MCPH1	소두증, 기본적인 상염색체 열성 1	5'-GAACACUUAUCAAGCCUAAUU-3'
NM_024596	Hs.550532	MCPH1	소두증, 기본적인 상염색체 열성 1	5'-GGAGAGAACAAGCAUAUUUUU-3'

[3111]

NM_024596	Hs.550532	MCPH1	소두증, 기본적인 상염색체 열성 1	5'-UGAUGUACCUAUUCUCUUAUU-3'	
NM_024596	Hs.550532	MCPH1	소두증, 기본적인 상염색체 열성 1	5'-GAUAAGAGAUUUCAGAAGAUU-3'	
NM_024596	Hs.550532	MCPH1	소두증, 기본적인 상염색체 열성 1	5'-GUCACCACAGCGCAATGGAdTdT-3'	
NM_000245	Hs.132966	MET	Met 원생-암유전자 (간세포 성장 인자 수용체)	5'-ACUCUAGAUGCUCAGACUUTT-3'	
NM_205860.1	Hs.33446	NR5A2	핵의 수용체 서브패밀리 5, 그룹 A, 구성원 2	5'-AGGATCCATCTTCCTGGTTAC-3'	
NM_182763.1	Hs.532826	MCL1	골수의 세포 백혈병 서열 1 (BCL2-관련)	5'-UAACACCAGTACGGACGGGdTdT-3'	
NM_008765	Hs.444870	ORC2L	기원 인식 복합체, 서브유닛 2-형	5'-UGCUCCUCUCAUGUGGGAU-3'	
NM_006190	Hs.444870	ORC2L	기원 인식 복합체, 서브유닛 2-형	5'-UCAUUGGUCAGUUGUCAUC-3'	
NM_181837	Hs.410228	ORC3L	기원 인식 복합체, 서브유닛 3-형	5'-GAGACUUGGGCGGUCAAAU-3'	
NM_002592.2	Hs.147433	PCNA	증식 세포 핵의 항원	5'-CGGUGACACUCAGUAUGUC-3'	
NM_016526	Hs.414418	BET1L	수송 1 상동물 (S. cerevisiae) 유사형에서 조기 차단됨	5'-AAGCAUGACCAGCCUGCUUAC-3'	
NM_001569	Hs.522819	IRAK1	인터류킨-1 수용체-관련된 키나아제 1	5'-GGUUGUCCUUGAGUAAUAAtt-3'	
NM_080649	Hs.73722	APEX1	APEX 뉴클레아제 (다중기능성 DNA 수리 효소) 1	5'-GUCUGGUACGACUGGAGUACC-3'	
NM_002658	Hs.77274	PLAU	플라스미노겐 활성화제, 유로키나아제	5'-AACATTCACTGGTGCAACTGC-3'	
NM_001654	Hs.446641	ARAF	V-raf 쥐과동물 육종 3611 바이러스의 암유전자 상동물	5'-AACAACATCTTCCTACATGAG-3'	
NM_004333	Hs.490366	BRAF	V-raf 쥐과동물 육종 바이러스의 암유전자 상동물 B1	5'-AAAGAATTGGATCTGGATCAT-3'	

[3112]

NM_002880	Hs.159130	RAF1	V-raf-1 쥐과동물 백혈병 바이러스의 암유전자 상동물 1	5'-AAUAGUUCAGCAGUUUGGCUA-3'
NM_014314	Hs.190622	DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 박스 폴리펩티드 58	5'-GAATTTAAAACCAGAATTATC-3'
NM_000927.3	Hs.489033	ABCB1	ATP-결합 카셋트, 서브-패밀리 B (MDR/TAP), 구성원 1	5'-AAGCGAAGCAGTGGTTCAGGT-3'
NM_001753.3	Hs.74034	CAV1	카베올린 1, 포낭 단백질, 22kDa	5'-AGACGAGCUGAGCGAGAAGCA-3'
NM_001753.3	Hs.74034	CAV1	카베올린 1, 포낭 단백질, 22kDa	5'-CAUCUACAAGCCCAACAACTT-3'
NM_000389.2	Hs.370771	CDKN1A	싸이클린-의존성 키나아제 저해제 1A (p21, Cip1)	5'-CUUCGACUUUGUCACCGAG-3'
NM_007294.1	Hs.194143	BRCA1	유방암 1, 조기 발병	5'-AACCTGTCTCCACAAAGTGTG-3'
NM_002105	Hs.477879	H2AFX	H2A 히스톤 패밀리, 구성원 X	5'-CAA CAA GAA GAC GCG AAU CdTdT-3'
NM_020382	Hs.443735	SET8	단백질 8 을 포함하는 PR/SET 도메인	5'-AAUCGCCUAGGAAGACUGAUC-3'
NM_012331	Hs.490981	MSRA	메티오닌 술폭시드 리덕타아제 A	5'-CCCCUGUAGCGGCCAAACAUU-3'
NM_012331	Hs.490981	MSRA	메티오닌 술폭시드 리덕타아제 A	5'-CAAAGUACAAAGGAAUUUAUU-3'
NM_012331	Hs.490981	MSRA	메티오닌 술폭시드 리덕타아제 A	5'-CGGGAGGGACAGACUUUCUUU-3'
NM_014554	Hs.371957	SENP1	SUMO1/센트린 특이적 프로테아제 1	5'-GTGAACCACAACTCCGTATTC-3'
NM_002945	Hs.461925	RPA1	복제 단백질 A1, 70kDa	5'-AACUGGUUGACGAAAGUGGUG-3'
NM_001184	Hs.271791	ATR	모세혈관 확장성 운동실조 및 관련된 Rad3	5'-AACCCGCGUUGGCGUGGUUGA-3'
NM_001430.3	Hs.468410	EPAS1	내피의 PAS 도메인 단백질 1	5'-ACCAAUCCAGCACCCAUCCdTdT-3'
NM_001530.2	Hs.509554	HIF1A	저산소증-유도성 인자 1, 알파 서브유닛	5'-CUGAUGACCAGCAACUUGAdTdT-3'

[3113]

			(염기성 헬릭스-루프-헬릭스 전사 인자)	
NM_021972	Hs.68061	SPHK1	스핑고신 키나아제 1	5'-GAGCUGCAAGGCCUUGCCCdTdT-3
NM_002502	Hs.73090	NFKB2	B-세포 2 에서의 카파 경쇄 폴리펩티드 유전자 인핸서의 핵의 인자 (p49/p100)	5'-CTCCTCCATTGTGGAACCCAAGGAGC-3'
NM_016829	Hs.380271	OGG1	8-옥소구아닌 DNA 글리코실라아제	5'-GUAUGGACACUGACUCAGAUU-3'
NM_016829	Hs.380271	OGG1	8-옥소구아닌 DNA 글리코실라아제	5'-GUACUUCCAGCUAGAUGUUUU-3'
NM_006142	Hs.523718	SFN	스트라티핀	5'-GAGCGAAACCUGCUCUCAG-3'
NM_006142	Hs.523718	SFN	스트라티핀	5'-GGGUGACUACUACCGCUAC-3'
NM_006142	Hs.523718	SFN	스트라티핀	5'-AGACAGCACCCUCAUCAUG-3'
NM_00615	Hs.477693	NCK1	NCK 어댑터 단백질 1	5'-GUCCUGGUGGCGAGUUCGATT-3'
NM_00615	Hs.477693	NCK1	NCK 어댑터 단백질 1	5'-CGUCUCUAUGACCUCAACATT-3'
NM_002422	Hs.375129	MMP3	매트릭스 메탈로 프로테이나아제 3 (스트로멜리신 1, 프로겔라티나아제)	5'-AUGAAGAGUCUUCCAAUCCUU-3'
NM_000021.2	Hs.3260	PSEN1	프리세닐린 1 (알츠하이머병 3)	5'-AAGGTCCACTTCGTATGCTGG-3'
NM_015331	Hs.517249	NCSTN	니카스트린(Nicastrin)	5'-AAGGGCAAGTTTCCCGTGCAG-3'
NM_016022	Hs.108408	APH-1A	앞인두 결함 1 상동물 A (C. elegans)	5'-AAGAAGGCAGATGAGGGTTA-3'
NM_172341	Hs.534465	PEN2	프레세닐린 인핸서 2 상동물 (C. elegans)	5'-AAUCAAAGGCUAUGUCUGGCG-3'
NM_020673	Hs.529044	RAB22A	RAB22A, 구성원 RAS 암유전자 패밀리	5'-AAGGACUACGCCGACUCUAUU-3'
NM_001002814	Hs.191179	RAB11FIP1	RAB11 패밀리 상호작용 단백질 1 (클래스 I)	5'-CGCCTCTTTCCCAGTCCATGT-3'
NM_015470	Hs.24557	RAB11FIP5	RAB11 패밀리 상호작용 단백질 5 (클래스 I)	5'-GAGCTGAGTGCTCAGGCTAAA-3'
NM_030791	Hs.24678	SGPP1	스핑고신-1-포스페이트 포스파타아제 1	5'-AGUGGCCCGUUUCCAGCGGdTT-3'

[3114]

NM_005406	Hs.306307	ROCK1	단백질 키나아제 1 포함 Rho-관련된, 코일드-코일	5'-AAGGTGATTGGTAGAGGTGCA-3'
NM_198437	Hs.250822	STK6	세린/트레오닌 키나아제 6	5'-AAGCACAAAAGCTTGTCTCCA-3'
NM_006272	Hs.422181	S100B	S100 칼슘 결합 단백질, 베타 (신경)	5'-GGAAUUCAUGGCCUUUGUU-3'
NM_004219	Hs.350966	PTTG1	뇌하수체 종양-형질전환 1	5'-GAU CUC AAG UUU CAA CAC Ctt-3'
NM_004219	Hs.350966	PTTG1	뇌하수체 종양-형질전환 1	5'-GUC UGU AA A GAC CAA GG GAtt-3'
NM_001478.2	Hs.159481	GALGT	UDP-N-아세틸-알파-D-갈락토사민:(N-아세틸뉴라미닐)-갈락토실글루코실세라마이드 N-아세틸갈락토사미닐트랜스퍼라제	5'-GGAGCAAGUAGUGGGGCUGdTdT-3'
NM_000657	Hs.150749	BCL2	B-세포 CLL/림프종 2	5'-GUACAUCCAUUAUAAGCUGTT-3'
NM_032984	Hs.368982	CASP2	카스파아제 2, 아폽토시스-관련 시스테인 프로테아제	5'-AACTTCCAGCTGGCATATAGGdTdT-3'
NM_001228	Hs.369736	CASP8	카스파아제 8, 아폽토시스-관련 시스테인 프로테아제	5'-AAGGGUCAUGCUCUAUCAGAUdTdT-3'
NM_197967	Hs.474150	BID	BH3 상호작용 도메인 사멸 아고니스트	5'-AAGAAGACAUCAUCCGGAAUAdTdT-3'
NM_001167	Hs.356076	BIRC4	Baculo 바이러스의 IAP 반복-포함 4	5'-AAGGAGAUACCGUGCGGUGCUdTdT-3'
NM_002483	Hs.466814	CEACAM6	암태아성의 항원-관련 세포 결합 분자 6	5'-CCGGACAGTTCCATGTATA-3'
NM_0010008490	Hs.285313	KLF6	크루펠(Kruppel)-형 인자 6	5'-GGAGAAAAGCCUUACAGAUTT-3'
NM_024309	Hs.368551	TNIP2	TNFAIP3 상호작용 단백질 2	5'-GUAUUUGGCCGCCGACGCAd(TT)-3'
NM_001621	Hs.171189	AHR	아릴 탄화수소 수용체	5'-AAGACTGGAGAAAGTGGCATG-3'

[3115]

NM_001005845	Hs.2442	ADAM9	디스인테그린 및 메탈로 프로테이나아제 도메인 9 (멜트린 감마)	5'-AAUCACUGUGGAGACAUUUGCdTdT-3'
NM_001110	Hs.172028	ADAM10	디스인테그린 및 메탈로 프로테이나아제 도메인 10	5'-AAUGAAGAGGGACACUUCCCUdTdT-3'
NM_021641	Hs.386283	ADAM12	디스인테그린 및 메탈로 프로테이나아제 도메인 12	5'-AACCUCGCUGCAAAGAAUGUGdTdT-3'
NM_207196	Hs.312098	ADAM15	디스인테그린 및 메탈로 프로테이나아제 도메인 15 (메타르기딘)	5'-AACUCCAUCUGUUCUCCUGACdTdT-3'
NM_021832	Hs.404914	ADAM17	디스인테그린 및 메탈로 프로테이나아제 도메인 17	5'-AAAGUUUGCUUGGCACACCUUdTdT-3'
NM_000927.3	Hs.489033	ABCB1	ATP-결합 카셋트, 서브-패밀리 B (MDR/TAP), 구성원 1	5'-AAG GCC TAA TGC CGA ACA CA-3'
NM_000927.3	Hs.489033	ABCB1	ATP-결합 카셋트, 서브-패밀리 B (MDR/TAP), 구성원 1	5'-AAC TTT GGC TGC CAT CAT CCA-3'
NM_000572	Hs.193717	IL10	인터류킨 10	5'-UAAGCUCCAAGAGAAAGGCdTdT-3'
NM_021975	Hs.502875	RELA	V-rel 망내증 바이러스의 암유전자 상동물 A	5'-GCCCUAUCCCUUUACGUCA-3'
NM_001331	Hs.166011	CTNND1	카테닌 (캐드헤린-관련된 단백질), 델타 1	5'-GTGGACCATGCACTGCATGCCTAT AGTGAGTCGTATTAC-3'
NM_001211	Hs.36708	BUB1B	벤즈이미다졸 1 상동물 베타에 의해 억제되지 않는 BUB1 버딩	5'-AGATCCTGGCTAACTGTTC-3'
NM_002358	Hs.533185	MAD2L1	MAD2 유사분열 저지 결핍-형 1 (효모)	5'-TACGGACTCACCTTGCTTG-3'

[3117]

NM_001530.2	Hs.509554	HIF1A	저산소증-유도성 인자 1, 알파 서브유닛	5'-CUGGACACAGUGUUUGAdTdT-3'
NM_001530.2	Hs.509554	HIF1A	저산소증-유도성 인자 1, 알파 서브유닛	5'-CUGAUGACCAGCAACUUGAdTdT-3'
NM_001430	Hs.468410	EPAS1	내피 PAS 도메인 단백질 1	5'-GCUCUUCGCCAUGGACACAdTdT-3'
NM_001430	Hs.468410	EPAS1	내피 PAS 도메인 단백질 1	5'-GCGACAGCUGGAGUAUGAAdTdT-3'
NM_001379	Hs.202672	DNMT1	DNA (싸이토신-5-)-메틸트랜스퍼라아제 1	5'-CCAUGAGCACCGUUCUCCTT-3'
NM_031310	Hs.107125	PLVAP	원형질막 소포 회합된 단백질	5'-CUUGACCAAGGAGCUCAACTT-3'
NM_031310	Hs.107125	PLVAP	원형질막 소포 회합된 단백질	5'-GGAGCUCAACUUCACCACCTT-3'
NM_016734	Hs.126365	PAX5	짝지은 박스 유전자 5 (B-세포 계열 특이적 활성화제)	5'-CGGCCACUCGCUUCCGGGCTT-3'
NM_016734	Hs.126365	PAX5	Paired 박스 gene 5 (B-세포 계열 특이적 활성화제)	5'-GCUCCGUCGACUGCGCGCC-3'
NM_006257	Hs.498570	PRKCQ	단백질 키나아제 C, 세타	5'-AAACCACCGTGGAGCTCTACT-3'
NM_006257	Hs.498570	PRKCQ	단백질 키나아제 C, 세타	5'-AAGAGCCCGACCTTCTGTGAA-3'
NM_032430	Hs.182081	BRSK1	BR 세린/트레오닌 키나아제 1	5'-GUU CUU CCG CCA GAU UGU GdTdT-3'
NM_015045	Hs.203099	KIAA0261	KIAA0261	5'-CGGACUACCCUUAGCACAAUU-3'
NM_015045	Hs.203099	KIAA0261	KIAA0261	5'-GAAUAGUCACCAUAUUCACUU-3'
NM_005430	Hs.248164	WNT1	날개가 없는 유형의 MMTV 통합 부위 패밀리, 구성원 1	5'-GGTTCCATCGAATCCTGCA-3'
NM_004421.2	Hs.74375	DVL1	호트러진, dsh 상동물 1 (초파리)	5'-AACAAGATCACCTTCTCCGAG-3'
NM_004422	Hs.118640	DVL2	호트러진, dsh 상동물 2 (초파리)	5'-AACTTTGAGAACATGAGCAAC-3'
NM_139049	Hs.522924	MAPK8	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제 8	5'-CGTGGATTTATGGTCTGTG-3'

[3118]

NM_003376	Hs.73793	VEGF	Vascular 내피 성장 인자	5'-UGGAUGUCUAUCAGCGCAGdTdT-3'
NM_003376	Hs.73793	VEGF	Vascular 내피 성장 인자	5'-GCUACUGCCAUCCAAUCGAdTdT-3'
NM_003376	Hs.73793	VEGF	Vascular 내피 성장 인자	5'-GGAGUACCCUGAUGAGAUCdTdT-3'
NM_003376	Hs.73793	VEGF	Vascular 내피 성장 인자	5'-CUGAGGAGUCCAACAUCACdTdT-3'
NM_003376	Hs.73793	VEGF	Vascular 내피 성장 인자	5'-CCAAGGCCAGCACAUAGGAdTdT-3'
NM_005123	Hs.282735	NR1H4	핵의 수용체 서브패밀리 1, 그룹 H, 구성원 4	5'-GTCGTGACTTGCGACAAG-3'
NM_004999	Hs.149387	MYO6	미오신 VI	5'-GCUGGCAGUUCAUAGGAAUdTdT-3'
NM_004999	Hs.149387	MYO6	미오신 VI	5'-CGUGCUCCAAAGUCUGUUAdTdT-3'
NM_014865	Hs.5719	CNAP1	염색체 응축-관련 SMC-관련된 단백질 1	5'-UCAGUAUGUUGUGCAAGAGTT-3'
NM_014865	Hs.5719	CNAP1	염색체 응축-관련 SMC-관련된 단백질 1	5'-GAAGAUACUCUGGAAUUCCTT-3'
NM_015261	Hs.438550	KIAA0056	KIAA0056 단백질	5'-CUGGAUUUCACAGAGACUGTT-3'
NM_015261	Hs.438550	KIAA0056	KIAA0056 단백질	5'-GCAGAGAUCAUAGAGACUGTT-3'
NM_015341	Hs.308045	BRRN1	배란(Barren) 상동물 (초파리)	5'-GACUUUCCUCAGAAUGACGTT-3'
NM_015341	Hs.308045	BRRN1	배란(Barren) 상동물 (초파리)	5'-CAUUACUCCACCUGUAUCATT-3'
NM_014551	Hs.180903	384D8-2	가설 상의 단백질 384D8_6	5'-GGAUUUCAGGAUGAAACACGTT-3'
NM_014551	Hs.180903	384D8-2	가설 상의 단백질 384D8_6	5'-GCUGCAGGACUUCCACCAGTT-3'
NM_006031	Hs.474069	PCNT2	페리센트린 2 (켄드린)	5'-AAUUGGAACAGCUGCAGCAGA-3'
NM_006031	Hs.474069	PCNT2	페리센트린 2 (켄드린)	5'-AAGCUCUGAUUUAUCAAAAGA-3'
NM_012179.2	Hs.5912	FBXO7	F-박스 단백질 7	5'-CCCACACCAUUCCAUUCUA-3'
NM_002467	Hs.202453	MYC	V-myc 골수세포증 바이러스의 암유전자 상동물 (조류)	5'-AAGAUGAGGAAGAAAUCGAUGUU-3'

[3119]

NM_002467	Hs.202453	MYC	V-myc 골수세포증 바이러스의 암유전자 상동물 (조류)	5'-AAAAGGUCAGAGUCUGGAUCACC-3'
NM_002467	Hs.202453	MYC	V-myc 골수세포증 바이러스의 암유전자 상동물 (조류)	5'-CACGUCUCCACACAUCAGCACAA-3'
NM_002467	Hs.202453	MYC	V-myc 골수세포증 바이러스의 암유전자 상동물 (조류)	5'-AAAUGAGAUAAAGGUGGCUAAUU-3'
NM_002392	Hs.369849	MDM2	Mdm2, 형질전환된 3T3 세포 더블 미닛 2, p53 결합 단백질	5'-UGGUUGCAUUGUCCAUGGC-3'
NM_003121	Hs.437905	SPIB	Spi-B 전사 인자 (Spi-1/PU.1 related)	5'-GATCGCTGTGTGTCTGTAA-3'
NM_003120.1	Hs.502511	SPI1	비장 포커스 형성 바이러스 (SFFV) 프로바이러스의 통합 암유전자 spi1	5'-GTCCGTATGTAAATCAGAT-3'
NM_199002	Hs.278186	ARHGEF1	Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF) 1	5'-CATACCATCTCTACCGACG-3'
NM_014784	Hs.516954	ARHGEF11	Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF) 11	5'-ACTGAAGTCTCGGCCAGCT-3'
NM_015313	Hs.24598	ARHGEF12	Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 (GEF) 12	5'-GAAACTCGTCGCATCTTCC-3'
NM_173842	Hs.81134	IL1RN	인터류킨 1 수용체 안타고니스트	5'-AUCUGCAGAGGCCUCCGCAtt-3'
NM_032726	Hs.549218	PLCD4	포스포리파아제 C, 델타 4	5'-GAGCAGAACCTTCAGAATAdTdT-3'
NM_032726	Hs.549218	PLCD4	포스포리파아제 C, 델타 4	5'-GAGCAGGCTTCACCATTGdTdT-3'
NM_032726	Hs.549218	PLCD4	포스포리파아제 C, 델타 4	5'-GGAAGGAGAAGAATTCGTAdTdT-3'
NM_032726	Hs.549218	PLCD4	포스포리파아제 C, 델타 4	5'-GATATCATCTTTCTCTGAAdTdT-3'
NM_004104	Hs.83190	FASN	지방산 신타아제	5'-CAACTACGGCTTTGCCAAT-3'

[3120]

NM_004104	Hs.83190	FASN	지방산 신타아제		5'-GCAACTCACGCTCCGGAAA-3'
NM_004104	Hs.83190	FASN	지방산 신타아제		5'-GCCCTGAGCTGGACTACTT-3'
NM_004104	Hs.83190	FASN	지방산 신타아제		5'-GGTATGCGACGGGAAAGTA-3'
NM_002165.2	Hs.504609	ID1	DNA 결합의 저해제 1, 우성 음성 헬릭스-루프-헬릭스 단백질		5'-AACTCGGAATCCGAAGTTGGA-3'
NM_003200.1	Hs.371282	TCF3	전사 인자 3		5'-AAAGACCTGAGGGACCGGGAG-3'
NM_015895	Hs.234896	GMNN	제미닌(Geminin), DNA 복제 저해제		5'-GAGAAAATGAGCTGTCCGC-3'
NM_015895	Hs.234896	GMNN	제미닌(Geminin), DNA 복제 저해제		5'-CTGGCAGAAGTAGCAGAAC-3'
NM_006704	Hs.281902	SUGT1	SGT1, SKP1 의 G2 대립유전자의 억제자 (S. cerevisiae)		5'-AAGGCUUUGGAACAGAAACCA-3'
NM_002358	Hs.533185	MAD2L1	MAD2 유사분열 저지 결핍-형 1		5'-AAGAGUCGGGACCACAGUUUA-3'
NM_006472	Hs.533977	TXNIP	티오레독신 상호작용 단백질		5'-ACAGACUUCGGAGUACCUGdTT-3'
NM_001379	Hs.202672	DNMT1	DNA (싸이토신-5-)-메틸트랜스퍼라아제 1		5'-CGGUGCUCAUGCUUACAACTT-3'
NM_001379	Hs.202672	DNMT1	DNA (싸이토신-5-)-메틸트랜스퍼라아제 1		5'-CGAGUUGCUAGACCGCUUCTT-3'
NM_006838	Hs.444986	METAP2	메티오닐 아미노펩티다아제 2		5'-AAUGCCGGUGACACAACAUGA-3'
NM_007862.2	Mm.382	Dlgh1	Discs, large 상동물 1 (초파리)		5'-TACGGGAGCAGATGATGAAA-3'
NM_007862.2	Mm.382	Dlgh1	Discs, large 상동물 1 (초파리)		5'-AACCCAAATCCATGGAAAATA-3'
NM_008173.1	Mm.129481	Nr3c1	핵의 수용체 서브패밀리 3, 그룹 C, 구성원 1		5'-GAGCAGTGGAAGGACAGCATTCAA GAGATGCTGTCCTTCCACTGCTCTTTTTT-3'
NM_008173.1	Mm.129481	Nr3c1	핵의 수용체 서브패밀리 3, 그룹 C, 구성원 1		5'-GATCCCGAGCAGTGGAAGGACAGCATTCAA GAGATGCTGTCCTTCCACTGCTCTTTTTGGAAA-

[3121]

				3'
NM_007871.1	Mm.39292	Dnm2	다이나민 2	5'-GGACCAGGCAGAGAATGAG-3'
NM_011155.1	Mm.3294	Ppp5c	단백질 포스파타아제 5, 촉매성 서브유닛	5'-AAG ACA CAG GCC AAC GAC UAC-3'
NM_011155.1	Mm.3294	Ppp5c	단백질 포스파타아제 5, 촉매성 서브유닛	5'-AAG AUU GUG AAG CAG AAG GCC-3'
NM_009263.1	Mm.288474	Spp1	분비된 포스포단백질 1	5'-AATCTCCTTGCGCCACAGAAT-3'
NM_009263.1	Mm.288474	Spp1	분비된 포스포단백질 1	5'-AAGTCAGCTGGATGAACCAAG-3'
NM_145978.1	Mm.283968	Pdlim2	PDZ 및 LIM 도메인 2	5'-AAGAUCCGACAGAGCGCCUCA-3'
NM_146386.1	Mm.32257	Myocd	미오카르딘(Myocardin)	5'-AATGCAACTGCAGAAGCAGAA-3'
NM_145541.3	Mm.333868	Rap1a	RAS-관련 단백질-1a	5'-AAGCAAGTCGAGGTAGATTGC-3'
NM_010026.1	Mm.277236	Ddefl	RIKEN cDNA 1700010G06 유전자	5'-CAGCUAACUGCACUCCGAG-3'
NM_010026.1	Mm.277236	Ddefl	RIKEN cDNA 1700010G06 유전자	5'-UGAUAUUAUGGAAGCAAAU-3'
NM_007614.2	Mm.291928	Catnb	카테닌 베타	5'-AAGGCTTTTCCCAGTCCTTCA-3'
NM_007614.2	Mm.291928	Catnb	카테닌 베타	5'-AAGATGATGGTGTGCCAAGTG-3'
NM_011952.1	Mm.8385	Mapk3	마이토겐 활성화된 단백질 키나아제 3	5'-AATGTTATAGGCATCCGAGAC-3'
NM_011952.1	Mm.8385	Mapk3	마이토겐 활성화된 단백질 키나아제 3	5'-AACCCAAACAAGCGCATCACA-3'
NM_011949.2	Mm.196581	Mapk1	마이토겐 활성화된 단백질 키나아제 1	5'-AAAGTTCGAGTTGCTATCAAG-3'
NM_010591.1	Mm.275071	Jun	Jun 암유전자	5'-GCGCATGAGGAACCGCATT-3'
NM_008416.1	Mm.1167	Junb	Jun-B 암유전자	5'-GACCAGGAGCGCATCAAAG-3'
NM_010592.3	Mm.1175	Jund1	Jun 원생-암유전자 관련 유전자 d1	5'-AAGCCAGAACACCGAGCTG-3'
NM_010234.2	Mm.246513	Fos	FBJ 골육종 관련 암유전자	5'-GCGGAGACAGATCAACTTG-3'

[3122]

NM_010235.1	Mm.6215	Fosl1	Fos-형 항원 1	5'-ATTGGAGGATGAGAAATCG-3'
NM_008037.3	Mm.24684	Fosl2	Fos-형 항원 2	5'-TCAACGCCATCACCACCAG-3'
NM_009505.2	Mm.282184	Vegfa	혈관 내피 성장 인자 A	5'-AACGAUGAAGCCCUGGAGUGC-3'
NM_015774.2	Mm.264435	Ero1l	ERO1-형 (S. cerevisiae)	5'-ACTTCATCAGAATGGCAGGGTTT-3'
NM_021450.1	Mm.244705	Trpm7	일시적 수용체 잠재적 양이온 채널, 서브패밀리 M, 구성원 7	5'-AACCGGAGGTCAGGTCGAAAT-3'
NM_021450.1	Mm.244705	Trpm7	일시적 수용체 잠재적 양이온 채널, 서브패밀리 M, 구성원 7	5'-AAGCAGAGTGACCTGGTAGAT-3
NM_177407.2	Mm.131530	Camk2a	칼슘/칼모듈린-의존성 단백질 키나아제 II 알파	5'-CACCACCAUUGAGGACGAAdTdT-3'
NM_010118.1	Mm.290421	Egr2	초기 생장 응답 2	5'- GUGACCACCUUACUACUCAdTdT -3'
NM_010118.1	Mm.290421	Egr2	초기 생장 응답 2	5'- GUUUGCCAGGAGUGACGAAdTdT -3'
NM_015806.2	Mm.18856	Mapk6	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제 6	5'-GGCUUUUCAUGUAUCAGCUTT-3'
NM_015806.2	Mm.18856	Mapk6	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제 6	5'- GGCAAUGGCUUGGUUUUUUTT -3'
NM_015806.2	Mm.18856	Mapk6	마이토겐-활성화된 단백질 키나아제 6	5'- GGAGUACAUGGAGACAGACTT -3'
NM_009744.2	Mm.347398	Bcl6	B-세포 백혈병/림프종 6	5'-GTCGAGACATCTTGACTGA-3'
NM_009744.2	Mm.347398	Bcl6	B-세포 백혈병/림프종 6	5'-GACACGGATCTGAGAATCT-3'
NM_145533.1	Mm.136586	Smox	스퍼민 옥시다아제	5'-GGACGUGGUUGAGGAAUUC-3'
NM_008778.1	Mm.40035	Pak3	P21 (CDKN1A)-활성화된 키나아제 3	5'-TAGCAGCACATCAGTCGAATA-3'
NM_008778.1	Mm.40035	Pak3	P21 (CDKN1A)-활성화된 키나아제 3	5'-CCCAATATTGTCAATTATTTA-3'
NM_080428.2	Mm.196475	Fbxw7	F-박스 및 WD-40 도메인 단백질 7,	5'-CACAAAGCTGGTGTGTGCA-3'

[3123]

			군도(archipelago) 상동물	
NM_021450.1	Mm.244705	Trpm7	일시적 수용체 잠재적 양이온 채널, 서브패밀리 M, 구성원 7	5'-AACCGGAGGTCAGGTCGAAAT-3'
NM_021450.1	Mm.244705	Trpm7	일시적 수용체 잠재적 양이온 채널, 서브패밀리 M, 구성원 7	5'-AAGCAGAGTGACCTGGTAGAT-3'
NM_009505.2	Mm.282184	Vegfa	혈관 내피 성장 인자 A	5'-AAGCGTCCTGTGTGCGCTG-3'
NM_009505.2	Mm.282184	Vegfa	혈관 내피 성장 인자 A	5'-AACGATGAAGCCCTGGAGTGC-3'
NM_010228.2	Mm.3464	Flt1	FMS-형 타이로신 키나아제 1	5'-AAGTTAAAAGTGCCTGAACTG-3'
NM_010228.2	Mm.3464	Flt1	FMS-형 타이로신 키나아제 1	5'-AAGCAGGCCAGACTCTCTTTC-3'
NM_010612.2	Mm.285	Kdr	키나아제 삽입 도메인 단백질 수용체	5'-AAGCTCAGCACACAGAAAGAC-3'
NM_010612.2	Mm.285	Kdr	키나아제 삽입 도메인 단백질 수용체	5'-AATGCGGCGGTGGTGACAGTA-3'
AK019429.1	Mm.3049	Cks1b	CDC28 단백질 키나아제 1b	5'-GGGACATAGCCAAGCTGGTCgagtactg GACCAGCTTGGCTATGTCC-3'
NM_008000.1	Mm.280819	Fert2	Fer (fms/fps 관련) 단백질 키나아제, 고환 특이적 2	5'-AAC TAC GGT TGC TGG AGA CAG-3'
NM_009750.1	Mm.90787	Ngfrap1	Nerve 성장 인자 수용체 (TNFRSF16) 회합성 단백질 1	5'-CAACAACCACAACCATAAC-3'
NM_009750.1	Mm.90787	Ngfrap1	Nerve 성장 인자 수용체 (TNFRSF16) 회합성 단백질 1	5'-CATAACCACAACCACCACTdTdT-3'
NM_010431.1	Mm.3879	Hif1a	저산소증 유도성 인자 1, 알파 서브유닛	5'-TGTGAGCTCACATCTTGAT-3'
NM_010838	Mm.1287	Mapt	미세소관-관련 단백질 타우(tau)	5'-CCAGGAGTTTGACACAATG-3'

[3124]

NM_009045	Mm.249966	Rela	V-rel 망내증 바이러스의 암유전자 상동물 A	5'-GATCAATGGCTACACAGGA-3'	
NM_009689	Mm.8552	Birc5	바큘로바이러스의 IAP 반복-포함 5	5'-GAGCCAAGAACAAAATTGC-3'	
NM_009689	Mm.8552	Birc5	바큘로바이러스의 IAP 반복-포함 5	5'-GAAAGTGCGCCGTGCCATC-3'	
NM_007798.1	Mm.236553	CTSB	카텝신 B	5'-CCACUGUGGCAUUGAAUCATT-3'	
NM_011960	Mm.15962	Parg	폴리(ADP-리보오스) 글리코히드롤라아제	5'-AACGCCACCTCGTTTGTTTTC-3'	
NM_010928.1	Mm.254017	Notch2	notch 유전자 상동물 2	5'-GAUGUGGACAGUGUCUGUTT-3'	
NM_019984	Mm.41964	Tgm1	트랜스글루타미나아제 1, K 폴리펩티드	5'-AUGCAGCUGGAGAUGGCACdTdT-3'	
NM_009593	Mm.15691	Abcg1	ATP-결합 카셋트, 서브-패밀리 G (WHITE), 구성원 1	5'-CGTGGATGAGGTTGAGACA-3'	
NM_009593	Mm.15691	Abcg1	ATP-결합 카셋트, 서브-패밀리 G (WHITE), 구성원 1	5'-GGTGGACAACAACTTCACA-3'	
NM_138955	Mm.101876	Abcg4	ATP-결합 카셋트, 서브-패밀리 G (WHITE), 구성원 4	5'-GAAGGTGGAGAACCATATC-3'	
NM_138955	Mm.101876	Abcg4	ATP-결합 카셋트, 서브-패밀리 G (WHITE), 구성원 4	5'-GCACTTGAACTACTGGTAT-3'	
NM_011658	Mm.3280	Twist1	트위스트(Twist) 유전자 상동물 1	5'-AAGCTGAGCAAGATTCAGACC-3'	
NM_011658	Mm.3280	Twist1	트위스트 유전자 상동물 1	5'-AGGTACATCGACTTCCTGTAC-3'	
NM_011658	Mm.3280	Twist1	트위스트 유전자 상동물 1	5'-AGCGGTCATGGCTAACGTGC-3'	
NM_009537	Mm.3868	Yy1	YY1 전사 인자	5'-GGGAGCAGAAGCAGGUGCAGAU-3'	
NM_172689	Mm.86382	Ddx58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 박스 폴리펩티드 58	5'-GCCCATTGAAACCAAGAAATT-3'	

[3125]

NM_008500.1	Mm.12881	Lhx6	LIM homeobox 단백질 6	5'-AGACGCAGAGGCCTTGGTTCAAGAGAC CAAGGCCTCTGCGTCTGACTTTTTC-3'
NM_009308	Mm.233846	Syt4	시냅토태그민(Synaptotagmin) 4	5'-r(GAAGCACAGAGUGAAGACCA)d(TT)-3'
NM_009308	Mm.233846	Syt4	시냅토태그민 4	5'-r(CGAGCAGGAGA ACAGCGAG)d(T T)-3'
NM_007615.1	Mm.35738	Catns	발현된 서열 AI225934	5'-GATGGTTATCCAGGTGGCA-3'
NM_007614.2	Mm.291928	Catnb	카테닌 베타	5'-CUGUUGUGGUUAAACUCCUTT-3'
NM_011232	Mm.38376	Rad1	RAD1 상동물 (S. pombe)	5'-GCCTTGACAACGTTAGGAATC-3'
NM_011232	Mm.38376	Rad1	RAD1 상동물 (S. pombe)	5'-GCAGGAAGTTCCCACCTTGAC-3'
NM_011232	Mm.38376	Rad1	RAD1 상동물 (S. pombe)	5'-GCCTGATGAAGAAGTTCC-3'
NM_010423	Mm.29581	Hey1	YRPW 모티프 1 와 관련된 헤어리/인핸서-오브-스플릿(Hairy/enhancer-of-split)	5'-GCTAGAAAAAGCTGAGATC-3'
NM_010133	Mm.2657	En1	잉그레일드(Engrailed) 1	5'-CAUCCUAAGGCCCGAUUUCTT-3'
NM_010133	Mm.2657	En1	잉그레일드 1	5'-GUUCCCGGAACACAACCCUTT-3'
NM_019390	Mm.243014	Lmna	라민 A	5'-GCAGCUUCAGGAUGAGAUGTT-3'
NM_183355.1	Mm.43358	Pbx1	Pre B-세포 백혈병 전사 인자 1	5'-CAGUUUUGAGUAUUCGGGGTT-3'
NM_007430	Mm.5180	Nr0b1	핵의 수용체 서브패밀리 0, 그룹 B, 구성원 1	5'-GAUCACCUGCACUUCGAGdTdT-3'
NM_007430	Mm.5180	Nr0b1	핵의 수용체 서브패밀리 0, 그룹 B, 구성원 1	5'-CUGAACAGUGCCCUUUUCCdTdT-3'
NM_172203	Mm.233865	Nox1	NADPH 옥시다아제 1	5'-TTATGAGAAGTCTGACAAG-3'
NM_172203	Mm.233865	Nox1	NADPH 옥시다아제 1	5'-GATTCTTGGCTAAATCCCA-3'
NM_172203	Mm.233865	Nox1	NADPH 옥시다아제 1	5'-GGACATTTGAACAACAGCA-3'
NM_080850	Mm.253287	Pask	PAS 도메인 포함 세린/트레오닌 키나아제	5'-AATTTATGGAGTCAACCACAGCTT-3'

[3126]

NM_009330	Mm.7226	Tcf2	전사 인자 2	5'-GCCGGUUUUCCAUACUCUCtt-3'
NM_009330	Mm.7226	Tcf2	전사 인자 2	5'-CAAGAAGAUGCGCC GCAACtt-3'
NM_009330	Mm.7226	Tcf2	전사 인자 2	5'-UGGUGGUCACAGA UACCAGtt-3'
NM_024148.1	Rn.5949	Apex1	어퓨리닉/아피리미디닉(Apurinic/apyrimidinic) 엔도뉴클레아제 1	5'-GUCUGGUAAGACUGGAGUACC-3'
NM_017059.1	Rn.10668	Bax	Bcl2-관련된 X 단백질	5'-UUGGAGAUGAACUGGACAAUU-3'
NM_017059.1	Rn.10668	Bax	Bcl2-관련된 X 단백질	5'-CUG GAC AAU AAU AUG GAG CUU-3'
NM_023979.1	Rn.64522	Apaf1	아폽토시스 프로테아제 활성화 인자 1	5'-AGA ACU UUG UGC UUU AAU GUU-3'
NM_023979.1	Rn.64522	Apaf1	아폽토시스 프로테아제 활성화 인자 1	5'-UAU AGG CAU AUA CUG GAU GUU-3'
NM_021835.2	Rn.93714	Jun	V-jun 육종 바이러스 17 암유전자 상동물 (조류)	5'-AGU GAA AAC CUU GAA AGC GUU-3'
NM_021835.2	Rn.93714	Jun	V-jun 육종 바이러스 17 암유전자 상동물 (조류)	5'-AGU CAU GAA CCA CGU UAA CUU-3'
NM_012655.1	Rn.44609	Sp1	Sp1 전사 인자	AATGAGAACAGCAACAACTCC
XM_230974.2	Rn.102138	Sp3	Sp3 전사 인자	AAGTTCTCAGACAATGACTGC
NM_133551.1	Rn.10162	Pla2g4a	포스포리파아제 A2, 그룹 IVA (세포질, 칼슘-의존성)	5'-TCGAGACAGTAGTGGTTCTACGTGCCgagtactg GGCACGTAGAACCACTACTGTTTTTT-3'
NM_001003959.1	Rn.117353	Dnmt3b	DNA 메틸트랜스퍼라아제 3B	5'-AGAUGACAGGUGCCCAGAGUU-3'
NM_019335.1	Rn.10022	Prkr	단백질 키나아제, 인터페론-유도성 이중 가닥 RNA 의존성	5-GGUAGAUCAAAGCAGGAGGTT-3'
NM_053622.1	Rn.10474	Pom121	핵의 포어 멤브레인 당단백질 121 kD	5'-AACGGAGUCCCUGCUGCAUUUdTdT-3'

[3127]

NM_053622.1	Rn.10474	Pom121	핵의 포어 멤브레인 당단백질 121 kD	5'-AACCAUGUCACCAGUCCAGUUdTdT-3'	
NM_053622.1	Rn.10474	Pom121	핵의 포어 멤브레인 당단백질 121 kD	5'-AAGCCUGUGUUUGGCUUUGGAdTdT-3'	
NM_131907.2	Rn.5805	Atp2c1	ATPase, Ca++-격리	5'- AACCATTATGGAAGAAGTACATT-3'	
NM_031337.1	Rn.22706	Siat9	시알릴트랜스퍼라아제 9	5'-GGGUUAUUCUGAACAUGUUtt-3'	
NM_031010.2	Rn.11318	Alox15	아라키도네이트 12-리폭시게나아제	5'-GCAACTGGATTTCTGTGAAGG-3'	
NM_031010.2	Rn.11318	Alox15	아라키도네이트 12-리폭시게나아제	5'-GAAGCGGATTTCTTCCTTCTG-3'	
NM_031556.1	Rn.22518	Cav	카베올린	5'-AAGGAGATCGACCTGGTCAAC-3'	
NM_031556.1	Rn.22518	Cav	카베올린	5'-AAGGGACACACAGTTTTGACG-3'	
XM_232106.2	Rn.117974	Dok-1	독킹 단백질 1 (예측됨)	5'-GAACTACACAAATTCAGCCAGGCGTA	
				TCATCCGGTGTTTCGTCCTTTCCACAAG-3'	
NM_133307.1	Rn.98279	Prkcd	단백질 키나아제 C, 델타	5'- AAAAGGCAAATTCACAAACAGCCTGTCTC -3'	
NM_133307.1	Rn.98279	Prkcd	단백질 키나아제 C, 델타	5'- AAGTTCTCCGAAGTGTGAGAACCTGTCTC -3'	
NM_012637.1	Rn.11317	Ptpn1	단백질 타이로신 포스파타아제, 비-수용체 유형 1	5'-AAGCTGACACTGATCTCTGAA-3'	
NM_017212	Rn.2455	Mapt	미소세관-관련된 단백질 타우(tau)	5'-CCAGGAGTTTGACACAATG-3'	
NM_013156	Rn.1294	CTSL	카텝신 L	5'-GGACAGAUGUUCCUUAAGATT-3'	
NM_012576.1	Rn.90070	Nr3c1	핵의 수용체 서브패밀리 3, 그룹 C, 구성원 1	5'-GGCCAAGGAGGGGGAGCGTA-3'	
NM_013131.1	Rn.9678	Nr3c2	핵의 수용체 서브패밀리 3, 그룹 C, 구성원 2	5'-GGCGCTGGAGTCAAGTGTCTC-3'	
NM_031659	Rn.10039	Tgm1	트랜스글루타미나아제 1	5'-AUGCAGCUGGAGAUGGCACdTdT-3'	
NM_019275	Rn.9774	Madh4	MAD 상동물 4	5'-AAUACACCGACAAGCAAUGACdTdT-3'	
NM_031132	Rn.9954	Tgfbr2	형질전환 성장 인자, 베타 수용체 II	5'-AAAGUCGGUUAACAGCGAUCUdTdT-3'	

[3128]

NM_144741	Rn.16746	Retn	레시스틴(Resistin)		5'-CCTTTCATTTCTCCTCCTT-3'
NM_144741	Rn.16746	Retn	레시스틴		5'-AGCTGCTCCTGTGGCTCTG-3'
NM_144741	Rn.16746	Retn	레시스텐		5'-GCCTCCTGCCCAGAAGGCA-3'
NM_012614	Rn.9714	Npy	뉴로펩티드(Neuropeptide) Y		5'-UGAGAGAAAGCACAGAAA-3'
NM_021597	Rn.35512	Eif2c2	GERp95		5'-UGGACAUCCCCAAAAUUGA-3'
NM_012547	Rn.87299	Drd2	도파민 수용체 2		5'-CCCCAUCAUCUACACCACA-3'

[3129]

[3130] **부록 (B)**

[3131] US 6,207,646 B1

[3132] 표 1

마우스 B 세포의 올리고뉴클레오티드 자극

ODN 생산	서열(5'에서 3'까지)*	자극지수* ^{3}H 유리딘	자극지수* IgM
1 (SEQ ID NO:13)	GCTAGACGTTAGCGT	6.1 ± 0.8	17.9 ± 3.6
1a (SEQ. ID NO:4)	.....T.....	1.2 ± 0.2	1.7 ± 0.5
1b (SEQ ID NO:14)	.....Z.....	1.2 ± 0.1	1.8 ± 0.0
1c (SEQ ID NO:15)	.....Z..	10.3 ± 4.4	9.5 ± 1.8
1d (SEQ ID NO:16)	..AT.....GAGC.	13.0 ± 2.3	18.3 ± 7.5
2 (SEQ ID NO:17)	ATGGAAGGTCCAGGGTTCTC	2.9 ± 0.2	13.6 ± 2.0
2a (SEQ ID NO:18)	..C..CTC..G.....	7.7 ± 0.8	24.2 ± 3.2
2b (SEQ ID NO:19)	..Z..CTC.ZG..Z.....	1.6 ± 0.5	2.8 ± 2.2
2c (SEQ ID NO:20)	..Z..CTC..G.....	3.1 ± 0.6	7.3 ± 1.4
2d (SEQ ID NO:21)	..C..CTC..G.....Z..	7.4 ± 1.4	27.7 ± 5.4
2e (SEQ ID NO:22)	.....A.....	5.6 ± 2.0	ND
3D (SEQ ID NO:23)	GAGAACGCTGGACCTTCCAT	4.8 ± 0.5	19.9 ± 3.6
3Da (SEQ ID NO:24)	.....C.....	8.6 ± 1.5	33.9 ± 6.8
3Db (SEQ ID NO:25)	.....C.....G..	10.1 ± 2.6	25.4 ± 0.8
3Dc (SEQ ID NO:26)	...C.A.....	1.0 ± 0.1	1.2 ± 0.5
3Dd (SEQ ID NO:27)	.....Z.....	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.4
3De (SEQ ID NO:28)	.....Z.....	4.4 ± 1.2	18.8 ± 4.4
3Df (SEQ ID NO:29)	.....A.....	1.6 ± 0.1	7.7 ± 0.4
3Dg (SEQ ID NO:30)	.....CC.G.ACTG..	6.1 ± 1.5	18.6 ± 1.5
3M (SEQ ID NO:31)	TCCATGTCGGTCCTGATGCT	4.1 ± 0.2	23.2 ± 4.9
3Ma (SEQ ID NO:32)	.....CT.....	0.8 ± 0.1	1.8 ± 0.5
3Mb (SEQ ID NO:33)	.....Z.....	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.6
3Mc (SEQ ID NO:34)	.....Z.....	5.4 ± 1.5	8.5 ± 2.6
3Md (SEQ ID NO:35)	.....A..T.....	17.2 ± 9.4	ND
3Me (SEQ ID NO:36)	.....C..A.	3.6 ± 0.2	14.2 ± 5.2
4	TCAACGTT	6.1 ± 1.4	19.2 ± 5.2
4a	....GC..	1.1 ± 0.2	1.5 ± 1.1
4b	...CCGC.	4.5 ± 0.2	9.6 ± 3.4
4c	...TCGA.	2.7 ± 1.0	ND
4d	..TT..AA	1.3 ± 0.2	ND
4e	-.....	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.5
4f	C.....	3.9 ± 1.4	ND
4g	--....CT	1.4 ± 0.3	ND
4h	C	1.2 ± 0.2	ND
LPS		7.8 ± 2.5	4.0 ± 1.0

*ODN 을 첨가하지 않고 배양한 샘과 비교했다.
ND = 실시하지 않음.
CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시했다.
점은 동일함을 나타내고; 점선은 결실을 나타낸다.
Z 는 5 메틸 싸이토신을 나타낸다.

[3133]

[3134] 표 2

쥐과동물 IL-6 생산 및 B 세포 활성화에 최적인 CpG 모티프의 식별

ODN (ng/ml)[c]	서열 (5'-3')	IL-6 (pg/ml)[a] CH12.LX	비장의 B 세포	SI[b]	IgM
512	(SEQ ID No:37) TCCATGTCGGTCCTGATGCT	1300 ± 106	627 ± 45	5.8 ± 0.3	7315 ± 1324
1637	(SEQ ID No:38) .....C.....	136 ± 27	46 ± 6	1.7 ± 0.2	770 ± 72
1615	(SEQ ID No:39) .....G.....	1201 ± 155	350 ± 202	3.7 ± 0.3	3212 ± 617
1614	(SEQ ID No:40) .....A.....	1533 ± 321	1812 ± 103	10.8 ± 0.6	7558 ± 414
1636	(SEQ ID No:41) .....A.....	1181 ± 76	947 ± 132	5.4 ± 0.4	3983 ± 485
1634	(SEQ ID No:42) .....C.....	1049 ± 223	1671 ± 175	9.2 ± 0.9	6256 ± 261
1619	(SEQ ID No:43) .....T.....	1555 ± 304	2908 ± 129	12.5 ± 1.0	8243 ± 698
1618	(SEQ ID No:44) .....A..T.....	2109 ± 291	2596 ± 166	12.9 ± 0.7	10425 ± 674
1639	(SEQ ID No:45) .....AA..T.....	1827 ± 63	2012 ± 132	11.5 ± 0.4	9489 ± 103
1707	(SEQ ID No:46) .....A..TC.....	ND	1147 ± 175	4.0 ± 0.2	3534 ± 217
1708	(SEQ ID No:47) .....CA..TG.....	ND	59 ± 3	1.5 ± 0.1	466 ± 109

점은 동일함을 나타내고; CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시했다; ND = 실시하지 않음
[a]실험은 유사한 결과가 나오게 3 회 이상 실시했다. ch12.lx 및 비장 b 세포 양측 모두의 자극되지 않은 대조군 배양의 IL-6 수준은 10 pg/ml 이하이다.
자극되지 않은 배양의 IgM 수준은 547±82ng/ml 였다. CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시했고, 점은 동일함을 나타낸다.
[b] ^{3}H] 유리딘 흡수는 자극되지 않은 대조군 (2322.67±213.68cpm) 으로부터의 배수 증가 (SI: 자극 지수) 로 나타낸다.
세포는 20 μM 의 다양한 CpG O-ODN 으로 자극했다. 데이터는 3회의 평균±SD 로 나타낸다.
[c]ELISA 로 측정

[3135]

[3136] 표 3

박테리아 DNA 또는 올리고뉴클레오티드에서 CpG 모티프에 의한 쥐과동물 IL-6 분비의 유도

처리		IL-6 (pg/ml)
송아지 흉선 DNA		≤10
송아지 흉선 DNA + DNase		≤10
E. coli DNA		1169.5 ± 94.1
E. coli DNA + DNase		≤10
CpG 메틸화된	*E. coli* DNA	≤10
LPS		280.1 ± 17.1
배지 (DNA 없음)		≤10
ODN 5a SEQ. ID. No:1	ATGGACTCTCCAGCGTTCTC	1096.4 ± 372.0
5b SEQ. ID. No:2	.....AGG....A.....	1124.5 ± 126.2
5c SEQ. ID. No:3	..C.....G.....	1783.0 ± 189.5
5d SEQ. ID. No:4	.... AGG..C..T.....	≤10
5e SEQ. ID. No:5	..C.....G..Z.....	851.1 ± 114.4
5f SEQ. ID. No:6	..Z.....ZG..Z.....	≤10
5g SEQ. ID. No:7	..C.....G.....Z..	1862.3 ± 87.26

[3137]

[3138] 표 5

CpG 올리고에 의한 인간 PBMC 싸이토카인 분비의 유도

ODN	서열 (5'-3')	IL-6[1]	TNF-α[1]	IFN-γ[1]	GM-CSF	IL-12
512 SEQ ID NO:37	TCCATGTCGGTCCTGATGCT	500	140	15.6	70	250
1637 SEQ ID NO:38	......C.....	550	16	7.8	15.6	35
1615 SEQ ID NO:39	......G.....	600	145	7.8	45	250
1614	......A.....	550	31	0	50	250

표 5 - 계속

CpG 올리고에 의한 인간 PBMC 싸이토카인 분비의 유도

ODN	서열 (5'-3')	IL-6[1]	TNF-α[1]	IFN-γ[1]	GM-CSF	IL-12
SEQ ID NO:40						
1636 SEQ ID NO:41	.....A.....	325	250	35	40	0
1634 SEQ ID NO:42	.....C.....	300	400	40	85	200
1619 SEQ ID NO:43	.....T.....	275	450	200	80	>500
1618 SEQ ID NO:44	......A..T.....	300	60	15.6	15.6	62
1639 SEQ ID NO:45	.....AA..T.....	625	220	15.6	40	60
1707 SEQ ID NO:46	......A..TC.....	300	70	17	0	0
1708 SEQ ID NO:47	.....CA..TG.....	270	10	17	0	0

[3139]

[3140] 표 9

비-CpG DNA 가 아닌 CpG 모티프를 포함하는 DNA 에 의한 NK 활성의 유도

	첨가된 DNA 또는 싸이토카인		LU/10^6 마우스 세포	인간 세포
Expt. 1	None		0.00	0.00
	IL-2		16.68	15.82
	E.Coli. DNA		7.23	5.05
	송아지 흉선 DNA		0.00	0.00
Expt. 2	None		0.00	3.28
	1585 ggGGGGTCAACGTTGAGGGGGGgggg	(SEQ ID No.12)	7.38	17.98
	1629 ----------gtc----------	(SEQ ID No.50)	0.00	4.4
Expt. 3	None		0.00	
	1613 GCTAGACGTTAGTGT	(SEQ ID No.51)	5.22	
	1769 -------Z-----	(SEQ ID No.52)	0.02	ND
	1619 TCCATGTCGTTCCTGATGCT	(SEQ ID No.15)	3.35	
	1765 -------Z---------	(SEQ ID No.53)	0.11	

[3141]

[3142] 표 10

상이한 CpG 모티프가 최적 쥐과동물 B 세포 및 NK 활성화를 자극한다

ODN	서열		B 세포 활성화 [1]	NK 활성화 [2]
1668	TCCATGACGTTCCTGATGCT	(SEQ.ID.NO:54)	42,849	2.52
1758	TCTCCCAGCGTGCGCCAT	(SEQ.ID.NO.55)	1,747	6.66
없음			367	0.00

CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시하고; 올리고뉴클레오티드는 포스포로티오에이트 개질 골격으로 합성하여 그의 뉴클레아제 저항성을 개선했다.

[1]실시예 1 에 기재된 바와 같이 200 nM 농도의 올리고데옥시뉴클레오티드와 48 시간 배양 후 ^{3}H 티미딘 혼입에 의해 측정됨.

[2]용균 단위로 측정

[3143]

[3144] US 6,214,806

[3145] **표 1**

US 6,214,806 B1

ODN 번호	세포/ml × 10^4	PMN/ml × 10^4	% PMN
	expt 1, C3H/BFeJ 마우스		
1908	61.4 ± 15.9	59.2 ± 15.7	95.8 ± 0.95
1760	27.8 ± 3.5*	25.8 ± 3.0*	93.3 ± 2.3
1631	47.6 ± 11.1	46.1 ± 10.7	96.8 ± 1.11
1835	43.8 ± 7.1	44.4 ± 7.1	96.8 ± 0.75
1759	71.0 ± 19.8	67.7 ± 20.4	96.8 ± 2.6
1826	39.8 ± 7.8	38.3 ± 7.9	93.5 ± 1.4
없음 (식염수)	71.0 ± 7.4	69.3 ± 6.9	97.8 ± 1.3
	expt 2, C57 Bl/6 마우스		
1908	18.0 ± 2.6	16.6 ± 2.7	91.2 ± 3.7
1760	10.2 ± 2.3*	8.6 ± 2.1*	82.0 ± 3.0
1585	11.0 ± 2.2*	9.5 ± 2.2*	84.6 ± 2.9
2010	14.1 ± 2.1	11.8 ± 1.9	83.4 ± 2.1
없음 (식염수)	17.9 ± 3.4	16.9 ± 2.1	
	expt 3		
1908	19.0 ± 2.5	16.9 ± 2.1	89.4 ± 1.4
1760	9.1 ± 0.8*	7.7 ± 0.7*	84.6 ± 0.5
1972	15.3 ± 1.6	13.5 ± 1.4	84.2 ± 1.2
2001	13.0 ± 1.6*	11.8 ± 1.6	90.4 ± 2.2

*P>0.05, Mann-Whitney U 테스트

[3146]

[3147] **표 2**

CpG 올리고뉴클레오티드 (ODN) 에 의한 NK 활성의 도입

	% YAC-1 특이적 용균 " 효과기:표적		%2C11 특이적 용균 효과기:표적	
ODN	50:1	100:1	50:1	100:1
없음	-1.1	-1.4	15.3	16.6
1	16.1	24.5	38.7	47.2
3Dd	17.1	27.0	37.0	40.6
비-CpG ODN	-1.6	-1.7	14.8	15.4

[3148]

[3149] **표 3**

비-CpG DNA 에 의한 것이 아닌 CpG 모티프를 포함하는 DNA 에 의한 NK 활성의 유도

	첨가된 DNA 또는 싸이토카인		LU/10^6	
	인간 세포			마우스 세포
Expt. 1	없음		0.00	0.00
	IL-2		16.68	15.82
	E. Coli DNA		7.23	5.05
	송아지 흉선 DNA		0.00	0.00
Expt. 2	없음		0.00	3.28
	1585 ggGGTCAACGTTGACgggg	(SEQ ID NO:21)	7.38	17.90
	1629 --------gtc--------	(SEQ ID NO:22)	0.00	4.4
Expt. 3	없음		0.00	
	1613 GCTAGACGTTAGTGT	(SEQ ID NO:23)	5.22	
	1769 --------X------	(SEQ ID NO:24)	0.02	ND
	1619 TCCATGTCGTTCCTGATGCT	(SEQ ID NO:5)	3.35	
	1765 --------X----------	(SEQ ID NO:25)	0.11	

ODN 서열에서의 CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시하고; X 는 메틸싸이토신을 나타낸다.

하첨자는 인접 염기들에 따라서는 적정 실험에서 비-개질 ODN 보다 20 배 더 강력한 뉴클레아제 내성 포스포로티오에이트 개질 인터뉴클레오티드 연결을 나타낸다.

폴리 G 말단 (g) 이 일부 ODN 에서 이용되었는데, 이는 그것이 ODN 흡수 수준을 현저히 증가시키기 때문이다. 점선은 , 일부 염기들이 표시된 변경을 예외로 하고 바로 앞선 서열의 것과 동일함을 표시한다.

[3150]

[3151] **표 4**

NK 용균 활성의 ODN 유도 (LU)

ODN	서열 (5'-3')		LU
없음			0.01
1754	ACCATGGACGATCTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO:26)	0.02
1758	TCTCCCAGCGTGCGCCAT	(SEQ ID NO:27)	0.05
1761	TACCGCGTGCGACCCTCT	(SEQ ID NO:28)	0.05
1776	ACCATGGACGAACTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO:29)	0.03
1777	ACCATGGACGAGCTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO:30)	0.05
1778	ACCATGGACGACCTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO:31)	0.01
1779	ACCATGGACGTACTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO:32)	0.02
1780	ACCATGGACGGTCTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO:33)	0.29
1781	ACCATGGACGTTCTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO:34)	0.38
1823	GCATGACGTTGAGCT	(SEQ ID NO:35)	0.08
1824	CACGTTGAGGGGCAT	(SEQ ID NO:36)	0.01
1825	CTGCTGAGACTGGAG	(SEQ ID NO:37)	0.01
1828	TCAGCGTGCGCC	(SEQ ID NO:38)	0.01
1829	ATGACGTTCCTGACGTT	(SEQ ID NO:39)	0.42
1830[2]	RANDOM SEQUENCE		0.25
1834	TCTCCCAGCGGGCGCAT	(SEQ ID NO:40)	0.00
1836	TCTCCCAGCGCGCGCCAT	(SEQ ID NO:41)	0.46
1840	TCCATGTCGTTCCTGTCGTT	(SEQ ID NO:42)	2.70
1841	TCCATAGCGTTCCTAGCGTT	(SEQ ID NO:43)	1.45
1842	TCGTCGCTGTCTCCGCTTCTT	(SEQ ID NO:44)	0.06
1851	TCCTGACGTTCCTGACGTT	(SEQ ID NO:45)	2.32

[1] 용균 단위 (LU) 는 기재된 바와 같이 측정했다 (8).

간략하게, PBMC 를 정상 공여자로부터 수집하고, Ficoll 상에서 회전시키고, 표시된 ODN (6 ug/ml) 로 배양에 첨가) 의 존재 또는 부재 하에 배양했다. 이어서, ^{51}Cr-표지된 K562 세포를 용균하는 그의 능력을 측정했다. 제시된 결과는 여러 상이한 정상 인간 공여자에서 수득되는 것의 전형이다.

[2] 이 올리고 혼합물은 각 위치에서 모든 4 염기들의 무작위 선별을 포함하고 있다.

[3152]

[3153] **표 5**

양호한 모티프가 있는 포스포로티오에이트 CpG ODN 에 의한 NK LU 의 유도

ODN[1]	서열 (5'-3')		expt. 1	expt. 2	expt. 3
없음			0.00	1.26	0.46
1840	TCCATGTCGTTCCTGTCGTT	(SEQ ID NO:42)	2.33	ND	ND
1960	TCCTGTCGTTCCTGTCGTT	(SEQ ID NO:46)	ND	0.48	8.99
1961	TCCATGTCGTTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:47)	4.03	1.23	5.08
1962	TCCTGTCGTTCCTTGTCGTT	(SEQ ID NO:13)	ND	1.60	5.74
1963	TCCTTGTCGTTCCTGTCGTT	(SEQ ID NO:48)	3.42	ND	ND
1965	TCCTGTCGTTTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:14)	0.46	0.42	3.48
1966	TCGTCGCTGTCTCCGCTTCTT	(SEQ ID NO:44)	2.62	ND	ND
1967	TCGTCGCTGTCTGCCCTTCTT	(SEQ ID NO:15)	5.82	1.64	8.32
1968	TCGTCGCTGTTGTCGTTTCTT	(SEQ ID NO:16)	3.77	5.26	6.12
1979[2]	TCCATGTZGTTCCTGTZGTT	(SEQ ID NO:42)	1.32	ND	ND
1982	TCCAGGACTTCTCTCAGGTT	(SEQ ID NO:50)	0.05	ND	0.98
1990	TCCATGCGTGCGTGCGTTTT	(SEQ ID NO:51)	2.10	ND	ND
1991	TCCATGCGTTGCGTTGCGTT	(SEQ ID NO:52)	0.89	ND	ND
2002	TCCACGACGTTTTCGACGTT	(SEQ ID NO:53)	4.02	1.31	9.79
2005	TCGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:7)	ND	4.22	12.75
2006	TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:6)	ND	6.17	12.82
2007	TCGTCGTTGTCGTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:8)	ND	2.68	9.66
2008	GCGTGCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:9)	ND	1.37	8.15
2010	GCGGCGGGCGGCGCGCCC	(SEQ ID NO:54)	ND	0.01	0.05
2012	TGTCGTTTGTCGTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:10)	ND	2.02	11.61
2013	TGTCGTTGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:55)	ND	0.56	5.22
2014	TGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:11)	ND	5.74	10.89
2015	TCGTCGTCGTCGTT	(SEQ ID NO:12)	ND	4.53	10.13
2016	TGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:56)	ND	6.54	8.06

[1] PBMC 는 본질적으로 본원에 기재된 바와 같음. 결과는 6 회의 개별 실험의 대표값이며; 각 실험은 상이한 공여자를 대표한다.

[2] 이는 메틸화된 버전의 ODN 이며; Z= 5-메틸 싸이토신 LU 는 용균 단위이고; ND = ½ 실시하지 않음; CpG 디뉴클레오티드는 명료함을 위해 밑줄로 표시했다.

[3154]

[3155] 표 6

포스포로티오에이트 CpG ODN 에 의한 인간 B 세포 증식의 유도

			자극 지수[1]					
DN	서열 (5'-3')		expt. 1	expt. 2	expt. 3	expt. 4	expt. 5	expt. 6
1840	TCCATGTCGTTCCTGTCGTT	(SEQ ID NO:42)	4	ND	ND	ND	ND	34
1841	TCCATAGCGTTCCTAGCGTT	(SEQ ID NO:43)	3	ND	ND	ND	ND	ND
1960	TCCTGTCGTTCCTGTCGTT	(SEQ ID NO:46)	ND	2.6	2.0	3.6	ND	ND
1961	TCCATGTCGTTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:47)	2	3.9	1.9	3.7	ND	37
1962	TCCTGTCGTTCCTTGTCGTT	(SEQ ID NO:13)	ND	3.8	1.9	3.9	5.4	35
1963	TCCTTGTCGTTCCTGTCGTT	(SEQ ID NO:48)	3	ND	ND	ND	ND	ND
1965	TCCTGTCGTTTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:14)	4	3.7	2.4	4.7	6.0	43
1967	TCGTCGCTGTCTGCCCTTCTT	(SEQ ID NO:15)	ND	4.4	2.0	4.5	5.0	36
1968	TCGTCGCTGTTGTCGTTTCTT	(SEQ ID NO:16)	ND	4.0	2.0	4.9	8.7	38
1982	TCCAGGACTTCTCTCAGGTT	(SEQ ID NO:50)	3	1.8	1.3	3.1	3.2	12
2002	TCCACGACGTTTTCGACGTT	(SEQ ID NO:53)	ND	2.7	1.4	4.4	ND	14
2005	TCGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:7)	5	3.2	1.2	3.6	7.9	37
2006	TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:6)	4	4.5	2.2	5.8	8.3	40
2007	TCGTCGTTGTCGTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:8)	3	4.0	4.2	4.1	ND	22
2008	GCGTGCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:9)	ND	3.0	2.4	1.6	ND	12
2010	CGCGCGGGCGGCGCGCCC	(SEQ ID NO:54)	ND	1.6	1.9	3.2	ND	ND
2012	TGTCGTTTGTCGTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:10)	2	2.8	0	3.2	ND	33
2013	TGTCGTTGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:55)	3	2.3	3.1	2.8	ND	7
2014	TGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:11)	3	2.5	4.0	3.2	6.7	14
2015	TCGTCGTCGTCGTT	(SEQ ID NO:12)	5	1.8	2.6	4.5	9.4	1
2016	TGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:56)	ND	1.1	1.7	2.7	7.3	1

[1] 세포 = 정상 공여자 유래의 외과적 수합 또는 PBMC 수집 후 Ficoll 상에서 원심분리해 -70°C 에서 저장한 인간 비장 세포. 세포를 표시된 ODN (6 ug/ml 로 배양에 첨가함) 의 존재 또는 부재 하에 96-웰 U-바닥 미세역가 플레이트에서 배양했다. N = 12 회의 실험. 세포를 4 내지 7 일 동안 배양하고, 1 uCi 의 3H 티미딘으로 18 시간 동안 펄스 후 수한하고 신틸레이션 계수했다. 자극 지수 = ODN 부재 하의 웰에서의 cpm 대 표시된 ODN 을 이용한 배양 기간 동안 자극한 웰에서의 cpm 의 비율 (배양 설정 후에는 ODN 의 추가 첨가가 없었음). ND = 실시하지 않음.

[3156]

[3157] 표 7

포스포로티오에이트 CpG ODN 에 의한 인간 IL-12 분비의 유도

			IL-12 (pg/ml)	
ODN[1]	서열 (5'-3')		expt. 1	expt. 2
없음			0	0
1962	TCCTGTCGTTCCTTGTCGTT	(SEQ ID NO:13)	19	0
1965	TCCTGTCGTTTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:14)	36	0
1967	TCGTCGCTGTCTGCCCTTCTT	(SEQ ID NO:15)	41	0
1968	TCGTCGCTGTTGTCGTTTCTT	(SEQ ID NO:16)	24	0
2005	TCGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:7)	25	0
2006	TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO:6)	29	15
2014	TGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:11)	28	0
2015	TCGTCGTCGTCGTT	(SEQ ID NO:12)	14	0
2016	TGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO:56)	3	0

[1] PBMC 를 정상 공여자로부터 수집하고, Ficoll 상에서 돌리고, 이어서 배양에 6 ug/ml 로 첨가한 표시된 ODN 의 존재 또는 부재 하에 96 웰 미세역가 플레이트에서 10^6 세포/웰로 배양했다. 상청액을 24 시간 째에 수집하고, 방법에 기재된 바와 같이 ELISA 에 의해 IL-12 수준에 대해 테스트했다. 상이한 공여자를 대표하는 각 실험에서 표준 곡선을 적용했다.

[3158]

[3159] 표 8

상이한 CpG 모티프가 최적 쥐과동물 B 세포 및 NK 활성화를 자극한다.

ODN	서열		B 세포 활성화[3]	NK 활성화[2]
1668	TCCATGACGTTCCTGATGCT	(SEQ ID NO:36)	42,849	2.52
1758	TCTCCCAGCGTGCGCCAT	(SEQ ID NO:27)	1,747	6.66
없음			367	0.00

CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시했으며; 올리고뉴클레오티드를 포스포로티오에이트 개질 골격을 이용해 합성하여 그들의 뉴클레아제 내성을 개선했다. 실시예 1 에 기재된 바와 같이 200 nM 농도로 올리고데옥시뉴클레오타이드를 이용해 48 시간 배양 후 ^{3}H 티미딘 흔입에 의해 측정함.

[2] 용균 단위로 측정함.

[3160]

[3161] US6,218,371

[3162] 표 1

서열	
GCTAGACGTTAGCGT	(SEQ ID NO: 1)
GCTAGATGTTAGCGT	(SEQ ID NO: 2)
GCTAGAZGTTAGCGT	(SEQ ID NO: 3)
GCTAGACGTTAGZGT	(SEQ ID NO: 4)
GCATGACGTTGAGCT	(SEQ ID NO: 5)
ATGGAAGGTCCAGCGTTCTC	(SEQ ID NO: 6)
ATCGACTCTCGAGCGTTCTC	(SEQ ID NO: 7)
ATZGACTCTZGAGZGTTCTC	(SEQ ID NO: 8)
ATZGACTCTCGAGCGTTCTC	(SEQ ID NO: 9)
ATCGACTCTCGAGCGTTZTC	(SEQ ID NO: 10)
ATCGACTCTCGAACGTTCTC	(SEQ ID NO: 11)
GAGAACGCTGGACCTTCCAT	(SEQ ID NO: 12)
GAGAACGCTCGACCTTCCAT	(SEQ ID NO: 13)
GAGAACGCTCGACCTTCGAT	(SEQ ID NO: 14)
GAGCAAGCTGGACCTTCCAT	(SEQ ID NO: 15)
GAGCAZGCTGGACCTTCCAT	(SEQ ID NO: 16)
GAGAACGCTGGACZTTCCAT	(SEQ ID NO: 17)
GAGAACGATGGACCTTCCAT	(SEQ ID NO: 18)

[3163]

표 1 - 계속

서열	
GAGAACGCTCCAGCACTGAT	(SEQ ID NO: 19)
CCATGTCCGTCCTGATGCT	(SEQ ID NO: 20)
TCCATGCTGGTCCTGATGCT	(SEQ ID NO: 21)
TCCATGT2GGTCCTGATGCT	(SEQ ID NO: 22)
TCCATGTCGGT2CTGATGCT	(SEQ ID NO: 23)
TCCATGACGTTCCTGATGCT	(SEQ ID NO: 24)
TCCATGTCCGTCCTGACGCA	(SEQ ID NO: 25)
TCAACGTT	(SEQ ID NO: 26)
TCAAGCTT	(SEQ ID NO: 27)
TCAGCGCT	(SEQ ID NO: 28)
TCTTCGAT	(SEQ ID NO: 29)
TCTTCGAA	(SEQ ID NO: 30)
CAACGTT	(SEQ ID NO: 31)
CCAACGTT	(SEQ ID NO: 32)
CAACGTTCT	(SEQ ID NO: 33)
TCAACGTC	(SEQ ID NO: 34)
ATGGACTCTCCAGCGTTCTC	(SEQ ID NO: 35)
ATAGGAGGTCCAACGTTCTC	(SEQ ID NO: 36)
ATCGACTCTCGAGCGTTCTC	(SEQ ID NO: 37)
ATGGAGGCTCCATCGTTCTC	(SEQ ID NO: 38)
ATZGGACTCTZGAGZGTTCTC	(SEQ ID NO: 39)
ATCGACTCTCGAGZGTTCTC	(SEQ ID NO: 40)
GCATGACGTTGAGCT3'	(SEQ ID NO: 41)
TCCATGTCGGTCCTGATGCT	SEQ ID NO: 42
TCCATGCCGGTCCTGATGCT	SEQ ID NO: 43
TCCATGCGCGGTCCTGATGCT	SEQ ID NO: 44
TCCATGACGGTCCTGATGCT	SEQ ID NO: 45
TCCATGTCGATCCTGATGCT	SEQ ID NO: 46
TCCATGTCGCTCCTGATGCT	SEQ ID NO: 47
TCCATGTCGTTCCTGATGCT	SEQ ID NO: 48
TCCATAACGTTCCTGATGCT	SEQ ID NO: 49
TCCATGACGTCCCTGATGCT	SEQ ID NO: 50
TCCATCACGTGCCTGATGCT	SEQ ID NO: 51
GGGGTCAACGTTGACGGGG	(SEQ ID NO: 52)
GGGGTCAGTCGTGACGGGG	(SEQ ID NO: 53)
GCTAGACGTTAGTGT	(SEQ ID NO: 54)
GCTAGAZGTTAGTGT	(SEQ ID NO: 55)
TCCATGTCGTTCCTGATGCT	(SEQ ID NO: 56)

[3164]

표 1 - 계속

서열	
TCCATGTZGTTCCTGATGCT	(SEQ ID NO: 57)
ACCATGGACGATCTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO: 58)
TCTCCCAGCGTGCGCCAT	(SEQ ID NO: 59)
TACCGCGTGCGACCCTCT	(SEQ ID NO: 60)
ACCATGGACGAACTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO: 61)
ACCATGGACGAGCTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO: 62)
ACCATGGACGACCTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO: 63)
ACCATGGACGTACTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO: 64)
ACCATGGACGGTCTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO: 65)
ACCATGGACGTTCTGTTTCCCCTC	(SEQ ID NO: 66)
CACGTTGAGGGCAT	(SEQ ID NO: 67)
CTGCTGAGACTGGAG	(SEQ ID NO: 68)
TCAGCGTGCGCC	(SEQ ID NO: 69)
ATGACGTTCCTGACGTT	(SEQ ID NO: 70)
TCTCCCAGCGGGCGCAT	(SEQ ID NO: 71)
TCTCCCAGCGCGCGCCAT	(SEQ ID NO: 72)
TCCATGTCGTTCCTGTCGTT	(SEQ ID NO: 73)
TCCATAGCGTTCCTAGCGTT	(SEQ ID NO: 74)
TCGTCGCTGTCTCCGCTTCTT	(SEQ ID NO: 75)
TCCTGACGTTCCTGACGTT	(SEQ ID NO: 76)
TCCTGTCGTTCCTGTCGTT	(SEQ ID NO: 77)
TCCATGTCGTTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 78)
TCCTGTCGTTCCTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 79)
TCCTTGTCGTTCCTGTCGTT	(SEQ ID NO: 80)
TCCTGTCGTTTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 81)
TCGTCGCTGTCTGCCCTTCTT	(SEQ ID NO: 82)
TCGTCGCTGTTGTCGTTTCTT	(SEQ ID NO: 83)
TCCATGTZGTTCCTGTZGTT	(SEQ ID NO: 84)
TCCAGGACTTCTCTCAGGTT	(SEQ ID NO: 85)
TCCATGCGTGCGTGCGTTTT	(SEQ ID NO: 86)

[3165]

표 1 - 계속

서열	
TCCATGCGTTGCGTTGCGTT	(SEQ ID NO: 87)
TCCACGACGTTTTCGACGTT	(SEQ ID NO: 88)
TCGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 89)
TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 90)
TCGTCGTTGTCGTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 91)
GCGTGCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 92)
GCGGCGGGGCGGCGCGCCC	(SEQ ID NO: 93)
TGTCGTTTGTCGTTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 94)
TGTCGTTGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 95)
TGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 96)
TCGTCGTCGTCGTT	(SEQ ID NO: 97)
TGTCGTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 98)
TCCATAGCGTTCCTAGCGTT	(SEQ ID NO: 99)
TCCATGACGTTCCTGACGTT	(SEQ ID NO: 100)
GTCG(T/C)T	(SEQ ID NO: 101)
TGTCG(T/C)T	(SEQ ID NO: 102)
TCCATGAGCTTCCTGAGTCT	(SEQ ID NO: 103)
TCTCCCAGCGTGCGCCAT	(SEQ ID NO: 104)
TCCATGACGTTCCTGACGTT	(SEQ ID NO: 105)

[3166]

[3167] 표 2

포스포로티오에이트 CpG 올리고뉴클레오티드에 의한 인간 IL-12 분비의 유도

			IL-12 (pg/ml)	
ODN[1]	서열 (5'-3')		expt. 1	expt. 2
없음			0	0
1962	TCCTGTCGTTCCTTGTCGTT	(SEQ. ID NO:79)	19	0
1965	TCCTGTCGTTTTTTGTCGTT	(SEQ. ID NO:81)	36	0
1967	TCGTCGCTGTCTGCCCTTCTT	(SEQ. ID NO:82)	41	0
1968	TCGTCGCTGTTGTCGTTTCTT	(SEQ. ID NO:83)	24	0
2005	TCGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ. ID NO:89)	25	0
2006	TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT	(SEQ ID NO: 90)	29	15
2014	TGTCGTTGTCGTTGTCGTT	(SEQ. ID NO:96)	28	0
2015	TCGTCGTCGTCGTT	(SEQ ID NO:97)	14	0
2016	TGTCGTTGTCGTT	(SEQ. ID NO:98)	3	0

[1] PBMC 는 정상 공여자로부터 수집하여 Ficoll 상에서 돌린 후, 배양에 ug/ml 로 첨가된 표기된 올리고뉴클레오티드의 존재 또는 부재 하에 96 웰 미세역가 플레이트에서 10^6 세포/웰로 배양했다. 상청액을 24 시간 째에 수집하고, 방법에 기재된 바와 같이 ELISA 에 의해 IL-12 수준에 대해 테스트했다. 상이한 공여자를 대표하는 각 실험에서 표준 곡선을 적용했다.

[3168]

[3169] 표 3

화합물	CD86 (5 Exp)	CD40 (4 Exp.)	T 세포 증식
GM-CSF	1.9	2.5	13.3
CpG	3.9	3.5	19.7
CpG + GM-CSF	7.0	8.5	25.6

[3170]

[3171] US 6,239,116 B1

[3172] 표 1

마우스 B 세포의 올리고뉴클레오티드 자극

ODN	서열 (5'to 3')†	자극 지수 ' ^{3}H 유리딘	자극 지수 ' IgM 생산
1 (SEQ ID NO:91)	GCTAGACGTTAGCGT	6.1 ± 0.8	17.9 ± 3.6
1a (SEQ. ID NO:4)	......T........	1.2 ± 0.2	1.7 ± 0.5
1b (SEQ ID NO:13)	......Z........	1.2 ± 0.1	1.8 ± 0.0
1c (SEQ ID NO:14)	..........Z..	10.3 ± 4.4	9.5 ± 1.8

[3173]

표 1 – 계속

마우스 B 세포의 올리고뉴클레오티드 자극

ODN	서열 (5'to 3')†	자극 지수' ^{3}H 유리딘	자극 지수' IgM 생산
1d (SEQ ID NO:92)	..AT.....GAGC.	13.0 ± 2.3	18.3 ± 7.5
2 (SEQ ID NO:1)	ATGGAAGGTCCAGCGTTCTC	2.9 ± 0.2	13.6 ± 2.0
2a (SEQ ID NO:15)	..C..CTC..G.....	7.7 ± 0.8	24.2 ± 3.2
2b (SEQ ID NO:16)	..Z..CTC.ZG..Z.....	1.6 ± 0.5	2.8 ± 2.2
2c (SEQ ID NO:17)	..Z..CTC..G.....	3.1 ± 0.6	7.3 ± 1.4
2d (SEQ ID NO:18)	..C..CTC..G.....Z..	7.4 ± 1.4	27.7 ± 5.4
2e (SEQ ID NO:19)	.....A.....	5.6 ± 2.0	ND
3D (SEQ ID NO:20)	GAGAACGCTGGACCTTCCAT	6.9 ± 0.5	19.9 ± 3.6
3Da (SEQ ID NO:21)	.....C.....	6.6 ± 1.5	33.9 ± 6.8
3Db (SEQ ID NO:22)	.....C.....G..	10.1 ± 2.8	25.4 ± 0.8
3Dc (SEQ ID NO:23)	...C.A.....	1.0 ± 0.1	1.2 ± 0.5
3Dd (SEQ ID NO:24)	.....Z.....	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.4
3De (SEQ ID NO:25)	.....Z.....	4.4 ± 1.2	18.8 ± 4.4
3Df (SEQ ID NO:26)	.....A.....	1.6 ± 0.1	7.7 ± 0.4
3Dg (SEQ ID NO:27)	.....CC.G.ACTG..	6.1 ± 1.5	18.6 ± 1.5
3M (SEQ ID NO:28)	TCCATGTCGGTCCTGATGCT	4.1 ± 0.2	23.2 ± 4.9
3Me (SEQ ID NO:29)	......CT.....	0.9 ± 0.1	1.8 ± 0.5
3Mb (SEQ ID NO:30)	.....Z.....	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.6
3Mc (SEQ ID NO:31)	.....Z.....	5.4 ± 1.5	8.5 ± 2.6
3Md (SEQ ID NO:7)	.....A..T.....	17.2 ± 9.4	ND
3Me (SEQ ID NO:93)	.....C..A.	3.6 ± 0.2	14.2 ± 5.2
4 (SEQ ID NO:94)	TCAACGTT	6.1 ± 1.4	19.2 ± 5.2
4a (SEQ ID NO:95)	....GC..	1.1 ± 0.2	1.5 ± 1.1
4b (SEQ ID NO:96)	...GCGC.	4.5.± 0.2	9.6 ± 3.4
4c (SEQ ID NO:97)	...TCGA.	2.7.± 1.0	ND
4d (SEQ ID NO:98)	..TT..AA	1.3 ± 0.2	ND
4e (Residue 2–8 of SEQ ID NO:94)	-.....-	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.5
4f (SEQ ID NO:99)	C.....	3.9 ± 1.4	ND
4g (Residue 11–18 of SEQ ID NO:19)	--.....CT	1.4 ± 0.3	ND
4h (SEQ ID NO:100)	C	1.2 ± 0.2	ND
LPS		7.8 ± 2.5	4.8 ± 1.0

' 자극 지수는 3 회 이상의 개별 실험으로부터 온 평균 및 표준 편차이며, ODN 을 첨가하지 않고 배양한 웰과 비교한다.
ND = 실시하지 않음.
CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시했다.
점은 일치함을 나타내고; 점선은 결실을 나타낸다.
Z 는 5 메틸 싸이토신을 나타낸다.

[3174]

[3175] 표 2

쥐과동물 IL-6 생산 및 B 세포 활성화를 위한 최적 CpG 모티프의 식별

ODN	서열 (5'→3')	IL-6 (pg/ml)[a] CH12.LX	SPLENIC B CELL SI[b]	IgM (ng/ml)[c]
512	(SEQ ID No:28) TCCATGTCGGTCCTGATGCT	1300 ± 106	627 ± 43	5.8 ± 0.3	7315 ± 1324
1637	(SEQ ID No:29) ......C..........	136 ± 27	46 ± 6	1.7 ± 0.2	770 ± 72
1615	(SEQ ID No:101) ......G..........	1201 ± 155	850 ± 202	3.7 ± 0.3	3212 ± 617
1614	(SEQ ID No:102) ......A..........	1533 ± 321	1812 ± 103	10.8 ± 0.6	7558 ± 414
1636	(SEQ ID No:103) ....A.........	1181 ± 76	947 ± 132	5.4 ± 0.4	3983 ± 485
1634	(SEQ ID NO:104) ....C.........	1049 ± 223	1671 ± 175	9.2 ± 0.9	6256 ± 261
1619	(SEQ ID No:105) ....T.........	1555 ± 304	2908 ± 129	12.5 ± 1.0	8243 ± 698
1618	(SEQ ID No:7) ......A..T.........	2109 ± 291	2596 ± 166	12.9 ± 0.7	10425 ± 674
1639	(SEQ ID No:3) .....AA..T.........	1827 ± 83	2012 ± 132	11.5 ± 0.4	9489 ± 103
1707	(SEQ ID No:88) ......A..TC........	ND	1147 ± 175	4.0 ± 0.2	3534 ± 217
1708	(SEQ ID No:106) .....CA..TG........	ND	59 ± 3	1.5 ± 0.1	466 ± 109

점은 동일함을 나타내고; CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시했다; ND = 실시하지 않음

[a]실험은 유사한 결과가 나오게 3 회 이상 실시했다.

CH12.LX 및 비장 b 세포 양측 모두의 자극되지 않은 대조군 배양의 IL-6 수준은 10 pg/ml 이하이다.

자극되지 않은 배양의 IgM 수준은 547±82ng/ml 였다. CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시했고, 점은 동일함을 나타낸다.

[b][^{3}H] 유리딘 흡수는 자극되지 않은 대조군 (2322.67±213.68cpm) 으로부터의 배수 증가 (SI: 자극 지수) 로 나타낸다.

세포는 20 μM 의 다양한 CpG O-ODN 으로 자극했다. 데이터는 3회의 평균±SD 로 나타낸다.

[c]ELISA 로 측정

[3176]

[3177] 표 3

박테리아 DNA 또는 올리고뉴클레오티드에서의 CpG 모티프에 의한 쥐과동물 IL-6 분비의 유도

처리	IL-6 (pg/ml)
송아지 흉선 DNA	≤10
송아지 흉선 DNA + DNase	≤10
E. coli DNA	1169.5 ± 94.1
E. coli DNA + DNase	≤10
CpG 메틸화된 *E. coli* DNA	≤10
LPS	280.1 ± 17.1
배지 (DNA 없음)	≤10

ODN			
5a	SEQ. ID. No:1	ATGGACTCTCCAGCGTTCTC	1096.4 ± 372.0
5b	SEQ. ID. No:2	.....AGG....A.....	1124.5 ± 126.2
5c	SEQ. ID. No:3	..C.....G.....	1783.0 ± 189.5
5d	SEQ. ID. No:4	.... AGG..C..T.....	≤10
5e	SEQ. ID. No:5	..C.....G..Z.....	851.1 ± 114.4

[3178]

표 3 – 계속

박테리아 DNA 또는 올리고뉴클레오티드에서의 CpG 모티프에 의한 쥐과동물 IL-6 분비의 유도			
5f	SEQ. ID. No:6	..Z.....ZG..Z.....	≤10
5g	SEQ. ID. No:7	..C.....G.....Z..	1862.3 ± 87.26

DBA/2 마우스 유래의 T 세포 감손 비장 세포를 효소 처리의 존재 또는 부재 하에 포스포디에스테르 개질 올리고뉴클레오티드 (O-ODN) (20uM), 송아지 흉선 DNA (50ug/ml) 또는 E.coli DNA (50ug/ml) 를 이용하여, 또는 LPS(10ug/ml)를 이용하여 24시간 동안 자극했다. 데이터는 3 회 실시의 평균 (pg/ml)±SD 를 나타낸다. CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시하고, 점은 일치성을 표시한다. Z 는 5-메틸싸이토신을 나타낸다.

[3179]

[3180] 표 4

생체내에서의 CpG DNA 자극에 의해 유도되는 쥐과동물 IL-6 의 분비

자극	IL-6 (pg/ml)
PBS	<50
E. coli DNA	13858 ± 3143
송아지 흉선 DNA	<50
CpG S-ODN	20715 ± 606
비-CpG S-ODN	<50

마우스 (2 마리/군) 에 100 ul의 PBS, 200 ug의 E.coli DNA 또는 송아지 흉선 DNA, 또는 500 ug의 CpG S-ODN 또는 비-CpG 대조군 S-ODN 을 정맥내 주사했다. 마우스를 주사 2 시간 후 채혈하고, 각 혈청의 1:10 희석물을 IL-6 ELISA 로 분석했다. IL-6 ELISA 의 감수성 한계치는 5 pg/ml 이다. CpG S-ODN 의 서열은 5'GCATGACGTTGAGCT3' (SEQ.IN.No: 6) 이며, 비-자극성 S-ODN 은 5'GCTAGATGTTAGCGT3' (SEQ.ID.No:49) 이다. 서열 48 에는 CpG 가 있긴 하지만, 본원에 설명한 바와 같이 자극을 유효화하기엔 3' 말단에 너무 가까이 있다. 데이터는 2 회 실시의 평균±SD 를 나타낸다. 실험은 유사한 결과가 나오도록 2 회 이상 실시했다.

[3181]

[3182] 표 5

CpG 올리고에 의한 인간 PBMC 싸이토카인 분비의 유도

ODN	서열 (5'–3')	IL-6	TNF-α	IFN-γ	GM-CSF	IL-12
512 SEQ ID NO:28	TCCATGTCGGTCCTGATGCT	500	140	15.6	70	250
1637 SEQ ID NO:29	.....C.....	550	16	7.8	15.6	16
1615 SEQ ID NO:101	.....G.....	600	145	7.8	45	145

[3183]

표 5 - 계속

CpG 올리고에 의한 인간 PBMC 싸이토카인 분비의 유도

ODN	서열 (5'→3')	IL-6[1]	TNF-α[1]	IFN-γ[1]	GM-CSF	IL-12
1614 SEQ ID NO:102	.....A$_{m}$.....	550	31	0	80	31
1636 SEQ ID NO:103	.....$_{m}$A.....	325	250	35	40	250
1634 SEQ ID NO:104	.....$_{m}$C.....	300	400	40	85	400
1619 SEQ ID NO:105	.....$_{m}$T.....	275	450	200	80	450
1618 SEQ ID NO:7	.....A$_{m}$T.....	300	60	15.6	15.6	62
1639 SEQ ID NO:3	.....AA$_{m}$T.....	625	220	15.6	40	220
1707 SEQ ID NO:88	.....A$_{m}$TC.....	300	70	17	0	70
1708 SEQ ID NO:106	.....CA$_{m}$TG.....	270	10	17	ND	10

점은 일치함을 나타내고; CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시했다.

[1] R&D Systems 사의 Quantikine 키트를 이용해 ELISA 로 측정 (pg/ml).

세포를, TNF-a의 경우 표시된 올리고데옥시뉴클레오티드(12ug/ml)와 4 시간 동안, 또는 여타 싸이토카인에 대해서는 24 시간 동안 10% 자가 혈청과 함께 배양한 후, 상청액을 수합하고 검정했다. 데이터는 올리고데옥시뉴클레오티드를 첨가하지 않은 웰에서의 것을 상회하는 싸이토카인의 수준으로서 제시된다.

[3184]

[3185] 표 6

CpG DNA 가 인간 PBMC 에 의한 싸이토카인 분비를 유도한다.

DNA	TNF-α(pg/ml)[1]	IL-6 (pg/ml)	IFN-γ (pg/ml)	RANTES (pg/ml)
EC DNA (50 μg/ml)	900	12,000	700	1560
EC DNA (5 μg/ml)	850	11,000	400	750
EC DNA (0.5 μ/ml)	500	ND	200	0
EC DNA (0.05 μg/ml)	62.5	10,000	15.6	0
EC DNA (50 μg/ml) + L-LME[2]	0	ND	ND	ND
EC DNA (10 μg/ml) Methyl.[3]	0	5	ND	ND
CT DNA (50 μg/ml)	0	600	0	0

[1] 모든 싸이토카인의 수준은 앞서 기재된 표에서 기재된 바와 같이 R&D Systems 사의 Quantikine 키트를 이용해 ELISA 로 결정했다. 결과는 상이한 공여자 유래의 PBMC 를 이용해 나타낸다.

[2] 세포를 15 분 동안 L-류실-L-류신 메틸 에스테르 (M-LME) 를 이용해 예비처리하여 그러한 조건하에서의 싸이토카인 생산이 단핵구 (또는 여타 L-LME-감수성 세포) 로부터 유래한 것인지 여부를 결정했다.

[3] EC DNA 는 제조사의 지시에 따라 2U/ug 의 CpG 메틸라아제의 DNA (New England Biolabs 사)를 이용해 메틸화하고, 메틸화는 Hpa II 및 MspI 을 이용한 소화에 의해 확인했다. 음성 대조군으로서, 그러한 조건 하에 검출가능한 싸이토카인 생산 유도에 실패한 EC DNA 의 최고 농도로 포함되어 있는 최대량의 LPS 의 2 배를 포함하는 시료가 포함되었다.

[3186] ND = 실시하지 않음

[3187] 표 7

정제된 인간 마크로파지에서 CpG DNA 가 싸이토카인 발현을 유도한다

	IL-6 (pg/ml)	GM-CSF (pg/ml)	TNF-α(pg/ml)
세포만 있음	0	0	0
CT DNA (50 μg/ml)	0	0	0
EC DNA (50 μg/ml)	2000	15.6	1000

[3188]

[3189] 표 8

CpG 올리고뉴클레오티드 (ODN) 에 의한 NK 활성의 유도

	%YAC-1 특이적 용균* 효과기:표적		%2C11 특이적 용균 효과기:표적	
ODN	50:1	100:1	50:1	100:1
없음	-1.1	-1.4	15.3	16.6
1	16.1	24.5	38.7	47.2
3Dd	17.1	27.0	37.0	40.0
비-CpG ODN	-1.6	-1.7	14.8	15.4

[3190]

[3191] 표 9

비-CpG DNA 에 의한 것이 아닌 CpG 모티프를 포함하는 DNA 에 의한 NK 활성의 유도

첨가된 DNA 또는 싸이토카인			LU/10^6 마우스 세포	인간 세포
Expt. 1	없음		0.00	0.00
	IL-2		16.68	15.82
	E.Coli. DNA		7.23	5.05
	송아지 흉선 DNA		0.00	0.00
Expt. 2	없음		0.00	3.28
	1585 ggGGTCAACGTTGACgggg	(SEQ ID No.12)	7.38	17.98
	1629 -------gtc-----	(SEQ ID No.50)	0.00	4.4
Expt. 3	없음		0.00	
	1613 GCTAGACGTTAGTGT	(SEQ ID No.42)	5.22	
	1769 -------Z------	(SEQ ID No.52)	0.02	ND
	1619 TCCATGTCGTTCCTGATGCT	(SEQ ID No:38)	3.35	
	1765 -------Z----------	(SEQ ID No.53)	0.11	

ODN 서열에서의 CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시하고; Z 는 메틸싸이토신을 나타낸다.

하첨자는 인접 염기들에 따라서는 적정 실험에서 비-개질 ODN 보다 20 배 더 강력한 뉴클레아제 내성 포스포로티오에이트 개질 인터뉴클레오티드 연결을 나타낸다. 폴리 G 말단 (g) 이 일부 ODN 에서 이용되었는데, 이는 그것이 ODN 흡수 수준을 현저히 증가시키기 때문이다. 끊어진 선은, 일부 염기들이 표시된 변경을 예외로 하고 바로 앞선 서열의 것과 동일함을 표시한다.

[3192]

[3193] 표 10

NK 용균 활성의 ODN 유도 (LU)

ODN 세포 단독	서열 (5'→3')	LU 0.01	
1754	ACCATGGACGATCTGTTTCCCCTC	0.02	SEQ ID NO: 59
1758	TCTCCCAGCGTGCGCCAT	0.05	SEQ ID NO: 45
1761	TACCGCGTGCGACCCTCT	0.05	SEQ ID NO: 60
1776	ACCATGGACGAACTGTTTCCCCTC	0.03	SEQ ID NO: 61
1777	ACCATGGACGAGCTGTTTCCCCTC	0.05	SEQ ID NO: 62
1778	ACCATGGACGACCTGTTTCCCCTC	0.01	SEQ ID NO: 63
1779	ACCATGGACGTACTGTTTCCCCTC	0.02	SEQ ID NO: 64
1780	ACCATGGACGGTCTGTTTCCCCTC	0.29	SEQ ID NO: 65
1781	ACCATGGACGTTCTGTTTCCCCTC	0.38	SEQ ID NO: 66
1823	GCATGACGTTGAGCT	0.08	SEQ ID NO: 6
1824	CACGTTGAGGGGCAT	0.01	SEQ ID NO: 67
1825	CTGCTGAGACTGGAG	0.01	SEQ ID NO: 68
1828	TCAGCGTGCGCC	0.01	SEQ ID NO: 69
1829	ATGACGTTCCTGACGTT	0.42	SEQ ID NO: 70
1830[2]	RANDOM SEQUENCE	0.25	
1834	TCTCCCAGCGGGCGCAT	0.00	SEQ ID NO: 71
1836	TCTCCCAGCGCGCGCCAT	0.46	SEQ ID NO: 72
1840	TCCATGTCGTTCCTGTCGTT	2.70	SEQ ID NO: 73
1841	TCCATAGCGTTCCTAGCGTT	1.45	SEQ ID NO: 74
1842	TCGTCGCTGTCTCCGCTTCTT	0.06	SEQ ID NO: 75
1851	TCCTGACGTTCCTGACGTT	2.32	SEQ ID NO: 76

[1]용균 단위 (LU) 는 기재된 바와 같이 측정했다 (8).
간략하게, PBMC 를 정상 공여자로부터 수집하고, Ficoll 상에서 회전시키고, 표시된 ODN (6ug/ml)로 배양에 첨가) 의 존재 또는 부재 하에 배양했다. 이어서, ^{51}Cr-표지된 K562 세포를 용균하는 그의 능력을 측정했다. 제시된 결과는 여러 상이한 정상 인간 공여자에서 수득되는 것의 전형이다.

[3194] [2]이 올리고 혼합물은 각 위치에서 모든 4 염기들의 무작위 선별을 포함하고 있다.

[3195] 표 11

양호한 모티프가 있는 포스포로티오에이트 CpG ODN 에 의한 NK LU 의 유도

ODN[1] cells alone	서열 (5'-3')	SEQ ID NO:	expt. 1 0.00	expt. 2 1.26	expt. 3 0.46
1840	TCCATGTCGTTCCTGTCGTT	73	2.33	ND	ND
1960	TCCTGTCGTTCCTGTCGTT	77	ND	0.48	8.99
1961	TCCATGTCGTTTTTGTCGTT	78	4.03	1.23	5.08
1962	TCCTGTCGTTCCTTGTCGTT	52	ND	1.60	5.74
1963	TCCTTGTCGTTCCTGTCGTT	79	3.42	ND	ND
1965	TCCTGTCGTTTTTTGTCGTT	53	0.46	0.42	3.48
1966	TCGTCGCTGTCTCCGCTTCTT	75	2.62	ND	ND
1967	TCGTCGCTGTCTGCCCTTCTT	54	5.82	1.64	8.32
1968	TCGTCGCTGTTGTCGTTTCTT	55	3.77	5.26	6.12
1979[2]	TCCATGTZGTTCCTGTZGTT		1.32	ND	ND
1982	TCCAGGACTTCTCTCAAGTT	79	0.05	ND	0.98
1990	TCCATGCGTGCGTGCGTTTT	80	2.10	ND	ND
1991	TCCATGCGTTGCGTTGCGTT	81	0.89	ND	ND
2002	TCCACGACGTTTTCGACGTT	82	4.02	1.31	9.79
2005	TCGTCGTTGTCGTTGTCGTT	47	ND	4.22	12.75
2006	TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGT	56	ND	6.17	12.82
2007	TCGTCGTTGTCGTTTTGTCGTT	49	ND	2.68	9.66
2008	GCGTGCGTTGTCGTTGTCGTT	56	ND	1.37	8.15
2010	GCGGCGGGCGGCGCGCGCCC	83	ND	0.01	0.05
2012	TGTCGTTTGTCGTTTGTCGTT	48	ND	2.02	11.61
2013	TGTCGTTGTCGTTGTCGTTGTCGTT	84	ND	0.56	5.22
2014	TGTCGTTGTCGTTGTCGTT	60	ND	5.74	10.89
2015	TCGTCGTCGTCGTT	51	ND	4.53	10.13
2016	TGTCGTTGTCGTT	85	ND	6.54	8.06

[1] PBMC 는 본질적으로 본원에 기재된 바와 같음. 결과는 6 회의 개별 실험의 대표값이며; 각 실험은 상이한 공여자를 대표한다.

[2] 이는 메틸화된 버전의 ODN 이며; Z= 5-메틸 싸이토신 LU 는 용균 단위이고;

ND = 실시하지 않음; CpG 디뉴클레오티드는 명료함을 위해 밑줄로 표시했다.

[3196]

[3197] 표 12

포스포로티오에이트 CpG ODN 에 의한 인간 B 세포 증식의 유도

			자극 지수 16					
ODN	서열 (5' 3')	SEQ ID NO:	expt. 1	expt. 2	expt. 3	expt. 4	expt. 5	expt. 6
1840	TCCATGTCGTTCCTGTCGTT	73	4	ND	ND	ND	ND	34
1841	TCCATAGCGTTCCTAGCGTT	74	3	ND	ND	ND	ND	ND

[3198]

[3199] 표 12 - 계속

포스포로티오에이트 CpG ODN 에 의한 인간 B 세포 증식의 유도

ODN	서열 (5' 3')	SEQ ID NO:	자극 지수[1] expt. 1	expt. 2	expt. 3	expt. 4	expt. 5	expt. 6
1960	TCCTGTCGTTCCTGTCGTT	77	ND	2.0	2.0	3.6	ND	ND
1961	TCCATGTCGTTTTTGTCGTT	78	2	3.9	1.9	3.7	ND	37
1962	TCCTGTCGTTCCTTGTCGTT	52	ND	3.8	1.9	3.9	5.4	35
1963	TCCTTGTCGTTCCTGTCGTT	79	3	ND	ND	ND	ND	ND
1965	TCCTGTCGTTTTTTGTCGTT	53	4	3.7	2.4	4.7	6.0	43
1967	TCGTCGCTGTCTGCCCTTCTT	54	ND	4.4	2.0	4.5	5.0	36
1968	TCGTCGCTGTTGTCGTTTCTT	55	ND	4.0	2.0	4.9	8.7	38
1982	TCCAGGACTTCTCTCAGGTT	79	3	1.8	1.3	3.1	3.2	12
2002	TCCACGACGTTTTCGACGTT	86	ND	2.7	1.4	4.4	ND	14
2005	TCGTCGTTGTCGTTGTCGTT	47	5	3.2	1.2	3.0	7.9	37
2006	TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT	46	4	4.5	2.2	5.8	8.3	40
2007	TCGTCGTTGTCGTTTTGTCGTT	49	3	4.0	4.2	4.1	ND	22
2008	GCGTGCGTTGTCGTTGTCGTT	56	ND	3.0	2.4	1.6	ND	12
2010	GCGGCGGGCGGCGCGCGCCC	83	ND	1.6	1.9	3.2	ND	ND
2012	TGTCGTTTGTCGTTTGTCGTT	48	2	2.8	0	3.2	ND	33
2013	TGTCGTTGTCGTTGTCGTTGTCGTT	84	3	2.3	3.1	2.8	ND	7
2014	TGTCGTTGTCGTTGTCGTT	50	3	2.5	4.0	3.2	6.7	14
2015	TCGTCGTCGTCGTT	51	5	1.8	2.6	4.5	9.4	1
2016	TGTCGTTGTCGTT	85	ND	1.1	1.7	2.7	7.3	1

[1] 세포 = 정상 공여자 유래의 외과적 수합 또는 PBMC 수집 후 Ficoll 상에서 원심분리해 -70°C 에서저장한 인간 비장 세포. 세포를 표시된 ODN (6 ug/ml 로 배양에 첨가함) 의 존재 또는 부재 하에 96-웰 U-바닥 미세역가 플레이트에서 배양했다. N = 12 회의 실험. 세포를 4 내지 7 일 동안 배양하고, 1 uCi 의 3H 티미딘으로 18 시간 동안 펄스 후 수합하고 신틸레이션 계수했다. 자극 지수 = ODN 부재 하의 웰에서의 cpm 대 표시된 ODN 를 이용한 배양 기간 동안 자극한 웰에서의 cpm 의 비율 (배양 설정 후에는 ODN 의 추가 첨가 없음). ND = 실시하지 않음.

[3200]

[3201] 표 13

포스포로티오에이트 CpG ODN 에 의한 인간 IL-12 분비의 유도

ODN[1]	서열 (5'—3')	SEQ ID NO	IL-12 (pg/ml) expt. 1	expt. 2
세포만 있음			0	0
1962	TCCTGTCGTTCCTTGTCGTT	52	19	0
1965	TCCTGTCGTTTTTTGTCGTT	53	36	0
1967	TCGTCGCTGTCTGCCCTTCTT	54	41	0
1968	TCGTCGCTGTTGTCGTTTCTT	55	24	0
2005	TCGTCGTTGTCGTTGTCGTT	47	25	0
2006	TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT	46	29	15

[3202]

표 13 - 계속

포스포로티오에이트 CpG ODN 에 의한 인간 IL-12 분비의 유도

ODN[1]	서열 (5'-3')	SEQ ID NO	IL-12 (pg/ml) expt. 1	expt. 2
2014	TGTCGTTGTCGTTGTCGTT	50	28	0
2015	TCGTCGTCGTCGTT	51	14	0
2016	TGTCGTTGTCGTT	85	3	0

[1]PBMC 를 정상 공여자로부터 수집하고, Ficoll 상에서 돌리고, 이어서 배양에 6 ug/ml 로 첨가한 표시된 ODN 의 존재 또는 부재 하에 96 웰 미세역가 플레이트에서 106 세포/웰로 배양했다. 상청액을 24 시간 째에 수집하고, 방법에 기재된 바와 같이 ELISA 에 의해 IL-12 수준에 대해 테스트했다. 상이한 공여자를 대표하는 각 실험에서 표준 곡선을 적용했다.

[3203]

[3204] 표 14

상이한 CpG 모티프가 최적 쥐과동물 B 세포 및 NK 활성화를 자극한다.

ODN	서열		B 세포 활성화[1]	NK 활성화[2]
1668	TCCATGACGTTCCTGATGCT	(SEQ.ID.NO:7)	42,849	2.52
1758	TCTCCCAGCGTGCGCCAT	(SEQ.ID.NO.45)	1,747	6.66
없음			367	0.00

CpG 디뉴클레오티드는 밑줄로 표시했으며; 올리고뉴클레오티드를 포스포로티오에이트 개질 골격을 이용해 합성하여 그들의 뉴클레아제 내성을 개선했다.
[1]실시예 1 에 기재된 바와 같이 200 nM 농도로 올리고데옥시뉴클레오타이드를 이용해 48 시간 배양 후 3H 티미딘 혼입에 의해 측정함.
[2]용균 단위로 측정함.

[3205]

[3206] 표 15

엔도좀의 산성화 또는 NFkB활성화 저해제에 의한 CpG-유도성 TNF-a 및 IL-12 발현의 특이적 차단

	저해제들: Medium		Bafilomycin (250 nM)		Chloroquine (2.5 μg/ml)		Monensin (10 μM)		NAC (80 mM)	TPCK (80 μM)	Gliotoxin (0.1 μg/ml)	Bisgliotoxin (0.1 μg/ml)
활성화제	TNF-α	IL-12	TNF-α	IL-12	TNF-α	IL-12	TNF-α	IL-12	TNF-α	TNF-α	TNF-α	TNF-α
Medium	37	147	46	102	27	20	22	73	10	24	17	41
CpG ODN	455	17,114	71	116	28	6	49	777	54	23	31	441
LPS	901	22,485	1370	4051	1025	12418	491	4796	417	46	178	1120

표 15 설명 IL-12 및 TNF-a 검정: 쥐과동물 단핵구 세포주 3774 (IL-12 에 대해서는 1X10[5] 세포/ml, TNF-a에 대해서는 1X10[6] 세포/ml)를 제시된 농도의 표기된 저해제의 존재 또는 부재 하에 2시간 동안 배양 후, 2 uM 의 CpG 올리고뉴클레오티드(ODN) 1826 (TCCATGACGTTCCTGACGTT SEQ ID NO:10) 또는 LPS(10ug/ml)를 이용해 4시간(TNF-a) 또는 24 시간 (IL-12) 동안 자극하고 상청액을 수합했다. IL-12 또는 TNF-a(pg/ml)에 대한 ELISA를 참고문헌에 기재된 바와 같이 실시했다
{A. K. Krieg, A.-K. Yi, S. Matson, T. J. Waldschmidt, G. A. Bishop, R. Teasdale, G. Koretzky and D. Klinman, Nature 374, 546 (1995); Yi A.-K., D. M. Klinman, T. L. Martin, S. Matson and A. M. Krieg, J Immunol., 157, 5394–5402 (1996); Krieg. A. M. J Lab. Clin. Med., 128, 128–133 (1996).
CpG모티프가 없는 ODN과 함께 배양한 세포는 싸이토카인 분비를 유도하지 않았다. CpG 용답성의 유사한 저해가 IL-6검정 및, 조대 비장 세포 또는 B 세포주 CH12.LX 및 WEHI-231을 이용한 실험에서 나타났다. 2.5ug/ml의 클로로퀴논이 5uM이만과 동등했다. PDTC 및 칼패인 저해제 I 및 II 를 포함한 NF-kB 활성화제의 여타 저해제들은 제시된 저해제에 대해 유사한 결과를 제공했다. 제시된 결과는 10회의 상이한 실험에서 수득된 것을 대표한다.

[3207]

[3208] US 6,339,068 B1

[3209] 표 3

US 6,339,068 B1

표 3

면역자극 CpG 모티프를 포함하는 플라스미드

플라스미드	골격	No. CpG, 모티프	CpG-S 삽입체의 종 특이성 및 ODN 등가성
pMCG-16	pMAS	16	마우스-특이적 CpG 모티프
pMCG-50	pMAS	50	#1826[1]
pMCG-100	pMAS	100	
pMCG-200	pMAS	200	
pHCG-30	pMAS	30	인간-특이적 CpG 모티프
pHCG-50	pMAS	50	ODN 등가성 없음[2]
pHCG-100	pMAS	100	
pHCG-200	pMAS	200	
pHIS-40	pMAS	40	인간-특이적 CpG 모티프
pHIS-64	pMAS	64	#2006[3]
pHIS-128	pMAS	128	
pHIS-192	pMAS	192	

[1] 1826 의 서열은 TCCATGACGTTCCTGACGTT 과 같다.

[2] CpG 모티프의 공급원으로 사용된 서열은 다음과 같다: GACTT CGTGTCGTTCTTCTGTCGTCTTTAGCGCTTCTCCTGCGTG CGTCCCTTG(SEQ ID NO:14)

[3] 2006 의 서열은 TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT(SEQ ID NO:3)

[3210]

[3211] 표 4

US 6,339,068 B1

표 4

B 형 간염 표면 항원을 인코딩하는 플라스미드

(HBV 의 ayw 또는 adw 로부터 유도됨)

플라스미드	골격	삽입체
pUK-S	pUK21-A2	HBV-S (ayw)
pUKAX-S	pUK21-AX*	HBV-S (ayw)
pMAS-S	pMAS	HBV-S (ayw)
pMCG16-S	pMCG-16	HBV-S (ayw)
pMCG50-S	pMCG-50	HBV-S (ayw)
pMCG100-S	pMCG-100	HBV-S (ayw)
pMCG200-S	pMCG-200	HBV-S (ayw)
pHCG30-S	pHCG-30	HBV-S (ayw)
pHCG50-S	pHCG-50	HBV-S (ayw)
pHCG100-S	pHCG-100	HBV-S (ayw)
pHCG200-S	pHCG-200	HBV-S (ayw)
pHIS40-S(ad)	pHIS-40	HBV-S (adw2)
pHIS64-S(ad)	pHIS-64	HBV-S (adw2)
pHIS128-S(ad)	pHIS-128	HBV-S (adw2)
pHIS192-S(ad)	pHIS-192	HBV-S (adw2)

[3212] *pUK21-AX 는 pUK21-A 의 f1 기원을 결실시켜 만들어짐.

[3213] 표 6

플라스미드 DNA 와 사용된 ODN		
골격	ODN 코드 번호	서열
		(SEQ ID NO:51)
S-ODN	1826	TCCATGACGTTCCTGACGTT
		(SEQ ID NO:52)
	1628	GGGGTCAACGTTGAGGGGGG
		(SEQ ID NO:53)
	1911	TCCAGGACTTTCCTCAGGTT
		(SEQ ID NO:54)
	1982	TCCAGGACTTCTCTCAGGTT
		(SEQ ID NO:55)
	2017	CCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
		(SEQ ID NO:56)
O-ODN	2061	TCCATGACGTTCCTGACGTT
		(SEQ ID NO:57)
	2001	GGCGGCGGCGGCGGCGGCGG
		(SEQ ID NO:58)
SOS-ODN	1980	TCCATGACGTTCCTGACGTT
		(SEQ ID NO:59)
	1585	GGGTCAACGTTGAGGGGGG
		(SEQ ID NO:60)
	1844	TCTCCCAGCGTGCGCCATAT
		(SEQ ID NO:61)
	1972	GGGGTCTGTGCTTTTGGGGGG
		(SEQ ID NO:62)
	2042	TCAGGGGTGGGGGGAACCTT
		(SEQ ID NO:63)
	1981	GGGGTTGACGTTTTGGGGGG
		(SEQ ID NO:64)
	2018	TCTAGCGTTTTTAGCGTTCC
		(SEQ ID NO:65)
	2021	TCGTCGTTGTCGTTGTCGTT
		(SEQ ID NO:66)
	2022	TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT
		(SEQ ID NO:67)
	2023	TCGTCGTTGTCGTTTTGTCGTT

주석 : (SEQ ID NO: 51-67, 각각)

[3214]

[3215] 표 10

저해성 CpG 모티프가 자극성 CpG 모티프에 의해 유도된 B 세포 증식을 차단할 수 있다

첨가된 올리고뉴클레오티드	cpm
배지	194
1668 (TCCATGACGTTCCTGATGCT)(SEQ ID NO:68)	34,669
1668 + 1735 (GCGTTTTTTTTTGCG)(SEQ ID NO:69)	24,452
1720 (TCCATGAGCTTCCTGATGCT)(SEQ ID NO:70)	601
1720 + 1735	1109

[3216]

[3217] 표 11

"양호한" CpG 올리고 1619 모티프에 대한 "조악한" CpG 모티프의 저해 유효성

첨가된 올리고뉴클레오티드	pg/ml 의 IL-12
배지	0
1619 단독	6
1619 + 1949 (TCCATGTCGTTCCTGATGCG(SEQ ID NO:72))	16
1619 + 1952 (TCCATGTCGTTCCGCGCGCG(SEQ ID NO:73))	0
1619 + 1953 (TCCATGTCGTTCCTGCCGCT(SEQ ID NO:74))	0
1619 + 1955 (GCGGCGGGCGGCGCGCGCCC(SEQ ID NO:75))	0

주:
올리고 1619 의 서열은 TCCATGTCGTTCCTGATGCT (SEQ ID NO:71) 임.
1949 는 3' 말단에 오직 1 개의 GCG 만을 지니고 있어, 본질적으로 저해 활성이 없다.

[3218]

[3219] 표 13

동일한 ODN 에서 CpG-S 모티프에 의한 싸이토카인 분비의 유도를 줄이는 CpG 모티프 중화 (시스-중화) 의 식별

		ODN-유도성 싸이토카인 발현 [2]		
ODN	서열 5'-3' [1]	IL-6 [2]	IL-12	IFN-γ
없음		<5	206	898
1619	TCCATGTCGTTCCTGATGCT (SEQ ID NO:71)	1405	3130	4628
1952	.....GCGCGCG (SEQ ID NO:73)	559	1615	2135
1953	.....CC... (SEQ ID NO:74)	557	1854	2000

[1] ODN 1952 및 1953 의 서열에서의 점들은 ODN 1619 와의 일치점을 나타내며; CpG 디뉴클레오티드는 명료함을 위해 밑줄로 표시했다. CpG-N 또는 CpG-S 모티프가 없는 ODN 은 싸이토카인 생산에 대해 영향의 거의 없거나 또는 전무하다. 제시된 데이터는 4 회 실험의 대표값이다.

[2] 모든 싸이토카인은 pg/ml 로 나타낸다; 30ug/ml 의 표시된 ODN과 함께 24시간 동안 2X10^{7}세포/ml로 96웰 플레이트에서 배양한 DBA/2 비장 세포 유래의 상청액 상의 ELISA에 의해 측정됨. 3개씩의 웰의 표준 편차는 7% 미만이었다.
어느 ODN도 유의한 양의 IL-5를 유도하지 않았다.

[3220]

[3221] 표 14

CpG-N 모티프를 포함하는 ODN에 의한 CpG-유도성 싸이토카인 분비의 저해

ODN 서열 5'-3'	IL-12 분비 [1]	CpG-S-유도성 IL-12 분비 [2]
없음	268	5453
1895 GCGCGCGCGCGCGCGCGCGC(SEQ ID NO:76)	123	2719
1896 CCGGCCGGCCGGCCGGCCGG(SEQ ID NO:77)	292	2740
1955 GCGGCGGGCGGCGCGCGCCC(SEQ ID NO:75)	270	2539
2037 TCCATGCCGTTCCTGCCGTT(SEQ ID NO:78)	423	2847

[1] BALB/c 비장 세포를 표시된 ODN 과 함께 24시간 동안 2X10^{7}세포/ml 로 96웰 플레이트에서 배양하고, 상청액을 ELISA에 의해 IL-12에 대해 검정했다(pg/ml).

[2] 세포는 CpG ODN 1619 (TCCATGTCGTTCCTGATGCT)를 30 μg/ml 로 첨가해 IL-12 분비를 유도했다는 점을 제외하고 동일하게 설정했다.
제시된 데이터는 5회 실험의 대표값이다.

[3222]

[3223] **부록 (C)**

예시 인간 miRNA 서열

>hsa-let-7a-1 MI0000060
UGGGAUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUUAGGGUCACACCCACCACUGGGAGAUAACUAUACAAUCUACUGUCUUUC
CUA
>hsa-let-7a-2 MI0000061
AGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUAGAAUUACAUCAAGGGAGAUAACUGUACAGCCUCCUAGCUUUCCU
>hsa-let-7a-3 MI0000062
GGGUGAGGUAGUAGGUUGUAUAGUUUGGGGCUCUGCCCUGCUAUGGGAUAACUAUACAAUCUACUGUCUUUCCU
>hsa-let-7b MI0000063
CGGGGUGAGGUAGUAGGUUGUGUGGUUUCAGGGCAGUGAUGUUGCCCCUCGGAAGAUAACUAUACAACCUACUGCCU
UCCCUG
>hsa-let-7c MI0000064
GCAUCCGGGUUGAGGUAGUAGGUUGUAUGGUUUAGAGUUACACCCUGGGAGUUAACUGUACAACCUUCUAGCUUUCC
UUGGAGC
>hsa-let-7d MI0000065
CCUAGGAAGAGGUAGUAGGUUGCAUAGUUUUAGGGCAGGGAUUUUGCCCACAAGGAGGUAACUAUACGACCUGCUGC
CUUUCUUAGG
>hsa-let-7e MI0000066
CCCGGGCUGAGGUAGGAGGUUGUAUAGUUGAGGAGGACACCCAAGGAGAUCACUAUACGGCCUCCUAGCUUUCCCCA
GG
>hsa-let-7f-1 MI0000067
UCAGAGUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUGUGGGGUAGUGAUUUUACCCUGUUCAGGAGAUAACUAUACAAUCUAUUG
CCUUCCCUGA
>hsa-let-7f-2 MI0000068
UGUGGGAUGAGGUAGUAGAUUGUAUAGUUUUAGGGUCAUACCCCAUCUUGGAGAUAACUAUACAGUCUACUGUCUUU
CCCACG
>hsa-let-7g MI0000433
AGGCUGAGGUAGUAGUUUGUACAGUUUGAGGGUCUAUGAUACCACCCGGUACAGGAGAUAACUGUACAGGCCACUGC
CUUGCCA
>hsa-let-7i MI0000434
CUGGCUGAGGUAGUAGUUUGUGCUGUUGGUCGGGUUGUGACAUUGCCCGCUGUGGAGAUAACUGCGCAAGCUACUGC
CUUGCUA
>hsa-mir-1-1 MI0000651
UGGGAAACAUACUUCUUUAUAUGCCCAUAUGGACCUGCUAAGCUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUCUCA
>hsa-mir-1-2 MI0000437
ACCUACUCAGAGUACAUACUUCUUUAUGUACCCAUAUGAACAUACAAUGCUAUGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAUUUU
UGGUAGGC
>hsa-mir-7-1 MI0000263
UUGGAUGUUGGCCUAGUUCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGUUUUUAGAUAACUAAAUCGACAACAAAUCACA
GUCUGCCAUAUGGCACAGGCCAUGCCUCUACAG
>hsa-mir-7-2 MI0000264
CUGGAUACAGAGUGGACCGGCUGGCCCCAUCUGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGUUGUCUUACUGCGCUCAACAACAA
AUCCCAGUCUACCUAAUGGUGCCAGCCAUCGCA
>hsa-mir-7-3 MI0000265
AGAUUAGAGUGGCUGUGGUCUAGUGCUGUGUGGAAGACUAGUGAUUUUGUUGUUCUGAUGUACUACGACAACAAGUC
ACAGCCGGCCUCAUAGCGCAGACUCCCUUCGAC
>hsa-mir-9-1 MI0000466
CGGGGUUGGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGGUGUGGAGUCUUCAUAAAGCUAGAUAACCGAAAGUA
AAAAUAACCCCA
>hsa-mir-9-2 MI0000467
GGAAGCGAGUUGUUAUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGUAUUGGUCUUCAUAAAGCUAGAUAACCGAAAGUAAA
AACUCCUUCA

[3224]

>hsa-mir-9-3 MI0000468
GGAGGCCCGUUUCUCUCUUUGGUUAUCUAGCUGUAUGAGUGCCACAGAGCCGUCAUAAAGCUAGAUAACCGAAAGUA
GAAAUGAUUCUCA
>hsa-mir-10a MI0000266
GAUCUGUCUGUCUUCUGUAUAUACCCUGUAGAUCCGAAUUUGUGUAAGGAAUUUUGUGGUCACAAAUUCGUAUCUAG
GGGAAUAUGUAGUUGACAUAAACACUCCGCUCU
>hsa-mir-10b MI0000267
CCAGAGGUUGUAACGUUGUCUAUAUAUACCCUGUAGAACCGAAUUUGUGUGGUAUCCGUAUAGUCACAGAUUCGAUU
CUAGGGGAAUAUAUGGUCGAUGCAAAAACUUCA
>hsa-mir-15a MI0000069
CCUUGGAGUAAAGUAGCAGCACAUAAUGGUUUGUGGAUUUUGAAAAGGUGCAGGCCAUAUUGUGCUGCCUCAAAAAU
ACAAGG
>hsa-mir-15b MI0000438
UUGAGGCCUUAAAGUACUGUAGCAGCACAUCAUGGUUUACAUGCUACAGUCAAGAUGCGAAUCAUUAUUUGCUGCUC
UAGAAAUUUAAGGAAAUUCAU
>hsa-mir-16-1 MI0000070
GUCAGCAGUGCCUUAGCAGCACGUAAAUAUUGGCGUUAAGAUUCUAAAAUUAUCUCCAGUAUUAACUGUGCUGCUGA
AGUAAGGUUGAC
>hsa-mir-16-2 MI0000115
GUUCCACUCUAGCAGCACGUAAAUAUUGGCGUAGUGAAAUAUAUAUUAAACACCAAUAUUACUGUGCUGCUUUAGUG
UGAC
>hsa-mir-17 MI0000071
GUCAGAAUAAUGUCAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGUGAUAUGUGCAUCUACUGCAGUGAAGGCACUUGUAGCAUUA
UGGUGAC
>hsa-mir-18a MI0000072
UGUUCUAAGGUGCAUCUAGUGCAGAUAGUGAAGUAGAUUAGCAUCUACUGCCCUAAGUGCUCCUUCUGGCA
>hsa-mir-18b MI0001518
UGUGUUAAGGUGCAUCUAGUGCAGUUAGUGAAGCAGCUUAGAAUCUACUGCCCUAAAUGCCCCUUCUGGCA
>hsa-mir-19a MI0000073
GCAGUCCUCUGUUAGUUUUGCAUAGUUGCACUACAAGAAGAAUGUAGUUGUGCAAAUCUAUGCAAAACUGAUGGUGG
CCUGC
>hsa-mir-19b-1 MI0000074
CACUGUUCUAUGGUUAGUUUUGCAGGUUUGCAUCCAGCUGUGUGAUAUUCUGCUGUGCAAAUCCAUGCAAAACUGAC
UGUGGUAGUG
>hsa-mir-19b-2 MI0000075
ACAUUGCUACUUACAAUUAGUUUUGCAGGUUUGCAUUUCAGCGUAUAUAUGUAUAUGUGGCUGUGCAAAUCCAUGCA
AAACUGAUUGUGAUAAUGU
>hsa-mir-20a MI0000076
GUAGCACUAAAGUGCUUAUAGUGCAGGUAGUGUUUAGUUAUCUACUGCAUUAUGAGCACUUAAAGUACUGC
>hsa-mir-20b MI0001519
AGUACCAAAGUGCUCAUAGUGCAGGUAGUUUUGGCAUGACUCUACUGUAGUAUGGGCACUUCCAGUACU
>hsa-mir-21 MI0000077
UGUCGGGUAGCUUAUCAGACUGAUGUUGACUGUUGAAUCUCAUGGCAACACCAGUCGAUGGGCUGUCUGACA
>hsa-mir-22 MI0000078
GGCUGAGCCGCAGUAGUUCUUCAGUGGCAAGCUUUAUGUCCUGACCCAGCUAAAGCUGCCAGUUGAAGAACUGUUGC
CCUCUGCC
>hsa-mir-23a MI0000079
GGCCGGCUGGGGUUCCUGGGGAUGGGAUUUGCUUCCUGUCACAAAUCACAUUGCCAGGGAUUUCCAACCGACC
>hsa-mir-23b MI0000439
CUCAGGUGCUCUGGCUGCUUGGGUUCCUGGCAUGCUGAUUUGUGACUUAAGAUUAAAAUCACAUUGCCAGGGAUUAC
CACGCAACCACGACCUUGGC
>hsa-mir-23c MI0016010
AGUGACUUUCCAGGUGUCACACAGUGAGUGGCAUAAUCAGAGUACAAUUUGAGUCAUGCCCAUACAUCACAUUGCCA
GUGAUUACCCAAGGAAAGUGACG
>hsa-mir-24-1 MI0000080
CUCCGGUGCCUACUGAGCUGAUAUCAGUUCUCAUUUUACACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGAG
>hsa-mir-24-2 MI0000081

[3225]

CUCUGCCUCCCGUGCCUACUGAGCUGAAACACAGUUGGUUUGUGUACACUGGCUCAGUUCAGCAGGAACAGGG
>hsa-mir-25 MI0000082
GGCCAGUGUUGAGAGGCGGAGACUUGGGCAAUUGCUGGACGCUGCCCUGGGCAUUGCACUUGUCUCGGUCUGACAGU
GCCGGCC
>hsa-mir-26a-1 MI0000083
GUGGCCUCGUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUGCAGGUCCCAAUGGGCCUAUUCUUGGUUACUUGCACGGGGACGC
>hsa-mir-26a-2 MI0000750
GGCUGUGGCUGGAUUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCUGUUUCCAUCUGUGAGGCCUAUUCUUGAUUACUUGUUUCUGGA
GGCAGCU
>hsa-mir-26b MI0000084
CCGGGACCCAGUUCAAGUAAUUCAGGAUAGGUUGUGUGCUGUCCAGCCUGUUCUCCAUUACUUGGCUCGGGGACCGG
>hsa-mir-27a MI0000085
CUGAGGAGCAGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCAGGGUCCACACCAAGUCGUGUUCACAGUGGCUAAGUUCCGCCCCCCA
G
>hsa-mir-27b MI0000440
ACCUCUCUAACAAGGUGCAGAGCUUAGCUGAUUGGUGAACAGUGAUUGGUUUCCGCUUUGUUCACAGUGGCUAAGUU
CUGCACCUGAAGAGAAGGUG
>hsa-mir-28 MI0000086
GGUCCUUGCCCUCAAGGAGCUCACAGUCUAUUGAGUUACCUUUCUGACUUUCCCACUAGAUUGUGAGCUCCUGGAGG
GCAGGCACU
>hsa-mir-29a MI0000087
AUGACUGAUUUCUUUUGGUGUUCAGAGUCAAUAUAAUUUUCUAGCACCAUCUGAAAUCGGUUAU
>hsa-mir-29b-1 MI0000105
CUUCAGGAAGCUGGUUUCAUAUGGUGGUUUAGAUUUAAAUAGUGAUUGUCUAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUUCUUG
GGGG
>hsa-mir-29b-2 MI0000107
CUUCUGGAAGCUGGUUUCACAUGGUGGCUUAGAUUUUUCCAUCUUUGUAUCUAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUUUUA
GGAG
>hsa-mir-29c MI0000735
AUCUCUUACACAGGCUGACCGAUUUCUCCUGGUGUUCAGAGUCUGUUUUUGUCUAGCACCAUUUGAAAUCGGUUAUG
AUGUAGGGGGA
>hsa-mir-30a MI0000088
GCGACUGUAAACAUCCUCGACUGGAAGCUGUGAAGCCACAGAUGGGCUUUCAGUCGGAUGUUUGCAGCUGC
>hsa-mir-30b MI0000441
ACCAAGUUUCAGUUCAUGUAAACAUCCUACACUCAGCUGUAAUACAUGGAUUGGCUGGGAGGUGGAUGUUUACUUCA
GCUGACUUGGA
>hsa-mir-30c-1 MI0000736
ACCAUGCUGUAGUGUGUGUAAACAUCCUACACUCUCAGCUGUGAGCUCAAGGUGGCUGGGAGAGGGUUGUUUACUCC
UUCUGCCAUGGA
>hsa-mir-30c-2 MI0000254
AGAUACUGUAAACAUCCUACACUCUCAGCUGUGGAAAGUAAGAAAGCUGGGAGAAGGCUGUUUACUCUUUCU
>hsa-mir-30d MI0000255
GUUGUUGUAAACAUCCCCGACUGGAAGCUGUAAGACACAGCUAAGCUUUCAGUCAGAUGUUUGCUGCUAC
>hsa-mir-30e MI0000749
GGGCAGUCUUUGCUACUGUAAACAUCCUUGACUGGAAGCUGUAAGGUGUUCAGAGGAGCUUUCAGUCGGAUGUUUAC
AGCGGCAGGCUGCCA
>hsa-mir-31 MI0000089
GGAGAGGAGGCAAGAUGCUGGCAUAGCUGUUGAACUGGGAACCUGCUAUGCCAACAUAUUGCCAUCUUUCC
>hsa-mir-32 MI0000090
GGAGAUAUUGCACAUUACUAAGUUGCAUGUUGUCACGGCCUCAAUGCAAUUUAGUGUGUGUGAUAUUUUC
>hsa-mir-33a MI0000091
CUGUGGUGCAUUGUAGUUGCAUUGCAUGUUCUGGUGGUACCCAUGCAAUGUUUCCACAGUGCAUCACAG
>hsa-mir-33b MI0003646
GCGGGCGGCCCCGCGGUGCAUUGCUGUUGCAUUGCACGUGUGUGAGGCGGGUGCAGUGCCUCGGCAGUGCAGCCCGG
AGCCGGCCCCUGGCACCAC
[3226] >hsa-mir-34a MI0000268

GGCCAGCUGUGAGUGUUUCUUUGGCAGUGUCUUAGCUGGUUGUUGUGAGCAAUAGUAAGGAAGCAAUCAGCAAGUAU
ACUGCCCUAGAAGUGCUGCACGUUGUGGGGCCC
>hsa-mir-34b MI0000742
GUGCUCGGUUUGUAGGCAGUGUCAUUAGCUGAUUGUACUGUGGUGGUUACAAUCACUAACUCCACUGCCAUCAAAAC
AAGGCAC
>hsa-mir-34c MI0000743
AGUCUAGUUACUAGGCAGUGUAGUUAGCUGAUUGCUAAUAGUACCAAUCACUAACCACACGGCCAGGUAAAAAGAUU
>hsa-mir-92a-1 MI0000093
CUUUCUACACAGGUUGGGAUCGGUUGCAAUGCUGUGUUUCUGUAUGGUAUUGCACUUGUCCCGGCCUGUUGAGUUUG
G
>hsa-mir-92a-2 MI0000094
UCAUCCCUGGGUGGGGAUUUGUUGCAUUACUUGUGUUCUAUAUAAAGUAUUGCACUUGUCCCGGCCUGUGGAAGA
>hsa-mir-92b MI0003560
CGGGCCCCGGGCGGGCGGGAGGGACGGGACGCGGUGCAGUGUUGUUUUUUCCCCCGCCAAUAUUGCACUCGUCCCGG
CCUCCGGCCCCCCCGGCCC
>hsa-mir-93 MI0000095
CUGGGGGCUCCAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAGUGUGAUUACCCAACCUACUGCUGAGCUAGCACUUCCCGAGCCCC
CGG
>hsa-mir-95 MI0000097
AACACAGUGGGCACUCAAUAAAUGUCUGUUGAAUUGAAAUGCGUUACAUUCAACGGGUAUUUAUUGAGCACCCACUC
UGUG
>hsa-mir-96 MI0000098
UGGCCGAUUUUGGCACUAGCACAUUUUUGCUUGUGUCUCUCCGCUCUGAGCAAUCAUGUGCAGUGCCAAUAUGGGAA
A
>hsa-mir-98 MI0000100
AGGAUUCUGCUCAUGCCAGGGUGAGGUAGUAAGUUGUAUUGUUGUGGGGUAGGGAUAUUAGGCCCCAAUUAGAAGAU
AACUAUACAACUUACUACUUUCCCUGGUGUGUGGCAUAUUCA
>hsa-mir-99a MI0000101
CCCAUUGGCAUAAACCCGUAGAUCCGAUCUUGUGGUGAAGUGGACCGCACAAGCUCGCUUCUAUGGGUCUGUGUCAG
UGUG
>hsa-mir-99b MI0000746
GGCACCCACCCGUAGAACCGACCUUGCGGGGCCUUCGCCGCACACAAGCUCGUGUCUGUGGGUCCGUGUC
>hsa-mir-100 MI0000102
CCUGUUGCCACAAACCCGUAGAUCCGAACUUGUGGUAUUAGUCCGCACAAGCUUGUAUCUAUAGGUAUGUGUCUGUU
AGG
>hsa-mir-101-1 MI0000103
UGCCCUGGCUCAGUUAUCACAGUGCUGAUGCUGUCUAUUCUAAAGGUACAGUACUGUGAUAACUGAAGGAUGGCA
>hsa-mir-101-2 MI0000739
ACUGUCCUUUUUCGGUUAUCAUGGUACCGAUGCUGUAUAUCUGAAAGGUACAGUACUGUGAUAACUGAAGAAUGGUG
GU
>hsa-mir-103a-1 MI0000109
UACUGCCCUCGGCUUCUUUACAGUGCUGCCUUGUUGCAUAUGGAUCAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGAAGGCAUU
G
>hsa-mir-103a-2 MI0000108
UUGUGCUUUCAGCUUCUUUACAGUGCUGCCUUGUAGCAUUCAGGUCAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUGAAAGAACC
A
>hsa-mir-103b-1 MI0007261
UCAUAGCCCUGUACAAUGCUGCUUGAUCCAUAUGCAACAAGGCAGCACUGUAAAGAAGCCGA
>hsa-mir-103b-2 MI0007262
UCAUAGCCCUGUACAAUGCUGCUUGACCUGAAUGCUACAAGGCAGCACUGUAAAGAAGCUGA
>hsa-mir-105-1 MI0000111
UGUGCAUCGUGGUCAAAUGCUCAGACUCCUGUGGUGGCUGCUCAUGCACCACGGAUGUUUGAGCAUGUGCUACGGUG
UCUA
>hsa-mir-105-2 MI0000112
UGUGCAUCGUGGUCAAAUGCUCAGACUCCUGUGGUGGCUGCUUAUGCACCACGGAUGUUUGAGCAUGUGCUAUGGUG
UCUA
[3227] >hsa-mir-106a MI0000113

CCUUGGCCAUGUAAAAGUGCUUACAGUGCAGGUAGCUUUUUGAGAUCUACUGCAAUGUAAGCACUUCUUACAUUACC
AUGG
>hsa-mir-106b MI0000734
CCUGCCGGGGCUAAAGUGCUGACAGUGCAGAUAGUGGUCCUCUCCGUGCUACCGCACUGUGGGUACUUGCUGCUCCA
GCAGG
>hsa-mir-107 MI0000114
CUCUCUGCUUUCAGCUUCUUUACAGUGUUGCCUUGUGGCAUGGAGUUCAAGCAGCAUUGUACAGGGCUAUCAAAGCA
CAGA
>hsa-mir-122 MI0000442
CCUUAGCAGAGCUGUGGAGUGUGACAAUGGUGUUUGUGUCUAAACUAUCAAACGCCAUUAUCACACUAAAUAGCUAC
UGCUAGGC
>hsa-mir-124-1 MI0000443
AGGCCUCUCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAAUGUCCAUACAAUUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAA
UGGGGCUG
>hsa-mir-124-2 MI0000444
AUCAAGAUUAGAGGCUCUGCUCUCCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCAUACAAUUAAGGCACGCGGUGAA
UGCCAAGAGCGGAGCCUACGGCUGCACUUGAA
>hsa-mir-124-3 MI0000445
UGAGGGCCCCUCUGCGUGUUCACAGCGGACCUUGAUUUAAUGUCUAUACAAUUAAGGCACGCGGUGAAUGCCAAGAG
AGGCGCCUCC
>hsa-mir-125a MI0000469
UGCCAGUCUCUAGGUCCCUGAGACCCUUUAACCUGUGAGGACAUCCAGGGUCACAGGUGAGGUUCUUGGGAGCCUGG
CGUCUGGCC
>hsa-mir-125b-1 MI0000446
UGCGCUCCUCUCAGUCCCUGAGACCCUAACUUGUGAUGUUUACCGUUUAAAUCCACGGGUUAGGCUCUUGGGAGCUG
CGAGUCGUGCU
>hsa-mir-125b-2 MI0000470
ACCAGACUUUUCCUAGUCCCUGAGACCCUAACUUGUGAGGUAUUUUAGUAACAUCACAAGUCAGGCUCUUGGGACCU
AGGCGGAGGGGA
>hsa-mir-126 MI0000471
CGCUGGCGACGGGACAUUAUUACUUUUGGUACGCGCUGUGACACUUCAAACUCGUACCGUGAGUAAUAAUGCGCCGU
CCACGGCA
>hsa-mir-127 MI0000472
UGUGAUCACUGUCUCCAGCCUGCUGAAGCUCAGAGGGCUCUGAUUCAGAAAGAUCAUCGGAUCCGUCUGAGCUUGGC
UGGUCGGAAGUCUCAUCAUC
>hsa-mir-128-1 MI0000447
UGAGCUGUUGGAUUCGGGGCCGUAGCACUGUCUGAGAGGUUUACAUUUCUCACAGUGAACCGGUCUCUUUUUCAGCU
GCUUC
>hsa-mir-128-2 MI0000727
UGUGCAGUGGGAAGGGGGGCCGAUACACUGUACGAGAGUGAGUAGCAGGUCUCACAGUGAACCGGUCUCUUUCCCUA
CUGUGUC
>hsa-mir-129-1 MI0000252
GGAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUUGCUGUUCCUCUCAACAGUAGUCAGGAAGCCCUUACCCCAAAAAGUAUCU
>hsa-mir-129-2 MI0000473
UGCCCUUCGCGAAUCUUUUUGCGGUCUGGGCUUGCUGUACAUAACUCAAUAGCCGGAAGCCCUUACCCCAAAAAGCA
UUUGCGGAGGGCG
>hsa-mir-130a MI0000448
UGCUGCUGGCCAGAGCUCUUUUCACAUUGUGCUACUGUCUGCACCUGUCACUAGCAGUGCAAUGUUAAAAGGGCAUU
GGCCGUGUAGUG
>hsa-mir-130b MI0000748
GGCCUGCCCGACACUCUUUCCCUGUUGCACUACUAUAGGCCGCUGGGAAGCAGUGCAAUGAUGAAAGGGCAUCGGUC
AGGUC
>hsa-mir-132 MI0000449
CCGCCCCCGCGUCUCCAGGGCAACCGUGGCUUUCGAUUGUUACUGUGGGAACUGGAGGUAACAGUCUACAGCCAUGG
UCGCCCCGCAGCACGCCCACGCGC
>hsa-mir-133a-1 MI0000450

[3228]

ACAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAAAUGGAACCAAAUCGCCUCUUCAAUGGAUUUGGUCCCCUUCAACCAGCUGUAG
CUAUGCAUUGA
>hsa-mir-133a-2 MI0000451
GGGAGCCAAAUGCUUUGCUAGAGCUGGUAAAAUGGAACCAAAUCGACUGUCCAAUGGAUUUGGUCCCCUUCAACCAG
CUGUAGCUGUGCAUUGAUGGCGCCG
>hsa-mir-133b MI0000822
CCUCAGAAGAAAGAUGCCCCCUGCUCUGGCUGGUCAAACGGAACCAAGUCCGUCUUCCUGAGAGGUUUGGUCCCCUU
CAACCAGCUACAGCAGGGCUGGCAAUGCCCAGUCCUUGGAGA
>hsa-mir-134 MI0000474
CAGGGUGUGUGACUGGUUGACCAGAGGGGCAUGCACUGUGUUCACCCUGUGGGCCACCUAGUCACCAACCCUC
>hsa-mir-135a-1 MI0000452
AGGCCUCGCUGUUCUCUAUGGCUUUUUAUUCCUAUGUGAUUCUACUGCUCACUCAUAUAGGGAUUGGAGCCGUGGCG
CACGGCGGGGACA
>hsa-mir-135a-2 MI0000453
AGAUAAAUUCACUCUAGUGCUUUAUGGCUUUUUAUUCCUAUGUGAUAGUAAUAAAGUCUCAUGUAGGGAUGGAAGCC
AUGAAAUACAUUGUGAAAAAUCA
>hsa-mir-135b MI0000810
CACUCUGCUGUGGCCUAUGGCUUUUCAUUCCUAUGUGAUUGCUGUCCCAAACUCAUGUAGGGCUAAAAGCCAUGGGC
UACAGUGAGGGGCGAGCUCC
>hsa-mir-136 MI0000475
UGAGCCCUCGGAGGACUCCAUUUGUUUUGAUGAUGGAUUCUUAUGCUCCAUCAUCGUCUCAAAUGAGUCUUCAGAGG
GUUCU
>hsa-mir-137 MI0000454
GGUCCUCUGACUCUCUUCGGUGACGGGUAUUCUUGGGUGGAUAAUACGGAUUACGUUGUUAUUGCUUAAGAAUACGC
GUAGUCGAGGAGAGUACCAGCGGCA
>hsa-mir-138-1 MI0000476
CCCUGGCAUGGUGUGGUGGGGCAGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCGUUGCCAAUCAGAGAACGGCUACUUCACAACAC
CAGGGCCACACCACACUACAGG
>hsa-mir-138-2 MI0000455
CGUUGCUGCAGCUGGUGUUGUGAAUCAGGCCGACGAGCAGCGCAUCCUCUUACCCGGCUAUUUCACGACACCAGGGU
UGCAUCA
>hsa-mir-139 MI0000261
GUGUAUUCUACAGUGCACGUGUCUCCAGUGUGGCUCGGAGGCUGGAGACGCGGCCCUGUUGGAGUAAC
>hsa-mir-140 MI0000456
UGUGUCUCUCUCUGUGUCCUGCCAGUGGUUUUACCCUAUGGUAGGUUACGUCAUGCUGUUCUACCACAGGGUAGAAC
CACGGACAGGAUACCGGGGCACC
>hsa-mir-141 MI0000457
CGGCCGGCCCUGGGUCCAUCUUCCAGUACAGUGUUGGAUGGUCUAAUUGUGAAGCUCCUAACACUGUCUGGUAAAGA
UGGCUCCCGGGUGGGUUC
>hsa-mir-142 MI0000458
GACAGUGCAGUCACCCAUAAAGUAGAAAGCACUACUAACAGCACUGGAGGGUGUAGUGUUUCCUACUUUAUGGAUGA
GUGUACUGUG
>hsa-mir-143 MI0000459
GCGCAGCGCCCUGUCUCCCAGCCUGAGGUGCAGUGCUGCAUCUCUGGUCAGUUGGGAGUCUGAGAUGAAGCACUGUA
GCUCAGGAAGAGAGAAGUUGUUCUGCAGC
>hsa-mir-144 MI0000460
UGGGGCCCUGGCUGGGAUAUCAUCAUAUACUGUAAGUUUGCGAUGAGACACUACAGUAUAGAUGAUGUACUAGUCCG
GGCACCCCC
>hsa-mir-145 MI0000461
CACCUUGUCCUCACGGUCCAGUUUUCCCAGGAAUCCCUUAGAUGCUAAGAUGGGGAUUCCUGGAAAUACUGUUCUUG
AGGUCAUGGUU
>hsa-mir-146a MI0000477
CCGAUGUGUAUCCUCAGCUUUGAGAACUGAAUUCCAUGGGUUGUGUCAGUGUCAGACCUCUGAAAUUCAGUUCUUCA
GCUGGGAUAUCUCUGUCAUCGU
>hsa-mir-146b MI0003129
CCUGGCACUGAGAACUGAAUUCCAUAGGCUGUGAGCUCUAGCAAUGCCCUGUGGACUCAGUUCUGGUGCCCGG
>hsa-mir-147a MI0000262

[3229]

AAUCUAAAGACAACAUUUCUGCACACACACCAGACUAUGGAAGCCAGUGUGUGGAAAUGCUUCUGCUAGAUU
>hsa-mir-147b MI0005544
UAUAAAUCUAGUGGAAACAUUUCUGCACAAACUAGAUUCUGGACACCAGUGUGCGGAAAUGCUUCUGCUACAUUUUU
AGG
>hsa-mir-148a MI0000253
GAGGCAAAGUUCUGAGACACUCCGACUCUGAGUAUGAUAGAAGUCAGUGCACUACAGAACUUUGUCUC
>hsa-mir-148b MI0000811
CAAGCACGAUUAGCAUUUGAGGUGAAGUUCUGUUAUACACUCAGGCUGUGGCUCUCUGAAAGUCAGUGCAUCACAGA
ACUUUGUCUCGAAAGCUUUCUA
>hsa-mir-149 MI0000478
GCCGGCGCCCGAGCUCUGGCUCCGUGUCUUCACUCCCGUGCUUGUCCGAGGAGGGAGGGAGGGACGGGGGCUGUGCU
GGGGCAGCUGGA
>hsa-mir-150 MI0000479
CUCCCCAUGGCCCUGUCUCCCAACCCUUGUACCAGUGCUGGGCUCAGACCCUGGUACAGGCCUGGGGGACAGGGACC
UGGGGAC
>hsa-mir-151a MI0000809
UUUCCUGCCCUCGAGGAGCUCACAGUCUAGUAUGUCUCAUCCCCUACUAGACUGAAGCUCCUUGAGGACAGGGAUGG
UCAUACUCACCUC
>hsa-mir-151b MI0003772
ACCUCUGAUGUGUCAGUCUCUCUUCAGGGCUCCCGAGACACAGAAACAGACACCUGCCCUCGAGGAGCUCACAGUCU
AGACAAACAAACCCAGGGU
>hsa-mir-152 MI0000462
UGUCCCCCCCGGCCCAGGUUCUGUGAUACACUCCGACUCGGGCUCUGGAGCAGUCAGUGCAUGACAGAACUUGGGCC
CGGAAGGACC
>hsa-mir-153-1 MI0000463
CUCACAGCUGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUCUGCAGCUAGUAUUCUCACUCCAGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAU
UGGCAGGUGUGGC
>hsa-mir-153-2 MI0000464
AGCGGUGGCCAGUGUCAUUUUUGUGAUGUUGCAGCUAGUAAUAUGAGCCCAGUUGCAUAGUCACAAAAGUGAUCAUU
GGAAACUGUG
>hsa-mir-154 MI0000480
GUGGUACUUGAAGAUAGGUUAUCCGUGUUGCCUUCGCUUUAUUUGUGACGAAUCAUACACGGUUGACCUAUUUUUCA
GUACCAA
>hsa-mir-155 MI0000681
CUGUUAAUGCUAAUCGUGAUAGGGGUUUUUGCCUCCAACUGACUCCUACAUAUUAGCAUUAACAG
>hsa-mir-181a-1 MI0000289
UGAGUUUUGAGGUUGCUUCAGUGAACAUUCAACGCUGUCGGUGAGUUUGGAAUUAAAAUCAAAACCAUCGACCGUUG
AUUGUACCCUAUGGCUAACCAUCAUCUACUCCA
>hsa-mir-181a-2 MI0000269
AGAAGGGCUAUCAGGCCAGCCUUCAGAGGACUCCAAGGAACAUUCAACGCUGUCGGUGAGUUUGGGAUUUGAAAAAA
CCACUGACCGUUGACUGUACCUUGGGGUCCUUA
>hsa-mir-181b-1 MI0000270
CCUGUGCAGAGAUUAUUUUUUAAAAGGUCACAAUCAACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGUUGAACUGUGUGGACAAGCU
CACUGAACAAUGAAUGCAACUGUGGCCCCGCUU
>hsa-mir-181b-2 MI0000683
CUGAUGGCUGCACUCAACAUUCAUUGCUGUCGGUGGGUUUGAGUCUGAAUCAACUCACUGAUCAAUGAAUGCAAACU
GCGGACCAAACA
>hsa-mir-181c MI0000271
CGGAAAAUUUGCCAAGGGUUUGGGGGAACAUUCAACCUGUCGGUGAGUUUGGGCAGCUCAGGCAAACCAUCGACCGU
UGAGUGGACCCUGAGGCCUGGAAUUGCCAUCCU
>hsa-mir-181d MI0003139
GUCCCCUCCCCUAGGCCACAGCCGAGGUCACAAUCAACAUUCAUUGUUGUCGGUGGGUUGUGAGGACUGAGGCCAGA
CCCACCGGGGGAUGAAUGUCACUGUGGCUGGGCCAGACACGGCUUAAGGGGAAUGGGGAC
>hsa-mir-182 MI0000272
GAGCUGCUUGCCUCCCCCCGUUUUUGGCAAUGGUAGAACUCACACUGGUGAGGUAACAGGAUCCGGUGGUUCUAGAC
UUGCCAACUAUGGGGCGAGGACUCAGCCGGCAC
>hsa-mir-183 MI0000273

[3230]

CCGCAGAGUGUGACUCCUGUUCUGUGUAUGGCACUGGUAGAAUUCACUGUGAACAGUCUCAGUCAGUGAAUUACCGA
AGGGCCAUAAACAGAGCAGAGACAGAUCCACGA
>hsa-mir-184 MI0000481
CCAGUCACGUCCCCUUAUCACUUUUCCAGCCCAGCUUUGUGACUGUAAGUGUUGGACGGAGAACUGAUAAGGGUAGG
UGAUUGA
>hsa-mir-185 MI0000482
AGGGGGCGAGGGAUUGGAGAGAAAGGCAGUUCCUGAUGGUCCCCUCCCCAGGGGCUGGCUUUCCUCUGGUCCUUCCC
UCCCA
>hsa-mir-186 MI0000483
UGCUUGUAACUUUCCAAAGAAUUCUCCUUUUGGGCUUUCUGGUUUUAUUUUAAGCCCAAAGGUGAAUUUUUUGGGAA
GUUUGAGCU
>hsa-mir-187 MI0000274
GGUCGGGCUCACCAUGACACAGUGUGAGACCUCGGGCUACAACACAGGACCCGGGCGCUGCUCUGACCCCUCGUGUC
UUGUGUUGCAGCCGGAGGGACGCAGGUCCGCA
>hsa-mir-188 MI0000484
UGCUCCCUCUCUCACAUCCCUUGCAUGGUGGAGGGUGAGCUUUCUGAAAACCCCUCCCACAUGCAGGGUUUGCAGGA
UGGCGAGCC
>hsa-mir-190a MI0000486
UGCAGGCCUCUGUGUGAUAUGUUUGAUAUAUUAGGUUGUUAUUUAAUCCAACUAUAUAUCAAACAUAUUCCUACAGU
GUCUUGCC
>hsa-mir-190b MI0005545
UGCUUCUGUGUGAUAUGUUUGAUAUUGGGUUGUUUAAUUAGGAACCAACUAAAUGUCAAACAUAUUCUUACAGCAGC
AG
>hsa-mir-191 MI0000465
CGGCUGGACAGCGGGCAACGGAAUCCCAAAAGCAGCUGUUGUCUCCAGAGCAUUCCAGCUGCGCUUGGAUUUCGUCC
CCUGCUCUCCUGCCU
>hsa-mir-192 MI0000234
GCCGAGACCGAGUGCACAGGGCUCUGACCUAUGAAUUGACAGCCAGUGCUCUCGUCUCCCCCUCUGGCUGCCAAUUCC
AUAGGUCACAGGUAUGUUCGCCUCAAUGCCAGC
>hsa-mir-193a MI0000487
CGAGGAUGGGAGCUGAGGGCUGGGUCUUUGCGGGCGAGAUGAGGGUGUCGGAUCAACUGGCCUACAAAGUCCCAGUU
CUCGGCCCCCG
>hsa-mir-193b MI0003137
GUGGUCUCAGAAUCGGGGUUUUGAGGGCGAGAUGAGUUUAUGUUUUAUCCAACUGGCCCUCAAAGUCCCGCUUUUGG
GGUCAU
>hsa-mir-194-1 MI0000488
AUGGUGUUAUCAAGUGUAACAGCAACUCCAUGUGGACUGUGUACCAAUUUCCAGUGGAGAUGCUGUUACUUUUGAUG
GUUACCAA
>hsa-mir-194-2 MI0000732
UGGUUCCCGCCCCCUGUAACAGCAACUCCAUGUGGAAGUGCCCACUGGUUCCAGUGGGGCUGCUGUUAUCUGGGGCG
AGGGCCAG
>hsa-mir-195 MI0000489
AGCUUCCCUGGCUCUAGCAGCACAGAAAUAUUGGCACAGGGAAGCGAGUCUGCCAAUAUUGGCUGUGCUGCUCCAGG
CAGGGUGGUG
>hsa-mir-196a-1 MI0000238
GUGAAUUAGGUAGUUUCAUGUUGUUGGGCCUGGGUUUCUGAACACAACAACAUUAAACCACCCGAUUCAC
>hsa-mir-196a-2 MI0000279
UGCUCGCUCAGCUGAUCUGUGGCUUAGGUAGUUUCAUGUUGUUGGGAUUGAGUUUUGAACUCGGCAACAAGAAACUG
CCUGAGUUACAUCAGUCGGUUUUCGUCGAGGGC
>hsa-mir-196b MI0001150
ACUGGUCGGUGAUUUAGGUAGUUUCCUGUUGUUGGGAUCCACCUUUCUCUCGACAGCACGACACUGCCUUCAUUACU
UCAGUUG
>hsa-mir-197 MI0000239
GGCUGUGCCGGGUAGAGAGGGCAGUGGGAGGUAAGAGCUCUUCACCCUUCACCACCUUCUCCACCCAGCAUGGCC
>hsa-mir-198 MI0000240
UCAUUGGUCCAGAGGGGAGAUAGGUUCCUGUGAUUUUUCCUUCUUCUCUAUAGAAUAAAUGA
>hsa-mir-199a-1 MI0000242

[3231]

GCCAACCCAGUGUUCAGACUACCUGUUCAGGAGGCUCUCAAUGUGUACAGUAGUCUGCACAUUGGUUAGGC
>hsa-mir-199a-2 MI0000281
AGGAAGCUUCUGGAGAUCCUGCUCCGUCGCCCCAGUGUUCAGACUACCUGUUCAGGACAAUGCCGUUGUACAGUAGU
CUGCACAUUGGUUAGACUGGGCAAGGGAGAGCA
>hsa-mir-199b MI0000282
CCAGAGGACACCUCCACUCCGUCUACCCAGUGUUUAGACUAUCUGUUCAGGACUCCCAAAUUGUACAGUAGUCUGCA
CAUUGGUUAGGCUGGGCUGGGUUAGACCCUCGG
>hsa-mir-200a MI0000737
CCGGGCCCCUGUGAGCAUCUUACCGGACAGUGCUGGAUUUCCCAGCUUGACUCUAACACUGUCUGGUAACGAUGUUC
AAAGGUGACCCGC
>hsa-mir-200b MI0000342
CCAGCUCGGGCAGCCGUGGCCAUCUUACUGGGCAGCAUUGGAUGGAGUCAGGUCUCUAAUACUGCCUGGUAAUGAUG
ACGGCGGAGCCCUGCACG
>hsa-mir-200c MI0000650
CCCUCGUCUUACCCAGCAGUGUUUGGGUGCGGUUGGGAGUCUCUAAUACUGCCGGGUAAUGAUGGAGG
>hsa-mir-202 MI0003130
CGCCUCAGAGCCGCCCGCCGUUCCUUUUUCCUAUGCAUAUACUUCUUUGAGGAUCUGGCCUAAAGAGGUAUAGGGCA
UGGGAAAACGGGGCGGUCGGGUCCUCCCCAGCG
>hsa-mir-203 MI0000283
GUGUUGGGGACUCGCGCGCUGGGUCCAGUGGUUCUUAACAGUUCAACAGUUCUGUAGCGCAAUUGUGAAAUGUUUAG
GACCACUAGACCCGGCGGGCGCGGCGACAGCGA
>hsa-mir-204 MI0000284
GGCUACAGUCUUUCUUCAUGUGACUCGUGGACUUCCCUUUGUCAUCCUAUGCCUGAGAAUAUAUGAAGGAGGCUGGG
AAGGCAAAGGGACGUUCAAUUGUCAUCACUGGC
>hsa-mir-205 MI0000285
AAAGAUCCUCAGACAAUCCAUGUGCUUCUCUUGUCCUUCAUUCCACCGGAGUCUGUCUCAUACCCAACCAGAUUUCA
GUGGAGUGAAGUUCAGGAGGCAUGGAGCUGACA
>hsa-mir-206 MI0000490
UGCUUCCCGAGGCCACAUGCUUCUUUAUAUCCCCAUAUGGAUUACUUUGCUAUGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGGUUU
CGGCAAGUG
>hsa-mir-208a MI0000251
UGACGGGCGAGCUUUUGGCCCGGGUUAUACCUGAUGCUCACGUAUAAGACGAGCAAAAAGCUUGUUGGUCA
>hsa-mir-208b MI0005570
CCUCUCAGGGAAGCUUUUUGCUCGAAUUAUGUUUCUGAUCCGAAUAUAAGACGAACAAAAGGUUUGUCUGAGGGCAG
>hsa-mir-210 MI0000286
ACCCGGCAGUGCCUCCAGGCGCAGGGCAGCCCCUGCCCACCGCACACUGCGCUGCCCCAGACCCACUGUGCGUGUGA
CAGCGGCUGAUCUGUGCCUGGGCAGCGCGACCC
>hsa-mir-211 MI0000287
UCACCUGGCCAUGUGACUUGUGGGCUUCCCUUUGUCAUCCUUCGCCUAGGGCUCUGAGCAGGGCAGGGACAGCAAAG
GGGUGCUCAGUUGUCACUUCCCACAGCACGGAG
>hsa-mir-212 MI0000288
CGGGGCACCCCGCCCGGACAGCGCGCCGGCACCUUGGCUCUAGACUGCUUACUGCCCGGGCCGCCCUCAGUAACAGU
CUCCAGUCACGGCCACCGACGCCUGGCCCCGCC
>hsa-mir-214 MI0000290
GGCCUGGCUGGACAGAGUUGUCAUGUGUCUGCCUGUCUACACUUGCUGUGCAGAACAUCCGCUCACCUGUACAGCAG
GCACAGACAGGCAGUCACAUGACAACCCAGCCU
>hsa-mir-215 MI0000291
AUCAUUCAGAAAUGGUAUACAGGAAAAUGACCUAUGAAUUGACAGACAAUAUAGCUGAGUUUGUCUGUCAUUUCUUU
AGGCCAAUAUUCUGUAUGACUGUGCUACUUCAA
>hsa-mir-216a MI0000292
GAUGGCUGUGAGUUGGCUUAAUCUCAGCUGGCAACUGUGAGAUGUUCAUACAAUCCCUCACAGUGGUCUCUGGGAUU
AUGCUAAACAGAGCAAUUUCCUAGCCCUCACGA
>hsa-mir-216b MI0005569
GCAGACUGGAAAAUCUCUGCAGGCAAAUGUGAUGUCACUGAGGAAAUCACACACUUACCCGUAGAGAUUCUACAGUC
UGACA
[3232] >hsa-mir-217 MI0000293

AGUAUAAUUAUUACAUAGUUUUUGAUGUCGCAGAUACUGCAUCAGGAACUGAUUGGAUAAGAAUCAGUCACCAUCAG
UUCCUAAUGCAUUGCCUUCAGCAUCUAAACAAG
>hsa-mir-218-1 MI0000294
GUGAUAAUGUAGCGAGAUUUUCUGUUGUGCUUGAUCUAACCAUGUGGUUGCGAGGUAUGAGUAAAACAUGGUUCCGU
CAAGCACCAUGGAACGUCACGCAGCUUUCUACA
>hsa-mir-218-2 MI0000295
GACCAGUCGCUGCGGGGCUUUCCUUUGUGCUUGAUCUAACCAUGUGGUGGAACGAUGGAAACGGAACAUGGUUCUGU
CAAGCACCGCGGAAAGCACCGUGCUCUCCUGCA
>hsa-mir-219-1 MI0000296
CCGCCCCGGGCCGCGGCUCCUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUCGAGUCUAUGGCUCCGGCCGAGAGUUGAGUCUGGAC
GUCCCGAGCCGCCGCCCCCAAACCUCGAGCGGG
>hsa-mir-219-2 MI0000740
ACUCAGGGGCUUCGCCACUGAUUGUCCAAACGCAAUUCUUGUACGAGUCUGCGGCCAACCGAGAAUUGUGGCUGGAC
AUCUGUGGCUGAGCUCCGGG
>hsa-mir-221 MI0000298
UGAACAUCCAGGUCUGGGGCAUGAACCUGGCAUACAAUGUAGAUUUCUGUGUUCGUUAGGCAACAGCUACAUUGUCU
GCUGGGUUUCAGGCUACCUGGAAACAUGUUCUC
>hsa-mir-222 MI0000299
GCUGCUGGAAGGUGUAGGUACCCUCAAUGGCUCAGUAGCCAGUGUAGAUCCUGUCUUUCGUAAUCAGCAGCUACAUC
UGGCUACUGGGUCUCUGAUGGCAUCUUCUAGCU
>hsa-mir-223 MI0000300
CCUGGCCUCCUGCAGUGCCACGCUCCGUGUAUUUGACAAGCUGAGUUGGACACUCCAUGUGGUAGAGUGUCAGUUUG
UCAAAUACCCCAAGUGCGGCACAUGCUUACCAG
>hsa-mir-224 MI0000301
GGGCUUUCAAGUCACUAGUGGUUCCGUUUAGUAGAUGAUUGUGCAUUGUUUCAAAAUGGUGCCCUAGUGACUACAAA
GCCC
>hsa-mir-296 MI0000747
AGGACCCUUCCAGAGGGCCCCCCCUCAAUCCUGUUGUGCCUAAUUCAGAGGGUUGGGUGGAGGCUCUCCUGAAGGGC
UCU
>hsa-mir-297 MI0005775
UGUAUGUAUGUGUGCAUGUGCAUGUAUGUGUAUAUACAUAUAUAUGUAUUAUGUACUCAUAUAUCA
>hsa-mir-298 MI0005523
UCAGGUCUUCAGCAGAAGCAGGGAGGUUCUCCCAGUGGUUUUCCUUGACUGUGAGGAACUAGCCUGCUGCUUUGCUC
AGGAGUGAGCU
>hsa-mir-299 MI0000744
AAGAAAUGGUUUACCGUCCCACAUACAUUUUGAAUAUGUAUGUGGGAUGGUAAACCGCUUCUU
>hsa-mir-300 MI0005525
UGCUACUUGAAGAGAGGUAAUCCUUCACGCAUUUGCUUUACUUGCAAUGAUUAUACAAGGGCAGACUCUCUCUGGGG
AGCAAA
>hsa-mir-301a MI0000745
ACUGCUAACGAAUGCUCUGACUUUAUUGCACUACUGUACUUUACAGCUAGCAGUGCAAUAGUAUUGUCAAAGCAUCU
GAAAGCAGG
>hsa-mir-301b MI0005568
GCCGCAGGUGCUCUGACGAGGUUGCACUACUGUGCUCUGAGAAGCAGUGCAAUGAUAUUGUCAAAGCAUCUGGGACC
A
>hsa-mir-302a MI0000738
CCACCACUUAAACGUGGAUGUACUUGCUUUGAAACUAAAGAAGUAAGUGCUUCCAUGUUUUGGUGAUGG
>hsa-mir-302b MI0000772
GCUCCCUUCAACUUUAACAUGGAAGUGCUUUCUGUGACUUUAAAAGUAAGUGCUUCCAUGUUUUAGUAGGAGU
>hsa-mir-302c MI0000773
CCUUUGCUUUAACAUGGGGGUACCUGCUGUGUGAAACAAAAGUAAGUGCUUCCAUGUUUCAGUGGAGG
>hsa-mir-302d MI0000774
CCUCUACUUUAACAUGGAGGCACUUGCUGUGACAUGACAAAAAUAAGUGCUUCCAUGUUUGAGUGUGG
>hsa-mir-302e MI0006417
UUGGGUAAGUGCUUCCAUGCUUCAGUUUCCUUACUGGUAAGAUGGAUGUAGUAAUAGCACCUACCUUAUAGA
>hsa-mir-302f MI0006418
UCUGUGUAAACCUGGCAAUUUUCACUUAAUUGCUUCCAUGUUUAUAAAAGA

[3233]

>hsa-mir-320a MI0000542
GCUUCGCUCCCCUCCGCCUUCUCUUCCCGGUUCUUCCCGGAGUCGGGAAAAGCUGGGUUGAGAGGGCGAAAAAGGAU
GAGGU
>hsa-mir-320b-1 MI0003776
AAUUAAUCCCUCUCUUUCUAGUUCUUCCUAGAGUGAGGAAAAGCUGGGUUGAGAGGGCAAACAAAUUAACUAAUUAA
UU
>hsa-mir-320b-2 MI0003839
UGUUAUUUUUUGUCUUCUACCUAAGAAUUCUGUCUCUUAGGCUUUCUCUUCCCAGAUUUCCCAAAGUUGGGAAAAGC
UGGGUUGAGAGGGCAAAAGGAAAAAAAAAGAAUUCUGUCUCUGACAUAAUUAGAUAGGGAA
>hsa-mir-320c-1 MI0003778
UUUGCAUUAAAAAUGAGGCCUUCUCUUCCCAGUUCUUCCCAGAGUCAGGAAAAGCUGGGUUGAGAGGGUAGAAAAAA
AAUGAUGUAGG
>hsa-mir-320c-2 MI0008191
CUUCUCUUUCCAGUUCUUCCCAGAAUUGGGAAAAGCUGGGUUGAGAGGGU
>hsa-mir-320d-1 MI0008190
UUCUCGUCCCAGUUCUUCCCAAAGUUGAGAAAAGCUGGGUUGAGAGGA
>hsa-mir-320d-2 MI0008192
UUCUCUUCCCAGUUCUUCUUGGAGUCAGGAAAAGCUGGGUUGAGAGGA
>hsa-mir-320e MI0014234
GCCUUCUCUUCCCAGUUCUUCCUGGAGUCGGGGAAAAGCUGGGUUGAGAAGGU
>hsa-mir-323a MI0000807
UUGGUACUUGGAGAGAGGUGGUCCGUGGCGCGUUCGCUUUAUUUAUGGCGCACAUUACACGGUCGACCUCUUUGCAG
UAUCUAAUC
>hsa-mir-323b MI0014206
UGGUACUCGGAGGGAGGUUGUCCGUGGUGAGUUCGCAUUAUUUAAUGAUGCCCAAUACACGGUCGACCUCUUUUCGG
UAUCA
>hsa-mir-324 MI0000813
CUGACUAUGCCUCCCCGCAUCCCCUAGGGCAUUGGUGUAAAGCUGGAGACCCACUGCCCCAGGUGCUGCUGGGGGUU
GUAGUC
>hsa-mir-325 MI0000824
AUACAGUGCUUGGUUCCUAGUAGGUGUCCAGUAAGUGUUUGUGACAUAAUUUGUUUAUUGAGGACCUCCUAUCAAUC
AAGCACUGUGCUAGGCUCUGG
>hsa-mir-326 MI0000808
CUCAUCUGUCUGUUGGGCUGGAGGCAGGGCCUUUGUGAAGGCGGGUGGUGCUCAGAUCGCCUCUGGGCCCUUCCUCC
AGCCCCGAGGCGGAUUCA
>hsa-mir-328 MI0000804
UGGAGUGGGGGGGCAGGAGGGGCUCAGGGAGAAAGUGCAUACAGCCCCUGGCCCUCUCUGCCCUUCCGUCCCCUG
>hsa-mir-329-1 MI0001725
GGUACCUGAAGAGAGGUUUUCUGGGUUUCUGUUUCUUUAAUGAGGACGAAACACACCUGGUUAACCUCUUUUCCAGU
AUC
>hsa-mir-329-2 MI0001726
GUGGUACCUGAAGAGAGGUUUUCUGGGUUUCUGUUUCUUUAUUGAGGACGAAACACACCUGGUUAACCUCUUUUCCA
GUAUCAA
>hsa-mir-330 MI0000803
CUUUGGCGAUCACUGCCUCUCUGGGCCUGUGUCUUAGGCUCUGCAAGAUCAACCGAGCAAAGCACACGGCCUGCAGA
GAGGCAGCGCUCUGCCC
>hsa-mir-331 MI0000812
GAGUUUGGUUUUGUUUGGGUUUGUUCUAGGUAUGGUCCCAGGGAUCCCAGAUCAAACCAGGCCCCUGGGCCUAUCCU
AGAACCAACCUAAGCUC
>hsa-mir-335 MI0000816
UGUUUUGAGCGGGGGUCAAGAGCAAUAACGAAAAAUGUUUGUCAUAAACCGUUUUUCAUUAUUGCUCCUGACCUCCU
CUCAUUUGCUAUAUUCA
>hsa-mir-337 MI0000806
GUAGUCAGUAGUUGGGGGGUGGGAACGGCUUCAUACAGGAGUUGAUGCACAGUUAUCCAGCUCCUAUAUGAUGCCUU
UCUUCAUCCCCUUCAA
>hsa-mir-338 MI0000814
UCUCCAACAAUAUCCUGGUGCUGAGUGAUGACUCAGGCGACUCCAGCAUCAGUGAUUUUGUUGAAGA

[3234]

>hsa-mir-339 MI0000815
CGGGGCGGCCGCUCUCCCUGUCCUCCAGGAGCUCACGUGUGCCUGCCUGUGAGCGCCUCGACGACAGAGCCGGCGCC
UGCCCCAGUGUCUGCGC
>hsa-mir-340 MI0000802
UUGUACCUGGUGUGAUUAUAAAGCAAUGAGACUGAUUGUCAUAUGUCGUUUGUGGGAUCCGUCUCAGUUACUUUAUA
GCCAUACCUGGUAUCUUA
>hsa-mir-342 MI0000805
GAAACUGGGCUCAAGGUGAGGGGUGCUAUCUGUGAUUGAGGGACAUGGUUAAUGGAAUUGUCUCACACAGAAAUCGC
ACCCGUCACCUUGGCCUACUUA
>hsa-mir-345 MI0000825
ACCCAAACCCUAGGUCUGCUGACUCCUAGUCCAGGGCUCGUGAUGGCUGGUGGGCCCUGAACGAGGGGUCUGGAGGC
CUGGGUUUGAAUAUCGACAGC
>hsa-mir-346 MI0000826
GGUCUCUGUGUUGGGCGUCUGUCUGCCCGCAUGCCUGCCUCUCUGUUGCUCUGAAGGAGGCAGGGGCUGGGCCUGCA
GCUGCCUGGGCAGAGCGG
>hsa-mir-361 MI0000760
GGAGCUUAUCAGAAUCUCCAGGGGUACUUUAUAAUUUCAAAAAGUCCCCCAGGUGUGAUUCUGAUUUGCUUC
>hsa-mir-362 MI0000762
CUUGAAUCCUUGGAACCUAGGUGUGAGUGCUAUUUCAGUGCAACACACCUAUUCAAGGAUUCAAA
>hsa-mir-363 MI0000764
UGUUGUCGGGUGGAUCACGAUGCAAUUUUGAUGAGUAUCAUAGGAGAAAAAUUGCACGGUAUCCAUCUGUAAACC
>hsa-mir-365a MI0000767
ACCGCAGGGAAAAUGAGGGACUUUUGGGGGCAGAUGUGUUUCCAUUCCACUAUCAUAAUGCCCCUAAAAAUCCUUAU
UGCUCUUGCA
>hsa-mir-365b MI0000769
AGAGUGUUCAAGGACAGCAAGAAAAAUGAGGGACUUUCAGGGGCAGCUGUGUUUUCUGACUCAGUCAUAAUGCCCCU
AAAAAUCCUUAUUGUUCUUGCAGUGUGCAUCGGG
>hsa-mir-367 MI0000775
CCAUUACUGUUGCUAAUAUGCAACUCUGUUGAAUAUAAAUUGGAAUUGCACUUUAGCAAUGGUGAUGG
>hsa-mir-369 MI0000777
UUGAAGGGAGAUCGACCGUGUUAUAUUCGCUUUAUUGACUUCGAAUAAUACAUGGUUGAUCUUUUCUCAG
>hsa-mir-370 MI0000778
AGACAGAGAAGCCAGGUCACGUCUCUGCAGUUACACAGCUCACGAGUGCCUGCUGGGGUGGAACCUGGUCUGUCU
>hsa-mir-371a MI0000779
GUGGCACUCAAACUGUGGGGGCACUUUCUGCUCUCUGGUGAAAGUGCCGCCAUCUUUUGAGUGUUAC
>hsa-mir-371b MI0017393
GGUAACACUCAAAAGAUGGCGGCACUUUCACCAGAGAGCAGAAAGUGCCCCCACAGUUUGAGUGCC
>hsa-mir-372 MI0000780
GUGGGCCUCAAAUGUGGAGCACUAUUCUGAUGUCCAAGUGGAAAGUGCUGCGACAUUUGAGCGUCAC
>hsa-mir-373 MI0000781
GGGAUACUCAAAAUGGGGGCGCUUUCCUUUUUGUCUGUACUGGGAAGUGCUUCGAUUUUGGGGUGUCCC
>hsa-mir-374a MI0000782
UACAUCGGCCAUUAUAAUACAACCUGAUAAGUGUUAUAGCACUUAUCAGAUUGUAUUGUAAUUGUCUGUGUA
>hsa-mir-374b MI0005566
ACUCGGAUGGAUAUAAUACAACCUGCUAAGUGUCCUAGCACUUAGCAGGUUGUAUUAUCAUUGUCCGUGUCU
>hsa-mir-374c MI0016684
ACACGGACAAUGAUAAUACAACCUGCUAAGUGCUAGGACACUUAGCAGGUUGUAUUAUAUCCAUCCGAGU
>hsa-mir-375 MI0000783
CCCCGCGACGAGCCCCUCGCACAAACCGGACCUGAGCGUUUUGUUCGUUCGGCUCGCGUGAGGC
>hsa-mir-376a-1 MI0000784
UAAAAGGUAGAUUCUCCUUCUAUGAGUACAUUAUUUAUGAUUAAUCAUAGAGGAAAAUCCACGUUUUC
>hsa-mir-376a-2 MI0003529
GGUAUUUAAAAGGUAGAUUUUCCUUCUAUGGUUACGUGUUUGAUGGUUAAUCAUAGAGGAAAAUCCACGUUUUCAGU
AUC
>hsa-mir-376b MI0002466
CAGUCCUUCUUUGGUAUUUAAAACGUGGAUAUUCCUUCUAUGUUUACGUGAUUCCUGGUUAAUCAUAGAGGAAAAUC
CAUGUUUUCAGUAUCAAAUGCUG

[3235]

>hsa-mir-376c MI0000776
AAAAGGUGGAUAUUCCUUCUAUGUUUAUGUUAUUUAUGGUUAAACAUAGAGGAAAUUCCACGUUUU
>hsa-mir-377 MI0000785
UUGAGCAGAGGUUGCCCUUGGUGAAUUCGCUUUAUUUAUGUUGAAUCACACAAAGGCAACUUUUGUUUG
>hsa-mir-378a MI0000786
AGGGCUCCUGACUCCAGGUCCUGUGUGUUACCUAGAAAUAGCACUGGACUUGGAGUCAGAAGGCCU
>hsa-mir-378b MI0014154
GGUCAUUGAGUCUUCAAGGCUAGUGGAAAGAGCACUGGACUUGGAGGCAGAAAGACC
>hsa-mir-378c MI0015825
GGAGGCCAUCACUGGACUUGGAGUCAGAAGAGUGGAGUCGGGUCAGACUUCAACUCUGACUUUGAAGGUGGUGAGUG
CCUC
>hsa-mir-378d-1 MI0016749
ACUGUUUCUGUCCUUGUUCUUGUUGUUAUUACUGGACUUGGAGUCAGAAACAGG
>hsa-mir-378d-2 MI0003840
GAAUGGUUACAAGGAGAGAACACUGGACUUGGAGUCAGAAAACUUUCAUCCAAGUCAUUCCCUGCUCUAAGUCCCAU
UUCUGUUCCAUGAGAUUGUUU
>hsa-mir-378e MI0016750
CUGACUCCAGUGUCCAGGCCAGGGGCAGACAGUGGACAGAGAACAGUGCCCAAGACCACUGGACUUGGAGUCAGGAC
AU
>hsa-mir-378f MI0016756
GUCAGGUCCUGGACUCCCAUAGUUUUCAGGCUGCUAAACAACAGAACGAGCACUGGACUUGGAGCCAGAAGUCUUGG
G
>hsa-mir-378g MI0016761
CACUGGGCUUGGAGUCAGAAGACCUGGCUCCAGCCCAGCUC
>hsa-mir-378h MI0016808
ACAGGAACACUGGACUUGGUGUCAGAUGGGAUGAGCCCUGGCUCUGUUUCCUAGCAGCAAUCUGAUCUUGAGCUAGU
CACUGG
>hsa-mir-378i MI0016902
GGGAGCACUGGACUAGGAGUCAGAAGGUGGAGUUCUGGGUGCUGUUUUCCCACUCUUGGGCCCUGGGCAUGUUCUG
>hsa-mir-379 MI0000787
AGAGAUGGUAGACUAUGGAACGUAGGCGUUAUGAUUUCUGACCUAUGUAACAUGGUCCACUAACUCU
>hsa-mir-380 MI0000788
AAGAUGGUUGACCAUAGAACAUGCGCUAUCUCUGUGUCGUAUGUAAUAUGGUCCACAUCUU
>hsa-mir-381 MI0000789
UACUUAAAGCGAGGUUGCCCUUUGUAUAUUCGGUUUAUUGACAUGGAAUAUACAAGGGCAAGCUCUCUGUGAGUA
>hsa-mir-382 MI0000790
UACUUGAAGAGAAGUUGUUCGUGGUGGAUUCGCUUUACUUAUGACGAAUCAUUCACGGACAACACUUUUUUCAGUA
>hsa-mir-383 MI0000791
CUCCUCAGAUCAGAAGGUGAUUGUGGCUUUGGGUGGAUAUUAAUCAGCCACAGCACUGCCUGGUCAGAAAGAG
>hsa-mir-384 MI0001145
UGUUAAAUCAGGAAUUUUAAACAAUUCCUAGACAAUAUGUAUAAUGUUCAUAAGUCAUUCCUAGAAAUUGUUCAUAA
UGCCUGUAACA
>hsa-mir-409 MI0001735
UGGUACUCGGGGAGAGGUUACCCGAGCAACUUUGCAUCUGGACGACGAAUGUUGCUCGGUGAACCCCUUUUCGGUAU
CA
>hsa-mir-410 MI0002465
GGUACCUGAGAAGAGGUUGUCUGUGAUGAGUUCGCUUUUAUUAAUGACGAAUAUAACACAGAUGGCCUGUUUUCAGU
ACC
>hsa-mir-411 MI0003675
UGGUACUUGGAGAGAUAGUAGACCGUAUAGCGUACGCUUUAUCUGUGACGUAUGUAACACGGUCCACUAACCCUCAG
UAUCAAAUCCAUCCCCGAG
>hsa-mir-412 MI0002464
CUGGGGUACGGGGAUGGAUGGUCGACCAGUUGGAAAGUAAUUGUUUCUAAUGUACUUCACCUGGUCCACUAGCCGUC
CGUAUCCGCUGCAG
>hsa-mir-421 MI0003685
GCACAUUGUAGGCCUCAUUAAAUGUUUGUUGAAUGAAAAAAUGAAUCAUCAACAGACAUUAAUUGGGCGCCUGCUCU
GUGAUCUC

[3236]

>hsa-mir-422a MI0001444
GAGAGAAGCACUGGACUUAGGGUCAGAAGGCCUGAGUCUCUCUGCUGCAGAUGGGCUCUCUGUCCCUGAGCCAAGCU
UUGUCCUCCCUGG
>hsa-mir-423 MI0001445
AUAAAGGAAGUUAGGCUGAGGGGCAGAGAGCGAGACUUUUCUAUUUUCCAAAAGCUCGGUCUGAGGCCCCUCAGUCU
UGCUUCCUAACCCGCGC
>hsa-mir-424 MI0001446
CGAGGGGAUACAGCAGCAAUUCAUGUUUUGAAGUGUUCUAAAUGGUUCAAAACGUGAGGCGCUGCUAUACCCCCUCG
UGGGGAAGGUAGAAGGUGGGG
>hsa-mir-425 MI0001448
GAAAGCGCUUUGGAAUGACACGAUCACUCCCGUUGAGUGGGCACCCGAGAAGCCAUCGGGAAUGUCGUGUCCGCCCA
GUGCUCUUUC
>hsa-mir-429 MI0001641
CGCCGGCCGAUGGGCGUCUUACCAGACAUGGUUAGACCUGGCCCUCUGUCUAAUACUGUCUGGUAAAACCGUCCAUC
CGCUGC
>hsa-mir-431 MI0001721
UCCUGCUUGUCCUGCGAGGUGUCUUGCAGGCCGUCAUGCAGGCCACACUGACGGUAACGUUGCAGGUCGUCUUGCAG
GGCUUCUCGCAAGACGACAUCCUCAUCACCAACGACG
>hsa-mir-432 MI0003133
UGACUCCUCCAGGUCUUGGAGUAGGUCAUUGGGUGGAUCCUCUAUUUCCUUACGUGGGCCACUGGAUGGCUCCUCCA
UGUCUUGGAGUAGAUCA
>hsa-mir-433 MI0001723
CCGGGGAGAAGUACGGUGAGCCUGUCAUUAUUCAGAGAGGCUAGAUCCUCUGUGUUGAGAAGGAUCAUGAUGGGCUC
CUCGGUGUUCUCCAGG
>hsa-mir-448 MI0001637
GCCGGGAGGUUGAACAUCCUGCAUAGUGCUGCCAGGAAAUCCCUAUUUCAUAUAAGAGGGGGCUGGCUGGUUGCAUA
UGUAGGAUGUCCCAUCUCCCAGCCCACUUCGUCA
>hsa-mir-449a MI0001648
CUGUGUGUGAUGAGCUGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGUUGAAUAUGUGAAUGGCAUCGGCUAACAUGCAACUGCUGUC
UUAUUGCAUAUACA
>hsa-mir-449b MI0003673
UGACCUGAAUCAGGUAGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGCUGCUUGGGUCAAGUCAGCAGCCACAACUACCCUGCCACUU
GCUUCUGGAUAAAUUCUUCU
>hsa-mir-449c MI0003823
GCUGGGAUGUGUCAGGUAGGCAGUGUAUUGCUAGCGGCUGUUAAUGAUUUUAACAGUUGCUAGUUGCACUCCUCUCU
GUUGCAUUCAGAAGC
>hsa-mir-450a-1 MI0001652
AAACGAUACUAAACUGUUUUUGCGAUGUGUUCCUAAUAUGCACUAUAAAUAUAUUGGGAACAUUUUGCAUGUAUAGU
UUUGUAUCAAUAUA
>hsa-mir-450a-2 MI0003187
CCAAAGAAAGAUGCUAAACUAUUUUUGCGAUGUGUUCCUAAUAUGUAAUAUAAAUGUAUUGGGGACAUUUUGCAUUC
AUAGUUUUGUAUCAAUAAUAUGG
>hsa-mir-450b MI0005531
GCAGAAUUAUUUUUGCAAUAUGUUCCUGAAUAUGUAAUAUAAGUGUAUUGGGAUCAUUUUGCAUCCAUAGUUUUGUA
U
>hsa-mir-451a MI0001729
CUUGGGAAUGGCAAGGAAACCGUUACCAUUACUGAGUUUAGUAAUGGUAAUGGUUCUCUUGCUAUACCCAGA
>hsa-mir-451b MI0017360
UGGGUAUAGCAAGAGAACCAUUACCAUUACUAAACUCAGUAAUGGUAACGGUUUCCUUGCCAUUCCCA
>hsa-mir-452 MI0001733
GCUAAGCACUUACAACUGUUUGCAGAGGAAACUGAGACUUUGUAACUAUGUCUCAGUCUCAUCUGCAAAGAAGUAAG
UGCUUUGC
>hsa-mir-454 MI0003820
UCUGUUUAUCACCAGAUCCUAGAACCCUAUCAAUAUUGUCUCUGCUGUGUAAAUAGUUCUGAGUAGUGCAAUAUUGC
UUAUAGGGUUUUGGUGUUUGGAAAGAACAAUGGGCAGG
>hsa-mir-455 MI0003513

[3237]

UCCCUGGCGUGAGGGUAUGUGCCUUUGGACUACAUCGUGGAAGCCAGCACCAUGCAGUCCAUGGGCAUAUACACUUG
CCUCAAGGCCUAUGUCAUC
>hsa-mir-466 MI0014157
GUGUGUGUAUAUGUGUGUUGCAUGUGUGUAUAUGUGUGUAUAUAUGUACACAUACACAUACACGCAACACACAUAUA
UACAUGC
>hsa-mir-483 MI0002467
GAGGGGGAAGACGGGAGGAAAGAAGGGAGUGGUUCCAUCACGCCUCCUCACUCCUCUCCUCCCGUCUUCUCCUCUC
>hsa-mir-484 MI0002468
AGCCUCGUCAGGCUCAGUCCCCUCCCGAUAAACCCCUAAAUAGGGACUUUCCCGGGGGGUGACCCUGGCUUUUUUGG
CG
>hsa-mir-485 MI0002469
ACUUGGAGAGAGGCUGGCCGUGAUGAAUUCGAUUCAUCAAAGCGAGUCAUACACGGCUCUCCUCUCUUUUAGU
>hsa-mir-486 MI0002470
GCAUCCUGUACUGAGCUGCCCCGAGGCCCUUCAUGCUGCCCAGCUCGGGGCAGCUCAGUACAGGAUAC
>hsa-mir-487a MI0002471
GGUACUUGAAGAGUGGUUAUCCCUGCUGUGUUCGCUUAAUUUAUGACGAAUCAUACAGGGACAUCCAGUUUUUCAGU
AUC
>hsa-mir-487b MI0003530
UUGGUACUUGGAGAGUGGUUAUCCCUGUCCUGUUCGUUUUGCUCAUGUCGAAUCGUACAGGGUCAUCCACUUUUUCA
GUAUCAA
>hsa-mir-488 MI0003123
GAGAAUCAUCUCUCCCAGAUAAUGGCACUCUCAAACAAGUUUCCAAAUUGUUUGAAAGGCUAUUUCUUGGUCAGAUG
ACUCUC
>hsa-mir-489 MI0003124
GUGGCAGCUUGGUGGUCGUAUGUGUGACGCCAUUUACUUGAACCUUUAGGAGUGACAUCACAUAUACGGCAGCUAAA
CUGCUAC
>hsa-mir-490 MI0003125
UGGAGGCCUUGCUGGUUUGGAAAGUUCAUUGUUCGACACCAUGGAUCUCCAGGUGGGUCAAGUUUAGAGAUGCACCA
ACCUGGAGGACUCCAUGCUGUUGAGCUGUUCACAAGCAGCGGACACUUCCA
>hsa-mir-491 MI0003126
UUGACUUAGCUGGGUAGUGGGGAACCCUUCCAUGAGGAGUAGAACACUCCUUAUGCAAGAUUCCCUUCUACCUGGCU
GGGUUGG
>hsa-mir-492 MI0003131
CAACUACAGCCACUACUACAGGACCAUCGAGGACCUGCGGGACAAGAUUCUUGGUGCCACCAUUGAGAACGCCAGGA
UUGUCCUGCAGAUCAACAAUGCUCAACUGGCUGCAGAUG
>hsa-mir-493 MI0003132
CUGGCCUCCAGGGCUUUGUACAUGGUAGGCUUUCAUUCAUUCGUUUGCACAUUCGGUGAAGGUCUACUGUGUGCCAG
GCCCUGUGCCAG
>hsa-mir-494 MI0003134
GAUACUCGAAGGAGAGGUUGUCCGUGUUGUCUUCUCUUUAUUUAUGAUGAAACAUACACGGGAAACCUCUUUUUUAG
UAUC
>hsa-mir-495 MI0003135
UGGUACCUGAAAAGAAGUUGCCCAUGUUAUUUUCGCUUUAUAUGUGACGAAACAAACAUGGUGCACUUCUUUUUCGG
UAUCA
>hsa-mir-496 MI0003136
CCCAAGUCAGGUACUCGAAUGGAGGUUGUCCAUGGUGUGUUCAUUUUAUUUAUGAUGAGUAUUACAUGGCCAAUCUC
CUUUCGGUACUCAAUUCUUCUUGGG
>hsa-mir-497 MI0003138
CCACCCCGGUCCUGCUCCCGCCCCAGCAGCACACUGUGGUUUGUACGGCACUGUGGCCACGUCCAAACCACACUGUG
GUGUUAGAGCGAGGGUGGGGGAGGCACCGCCGAGG
>hsa-mir-498 MI0003142
AACCCUCCUUGGGAAGUGAAGCUCAGGCUGUGAUUUCAAGCCAGGGGGCGUUUUUCUAUAACUGGAUGAAAAGCACC
UCCAGAGCUUGAAGCUCACAGUUUGAGAGCAAUCGUCUAAGGAAGUU
>hsa-mir-499a MI0003183
GCCCUGUCCCCUGUGCCUUGGGCGGGCGGCUGUUAAGACUUGCAGUGAUGUUUAACUCCUCUCCACGUGAACAUCAC
AGCAAGUCUGUGCUGCUUCCCGUCCCUACGCUGCCUGGGCAGGGU
>hsa-mir-499b MI0017396

[3238]

GGAAGCAGCACAGACUUGCUGUGAUGUUCACGUGGAGAGGAGUUAAACAUCACUGCAAGUCUUAACAGCCGCC
>hsa-mir-500a MI0003184
GCUCCCCCUCUCUAAUCCUUGCUACCUGGGUGAGAGUGCUGUCUGAAUGCAAUGCACCUGGGCAAGGAUUCUGAGAG
CGAGAGC
>hsa-mir-500b MI0015903
CCCCCUCUCUAAUCCUUGCUACCUGGGUGAGAGUGCUUUCUGAAUGCAGUGCACCCAGGCAAGGAUUCUGCAAGGGG
GA
>hsa-mir-501 MI0003185
GCUCUUCCUCUCUAAUCCUUUGUCCCUGGGUGAGAGUGCUUUCUGAAUGCAAUGCACCCGGGCAAGGAUUCUGAGAG
GGUGAGC
>hsa-mir-502 MI0003186
UGCUCCCCCUCUCUAAUCCUUGCUAUCUGGGUGCUAGUGCUGGCUCAAUGCAAUGCACCUGGGCAAGGAUUCAGAGA
GGGGGAGCU
>hsa-mir-503 MI0003188
UGCCCUAGCAGCGGGAACAGUUCUGCAGUGAGCGAUCGGUGCUCUGGGGUAUUGUUUCCGCUGCCAGGGUA
>hsa-mir-504 MI0003189
GCUGCUGUUGGGAGACCCUGGUCUGCACUCUAUCUGUAUUCUUACUGAAGGGAGUGCAGGGCAGGGUUUCCCAUACA
GAGGGC
>hsa-mir-505 MI0003190
GAUGCACCCAGUGGGGGAGCCAGGAAGUAUUGAUGUUUCUGCCAGUUUAGCGUCAACACUUGCUGGUUUCCUCUCUG
GAGCAUC
>hsa-mir-506 MI0003193
GCCACCACCAUCAGCCAUACUAUGUGUAGUGCCUUAUUCAGGAAGGUGUUACUUAAUAGAUUAAUAUUUGUAAGGCA
CCCUUCUGAGUAGAGUAAUGUGCAACAUGGACAACAUUUGUGGUGGC
>hsa-mir-507 MI0003194
GUGCUGUGUGUAGUGCUUCACUUCAAGAAGUGCCAUGCAUGUGUCUAGAAAUAUGUUUUGCACCUUUUGGAGUGAAA
UAAUGCACAACAGAUAC
>hsa-mir-508 MI0003195
CCACCUUCAGCUGAGUGUAGUGCCCUACUCCAGAGGGCGUCACUCAUGUAAACUAAAACAUGAUUGUAGCCUUUUGG
AGUAGAGUAAUACACAUCACGUAACGCAUAUUUGGUGG
>hsa-mir-509-1 MI0003196
CAUGCUGUGUGUGGUACCCUACUGCAGACAGUGGCAAUCAUGUAUAAUUAAAAAUGAUUGGUACGUCUGUGGGUAGA
GUACUGCAUGACACAUG
>hsa-mir-509-2 MI0005530
CAUGCUGUGUGUGGUACCCUACUGCAGACAGUGGCAAUCAUGUAUAAUUAAAAAUGAUUGGUACGUCUGUGGGUAGA
GUACUGCAUGACAC
>hsa-mir-509-3 MI0005717
GUGGUACCCUACUGCAGACGUGGCAAUCAUGUAUAAUUAAAAAUGAUUGGUACGUCUGUGGGUAGAGUACUGCAU
>hsa-mir-510 MI0003197
GUGGUGUCCUACUCAGGAGAGUGGCAAUCACAUGUAAUUAGGUGUGAUUGAAACCUCUAAGAGUGGAGUAACAC
>hsa-mir-511-1 MI0003127
CAAUAGACACCCAUCGUGUCUUUUGCUCUGCAGUCAGUAAAUAUUUUUUUGUGAAUGUGUAGCAAAAGACAGAAUGG
UGGUCCAUUG
>hsa-mir-511-2 MI0003128
CAAUAGACACCCAUCGUGUCUUUUGCUCUGCAGUCAGUAAAUAUUUUUUUGUGAAUGUGUAGCAAAAGACAGAAUGG
UGGUCCAUUG
>hsa-mir-512-1 MI0003140
UCUCAGUCUGUGGCACUCAGCCUUGAGGGCACUUUCUGGUGCCAGAAUGAAAGUGCUGUCAUAGCUGAGGUCCAAUG
ACUGAGG
>hsa-mir-512-2 MI0003141
GGUACUUCUCAGUCUGUGGCACUCAGCCUUGAGGGCACUUUCUGGUGCCAGAAUGAAAGUGCUGUCAUAGCUGAGGU
CCAAUGACUGAGGCGAGCACC
>hsa-mir-513a-1 MI0003191
GGGAUGCCACAUUCAGCCAUUCAGCGUACAGUGCCUUUCACAGGGAGGUGUCAUUUAUGUGAACUAAAAUAUAAAUU
UCACCUUUCUGAGAAGGGUAAUGUACAGCAUGCACUGCAUAUGUGGUGUCCC
>hsa-mir-513a-2 MI0003192

[3239]

GGAUGCCACAUUCAGCCAUUCAGUGUGCAGUGCCUUUCACAGGGAGGUGUCAUUUAUGUGAACUAAAAAUAUAAAUUU
CACCUUUCUGAGAAGGGUAAUGUACAGCAUGCACUGCAUAUGUGGUGUCC
>hsa-mir-513b MI0006648
GUGUACAGUGCCUUUCACAAGGAGGUGUCAUUUAUGUGAACUAAAAAUAUAAAUGUCACCUUUUUGAGAGGAGUAAUG
UACAGCA
>hsa-mir-513c MI0006649
GCGUACAGUGCCUUUCUCAAGGAGGUGUCGUUUAUGUGAACUAAAAAUAUAAAUUUCACCUUUCUGAGAAGAGUAAUG
UACAGCA
>hsa-mir-514a-1 MI0003198
AACAUGUUGUCUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAAUUAAAUUUGAUUGACACUUCUGUGAGUA
GAGUAACGCAUGACACGUACG
>hsa-mir-514a-2 MI0003199
GUUGUCUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAACUAAAUUUGAUUGACACUUCUGUGAGUAGAGUA
ACGCAUGACAC
>hsa-mir-514a-3 MI0003200
GUUGUCUGUGGUACCCUACUCUGGAGAGUGACAAUCAUGUAUAACUAAAUUUGAUUGACACUUCUGUGAGUAGAGUA
ACGCAUGACAC
>hsa-mir-514b MI0014251
CAUGUGGUACUCUUCUCAAGAGGGAGGCAAUCAUGUGUAAUUAGAUAUGAUUGACACCUCUGUGAGUGGAGUAACAC
AUG
>hsa-mir-515-1 MI0003144
UCUCAUGCAGUCAUUCUCCAAAAGAAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGCAGAGUGCCUUCUUUUGGAGCGUUACUGU
UUGAGA
>hsa-mir-515-2 MI0003147
UCUCAUGCAGUCAUUCUCCAAAAGAAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGCAGAGUGCCUUCUUUUGGAGCGUUACUGU
UUGAGA
>hsa-mir-516a-1 MI0003180
UCUCAGGCUGUGACCUUCUCGAGGAAAGAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAGAAAGUGCUUCCUUUCAGAGGG
UUACGGUUUGAGA
>hsa-mir-516a-2 MI0003181
UCUCAGGUUGUGACCUUCUCGAGGAAAGAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAGAAAGUGCUUCCUUUCAGAGGG
UUACGGUUUGAGA
>hsa-mir-516b-1 MI0003172
UCUCAGGCUGUGACCAUCUGGAGGUAAGAAGCACUUUCUGUUUUGUGAAAGAAAAGAAAGUGCUUCCUUUCAGAGGG
UUACUCUUUGAGA
>hsa-mir-516b-2 MI0003167
UCUCAUGAUGUGACCAUCUGGAGGUAAGAAGCACUUUGUGUUUUGUGAAAGAAAGUGCUUCCUUUCAGAGGGUUACU
CUUUGAGA
>hsa-mir-517a MI0003161
UCUCAGGCAGUGACCCUCUAGAUGGAAGCACUGUCUGUUGUAUAAAAGAAAAGAUCGUGCAUCCCUUUAGAGUGUUA
CUGUUUGAGA
>hsa-mir-517b MI0003165
GUGACCCUCUAGAUGGAAGCACUGUCUGUUGUCUAAGAAAAGAUCGUGCAUCCCUUUAGAGUGUUAC
>hsa-mir-517c MI0003174
GAAGAUCUCAGGCAGUGACCCUCUAGAUGGAAGCACUGUCUGUUGUCUAAGAAAAGAUCGUGCAUCCUUUUAGAGUG
UUACUGUUUGAGAAAAUC
>hsa-mir-518a-1 MI0003170
UCUCAAGCUGUGACUGCAAAGGGAAGCCCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAGAGAAAGCGCUUCCCUUUGCUGGAUUACG
GUUUGAGA
>hsa-mir-518a-2 MI0003173
UCUCAAGCUGUGGGUCUGCAAAGGGAAGCCCUUUCUGUUGUCUAAAAGAAGAGAAAGCGCUUCCCUUUGCUGGAUUA
CGGUUUGAGA
>hsa-mir-518b MI0003156
UCAUGCUGUGGCCCUCCAGAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAACAAAGCGCUCCCCUUUAGAGGUUUACG
GUUUGA
>hsa-mir-518c MI0003159

[3240]

GCGAGAAGAUCUCAUGCUGUGACUCUCUGGAGGGAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAACAAAGCGCUUCUCUUU
AGAGUGUUACGGUUUGAGAAAAGC
>hsa-mir-518d MI0003171
UCCCAUGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGAAACCAAAGCGCUUCCCUUUGGAGCGUUA
CGGUUUGAGA
>hsa-mir-518e MI0003169
UCUCAGGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCGCUUUCUGUUGGCUAAAAGAAAAGAAAGCGCUUCCCUUCAGAGUGUUA
ACGCUUUGAGA
>hsa-mir-518f MI0003154
UCUCAUGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCACUUUCUCUUGUCUAAAAGAAAAGAAAGCGCUUCUCUUUAGAGGAUUA
CUCUUUGAGA
>hsa-mir-519a-1 MI0003178
CUCAGGCUGUGACACUCUAGAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAGGAAAGUGCAUCCUUUUAGAGUGUUAC
UGUUUGAG
>hsa-mir-519a-2 MI0003182
UCUCAGGCUGUGUCCCUCUACAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAGGAAAGUGCAUCCUUUUAGAGUGUUA
CUGUUUGAGA
>hsa-mir-519b MI0003151
CAUGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAGAAAGUGCAUCCUUUUAGAGGUUUACUG
UUUG
>hsa-mir-519c MI0003148
UCUCAGCCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAGAAAGUGCAUCUUUUUAGAGGAUUA
CAGUUUGAGA
>hsa-mir-519d MI0003162
UCCCAUGCUGUGACCCUCCAAAGGGAAGCGCUUUCUGUUUGUUUUCUCUUAAACAAAGUGCCUCCCUUUAGAGUGUU
ACCGUUUGGGA
>hsa-mir-519e MI0003145
UCUCAUGCAGUCAUUCUCCAAAAGGGAGCACUUUCUGUUUGAAAGAAAACAAAGUGCCUCCUUUUAGAGUGUUACUG
UUUGAGA
>hsa-mir-520a MI0003149
CUCAGGCUGUGACCCUCCAGAGGGAAGUACUUUCUGUUGUCUGAGAGAAAAGAAAGUGCUUCCCUUUGGACUGUUUC
GGUUUGAG
>hsa-mir-520b MI0003155
CCCUCUACAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAGAAAGUGCUUCCUUUUAGAGGG
>hsa-mir-520c MI0003158
UCUCAGGCUGUCGUCCUCUAGAGGGAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAGAAAGUGCUUCCUUUUAGAGGGUUA
CCGUUUGAGA
>hsa-mir-520d MI0003164
UCUCAAGCUGUGAGUCUACAAAGGGAAGCCCUUUCUGUUGUCUAAAAGAAAAGAAAGUGCUUCUCUUUGGUGGGUUA
CGGUUUGAGA
>hsa-mir-520e MI0003143
UCUCCUGCUGUGACCCUCAAGAUGGAAGCAGUUUCUGUUGUCUGAAAGGAAAGAAAGUGCUUCCUUUUUGAGGGUUA
CUGUUUGAGA
>hsa-mir-520f MI0003146
UCUCAGGCUGUGACCCUCUAAAGGGAAGCGCUUUCUGUGGUCAGAAAGAAAAGCAAGUGCUUCCUUUUAGAGGGUUA
CCGUUUGGGA
>hsa-mir-520g MI0003166
UCCCAUGCUGUGACCCUCUAGAGGAAGCACUUUCUGUUUGUUGUCUGAGAAAAAACAAAGUGCUUCCCUUUAGAGUG
UUACCGUUUGGGA
>hsa-mir-520h MI0003175
UCCCAUGCUGUGACCCUCUAGAGGAAGCACUUUCUGUUUGUUGUCUGAGAAAAAACAAAGUGCUUCCCUUUAGAGUU
ACUGUUUGGGA
>hsa-mir-521-1 MI0003176
UCUCAGGCUGUGACCCUCCAAAGGGAAGAACUUUCUGUUGUCUAAAAGAAAAGAACGCACUUCCCUUUAGAGUGUUA
CCGUGUGAGA
[3241] >hsa-mir-521-2 MI0003163

UCUCGGGCUGUGACUCUCCAAAGGGAAGAAUUUUCUCUUGUCUAAAAGAAAAGAACGCACUUCCCUUUAGAGUGUUA
CCGUGUGAGA
>hsa-mir-522 MI0003177
UCUCAGGCUGUGUCCCUCUAGAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAGAAAAUGGUUCCCUUUAGAGUGUUA
CGCUUUGAGA
>hsa-mir-523 MI0003153
UCUCAUGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAGAACGCGCUUCCCUAUAGAGGGUUA
CCCUUUGAGA
>hsa-mir-524 MI0003160
UCUCAUGCUGUGACCCUACAAAGGGAAGCACUUUCUCUUGUCCAAAGGAAAAGAAGGCGCUUCCCUUUGGAGUGUUA
CGGUUUGAGA
>hsa-mir-525 MI0003152
CUCAAGCUGUGACUCUCCAGAGGGAUGCACUUUCUCUUAUGUGAAAAAAAAGAAGGCGCUUCCCUUUAGAGCGUUAC
GGUUUGGG
>hsa-mir-526a-1 MI0003157
CUCAGGCUGUGACCCUCUAGAGGGAAGCACUUUCUGUUGCUUGAAAGAAGAGAAAGCGCUUCCUUUUAGAGGAUUAC
UCUUUGAG
>hsa-mir-526a-2 MI0003168
GUGACCCUCUAGAGGGAAGCACUUUCUGUUGAAAGAAAAGAACAUGCAUCCUUUCAGAGGGUUAC
>hsa-mir-526b MI0003150
UCAGGCUGUGACCCUCUUGAGGGAAGCACUUUCUGUUGUCUGAAAGAAGAGAAAGUGCUUCCUUUUAGAGGCUUACU
GUCUGA
>hsa-mir-527 MI0003179
UCUCAAGCUGUGACUGCAAAGGGAAGCCCUUUCUGUUGUCUAAAAGAAAAGAAAGUGCUUCCCUUUGGUGAAUUACG
GUUUGAGA
>hsa-mir-532 MI0003205
CGACUUGCUUUCUCUCCUCCAUGCCUUGAGUGUAGGACCGUUGGCAUCUUAAUUACCCUCCCACACCCAAGGCUUGC
AAAAAAGCGAGCCU
>hsa-mir-539 MI0003514
AUACUUGAGGAGAAAUUAUCCUUGGUGUGUUCGCUUUAUUUAUGAUGAAUCAUACAAGGACAAUUUCUUUUUGAGUA
U
>hsa-mir-541 MI0005539
ACGUCAGGGAAAGGAUUCUGCUGUCGGUCCCACUCCAAAGUUCACAGAAUGGGUGGUGGGCACAGAAUCUGGACUCU
GCUUGUG
>hsa-mir-542 MI0003686
CAGAUCUCAGACAUCUCGGGGAUCAUCAUGUCACGAGAUACCAGUGUGCACUUGUGACAGAUUGAUAACUGAAAGGU
CUGGGAGCCACUCAUCUUCA
>hsa-mir-543 MI0005565
UACUUAAUGAGAAGUUGCCCGUGUUUUUUUCGCUUUAUUUGUGACGAAACAUUCGCGGUGCACUUCUUUUUCAGUAU
C
>hsa-mir-544a MI0003515
AUUUUCAUCACCUAGGGAUCUUGUUAAAAAGCAGAUUCUGAUUCAGGGACCAAGAUUCUGCAUUUUUAGCAAGUUCU
CAAGUGAUGCUAAU
>hsa-mir-544b MI0014159
GGAAUUUUGUUAAAAUGCAGAAUCCAUUUCUGUAGCUCUGAGACUAGACCUGAGGUUGUGCAUUUCUAACAAAGUGC
C
>hsa-mir-545 MI0003516
CCCAGCCUGGCACAUUAGUAGGCCUCAGUAAAUGUUUAUUAGAUGAAUAAAUGAAUGACUCAUCAGCAAACAUUUAU
UGUGUGCCUGCUAAAGUGAGCUCCACAGG
>hsa-mir-548a-1 MI0003593
UGCAGGGAGGUAUUAAGUUGGUGCAAAAGUAAUUGUGAUUUUUGCCAUUAAAAGUAACGACAAAACUGGCAAUUACU
UUUGCACCAAACCUGGUAUU
>hsa-mir-548a-2 MI0003598
UGUGAUGUGUAUUAGGUUUGUGCAAAAGUAAUUGGGGUUUUUUGCCGUUAAAAGUAAUGGCAAAACUGGCAAUUACU
UUUGCACCAAACUAAUAUAA
>hsa-mir-548a-3 MI0003612

[3242]

CCUAGAAUGUUAUUAGGUCGGUGCAAAAGUAAUUGCGAGUUUUACCAUUACUUUCAAUGGCAAAACUGGCAAUUACU
UUUGCACCAACGUAAUACUU
>hsa-mir-548aa-1 MI0016689
CUUUAUUAGUCUGGUGCAAAAGAAACUGUGGUUUUUGCCAUUACUUUUACAGGCAAAAACCACAAUUACUUUUGCAC
CAACCUAAUAUAACUUGUUU
>hsa-mir-548aa-2 MI0016690
UUUUAUUAGGUUGGUGCAAAAGAAACUGUGGUUUUUGCCAUUACUUUCAAUGGCAAAAACCACAAUUACUUUUGCAC
CAACCUAAAUCUUCCCUCUC
>hsa-mir-548ab MI0016752
AUGUUGGUGCAAAAGUAAUUGUGGAUUUUGCUAUUACUUGUAUUUAUUUGUAAUGCAAAACCCGCAAUUAGUUUUGC
ACCAACC
>hsa-mir-548ac MI0016762
GUAUUAGGUUGGUGCAAAAGUUAUUGUGGUUUUUGCUAUUUUUUUUUUAAUGGCAAAAACCGGCAAUUACUUUUGCAC
UAACCUAGUAG
>hsa-mir-548ad MI0016770
CUGUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUUGUGGUUUUUGAAAGUAACUUGGCGAAAACGACAAUGACUUUUGCACCAAUCU
AAUAC
>hsa-mir-548ae-1 MI0016779
GCAGUUUUUGCCAUUAAGUUGCGGUUUUUGCCAUUAUAAUGGCAAAAACUGCAAUUACUUUCACACCUGC
>hsa-mir-548ae-2 MI0016780
UGUGCAAAAGUAAUUGUGGUUUUUGUCAUUUAAAAGUAAUGGCAAAAACUGCAAUUACUUUCACACC
>hsa-mir-548ag-1 MI0016793
GUGCAAAGGUAAUUGUGGUUUCUGCUUUUAAAGGUAAUGGCAAAUAUUACAUUUACUUUUGCACCA
>hsa-mir-548ag-2 MI0016794
UGCAAAGGUAAUUGUGGUUUCUGCCAUUGAAAGUAAAGGCAAGAACCUCAAUUACCUUUGCAGC
>hsa-mir-548ah MI0016796
AGGUUGGUGCAAAAGUGAUUGCAGUGUUUGCCAAUAAAAGUAAUGACAAAAACUGCAGUUACUUUUGCACCAGCCC
>hsa-mir-548ai MI0016813
GUAUUAGGUUGGUGCAAAGGUAAUUGCAGUUUUUCCCAUUUAAAAAUAUGGAAAAAAAAAAUCACAAUUACUUUUGCAU
CAACCUAAUAA
>hsa-mir-548aj-1 MI0016814
AUUGGUGUAAAAGUAAUUGCAGGUUAUGCCAUUAAAAGUAAUGGUAAAAACUGCAAUUACUUUUACACUAAC
>hsa-mir-548aj-2 MI0016815
AAGGUAUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUUGCAGUUUUUGCUAUUACUUUUAAUGGUAAAAACUGCAAUUACUUUUACA
CCAACCUAAUAUUUA
>hsa-mir-548ak MI0016840
GUGCAAAAGUAACUGCGGUUUUUGAGAAGUAAUUGAAAACCGCAAUUACUUUUGCAG
>hsa-mir-548al MI0016851
GGUCGGUGCAAAAGUAAUUGCUGUUUUUGCCAUUAAAAAUAAUGGCAUUAAAAGUAAUGGCAAAAACGGCAAUGACU
UUUGUACCAAUCUAAUAUCU
>hsa-mir-548am MI0016904
AGUUGGUGCAAAAGUAAUUGCGGUUUUUGCCGUCGAAAAUAAUGGCAAAAACUGCAGUUACUUUUGUACCAAUG
>hsa-mir-548an MI0016907
CAUUAGGUUGGUGCAAAAGGCAUUGUGGUUUUUGCCUAUAAAAGUAAUGGCAAAAACCGCAAUUCCUUUUGCACCAA
CCUAAU
>hsa-mir-548ao MI0017871
AACUAUUCUUAGGUUGAUGCAGAAGUAACUACGGUUUUUGCAGUUGAAAGUAAUGGCAAAGACCGUGACUACUUUUG
CAACAGCCUAAUAGUUUCU
>hsa-mir-548ap MI0017875
ACCAAUUCCUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUUGCGGUCUUUGUCAUUAAAACCAAUAACAAAAACCACAAUUACUUUUU
ACUGACCUAAAGAUUAAUU
>hsa-mir-548aq MI0019130
GAAAGUAAUUGCUGUUUUUGCCAUUACUUUCAGUGGCAAAAACUGCAAUUACUUUUGC
>hsa-mir-548ar MI0019131
AAAAGUAAUUGCAGUUUUUGCUGUUGAACGUAGUGGUAAAACUGCAGUUAUUUUUGC
>hsa-mir-548as MI0019132
AAAAGUAAUUGCGGGUUUUGCCGUUGCUUUUAAUGGUAAAACCCACAAUUAUGUUUGU

[3243]

>hsa-mir-548at MI0019137
AAAAGUUAUUGCGGUUUUGGCUGCCAAAAGAAAUGGCCAAAACCGCAGUAACUUUUGU
>hsa-mir-548au MI0019145
AAAAGUAAUUGCGGUUUUUGCUAUUGGUUUUAAUGGCAGUUACUUUUGCACCAG
>hsa-mir-548av MI0019152
AAAAGUACUUGCGGAUUUGCCAUCACCUUUACCUUUAAUGGCAAAACUGCAGUUACUUUUGC
>hsa-mir-548aw MI0019283
UAGGUCGGUGCAAAAGUCAUCACGGUUUUUACCAUUAAAACCGCGAUGACUUUUGCAUCAACCUA
>hsa-mir-548ax MI0019286
GAUUGGUGCAGAAGUAAUUGCGGUUUUGCCAUGGAAAGUAAUGGCAAAAACCGUAAUUACUUUUGUACCAACC
>hsa-mir-548b MI0003596
CAGACUAUAUAUUUAGGUUGGCGCAAAAGUAAUUGUGGUUUUGGCCUUUAUUUUCAAUGGCAAGAACCUCAGUUGCU
UUUGUGCCAACCUAAUACUU
>hsa-mir-548c MI0003630
CAUUGGCAUCUAUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUUGCGGUUUUUGCCAUUACUUUCAGUAGCAAAAAUCUCAAUUACU
UUUGCACCAACUUAAUACUU
>hsa-mir-548d-1 MI0003668
AAACAAGUUAUAUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUUGUGGUUUUUGCCUGUAAAAGUAAUGGCAAAAACCACAGUUUCU
UUUGCACCAGACUAAUAAAG
>hsa-mir-548d-2 MI0003671
GAGAGGGAAGAUUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUUGUGGUUUUUGCCAUUGAAAGUAAUGGCAAAAACCACAGUUUCU
UUUGCACCAACCUAAUAAAA
>hsa-mir-548e MI0006344
UUAUUAGGUUGGUACAAAAGCAAUCGCGGUUUUUGCUAUUACUUUUAAAGGCAAAAACUGAGACUACUUUUGCACCA
ACCUGAUAGAA
>hsa-mir-548f-1 MI0006374
AUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUCACAGUUUUUGACAUUACUUUCAAAGACAAAAACUGUAAUUACUUUUGGACCAAC
CUAAUAG
>hsa-mir-548f-2 MI0006375
UAAUAACUAUUAGGUUGGUGCGAACAUAAUUGCAGUUUUUAUCAUUACUUUUAAUGGCAAAAACUGUAAUUACUUUU
GCACCAACCUAAUAUUUUAGU
>hsa-mir-548f-3 MI0006376
AUUAGGUUGGUGCAAACCUAAUUGCAAUUUUUGCAGUUUUUUUUAAGUAAUUGCAAAAACUGUAAUUACUUUUGCACC
AACCUAAUAC
>hsa-mir-548f-4 MI0006377
GAGUUCUAACGUAUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUAGUGGUUUUUGCCAUUAAAAGUAAUGACAAAAACUGUAAUUAC
UUUUGGAACAAUAUUAAUAGAAUUUCAG
>hsa-mir-548f-5 MI0006378
UAUUAGGUUGCUGCAAAAGUAAUCAUGUUUUUUUCCAUUGUAAGUAAUGGGAAAAACUGUAAUUACUUUUGUACCAA
CCUAAUAGC
>hsa-mir-548g MI0006395
AGUUAUUAGAUUAGUGCAAAAGUAAUUGCAGUUUUUGCAUUACGUUCUAUGGCAAAACUGUAAUUACUUUUGUACCA
ACAUAAUACUUC
>hsa-mir-548h-1 MI0006411
UCUGUCCAUUAGGUGGGUGCAAAAGUAAUCGCGGUUUUUGUCAUUACUUUUAAUGGUAAAAACUGGAAUUACUUUUG
CACUGACCUAAUAUUAAGCCAGAUA
>hsa-mir-548h-2 MI0006412
GUAUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUCGCGGUUUUUGUCAUUACUUUCAAUGGCAAACACCACAAUUACUUUUGCACCA
ACCUAAUAUAA
>hsa-mir-548h-3 MI0006413
UCUGAUUCUGCAUGUAUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUCGCGGUUUUUGUCAUUGAAAGUAAUAGCAAAAACUGCAAU
UACUUUUGCACCAACCUAAAAGUAGUCACUGUCUUCAGAUA
>hsa-mir-548h-4 MI0006414
GCUAUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUCGCGGUUUUUGUCAUUACUUUAAUUACUUUACGUUUCAUUAAUGACAAAAAC
CGCAAUUACUUUUGCACCAACCUAAUACUUGCUA
>hsa-mir-548h-5 MI0016751
ACAAAAGUAAUCGCGGUUUUUGUCAUUACUUUUAACUGUAAAAACCACGGUUGCUUUUGC

[3244]

>hsa-mir-548i-1 MI0006421
CAGAUGGCUCUGAAGUUUGCACCCUAUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUUGCGGAUUUUGCCAUUAAAAGUAAUGGCAA
AAAUAGCAAUUAUUUUUGUACCAGCCUAGUAUCUUUUCUCCUUCUACCAAACUUUGUCCCUGAGCCAUCUCA
>hsa-mir-548i-2 MI0006422
UAGAUGGCUCCGAAGUUUGCAUCCUAUUAGUUUGGUGCAAAAGUAAUUGCGGAUUUUGCCAUUAAAAGUAAUGGCAA
AAAUAGCAAUUAUUUUUGUACCAGCCUAGUAUCUUUUCUCCUUCUAACAAAGUUCGUCCCUGAUCCAUCUCA
>hsa-mir-548i-3 MI0006423
CAGAUGGCUCCGAAGUUUACAUCCUAUUAGGUUUGUGCAAAAGUAAUUGCGGAUUUUGCCAUUAAAAGUAAUGGCAA
AAAUAGCAAUUAUUUUUGUACCAGCCUAGUAUCUUUUCUCCUUCUACCAAACUUUGUCCCUGAGCCAUCUCA
>hsa-mir-548i-4 MI0006424
AGGUUGGUGCAAAAGUAAUUGCGGAUUUUGCCAUACUUUUAACGGCAAAAACCACAAAUAUUAUUGCACCAACCUAU
>hsa-mir-548j MI0006345
GGGCAGCCAGUGAAUAGUUAGCUGGUGCAAAAGUAAUUGCGGUCUUUGGUAUUACUUUCAGUGGCAAAAACUGCAUU
ACUUUUGCACCAGCCUACUAGAACGCUGAGUUCAG
>hsa-mir-548k MI0006354
CUUUUCUCAAGUAUUGCUGUUAGGUUGGUGCAAAAGUACUUGCGGAUUUUGCUUUACUUUUAAUGGCAAAAACCGCA
AUUAUUUUUGCUUCAACCUAAUAUGAUGCAAAAUUGGCU
>hsa-mir-548l MI0006361
UAUUAGGUUGGUGCAAAAGUAUUUGCGGGUUUUGUCGUAGAAAGUAAUGGCAAAAACUGCAGUUACUUGUGCACCAA
CCAAAUGCU
>hsa-mir-548m MI0006400
AUAUUAGGUUGGUGCAAAGGUAUUUGUGGGUUUUUGUCAUUAAAGUAAUGCAAAAGCCACAAAUACCUUUGCACCAAC
CUAAUAUUA
>hsa-mir-548n MI0006399
AGGUUGGUGCAAAAGUAAUUGUGGAUUUUGUCGUUAAAAAUAGCAAAACCCGCAAUUACUUUUGCACCAACCUAA
>hsa-mir-548o MI0006402
UGGUGAAAAUGUGUUGAUUGUAAUGGUUCCUAUUCUGAUCAAUAAACAUGGUUUGAGCCUAGUUACAAUGAUCUAAA
AUUCACGGUCCAAAACUGCAGUUACUUUUGCACCAAC
>hsa-mir-548o-2 MI0016746
UGGUGCAAAAGUAAUUGCGGUUUUUGCCAUUAAAAGUAAUGCGGCCAAAACUGCAGUUACUUUUGCACCC
>hsa-mir-548p MI0006420
AUUAGGUUGGUAUAAAAUUAAUUGCAGUUUUUGUCAUUACUUUCAAUAGCAAAAACUGCAGUUACUUUUGCACCAAU
GUAAUAC
>hsa-mir-548q MI0010637
AUAUUAGGCUGGUGCAAAAGUAAUGGCGGUUUUUGCCAUUACUUUUCAUUUUUACCAUUAAAAGUAAUGGCAAAAAG
CAUGAUUACUUUUUCACCAACCU
>hsa-mir-548s MI0014141
UUGCUGCAAAAAUAAUUGCAGUUUUUGCCAUUAUUUUUAAUAAUUAUAAUAAUGGCCAAAACUGCAGUUAUUUUUGC
ACCAA
>hsa-mir-548t MI0014164
AGGGUGGUGCAAAAGUGAUCGUGGUUUUUGCAAUUUUUUAAUGACAAAAACCACAAUUACUUUUGCACCAACCU
>hsa-mir-548u MI0014168
AUUAGGAUGGUGCAAAAGUAAUGUGGUUUUUUUCUUUACUUUUAAUGGCAAAGACUGCAAUUACUUUUGCGCCAACC
UAAU
>hsa-mir-548v MI0014174
AAUACUAGGUUUGAGCAAAAGUAAUUGCGGUUUUGCCAUCAUGCCAAAAGCUACAGUUACUUUUGCACCAGCCUAAU
AUU
>hsa-mir-548w MI0014222
GGUUGGUGCAAAAGUAACUGCGGUUUUUGCCUUUCAACAUAAUGGCAAAACCCACAAUUACUUUUGCACCAAUC
>hsa-mir-548x MI0014244
AGGUUAGUGCAAAAGUAAUUGCAGUUUUUGCGUUACUUUCAAUCGUAAAAACUGCAAUUACUUUCACACCAAUCU
>hsa-mir-548x-2 MI0016833
AUGCCAAAUAUUAGGUUGGCACAAAAGUAAUUGUGGCUUUUGCCAUUAAAAGUAAUGGUAAAAACUGCAAUUACUUU
CGUGCCAACCUAAUAUUUGUGUG
>hsa-mir-548y MI0016595
GCCUAAACUAUUAGGUUGGUGCAAAAGUAAUCACUGUUUUUGCCAUUACUCUCAGUGGCAAAAACCGUGAUUACUUU
UGCACCAACCUAGUAACACCUUCACUGUGGGGG

[3245]

>hsa-mir-548z MI0016688
AAGUAUUAAGUUGGUGCAAAAGUAAUUGAGAUUUUUGCUACUGAAAGUAAUGGCAAAAACCGCAAUUACUUUUGCAC
CAACCUAAUAGAUGCCAAUG
>hsa-mir-549 MI0003679
AGACAUGCAACUCAAGAAUAUAUUGAGAGCUCAUCCAUAGUUGUCACUGUCUCAAAUCAGUGACAACUAUGGAUGAG
CUCUUAAUAUAUCCCAGGC
>hsa-mir-550a-1 MI0003600
UGAUGCUUUGCUGGCUGGUGCAGUGCCUGAGGGAGUAAGAGCCCUGUUGUUGUAAGAUAGUGUCUUACUCCCUCAGG
CACAUCUCCAACAAGUCUCU
>hsa-mir-550a-2 MI0003601
UGAUGCUUUGCUGGCUGGUGCAGUGCCUGAGGGAGUAAGAGCCCUGUUGUUGUCAGAUAGUGUCUUACUCCCUCAGG
CACAUCUCCAGCGAGUCUCU
>hsa-mir-550a-3 MI0003762
GAUGCUUUGCUGGCUGGUGCAGUGCCUGAGGGAGUAAGAGUCCUGUUGUUGUAAGAUAGUGUCUUACUCCCUCAGGC
ACAUCUCCAACAAGUCUC
>hsa-mir-550b-1 MI0016686
AGAGACUUGUUGGAGAUGUGCCUGAGGGAGUAAGACACUAUCUUACAACAACAGGGCUCUUACUCCCUCAGGCACUG
CACCAGCCAGCAAAGCAUCA
>hsa-mir-550b-2 MI0016687
AGAGACUCGCUGGAGAUGUGCCUGAGGGAGUAAGACACUAUCUGACAACAACAGGGCUCUUACUCCCUCAGGCACUG
CACCAGCCAGCAAAGCAUCA
>hsa-mir-551a MI0003556
GGGGACUGCCGGGUGACCCUGGAAAUCCAGAGUGGGUGGGGCCAGUCUGACCGUUUCUAGGCGACCCACUCUUGGUU
UCCAGGGUUGCCCUGGAAA
>hsa-mir-551b MI0003575
AGAUGUGCUCUCCUGGCCCAUGAAAUCAAGCGUGGGUGAGACCUGGUGCAGAACGGGAAGGCGACCCAUACUUGGUU
UCAGAGGCUGUGAGAAUAA
>hsa-mir-552 MI0003557
AACCAUUCAAAUAUACCACAGUUUGUUUAACCUUUUGCCUGUUGGUUGAAGAUGCCUUUCAACAGGUGACUGGUUAG
ACAAACUGUGGUAUAUACA
>hsa-mir-553 MI0003558
CUUCAAUUUUAUUUUAAAACGGUGAGAUUUUGUUUUGUCUGAGAAAAUCUCGCUGUUUUAGACUGAGG
>hsa-mir-554 MI0003559
ACCUGAGUAACCUUUGCUAGUCCUGACUCAGCCAGUACUGGUCUUAGACUGGUGAUGGGUCAGGGUUCAUAUUUUGG
CAUCUCUCUCUGGGCAUCU
>hsa-mir-555 MI0003561
GGAGUGAACUCAGAUGUGGAGCACUACCUUUGUGAGCAGUGUGACCCAAGGCCUGUGGACAGGGUAAGCUGAACCUC
UGAUAAAACUCUGAUCUAU
>hsa-mir-556 MI0003562
GAUAGUAAUAAGAAAGAUGAGCUCAUUGUAAUAUGAGCUUCAUUUAUACAUUUCAUAUUACCAUUAGCUCAUCUUUU
UUAUUACUACCUUCAACA
>hsa-mir-557 MI0003563
AGAAUGGGCAAAUGAACAGUAAAUUUGGAGGCCUGGGGCCCUCCCUGCUGCUGGAGAAGUGUUUGCACGGGUGGGCC
UUGUCUUUGAAAGGAGGUGGA
>hsa-mir-558 MI0003564
GUGUGUGUGUGUGUGUGGUUAUUUUGGUAUAGUAGCUCUAGACUCUAUUAUAGUUUCCUGAGCUGCUGUACCAAA
AUACCACAAACGGGCUG
>hsa-mir-559 MI0003565
GCUCCAGUAACAUCUUAAAGUAAAUAUGCACCAAAAUUACUUUUGGUAAAUACAGUUUUGGUGCAUAUUUACUUUAG
GAUGUUACUGGAGCUCCCA
>hsa-mir-561 MI0003567
CUUCAUCCACCAGUCCUCCAGGAACAUCAAGGAUCUUAAACUUUGCCAGAGCUACAAAGGCAAAGUUUAAGAUCCUU
GAAGUUCCUGGGGGAACCAU
>hsa-mir-562 MI0003568
AGUGAAAUUGCUAGGUCAUAUGGUCAGUCUACUUUUAGAGUAAUUGUGAAACUGUUUUUCAAAGUAGCUGUACCAUU
UGCACUCCCUGUGGCAAU
>hsa-mir-563 MI0003569

[3246]

AGCAAAGAAGUGUGUUGCCCUCUAGGAAAUGUGUGUUGCUCUGAUGUAAUUAGGUUGACAUACGUUUCCCUGGUAGC
CA
>hsa-mir-564 MI0003570
CGGGCAGCGGGUGCCAGGCACGGUGUCAGCAGGCAACAUGGCCGAGAGGCCGGGGCCUCCGGGCGGCGCCGUGUCCG
CGACCGCGUACCCUGAC
>hsa-mir-566 MI0003572
GCUAGGCGUGGUGGCGGGCGCCUGUGAUCCCAACUACUCAGGAGGCUGGGGCAGCAGAAUCGCUUGAACCCGGGAGG
CGAAGGUUGCAGUGAGC
>hsa-mir-567 MI0003573
GGAUUCUUAUAGGACAGUAUGUUCUUCCAGGACAGAACAUUCUUUGCUAUUUUGUACUGGAAGAACAUGCAAAACUA
AAAAAAAAAAAAGUUAUUGCU
>hsa-mir-568 MI0003574
GAUAUACACUAUAUUAUGUAUAAAUGUAUACACACUUCCUAUAUGUAUCCACAUAUAUAUAGUGUAUAUAUUAUACA
UGUAUAGGUGUGUAUAUG
>hsa-mir-569 MI0003576
GGUAUUGUUAGAUUAAUUUUGUGGGACAUUAACAACAGCAUCAGAAGCAACAUCAGCUUUAGUUAAUGAAUCCUGGA
AAGUUAAGUGACUUUAUUU
>hsa-mir-570 MI0003577
CUAGAUAAGUUAUUAGGUGGGUGCAAAGGUAAUUGCAGUUUUUCCCAUUAUUUUAAUUGCGAAAACAGCAAUUACCU
UUGCACCAACCUGAUGGAGU
>hsa-mir-571 MI0003578
CCUCAGUAAGACCAAGCUCAGUGUGCCAUUUCCUUGUCUGUAGCCAUGUCUAUGGGCUCUUGAGUUGGCCAUCUGAG
UGAGGGCCUGCUUAUUCUA
>hsa-mir-572 MI0003579
GUCGAGGCCGUGGCCCGGAAGUGGUCGGGGCCGCUGCGGGCGGAAGGGCGCCUGUGCUUCGUCCGCUCGGCGGUGGC
CCAGCCAGGCCCGCGGGA
>hsa-mir-573 MI0003580
UUUAGCGGUUUCUCCCUGAAGUGAUGUGUAACUGAUCAGGAUCUACUCAUGUCGUCUUUGGUAAAGUUAUGUCGCUU
GUCAGGGUGAGGAGAGUUUUUG
>hsa-mir-574 MI0003581
GGGACCUGCGUGGGUGCGGGCGUGUGAGUGUGUGUGUGUGAGUGUGUGUCGCUCCGGGUCCACGCUCAUGCACACAC
CCACACGCCCACACUCAGG
>hsa-mir-575 MI0003582
AAUUCAGCCCUGCCACUGGCUUAUGUCAUGACCUUGGGCUACUCAGGCUGUCUGCACAAUGAGCCAGUUGGACAGGA
GCAGUGCCACUCAACUC
>hsa-mir-576 MI0003583
UACAAUCCAACGAGGAUUCUAAUUUCUCCACGUCUUUGGUAAUAAGGUUUGGCAAAGAUGUGGAAAAAUUGGAAUCC
UCAUUCGAUUGGUUAUAACCA
>hsa-mir-577 MI0003584
UGGGGGAGUGAAGAGUAGAUAAAAUAUUGGUACCUGAUGAAUCUGAGGCCAGGUUUCAAUACUUUAUCUGCUCUUCA
UUUCCCCAUAUCUACUUAC
>hsa-mir-578 MI0003585
AGAUAAAUCUAUAGACAAAAUACAAUCCCGGACAACAAGAAGCUCCUAUAGCUCCUGUAGCUUCUUGUGCUCUAGGA
UUGUAUUUUGUUUAUAUAU
>hsa-mir-579 MI0003586
CAUAUUAGGUUAAUGCAAAAGUAAUCGCGGUUUGUGCCAGAUGACGAUUUGAAUUAAUAAAUUCAUUUGGUAUAAAC
CGCGAUUAUUUUUGCAUCAAC
>hsa-mir-580 MI0003587
AUAAAAUUUCCAAUUGGAACCUAAUGAUUCAUCAGACUCAGAUAUUUAAGUUAACAGUAUUUGAGAAUGAUGAAUCA
UUAGGUUCCGGUCAGAAAUU
>hsa-mir-581 MI0003588
GUUAUGUGAAGGUAUUCUUGUGUUCUCUAGAUCAGUGCUUUUAGAAAAUUUGUGUGAUCUAAAGAACACAAAGAAUA
CCUACACAGAACCACCUGC
>hsa-mir-582 MI0003589
AUCUGUGCUCUUUGAUUACAGUUGUUCAACCAGUUACUAAUCUAACUAAUUGUAACUGGUUGAACAACUGAACCCAA
AGGGUGCAAAGUAGAAACAUU
>hsa-mir-583 MI0003590

[3247]

AACUCACACAUUAACCAAAGAGGAAGGUCCCAUUACUGCAGGGAUCUUAGCAGUACUGGGACCUACCUCUUUGGU
>hsa-mir-584 MI0003591
UAGGGUGACCAGCCAUUAUGGUUUGCCUGGGACUGAGGAAUUUGCUGGGAUAUGUCAGUUCCAGGCCAACCAGGCUG
GUUGGUCUCCCUGAAGCAAC
>hsa-mir-585 MI0003592
UGGGGUGUCUGUGCUAUGGCAGCCCUAGCACACAGAUACGCCCAGAGAAAGCCUGAACGUUGGGCGUAUCUGUAUGC
UAGGGCUGCUGUAACAA
>hsa-mir-586 MI0003594
AUGGGGUAAAACCAUUAUGCAUUGUAUUUUUAGGUCCCAAUACAUGUGGGCCCUAAAAAUACAAUGCAUAAUGGUUU
UUCACUCUUUAUCUUCUUAU
>hsa-mir-587 MI0003595
CUCCUAUGCACCCUCUUUCCAUAGGUGAUGAGUCACAGGGCUCAGGGAAUGUGUCUGCACCUGUGACUCAUCACCAG
UGGAAAGCCCAUCCCAUAU
>hsa-mir-588 MI0003597
AGCUUAGGUACCAAUUUGGCCACAAUGGGUUAGAACACUAUUCCAUUGUGUUCUUACCCACCAUGGCCAAAAUUGGG
CCUAAG
>hsa-mir-589 MI0003599
UCCAGCCUGUGCCCAGCAGCCCCUGAGAACCACGUCUGCUCUGAGCUGGGUACUGCCUGUUCAGAACAAAUGCCGGU
UCCCAGACGCUGCCAGCUGGCC
>hsa-mir-590 MI0003602
UAGCCAGUCAGAAAUGAGCUUAUUCAUAAAAGUGCAGUAUGGUGAAGUCAAUCUGUAAUUUUAUGUAUAAGCUAGUC
UCUGAUUGAAACAUGCAGCA
>hsa-mir-591 MI0003603
UCUUAUCAAUGAGGUAGACCAUGGGUUCUCAUUGUAAUAGUGUAGAAUGUUGGUUAACUGUGGACUCCCUGGCUCUG
UCUCAAAUCUACUGAUUC
>hsa-mir-592 MI0003604
UAUUAUGCCAUGACAUUGUGUCAAUAUGCGAUGAUGUGUUGUGAUGGCACAGCGUCAUCACGUGGUGACGCAACAUC
AUGACGUAAGACGUCACAAC
>hsa-mir-593 MI0003605
CCCCCAGAAUCUGUCAGGCACCAGCCAGGCAUUGCUCAGCCCGUUUCCCUCUGGGGGAGCAAGGAGUGGUGCUGGGU
UUGUCUCUGCUGGGGUUUCUCCU
>hsa-mir-595 MI0003607
ACGGAAGCCUGCACGCAUUUAACACCAGCACGCUCAAUGUAGUCUUGUAAGGAACAGGUUGAAGUGUGCCGUGGUGU
GUCUGGAGGAAGCGCCUGU
>hsa-mir-596 MI0003608
AGCACGGCCUCUCCGAAGCCUGCCCGGCUCCUCGGGAACCUGCCUCCCGCAUGGCAGCUGCUGCCCUUCGGAGGCCG
>hsa-mir-597 MI0003609
UACUUACUCUACGUGUGUGUCACUCGAUGACCACUGUGAAGACAGUAAAAUGUACAGUGGUUCUCUUGUGGCUCAAG
CGUAAUGUAGAGUACUGGUC
>hsa-mir-598 MI0003610
GCUUGAUGAUGCUGCUGAUGCUGGCGGUGAUCCCGAUGGUGUGAGCUGGAAAUGGGGUGCUACGUCAUCGUUGUCAU
CGUCAUCAUCAUCAUCCGAG
>hsa-mir-599 MI0003611
AAAGACAUGCUGUCCACAGUGUGUUUGAUAAGCUGACAUGGGACAGGGAUUCUUUUCACUGUUGUGUCAGUUUAUCA
AACCCAUACUUGGAUGAC
>hsa-mir-600 MI0003613
AAGUCACGUGCUGUGGCUCCAGCUUCAUAGGAAGGCUCUUGUCUGUCAGGCAGUGGAGUUACUUACAGACAAGAGCC
UUGCUCAGGCCAGCCCUGCCC
>hsa-mir-601 MI0003614
UGCAUGAGUUCGUCUUGGUCUAGGAUUGUUGGAGGAGUCAGAAAAACUACCCCAGGGAUCCUGAAGUCCUUUGGGUG
GA
>hsa-mir-602 MI0003615
UUCUCACCCCCGCCUGACACGGGCGACAGCUGCGGCCCGCUGUGUUCACUCGGGCCGAGUGCGUCUCCUGUCAGGCA
AGGGAGAGCAGAGCCCCCCUG
>hsa-mir-603 MI0003616
GAUUGAUGCUGUUGGUUUGGUGCAAAAGUAAUUGCAGUGCUUCCCAUUUAAAAGUAAUGGCACACACUGCAAUUACU
UUUGCUCCAACUUAAUACUU

[3248]

>hsa-mir-604 MI0003617
AGAGCAUCGUGCUUGACCUUCCACGCUCUCGUGUCCACUAGCAGGCAGGUUUUCUGACACAGGCUGCGGAAUUCAGG
ACAGUGCAUCAUGGAGA
>hsa-mir-605 MI0003618
GCCCUAGCUUGGUUCUAAAUCCCAUGGUGCCUUCUCCUUGGGAAAAACAGAGAAGGCACUAUGAGAUUUAGAAUCAA
GUUAGG
>hsa-mir-606 MI0003619
UGUAUCCUUGGUUUUUAGUAGUUUUACUAUGAUGAGGUGUGCCAUCCACCCCAUCAUAGUAAACUACUGAAAAUCAA
AGAUACAAGUGCCUGACCA
>hsa-mir-607 MI0003620
UUGCCUAAAGUCACACAGGUUAUAGAUCUGGAUUGGAACCCAGGGAGCCAGACUGCCUGGGUUCAAAUCCAGAUCUA
UAACUUGUGUGACUUUGGG
>hsa-mir-608 MI0003621
GGGCCAAGGUGGGCCAGGGGUGGUGUUGGGACAGCUCCGUUUAAAAAGGCAUCUCCAAGAGCUUCCAUCAAAGGCUG
CCUCUUGGUGCAGCACAGGUAGA
>hsa-mir-609 MI0003622
UGCUCGGCUGUUCCUAGGGUGUUUCUCUCAUCUCUGGUCUAUAAUGGGUUAAAUAGUAGAGAUGAGGGCAACACCCU
AGGAACAGCAGAGGAACC
>hsa-mir-610 MI0003623
UCUAUUUGUCUUAGGUGAGCUAAAUGUGUGCUGGGACACAUUUGAGCCAAAUGUCCCAGCACACAUUUAGCUCACAU
AAGAAAAAUGGACUCUAGU
>hsa-mir-611 MI0003624
AAAAUGGUGAGAGCGUUGAGGGGAGUUCCAGACGGAGAUGCGAGGACCCCUCGGGGUCUGACCCACA
>hsa-mir-612 MI0003625
UCCCAUCUGGACCCUGCUGGGCAGGGCUUCUGAGCUCCUUAGCACUAGCAGGAGGGGCUCCAGGGGCCCUCCCUCCA
UGGCAGCCAGGACAGGACUCUCA
>hsa-mir-613 MI0003626
GGUGAGUGCGUUUCCAAGUGUGAAGGGACCCUUCCUGUAGUGUCUUAUAUACAAUACAGUAGGAAUGUUCCUUCUUU
GCCACUCAUACACCUUUA
>hsa-mir-614 MI0003627
UCUAAGAAACGCAGUGGUCUCUGAAGCCUGCAGGGGCAGGCCAGCCCUGCACUGAACGCCUGUUCUUGCCAGGUGGC
AGAAGGUUGCUGC
>hsa-mir-615 MI0003628
CUCGGGAGGGGCGGGAGGGGGUCCCCGGUGCUCGGAUCUCGAGGGUGCUUAUUGUUCGGUCCGAGCCUGGGUCUCC
CUCUUCCCCCCAACCCCCC
>hsa-mir-616 MI0003629
UUAGGUAAUUCCUCCACUCAAAACCCUUCAGUGACUUCCAUGACAUGAAAUAGGAAGUCAUUGGAGGGUUUGAGCAG
AGGAAUGACCUGUUUUAAAA
>hsa-mir-617 MI0003631
CAUCAUAAGGAGCCUAGACUUCCCAUUUGAAGGUGGCCAUUUCCUACCACCUUCAAAUGGUAAGUCCAGGCUCCUUC
UGAUUCAAUAAAUGAGGAGC
>hsa-mir-618 MI0003632
CUCUUGUUCACAGCCAAACUCUACUUGUCCUUCUGAGUGUAAUUACGUACAUGCAGUAGCUCAGGAGACAAGCAGGU
UUACCCUGUGGAUGAGUCUGA
>hsa-mir-619 MI0003633
CGCCCACCUCAGCCUCCCAAAAUGCUGGGAUUACAGGCAUGAGCCACUGCGGUCGACCAUGACCUGGACAUGUUUGU
GCCCAGUACUGUCAGUUUGCAG
>hsa-mir-620 MI0003634
AUAUAUAUCUAUAUCUAGCUCCGUAUAUAUAUAUAUAUAUAUAUAGAUAUCUCCAUAUAUAUGGAGAUAGAUAUAGA
AAUAAAACAAGCAAAGAA
>hsa-mir-621 MI0003635
UAGAUUGAGGAAGGGGCUGAGUGGUAGGCGGUGCUGCUGUGCUCUGAUGAAGACCCAUGUGGCUAGCAACAGCGCUU
ACCUUUUGUCUCUGGGUCC
>hsa-mir-622 MI0003636
AGAGAAGCUGGACAAGUACUGGUCUCAGCAGAUUGAGGAGAGCACCACAGUGGUCAUCACACAGUCUGCUGAGGUUG
GAGCUGCUGAGAUGACACU
>hsa-mir-623 MI0003637

[3249]

GUACACAGUAGAAGCAUCCCUUGCAGGGGCUGUUGGGUUGCAUCCUAAGCUGUGCUGGAGCUUCCCGAUGUACUCUG
UAGAUGUCUUUGCACCUUCUG
>hsa-mir-624 MI0003638
AAUGCUGUUUCAAGGUAGUACCAGUACCUUGUGUUCAGUGGAACCAAGGUAAACACAAGGUAUUGGUAUUACCUUGA
GAUAGCAUUACACCUAAGUG
>hsa-mir-625 MI0003639
AGGGUAGAGGGAUGAGGGGGAAAGUUCUAUAGUCCUGUAAUUAGAUCUCAGGACUAUAGAACUUUCCCCCUCAUCCC
UCUGCCCU
>hsa-mir-626 MI0003640
ACUGAUAUAUUUGUCUUAUUUGAGAGCUGAGGAGUAUUUUUAUGCAAUCUGAAUGAUCUCAGCUGUCUGAAAAUGUC
UUCAAUUUUAAAGGCUU
>hsa-mir-627 MI0003641
UACUUAUUACUGGUAGUGAGUCUCUAAGAAAAGAGGAGGUGGUUGUUUUCCUCCUCUUUUCUUUGAGACUCACUACC
AAUAAUAAGAAAUACUACUA
>hsa-mir-628 MI0003642
AUAGCUGUUGUGUCACUUCCUCAUGCUGACAUAUUUACUAGAGGGUAAAAUUAAUAACCUUCUAGUAAGAGUGGCAG
UCGAAGGGAAGGGCUCAU
>hsa-mir-629 MI0003643
UCCCUUUCCCAGGGGAGGGGCUGGGUUUACGUUGGGAGAACUUUUACGGUGAACCAGGAGGUUCUCCCAACGUAAGC
CCAGCCCCUCCCCUCUGCCU
>hsa-mir-630 MI0003644
AACUUAACAUCAUGCUACCUCUUUGUAUCAUAUUUUGUUAUUCUGGUCACAGAAUGACCUAGUAUUCUGUACCAGGG
AAGGUAGUUCUUAACUAUAU
>hsa-mir-631 MI0003645
GUGGGGAGCCUGGUUAGACCUGGCCCAGACCUCAGCUACACAAGCUGAUGGACUGAGUCAGGGGCCACACUCUCC
>hsa-mir-632 MI0003647
CGCCUCCUACCGCAGUGCUUGACGGGAGGCGGAGCGGGGAACGAGGCCGUCGGCCAUUUUGUGUCUGCUUCCUGUGG
GACGUGGUGGUAGCCGU
>hsa-mir-633 MI0003648
AACCUCUCUUAGCCUCUGUUUCUUUAUUGCGGUAGAUACUAUUAACCUAAAAUGAGAAGGCUAAUAGUAUCUACCAC
AAUAAAAUUGUUGUGAGGAUA
>hsa-mir-634 MI0003649
AAACCCACACCACUGCAUUUUGGCCAUCGAGGGUUGGGGCUUGGUGUCAUGCCCCAAGAUAACCAGCACCCCAACUU
UGGACAGCAUGGAUUAGUCU
>hsa-mir-635 MI0003650
CAGAGAGGAGCUGCCACUUGGGCACUGAAACAAUGUCCAUUAGGCUUUGUUAUGGAAACUUCUCCUGAUCAUUGUUU
UGUGUCCAUUGAGCUUCCAAU
>hsa-mir-636 MI0003651
UGGCGGCCUGGGCGGGAGCGCGCGGGCGGGGCCGGCCCCGCUGCCUGGAAUUAACCCCGCUGUGCUUGCUCGUCCCG
CCCGCAGCCCUAGGCGGCGUCG
>hsa-mir-637 MI0003652
UGGCUAAGGUGUUGGCUCGGGCUCCCCACUGCAGUUACCCUCCCCUCGGCGUUACUGAGCACUGGGGGCUUUCGGGC
UCUGCGUCUGCACAGAUACUUC
>hsa-mir-638 MI0003653
GUGAGCGGGCGCGGCAGGGAUCGCGGGCGGGUGGCGGCCUAGGGCGCGGAGGGCGGACCGGGAAUGGCGCGCCGUGC
GCCGCCGGCGUAACUGCGGCGCU
>hsa-mir-639 MI0003654
UGGCCGACGGGGCGCGCGCGGCCUGGAGGGGCGGGGCGGACGCAGAGCCGCGUUUAGUCUAUCGCUGCGGUUGCGAG
CGCUGUAGGGAGCCUGUGCUG
>hsa-mir-640 MI0003655
GUGACCCUGGGCAAGUUCCUGAAGAUCAGACACAUCAGAUCCCUUAUCUGUAAAAUGGGCAUGAUCCAGGAACCUGC
CUCUACGGUUGCCUUGGGG
>hsa-mir-641 MI0003656
UGGGUGAAAGGAAGGAAAGACAUAGGAUAGAGUCACCUCUGUCCUCUGUCCUCUACCUAUAGAGGUGACUGUCCUAU
GUCUUUCCUUCCUCUUACCCCU
>hsa-mir-642a MI0003657

[3250]

AUCUGAGUUGGGAGGGUCCCUCUCCAAAUGUGUCUUGGGGUGGGGGAUCAAGACACAUUUGGAGAGGGAACCUCCCA
ACUCGGCCUCUGCCAUCAUU
>hsa-mir-642b MI0016685
GAGUUGGGAGGUUCCCUCUCCAAAUGUGUCUUGAUCCCCCACCCCAAGACACAUUUGGAGAGGGACCCUCCCAACUC
>hsa-mir-643 MI0003658
ACCAAGUGAUAUUCAUUGUCUACCUGAGCUAGAAUACAAGUAGUUGGCGUCUUCAGAGACACUUGUAUGCUAGCUCA
GGUAGAUAUUGAAUGAAAAA
>hsa-mir-644a MI0003659
UUUUUUUUUAGUAUUUUUCCAUCAGUGUUCAUAAGGAAUGUUGCUCUGUAGUUUUCUUAUAGUGUGGCUUUCUUAGA
GCAAAGAUGGUUCCCUA
>hsa-mir-644b MI0019134
UGGGCUAAGGGAGAUGAUUGGGUAGAAAGUAUUAUUCUAUUCAUUUGCCUCCCAGCCUACA
>hsa-mir-645 MI0003660
CAGUUCCUAACAGGCCUCAGACCAGUACCGGUCUGUGGCCUGGGGGUUGAGGACCCCUGCUCUAGGCUGGUACUGCU
GAUGCUUAAAAAGAGAG
>hsa-mir-646 MI0003661
GAUCAGGAGUCUGCCAGUGGAGUCAGCACACCUGCUUUUCACCUGUGAUCCCAGGAGAGGAAGCAGCUGCCUCUGAG
GCCUCAGGCUCAGUGGC
>hsa-mir-647 MI0003662
AGGAAGUGUUGGCCUGUGGCUGCACUCACUUCCUUCAGCCCCAGGAAGCCUUGGUCGGGGGCAGGAGGGAGGGUCAG
GCAGGGCUGGGGGCCUGAC
>hsa-mir-648 MI0003663
AUCACAGACACCUCCAAGUGUGCAGGGCACUGGUGGGGGCCGGGGCAGGCCCAGCGAAAGUGCAGGACCUGGCACUU
AGUCGGAAGUGAGGGUG
>hsa-mir-649 MI0003664
GGCCUAGCCAAAUACUGUAUUUUUGAUCGACAUUUGGUUGAAAAAUAUCUAUGUAUUAGUAAACCUGUGUUGUUCAA
GAGUCCACUGUGUUUUGCUG
>hsa-mir-650 MI0003665
CAGUGCUGGGGUCUCAGGAGGCAGCGCUCUCAGGACGUCACCACCAUGGCCUGGGCUCUGCUCCUCCUCACCCUCCU
CACUCAGGGCACAGGUGAU
>hsa-mir-651 MI0003666
AAUCUAUCACUGCUUUUUAGGAUAAGCUUGACUUUUGUUCAAAUAAAAAUGCAAAAGGAAAGUGUAUCCUAAAAGGC
AAUGACAGUUUAAUGUGUUU
>hsa-mir-652 MI0003667
ACGAAUGGCUAUGCACUGCACAACCCUAGGAGAGGGUGCCAUUCACAUAGACUAUAAUUGAAUGGCGCCACUAGGGU
UGUGCAGUGCACAACCUACAC
>hsa-mir-653 MI0003674
UUCAUUCCUUCAGUGUUGAAACAAUCUCUACUGAACCAGCUUCAAACAAGUUCACUGGAGUUUGUUUCAAUAUUGCA
AGAAUGAUAAGAUGGAAGC
>hsa-mir-654 MI0003676
GGGUAAGUGGAAAGAUGGUGGGCCGCAGAACAUGUGCUGAGUUCGUGCCAUAUGUCUGCUGACCAUCACCUUUAGAA
GCCC
>hsa-mir-655 MI0003677
AACUAUGCAAGGAUAUUUGAGGAGAGGUUAUCCGUGUUAUGUUCGCUUCAUUCAUCAUGAAUAAUACAUGGUUAACC
UCUUUUUGAAUAUCAGACUC
>hsa-mir-656 MI0003678
CUGAAAUAGGUUGCCUGUGAGGUGUUCACUUUCUAUAUGAUGAAUAUUAUACAGUCAACCUCUUUCCGAUAUCGAAU
C
>hsa-mir-657 MI0003681
GUGUAGUAGAGCUAGGAGGAGAGGGUCCUGGAGAAGCGUGGACCGGUCCGGGUGGGUUCCGGCAGGUUCUCACCCUC
UCUAGGCCCCAUUCUCCUCUG
>hsa-mir-658 MI0003682
GCUCGGUUGCCGUGGUUGCGGGCCCUGCCCGCCCGCCAGCUCGCUGACAGCACGACUCAGGGCGGAGGGAAGUAGGU
CCGUUGGUCGGUCGGGAACGAGG
>hsa-mir-659 MI0003683
UACCGACCCUCGAUUUGGUUCAGGACCUUCCCUGAACCAAGGAAGAGUCACAGUCUCUUCCUUGGUUCAGGGAGGGU
CCCCAACAAUGUCCUCAUGG

[3251]

>hsa-mir-660 MI0003684
CUGCUCCUUCUCCCAUACCCAUUGCAUAUCGGAGUUGUGAAUUCUCAAAACACCUCCUGUGUGCAUGGAUUACAGGA
GGGUGAGCCUUGUCAUCGUG
>hsa-mir-661 MI0003669
GGAGAGGCUGUGCUGUGGGGCAGGCGCAGGCCUGAGCCCUGGUUUCGGGCUGCCUGGGUCUCUGGCCUGCGCGUGAC
UUUGGGGUGGCU
>hsa-mir-662 MI0003670
GCUGUUGAGGCUGCGCAGCCAGGCCCUGACGGUGGGGUGGCUGCGGGCCUUCUGAAGGUCUCCCACGUUGUGGCCCA
GCAGCGCAGUCACGUUGC
>hsa-mir-663a MI0003672
CCUUCCGGCGUCCCAGGCGGGGCGCCGCGGGACCGCCCUCGUGUCUGUGGCGGUGGGAUCCCGCGGCCGUGUUUUCC
UGGUGGCCCGGCCAUG
>hsa-mir-663b MI0006336
GGUGCCGAGGGCCGUCCGGCAUCCUAGGCGGGUCGCUGCGGUACCUCCCUCCUGUCUGUGGCGGUGGGAUCCCGUGG
CCGUGUUUUCCUGGUGGCCCGGCCGUGCCUGAGGUUUC
>hsa-mir-664 MI0006442
GAACAUUGAAACUGGCUAGGGAAAAUGAUUGGAUAGAAACUAUUAUUCUAUUCAUUUAUCCCCAGCCUACAAAAUGA
AAAAA
>hsa-mir-665 MI0005563
UCUCCUCGAGGGGUCUCUGCCUCUACCCAGGACUCUUUCAUGACCAGGAGGCUGAGGCCCCUCACAGGCGGC
>hsa-mir-668 MI0003761
GGUAAGUGCGCCUCGGGUGAGCAUGCACUUAAUGUGGGUGUAUGUCACUCGGCUCGGCCCACUACC
>hsa-mir-670 MI0003933
GUUUAGGGGUGGACCUGAUGUCCCUGAGUGUAUGUGGUGAACCUGAAUUUGCCUUGGGUUUCCUCAUAUUCAUUCAG
GAGUGUCAGUUGCCCCUUCAC
>hsa-mir-671 MI0003760
GCAGGUGAACUGGCAGGCCAGGAAGAGGAGGAAGCCCUGGAGGGGCUGGAGGUGAUGGAUGUUUUCCUCCGGUUCUC
AGGGCUCCACCUCUUUCGGGCCGUAGAGCCAGGGCUGGUGC
>hsa-mir-675 MI0005416
CCCAGGGUCUGGUGCGGAGAGGGCCCACAGUGGACUUGGUGACGCUGUAUGCCCUCACCGCUCAGCCCCUGGG
>hsa-mir-676 MI0016436
GCAUGACUCUUCAACCUCAGGACUUGCAGAAUUAAUGGAAUGCUGUCCUAAGGUUGUUGAGUUGUGC
>hsa-mir-708 MI0005543
AACUGCCCUCAAGGAGCUUACAAUCUAGCUGGGGGUAAAUGACUUGCACAUGAACACAACUAGACUGUGAGCUUCUA
GAGGGCAGGGA
>hsa-mir-711 MI0012488
ACUGACUUUGAGUCUCUCCUCAGGGUGCUGCAGGCAAAGCUGGGGACCCAGGGAGAGACGUAAGUGAGGGGAGAUG
>hsa-mir-718 MI0012489
GGCCGCGGCGCGCAAGAUGGCGGCGGGCCCGGGCACCGCCCCUUCCGCCCCGCCGGGCGUCGCACGAGGC
>hsa-mir-720 MI0006654
CCGGAUCUCACACGGUGGUGUUAAUAUCUCGCUGGGGCCUCCAAAAUGUUGUGCCCAGGGGUGUUAGAGAAAACACC
ACACUUUGAGAUGAAUUAAGAGUCCUUUAUUAG
>hsa-mir-744 MI0005559
UUGGGCAAGGUGCGGGGCUAGGGCUAACAGCAGUCUUACUGAAGGUUUCCUGGAAACCACGCACAUGCUGUUGCCAC
UAACCUCAACCUUACUCGGUC
>hsa-mir-758 MI0003757
GCCUGGAUACAUGAGAUGGUUGACCAGAGAGCACACGCUUUAUUUGUGCCGUUUGUGACCUGGUCCACUAACCCUCA
GUAUCUAAUGC
>hsa-mir-759 MI0004065
UAAUAAAUUAAAUGCCUAAACUGGCAGAGUGCAAACAAUUUUGACUCAGAUCUAAAUGUUUGCACUGGCUGUUUAAA
CAUUUAAUUUGUUA
>hsa-mir-760 MI0005567
GGCGCGUCGCCCCCCUCAGUCCACCAGAGCCCGGAUACCUCAGAAAUUCGGCUCUGGGUCUGUGGGGAGCGAAAUGC
AAC
>hsa-mir-761 MI0003941
GGAGGAGCAGCAGGGUGAAACUGACACAGUUCUGGUGAGUUUCACUUUGCUGCUCCUCC
>hsa-mir-762 MI0003892

[3252]

GGCCCGGCUCCGGGUCUCGGCCCGUACAGUCCGGCCGGCCAUGCUGGCGGGGCUGGGGCCGGGGCCGAGCCCGCGGC
GGGGCC
>hsa-mir-764 MI0003944
AAUCUAGGAGGCAGGUGCUCACUUGUCCUCCUCCAUGCUUGGAAAAUGCAGGGAGGAGGCCAUAGUGGCAACUGUUA
CCAUGAUU
>hsa-mir-765 MI0005116
UUUAGGCGCUGAUGAAAGUGGAGUUCAGUAGACAGCCCUUUUCAAGCCCUACGAGAAACUGGGGUUUCUGGAGGAGA
AGGAAGGUGAUGAAGGAUCUGUUCUCGUGAGCCUGAA
>hsa-mir-766 MI0003836
GCAUCCUCAGGACCUGGGCUUGGGUGGUAGGAGGAAUUGGUGCUGGUCUUUCAUUUUGGAUUUGACUCCAGCCCCAC
AGCCUCAGCCACCCCAGCCAAUUGUCAUAGGAGC
>hsa-mir-767 MI0003763
GCUUUUAUAUUGUAGGUUUUUGCUCAUGCACCAUGGUUGUCUGAGCAUGCAGCAUGCUUGUCUGCUCAUACCCCAUG
GUUUCUGAGCAGGAACCUUCAUUGUCUACUGC
>hsa-mir-769 MI0003834
GCCUUGGUGCUGAUUCCUGGGCUCUGACCUGAGACCUCUGGGUUCUGAGCUGUGAUGUUGCUCUCGAGCUGGGAUCU
CCGGGGUCUUGGUUCAGGGCCGGGGCCUCUGGGUUCCAAGC
>hsa-mir-770 MI0005118
AGGAGCCACCUUCCGAGCCUCCAGUACCACGUGUCAGGGCCACAUGAGCUGGGCCUCGUGGGCCUGAUGUGGUGCUG
GGGCCUCAGGGGUCUGCUCUU
>hsa-mir-802 MI0003906
GUUCUGUUAUUUGCAGUCAGUAACAAAGAUUCAUCCUUGUGUCCAUCAUGCAACAAGGAGAAUCUUUGUCACUUAGU
GUAAUUAAUAGCUGGAC
>hsa-mir-873 MI0005564
GUGUGCAUUUGCAGGAACUUGUGAGUCUCCUAUUGAAAAUGAACAGGAGACUGAUGAGUUCCCGGGAACACCCACAA
>hsa-mir-874 MI0005532
UUAGCCCUGCGGCCCCACGCACCAGGGUAAGAGAGACUCUCGCUUCCUGCCCUGGCCCGAGGGACCGACUGGCUGGG
C
>hsa-mir-875 MI0005541
UUAGUGGUACUAUACCUCAGUUUUAUCAGGUGUUCUUAAAAUCACCUGGAAACACUGAGGUUGUGUCUCACUGAAC
>hsa-mir-876 MI0005542
UGAAGUGCUGUGGAUUUCUUUGUGAAUCACCAUAUCUAAGCUAAUGUGGUGGUGGUUUACAAAGUAAUUCAUAGUGC
UUCA
>hsa-mir-877 MI0005561
GUAGAGGAGAUGGCGCAGGGGACACGGGCAAAGACUUGGGGGUUCCUGGGACCCUCAGACGUGUGUCCUCUUCUCCC
UCCUCCCAG
>hsa-mir-885 MI0005560
CCGCACUCUCUCCAUUACACUACCCUGCCUCUUCUCCAUGAGAGGCAGCGGGGUGUAGUGGAUAGAGCACGGGU
>hsa-mir-887 MI0005562
GUGCAGAUCCUUGGGAGCCCUGUUAGACUCUGGAUUUUACACUUGGAGUGAACGGGCGCCAUCCCGAGGCUUUGCAC
AG
>hsa-mir-888 MI0005537
GGCAGUGCUCUACUCAAAAAGCUGUCAGUCACUUAGAUUACAUGUGACUGACACCUCUUUGGGUGAAGGAAGGCUCA
>hsa-mir-889 MI0005540
GUGCUUAAAGAAUGGCUGUCCGUAGUAUGGUCUCUAUAUUUAUGAUGAUUAAUAUCGGACAACCAUUGUUUUAGUAU
CC
>hsa-mir-890 MI0005533
GGAAGUGCCCUACUUGGAAAGGCAUCAGUUGCUUAGAUUACAUGUAACUAUUCCCUUUCUGAGUAGAGUAAGUCUUA
>hsa-mir-891a MI0005524
CCUUAAUCCUUGCAACGAACCUGAGCCACUGAUUCAGUAAAAUACUCAGUGGCACAUGUUUGUUGUGAGGGUCAAAA
GA
>hsa-mir-891b MI0005534
CCUUAAUCCUUGCAACUUACCUGAGUCAUUGAUUCAGUAAAACAUUCAAUGGCACAUGUUUGUUGUUAGGGUCAAAA
GA
>hsa-mir-892a MI0005528
GCAGUGCCUUACUCAGAAAGGUGCCAGUCACUUACACUACAUGUCACUGUGUCCUUUCUGCGUAGAGUAAGGCUC
>hsa-mir-892b MI0005538

[3253]

UGCAAUGCCCUACUCAGAAAGGUGCCAUUUAUGUAGAUUUUAUGUCACUGGCUCCUUUCUGGGUAGAGCAAGGCUCA
>hsa-mir-920 MI0005712
GUAGUUGUUCUACAGAAGACCUGGAUGUGUAGGAGCUAAGACACACUCCAGGGGAGCUGUGGAAGCAGUAACACG
>hsa-mir-921 MI0005713
ACUAGUGAGGGACAGAACCAGGAUUCAGACUCAGGUCCAUGGGCCUGGAUCACUGG
>hsa-mir-922 MI0005714
AUGGCGUUUUCCCUCUCCCUGUCCUGGACUGGGGUCAGACUGUGCCCCGAGGAGAAGCAGCAGAGAAUAGGACUACG
UCAU
>hsa-mir-924 MI0005716
AAUAGAGUCUUGUGAUGUCUUGCUUAAGGGCCAUCCAACCUAGAGUCUACAAC
>hsa-mir-933 MI0005755
ACUUGGGUCAGUUCAGAGGUCCUCGGGGCGCGCGUCGAGUCAGCCGUGUGCGCAGGGAGACCUCUCCCACCCACAGU
>hsa-mir-934 MI0005756
AGAAAUAAGGCUUCUGUCUACUACUGGAGACACUGGUAGUAUAAAACCCAGAGUCUCCAGUAAUGGACGGGAGCCUU
AUUUCU
>hsa-mir-935 MI0005757
GGCGGGGGCGCGGGCGGCAGUGGCGGGAGCGGCCCCUCGGCCAUCCUCCGUCUGCCCAGUUACCGCUUCCGCUACCG
CCGCCGCUCCCGCU
>hsa-mir-936 MI0005758
UCAAGGCCACUGGGACAGUAGAGGGAGGAAUCGCAGAAAUCACUCCAGGAGCAACUGAGAGACCUUGCUUCUACUUU
ACCAGGUCCUGCUGGCCCAGA
>hsa-mir-937 MI0005759
AGCACUGCCCCCGGUGAGUCAGGGUGGGGCUGGCCCCCUGCUUCGUGCCCAUCCGCGCUCUGACUCUCUGCCCACCU
GCAGGAGCU
>hsa-mir-938 MI0005760
GAAGGUGUACCAUGUGCCCUUAAAGGUGAACCCAGUGCACCUUCAUGAACCGUGGUACACCUUUAAGAACUUGGUAU
GCCUUC
>hsa-mir-939 MI0005761
UGUGGGCAGGGCCCUGGGGAGCUGAGGCUCUGGGGGUGGCCGGGGCUGACCCUGGGCCUCUGCUCCCCAGUGUCUGA
CCGCG
>hsa-mir-940 MI0005762
GUGAGGUGUGGGCCCGGCCCCAGGAGCGGGGCCUGGGCAGCCCCGUGUGUUGAGGAAGGAAGGCAGGGCCCCCGCUC
CCCGGGCCUGACCCCAC
>hsa-mir-941-1 MI0005763
CACGGAAGAGGACACACCCGGCUGUGUGGACAUGUGCCCAGGGCCCGGGACAGCGCCACGGAAGAGGACGCACCCGG
CUGUGUGCACAUGUGCCCAGGGCCCGGGACAGCGCCACGG
>hsa-mir-941-2 MI0005764
CACGGAAGAGGACGCACCCGGCUGUGUGCACAUGUGCCCAGGGCCCGGGACAGCGCCACGGAAGAGGACGCACCCGG
CUGUGUGCACAUGUGCCCAGGGCCCGGGACAGCGCCACGG
>hsa-mir-941-3 MI0005765
CACGGAAGAGGACGCACCCGGCUGUGUGCACAUGUGCCCAGGGCCCGGGACAGCGCCACGGAAGAGGACGCACCCGG
CUGUGUGCACAUGUGCCCAGGGCCCGGGACAGCGCCAUGG
>hsa-mir-941-4 MI0005766
CAUGGAAGAGGACGCACCCGGCUGUGUGCACAUGUGCCCAGGGCCCGGGACAGCGCCACGGAAGAGGACGCACCCGG
CUGUGUGCACAUGUGCCCAGGGCCCGGGACAGCGCCACGG
>hsa-mir-942 MI0005767
AUUAGGAGAGUAUCUUCUCUGUUUUGGCCAUGUGUGUACUCACAGCCCCUCACACAUGGCCGAAACAGAGAAGUUAC
UUUCCUAAU
>hsa-mir-943 MI0005768
GGGACGUUCUGAGCUCGGGGUGGGGGACGUUUGCCGGUCACUGCUGCUGGCGCCCUGACUGUUGCCGUCCUCCAGCC
CCACUCAAAGGCAUCCC
>hsa-mir-944 MI0005769
GUUCCAGACACAUCUCAUCUGAUAUACAAUAUUUUCUUAAAAUUGUAUAAAGAGAAAUUAUUGUACAUCGGAUGAGCU
GUGUCUGGGAU
>hsa-mir-1178 MI0006271
GCGUUGGCUGGCAGAGGAAGGGAAGGGUCCAGGGUCAGCUGAGCAUGCCCUCAGGUUGCUCACUGUUCUUCCCUAGA
AUGUCAGGUGAUGU

[3254]

>hsa-mir-1179 MI0006272
GGCUGGAAAGGAAGAAGCAUUCUUUCAUUGGUUGGUGUGUAUUGCCUUGUCAACCAAUAAGAGGAUGCCAUUUAUCC
UUUUCUGACUAGCU
>hsa-mir-1180 MI0006273
GCUGCUGGACCCACCCGGCCGGGAAUAGUGCUCCUGGUUGUUUCCGGCUCGCGUGGGUGUGUCGGCGGC
>hsa-mir-1181 MI0006274
UCCACUGCUGCCGCCGUCGCCGCCACCCGAGCCGGAGCGGGCUGGGCCGCCAAGGCAAGAUGGUGGACUACAGCGUG
UGGG
>hsa-mir-1182 MI0006275
GGGACUUGUCACUGCCUGUCUCCUCCCUCUCCAGCAGCGACUGGAUUCUGGAGUCCAUCUAGAGGGUCUUGGGAGGG
AUGUGACUGUUGGGAAGCCC
>hsa-mir-1183 MI0006276
AUUAUUCAAAUGCUCGGAGACACAGAACAUUAGAGAAGACAGGAGUUCACUGUAGGUGAUGGUGAGAGUGGGCAUGG
AGCAGGAGUGCC
>hsa-mir-1184-1 MI0006277
CUUGCAGAACGAGGUGAAGGAGGUGGUUCUGCUCAGCAGUCAACAGUGGCCACAUCUCCACCUGCAGCGACUUGAUG
GCUUCCGUGUCCUUUUCGUGGG
>hsa-mir-1184-2 MI0015971
CUUGCAGAACGAGGUGAAGGAGGUGGUUCUGCUCAGCAGUCAACAGUGGCCACAUCUCCACCUGCAGCGACUUGAUG
GCUUCCGUGUCCUUUUCGUGGG
>hsa-mir-1184-3 MI0015972
CUUGCAGAACGAGGUGAAGGAGGUGGUUCUGCUCAGCAGUCAACAGUGGCCACAUCUCCACCUGCAGCGACUUGAUG
GCUUCCGUGUCCUUUUCGUGGG
>hsa-mir-1185-1 MI0003844
UUUGGUACUUGAAGAGAGGAUACCCUUUGUAUGUUCACUUGAUUAAUGGCGAAUAUACAGGGGGAGACUCUUAUUUG
CGUAUCAAA
>hsa-mir-1185-2 MI0003821
UUUGGUACUUAAAGAGAGGAUACCCUUUGUAUGUUCACUUGAUUAAUGGCGAAUAUACAGGGGGAGACUCUCAUUUG
CGUAUCAAA
>hsa-mir-1193 MI0014205
GUAGCUGAGGGGAUGGUAGACCGGUGACGUGCACUUCAUUUACGAUGUAGGUCACCCGUUUGACUAUCCACCAGCGC
C
>hsa-mir-1197 MI0006656
ACUUCCUGGUAUUUGAAGAUGCGGUUGACCAUGGUGUGUACGCUUUAUUUGUGACGUAGGACACAUGGUCUACUUCU
UCUCAAUAUCA
>hsa-mir-1200 MI0006332
UGCUACUUCUCCUGAGCCAUUCUGAGCCUCAAUCACUUGCCAGAGAGAUUGGUUCAGGAAUUUGUCAGGGAUAGCC
>hsa-mir-1202 MI0006334
CCUGCUGCAGAGGUGCCAGCUGCAGUGGGGGAGGCACUGCCAGGGCUGCCCACUCUGCUUAGCCAGCAGGUGCCAAG
AACAGG
>hsa-mir-1203 MI0006335
UCCUCCCCGGAGCCAGGAUGCAGCUCAAGCCACAGCAGGGUGUUUAGCGCUCUUCAGUGGCUCCAGAUUGUGGCGCU
GGUGCAGG
>hsa-mir-1204 MI0006337
ACCUCGUGGCCUGGUCUCCAUUAUUUGAGAUGAGUUACAUCUUGGAGGUGAGGACGUGCCUCGUGGU
>hsa-mir-1205 MI0006338
GAAGGCCUCUGCAGGGUUUGCUUUGAGGUACUUCCUUCCUGUCAACCCUGUUCUGGAGUCUGU
>hsa-mir-1206 MI0006339
CAGUGUUCAUGUAGAUGUUUAAGCUCUUGCAGUAGGUUUUUGCAAGCUAGUGAACGCUG
>hsa-mir-1207 MI0006340
GCAGGGCUGGCAGGGAGGCUGGGAGGGGCUGGCUGGGUCUGGUAGUGGGCAUCAGCUGGCCCUCAUUUCUUAAGACA
GCACUUCUGU
>hsa-mir-1208 MI0006341
CACCGGCAGAAUCACUGUUCAGACAGGCGGAGACGGGUCUUUCUCGCCCUCUGAUGAGUCACCACUGUGGUGG
>hsa-mir-1224 MI0003764
GUGAGGACUCGGGAGGUGGAGGGUGGUGCCGCCGGGGCCGGGCGCUGUUUCAGCUCGCUUCUCCCCCCACCUCCUCU
CUCCUCAG

[3255]

>hsa-mir-1225 MI0006311
GUGGGUACGGCCCAGUGGGGGGGAGAGGGACACGCCCUGGGCUCUGCCCAGGGUGCAGCCGGACUGACUGAGCCCCU
GUGCCGCCCCCAG
>hsa-mir-1226 MI0006313
GUGAGGGCAUGCAGGCCUGGAUGGGGCAGCUGGGAUGGUCCAAAAGGGUGGCCUCACCAGCCCUGUGUUCCCUAG
>hsa-mir-1227 MI0006316
GUGGGGCCAGGCGGUGGUGGGCACUGCUGGGGUGGGCACAGCAGCCAUGCAGAGCGGGCAUUUGACCCCGUGCCACC
CUUUUCCCCAG
>hsa-mir-1228 MI0006318
GUGGGCGGGGGCAGGUGUGUGGUGGGUGGUGGCCUGCGGUGAGCAGGGCCCUCACACCUGCCUCGCCCCCCAG
>hsa-mir-1229 MI0006319
GUGGGUAGGGUUUGGGGGAGAGCGUGGGCUGGGGUUCAGGGACACCCUCUCACCACUGCCCUCCCACAG
>hsa-mir-1231 MI0006321
GUCAGUGUCUGGGCGGACAGCUGCAGGAAAGGGAAGACCAAGGCUUGCUGUCUGUCCAGUCUGCCACCCUACCCUGU
CUGUUCUUGCCACAG
>hsa-mir-1233-1 MI0006323
GUGAGUGGGAGGCCAGGGCACGGCAGGGGGAGCUGCAGGGCUAUGGGAGGGGCCCCAGCGUCUGAGCCCUGUCCUCC
CGCAG
>hsa-mir-1233-2 MI0015973
GUGAGUGGGAGGCCAGGGCACGGCAGGGGGAGCUGCAGGGCUAUGGGAGGGGCCCCAGCGUCUGAGCCCUGUCCUCC
CGCAG
>hsa-mir-1234 MI0006324
GUGAGUGUGGGGUGGCUGGGGGGGGGGGGGGGGGCCGGGGACGGCUUGGGCCUGCCUAGUCGGCCUGACCACCCAC
CCCACAG
>hsa-mir-1236 MI0006326
GUGAGUGACAGGGGAAAUGGGGAUGGACUGGAAGUGGGCAGCAUGGAGCUGACCUUCAUCAUGGCUUGGCCAACAUA
AUGCCUCUUCCCCUUGUCUCUCCAG
>hsa-mir-1237 MI0006327
GUGGGAGGGCCCAGGCGCGGGCAGGGGUGGGGGUGGCAGAGCGCUGUCCCGGGGGCGGGGCCGAAGCGCGGCGACCG
UAACUCCUUCUGCUCCGUCCCCCAG
>hsa-mir-1238 MI0006328
GUGAGUGGGAGCCCCAGUGUGUGGUUGGGGCCAUGGCGGGUGGGCAGCCCAGCCUCUGAGCCUUCCUCGUCUGUCUG
CCCCAG
>hsa-mir-1243 MI0006373
CUAAAACUGGAUCAAUUAUAGGAGUGAAAUAAAGGUCCAUCUCCUGCCUAUUUAUUACUUUGCUUUGGUAAUAAAUC
UAUUUUUAAAAGAACC
>hsa-mir-1244-1 MI0006379
AUCUUAUUCCGAGCAUUCCAGUAACUUUUUUGUGUAUGUACUUAGCUGUACUAUAAGUAGUUGGUUUGUAUGAGAUG
GUUAAAAA
>hsa-mir-1244-2 MI0015974
AUCUUAUUCCGAGCAUUCCAGUAACUUUUUUGUGUAUGUACUUAGCUGUACUAUAAGUAGUUGGUUUGUAUGAGAUG
GUUAAAAA
>hsa-mir-1244-3 MI0015975
AUCUUAUUCCGAGCAUUCCAGUAACUUUUUUGUGUAUGUACUUAGCUGUACUAUAAGUAGUUGGUUUGUAUGAGAUG
GUUAAAAA
>hsa-mir-1245a MI0006380
AUUUAUGUAUAGGCCUUUAGAUCAUCUGAUGUUGAAUACUCUUUAAGUGAUCUAAAGGCCUACAUAUAAA
>hsa-mir-1245b MI0017431
UUUAUAUGUAGGCCUUUAGAUCACUUAAAGAGUAUUCAACAUCAGAUGAUCUAAAGGCCUAUACAUAAA
>hsa-mir-1246 MI0006381
UGUAUCCUUGAAUGGAUUUUUGGAGCAGGAGUGGACACCUGACCCAAAGGAAAUCAAUCCAUAGGCUAGCAAU
>hsa-mir-1247 MI0006382
CCGCUUGCCUCGCCCAGCGCAGCCCCGGCCGCUGGGCGCACCCGUCCCGUUCGUCCCCGGACGUUGCUCUCUACCCC
GGGAACGUCGAGACUGGAGCGCCCGAACUGAGCCACCUUCGCGGACCCCGAGAGCGGCG
>hsa-mir-1248 MI0006383
UUUACCUUCUUGUAUAAGCACUGUGCUAAAAUUGCAGACACUAGGACCAUGUCUUGGUUUUUGCAAUAAUGCUAGCA
GAGUACACACAAGAAGAAAAGUAACAGCA

[3256]

>hsa-mir-1249 MI0006384
GGGAGGAGGGAGGAGAUGGGCCAAGUUCCCUCUGGCUGGAACGCCCUUCCCCCCCUUCUUCACCUG
>hsa-mir-1250 MI0006385
CUGUCCCGCUGGCCUGGCAGGUGACGGUGCUGGAUGUGGCCUUUUUGCCUUUUCUAAAGGCCACAUUUUCCAGCCCA
UUCAACCUUCCAGAGCCCUCUGAAGUGGCCACAGGC
>hsa-mir-1251 MI0006386
GUGGACUCUAGCUGCCAAAGGCGCUUCUCCUUCUGAACAGAGCGCUUUGCUCAGCCAGUGUAGACAUGGC
>hsa-mir-1252 MI0006434
AGAAAGAAGGAAAUUGAAUUCAUUUAGAAAAGAGAAUUCCAAAUGAGCUUAAUUUCCUUUUUUCU
>hsa-mir-1253 MI0006387
AGCAGCAAGAGAUAGAAUCCAAAAGAGAAGAAGAUCAGCCUGCAGAUGUGGACUGCUAAAUGCAGGCUGAUCUUCUC
CCCUUUGGGAUUCUCUUAUGAGAAGCCA
>hsa-mir-1254-1 MI0006388
GGUGGGAGGAUUGCUUGAGCCUGGAAGCUGGAGCCUGCAGUGAACUAUCAUUGUGCCACUGUACUCCAGCCUAGGCA
ACAAAAUGAAAUCCUGUCUA
>hsa-mir-1254-2 MI0016747
CUGAGCCUGGAAGCUGGAGCCUGCAGUGAGCUAUGAUCAUGUCCCUGUACUCUAGCCUGGGCA
>hsa-mir-1255a MI0006389
AUUGGAAAUCCUUUGAGUUGCUUCUCAAGGAUGAGCAAAGAAAGUAGAUUUUUUAGAUUCUAAAGAAACUAUCUUCU
UUGCUCAUCCUUGAGAAGCAACUCCUUAUCCAUUAA
>hsa-mir-1255b-1 MI0006435
UACGGAUGAGCAAAGAAAGUGGUUUCUUAAAAUGGAAUCUACUCUUUGUGAAGAUGCUGUGAA
>hsa-mir-1255b-2 MI0006436
UCUUACGGAUGAGCAAAGAAAGUGGUUUGCGCCUCAAGAAACCACUUUCUUUGCUCAUCCAUAAGGA
>hsa-mir-1256 MI0006390
AGUCAGCCUGUUGAAGCUUUGAAGCUUUGAUGCCAGGCAUUGACUUCUCACUAGCUGUGAAAGUCCUAGCUAAAGAG
AAGUCAAUGCAUGACAUCUUGUUUCAAUAGAUGGCUGUUUCA
>hsa-mir-1257 MI0006391
GCCCUGGGCUUGUGCUUGGGGAGUGAAUGAUGGGUUCUGACCCCCAUGCACCCCUGUGGGCCCCUGGCAUCACUGGC
CCCAUCCUUCACCCCUGCCAACCACGCUUGCCCUGUGCCU
>hsa-mir-1258 MI0006392
CUGUGGCUUCCACGACCUAAUCCUAACUCCUGCGAGUCCCUGGAGUUAGGAUUAGGUCGUGGAAGCCACAGGA
>hsa-mir-1260a MI0006394
ACCUUUCCAGCUCAUCCCACCUCUGCCACCAAAACACUCAUCGCGGGGUCAGAGGGAGUGCCAAAAAAGGUAA
>hsa-mir-1260b MI0014197
UCUCCGUUUAUCCCCACCACUGCCACCAUUAUUGCUACUGUUCAGCAGGUGCUGCUGGUGGUGAUGGUGAUAGUCUGG
UGGGGGCGGUGG
>hsa-mir-1261 MI0006396
UGCUAUGGAUAAGGCUUUGGCUUAUGGGGAUAUUGUGGUUGAUCUGUUCUAUCCAGAUGACUGAAACUUUCUCCAUA
GCAGC
>hsa-mir-1262 MI0006397
AUCUACAAUGGUGAUGGGUGAAUUUGUAGAAGGAUGAAAGUCAAAGAAUCCUUCUGGGAACUAAUUUUUGGCCUUCA
ACAAGAAUUGUGAUAU
>hsa-mir-1263 MI0006398
CUACCCCAAAAUAUGGUACCCUGGCAUACUGAGUAUUUUAAUACUGGCAUACUCAGUAUGCCAUGUUGCCAUAUUUU
GGGGUAGCA
>hsa-mir-1264 MI0003758
AGGUCCUCAAUAAGUAUUUGUUGAAAGAAUAAAUAAACCAACAAGUCUUAUUUGAGCACCUGUUAUGUG
>hsa-mir-1265 MI0006401
AUGGUUUGGGACUCAGGAUGUGGUCAAGUGUUGUUAAGGCAUGUUCAGGAACAAUACUUGACCACAUUUUGAAUUCC
AAACCAUAU
>hsa-mir-1266 MI0006403
ACAGGUAGUGUCCCUCAGGGCUGUAGAACAGGGCUGGGAUUACUAAAGCCCUGUUCUAUGCCCUGAGGGACACUGAG
CAUGUCA
>hsa-mir-1267 MI0006404
CUCCCAAAUCUCCUGUUGAAGUGUAAUCCCCACCUCCAGCAUUGGGGAUUACAUUUCAACAUGAGAUUUGGAUGAGG
A

[3257]

>hsa-mir-1268a MI0006405
UAGCCGGGCGUGGUGGUGGGGGCCUGUGGUCCCAGCUACUUUGGAGGCUGAG
>hsa-mir-1268b MI0016748
ACCCGGGCGUGGUGGUGGGGGUGGGUGCCUGUAAUUCCAGCUAGUUGGGA
>hsa-mir-1269a MI0006406
UGGAUUGCCUAGACCAGGGAAGCCAGUUGGCAUGGCUCAGUCCAAGUCUGACCACCUGAGGAAUGCCUGGACUGAGC
CGUGCUACUGGCUUCCCUGGUCUCCAGC
>hsa-mir-1269b MI0016888
UGAGGUUUCUGGACUGAGCCAUGCUACUGGCUUCUCUGGUUCUCCAGCUUACAGAUGGCUUAUCAUGGGACCUCU
>hsa-mir-1270-1 MI0006407
CACAGAGUUAUACUGGAGAUAUGGAAGAGCUGUGUUGGGUAUAAGUAACAGGCUUUUCUUUAUCUUCUAUGUGGCUC
UUUGCA
>hsa-mir-1270-2 MI0015976
CACAGAGUUAUACUGGAGAUAUGGAAGAGCUGUGUUGGGUAUAAGUAACAGGCUUUUCUUUAUCUUCUAUGUGGCUC
UUUGCA
>hsa-mir-1271 MI0003814
CACCCAGAUCAGUGCUUGGCACCUAGCAAGCACUCAGUAAAUAUUUGUUGAGUGCCUGCUAUGUGCCAGGCAUUGUG
CUGAGGGCU
>hsa-mir-1272 MI0006408
CCAGAUCAGAUCUGGGUGCGAUGAUGAUGGCAGCAAAUUCUGAAAACGUGCUCAGUGUCUUUAUAACAGGAAAGCCG
UAAACUUAGAAAUGUAGGCUGCAGCUCGUGUGCUCUGUGGUCUGGGCUGGUA
>hsa-mir-1273a MI0006409
UGAGGCAGGAGAAUUGCUUGAACCCGGGUGGUGGAGGUUGCAGUGAGCCAAGAUUGCGCCACUGCACUCCAGCCUGG
GCGACAAAGCAAGACUCUUUCUUGGA
>hsa-mir-1273c MI0014171
UGCAGCCUGGGCGACAAAACGAGACCCUGUCUUUUUUUUUUUCUGAGACAGAGUCUCGUUCUGUUGCCCAAGCUGGA
>hsa-mir-1273d MI0014254
GAAUCGCUUGAACCCAUGAGGUUGAGGCUGCAGUGAGCCAAGAUCGUGCCACUGCACUUCAGCCUGGGUGACAAGAG
CGAAACUUC
>hsa-mir-1273e MI0016059
UGAGGCAGGAGAAUUGCUUGAACCCAGGAAGUGGAGGCUGCAGUGAGCCGAGAUCGAGCCACUGUACUCCAGCCUGG
GUGACACAGCGAGACUCCAGUCUCA
>hsa-mir-1273f MI0018002
AGGUGGGAGGAUUGCUUGAGCCUGGGAGAUGGAGGUUGCAGUGAGCUGAGAUCACGCAACUGCACCCCCAGCCUGGG
CCAUAGAGUCAGUCCUUGUCUC
>hsa-mir-1273g MI0018003
GAGGUGGGAGGAUUGCUUGAGUCAGGGUGGUUGAGGCUGCAGUAAGUUGUGAUCAUACCACUGCACUCCAGCCUGAG
UGACAGAGCAAGACCUUGUCUCA
>hsa-mir-1275 MI0006415
CCUCUGUGAGAAAGGGUGUGGGGGAGAGGCUGUCUUGUGUCUGUAAGUAUGCCAAACUUAUUUUCCCCAAGGCAGAG
GGA
>hsa-mir-1276 MI0006416
CCCCAGCUAGGUAAAGAGCCCUGUGGAGACACCUGGAUUCAGAGAACAUGUCUCCACUGAGCACUUGGGCCUUGAUG
GCGGCU
>hsa-mir-1277 MI0006419
ACCUCCCAAAUAUAUAUAUAUAUGUACGUAUGUGUAUAUAAAUGUAUACGUAGAUAUAUAUGUAUUUUUGGUGGGUU
U
>hsa-mir-1278 MI0006425
AUUUGCUCAUAGAUGAUAUGCAUAGUACUCCCAGAACUCAUUAAGUUGGUAGUACUGUGCAUAUCAUCUAUGAGCGA
AUAG
>hsa-mir-1279 MI0006426
AUAUUCACAAAAAUUCAUAUUGCUUCUUUCUAAUGCCAAGAAAGAAGAGUAUAAGAACUUCC
>hsa-mir-1280 MI0006437
UCUGUCCCACCGCUGCCACCCUCCCCUCUGCCUCAGUGUGCCAGGCAUCAGCACUCACUCACAGAGGCAGGCUGGAU
GGCGGGUGGGACAACAG
>hsa-mir-1281 MI0006428
[3258] AGGGGGCACCGGGAGGAGGUGAGUGUCUCUUGUCGCCUCCUCCUCUCCCCCCUU

>hsa-mir-1282 MI0006429
CCUUCUUCUCGUUUGCCUUUUUCUGCUUCUGCUGCAUGAUCUCCGAGUCCCUGGGGGUAGAGAUGAUGGGGCACUGG
GAGGUACCAGAGGGCAAAAAGGAC
>hsa-mir-1283-1 MI0003832
CUCAAGCUAUGAGUCUACAAAGGAAAGCGCUUUCUGUUGUCAGAAAGAAGAGAAAGCGCUUCCCUUUUGAGGGUUAC
GGUUUGAGAA
>hsa-mir-1283-2 MI0006430
CUCAAGCUGUGAGUCUACAAAGGAAAGCGCUUUCUGUUGUCUGAAAGAAAAGAAAUCGCUUCCCUUUGGAGUGUUAC
GGUUUGAGAA
>hsa-mir-1284 MI0006431
AUUUUGAUAUAUAAGCCAGUUUAAUGUUUUCUAUACAGACCCUGGCUUUUCUUAAAUUUUAUAUAUUGGAAAGCCCA
UGUUUGUAUUGGAAACUGCUGGUUUCUUUCAUACUGAAAAUCU
>hsa-mir-1285-1 MI0006346
UGUAGAGAUAGGAUCUCACUUUGUUGCCCAGGCUGGUCUCAAACUCCUGGUCUGGGCAACAAAGUGAGACCUUAUCU
CUACAAG
>hsa-mir-1285-2 MI0006347
UUUGGGAGGCCGAGGCUGGUGCAUCACUUGAGCCCAGCAAUUUGAGACCAAUCUGGGCAACAAAGUGAGACCUCCGU
CUCUACAAAGA
>hsa-mir-1286 MI0006348
UGUCCUCUGGGGACUCAGCUUGCUCUGGCUGCUGGAUUGAAUUAGCUGCAGGACCAAGAUGAGCCCUUGGUGGAGAC
A
>hsa-mir-1287 MI0006349
GUUGUGCUGUCCAGGUGCUGGAUCAGUGGUUCGAGUCUGAGCCUUUAAAAGCCACUCUAGCCACAGAUGCAGUGAUU
GGAGCCAUGACAA
>hsa-mir-1288 MI0006432
GAGGGUGUUGAUCAGCAGAUCAGGACUGUAACUCACCAUAGUGGUGGACUGCCCUGAUCUGGAGACCACUGCCUU
>hsa-mir-1289-1 MI0006350
UUCUCAAUUUUUAGUAGGAAUUAAAAACAAAACUGGUAAAUGCAGACUCUUGGUUUCCACCCCCAGAGAAUCCCUAA
ACCGGGGGUGGAGUCCAGGAAUCUGCAUUUUAGAAAGUACCCAGGGUGAUUCUGAUAAUUGGGAACA
>hsa-mir-1289-2 MI0006351
CCACGGUCCUAGUUAAAAAGGCACAUUCCUAGACCCUGCCUCAGAACUACUGAACAGAGUCACUGGGUGUGGAGUCC
AGGAAUCUGCAUUUUUACCCCUAUCGCCCCCGCC
>hsa-mir-1290 MI0006352
GAGCGUCACGUUGACACUCAAAAAGUUUCAGAUUUUGGAACAUUUCGGAUUUUGGAUUUUUGGAUCAGGGAUGCUCA
A
>hsa-mir-1291 MI0006353
GGUAGAAUUCCAGUGGCCCUGACUGAAGACCAGCAGUUGUACUGUGGCUGUUGGUUUCAAGCAGAGGCCUAAAGGAC
UGUCUUCCUG
>hsa-mir-1292 MI0006433
CCUGGGAACGGGUUCCGGCAGACGCUGAGGUUGCGUUGACGCUCGCGCCCCGGCUCCCGUUCCAGG
>hsa-mir-1293 MI0006355
AGGUUGUUCUGGGUGGUCUGGAGAUUUGUGCAGCUUGUACCUGCACAAAUCUCCGGACCACUUAGUCUUUA
>hsa-mir-1294 MI0006356
CACCUAAUGUGUGCCAAGAUCUGUUCAUUUAUGAUCUCACCGAGUCCUGUGAGGUUGGCAUUGUUGUCUGGCAUUGU
CUGAUAUACAACAGUGCCAACCUCACAGGACUCAGUGAGGUGAAACUGAGGAUUAGGAAGGUGUA
>hsa-mir-1295a MI0006357
AGGACAUUUUGCCCAGAUCCGUGGCCUAUUCAGAAAUGUGGCCUGUGAUUAGGCCGCAGAUCUGGGUGAAAUGUCCU
CC
>hsa-mir-1295b MI0019146
CACCCAGAUCUGCGGCCUAAUCACAGGCCACAUUUCUGAAUAGGCCACGGAUCUGGGCAA
>hsa-mir-1296 MI0003780
ACCUACCUAACUGGGUUAGGGCCCUGGCUCCAUCUCCUUUAGGAAAACCUUCUGUGGGGAGUGGGGCUUCGACCCUA
ACCCAGGUGGGCUGU
>hsa-mir-1297 MI0006358
UGUUUAUCUCUAGGGUUGAUCUAUUAGAAUUACUUAUCUGAGCCAAAGUAAUUCAAGUAAUUCAGGUGUAGUGAAAC
[3259] >hsa-mir-1298 MI0003938

AGACGAGGAGUUAAGAGUUCAUUCGGCUGUCCAGAUGUAUCCAAGUACCCUGUGUUAUUUGGCAAUAAAUACAUCUG
GGCAACUGACUGAACUUUUCACUUUUCAUGACUCA
>hsa-mir-1299 MI0006359
CCUCAUGGCAGUGUUCUGGAAUCCUACGUGAGGGACAAUCAUUCAGACCCACGUAGCAGUGUUCUGGAAUUCUGUGU
GAGGGA
>hsa-mir-1301 MI0003815
GGAUUGUGGGGGGUCGCUCUAGGCACCGCAGCACUGUGCUGGGGAUGUUGCAGCUGCCUGGGAGUGACUUCACACAG
UCCUC
>hsa-mir-1302-1 MI0006362
CAGAAAGCCCAGUUAAAUUUGAAUUUCAAGUAAACAAUGAAUAAUUGUGUAUGUAAGAAUAUCCCAUACAAUAUUUG
GGACAUACUUAUGCUAAAAAUUAUUCCUUGCUUAUCUGAAAUUCAAAUGUAACUAGGAUUCCUGUA
>hsa-mir-1302-10 MI0015979
GGAUGCCCAGCUAGUUUGAAUUUUAGAUAAACAACGAAUAAUUUCGUAGCAUAAAUAUGUCCCAAGCUUAGUUUGGG
ACAUACUUAUGCUAAAAAACAUUAUUGGUUGUUUAUCUGAGAUUCAGAAUUAAGCAUUUUA
>hsa-mir-1302-11 MI0015980
GGAUGCCCAGCUAGUUUGAAUUUUAGAUAAACAACGAAUAAUUUCGUAGCAUAAAUAUGUCCCAAGCUUAGUUUGGG
ACAUACUUAUGCUAAAAAACAUUAUUGGUUGUUUAUCUGAGAUUCAGAAUUAAGCAUUUUA
>hsa-mir-1302-2 MI0006363
GGAUGCCCAGCUAGUUUGAAUUUUAGAUAAACAACGAAUAAUUUCGUAGCAUAAAUAUGUCCCAAGCUUAGUUUGGG
ACAUACUUAUGCUAAAAAACAUUAUUGGUUGUUUAUCUGAGAUUCAGAAUUAAGCAUUUUA
>hsa-mir-1302-3 MI0006364
GGAUGCCCAGCUAGUUUGAAUUUUAGAUAAACAACGAAUAAUUUCGUAGCAUAAAUAUUUCCCAAGCUUAGUUUGGG
ACAUACUUAUGCUAAAAAACAUUAUUGGUUGUUUAUCUGAGAUUCAAAAUUAAGCAUUUUA
>hsa-mir-1302-4 MI0006365
AAUGCAGAAGCACAGCUAAAAAUUUGAAUUUCAGAUAAACAAAUUUUUCUUAGAAUAAGUAUGUCUCCAUGCAACAUU
UGGGACAUACUUAUGCUAAAAAUAUUAUUUGUGUUUCAUCUGAAAUUCAAAUUCAACUGGACAUCCUGUAUUUU
>hsa-mir-1302-5 MI0006366
UGCCCGGCCUCCCAUUAAAUUGGUUUUUCAGACAAAUCACAAAUUUGUUUAGGUAUAAGUAUAUCCCAUGUAAUCUU
UGGGACAUACUUAUGCUAAAAAUAAUUGUUCCUUGUUGAUUGGAAAUUUUAAUUUUAAUUAGGUGUCCUGUAUU
>hsa-mir-1302-6 MI0006367
AACAAAUAAAUUUGGUAAUAUAUGUAUGGCCCACACAAUAUUUAGGACAACAAUAUUUGGGACAUACUUAUGCUAAAA
AAGUAUUUGUUGA
>hsa-mir-1302-7 MI0006368
ACAACAUGUUUUUAGGACAUGUAUGUCUGGUGCAAUAAUUGGGACAUACUUAUGCUAAAAAAAUUAGUGUUC
>hsa-mir-1302-8 MI0006369
CCCAUUUAAACUUGAAUUUCAUAUAAACACCGUAAUUUUCAGCAUUAGUGUAUCACAUGCAGUAUUUGGGACAUACU
UAUGCUAAAAAAUUAGGUGGUGUUGAUCUGAAAUUCCAGUGUAGAUGGGCA
>hsa-mir-1302-9 MI0015978
GGAUGCCCAGCUAGUUUGAAUUUUAGAUAAACAACGAAUAAUUUCGUAGCAUAAAUAUGUCCCAAGCUUAGUUUGGG
ACAUACUUAUGCUAAAAAACAUUAUUGGUUGUUUAUCUGAGAUUCAGAAUUAAGCAUUUUA
>hsa-mir-1303 MI0006370
GGCUGGGCAACAUAGCGAGACCUCAACUCUACAAUUUUUUUUUUUUUAAAUUUUAGAGACGGGGUCUUGCUCUGUUG
CCAGGCUUU
>hsa-mir-1304 MI0006371
AAACACUUGAGCCCAGCGGUUUGAGGCUACAGUGAGAUGUGAUCCUGCCACAUCUCACUGUAGCCUCGAACCCCUGG
GCUCAAGUGAUUCA
>hsa-mir-1305 MI0006372
AAGAUCCUGCUGUUUCUACCAUUAGUUUUGAAUGUUUAUUGUAAAGAUACUUUUCAACUCUAAUGGGAGAGACAGCA
GGAUUCUCC
>hsa-mir-1306 MI0006443
GUGAGCAGUCUCCACCACCUCCCCUGCAAACGUCCAGUGGUGCAGAGGUAAUGGACGUUGGCUCUGGUGGUGAUGGA
CAGUCCGA
>hsa-mir-1307 MI0006444
CAUCAAGACCCAGCUGAGUCACUGUCACUGCCUACCAAUCUCGACCGGACCUCGACCGGCUCGUCUGUGUUGCCAAU
CGACUCGGCGUGGCGUCGGUCGUGGUAGAUAGGCGGUCAUGCAUACGAAUUUUCAGCUCUUGUUCUGGUGAC
[3260] >hsa-mir-1321 MI0006652

ACAUUAUGAAGCAAGUAUUAUUAUCCCUGUUUUACAAAUAAGGAAAUAAACUCAGGGAGGUGAAUGUGAUCAAAGAU
AG
>hsa-mir-1322 MI0006653
AGUAUCAUGAAUUAGAAACCUACUUAUUACAUAGUUUACAUAAGAAGCGUGAUGAUGCUGCUGAUGCUGUA
>hsa-mir-1323 MI0003786
ACUGAGGUCCUCAAAACUGAGGGGCAUUUUCUGUGGUUUGAAAGGAAAGUGCACCCAGUUUUGGGGAUGUCAA
>hsa-mir-1324 MI0006657
CCUGAAGAGGUGCAUGAAGCCUGGUCCUGCCCUCACUGGGAACCCCCUUCCCUCUGGGUACCAGACAGAAUUCUAUG
CACUUUCCUGGAGGCUCCA
>hsa-mir-1343 MI0017320
GCUGGCGUCGGUGCUGGGGAGCGGCCCCCGGGUGGGCCUCUGCUCUGGCCCCUCCUGGGGCCCGCACUCUCGCUCUG
GGCCCGC
>hsa-mir-1468 MI0003782
GGUGGGUGGUUUCUCCGUUUGCCUGUUUCGCUGAUGUGCAUUCAACUCAUUCUCAGCAAAAUAAGCAAAUGGAAAAU
UCGUCCAUC
>hsa-mir-1469 MI0007074
CUCGGCGCGGGGCGCGGGCUCCGGGUUGGGGCGAGCCAACGCCGGGG
>hsa-mir-1470 MI0007075
GCCCUCCGCCCGUGCACCCCGGGGCAGGAGACCCCGCGGGACGCGCCGAGGUAGGGGGGAC
>hsa-mir-1471 MI0007076
GCCCGCGUGUGGAGCCAGGUGUAGAGGCGGAGCACAGCUGGCUCUAAUUUGAGGGGC
>hsa-mir-1537 MI0007258
ACAGCUGUAAUUAGUCAGUUUUCUGUCCUGUCCACACAGAAAACCGUCUAGUUACAGUUGU
>hsa-mir-1538 MI0007259
GGGAACAGCAGCAACAUGGGCCUCGCUUCCUGCCGGCGCGGCCCGGGCUGCUGCUGUUCCU
>hsa-mir-1539 MI0007260
GGCUCUGCGGCCUGCAGGUAGCGCGAAAGUCCUGCGCGUCCCAGAUGCCC
>hsa-mir-1587 MI0016905
UUUGGGCUGGGCUGGGUUGGGCAGUUCUUCUGCUGGACUCACCUGUGACCAGC
>hsa-mir-1825 MI0008193
AGAGACUGGGGUGCUGGGCUCCCCUAGACUAGGACUCCAGUGCCCUCCUCUCC
>hsa-mir-1827 MI0008195
UCAGCAGCACAGCCUUCAGCCUAAAGCAAUGAGAAGCCUCUGAAAGGCUGAGGCAGUAGAUUGAAU
>hsa-mir-1908 MI0008329
CGGGAAUGCCGCGGCGGGGACGGCGAUUGGUCCGUAUGUGUGGUGCCACCGGCCGCCGGCUCCGCCCCGGCCCCCGC
CCC
>hsa-mir-1909 MI0008330
CAUCCAGGACAAUGGUGAGUGCCGGUGCCUGCCCUGGGGCCGUCCCUGCGCAGGGGCCGGGUGCUCACCGCAUCUGC
CCC
>hsa-mir-1910 MI0008331
UGUCCCUUCAGCCAGUCCUGUGCCUGCCGCCUUUGUGCUGUCCUUGGAGGGAGGCAGAAGCAGGAUGACAAUGAGGG
CAA
>hsa-mir-1911 MI0008332
UCGGCAUCUGCUGAGUACCGCCAUGUCUGUUGGGCAUCCACAGUCUCCCACCAGGCAUUGUGGUCUCCGCUGACGCU
UUG
>hsa-mir-1912 MI0008333
CUCUAGGAUGUGCUCAUUGCAUGGGCUGUGUAUAGUAUUAUUCAAUACCCAGAGCAUGCAGUGUGAACAUAAUAGAG
AUU
>hsa-mir-1913 MI0008334
ACCUCUACCUCCCGGCAGAGGAGGCUGCAGAGGCUGGCUUUCCAAAACUCUGCCCCCUCCGCUGCUGCCAAGUGGCU
GGU
>hsa-mir-1914 MI0008335
CGUGUGAGCCCGCCCUGUGCCCGGCCCACUUCUGCUUCCUCUUAGCGCAGGAGGGGUCCCGCACUGGGAGGGGCCCU
CAC
>hsa-mir-1915 MI0008336
UGAGAGGCCGCACCUUGCCUUGCUGCCCGGGCCGUGCACCCGUGGGCCCCAGGGCGACGCGGCGGGGGCGGCCCUAG
CGA

[3261]

>hsa-mir-1972-1 MI0009982
UAUAGGCAUGUGCCACCACACCUGGCUUAAAUGUGUCAUUUAAAAAUUCAGGCCAGGCACAGUGGCUCAUGCCUGUA
>hsa-mir-1972-2 MI0015977
UAUAGGCAUGUGCCACCACACCUGGCUUAAAUGUGUCAUUUAAAAAUUCAGGCCAGGCACAGUGGCUCAUGCCUGUA
>hsa-mir-1973 MI0009983
UAUGUUCAACGGCCAUGGUAUCCUGACCGUGCAAAGGUAGCAUA
>hsa-mir-1976 MI0009986
GCAGCAAGGAAGGCAGGGGUCCUAAGGUGUGUCCUCCUGCCCUCCUUGCUGU
>hsa-mir-2052 MI0010486
CUGUUUUGAUAACAGUAAUGUCCCUUUAGUUCAAAGUUACCAGCUAUCAAAACAA
>hsa-mir-2053 MI0010487
CUUGCCAUGUAAAUACAGAUUUAAUUAACAUUUGCAACCUGUGAAGAUGCAAAACUUUAAGUGUUAAUUAAACCUCU
AUUUACAUAGCAAG
>hsa-mir-2054 MI0010488
CUGUAAUAUAAAUUUAAUUUAUUCUCUAUCAUUAAAAAAUGUAUUACAG
>hsa-mir-2110 MI0010629
CAGGGGUUUGGGGAAACGGCCGCUGAGUGAGGCGUCGGCUGUGUUUCUCACCGCGGUCUUUUCCUCCCACUCUUG
>hsa-mir-2113 MI0003939
UUUUCAAAGCAAUGUGUGACAGGUACAGGGACAAAUCCCGUUAAUAAGUAAGAGGAUUUGUGCUUGGCUCUGUCACA
UGCCACUUUGAAAA
>hsa-mir-2114 MI0010633
CCUCCAUGCUCCUAGUCCCUUCCUUGAAGCGGUCGGAUAAUCACAUGACGAGCCUCAAGCAAGGGACUUCAAGCUGG
UGG
>hsa-mir-2115 MI0010634
ACUGUCAUCCCACUGCUUCCAGCUUCCAUGACUCCUGAUGGAGGAAUCACAUGAAUUCAUCAGAAUUCAUGGAGGCU
AGAAGCAGUAUGAGGAUCAUUUA
>hsa-mir-2116 MI0010635
GACCUAGGCUAGGGGUUCUUAGCAUAGGAGGUCUUCCCAUGCUAAGAAGUCCUCCCAUGCCAAGAACUCCCAGACUA
GGA
>hsa-mir-2117 MI0010636
GCUCUGAUUUACUUCUGUCCGGCAUGGUGAACAGCAGGAUUGGCUGUAGCUGUUCUCUUUGCCAAGGACAGAUCUGA
UCU
>hsa-mir-2276 MI0011282
GUGUUCUUCCAGUCCGCCCUCUGUCACCUUGCAGACGGCUUUCUCUCCGAAUGUCUGCAAGUGUCAGAGGCGAGGAG
UGGCAGCUGCAU
>hsa-mir-2277 MI0011284
GUGCUUCCUGCGGGCUGAGCGCGGGCUGAGCGCUGCCAGUCAGCGCUCACAUUAAGGCUGACAGCGCCCUGCCUGGC
UCGGCCGGCGAAGCUC
>hsa-mir-2278 MI0011285
GUGCUGCAGGUGUUGGAGAGCAGUGUGUGUUGCCUGGGGACUGUGUGGACUGGUAUCACCCAGACAGCUUGCACUGA
CUCCAGACCCUGCCGUCAU
>hsa-mir-2355 MI0015873
CAGACGUGUCAUCCCCAGAUACAAUGGACAAUAUGCUAUUAUAAUCGUAUGGCAUUGUCCUUGCUGUUUGGAGAUAA
UACUGCUGAC
>hsa-mir-2392 MI0016870
AUGGUCCCUCCCAAUCCAGCCAUUCCUCAGACCAGGUGGCUCCCGAGCCACCCCAGGCUGUAGGAUGGGGGUGAGAG
GUGCUAG
>hsa-mir-2467 MI0017432
GGACAGGCACCUGAGGCUCUGUUAGCCUUGGCUCUGGGUCCUGCUCCUUAGAGCAGAGGCAGAGAGGCUCAGGGUCU
GUCU
>hsa-mir-2681 MI0012062
GCCCCCUUUUCACGCAUUUGUGUUUUACCACCUCCAGGAGACUGCCCAAAGACUCUUCAGUAUCAUGGAGUUGGUAA
AGCACAGAUGCAUGAAUAAUUCAACGUG
>hsa-mir-2682 MI0012063
ACCUUCCUGAAAGAGGUUGGGGCAGGCAGUGACUGUUCAGACGUCCAAUCUCUUUGGGACGCCUCUUCAGCGCUGUC
UUCCCUGCCUCUGCCUUUAGGACGAGUCUCAAA
>hsa-mir-2861 MI0013006

[3262]

GGCGCCUCUGCAGCUCCGGCUCCCCCUGGCCUCUCGGGAACUACAAGUCCCAGGGGGCCUGGCGGUGGGCGGCGGGC
GGAAGAGGCGGGG
>hsa-mir-2909 MI0013083
GGUGUUAGGGCCAACAUCUCUUGGUCUUUCCCCUGUGGUCCCAAGAUGGCUGUUGCAACUUAACGCCAU
>hsa-mir-2964a MI0017299
GGAGCUCAGCCACAGAUGUCCAGCCACAAUUCUCGGUUGGCCGCAGACUCGUACAAGAAUUGCGUUUGGACAAUCAG
UGGCGAAGCCC
>hsa-mir-3064 MI0017375
GGUCUGGCUGUUGUGGUGUGCAAAACUCCGUACAUUGCUAUUUUGCCACACUGCAACACCUUACAG
>hsa-mir-3065 MI0014228
CUGCCCUCUUCAACAAAAUCACUGAUGCUGGAGUCGCCUGAGUCAUCACUCAGCACCAGGAUAUUGUUGGAGAGGAC
AG
>hsa-mir-3074 MI0014181
GCUCGACUCCUGUUCCUGCUGAACUGAGCCAGUGUGUAAAAUGAGAACUGAUAUCAGCUCAGUAGGCACCGGAGGGC
GGGU
>hsa-mir-3115 MI0014127
UCUGAAUAUGGGUUUACUAGUUGGUGGUGAAUUCAUGAGUCGCCAACUAUUAGGCCUUUAUGUCCAGA
>hsa-mir-3116-1 MI0014128
CUUUAUUGAGUCCCUACUAUGUUCCAGGCACUGGGUAUCGUAGGUGCCUGGAACAUAGUAGGGACUCAAUAAAG
>hsa-mir-3116-2 MI0014129
UAUUGAGUCCCUACUAUGUUCCAGGCACCUACGAUACCCAGUGCCUGGAACAUAGUAGGGACUCAAUA
>hsa-mir-3117 MI0014130
CCCUAAAGGGCCAGACACUAUACGAGUCAUAUAAGGGAAGGCAUUAUAGGACUCAUAUAGUGCCAGGUGUUUUGUGG
G
>hsa-mir-3118-1 MI0014131
CACACUACAAUAAUUUUCAUAAUGCAAUCACACAUAAUCACUAUGUGACUGCAUUAUGAAAAUUCUUGUAGUGUG
>hsa-mir-3118-2 MI0014132
ACACUACAAUAAUUUUCAUAAUGCAAUCACACAUAAUCACUAUGUGACUGCAUUAUGAAAAUUCUUGUAGUGU
>hsa-mir-3118-3 MI0014133
CACACUACAAUAAUUUUCAUAAUGCAAUCACACAUAAUCACUAUGUGACUGCAUUAUGAAAAUUCUUGUAGUGUG
>hsa-mir-3118-4 MI0014207
CAUACUACAAUAAUUUUCAUAAUGCAAUCACACACAAUCACCGUGUGACUGCAUUAUGAAAAUUCUUCUAGUGUG
>hsa-mir-3118-5 MI0014243
CACACAUACAAUAAUAUUCAUAAUGCAAUCACACACAAUCACCAUGUGACUGCAUUAUGAAAAUUCUUCUAGUGUG
>hsa-mir-3118-6 MI0015981
CAUACUACAAUAAUUUUCAUAAUGCAAUCACACACAAUCACCGUGUGACUGCAUUAUGAAAAUUCUUCUAGUGUG
>hsa-mir-3119-1 MI0014134
AUUAACUCUGGCUUUUAACUUUGAUGGCAAAGGGGUAGCUAAACAAUCUAUGUCUUUGCCAUCAAAGUUAAAAGCCA
UAGUUAAU
>hsa-mir-3119-2 MI0014135
AUUAACUAUGGCUUUUAACUUUGAUGGCAAAGACAUAGAUUGUUUAGCUACCCCUUUGCCAUCAAAGUUAAAAGCCA
GAGUUAAU
>hsa-mir-3120 MI0014136
GUCAUGUGACUGCCUGUCUGUGCCUGCUGUACAGGUGAGCGGAUGUUCUGCACAGCAAGUGUAGACAGGCAGACACA
UGAC
>hsa-mir-3121 MI0014137
AAAUGGUUAUGUCCUUUGCCUAUUCUAUUUAAGACACCCUGUACCUUAAAUAGAGUAGGCAAAGGACAGAAACAUUU
>hsa-mir-3122 MI0014138
ACCAGCUCUGUUGGGACAAGAGGACGGUCUUCUUUUGGAAGGAAGACCAUCAUCUUGUCCGAAGAGAGCUGGU
>hsa-mir-3123 MI0014139
AUGGAUUUGAUUGAAUGAUUCUCCCAUUUCCACAUGGAGAGUGGAGCCCAGAGAAUUGUUUAAUCAUGUAUCCAU
>hsa-mir-3124 MI0014140
GCGGGCUUCGCGGGCGAAGGCAAAGUCGAUUUCCAAAAGUGACUUUCCUCACUCCCGUGAAGUCGGC
>hsa-mir-3125 MI0014142
GAGAAUGGGUAGAGGAAGCUGUGGAGAGAACUCACGGUGCCUGUGGUUCGAGAUCCCCGCCUUCCUCCUCCUUUCCU
C
[3263] >hsa-mir-3126 MI0014143

AUGAUUAUAUGAGGGACAGAUGCCAGAAGCACUGGUUAUGAUUUGCAUCUGGCAUCCGUCACACAGAUAAUUAU
>hsa-mir-3127 MI0014144
GGCCAGGCCCAUCAGGGCUUGUGGAAUGGGAAGGAGAAGGGACGCUUCCCCUUCUGCAGGCCUGCUGGGUGUGGCU
>hsa-mir-3128 MI0014145
UUCCUCUGGCAAGUAAAAAACUCUCAUUUUCCUUAAAAAAUGAGAGUUUUUUACUUGCAAUAGGAA
>hsa-mir-3129 MI0014146
GUACUUGGGCAGUAGUGUAGAGAUUGGUUUGCCUGUUAAUGAAUUCAAACUAAUCUCUACACUGCUGCCCAAGAGC
>hsa-mir-3130-1 MI0014147
CUUGUCAUGUCUUACCCAGUCUCCGGUGCAGCCUGUUGUCAAGGCUGCACCGGAGACUGGGUAAGACAUGACAAG
>hsa-mir-3130-2 MI0014148
CUUGUCAUGUCUUACCCAGUCUCCGGUGCAGCCUUGACAACAGGCUGCACCGGAGACUGGGUAAGACAUGACAAG
>hsa-mir-3131 MI0014151
GAGUCGAGGACUGGUGGAAGGGCCUUUCCCCUCAGACCAAGGCCCUGGCCCCAGCUUCUUCUC
>hsa-mir-3132 MI0014152
GGUGGGAUGGGUAGAGAAGGAGCUCAGAGGACGGUGCGCCUUGUUUCCCUUGAGCCCUCCCUCUCUCAUCCCACC
>hsa-mir-3133 MI0014153
CAGAAAUUGUAAAGAACUCUUAAAACCCAAUAGUAAAAAGACAACCUGUUGAGUUUUAAGAGUUCUUUAUAUAUUCU
G
>hsa-mir-3134 MI0014155
UGUAUCCAAUGUGUAGUCUUUUAUCCCUCACAUGGAGUAAAAUAUGAUGGAUAAAAGACUACAUAUUGGGUACA
>hsa-mir-3135a MI0014156
UCACUUUGGUGCCUAGGCUGAGACUGCAGUGGUGCAAUCUCAGUUCACUGCAGCCUUGACCUCCUGGGCUCAGGUGA
>hsa-mir-3135b MI0016809
UGCCCAGGCUGGAGCGAGUGCAGUGGUGCAGUCAGUCCUAGCUCACUGCAGCCUCGAACUCCUGGGCU
>hsa-mir-3136 MI0014158
AAUAUGAAACUGACUGAAUAGGUAGGGUCAUUUUUCUGUGACUGCACAUGGCCCAACCUAUUCAGUUAGUUCCAUAU
U
>hsa-mir-3137 MI0014160
UACAGGUCUGUAGCCUGGGAGCAAUGGGGUGUAUGGUAUAGGGGUAGCCUCGUGCUCCUGGGCUACAAACCUGUA
>hsa-mir-3138 MI0014161
CCCUCCUCGGCACUUCCCCCACCUCACUGCCCGGGUGCCCACAAGACUGUGGACAGUGAGGUAGAGGGAGUGCCGAG
GAGGG
>hsa-mir-3139 MI0014162
GGCUCAGAGUAGGAGCUCAACAGAUGCCUGUUGACUGAAUAAUAAACAGGUAUCGCAGGAGCUUUUGUUAUGUGCC
>hsa-mir-3140 MI0014163
CCUCUUGAGGUACCUGAAUUACCAAAAGCUUUAUGUAUUCUGAAGUUAUUGAAAAUAAGAGCUUUUGGGAAUUCAGG
UAGUUCAGGAGUG
>hsa-mir-3141 MI0014165
UCACCCGGUGAGGGCGGGUGGAGGAGGAGGGUCCCCACCAUCAGCCUUCACUGGGACGGGA
>hsa-mir-3142 MI0014166
UUCAGAAAGGCCUUUCUGAACCUUCAGAAAGGCUGCUGAAUCUUCAGAAAGGCCUUUCUGAACCUUCAGAAAGGCUG
CUGAA
>hsa-mir-3143 MI0014167
UAGAUAACAUUGUAAAGCGCUUCUUUCGCGGUUGGGCUGGAGCAACUCUUUACAAUGUUUCUA
>hsa-mir-3144 MI0014169
AACUACACUUUAAGGGGACCAAAGAGAUAUAUAGAUAUCAGCUACCUAUAUACCUGUUCGGUCUCUUUAAAGUGUAG
UU
>hsa-mir-3145 MI0014170
UAUAUGAGUUCAACUCCAAACACUCAAAACUCAUUGUUGAAUGGAAUGAGAUAUUUUGAGUGUUUGGAAUUGAACUC
GUAUA
>hsa-mir-3146 MI0014172
GCUAAGUCCCUUCUUUCUAUCCUAGUAUAACUUGAAGAAUUCAAAUAGUCAUGCUAGGAUAGAAAGAAUGGGACUUG
GC
>hsa-mir-3147 MI0014173
GUCCGGGUUGGGCAGUGAGGAGGGUGUGACGCCGCGAAGUGCACCUCGCCCUUGUCCAACUCGGAC
>hsa-mir-3148 MI0014175
GAGUUAAGAUGGAAAAAACUGGUGUGUGCUUAUUGAUGUAGCCAACAAGCAUACAUCAGUUUUUUCCAACUUAACUC

[3264]

>hsa-mir-3149 MI0014176
AUACAUACAUGUACACACACAUGUCAUCCACACACAUACAUAUAUAUAUGUUUGUAUGGAUAUGUGUGUGUAUGUGU
GUGUAU
>hsa-mir-3150a MI0014177
GGGAAGCAGGCCAACCUCGACGAUCUCCUCAGCACCUGAACGCCAAGGCUGGGGAGAUCCUCGAGGUUGGCCUGCUU
UCC
>hsa-mir-3150b MI0016426
GAGGGAAAGCAGGCCAACCUCGAGGAUCUCCCCAGCCUUGGCGUUCAGGUGCUGAGGAGAUCGUCGAGGUUGGCCUG
CUUCCCCUC
>hsa-mir-3151 MI0014178
GGGGUGAUGGGUGGGGCAAUGGGAUCAGGUGCCUCAAAGGGCAUCCCACCUGAUCCCACAGCCCACCUGUCACCCC
>hsa-mir-3152 MI0014179
GUGCAGAGUUAUUGCCUCUGUUCUAACACAAGACUAGGCUUCCCUGUGUUAGAAUAGGGGCAAUAACUCUGCAC
>hsa-mir-3153 MI0014180
GACAAAUUUUAAAUGUCCCUGUCCCCUUCCCCCCAAUUAAAGUAGAUUGGGGGAAAGCGAGUAGGGACAUUUAAAAU
UUGUU
>hsa-mir-3154 MI0014182
GGCCCCUCCUUCUCAGCCCCAGCUCCCGCUCACCCCUGCCACGUCAAAGGAGGCAGAAGGGGAGUUGGGAGCAGAGA
GGGGACC
>hsa-mir-3155a MI0014183
UCCGGGCAUCACCUCCCACUGCAGAGCCUGGGGAGCCGGACAGCUCCCUUCCCAGGCUCUGCAGUGGGAACUGAUGC
CUGGA
>hsa-mir-3155b MI0016839
CCACUGCAGAGCCUGGGAAGGGAGCUGUCCGGCUCCCCAGGCUCUGCAGUGGGAGU
>hsa-mir-3156-1 MI0014184
GCAGAAGAAAGAUCUGGAAGUGGGAGACACUUUUACUAUAUAUAGUGGCUCCCACUUCCAGAUCUUUCUCUCUGU
>hsa-mir-3156-2 MI0014230
UGCAGAAGAAAGAUCUGGAAGUGGGAGACACUUUCACUAUAUAUAGUGGCUCCCACUUCCAGAUCUUUCUCUCUGUA
>hsa-mir-3156-3 MI0014242
UGCAGAAGAAAGAUCUGGAAGUGGGAGACACUUUCACUAUAUAUAGUGGCUCCCACUUCCUGAUCUUUCUCUCUGUA
>hsa-mir-3157 MI0014185
GGGAAGGGCUUCAGCCAGGCUAGUGCAGUCUGCUUUGUGCCAACACUGGGGUGAUGACUGCCCUAGUCUAGCUGAAG
CUUUUCCC
>hsa-mir-3158-1 MI0014186
AUUCAGGCCGGUCCUGCAGAGAGGAAGCCCUUCUGCUUACAGGUAUUGGAAGGGCUUCCUCUCUGCAGGACCGGCCU
GAAU
>hsa-mir-3158-2 MI0014187
AUUCAGGCCGGUCCUGCAGAGAGGAAGCCCUUCCAAUACCUGUAAGCAGAAGGGCUUCCUCUCUGCAGGACCGGCCU
GAAU
>hsa-mir-3159 MI0014188
CCAAAGUCCUAGGAUUACAAGUGUCGGCCACGGGCUGGGCACAGUGGCUCACGCCUGUAAUCCCAGCAUUUUGG
>hsa-mir-3160-1 MI0014189
GGACCUGCCCUGGGCUUUCUAGUCUCAGCUCUCCUCCAGCUCAGCUGGUCAGGAGAGCUGAGACUAGAAAGCCCAGG
GCAGGUUC
>hsa-mir-3160-2 MI0014190
ACCUGCCCUGGGCUUUCUAGUCUCAGCUCUCCUGACCAGCUGAGCUGGAGGAGAGCUGAGACUAGAAAGCCCAGGGC
AGGU
>hsa-mir-3161 MI0014191
CCUCGAGAGCUGAUAAGAACAGAGGCCCAGAUUGAAGUUGAAUAGUGCUGGGCCUUUGUUUUUACCAAGUUCCCUGG
>hsa-mir-3162 MI0014192
CUGACUUUUUUAGGGAGUAGAAGGGUGGGGAGCAUGAACAAUGUUUCUCACUCCCUACCCCUCCACUCCCCAAAAAA
GUCAG
>hsa-mir-3163 MI0014193
UUCCUCAUCUAUAAAAUGAGGGCAGUAAGACCUUCCUUCCUUGUCUUACUACCCCCAUUUUAUAGAUGAGGAA
>hsa-mir-3164 MI0014194
CUUGGAAACUGUGACUUUAAGGGAAAUGGCGCACAGCAGACCCUGCAAUCAUGCCGUUUUGCUUGAAGUCGCAGUUU
CCCAGG

[3265]

>hsa-mir-3165 MI0014195
CCGGUGGCAAGGUGGAUGCAAUGUGACCUCAACUCUUGGUCCUCUGAGGUCACAUUGUAUCCACCUUACCACUGG
>hsa-mir-3166 MI0014196
AAAUUUUUUUGAGGCCAGUAGGCAUUGUCUGCGUUAGGAUUUCUGUAUCAUCCUCCUAACGCAGACAAUGCCUACUG
GCCUAAGAAAAAUUU
>hsa-mir-3167 MI0014198
GGCUGUGGAGGCACCAGUAUUUCUGAAAUUCUUUUUUCUGAAAUUCUUCAGGAAGGAUUUCAGAAAUACUGGUGUCC
CGACAGCC
>hsa-mir-3168 MI0014199
AAGAUCAUGAGUUCUACAGUCAGACAGCCUGAGUUGGAGGCUCAUCUUCACUUCUUGCUGUGUGACCCUGGGCCAGU
GACUU
>hsa-mir-3169 MI0014200
AUGUGAAAACAUAGGACUGUGCUUGGCACAUAGCACAAAGUCUUAUGGUACUGUGUGCCAAGCAUAGUCCUGUGUUU
UUACAU
>hsa-mir-3170 MI0014201
CUGGUAACACUGGGGUUCUGAGACAGACAGUGUUAGCUCCAGAAGCAUUGCCUGUCUUAGAACCCCUAUGUUACCAG
>hsa-mir-3171 MI0014202
UAUAUAUAGAGAUGUAUGGAAUCUGUAUAUAUCUAUAUAUAUGUGUAUAUAUAGAUUCCAUAAAUCUAUAUAUG
>hsa-mir-3173 MI0014204
UCCCUGCCCUGCCUGUUUUCUCCUUUGUGAUUUUAUGAGAACAAAGGAGGAAAUAGGCAGGCCAGGGA
>hsa-mir-3174 MI0014208
GUUACCUGGUAGUGAGUUAGAGAUGCAGAGCCCUGGGCUCCUCAGCAAACCUACUGGAUCUGCAUUUUAAUUCACAU
GCAUGGUAAU
>hsa-mir-3175 MI0014209
CCUGGGGGGCGGGGAGAGAACGCAGUGACGUCUGGCCGCGUGCGCAUGUCGGGCGCUUUCUCCUCCCCCUACCCAGG
>hsa-mir-3176 MI0014210
UGGCCUCUCCAGUCUGCAGCUCCCGGCAGCCUCGGGCCACACUCCCGGGAUCCCCAGGGACUGGCCUGGGACUACCG
GGGGUGGCGGCCG
>hsa-mir-3177 MI0014211
CCACGUGCCAUGUGUACACACGUGCCAGGCGCUGUCUUGAGACAUUCGCGCAGUGCACGGCACUGGGGACACGUGGC
ACUGG
>hsa-mir-3178 MI0014212
GAGGCUGGGCGGGGCGCGGCCGGAUCGGUCGAGAGCGUCCUGGCUGAUGACGGUCUCCCGUGCCCACGCCCCAAACG
CAGUCUC
>hsa-mir-3179-1 MI0014213
CAGGAUCACAGACGUUUAAAUUACACUCCUUCUGCUGUGCCUUACAGCAGUAGAAGGGGUGAAAUUUAAACGUCUGU
GAUCCUG
>hsa-mir-3179-2 MI0014216
CAGGAUCACAGACGUUUAAAUUACACUCCUUCUGCUGUGCCUUACAGCAGUAGAAGGGGUGAAAUUUAAACGUCUGU
GAUCCUG
>hsa-mir-3179-3 MI0014221
CAGGAUCACAGACGUUUAAAUUACACUCCUUCUGCUGUGCCUUACAGCAGUAGAAGGGGUGAAAUUUAAACGUCUGU
GAUCCUG
>hsa-mir-3180-1 MI0014214
CAGUGCGACGGGCGGAGCUUCCAGACGCUCCGCCCCACGUCGCAUGCGCCCCGGGAAAGCGUGGGGCGGAGCUUCCG
GAGGCCCCGCCCUGCUG
>hsa-mir-3180-2 MI0014215
GCGACGGGCGGAGCUUCCAGACGCUCCGCCCCACGUCGCAUGCGCCCCGGGAAAGCGUGGGGCGGAGCUUCCGGAGG
CCCCGCCCUGC
>hsa-mir-3180-3 MI0014217
CAGUGCGACGGGCGGAGCUUCCAGACGCUCCGCCCCACGUCGCAUGCGCCCCGGGAAAGCGUGGGGCGGAGCUUCCG
GAGGCCCCGCCCUGCUG
>hsa-mir-3180-4 MI0016408
GCUCCGCCCCACGUCGCAUGCGCCCCGGGAACGCGUGGGGCGGAGCUUCCGGAGGCCCCGCUCUGCUGCCGACCCUG
UGGAGCGGAGGGUGAAGCCUCCGGAUGCCAGUCCCUCAUCGCUGGCCUGGUCGCGCUGUGGCGAAGGGGGCGGAGC
>hsa-mir-3180-5 MI0016409

[3266]

GCUCCGCCCCACGUCGCAUGCGCCCCGGGAACGCGUGGGGCGGAGCUUCCGGAGGCCCCGCCCUGCUGCCGACCCUG
UGGAGCGGAGGGUGAAGCCUCCGGAUGCCAGUCCCUCAUCGCUGGCCCGGUCGCGCUGUGGCGAAGGGGGCGGAGC
>hsa-mir-3181 MI0014223
CGGCGACCAUCGGGCCCUCGGCGCCGGCCCGUUAGUUGCCCGGGCCCGAGCCGGCCGGGCCCGCGGGUUGCCG
>hsa-mir-3182 MI0014224
GCUGCUUCUGUAGUGUAGUCCGUGCAUCCGCCCUUCGAUGCUUGGGUUGGAUCAUAGAGCAGU
>hsa-mir-3183 MI0014225
CUCUGCCCUGCCUCUCUCGGAGUCGCUCGGAGCAGUCACGUUGACGGAAUCCUCCGGCGCCUCCUCGAGGGAGGAGA
GGCAGGG
>hsa-mir-3184 MI0014226
AAGCAAGACUGAGGGGCCUCAGACCGAGCUUUUGGAAAAUAGAAAAGUCUCGCUCUCUGCCCCUCAGCCUAACUU
>hsa-mir-3185 MI0014227
GAAUGGAAGAAGAAGGCGGUCGGUCUGCGGGAGCCAGGCCGCAGAGCCAUCCGCCUUCUGUCCAUGUC
>hsa-mir-3186 MI0014229
AGCCUGCGGUUCCAACAGGCGUCUGUCUACGUGGCUUCAACCAAGUUCAAAGUCACGCGGAGAGAUGGCUUUGGAAC
CAGGGGCU
>hsa-mir-3187 MI0014231
GCUGGCCCUGGGCAGCGUGUGGCUGAAGGUCACCAUGUUCUCCUUGGCCAUGGGGCUGCGCGGGGCCAGC
>hsa-mir-3188 MI0014232
GGCGCCUCCUGCUCUGCUGUGCCGCCAGGGCCUCCCCUAGCGCGCCUUCUGGAGAGGCUUUGUGCGGAUACGGGGCU
GGAGGCCU
>hsa-mir-3189 MI0014233
GCCUCAGUUGCCCCAUCUGUGCCCUGGGUAGGAAUAUCCUGGAUCCCCUUGGGUCUGAUGGGGUAGCCGAUGC
>hsa-mir-3190 MI0014235
CUGGGGUCACCUGUCUGGCCAGCUACGUCCCCACGGCCCUUGUCAGUGUGGAAGGUAGACGGCCAGAGAGGUGACCC
CGG
>hsa-mir-3191 MI0014236
GGGGUCACCUCUCUGGCCGUCUACCUUCCACACUGACAAGGGCCGUGGGGACGUAGCUGGCCAGACAGGUGACCCC
>hsa-mir-3192 MI0014237
GGAAGGGAUUCUGGGAGGUUGUAGCAGUGGAAAAAGUUCUUUUCUUCCUCUGAUCGCCCUCUCAGCUCUUUCCUUCU
>hsa-mir-3193 MI0014238
UCCUGCGUAGGAUCUGAGGAGUGGACGAGUCUCAUUACCCAGCUCCUGAGCAGGA
>hsa-mir-3194 MI0014239
AGGUGGCAGGGCCAGCCACCAGGAGGGCUGCGUGCCACCCGGGCAGCUCUGCUGCUCACUGGCAGUGUCACCU
>hsa-mir-3195 MI0014240
CCGCAGCCGCCGCGCCGGGCCCGGGUUGGCCGCUGACCCCCGCGGGGCCCCCGGCGGCCGGGGCGGGGGCGGGGGCU
GCCCCGG
>hsa-mir-3196 MI0014241
GGGUGGGGGCGGGGCGGCAGGGGCCUCCCCCAGUGCCAGGCCCCAUUCUGCUUCUCUCCCAGCU
>hsa-mir-3197 MI0014245
GGCGAGGGGAGGCGCAGGCUCGGAAAGGCGCGCGAGGCUCCAGGCUCCUUCCCGAUCCACCGCUCUCCUCGCU
>hsa-mir-3198-1 MI0014246
GACUGUGCUCUCACUGUUCACCCAGCACUAGCAGUACCAGACGGUUCUGUGGAGUCCUGGGGAAUGGAGAGAGCACA
GUC
>hsa-mir-3198-2 MI0017335
GACUCUGCUCUCACUGUUCACCCAGCACUAGCAGUACCAGAUGGUUCUGUGGAGUCCUGGGGAAUGGAGAGAGCACA
GUC
>hsa-mir-3199-1 MI0014247
GGUGACUCCAGGGACUGCCUUAGGAGAAAGUUUCUGGAAGUUCUGACAUUCCAGAAACUUUCUCCCUAAGGCAGUCCC
UGGGAGUCACU
>hsa-mir-3199-2 MI0014248
GUGACUCCCAGGGACUGCCUUAGGAGAAAGUUUCUGGAAUGUCAGAACUUCCAGAAACUUUCUCCCUAAGGCAGUCCC
UGGAGUCAC
>hsa-mir-3200 MI0014249
GGUGGUCGAGGGAAUCUGAGAAGGCGCACAAGGUUUGUGUCCAAUACAGUCCACACCUUGCGCUACUCAGGUCUGCU
CGUGCCCU
[3267] >hsa-mir-3201 MI0014250

GGGAUAUGAAGAAAAAUAAGAGGCUAGGAUUGCCUCUUAUUUUUACAUGCCC
>hsa-mir-3202-1 MI0014252
UAUUAAUAUGGAAGGGAGAAGAGCUUUAAUGAUUGGAGUCAUUUUCAGAGCAUUAAAGCUCUUCUCCCUUCCAUAUU
AAUG
>hsa-mir-3202-2 MI0014253
AUUAAUAUGGAAGGGAGAAGAGCUUUAAUGCUCUGAAAAUGACUCCAAUCAUUAAAGCUCUUCUCCCUUCCAUAUUA
AU
>hsa-mir-3529 MI0017351
GGCACCAUUAGGUAGACUGGGAUUUGUUGUUGAGCGCAGUAAGACAACAACAAAAUCACUAGUCUUCCAGAUGGGGC
C
>hsa-mir-3545 MI0017343
GCGCCCGCCGGGUCUAGUGGUCCUAAACAUUUCACAAUUGCGCUACAGAACUGUUGAACUGUUAAGAACCACUGGAC
CCAGCGCGC
>hsa-mir-3591 MI0017383
CAGUAGCUAUUUAGUGUGAUAAUGGCGUUUGAUAGUUUAGACACAAACACCAUUGUCACACUCCACAGCUCUG
>hsa-mir-3605 MI0015995
ACUUUAUACGUGUAAUUGUGAUGAGGAUGGAUAGCAAGGAAGCCGCUCCCACCUGACCCUCACGGCCUCCGUGUUAC
CUGUCCUCUAGGUGGGACGCUCG
>hsa-mir-3606 MI0015996
UUGUUGCUAUCUAGGUUAGUGAAGGCUAUUUUAAUUUUUUUAAAAUUUCUUUCACUACUUAGG
>hsa-mir-3607 MI0015997
AAGGUUGCGGUGCAUGUGAUGAAGCAAAUCAGUAUGAAUGAAUUCAUGAUACUGUAAACGCUUUCUGAUGUACUACU
CA
>hsa-mir-3609 MI0015999
GUAACAGUAACUUUUAUUCUCAUUUUCCUUUUCUCUACCUUGUAGAGAAGCAAAGUGAUGAGUAAUACUGGCUGGAG
CCC
>hsa-mir-3610 MI0016000
AAGAGCCGCGGCGUAACGGCAGCCAUCUUGUUUGUUUGAGUGAAUCGGAAAGGAGGCGCCGGCUGUGGCGGCG
>hsa-mir-3611 MI0016001
AGCAGGUCUAAUAAGAAUUUCUUUUUCUUCACAAUUAUGAAAGAAAAGAAAUUGUGAAGAAAGAAAUUCUUACUAGU
UUUGCU
>hsa-mir-3612 MI0016002
GGGACUGGGGAUGAGGAGGCAUCUUGAGAAAUGGAAGGAAUGGGAUCUACUUCCAGUUCACUAGAGGCGUCCUGACA
CCCCUAGCUC
>hsa-mir-3613 MI0016003
UGGUUGGGUUUGGAUUGUUGUACUUUUUUUUUUGUUCGUUGCAUUUUUAGGAACAAAAAAAAAAGCCCAACCCUUCA
CACCACUUCA
>hsa-mir-3614 MI0016004
GGUUCUGUCUUGGGCCACUUGGAUCUGAAGGCUGCCCCUUUGCUCUCUGGGGUAGCCUUCAGAUCUUGGUGUUUUGA
AUUCUUACU
>hsa-mir-3615 MI0016005
GACUCUGGGACGCUCAGACGCCGCGCGGGGCGGGGAUUGGUCUGUGGUCCUCUCUCGGCUCCUCGCGGCUCGCGGCG
GCCGACGGUU
>hsa-mir-3616 MI0016006
UGUCACUCCGCCAGCAUCAUGAAGUGCACUCAUGAUAUGUUUGCCCCAUCAGCGUGUCACGAGGGCAUUUCAUGAUG
CAGGCGGGGUUGGCA
>hsa-mir-3617 MI0016007
AGGUCAUAGAAAGACAUAGUUGCAAGAUGGGAUUAGAAACCAUAUGUCUCAUCAGCACCCUAUGUCCUUUCUCUGCC
CU
>hsa-mir-3618 MI0016008
UAAGCUGAGUGCAUUGUGAUUUCCAAUAAUUGAGGCAGUGGUUCUAAAAGCUGUCUACAUUAAUGAAAAGAGCAAUG
UGGCCAGCUUG
>hsa-mir-3619 MI0016009
ACGGCAUCUUUGCACUCAGCAGGCAGGCUGGUGCAGCCCGUGGUGGGGGACCAUCCUGCCUGCUGUGGGGUAAGGAC
GGCUGU
[3268] >hsa-mir-3620 MI0016011

GUGAGGUGGGGGCCAGCAGGGAGUGGGCUGGGCUGGGCUGGGCCAAGGUACAAGGCCUCACCCUGCAUCCCGCACCC
AG
>hsa-mir-3621 MI0016012
GUGAGCUGCUGGGGACGCGGGUCGGGGUCUGCAGGGCGGUGCGGCAGCCGCCACCUGACGCCGCGCCUUUGUCUGUG
UCCCACAG
>hsa-mir-3622a MI0016013
AAUAGAGGGUGCACAGGCACGGGAGCUCAGGUGAGGCAGGGAGCUGAGCUCACCUGACCUCCCAUGCCUGUGCACCC
UCUAUU
>hsa-mir-3622b MI0016014
AGUGAUAUAAUAGAGGGUGCACAGGCAUGGGAGGUCAGGUGAGCUCAGCUCCCUGCCUCACCUGAGCUCCCGUGCCU
GUGCACCCUCUAUUGGCU
>hsa-mir-3646 MI0016046
UUCAGUAGGUUGGGUUCAUUUCAUUUUCAUGACAACCCUAUAUGGGAAAAUGUUGUGAAAAUGAAAUGAGCCCAGCC
CAUUGAA
>hsa-mir-3648 MI0016048
CGCGACUGCGGCGGCGGUGGUGGGGGGAGCCGCGGGGAUCGCCGAGGGCCGGUCGGCCGCCCCGGGUGCCGCGCGGU
GCCGCCGGCGGCGGUGAGGCCCCGCGCGUGUGUCCCGGCUGCGGUCGGCCGCGCUCGAGGGGUCCCCGUGGCGUCCC
CUUCCCCGCCGGCCGCCUUUCUCGCG
>hsa-mir-3649 MI0016049
GCUUGGAACAGGCACCUGUGUGUGCCCAAGUGUUUCUAGCAAACACAGGGACCUGAGUGUCUAAGC
>hsa-mir-3650 MI0016050
UCAAGGUGUGUCUGUAGAGUCCUGACUGCGUGCCAGGGGCUCUGUCUGGCACAUUUCUGA
>hsa-mir-3651 MI0016051
GAUUCGAUGGGCCAUAGCAAUCCUGUGAUUUAUGCAUGGAGGCUGCUUCUCCUCAGCAGCUGCCAUAGCCCGGUCGC
UGGUACAUGAUUC
>hsa-mir-3652 MI0016052
CGGCUGGAGGUGUGAGGAUCCGAACCCAGGGGUGGGGGGUGGAGGCGGCUCCUGCGAUCGAAGGGGACUUGAGACUC
ACCGGCCGCACGCCAUGAGGGCCCUGUGGGUGCUGGGCCUCUGCUGCGUCCUGC
>hsa-mir-3653 MI0016053
UCCCUGGGGACCCCUGGCAGCCCCUCCUGAUGAUUCUUCUUCCUGAGCACGCUCAUGAUGAGCAAACUGAGCCUCUA
AGAAGUUGACUGAAGGGGCUGCUUCCCCAAGGA
>hsa-mir-3654 MI0016054
UUCAUGAGCUGCAAUCUCAUCACUGGAAUGUUCCAGCGACUGGACAAGCUGAGGAA
>hsa-mir-3655 MI0016055
GCUUGUCGCUGCGGUGUUGCUGUUGGAGACUCGAUUGUUGGUGACAGCGAAAGAACGAUAACAAAAUGCCGGAGCGA
GAUAGU
>hsa-mir-3656 MI0016056
CUUUCGGCCAGCGGGACGGCAUCCGAGGUGGGCUAGGCUCGGGCCCGUGGCGGGUGCGGGGGUGGGAGG
>hsa-mir-3657 MI0016057
UGUGUCCCAUAAUUAAAUAAUGAAAUCUGAAAUCACCAAUAAUGGGACACUAAUGUGAUUAAUGUUGUUGUGUCCCA
UUAUUGGUGAUUUCAGAUUUCAUAUAUGAUUAAGGACAUA
>hsa-mir-3658 MI0016058
UAUUUAAGAAAACACCAUGGAGAUGAAAUGCCUUUGAUUUUUUUUUUCUUUUUGUA
>hsa-mir-3659 MI0016060
UCUACAAGCAGAUACAAGGAUGCCCUUGUACACAACACACGUGCUGCUUGUAUAGACAUGAGUGUUGUCUACGAGGG
CAUCCUUGUGUCUGUGUGUGUG
>hsa-mir-3660 MI0016061
GAAAGAAGAACUGGACAAAAUUAAAAUGCUCUUCUGUCAUUGUAAUAGUUCAUAUGGGCACUGACAGGAGAGCAUUU
UGACUUUGUCAAGUGUGUCUGCU
>hsa-mir-3661 MI0016062
CACCUUCUCGCAGAGGCUCUUGACCUGGGACUCGGACAGCUGCUUGCACUCGUUCAGCUGCUCGAUCCACUGGUCCA
GCUCCUUGGUGAACACCUU
>hsa-mir-3662 MI0016063
UGUGUUUUCCUCAACGCUCACAGUUACACUUCUUACUCUCAAUCCAUUCAUAUUGAAAAUGAUGAGUAGUGACUGAU
GAAGCACAAAUCAGCCAA
>hsa-mir-3663 MI0016064

[3269]

CCCGGGACCUUGGUCCAGGCGCUGGUCUGCGUGGUGCUCGGGUGGAUAAGUCUGAUCUGAGCACCACACAGGCCGGG
CGCCGGGACCAAGGGGCUC
>hsa-mir-3664 MI0016065
CUGUAAACUUGAAGGUAGGGAACUCUGUCUUCACUCAUGAGUACCUUCCAACACGAGCUCUCAGGAGUAAAGACAGA
GUUCCCUACCUUCAAUGUGGAU
>hsa-mir-3665 MI0016066
GCGGGCGGCGGCGGCGGCAGCAGCAGCAGGUGCGGGGCGGCGGCCGCGCUGGCCGCUCGACUCCGCAGCUGCUCGUU
CUGCUUCUCCAGCUUGCGCACCAGCUCC
>hsa-mir-3666 MI0016067
AGUAAGGUCCGUCAGUUGUAAUGAGACCCAGUGCAAGUGUAGAUGCCGACUCCGUGGCAGAGUUCAGCGUUUCACAC
UGCCUGGUCUCUGUCACUCUAUUGAAUUAGAUUG
>hsa-mir-3667 MI0016068
UGAGGAUGAAAGACCCAUUGAGGAGAAGGUUCUGCUGGCUGAGAACCUUCCUCUCCAUGGGUCUUUCAUCCUCA
>hsa-mir-3668 MI0016069
AUAUAUGAAAUGUAGAGAUUGAUCAAAAAUAGUUUCUAUCAAAAUAGUUUUGAUCAAUCUCUGCAAUUUUAUAUAU
>hsa-mir-3669 MI0016070
AUAUAUAUAUACGGAAUAUAUAUACGGAAUAUAUAUAUACGGAAUAUAUAUAUACGGAAUAUGUAUACGGAAUAUAU
AUAU
>hsa-mir-3670-1 MI0016071
UCUAGACUGGUAUAGCUGCUUUUGGAGCCUCACCUGCUGAGAGCUCACAGCUGUCCUUCUCUAGA
>hsa-mir-3670-2 MI0019112
UCUAGACUGGUAUAGCUGCUUUUGGAGCCUCACCUGCUGAGAGCUCACAGCUGUCCUUCUCUAGA
>hsa-mir-3671 MI0016072
AUGUUAUUGCUGCUGCUGUCACAUUUACAUGAAAAUAAAAUGUAAAUUAUUUUAUUUCUAUCAAAUAAGGACUAGUC
UGCAGUGAUAU
>hsa-mir-3672 MI0016073
UCUUUGUGAUUACCAUGAGACUCAUGUAAAACAUCUUAGACUAUUACAAGAUGUUUUAUGAGUCUCAUGAUAAUCAC
AAAGA
>hsa-mir-3673 MI0016074
AUAUAUAUAUAUGGAAUGUAUAUACGGAAUAUAUAUAUAUGGAAUGUAUAUACGGAAUAUAUAUAUAUGGAAU
GUAUAUACGGAAUAUAUAUAUAUAU
>hsa-mir-3674 MI0016075
ACAUCACUAUUGUAGAACCUAAGAUUGGCCGUUUGAGAUGUCCUUUCAAGUUUUUGCAUUUCUGAUGU
>hsa-mir-3675 MI0016076
GGAUGAUAAGUUAUGGGGCUUCUGUAGAGAUUUCUAUGAGAACAUCUCUAAGGAACUCCCCCAAACUGAAUUC
>hsa-mir-3676 MI0016077
UUGGUUAAAGCGCCUGUCUAGUAAACAGGAGAUCCUGGGUUCGAAUCCCAGCGGUGCCUCCGUGUUUCCCCCACGCU
UUUGCCAA
>hsa-mir-3677 MI0016078
GGCAGUGGCCAGAGCCCUGCAGUGCUGGGCAUGGGCUUCUCGUGGGCUCUGGCCACGGCC
>hsa-mir-3678 MI0016079
GAAUCCGGUCCGUACAAACUCUGCUGUGUUGAAUGAUUGGUGAGUUUGUUUGCUCAUUGAUUGAAUCACUGCAGAGU
UUGUACGGACCGGAUUC
>hsa-mir-3679 MI0016080
CGUGGUGAGGAUAUGGCAGGGAAGGGGAGUUUCCCUCUAUUCCCUUCCCCCCAGUAAUCUUCAUCAUG
>hsa-mir-3680-1 MI0016081
AAAUUUAAGGAGGGACUCACUCACAGGAUUGUGCAAAUGCAAAGUUGGCUUUUGCAUGACCCUGGGAGUAGGUGCCU
CCUUAAAUUU
>hsa-mir-3680-2 MI0019113
AAAUUUAAGGAGGGACUCACUCACAGGAUUGUGCAAAUGCAAAGUUGGCUUUUGCAUGACCCUGGGAGUAGGUGCCU
CCUUAAAUUU
>hsa-mir-3681 MI0016082
ACUUCCAGUAGUGGAUGAUGCACUCUGUGCAGGGCCAACUGUGCACACAGUGCUUCAUCCACUACUGGAAGU
>hsa-mir-3682 MI0016083
UAAGUUAUAUAUGUCUACUUCUACCUGUGUUAUCAUAAUAAAGGUGUCAUGAUGAUACAGGUGGAGGUAGAAAUAUA
UAACUUA
[3270] >hsa-mir-3683 MI0016084

GGGUGUACACCCCCUGCGACAUUGGAAGUAGUAUCAUCUCUCCCUUGGAUGCUACGAACAAUAUCACAGAAGGUGUA
CACCC
>hsa-mir-3684 MI0016085
AAUCUAAAGGACCUGUACUAGGUUUAACAUGUUGAGCAUUACUCAUGUUAGACCUAGUACACGUCCUUUAGAUU
>hsa-mir-3685 MI0016086
GUACAUUUCCUACCCUACCUGAAGACUUGAGAUUAUAGUCUUUGGGGGGAUGGGCAAAGUAC
>hsa-mir-3686 MI0016087
CUCACCUCAUUCAUUUACCUUCUCUUACAGAUCACUUUUCUGCACUGGACAGUGAUCUGUAAGAGAAAGUAAAUGAA
AGAGGUGAG
>hsa-mir-3687 MI0016088
CGCGCGUGCGCCCGAGCGCGGCCCGGUGGUCCCUCCCGGACAGGCGUUCGUGCGACGUGUG
>hsa-mir-3688-1 MI0016089
UCUUCACUUUCAAGAGUGGCAAAGUCUUUCCAUAUGUAUGUAUGUAUGUCUGUUACACAUAUGGAAAGACUUUGCCA
CUCUUUAAAGUGAAGA
>hsa-mir-3688-2 MI0017447
UCACUUUAAAGAGUGGCAAAGUCUUUCCAUAUGUGUAACAGACAUACAUACAUACAUAUGGAAAGACUUUGCCACUC
UUGAAAGUGA
>hsa-mir-3689a MI0016090
CCUGGGAGGUGUGAUAUCAUGGUUCCUGGGAGGUGUGAUCCUGUGCUUCCUGGGAGGUGUGAUAUCGUGGUUCCUGG
G
>hsa-mir-3689b MI0016411
GAUCCUGUGCUCCCUGGGGGGUCUGAUCCUGUGCUUCCUGGGAGGUGUGAUAUCAUGGUUCCUGGGAGGUGUGAUCC
CGUGCUUCCUGGGAGGUGUGAUAUUGUGGUUCCUGGGAGGUGUGAUCCCGUGCUCCCUGGGAGGUGUGAUC
>hsa-mir-3689c MI0016832
GGGAGGUGUGAUAUCGUGGUUCCUGGGAGGUGUGAUAUCGUGGUUCCUGGGAGGUGUGAUAUUGUGGUUCCU
>hsa-mir-3689d-1 MI0016834
UGGGAGGUGUGAUCUCACACUCGCUGGGAGGUGUGCUAUCGUCUUCCCCGGGAGGUGUGAUCCUGUUCUUCCUG
>hsa-mir-3689d-2 MI0016835
ACUGGGAGGUGUGAUCUCACACUCGCUGGGAGGUGUGCUAUCGUCUUCCCUGGGAGGUGUGAUCCUGUUCUUCCUGA
GCG
>hsa-mir-3689e MI0016836
GGGAGGUGUGAUAUCAUGGUUCCUGGGAGGUAUGAUAUCGUGGUUCCUGGGAGGUGUGAUCCCGUGCUCCCU
>hsa-mir-3689f MI0016837
AGGUGUGAUAUCGUGCUUCCUGGGACGUGUGAUGCUGUGCUUCCUGGGAGGUGUGAUCCCACACUC
>hsa-mir-3690 MI0016091
CCCAUCUCCACCUGGACCCAGCGUAGACAAAGAGGUGUUUCUACUCCAUAUCUACCUGGACCCAGUGUAGAUGGG
>hsa-mir-3691 MI0016092
UUGAGGCACUGGGUAGUGGAUGAUGGAGACUCGGUACCCACUGCUGAGGGUGGGGACCAAGUCUGCGUCAUCCUCUC
CUCAGUGCCUCAA
>hsa-mir-3692 MI0016093
CCAUUCCUGCUGGUCAGGAGUGGAUACUGGAGCAAUAGAUACAGUUCCACACUGACACUGCAGAAGUGG
>hsa-mir-3713 MI0016134
GGUAUCCGUUUGGGGAUGGUUUCACUAUCCCCAGAUGGAUACCAA
>hsa-mir-3714 MI0016135
GAAGGCAGCAGUGCUCCCCUGUGACGUGCUCCAUCACCGGGCAGGGAAGACACCGCUGCCACCUC
>hsa-mir-3907 MI0016410
GGGUUGGAAAGCUGUAGGUGUGGAGGGGCAUGGAUACGGGGGCCAUGAGGGUGGGGUCCAGGCUGGACCAGGCCUGC
CCUGAGUCCCCCAGCAGGUGCUCCAGGCUGGCUCACACCCUCUGCCUCUCUCUCUUCCUUCCUGGCCCCAACCC
>hsa-mir-3908 MI0016412
GCCUGAGCAAUGUAGGUAGACUGUUUCUAAAAAAAAUAAAAAGUUAAAAAAAAUUUAUGUUAACGUGUAAUGUGUUUAC
UAAUUUUUUUUUUUUUUUUUGGAGACAGAGUCUCCCUCUGUCGCCAGGC
>hsa-mir-3909 MI0016413
GGUAUGCUGUUGCGCUGUCCUUCCUCUGGGGAGCAGGCUCCGGGGGACAGGGAAAAGCACACAAGGAACUUGUCCUC
UAGGGCCUGCAGUCUCAUGGGAGAGUGACAUGCACCAGGACC
>hsa-mir-3910-1 MI0016414
CUUUUGCUGUCAGUUUUUCUGUUGCUUGUCUUGGUUUUAUGCCUUUUAUAUCAAGGCACAUAAAAGGCAUAAAACCA
AGACAAGCAACAAAAAAAGGAUUGAUCACAGAAG

[3271]

>hsa-mir-3910-2 MI0016431
UUUUUUUGUUGCUUGUCUUGGUUUUAUGCCUUUUAUGUGCCUUGAUAUAAAAGGCAUAAAACCAAGACAAGCAACAG
AAAAA
>hsa-mir-3911 MI0016415
GGGUGAGGAUGUGUGUGGAUCCUGGAGGAGGCAGAGAAGACAGUGAGCUUGCCAGUUCUGGUUUCCAACACUUCCUU
UCCUGCGCUUCUCGAUUCCCAGAUCUGCACCC
>hsa-mir-3912 MI0016416
AGAGAGGAAUGAACAGUUAAAUUAUAACAUGUCCAUAUUAUGGGUUAGUUGUGGACACAUACUAACGCAUAAUAUGG
ACAUGUUAUAAUUUAACUGUUCCUUUCU
>hsa-mir-3913-1 MI0016417
UUGUUUAUAAUAAACUGAAAUAUUUGGGACUGAUCUUGAUGUCUGCCAAAACCUUGGCAGACAUCAAGAUCAGUCCC
AAAUAUUUCAGUUUAUUAUAGACAG
>hsa-mir-3913-2 MI0016418
UGUCUAUAAUAAACUGAAAUAUUUGGGACUGAUCUUGAUGUCUGCCAAGGUUUUGGCAGACAUCAAGAUCAGUCCCA
AAUAUUUCAGUUUAUUAUAAACA
>hsa-mir-3914-1 MI0016419
UGGACUUCAGAUUUAACUUCUCAUUUUCUGGUUCCUUCUAAUGAGUAUGCUUAACUUGGUAGAAGGAACCAGAAAAU
GAGAAGUUGAGUAGGAACUCUA
>hsa-mir-3914-2 MI0016421
GAGUUCCUACUCAACUUCUCAUUUUCUGGUUCCUUCUACCAAGUUAAGCAUACUCAUUAGAAGGAACCAGAAAAUGA
GAAGUUAAAUCUGAAGUC
>hsa-mir-3915 MI0016420
CAAGUUGGCACUGUAGAAUAUUGAGGAAAAGAUGGUCUUAUUGCAAAGAUUUUCAAUAAGACCAUCCUUUCCUCAAU
AUUCUGUGGUGUCAUCUUUG
>hsa-mir-3916 MI0016422
AUCCCAGAGAAGAAGGAAGAAGAGGAAGAAAUGGCUGGUUCUCAGGUGAAUGUGUCUGGGUUCAGGGGAUGUGUCUC
CUCUUUUCUUCUGGGAU
>hsa-mir-3917 MI0016423
GGCGCUUUUGUGCGCGCCCGGGUCUGUUGGUGCUCAGAGUGUGGUCAGGCGGCUCGGACUGAGCAGGUGGGUGCGGG
GCUCGGAGGAGGCGGC
>hsa-mir-3918 MI0016424
AGGCGGUUAAGCCAUGGGACAGGGCCGCAGAUGGAGACUGCUCAAGGUCAAAGGGGUCUCCAGCUGGGACCCUGCAC
CUGGUUCGUAGCCCCU
>hsa-mir-3919 MI0016425
CCUGAGCACCAUUUACUGAGUCCUUUGUUCUCUACUAGUUUGUAGUAGUUCGUAGCAGAGAACAAAGGACUCAGUAA
AUGGUGCUCAGG
>hsa-mir-3920 MI0016427
ACUGAGUGAGGGAGUCAGAGAGUUAAGAGAAUUAGUACAGGUGAGAUUGUACUGAUUAUCUUAACUCUCUGACCCCC
UCACUCAGU
>hsa-mir-3921 MI0016428
CCUAGCCCAGUACAAGGCAUAUGGUACUCAAGAGACUUAGAAAUCCCUAAGUCUCUGAGUACCAUAUGCCUUGUACU
GGGCUAGG
>hsa-mir-3922 MI0016429
GGAAGAGUCAAGUCAAGGCCAGAGGUCCCACAGCAGGGCUGGAAAGCACACCUGUGGGACUUCUGGCCUUGACUUGA
CUCUUUC
>hsa-mir-3923 MI0016430
GGUAGAGUGAGCUCUAAUCCAAUAUUACUAGCUUCUUUAUAAGAAGAGGAAACUAGUAAUGUUGGAUUAGGGCUCAC
UCUACU
>hsa-mir-3924 MI0016432
UAAAUGAAAAAGUAGUAGUCAAAUAUGCAGAUCUAUGUCAUAUAUACAGAUAUGUAUAUGUGACUGCUACUUUUUUG
UUUA
>hsa-mir-3925 MI0016433
GUGGGAAUAGCAAGAGAACUGAAAGUGGAGCCUGUCACAUCUCCAGACUCCAGUUUUAGUUCUCUUGCUAUUUCCAC
>hsa-mir-3926-1 MI0016434
AAAAUGGAGCUGGCCAAAAAGCAGGCAGAGACUUUAAAAGCGUCUCUGCCUGCUUUUUGGCCAGCUCCGUUUU
>hsa-mir-3926-2 MI0016437
[3272] GGAGCUGGCCAAAAAGCAGGCAGAGACGCUUUUAAAGUCUCUGCCUGCUUUUUGGCCAGCUCC

>hsa-mir-3927 MI0016435
UGCCAAUGCCUAUCACAUAUCUGCCUGUCCUAUGACAAACAUGGCAGGUAGAUAUUUGAUAGGCAUUGGCA
>hsa-mir-3928 MI0016438
GCUGAAGCUCUAAGGUUCCGCCUGCGGGCAGGAAGCGGAGGAACCUUGGAGCUUCGGC
>hsa-mir-3929 MI0016439
AGUGGCUCACACCAGUAAUCCCAGCACUUUGGGAGGCUGAUGUGAGUAGACCACU
>hsa-mir-3934 MI0016590
CACAGCCCUUCCUGUCCCCAGUUUUCAGGUGUGGAAACUGAGGCAGGAGGCAGUGAAGUAACUUGCUCAGGUUGCAC
AGCUGGGAAGUGGAGCAGGGAUUUGAAUCC
>hsa-mir-3935 MI0016591
GGAUGUGUUCCUGUCCCAGAAGGAGCUGAUGGUUGUAUCUAUGAAGGUAAGCAUUUUUGUAGAUACGAGCACCAGCC
ACCCUAAGCAAAGGCAGAGAAUGCUUA
>hsa-mir-3936 MI0016592
AUGAUUCAGAGCAUCUGUCCAGUGUCUGCUGUAGAUCCCUCAAAUCCGUGUUUGGACGCUUCUGGUAAGGGGUGUAU
GGCAGAUGCACCCGACAGAUGCACUUGGCAGCA
>hsa-mir-3937 MI0016593
AGAAGAAUGCCCAACCAGCCCUCAGUUGCUACAGUUCCCUGUUGUUUCAGCUCGACAACAACAGGCGGCUGUAGCAA
UGGGGGGCUGGAUGGGCAUCUCAAUGUGC
>hsa-mir-3938 MI0016594
AGGAAUUUUUAACCCGAUCACUAGAUUAUCUACAAGGGAAUUUUUUUUUAAUUUAAAAAAUUCCCUUGUAGAUAACC
CGGUGGUCAGGUUGGAUGGCUCCAUG
>hsa-mir-3939 MI0016596
CUGGCUUCCAAAGGCCUCUGUGUGUUCCUGUAUGUGGGCGUGCACGUACCUGUCACAUGUGUACGCGCAGACCACAG
GAUGUCCACACUGGCUUCCAAACACAUCU
>hsa-mir-3940 MI0016597
GCUUAUCGAGGAAAAGAUCGAGGUGGGUUGGGGCGGGCUCUGGGGAUUUGGUCUCACAGCCCGGAUCCCAGCCCACU
UACCUUGGUUACUCUCCUUCCUUCU
>hsa-mir-3941 MI0016598
GAGUCAGAAUUCUCAUCAGGCUGUGAUGCUCAGUUGUGUGUAGAUUGAAAGCCCUAAUUUUACACACAACUGAGGAU
CAUAGCCUGAUGGUUCCUUUUUGUUU
>hsa-mir-3942 MI0016599
UCUUCAGUAUGACACCUCAAAGAAGCAAUACUGUUACCUGAAAUAGGCUGCGAAGAUAACAGUAUUUCAGAUAACAG
UAUUACAUCUUUGAAGUGUCAUAUUCACUGAC
>hsa-mir-3943 MI0016600
CACACAGACGGCAGCUGCGGCCUAGCCCCCAGGCUUCACUUGGCGUGGACAACUUGCUAAGUAAAGUGGGGGGUGGG
CCACGGCUGGCUCCUACCUGGAC
>hsa-mir-3944 MI0016601
UCCACCCAGCAGGCGCAGGUCCUGUGCAGCAGGCCAACCGAGAAGCGCCUGCGUCUCCCAUUUUCGGGCUGGCCUGC
UGCUCCGGACCUGUGCCUGAUCUUAAUGCUG
>hsa-mir-3945 MI0016602
GAUGUUGAUGCACGUGACGGGGAGGGCAUAGGAGAGGGUUGAUAUAAAAUGCAAUUACAGCCUCUUAUGCUUUCCAA
AGUGGGGGAUGAUUCAAUGAU
>hsa-mir-3960 MI0016964
GGCGCCCCGGCUCCCCGCGCCCCCGAUCGGGGCCGCCGCUAGUAGUGGCGGCGGCGGAGGCGGGGGCAGCGGCGGCG
GCGGCGGAGGCGCC
>hsa-mir-3972 MI0016990
GCCCAUUUGCCUUGGCUUGGGGUGGCAGUCCUGUGGGAAUGAGAGAUGCCAAACUGGACCUGCCAGCCCCGUUCCAG
GGCACAGCAU
>hsa-mir-3973 MI0016991
GCCCAGGGUAGCUCUCUGUAUUGCUUGUUACAUUUUAGGAUUGCUUGCCCCUUGCUCCAAUGGUGCAGGCAGAAGAA
AUGCAAACAAAGUACAGCAUUAGCCUUAGC
>hsa-mir-3974 MI0016992
GUUCAGGGAAAAGGUCAUUGUAAGGUUAAUGCACCCAUAUUUUAAUAUCAAACUAUGACAAAUUUGACUACAGCCUU
UCCGUACCCCUGCCAAAAC
>hsa-mir-3975 MI0016993
CAUGUAGGUGAGUGAUUGCUAUUUCAAAAGACUAGAGGUAGGAAAUGAGGCUAAUGCACUACUUCACAUG
>hsa-mir-3976 MI0016994

[3273]

UGAGGGAUAUAGAGAGCAGGAAGAUUAAUGUCAUAUUGGAGUUGGACUGCAGGGCUUCCUUUACACAAUAAAUAUUG
UAUGAAGUGCUGAUGUAACCUUUACUGCAGCAUGACAUGGGAUUUGGCUGUUUUUAUGGCUC
>hsa-mir-3977 MI0016995
UUGUGCUUCAUCGUAAUUAACCUUAAGUGGUUCGGGUAAAUCACUUUAAUUUGUUAUGUGUUGGCAGAAU
>hsa-mir-3978 MI0016996
UCAGUGGAAAGCAUGCAUCCAGGGUGUGGAGCCAAAAUUAGAAGGGCCAAAAUUCUACCUGGCCCACUACCACAGCA
ACCUUGGGCAUCGUUUUCUUUUGA
>hsa-mir-4251 MI0015861
CACGUCCUCCAGCUUUUUUCCUUAGUGGCCAAUUCCUGAGAAAAGGGCCAACGUGCUUCCA
>hsa-mir-4252 MI0015864
UGGGGGGCUGGCAGCUCAUCAGUCCAGGCCAUCUGGCCACUGAGUCAGCACCAGCGCCCAAUC
>hsa-mir-4253 MI0015860
CCAGCCAUCGCCCUUGAGGGGCCCUAGGACUUACUUGUGCAGGGCAUGUCCAGGGGGUCCAGGUCUGC
>hsa-mir-4254 MI0015862
CUUGGGAGGAGGGUGGGGUGGCUCCUCUGCAGUGAGUAGGUCUGCCUGGAGCUACUCCACCAUCUCCCCCAGCCCC
>hsa-mir-4255 MI0015863
GAGCAUCCUUCAGUGUUCAGAGAUGGAGUCAGUAUUGGUCUGGCCAUUUUUAGGGCAAAGAGGCAGCAUCAU
>hsa-mir-4256 MI0015855
UGUUCCAUUUAUCUGACCUGAUGAAGGUCUCCUGGCAUUGAUUAGGUCUGAUGAUCCAUUUCUG
>hsa-mir-4257 MI0015856
GGCUUAGAAACAGUCCCUAGGUAGGAUUUGGGGAGGAGCUAAGAAGCCCCUACAGGGCCCAGAGGUGGGGACUGAGC
CUUAGUUGG
>hsa-mir-4258 MI0015857
ACGCCCCCCGCCCCGCCACCGCCUUGGAGGCUGACCUCUUACUUUCGGUCGGUCUUCUUCCCUGGGCUUGGUUUGGG
GGCGGGGGAGUGUC
>hsa-mir-4259 MI0015858
GAUGGGCCCCUUGUGUCCUGAAUUGGGUGGGGGCUCUGAGUGGGGAAAGUGGGGGCCUAGGGGAGGUCACAGUUGGG
UCUAGGGGUCAGGAGGGCCCAGGA
>hsa-mir-4260 MI0015859
AACAAGGUGACUUGGGGCAUGGAGUCCCACUUCCUGGAGCCCACACCCCAGCUUGUCACACACCAAC
>hsa-mir-4261 MI0015868
GGUGGAAGUGGGUUCCUCCCAGUUCCUGAGACAGGAAACAGGGACCCAGGAGACCAGC
>hsa-mir-4262 MI0015872
GAAAGCUGCAGGUGCUGAUGUUGGGGGGACAUUCAGACUACCUGCAGCAGAGCC
>hsa-mir-4263 MI0015876
AUAGUGCUCUUCAGGGUUUUACUUGGGAGAUUGGAGUGGCCAGUGUUCCUAAACAAUUCUAAGUGCCUUGGCCCACA
ACAUAC
>hsa-mir-4264 MI0015877
AAAGCUGGAUACUCAGUCAUGGUCAUUGUAACAUGAUAGUGACAGGUACUGGGUAAGACUGCAUAG
>hsa-mir-4265 MI0015869
UGCAGUGGGUUGGAGCUUCAGCCUACACCUGUAAAGAAUUGGUCAGCCUGGGGACUGGUGAUCUCUGCAGCUGUGGG
CUCAGCUCUGGGCUGGGCCUGG
>hsa-mir-4266 MI0015870
CCACUGCUGGCCGGGGCCCCUACUCAAGGCUAGGAGGCCUUGGCCAAGGACAGUC
>hsa-mir-4267 MI0015871
CUCAGCAGGCUCCAGCUCGGUGGCACUGGGGGAAGGCUCCAGACCCCAGCCUCUGUCAUCCCUGCAUGGAGCCCACA
UCUCC
>hsa-mir-4268 MI0015874
AUGCACAUCAGGUUCUAGAGGUUUUGCCCUAGCGGCUCCUCCUCUCAGGAUGUGAUGUCACCUG
>hsa-mir-4269 MI0015875
ACAGCGCCCUGCAGGCACAGACAGCCCUGGCUUCUGCCUCUUUCUUUGUGGAAGCCACUCUGUCAGGCCUGGGAUGG
AGGGGCA
>hsa-mir-4270 MI0015878
ACAAAUAGCUUCAGGGAGUCAGGGGAGGGCAGAAAUAGAUGGCCUUCCCCUGCUGGGAAGAAAGUGGGUC
>hsa-mir-4271 MI0015879
AAAUCUCUCUCCAUAUCUUUCCUGCAGCCCCCAGGUGGGGGGGAAGAAAAGGUGGGGAAUUAGAUUC
[3274] >hsa-mir-4272 MI0015880

UUUUCUGCACAAAUUAAUCAGUUAAUGCAUAGAAAGCAUUCAACUAGUGAUUGUGUUAUAAGAG
>hsa-mir-4273 MI0015881
UCCCCUGUGUGUGUUCUCUGAUGGACAGUAAGCCUUGACUUAUGGCUAAAUGCUUCUUCACAAUGGUCACAUGCAUA
GGGCUUU
>hsa-mir-4274 MI0015884
GGGGCAUUUAGGGUAACUGAGCUGCUGCCGGGGCCUGGCGCUCCUCUACCUUGUCAGGUGACCCAGCAGUCCCUCCC
CCUGCAUGGUGCCC
>hsa-mir-4275 MI0015883
ACAUUUUUGUCCAAUUACCACUUCUUUUUGCCACCUGAGCACAGUCAGCAGUCAGCAUAAAAAAAGUGAUAAUGGGAA
GUUAAUGUCU
>hsa-mir-4276 MI0015882
CACAGUCUGACUCAGUGACUCAUGUGCUGGCAGUGGCCACGUAAAUAGAGCUACUGUGUCUGAAAGCAAU
>hsa-mir-4277 MI0015886
CUGGGUCGAGGCAGUUCUGAGCACAGUACACUGGGCUGCCCCCACUGCCCAGUGCCCUGCUCAGCUCAAGUCCUUGU
GCCCCUC
>hsa-mir-4278 MI0015888
AUCUAACACCAGGAGAAUCCCAUAGAACAUUGACAUCAACACUAGGGGGUUUGCCCUUGUGGGGAAGAA
>hsa-mir-4279 MI0015887
UGCUCUGUGGAGCUGAGGAGCAGAUUCUCUCUCUCCUCCCGGCUUCACCUCCUGAG
>hsa-mir-4280 MI0015889
AAUCAGGGUGGAGUGUAGUUCUGAGCAGAGCCUUAAAGGAUGAGGUAUGUUCAAGACUGAAUGACACCUUUGUGAU
>hsa-mir-4281 MI0015885
GCUGGGGGUCCCCCGACAGUGUGGAGCUGGGGCCGGGUCCCGGGGAGGGGGGUUCUGGGCAG
>hsa-mir-4282 MI0015890
GGUGAAGUUCCAGGGGAAGAUUUUAGUAUGCCACAUUUCUAAAAUUUGCAUCCAGGAACAUCAUCCU
>hsa-mir-4283-1 MI0015892
ACUCUGAUCCUGGGGCUCAGCGAGUUUGCAAGGGGUGUUUCUGUCCAUGGUCAGGCUUGCCAGCCUUGGUCCUUGGG
CCC
>hsa-mir-4283-2 MI0015982
ACUCUGAUCCUGGGGCUCAGCGAGUUUGCAAGGGGUGUUUCUGUCCAUGGUCAGGCUUGCCAGCCUUGGUCCUUGGG
CCC
>hsa-mir-4284 MI0015893
GUUCUGUGAGGGGCUCACAUCACCCCAUCAAAGUGGGGACUCAUGGGGAGAGGGGGUAGUUAGGAGCUUUGAUAGAG
GCGG
>hsa-mir-4285 MI0015891
AUUAGCUGGGGCGGCGAGUCCGACUCAUCAAUAUUUUAAGGAAUGACCCGGCCUUGGGGUGCGGAAUUGCUGCGCGG
GCGGGGGC
>hsa-mir-4286 MI0015894
UACUUAUGGCACCCCACUCCUGGUACCAUAGUCAUAAGUUAGGAGAUGUUAGAGCUGUGAGUACCAUGACUUAAGUG
UGGUGGCUUAAACAUG
>hsa-mir-4287 MI0015895
UAGUUCUUUUUCUCCCUUGAGGGCACUUUUCAGUUCCUGAGAUCAAUGUGGUCCCUACUGGGGAGACCAUAGGAGCC
C
>hsa-mir-4288 MI0015896
AUGGAGGUGGAGAGUCAUCAGCAGCACUGAGCAGGCAGUGUUGUCUGCUGAGUUUCCACGUCAUUUG
>hsa-mir-4289 MI0015898
CCUUGGGAGGGCAUUGUGCAGGGCUAUCAGGCAGUUUCCUGGGCCCUGUCUGCAGAGCCUAAACAGAUCA
>hsa-mir-4290 MI0015899
GCCACCAAGAAGGUGAAGGGAGGGUCAGUCCCAAUCUGAAUCCCACCAAAAUAGGUGGUAGAGGGUUGCCCUCCUUU
CUUCCCUCACCUCUGACC
>hsa-mir-4291 MI0015900
CGCCGGGGGCUUCAGCAGGAACAGCUGGGUGGAGGCAGAGCUGUUCUGCUGUGGCUGCAGCCCUG
>hsa-mir-4292 MI0015897
GAGACACCAGAAGGCCACCUGCUUAGGAGGCCAGAGGUGCCCCUGGGCCGGCCUUGGUGAGGGGCCC
>hsa-mir-4293 MI0015826
AGAGACACCUGUUCCUUGGGAAGCUGGUGACAUUGCUAAUUCAUUUCACACCAGCCUGACAGGAACAGCCUGACUGA
A

[3275]

>hsa-mir-4294 MI0015827
CCGAUGCCUCGGGAGUCUACAGCAGGGCCAUGUCUGUGAGGGCCCAAGGGUGCAUGUGUCUCCCAGGUUUCGGUGC
>hsa-mir-4295 MI0015822
CUUUGUGGAACAGUGCAAUGUUUUCCUUGCCUGUGGCAAGACCACUUCGGUUCAAGGCUAAGAAACUAGACUGUUCC
UACAGAGA
>hsa-mir-4296 MI0015823
UUGGGCUUUGAUGUGGGCUCAGGCUCAGAGGGCUGAAGUGGUUGUGGGGAGGGGCUUCUGGGGACUGUGUCCAUGUC
UCUGUCGUUUU
>hsa-mir-4297 MI0015824
AGCACGCACGUGCCUUCCUGUCUGUGCCUGCCUUCGAAGUGCACGGCAGGGCCAGGACGGGUCGCUGUGGGUGGGG
>hsa-mir-4298 MI0015830
GGGGAGGUACCUGGGACAGGAGGAGGAGGCAGCCUUGCCUCAGAAACCAAACUGUCAAAAGUGUAGGUUCCAC
>hsa-mir-4299 MI0015829
GGGUUCUGACCAAUCAUGUUACAGUGUUUUCUCCUUUAGAGAGAGCUGGUGACAUGAGAGGCAGAAAAAGGA
>hsa-mir-4300 MI0015831
UGAGUUUAGAAGAGGGCCAGCUAAAAUCAGCAGAGACAUGAGGUGAUCAAAAACCUUUUUUCAAAGCAGUGGGAGCUG
GACUACUUCUGAACCAAUA
>hsa-mir-4301 MI0015828
ACCAGCCACCUCCCACUACUUCACUUGUGAACAUUGCAUUCGUGGAGGGUGGCAGGUGCAGCUCUG
>hsa-mir-4302 MI0015833
UCAGGAGGGACCAGUGUGGCUCAGCGAGGUGGCUGAGUUUACUUAAGGUAUUGGAAUGAG
>hsa-mir-4303 MI0015834
AGAAAAUAGCUUCUGAGCUGAGGACAGCUUGCUCUGCUUUUCUUUAGCUUAGGAGCUAACCAUGGU
>hsa-mir-4304 MI0015832
AGAGAAGUGGCCGGCAUGUCCAGGGCAUCCCCAUUGCUCUGUGACUGCUGCCAUCCUUCUCC
>hsa-mir-4305 MI0015835
CUGCCUUAGACCUAGACACCUCCAGUUCUGGGUUCUUAGAGGCCUAAUCCUCUACAAACUCAGUUUUCAGACUGUGA
GGGAAAUUCUCUGUCUUAUUGCUUU
>hsa-mir-4306 MI0015836
AAGCUGCUUAGUGUCCUUAGAGUCUCCAGAGGCAUCCCUAACCCAGAAUCUUUUGACUGUCCUCUGGAGAGAAAGGC
AGUAGGUCUGUACC
>hsa-mir-4307 MI0015838
UCAGAAGAAAAAACAGGAGAUAAAGUUUGUGAUAAUGUUUGUCUAUAUAGUUAUGAAUGUUUUUUCCUGUUUCCUUC
AGGGCCA
>hsa-mir-4308 MI0015839
UAUGGGUUCAGAGGGAACUCCAUUGGACAGAAAUUUCCUUUUGAGGAAAUCUUUCCCCUGGAGUUUCUUCUUACCUUU
UUCC
>hsa-mir-4309 MI0015837
UCUGGGGGUUCUGGAGUCUAGGAUUCCAGGAUCUGGGUUUUGAGGUCUUGGGUUGUAGGGUCUGCGGUUUGAAGCCC
CUCUUG
>hsa-mir-4310 MI0015840
UGGCGUCUGGGGCCUGAGGCUGCAGAACAUUGCAGCAUUCAUGUCCCACCCCCACCA
>hsa-mir-4311 MI0015841
UCAGAGAGGGGAAAGAGAGCUGAGUGUGACCUGGAGCAGCUCAGGAGGGCUUCCUGGGUGAGGUGGCAGGUUACAGG
UUCGAUCUUUGGCCCUCAGAUUC
>hsa-mir-4312 MI0015842
GAAAGGUUGGGGGCACAGAGAGCAAGGAGCCUUCCCCAGAGGAGUCAGGCCUUGUUCCUGUCCCCAUUCCUCAGAG
>hsa-mir-4313 MI0015843
GAUCAGGCCCAGCCCCCUGGCCCCAAACCCUGCAGCCCCAGCUGGAGGAUGAGGAGAUGCUGGGCUUGGGUGGGGGA
AUCAGGGGUGUAAAGGGGCCUGCU
>hsa-mir-4314 MI0015846
GGCCAUUCCUCUCUGGGAAAUGGGACAGGUAGUGGCCACAGUGAGAAAGCUGGCCUGUCCUUCUGCCCCAGGGCCCA
GAGUCUGUGACUGGA
>hsa-mir-4315-1 MI0015844
UGGGCUUUGCCCGCUUUCUGAGCUGGACCCUCUCUCUACCUCUGGUGCAGAACUACAGCGGAAGGAAUCUCUG
>hsa-mir-4315-2 MI0015983
[3276] UGGGCUUUGCCCGCUUUCUGAGCUGGACCCUCUCUCUACCUCUGGUGCAGAACUACAGCGGAAGGAAUCUCUG

>hsa-mir-4316 MI0015845
AGUGGCCCAGGGUGAGGCUAGCUGGUGUGGUCACCCACUCUCCAGCCCAGCCCCAAUCCCACCACAACCAC
>hsa-mir-4317 MI0015850
AAAAGGCGAGACAUUGCCAGGGAGUUUAUUUUGUAGCUCUCUUGAUAAAAUGUUUUAGCAAACAC
>hsa-mir-4318 MI0015847
GCUUCUUAAUUAUGUCAUAAACCCACUGUGGACAAGGGCCUUGUCUUAGACAGUCACUGUGGGUACAUGCUAGGUGC
UCAA
>hsa-mir-4319 MI0015848
UUGGCUUGAGUCCCUGAGCAAAGCCACUGGGAAUGCUCCCUGAGGACGUUAUAUGAGUGCUCAGCUCAUGGGGCUAU
GAUGGUCA
>hsa-mir-4320 MI0015849
GACAUGUGGGGUUUGCUGUAGACAUUUCAGAUAACUCGGGAUUCUGUAGCUUCCUGGCAACUUUG
>hsa-mir-4321 MI0015852
CUGGUCUCCGCAGAGCCUCUGCCCCUCCCGAGACACCCGCUACCUGGUGUUAGCGGUGGACCGCCCUGCGGGGGCCU
GGC
>hsa-mir-4322 MI0015851
ACCGCGAGUUCCGCGCCUGGCCGUGUCGCCCCACGAGGGGGACUGUGGGCUCAGCGCGUGGGGCCCGGAGCAU
>hsa-mir-4323 MI0015853
CGGGGCCCAGGCGGGCAUGUGGGGUGUCUGGAGACGCCAGGCAGCCCCACAGCCUCAGACCUCGGGCAC
>hsa-mir-4324 MI0015854
CGGCCCCUUUGUUAAGGGUCUCAGCUCCAGGGAACUUUAAAACCCUGAGACCCUAACCUUAAAGGUGCUGCA
>hsa-mir-4325 MI0015865
GGGGAAGAUGUUGCACUUGUCUCAGUGAGAGAUGCUUCUAGAUCCAGGAGGCAGACCUCAAGGAUGGAGAGAAGGCA
GAUCCUUUGAGAU
>hsa-mir-4326 MI0015866
GCUGCUCUGCUGUUCCUCUGUCUCCCAGACUCUGGGUGGAUGGAGCAGGUCGGGGGCCA
>hsa-mir-4327 MI0015867
GGCCUGGGUAGGCUUGCAUGGGGGACUGGGAAGAGACCAUGAACAGGUUAGUCCAGGGAGUUCUCAUCAAGCCUUUA
CUCAGUAG
>hsa-mir-4328 MI0015904
AACAGUUGAGUCCUGAGAACCAUUGAGAACCAGUUUUCCCAGGAUUAACUGUUCCG
>hsa-mir-4329 MI0015901
UAGAGAGGAAGGUGUACCAGGGUUUUGGAGUUUUUUUUUCCUCCUGAGACCCUAGUUCCACAUUCUGGAGC
>hsa-mir-4330 MI0015902
AAUUGUCAGCAGGCAAUUAUCUGAGGAUGCAGGAGAGGAAGGGGGCUUCUUUUUGACGCCUACUUCAUCAGCUGCUC
CUCAGAUCAGAGCCUUGCAGGUCAGGCC
>hsa-mir-4417 MI0016753
GAAAACAACCAGGUGGGCUUCCCGGAGGGCGGAACACCCAGCCCCAGCAUCCAGGGCUCACCUACCACGUUUG
>hsa-mir-4418 MI0016754
UGGUUUUUGCUCUGAGUGACCGUGGUGGUUGUGGGAGUCACUGCAGGACUCAGCAGGAAUUC
>hsa-mir-4419a MI0016755
UGGUGGUGUGUGCCUGUAGUCUUAGCUACUCGGGAGGCUGAGGGAGGAGACUGCAGUGAGUGGAGGUCACGCCACUG
>hsa-mir-4419b MI0016861
CUCAGGCUCAGUGGUGCAUGCUUAUAGUCCCAGCCACUCUGGAGGCUGAAGGAAGAUGGCUUGAGCCU
>hsa-mir-4420 MI0016757
CUCUUGGUAUGAACAUCUGUGUGUUCAUGUCUCUCUGUGCACAGGGGACGAGAGUCACUGAUGUCUGUAGCUGAGAC
>hsa-mir-4421 MI0016758
CUGGGUCUCCUUUCUGCUGAGAGUUGAACACUUGUUGGGACAACCUGUCUGUGGAAAGGAGCUACCUAC
>hsa-mir-4422 MI0016759
AGUUCUUCUGCAGACAAAAGCAUCAGGAAGUACCCACCAUGUACCAGUGGGCCCUUCUUGAUGCUCUUGAUUGCAGA
GGAGCC
>hsa-mir-4423 MI0016760
AUCAUGUACUGCAGUUGCCUUUUUGUUCCCAUGCUGUUUAAGCCUAGCAUAGGCACCAAAAAGCAACAACAGUAUGU
GAA
>hsa-mir-4424 MI0016763
CUUACAUCACACACAGAGUUAACUCAAAAUGGACUAAUUUUUCCACUAGUUAGUCCAUUUCAAGUUAACUCUGUGUG
UGAUGUAGU

[3277]

>hsa-mir-4425 MI0016764
GUGCUUUACAUGAAUGGUCCCAUUGAAUCCCAACAGCUUUGCGAAGUGUUGUUGGGAUUCAGCAGGACCAUUCGUGU
AAAGUAA
>hsa-mir-4426 MI0016765
AGUUGGAAGAUGGACGUACUUUGUCUGACUACAAUAUUCAAAAGGAGUCUACUCUUCAUCUUG
>hsa-mir-4427 MI0016766
GAAGCCUCUUGGGGCUUAUUUAGACAAUGGUUUCAUCAUUUCGUCUGAAUAGAGUCUGAAGAGUCUUU
>hsa-mir-4428 MI0016767
UUGGCAGGUGCCAUGUUGCCUGCUCCUUACUGUACACGUGGCUGGCAAGGAGACGGGAACAUGGAGCCGCCAU
>hsa-mir-4429 MI0016768
AGGGAGAAAAGCUGGGCUGAGAGGCGACUGGUGUCUAAUUUGUUUGUCUCUCCAACUCAGACUGCCUGGCCCA
>hsa-mir-4430 MI0016769
GUGAGGCUGGAGUGAGCGGAGAUCGUACCACUGCACUCCAACCUGGUGA
>hsa-mir-4431 MI0016771
UGGUUUGCGACUCUGAAAACUAGAAGGUUUAUGACUGGGCAUUUCUCACCCAAUGCCCAAUAUUGAACUUUCUAGUU
GUCAGAGUCAUUAACCC
>hsa-mir-4432 MI0016772
GCAUCUUGCAGAGCCGUUCCAAUGCGACACCUCUAGAGUGUCAUCCCCUAGAAUGUCACCUUGGAAAGACUCUGCAA
GAUGCCU
>hsa-mir-4433 MI0016773
CAUCCUCCUUACGUCCCACCCCCCACUCCUGUUUCUGGUGAAAUAUUCAAACAGGAGUGGGGGUGGGACAUAAGGAG
GAUA
>hsa-mir-4434 MI0016774
UCACUUUAGGAGAAGUAAAGUAGAACUUUGGUUUUCAACUUUUCCUACAGUGU
>hsa-mir-4435-1 MI0016775
AGGCAGCAAAUGGCCAGAGCUCACACAGAGGGAUGAGUGCACUUCACCUGCAGUGUGACUCAGCAGGCCAACAGAUG
CUA
>hsa-mir-4435-2 MI0016777
GCAAAUGGCCAGAGCUCACACAGAGGGAUGAGUGCACUUCACCUGCAGUGUGACUCAGCAGGCCAACAGAUGCU
>hsa-mir-4436a MI0016776
GCCUCACUUUUCCACUUAUGCCUGCCCUGCCCCUCGAAUCUGCUCCACGAUUUGGGCAGGACAGGCAGAAGUGGAUA
AGUGAGGA
>hsa-mir-4436b-1 MI0017425
GUGUCCUCACUUGUCCACUUCUGCCUGCCCUGCCCAAAUGGUGGAGCAGAUUCGAGGGGCAGGGCAGGAAGAAGUGG
ACAAGUGAGGCCAU
>hsa-mir-4436b-2 MI0019110
GUGUCCUCACUUGUCCACUUCUGCCUGCCCUGCCCAAAUGGUGGAGCAGAUUCGAGGGGCAGGGCAGGAAGAAGUGG
ACAAGUGAGGCCAU
>hsa-mir-4437 MI0016778
ACUUUGUGCAUUGGGUCCACAAGGAGGGGAUGACCCUUGUGGGCUCAGGGUACAAAGGUU
>hsa-mir-4438 MI0016781
UAAGUGUAAACUUAAGGACUGUCUUUUCUAAGCCUGUGCCUUGCCUUUCCUUUGGCACAGGCUUAGAAAAGACAGUC
UUUAAGUUUACACUUC
>hsa-mir-4439 MI0016782
CCAGUGACUGAUACCUUGGAGGCAUUUUAUCUAAGAUACACACAAAGCAAAUGCCUCUAAGGUAUCAGUUUACCAGG
CCA
>hsa-mir-4440 MI0016783
CUCUCACCAAGCAAGUGCAGUGGGGCUUGCUGGCUUGCACCGUGACUCCCUCUCACCAAGCAAGUGUCGUGGGGCUU
GCUGGCUUGCACUGUGAAGAU
>hsa-mir-4441 MI0016784
CAGAGUCUCCUUCGUGUACAGGGAGGAGACUGUACGUGAGAGAUAGUCAGAUCCGCAUGUUAGAGCAGAGUCUCCUU
CGUGUACAGGGAGGAGAUUGUAC
>hsa-mir-4442 MI0016785
GCGCCCUCCCUCUCUCCCCGGUGUGCAAAUGUGUGUGUGCGGUGUUAUGCCGGACAAGAGGGAGGUG
>hsa-mir-4443 MI0016786
GGUGGGGGUUGGAGGCGUGGGUUUUAGAACCUAUCCCUUUCUAGCCCUGAGCA
[3278] >hsa-mir-4444-1 MI0016787

GUGACGACUGGCCCCGCCUCUUCCUCUCGGUCCCAUAUUGAACUCGAGUUGGAAGAGGCGAGUCCGGUCUCAAA
>hsa-mir-4444-2 MI0019111
GUGACGACUGGCCCCGCCUCUUCCUCUCGGUCCCAUAUUGAACUCGAGUUGGAAGAGGCGAGUCCGGUCUCAAA
>hsa-mir-4445 MI0016788
UUCCUGCAGAUUGUUUCUUUUGCCGUGCAAGUUUAAGUUUUUGCACGGCAAAAGAAACAAUCCAGAGGGU
>hsa-mir-4446 MI0016789
CUGGUCCAUUUCCCUGCCAUUCCCUUGGCUUCAAUUUACUCCCAGGGCUGGCAGUGACAUGGGUCAA
>hsa-mir-4447 MI0016790
GUUCUAGAGCAUGGUUUCUCAUCAUUUGCACUACUGAUACUUGGGGUCAGAUAAUUGUUUGUGGUGGGGGCUGUUGU
UUGCAUUGUAGGAU
>hsa-mir-4448 MI0016791
AGGAGUGACCAAAAGACAAGAGUGCGAGCCUUCUAUUAUGCCCAGACAGGGCCACCAGAGGGCUCCUUGGUCUAGGG
GUAAUGCCA
>hsa-mir-4449 MI0016792
AGCAGCCCUCGGCGGCCCGGGGGGCGGGCGGCGGUGCCCGUCCCGGGGCUGCGCGAGGCACAGGCG
>hsa-mir-4450 MI0016795
UGUCUGGGGAUUUGGAGAAGUGGUGAGCGCAGGUCUUUGGCACCAUCUCCCCUGGUCCCUUGGCU
>hsa-mir-4451 MI0016797
UCUGUACCUCAGCUUUGCUCCCAACCAACCACUUCCACAUGUUUUGCUGGUAGAGCUGAGGACAGC
>hsa-mir-4452 MI0016798
UGGAUCACUUGAGGCCAAGAGUGCAAGGCUGUAGUGUGCACAGCCUUGAAUUCUUGGCCUUAAGUGAUCCC
>hsa-mir-4453 MI0016799
UGGAGAGCUUGGUCUGUAGCGGUUUCCUUCGGGGCAGGUGGGGACUGCUCCUUUGGGAGGAAGGAGGAGGCCCAGGC
CGCGUCUUCAGG
>hsa-mir-4454 MI0016800
CCGGAUCCGAGUCACGGCACCAAAUUUCAUGCGUGUCCGUGUGAAGAGACCACCA
>hsa-mir-4455 MI0016801
AGAAGGGUGUGUGUGUUUUUCCUGAGAAUAAGAGAAGGAAGGACAGCCAAAUUCUUCA
>hsa-mir-4456 MI0016802
AUGAACCUGGUGGCUUCCUUUUCUGGGAGGAAGUUAGGGUUCA
>hsa-mir-4457 MI0016803
GGAGUACUCCAGUCAAUACCGUGUGAGUUAGAAAAGCUCAAUUCACAAGGUAUUGACUGGCGUAUUCA
>hsa-mir-4458 MI0016804
GAGCGCACAGAGGUAGGUGUGGAAGAAAGUGAAACACUAUUUUAGGUUUUAGUUACACUCUGCUGUGGUGUGCUG
>hsa-mir-4459 MI0016805
ACCCAGGAGGCGGAGGAGGUGGAGGUUGCAGUGAGCCAAGAUCGUGGCACUGACUCCAGCCUGGGG
>hsa-mir-4460 MI0016806
GUUUUUUGCCCAUAGUGGUUGUGAAUUUACCUUCUCCUCUUUGCAGUGAUAAAGGAGGUAAAUUCACAACCACUGUG
GGCAGAAAC
>hsa-mir-4461 MI0016807
GAGUAGGCUUAGGUUAUGUACGUAGUCUAGGCCAUACGUGUUGGAGAUUGAGACUAGUAGGGCUAGGCCUACUG
>hsa-mir-4462 MI0016810
CUUCCCAGCUGCCCUAAGUCAGGAGUGGCUUUCCUGACACGGAGGGUGGCUUGGGAAA
>hsa-mir-4463 MI0016811
AAUAGAUUAUUGGUCACCACCUCCAGUUUCUGAAUUUGUGAGACUGGGGUGGGGCCUGAGAAUUUGC
>hsa-mir-4464 MI0016812
GGAACCUUAGUAAGGUUUGGAUAGAUGCAAUAAAGUAUGUCCACAGCUGAAAGGACAUACUUUAUUGCAUGUAUCCA
AACCUUACUAAUUCA
>hsa-mir-4465 MI0016816
CAUGUGUCCCCUGGCACGCUAUUUGAGGUUUACUAUGGAACCUCAAGUAGUCUGACCAGGGGACACAUGA
>hsa-mir-4466 MI0016817
ACGCGGGUGCGGGCCGGCGGGGUAGAAGCCACCCGGCCCGGCCCGGCCCGGCGA
>hsa-mir-4467 MI0016818
UGGUGGCGGCGGUAGUUAUGGGCUUCUCUUUCUCACCAGCAGCCCCUGGGCCGCCGCCUCCCU
>hsa-mir-4468 MI0016819
AGUCUUCUCCUGGGGCUUUGGUGGCUAUGGUUGACUGGGCCACUCAGAGCAGAAGGAUGAGAUG
>hsa-mir-4469 MI0016820

[3279]

CCGACGCGGAGAGCGGCUCUAGGUGGGUUUGGCGGCGGCGAGGACACCGCCGCUCCCUCUAGGGUCGCUCGGAGCGU
GA
>hsa-mir-4470 MI0016821
CGAGCCUCUUUCGGCUUUCCAGUUUGUCUCGGUCCUUUGGAACGUGGCAAACGUGGAAGCCGAGAGGGCUCU
>hsa-mir-4471 MI0016822
CCAAAUUUAAAACUUAAACCUCUACUAAGUUUCCAUGAAAAGAACCCAUGGGAACUUAGUAGAGGUUUAAGUUUUAA
AUUUGA
>hsa-mir-4472-1 MI0016823
UGGCAGACCCUUGCUCUCUCACUCUCCCUAAUGGGGCUGAAGACAGCUCAGGGGCAGGGUGGGGGGUGUUGUUUUUG
UUU
>hsa-mir-4472-2 MI0016824
UGGUGGGGGUGGGGGGUGUUGUUUUUGUUUUUGAGACAGAGUCUUGCUCCGUCGCCCAGGCCGGAGU
>hsa-mir-4473 MI0016825
AAGGAACAGGGGACACUUGUAAUGGAGAACACUAAGCUAUGGACUGCUAUGGACUGCUAGUGCUCUCCGUUACAAGU
AUCCCCUGUUACCU
>hsa-mir-4474 MI0016826
UUGCCUACCUUGUUAGUCUCAUGAUCAGACACAAAUAUGGCUCUUUGUGGCUGGUCAUGAGGCUAACAAGGUAGGCA
C
>hsa-mir-4475 MI0016827
AUCUCAAUGAGUGUGUGGUUCUAAAUGACUCAUAGUCAAGGGACCAAGCAUUCAUUAUGAA
>hsa-mir-4476 MI0016828
AAAAGCCUGUCCCUAAGUCCCUCCCAGCCUUCCAGAGUUGGUGCCAGGAAGGAUUUAGGGACAGGCUUUG
>hsa-mir-4477a MI0016829
UCCUCCUCCCAUCAAUCACAAAUGUCCUUAAUGGCAUUUAAGGAUUGCUAUUAAGGACAUUUGUGAUUCACGGGAGG
AGGU
>hsa-mir-4477b MI0016830
ACCUCCUCCCGUGAAUCACAAAUGUCCUUAAUAGCAAUCCUUAAAUGCCAUUAAGGACAUUUGUGAUUGAUGGGAGG
AGGA
>hsa-mir-4478 MI0016831
GGCCGAGGCUGAGCUGAGGAGCCUCCAAACCUGUAGACAGGGUCAUGCAGUACUAGGGGCGAGCCUCAUCCCCUGCA
GCCCUGGCC
>hsa-mir-4479 MI0016838
GAAACCAAGUCCGAGCGUGGCUGGCGCGGGAAAGUUCGGGAACGCGCGCGGCCGUGCUCGGAGCAGCGCCA
>hsa-mir-4480 MI0016841
GCAGAGGUGAGUUGACCUCCACAGGGCCACCCAGGGAGUAAGUAGCCAAGUGGAAGUUACUUUACCUCUGU
>hsa-mir-4481 MI0016842
GGAGUGGGCUGGUGGUUUUUUAAGAGGAAGGGAGACCUAAGCUAGCACAUGAGCACGCUC
>hsa-mir-4482-1 MI0016843
AGUGAGCAACCCAGUGGGCUAUGGAAAUGUGUGGAAGAUGGCAUUUCUAUUUCUCAGUGGGGCUCUUACC
>hsa-mir-4482-2 MI0017872
AAUAAAAAUUGAAUAGUGAGCAACCCAGUGGGCUAUGGAAAUGUGUGGAAGAUGGCAUUUCUAUUUCUCAGUGGGGC
UCUUACCUAUUACUCAUCAAC
>hsa-mir-4483 MI0016844
AAAAAACAACAUACUUAGUGCAUACCCAUAUAAUAUUAGGGGUGGUCUGUUGUUGUUUUUCU
>hsa-mir-4484 MI0016845
GGGUUUCCUCUGCCUUUUUUUCCAAUGAAAAUAACGAAACCUGUUAUUUCCCAUUGAGGGGGAAAAAGGCGGGAGAA
GCCCCA
>hsa-mir-4485 MI0016846
AGAGGCACCGCCUGCCCAGUGACAUGCGUUUAACGGCCGCGGUACCCUAACUGUGCA
>hsa-mir-4486 MI0016847
GCAUGCUGGGCGAGGCUGGCAUCUAGCACAGGCGGUAGAUGCUUGCUCUUGCCAUUGCAAUGA
>hsa-mir-4487 MI0016848
ACUGUCCUUCAGCCAGAGCUGGCUGAAGGGCAGAAGGGAACUGUCCUUCAGCCAGAGCUGGCUGAAGGGCAGA
>hsa-mir-4488 MI0016849
GGUAGGGGGCGGGCUCCGGCGCUGGGACCCCACUAGGGUGGCGCCUUGGCCCCGCCCCGCCC
>hsa-mir-4489 MI0016850
[3280] GGGGGUGGGGCUAGUGAUGCAGGACGCUGGGGACUGGAGAAGUCCUGCCUGACCCUGUCCCA

>hsa-mir-4490 MI0016852
AUAGUUUCUGCAAUGCUCAAAUCUCUGGCCAAAGACCAGAACUUAAUGGUCUCUGGUAAGAGAUUUGGGCAUAUUAG
AAACUAA
>hsa-mir-4491 MI0016853
ACAUUUGGUCACACCAGUCCACAUUAACGUGGACCAGACAAUAUUAAUGUGGACUGGUGUGACCAAAA
>hsa-mir-4492 MI0016854
CUGCAGCGUGCUUCUCCAGGCCCCGCGCGCGGACAGACACACGGACAAGUCCCGCCAGGGGCUGGGCGCGCGCCAGC
CGG
>hsa-mir-4493 MI0016855
CCAGAGAUGGGAAGGCCUUCCGGUGAUUAUCACAGCCAUGCCUUUACCUCCAGAAGGCCUUUCCAUCUCUGUC
>hsa-mir-4494 MI0016856
AGUUUUAGUUACCCUGGUCAUCUGCAGUCUGAAAAUACAAAAUGGAAAAUUCCAGACUGUGGCUGACCAGAGGUAAC
UGAAACC
>hsa-mir-4495 MI0016857
AAGAAAUGUAAACAGGCUUUUUGCUCAGUGGAGUUAUUUUGAGCAAAAAGCUUAUUUACAUUUCUG
>hsa-mir-4496 MI0016858
ACAUCAGCUCAUAUAAUCCUCGAAGCUGCCUUUAGAAAUGAGGAAACUGAAGCUGAGAGGG
>hsa-mir-4497 MI0016859
ACCUCCGGGACGGCUGGGCGCCGGCGGCCGGGAGAUCCGCGCUUCCUGAAUCCCGGCCGGCCCGCCCGGCGCCCGUC
CGCCCGCGGGUC
>hsa-mir-4498 MI0016860
AGGGCUGGGCUGGCAGGGCAAGUGCUGCAGAUCUUUGUCUAAGCAGCCCCUGCCUUGGAUCUCCCA
>hsa-mir-4499 MI0016862
AAGACUGAGAGGAGGGAACUGGUGAGUUGUACAUAGAAAUGCUUUCUAACUCCUUGUCUCAGUCUGUUU
>hsa-mir-4500 MI0016863
CAGGAGAGAAAGUACUGCCCAGAAGCUAAAGUGUAGAUCAAACGCAUAAUGGCUGAGGUAGUAGUUUCUUGAACUU
>hsa-mir-4501 MI0016864
UAUGUGACCUCGGAUGAAUCACUGAAAUAUGUCUGAGCUUCUGUUUCAUCAGAUGUCACAUUUU
>hsa-mir-4502 MI0016865
AGCCUUUAGCAAGUUGUAAUCUUUUUGCUGAUGGAGGGUCUUGCCUCCAUGGGGAUGGCUGAUGAUGAUGGUGCUGA
AGGC
>hsa-mir-4503 MI0016866
ACAAUGUAGAUAUUUAAGCAGGAAAUAGAAUUUACAUAUAAAAUUUCUAUUUGUUUCUAUUUCCUGCUUAAAAUAUCUA
CAUUGC
>hsa-mir-4504 MI0016867
CUAAGAUAAUGUCCUCCAGGUUCAUCUCUGUUGUCAUUUGUGGCAUGGACCAUUUGUGACAAUAGAGAUGAACAUGG
AGGAUAUUAUCUUAA
>hsa-mir-4505 MI0016868
GGAGGCUGGGCUGGGACGGACACCCGGCCUCCACUUUCUGUGGCAGGUACCUCCUCCAUGUCGGCCCGCCUUG
>hsa-mir-4506 MI0016869
UGGCCUCUGCCAUCAGACCAUCUGGGUUCAAGUUUGGCUCCAUCUUUAUGAAAUGGGUGGUCUGAGGCAAGUGGUCU
>hsa-mir-4507 MI0016871
UCUGGGCUGAGCCGAGCUGGGUUAAGCCGAGCUGGGUUGGGCUGGGCUGGGU
>hsa-mir-4508 MI0016872
AGGACCCAGCGGGGCUGGGCGCGCGGAGCAGCGCUGGGUGCAGCGCCUGCGCCGGCAGCUGCAAGGGCCG
>hsa-mir-4509-1 MI0016873
CUUUAAUACUAUCUCAAACUAAAGGAUAUAGAAGGUUUUCCCUUUCUCUUGCCCUGAAACCUUCUGUAUCCUUUAUU
UUGAGAUAGUAUUAGAA
>hsa-mir-4509-2 MI0016874
CUUUAAUACUAUCUCAAACUAAAGGAUAUAGAAGGUUUUCCCUUUCUCUUGCCCUGAAACCUUCUGUAUCCUUUAUU
UUGAGAUAGUAUUAGAA
>hsa-mir-4509-3 MI0016875
CUUUAAUACUAUCUCAAACUAAAGGAUAUAGAAGGUUUUCCCUUUCUCUUGCCCUGAAACCUUCUGUAUCCUUUAUU
UUGAGAUAGUAUUAGAA
>hsa-mir-4510 MI0016876
GUGUAUGUGAGGGAGUAGGAUGUAUGGUUGUUAGAUAGACAACUACAAUCUUUUCUCACAACAGACAG
>hsa-mir-4511 MI0016877

[3281]

AAAAAAAAGGGAAAGAAGAACUGUUGCAUUUGCCCUGCACUCAGUUUGCACAGGGUAAAUGCAAUAGUUCUUCUUUC
CCUUUUUUUA
>hsa-mir-4512 MI0016878
CUCAGCCCGGGCAAUAUAGUGAGACCUCGUCUCUACAAAAAAUUGAGACAGGGCCUCACUGUAUCGCCCAGGCUGGA
>hsa-mir-4513 MI0016879
AUUCUAGGUGGGGAGACUGACGGCUGGAGGCCCAUAAGCUGUCUAAAACUUCGGCCCCCAGAUUUCUGGUCUCCCCA
CUUCAGAAC
>hsa-mir-4514 MI0016880
GUUGAGACAGGCAGGAUUGGGGAAACAUCUUUUACCUCGUCUCUUGCCUGUUUUAGA
>hsa-mir-4515 MI0016881
GCGGGAGGUGUAACAGGACUGGACUCCCGGCAGCCCCAGGGCAGGGGCGUGGGGAGCUGGUCCUAGCUCAGCGCUCC
CGGA
>hsa-mir-4516 MI0016882
AGGGAGAAGGGUCGGGGCAGGGAGGGCAGGGCAGGCUCUGGGGUGGGGGGUCUGUGAGUCAGCCACGGCUCUGCCCA
CGUCUCCCC
>hsa-mir-4517 MI0016883
AGGUAAAUAUGAUGAAACUCACAGCUGAGGAGCUUAGCAAGUAGCUAAGGCCAGAGCUUGUGUUUGGGUGGUGUGGC
UG
>hsa-mir-4518 MI0016884
UGGGGGAAAAGUGCUGGGAUUGAUUAGUGAUGUCUGCUGGGGAACCGGGGCUCAGGGAUGAUAACUGUGCUGAGAAG
CCCCCU
>hsa-mir-4519 MI0016885
AACCUCAGCAGUGCGCAGGGCUGCACUGUCUCCGUCUGCGGCCUGCAGUAAGCGGGUA
>hsa-mir-4520a MI0016886
GUGUGCCACCUGCGUGUUUUCUGUCCAAAUCAGAAAAGGAUUUGGACAGAAAACACGCAGGAAGAAGGAA
>hsa-mir-4520b MI0017358
CCUGCGUGUUUUCUGUCCAAAUCCUUUUCUGAUUUGGACAGAAAACACGCAGGU
>hsa-mir-4521 MI0016887
UCGGCUAAGGAAGUCCUGUGCUCAGUUUUGUAGCAUCAAAACUAGGAUUUCUCUUGUUAC
>hsa-mir-4522 MI0016889
GCGGGCGUUGCCUGGGGGCCUCGCAGGGGGAGAUCCAGCCCAGGCUGGUUCCGCUGACUCUGCCUGUAGGCCGGUGG
CGUCUUCUGG
>hsa-mir-4523 MI0016890
GCGGGGGACCGAGAGGGCCUCGGCUGUGUGAGGACUAGAGGCGGCCGAGGCCCGGGCCGGUUCCCCCGA
>hsa-mir-4524a MI0016891
GAACGAUAGCAGCAUGAACCUGUCUCACUGCAGAAUUAUUUUGAGACAGGCUUAUGCUGCUAUCCUUCA
>hsa-mir-4524b MI0019114
UAGCUGGGUGGAUGUGUUCUUUUGAAGGAUAGCAGCAUAAGCCUGUCUCAAAAUAAUUCUGCAGUGAGACAGGUUCA
UGCUGCUAUCGUUCCAAAGAGGAAGGGUAAUCACUGUC
>hsa-mir-4525 MI0016892
GUCAGAGGGGGGAUGUGCAUGCUGGUUGGGGUGGGCUGCCUGUGGACCAAUCAGCGUGCACUUCCCCACCCUGAA
>hsa-mir-4526 MI0016893
UGCGGUGACAUCAGGGCCCAGUCCCUGCUGUCAUGCCCCAGGUGACGUGCUGGGCUGACAGCAGGGCUGGCCGCUAA
CGUCACUGUC
>hsa-mir-4527 MI0016894
CCAGAAGUGGUCUGCAAAGAGAUGACUGUGAAUCCAAGAUCCACAUCAGCUCUGUGCUGCCUACAUCUGA
>hsa-mir-4528 MI0016895
UAUUCUACUGAGAGUACAGAUCUUUAUAUAUAUGAUCAUUAUAUGUAUGAUGAGAUCAUUAUAUGUAUGAUCUGGAC
ACCCAGUAGAAUC
>hsa-mir-4529 MI0016896
AUGACAGGCCAUCAGCAGUCCAAUGAAGACAUGAAGACCCAAUGUCUUCAUUGGACUGCUGAUGGCCCGUCACUGGG
A
>hsa-mir-4530 MI0016897
CGACCGCACCCGCCCGAAGCUGGGUCAAGGAGCCCAGCAGGACGGGAGCGCGGCGC
>hsa-mir-4531 MI0016898
GCCUAGGAGUCCUUGGUCAGUGGGGACAUGGAGAAGGCUUCUGAGGA
[3282] >hsa-mir-4532 MI0016899

ACAGACCCCGGGGAGCCCGGCGGUGAAGCUCCUGGUAUCCUGGGUGUCUGA
>hsa-mir-4533 MI0016900
UGAGAAUGUGGAAGGAGGUUGCCGGACGCUGCUGGCUGCCUUCCAGCGUCCACUUCCCUUUCUCUCUCUCC
>hsa-mir-4534 MI0016901
UGUGAAUGACCCCCUUCCAGAGCCAAAAUCACCAGGGAUGGAGGAGGGGUCUUGGGUACU
>hsa-mir-4535 MI0016903
AACUGGGUCCCAGUCUUCACAGUUGGUUUCUGACACGUGGACCUGGCUGGGACGAUGUG
>hsa-mir-4536-1 MI0016906
AUGUGGUAGAUAUAUGCACGAUAUAUAUACUGCCCUGCUUUUAUACAUACAUACAUACAUACCUAUAUCGUGCAUAU
AUCUACCACAU
>hsa-mir-4536-2 MI0019149
AUGUGGUAGAUAUAUGCACGAUAUAGGUAUGUAUGUAUGUAUGUAUAAAAGCAGGGCAGUAUAUAUAUCGUGCAUAU
AUCUACCACAU
>hsa-mir-4537 MI0016908
UGAGCCGAGCUGAGCUUAGCUGGGCUGAGCUAACCAGGGCUGGGCUGAGCUGGGCUGAGCUGAGCUGAGC
>hsa-mir-4538 MI0016909
GAGCUUGGAUGAGCUGGGCUGAACUGGGCUGGGUUGAGCUGGGCUGGGCUGAGUUGAGCCAGGCUGAUCUGGGCUGA
G
>hsa-mir-4539 MI0016910
UGAGCUGGGCUCUGCUGUGCUGUGCUGAGCAGGGCUGAGCUGAACUGGGCUGAGCUGGGC
>hsa-mir-4540 MI0016911
AAGCUGCAUGGACCAGGACUUGGCACCUUUGGCCUUAGUCCUGCCUGUAGGUUUA
>hsa-mir-4632 MI0017259
GAGGGCAGCGUGGGUGUGGCGGAGGCAGGCGUGACCGUUUGCCGCCCUCUCGCUGCUCUAG
>hsa-mir-4633 MI0017260
UGGCAAGUCUCCGCAUAUGCCUGGCUAGCUCCUCCACAAAUGCGUGUGGAGGAGCUAGCCAGGCAUAUGCAGAGCGU
CA
>hsa-mir-4634 MI0017261
GGACAAGGGCGGCGCGACCGGCCCGGGGCUCUUGGGCGGCCGCGUUUCCCCUCC
>hsa-mir-4635 MI0017262
CCGGGACUUUGUGGGUUCUGACCCCACUUGGAUCACGCCGACAACACUGGUCUUGAAGUCAGAACCCGCAAAGUCCU
GG
>hsa-mir-4636 MI0017263
UAGAUUCAGAACUCGUGUUCAAAGCCUUUAGCCCAGCAAUGGGAGAGUGCUAAAGGCUUCAAGCACGAGUUCUGAAU
CUA
>hsa-mir-4637 MI0017264
CCCUUACUUGGAUCUGCAAUUAGUAUUUUAAUCAUAGAUUGUAUUUAGUUAGUUUUUAAUACUAACUGCAGAUUCAA
GUGAGGG
>hsa-mir-4638 MI0017265
GACUCGGCUGCGGUGGACAAGUCCGGCUCCAGAACCUGGACACCGCUCAGCCGGCCGCGGCAGGGGUC
>hsa-mir-4639 MI0017266
UUGCUAAGUAGGCUGAGAUUGAUGUCAGGUUAUCCCCAAGCAUAACCUCACUCUCACCUUGCUUUGCAG
>hsa-mir-4640 MI0017267
CUGUGGGCUGGGCCAGGGAGCAGCUGGUGGGUGGGAAGUAAGAUCUGACCUGGACUCCAUCCCACCCACCCCCUGUU
UCCUGGCCCACAG
>hsa-mir-4641 MI0017268
GGGGGGCAGGGGGCAGAGGGCAUCAGAGGACAGCCGCCUGGUGCCCAUGCCAUACUUUUGCCUCAG
>hsa-mir-4642 MI0017269
CACAACUGCAUGGCAUCGUCCCCUGGUGGCUGUGGCCUAGGGCAAGCCACAAAGCCACUCAGUGAUGAUGCCAGCAG
UUGUG
>hsa-mir-4643 MI0017270
GUGUGCCCUAGCAUUUAUAAUCAUGUGUUCAUUCACAUGAUCAUAAGUGGACACAUGACCAUAAAUGCUAAAGCACA
C
>hsa-mir-4644 MI0017271
GCGGCGGUGCUCUGCCUCUUUCUCCAUCCACCCUGGUCCAGGUCCACAGCAGUGGAGAGAGAAAAGAGACAGAAGGA
UGGCCGU
>hsa-mir-4645 MI0017272

[3283]

UGAUAGGGAAACCAGGCAAGAAAUAUUGUCUCCUCAAGUUGCGACGAGACAGUAGUUCUUGCCUGGUUUCUCUAUCA
>hsa-mir-4646 MI0017273
ACUGGGAAGAGGAGCUGAGGGACAUUGCGGAGAGGGUCUCACAUUGUCCCUCUCCCUUCCCAG
>hsa-mir-4647 MI0017274
CCAGGAGGGUGAAGAUGGUGCUGUGCUGAGGAAAGGGGAUGCAGAGCCCUGCCCAGCACCACCACCUCCUAUGCUCC
UGG
>hsa-mir-4648 MI0017275
UGUGGGACUGCAAAUGGGAGCUCAGCACCUGCCUGCCACCCACGCAGACCAGCCCCUGCUCUGUUCCCACAG
>hsa-mir-4649 MI0017276
UCUGGGCGAGGGGUGGGCUCUCAGAGGGGCUGGCAGUACUGCUCUGAGGCCUGCCUCUCCCCAG
>hsa-mir-4650-1 MI0017277
UUCUGUAGAGAUUAUCAGGCCUCUUUCUACCUUCCAAGGCUCAGAAGGUAGAAUGAGGCCUGACAUAUCUGCAGGA
>hsa-mir-4650-2 MI0017278
UUCUGUAGAGAUUAUCAGGCCUCUUUCUACCUUCCAAGGCUCAGAAGGUAGAAUGAGGCCUGACAUAUCUGCAGGA
>hsa-mir-4651 MI0017279
CGGCGACGGCGGGGUGGGUGAGGUCGGGCCCCAAGACUCGGGGUUUGCCGGGCGCCUCAGUUCACCGCGGCCG
>hsa-mir-4652 MI0017280
UAUUGGACGAGGGGACUGGUUAAUAGAACUAACUAACCAGAACUAUUUUGUUCUGUUAACCCAUCCCCUCAUCUAAU
A
>hsa-mir-4653 MI0017281
UUGUCCAAUUCUCUGAGCAAGGCUUAACACCAAAGGGUUAAGGGUUUGCUCUGGAGUUAAGGGUUGCUUGGAGAAUU
GGAGAA
>hsa-mir-4654 MI0017282
CUGGCUGGUUGUGGGAUCUGGAGGCAUCUGGGGUUGGAAUGUGACCCCAGUCUCCUUUUCCCUCAUCAUCUGCCAG
>hsa-mir-4655 MI0017283
CCAAGGGCACACCGGGGAUGGCAGAGGGUCGUGGGAAAGUGUUGACCCUCGUCAGGUCCCCGGGGAGCCCCUGG
>hsa-mir-4656 MI0017284
AGGCUGGCGUGGGCUGAGGGCAGGAGGCCUGUGGCCGGUCCCAGGCCUCCUGCUUCCUGGGCUCAGGCUCGGUUU
>hsa-mir-4657 MI0017285
AAUGUGGAAGUGGUCUGAGGCAUAUAGAGUAUAUGCCAAGAACACUACCAUAU
>hsa-mir-4658 MI0017286
GCUGCCCUUCACUCAGAGCAUCUACACCCACUACCGGUGAGUGUGGAUCCUGGAGGAAUCGUGGC
>hsa-mir-4659a MI0017287
GAAACUGCUGAAGCUGCCAUGUCUAAGAAGAAAACUUUGGAGAAAAAUUUUCUUCUUAGACAUGGCAACGUCAACAG
UUUC
>hsa-mir-4659b MI0017291
CUGUUGACGUUGCCAUGUCUAAGAAGAAAAUUUUUCUCCAAAGUUUUCUUCUUAGACAUGGCAGCUUCAGCAG
>hsa-mir-4660 MI0017288
ACUCCUUCUGCAGCUCUGGUGGAAAAUGGAGAAGACUUUUCCUUUCCUCCAUCUCCCCCAGGGCCUGGUGGAGU
>hsa-mir-4661 MI0017289
UUUACUCUGAACUAGCUCUGUGGAUCCUGACAGACAGCCUGAUAGACAGGAUCCACAGAGCUAGUCCAGAGUAAA
>hsa-mir-4662a MI0017290
UCUAUUUAGCCAAUUGUCCAUCUUUAGCUAUUCUGAAUGCCUAAAGAUAGACAAUUGGCUAAAUAGA
>hsa-mir-4662b MI0017293
CACAAUUUCUAUUUAGCCAAUUGUCUAUCUUUAGGCAUUCAGAAUAGCUAAAGAUGGACAAUUGGCUAAAUAGACAC
UGUG
>hsa-mir-4663 MI0017292
CUGUGGUGGAGCUGAGCUCCAUGGACGUGCAGUGGCAUCUGUCAUUGCUGCCUUCCUGGAGCUCAGGCCCUUGCAG
>hsa-mir-4664 MI0017294
GUUGGGGGCUGGGGUGCCCACUCCGCAAGUUAUCACUGAGCGACUUCCGGUCUGUGAGCCCCGUCCUCCGC
>hsa-mir-4665 MI0017295
CUCGAGGUGCUGGGGGACGCGUGAGCGCGAGCCGCUUCCUCACGGCUCGGCCGCGGCGCGUAGCCCCCGCCACAUCG
GG
>hsa-mir-4666a MI0017296
AUCACUUAAAUACAUGUCAGAUUGUAUGCCUACAAAAUCCCUCCAGACUGGCAUACAAUCUGACAUGUAUUUAAGAG
AU
>hsa-mir-4666b MI0019299

[3284]

UGUCUAAAUUGCAUGUCAGAUUGUAAUUCCCAGGCCCUUCCUCCAAUACUGGGAAUUACAAUUUGACAUGCAAUUUA
GACA
>hsa-mir-4667 MI0017297
UGACUGGGGAGCAGAAGGAGAACCCAAGAAAAGCUGACUUGGAGGUCCCUCCUUCUGUCCCCACAG
>hsa-mir-4668 MI0017298
AGGGAAAAAAAAAAGGAUUUGUCUUGUAGCCAGGAUAUUGUUUUAAAGAAAAUCCUUUUUGUUUUUCCAG
>hsa-mir-4669 MI0017300
GCCUCCCUUCACUUCCUGGCCAUCCAGGCAUCUGUGUCUGUGUCCGGGAAGUGGAGGAGGGC
>hsa-mir-4670 MI0017301
CUCUAGGAAGCGACCAUGAUGUAACUUCACAGACUCUCCAAAAGUCUGAAGUUACAUCAUGGUCGCUUCCUAGAG
>hsa-mir-4671 MI0017302
UAUUUUAAGACCGAAGACUGUGCGCUAAUCUCUUAGCACUGAAGAUUAGUGCAUAGUCUUUGGUCUCAAAAUA
>hsa-mir-4672 MI0017303
GGCUGCUUCUCGCCUCUGUCCAGCUGUGUGGCCUUGGACAAGCCUCUUGGUUACACAGCUGGACAGAGGCACGAAAC
AGCC
>hsa-mir-4673 MI0017304
GUCCAGGCAGGAGCCGGACUGGACCUCAGGGAAGAGGCUGACCCGGCCCCUCUUGCGGC
>hsa-mir-4674 MI0017305
CCCAGGCGCCCGCUCCCGACCCACGCCGCGCCGCCGGGUCCCUCCUCCCCGGAGAGGCUGGGCUCGGGACGCGCGGC
UCAGCUCGGG
>hsa-mir-4675 MI0017306
CAUGAGAAAUCCUGCUGGUCAACCAUAGCCCUGGUCAGACUCUCCGGGGCUGUGAUUGACCAGCAGGACUUCUCAUG
>hsa-mir-4676 MI0017307
UGAAUGAAAGAGCCAGUGGUGAGACAGUGAGUUGAUUACUUCUCACUGUUUCACCACUGGCUCUUUGGUUCA
>hsa-mir-4677 MI0017308
GCAAAGCAGCAAUUGUUCUUUGGUCUUUCAGCCAUGACCUGACCUUCUGUCUGUGAGACCAAAGAACUACUUUGCUU
GGC
>hsa-mir-4678 MI0017309
GGAAAAAACAAGGUAUUGUUCAGACUUAUGAUUUUUGGGGUCAAAGAUUCUGAGCAAUAACCUAUUAAAAAACC
>hsa-mir-4679-1 MI0017310
GUCUUUUUUCUGUGAUAGAGAUUCUUUGCUUUGUUAGAAACAAAAAGCAAAGAAUCUCUAUCACAGAAAAAAGAU
>hsa-mir-4679-2 MI0017311
UAUCUUUUUUCUGUGAUAGAGAUUCUUUGCUUUUUGUUUCUAACAAAGCAAAGAAUCUCUAUCACAGAAAAAAGACG
>hsa-mir-4680 MI0017312
UAUAAGAACUCUUGCAGUCUUAGAUGUUAUAAAAAUAUAUAUCUGAAUUGUAAGAGUUGUUAGCAC
>hsa-mir-4681 MI0017313
GGCAACGGGAAUGCAGGCUGUAUCUGCAGGGCAUUGUGCUAACAGGUGCAGGCUGCAGACCUGUCACAGGCC
>hsa-mir-4682 MI0017314
UGCCCCUGGUCUGAGUUCCUGGAGCCUGGUCUGUCACUGGGGAAGUCCAGAGCUCCAAGGCUCAGUGCCCAGGGGAC
GCA
>hsa-mir-4683 MI0017315
GACACGCAAGACGAGGCGGGCCUGGAGGUGCACCAGUUCUGGCCGCUGGUGGAGAUCCAGUGCUCGCCCGAUCUCAA
GUUC
>hsa-mir-4684 MI0017316
GCACCAGGGGUACCUCUCUACUGACUUGCAACAUACAUUUGUCUUGGUGUGUUGCAAGUCGGUGGAGACGUACCCUU
GGUGC
>hsa-mir-4685 MI0017317
UAGCCCAGGGCUUGGAGUGGGGCAAGGUUGUUGGUGAUAUGGCUUCCUCUCCCUUCCUGCCCUGGCUAG
>hsa-mir-4686 MI0017318
GGCUUCCUGUAUCUGCUGGGCUUUCUGGUGUUGGCAGCCCAAGAUGACACCCUGGGCCCAGCAGGAGCCAGAAGCC
>hsa-mir-4687 MI0017319
ACCUGAGGAGCCAGCCCUCCUCCCGCACCCAAACUUGGAGCACUUGACCUUUGGCUGUUGGAGGGGGCAGGCUCGCG
GGU
>hsa-mir-4688 MI0017321
GUCUACUCCCAGGGUGCCAAGCUGUUUCGUGUUCCCUCCCUAGGGGAUCCCAGGUAGGGGCAGCAGAGGACCUGGGC
CUGGAC
[3285] >hsa-mir-4689 MI0017322

GGUUUCUCCUUGAGGAGACAUGGUGGGGGCCGGUCAGGCAGCCCAUGCCAUGUGUCCUCAUGGAGAGGCC
>hsa-mir-4690 MI0017323
GAGCAGGCGAGGCUGGGCUGAACCCGUGGGUGAGGAGUGCAGCCCAGCUGAGGCCUCUGC
>hsa-mir-4691 MI0017324
GGAGCACUCCCAGGUCCUCCAGGCCAUGAGCUGCGGCCCUGAUGUCUCUACUCCAGCCACGGACUGAGAGUGCAUAG
GAGUGUCC
>hsa-mir-4692 MI0017325
GUUUUACUUGAUACCCACACUGCCUGGGUGGGACACUCAGGCAGUGUGGGUAUCAGAUAAAAC
>hsa-mir-4693 MI0017326
GUUUAAAGAAUACUGUGAAUUUCACUGUCACAAAUUCAAAUAAAGUGAGAGUGGAAUUCACAGUAUUUAAGGAAU
>hsa-mir-4694 MI0017327
CAAAUACAUAGGUGUUAUCCUAUCCAUUUGCCUCUCUCAGAAAAUAGAGUCAAAUGGACAGGAUAACACCUAUGUAU
UUG
>hsa-mir-4695 MI0017328
CCUGCAGGAGGCAGUGGGCGAGCAGGCGGGGCAGCCCAAUGCCAUGGGCCUGAUCUCACCGCUGCCUCCUUCCC
>hsa-mir-4696 MI0017329
CAAAGCCACUGCAAGACGGAUACUGUCAUCUAUUCCAGAAGAUGACAAUGUCCAUUUUGCAGUGGCUUUG
>hsa-mir-4697 MI0017330
GGGCCCAGAAGGGGGCGCAGUCACUGACGUGAAGGGACCACAUCCCGCUUCAUGUCAGUGACUCCUGCCCCUUGGUC
U
>hsa-mir-4698 MI0017331
UGCUUCUCCUGGGGUCUUCCUCUACAUUUCCACCUAGACGGGCCUGGGUCAAAAUGUAGAGGAAGACCCCAGAAGGA
GCA
>hsa-mir-4699 MI0017332
AGCAAUUGGAGAAGAUUGCAGAGUAAGUUCCUGAUUAAGAAAUGGAAUUUACUCUGCAAUCUUCUCCAAUUGCU
>hsa-mir-4700 MI0017333
UCAGUGAGGUCUGGGGAUGAGGACAGUGUGUCCUGAAAUUCACAGGACUGACUCCUCACCCCAGUGCACGAGGA
>hsa-mir-4701 MI0017334
CCUUGGCCACCACACCUACCCCUUGUGAAUGUCGGGCAAUGGGUGAUGGGUGUGGUGUCCACA
>hsa-mir-4703 MI0017336
UUAUGCAUAUUAGCAAUACAGUACAAAUAUAGUGUGUUUGAUUUGCACUGUAGUUGUAUUGUAUUGCCACUCUGUAU
AA
>hsa-mir-4704 MI0017337
CUUAUCCUAGACACUAGGCAUGUGAGUGAUUGUCUUCCUCACUCAAUCAGUCACAUAUCUAGUGUCUAGAAUGAG
>hsa-mir-4705 MI0017338
CUCACAAGAUCAAUCACUUGGUAAUUGCUGUGAUAACAACUCAGCAAUUACCAAGUGAUUGGUUUUGUGAG
>hsa-mir-4706 MI0017339
GCUACGGGGAGCGGGGAGGAAGUGGGCGCUGCUUCUGCGUUAUCUGGAAGGAGCAGCCCACUCCUGUCCUGGGCUCU
GUGGU
>hsa-mir-4707 MI0017340
GGUUCCGGAGCCCCGGCGCGGGCGGGUUCUGGGGUGUAGACGCUGCUGGCCAGCCCGCCCCAGCCGAGGUUCUCGGC
ACC
>hsa-mir-4708 MI0017341
UUUAGGAGAGAGAUGCCGCCUUGCUCCUUGAACAGGAGGAGCAAGGCGGCAUCUCUCUGAUACUAAA
>hsa-mir-4709 MI0017342
CUGCUUCAACAACAGUGACUUGCUCUCCAAUGGUAUCCAGUGAUUCGUUGAAGAGGAGGUGCUCUGUAGCAG
>hsa-mir-4710 MI0017344
GACCGAGUGGGGUGAGGGCAGGUGGUUCUUCCCGAAGCAGCUCUCGCCUCUUCGUC
>hsa-mir-4711 MI0017345
AAAUGUGCAUCAGGCCAGAAGACAUGAGCCCUUUGGAAAGGUCUCGUGUCUUCUGGCUUGAUGCACAUUU
>hsa-mir-4712 MI0017346
GACAGGAUUCCAGUACAGGUCUCUCAUUUCCUUCAUGAUUAGGAAUACUACUUUGAAAUGAGAGACCUGUACUGUAU
CUGUU
>hsa-mir-4713 MI0017347
GUCCCCAUUUUUCUCCCACUACCAGGCUCCCAUAAGGGUCGAAUGGGAUCCAGACAGUGGGAGAAAAAUGGGGAC
>hsa-mir-4714 MI0017348
AUUUUGGCCAACUCUGACCCCUUAGGUUGAUGUCAGAAUGAGGUGUACCAACCUAGGUGGUCAGAGUUGGCCAAAAU

[3286]

>hsa-mir-4715 MI0017349
GGGGAAUGAAAGUUGGCUGCAGUUAAGGUGGCUAAUCAGCUGAUGGUGCCACCUUAACUGCAGCCAAUUCUAAUUCC
CC
>hsa-mir-4716 MI0017350
CAUACUUUGUCUCCAUGUUUCCUUCCCCCUUCUGUAUACAUGUAUACAGGAGGAAGGGGGAAGGAAACAUGGAGACA
AAGUGUG
>hsa-mir-4717 MI0017352
GGCAGUGUUUAGGCCACAGCCACCCAUGUGUAGGGGUGGCUACACAUGGGUGGCUGUGGCCUAAACACUGCC
>hsa-mir-4718 MI0017353
AGCUGUACCUGAAACCAAGCACCUGUUUGUGACUUGGCUUCAGUUACUAGC
>hsa-mir-4719 MI0017354
ACAAUGAUGACUUGUAUGUUAUAGAUUUGUGAUUACAUUAAAACUUAAAAUUUCACAAAUCUAUAAUAUGCAGGUCA
UCACUGU
>hsa-mir-4720 MI0017355
AAGCCUGGCAUAUUUGGUAUAACUUAAGCACCAGGUAAAAUCUGGUGCUUAAGUUGUACCAAGUAUAGCCAAGUUU
>hsa-mir-4721 MI0017356
GGGCCUGGUCAUGGUCAAGCCAGGUUCCAUCAAGCCCCACCAGAAGGUGGAGGCCCAGGUGAGGGCUCCAGGUGACG
GUGGGCAGGGUU
>hsa-mir-4722 MI0017357
GGCAGGAGGGCUGUGCCAGGUUGGCUGGGCCAGGCCUGACCUGCCAGCACCUCCCUGCAG
>hsa-mir-4723 MI0017359
AGUUGGUGGGGGAGCCAUGAGAUAAGAGCACCUCCUAGAGAAUGUUGAACUAAAGGUGCCCUCUCUGGCUCCUCCCC
AAAG
>hsa-mir-4724 MI0017361
ACGCAAAAUGAACUGAACCAGGAGUGAGCUUCGUGUACAUUAUCUAUUAGAAAAUGAAGUACCUUCUGGUUCAGCUA
GUCCCUGUGCGU
>hsa-mir-4725 MI0017362
GUGUCUCUCUGGAGACCCUGCAGCCUUCCCACCCACCAGGGAGCUUUCCAUGGGCUGUGGGGAAGGCGUCAGUGUCG
GGUGAGGGAACAC
>hsa-mir-4726 MI0017363
AGGGCCAGAGGAGCCUGGAGUGGUCGGGUCGACUGAACCCAGGUUCCCUCUGGCCGCA
>hsa-mir-4727 MI0017364
AAUCUGCCAGCUUCCACAGUGGCAGAUUUUCCCAUAGUGGGAAGCUGGCAGAUUC
>hsa-mir-4728 MI0017365
GUGGGAGGGGAGAGGCAGCAAGCACACAGGGCCUGGGACUAGCAUGCUGACCUCCCUCCUGCCCCAG
>hsa-mir-4729 MI0017366
UCUGUUUCCUCAUUUAUCUGUUGGGAAGCUAACUGUGACCUUAGCGUCCCAGCAGAUAAAUGAGGAAACAGA
>hsa-mir-4730 MI0017367
CGCAGGCCUCUGGCGGAGCCCAUUCCAUGCCAGAUGCUGAGCGAUGGCUGGUGUGUGCUGCUCCACAGGCCUGGUG
>hsa-mir-4731 MI0017368
CCCUGCCAGUGCUGGGGGCCACAUGAGUGUGCAGUCAUCCACACACAAGUGGCCCCCAACACUGGCAGGG
>hsa-mir-4732 MI0017369
GAGGGAGCUGUAGAGCAGGGAGCAGGAAGCUGUGUGUGUCCAGCCCUGACCUGUCCUGUUCUGCCCCCAGCCCCUC
>hsa-mir-4733 MI0017370
GGUCGCUUAAAUCCCAAUGCUAGACCCGGUGGCAAUCAAGGUCUAGCCACCAGGUCUAGCAUUGGGAUUUAAGCCC
>hsa-mir-4734 MI0017371
CUCGGGCCCGACCGCGCCGGCCCGCACCUCCCGGCCCGGAGCUGCGGGCUGCGGUCAGGGCGAUCCCGGG
>hsa-mir-4735 MI0017372
UGCAGUGCCUAAUUUGAACACCUUCGGUAUUCAUCAAAAAUACCAAAGGUGCUCAAAUUAGACAUUGCA
>hsa-mir-4736 MI0017373
AGGCAGGUUAUCUGGGCUGCCAUCUCCCACUGGCUGCUUGCCUGCCU
>hsa-mir-4737 MI0017374
CUGCACAGGAUGCGAGGAUGCUGACAGUGCCUCACAGCCGCACAGGACCGAGGAUGCUGACGGUGCCUCACAGCCAC
ACAG
>hsa-mir-4738 MI0017376
GGUCGCAUUUCUCCUUCUUACCAGCGCGUUUUCAGUUUCAUAGGGAAGCCUUUCCAUGAAACUGGAGCGCCUGGAGG
AGAAGGGGCC

[3287]

>hsa-mir-4739 MI0017377
GGGAGGAAGAAGGGAGGAGGAGCGGAGGGGCCCUUGUCUUCCCAGAGCCUCUCCCUUCCUCCCCUCCCCCUCCC
>hsa-mir-4740 MI0017378
GCCAAGGACUGAUCCUCUCGGGCAGGGAGUCAGAGGGGACCGCCCGAGAGGAUCCGUCCCUGC
>hsa-mir-4741 MI0017379
CGGGCGGGGCGGGUCCGGCCGCCUCCGAGCCCGGCCGGCAGCCCCCGGCCUUAAAGCGCGGGCUGUCCGGAGGGGUC
GGCUUUCCCACCG
>hsa-mir-4742 MI0017380
UCAGGCAAAGGGAUAUUUACAGAUACUUUUUAAAAUUUGUUUGAGUUGAGGCAGAUUAAAUAUCUGUAUUCUCCUUU
GCCUGCAG
>hsa-mir-4743 MI0017381
GCUGGCCGGAUGGGACAGGAGGCAUGAAUGAGCCAUCUUUCCAAUGCCUUUCUGUCUUUUCUGGUCCAG
>hsa-mir-4744 MI0017382
GUAAUCACAUCUAAAGACUAGACUUCGCUAUGACCAGGCCAUAGUAAACAUCAUAGUAUGUCUAGUCUUUAGGUUUG
AUUAC
>hsa-mir-4745 MI0017384
GUGAGUGGGGCUCCCGGGACGGCGCCCGCCCUGGCCCUGGCCCGGCGACGUCUCACGGUCCC
>hsa-mir-4746 MI0017385
GUGUCUGUGCCGGUCCCAGGAGAACCUGCAGAGGCAUCGGGUCAGCGGUGCUCCUGCGGGCCGACACUCAC
>hsa-mir-4747 MI0017386
AGGGAAGGAGGCUUGGUCUUAGCACGGGGUCUAAGGCCCGGGCUUUCCUCCCAG
>hsa-mir-4748 MI0017387
UGGCUGGCUGAGGUUUGGGGAGGAUUUGCUGGUGCUAGAGAGGAAAGCAGACCCUACCCAACCCCACGCCCUACUAC
AGCCA
>hsa-mir-4749 MI0017388
CCUGCGGGGACAGGCCAGGGCAUCUAGGCUGUGCACAGUGACGCCCCUCCUGCCCCCACAG
>hsa-mir-4750 MI0017389
CGCUCGGGCGGAGGUGGUUGAGUGCCGACUGGCGCCUGACCCACCCCCUCCCGCAG
>hsa-mir-4751 MI0017390
CCCGGAGCCAGAGGACCCGUAGCUGCUAGAAGGGCAGGGGUGUGGCUUCUGGGGGCUGGUCUUCAGCUCUGGCG
>hsa-mir-4752 MI0017391
AGUGUCUCCUUGUGGAUCUCAAGGAUGUGCUUCCACAUAGCAGCAUGUUCUUCAGAUGGACAAGGAGACACU
>hsa-mir-4753 MI0017392
AUAUCUACACAAGGCCAAAGGAAGAGAACAGAUAUAUCCACAGUACACUUGGCUGUUCUCUUUCUUUAGCCUUGUGU
AGAUAU
>hsa-mir-4754 MI0017394
ACGCGCCUGAUGCGGACCUGGGUUAGCGGAGUGAGGCCCAGUGGUCACCGCCGCCCUCCGCAGGUCCAGGUUGCCGU
GCGCAUGUGCCU
>hsa-mir-4755 MI0017395
AGAUUCAGCUUUCCCUUCAGAGCCUGGCUUUGGCAUCUAUGAAAGCCAGGCUCUGAAGGGAAAGUUGAAUCU
>hsa-mir-4756 MI0017397
GGGAUAAAAUGCAGGGAGGCGCUCACUCUCUGCUGCCGAUUCUGCACCAGAGAUGGUUGCCUUCCUAUAUUUUGUGU
C
>hsa-mir-4757 MI0017398
UUCCAGCCCGAGGCCUCUGUGACGUCACGGUGUCUGCGGGAGGAGACCAUGACGUCACAGAGGCUUCGCGCUCUGAG
>hsa-mir-4758 MI0017399
GGUGAGUGGGAGCCGGUGGGGCUGGAGUAAGGGCACGCCCGGGGCUGCCCCACCUGCUGACCACCCUCCCC
>hsa-mir-4759 MI0017400
CAUUUAGGACUAGAUGUUGGAAUUAGACAGAAAAAAGUUAGACACAAAAAAUUGUGUCUAAUUCCAACAUCUAGUCC
UAAAUG
>hsa-mir-4760 MI0017401
GCCAUGGUGUUUAGAUUGAACAUGAAGUUAGAAUUCUUAAGUAUCAAAACUAAAUUCAUGUUCAAUCUAAACCCCAU
GGC
>hsa-mir-4761 MI0017402
GGACAAGGUGUGCAUGCCUGACCCGUUGUCAGACCUGGAAAAAGGGCCGGCUGUGGGCAGGGAGGGCAUGCGCACUU
UGUCC
>hsa-mir-4762 MI0017403

[3288]

CUGAUACCCCAAAUCUUGAUCAGAAGCCUUGAUCAGAAGCUAGGAAGGCUUCUGAUCAAGAUUUGUGGUGUCAAG
>hsa-mir-4763 MI0017404
CCUGUCCCUCCUGCCCUGCGCCUGCCCAGCCCUCCUGCUCUGGUGACUGAGGACCGCCAGGCAGGGGCUGGUGCUGG
GCGGGGGGCGGCGGG
>hsa-mir-4764 MI0017405
UCUUCCCCAUGGAUGUGGAAGGAGUUAUCUGUCACCAGUCAGAUAACUGUCACCAGUCAGUUAACUCCUUUCACACC
CAUGGGGAAGA
>hsa-mir-4765 MI0017406
UGGUGAUUUUGAACGUAGCUAUCCACCACUCAGCCUGGAAAAAGCUGAGUGAUUGAUAGCUAUGUUCAAAAUCACCA
>hsa-mir-4766 MI0017407
CUGAAGCUCCUUCUGAAAGAGCAGUUGGUGUUUAUUUUUUACUAAAUAGCAAUUGCUCUUUUGGAAGGAACUUGAG
>hsa-mir-4767 MI0017408
ACAUGGGCCCGCGGGCGCUCCUGGCCGCCGCCCGACUUCGGGGCCAGCCGGGGGCAGAGCGCGCGGGAGCCCGAGCG
U
>hsa-mir-4768 MI0017409
AAACUUUGAUUCUCUCUGGAUCCCAUGGAUAUGGGAACUGUGAUGUCCAGGAGAUCCAGAGAGAAUCAGAGUUU
>hsa-mir-4769 MI0017410
GAGGAGAGGUGGGAUGGAGAGAAGGUAUGAGCUAAAAAUCCCCAAGCUCUGCCAUCCUCCCUCCCCUACUUCUCCCC
>hsa-mir-4770 MI0017411
GAGUUAUGGGGUCAUCUAUCCUUCCCUUGGAAAAUGAUCUGAGAUGACACUGUAGCUC
>hsa-mir-4771-1 MI0017412
GCUCUAGCCUAAUUUUAGAUCUGGUCUGCUUCAGUUUCACUCCAAGCAGACUUGACCUACAAUUAGCCUAGAGC
>hsa-mir-4771-2 MI0017413
GCUCUAGCCUAAUUUUAGAUCUGGUCUGCUUCAGUUUCACUCCAAGCAGACUUGACCUACAAUUAGCCUAGAGC
>hsa-mir-4772 MI0017414
GUGAUUGCCUCUGAUCAGGCAAAAUUGCAGACUGUCUUCCCAAAUAGCCUGCAACUUUGCCUGAUCAGAGGCAGUCA
C
>hsa-mir-4773-1 MI0017415
UGCUCCCCAGCCUUUCUAUGCUCCUGUUCUGCUUUAUUUCAUCAAAGCAGAACAGGAGCAUAGAAAGGCUGGGGAGC
A
>hsa-mir-4773-2 MI0017416
UGCUCCCCAGCCUUUCUAUGCUCCUGUUCUGCUUUGAUGAAAUAAAGCAGAACAGGAGCAUAGAAAGGCUGGGGAGC
A
>hsa-mir-4774 MI0017417
UAUAUUGUUGUCUGGUAUGUAGUAGGUAAUAACUGACAAACAGACAAUUGCCUAACAUGUGCCAGAAAACAACAUA
>hsa-mir-4775 MI0017418
AUUAAGCUUUUAAUUUUUUGUUUCGGUCACUCUUGAUAGCAGACAUUGACUGAAACAAAAAAUUAAAAGCUUUAU
>hsa-mir-4776-1 MI0017419
CUAUAUGCAGUGGACCAGGAUGGCAAGGGCUCUCCUGAAAGGACAGUAGAGCCCUUGCCAUCCUGGUCCACUGCAUA
UAG
>hsa-mir-4776-2 MI0017420
CUAUAUGCAGUGGACCAGGAUGGCAAGGGCUCUACUGUCCUUUCAGGAGAGCCCUUGCCAUCCUGGUCCACUGCAUA
UAG
>hsa-mir-4777 MI0017421
UAGAAUAUUUCGGCAUUCUAGAUGAGAGAUAUAUAUAUACCUCAUAUGUAUAUGGUAUACCUCAUCUAGAAUGCUGU
AAUAUUCUA
>hsa-mir-4778 MI0017422
UCACAUGUCCAAUUCUGUAAAGGAAGAAGAGGUAAGAAGAAGUGAAGCCCUCUUCUUCCUUUGCAGAGUUGAAUAUG
UGG
>hsa-mir-4779 MI0017423
UAAAUGUCUUACUGCUUUUACUGUUCCCUCCUAGAGUCCAUUCUUUACUCUAGGAGGGAAUAGUAAAAGCAGUAAGA
CAUUUA
>hsa-mir-4780 MI0017424
GGCCAGUGCCAGGGGGUCAGGCUCAAGGACCAGCCCAAAGGCCAGGCCUGACCCUUGAGCCUGAUCCCUAGCACUGA
UCCC
>hsa-mir-4781 MI0017426
AGGUGCACGCUCUAGCGGGGAUUCCAAUAUUGGGCCAAUUCCCCCAAUGUUGGAAUCCUCGCUAGAGCGUGCACUU

[3289]

>hsa-mir-4782 MI0017427
AUUGCCCAGUUCUGGAUAUGAAGACAAUCAAGAAAAGAUUUGGUGUUCUUGAUUGUCUUCAUAUCUAGAACUGGGCA
GU
>hsa-mir-4783 MI0017428
GGGAAAGCGGAGGGCGCGCCCAGCUCCCGGGCUGAUUGCGCUAACAGUGGCCCCGGUGUUGGGGCGCGUCUGCCGCU
GCCCC
>hsa-mir-4784 MI0017429
UGACUGGGCUGAGGAGAUGCUGGGACUGAGAGUGUCAUGGUGGAGCCUCCGUCCCUGCUCAUCCUCUCCGCAUGUUG
>hsa-mir-4785 MI0017430
GUAGGUGGGGACGCGGCGGCGCUGCUCCUCCGCUGCCGCCGGGAGAGUCGGCGACGCCGCCAGCUCCGCGCGC
>hsa-mir-4786 MI0017433
GGGCAUGGCCUGAGACCAGGACUGGAUGCACCACUCUCCCUGUGAUGAGGUGAAGCCAGCUCUGGUCUGGGCCAUUU
CAC
>hsa-mir-4787 MI0017434
CGGUCCAGACGUGGCGGGGGUGGCGGCGGCAUCCCGGACGGCCUGUGAGGGAUGCGCCGCCCACUGCCCCGCGCCGC
CUGACCG
>hsa-mir-4788 MI0017435
AAUGAAGGAUUACGGACCAGCUAAGGGAGGCAUUAGGAUCCUUAUUCUUGCCUCCCUUAGUUGGUCCCUAAUCCUUC
GUU
>hsa-mir-4789 MI0017436
CAUGCUACGUAUGUAUACACCUGAUAUGUGUAUGUGUAAAUACAUAUCCACACACAUAGCAGGUGUAUAUAUAGGUA
GCCUG
>hsa-mir-4790 MI0017437
CAAUGUGACAUCGCUUUACCAUUCAUGUUCACUGAAAGGUAGAUUUUAAAAACAUGAAUGGUAAAGCGAUGUCACAU
UG
>hsa-mir-4791 MI0017438
UAAGAACUGGAUAUGAUGACUGAAAUAAGCUCCAUAUCAAUGAGAAUUUCAAUGGGAUUAUGUGCAGUCAAUGUCCA
GUAAUUA
>hsa-mir-4792 MI0017439
GCAGCCCGGUGAGCGCUCGCUGGCCUGGCAGUGCGUCGGAAGAACAGGGCGGGUGGGGCCGCGCACAUCUCUGC
>hsa-mir-4793 MI0017440
UUUCUCCUCGCUGCCCGCACAUCCUGCUCCACAGGGCAGAGGGAGGCCAAGAAGACCUCUGCACUGUGAGUUGGCUG
GCUGGAGGAA
>hsa-mir-4794 MI0017441
UUUUAACAUCUGGCUAUCUCACGAGACUGUAUGUCCUAACAGUGCUUGUAGUCUCAUGAGAUAGCCAGAUGUUAAAA
>hsa-mir-4795 MI0017442
UGAUAUGGAAGAAAUCCAGAAGUGGCUAAUAAUAUUGACACUAUAACAAUAAUGUCAAUAUUAUUAGCCACUUCUGG
AUUUAUGAAUCA
>hsa-mir-4796 MI0017443
UAAAUUUGUGUCUAUACUCUGUCACUUUACUUUUGGCCUCAAGUCAUUGCAGUAAAGUGGCAGAGUAUAGACACAAA
UUUA
>hsa-mir-4797 MI0017444
GACUCAGAAGACAGAGUGCCACUUACUGAAAGGUUUUUUCUCUCAGUAAGUGGCACUCUGUCUUCUGAGUU
>hsa-mir-4798 MI0017445
AAGUACAACUUCGGUAUACUUUGUGAAUUGGCUUUUACAAAAGACCAACUCACGAAGUAUACCGAAGUCAUACUU
>hsa-mir-4799 MI0017446
ACUGCUAAUAUCUAAAUGCAGCAUGCCAGUCCUGAGAUGCAGGGACUGGCAUGCUGCAUUUAUAUAUUAGCAGU
>hsa-mir-4800 MI0017448
GGAGAAAGGAGUGGACCGAGGAAGGAAGGAAGGCAAGGCUGUCUGUCCAUCCGUCCGUCUGUCCACCUACCUGUCAG
UCC
>hsa-mir-4801 MI0017449
UUGAGGCUUGGUUUUCUUAUGUGUAAAAUGUAAUAACAUUUCUUAUGUUUAAAACACUUUACACAAGAAAACCAAGG
CUCAA
>hsa-mir-4802 MI0017450
CUGACUGGCUUGUAUGGAGGUUCUAGACCAUGUUAGUGUUCAAGUCUACAUGGAUGGAAACCUUCAAGCAGGCCAAG
CAG
>hsa-mir-4803 MI0017451

[3290]

AGUGGGAUUUAACAUAAUAGUGUGGAUUGAAUCACACACACAUUUCAACCCACACUAUGAUGUUAAAUCCCAUU
>hsa-mir-4804 MI0017452
UCAGUGUAUUUGGACGGUAAGGUUAAGCAAGGUGCGUCGUAUCUUGCUUAACCUUGCCCUCGAAAUACACUGA
>hsa-mir-4999 MI0017865
AUAGAAAAUAAAACACAUACUGCUGUAUUGUCAGGUAGUGAUAGGAUUUAUCACUACCUGACAAUACAGUAUGUGUU
UGUUUUAUAUAUUU
>hsa-mir-5000 MI0017866
CUGAAGAGUAGAGUGUGUGGUCCCAGUUCAGAAGUGUUCCUGAGUAACUUGUGCUUAUAACUCAGGACACUUCUGAA
CUUGGACCAUACAGGUCUCCCUGCUU
>hsa-mir-5001 MI0017867
AGCUCAGGGCGGCUGCGCAGAGGGCUGGACUCAGCGGCGGAGCUGGCUGCUGGCCUCAGUUCUGCCUCUGUCCAGGU
CCUUGUGACCCGCCCGCUCUCCU
>hsa-mir-5002 MI0017868
UCUUCCUCUCUGUCCUCUGGAAUUUGGUUUCUGAGGCACUUAGUAGGUGAUAGCAUGACUGACUGCCUCACUGACCA
CUUCCAGAUGAGGGUUACUC
>hsa-mir-5003 MI0017869
AUGAGUUUGCUUUGUGUCAUCCUCACAACAACCUUGCAGGGUAGAGAUGAUUUUUCCUACUUUUCUAGGUUGUUGGG
GGCUGGGGCAGGGGGAACAGAG
>hsa-mir-5004 MI0017870
GGCACUUGCUUGGGGGUUAGUGAGGACAGGGCAAAUUCACGAGAUUGGGUUGUGCAGAGGCUGACACUUGGAUUUUC
CUGGGCCUCAGGACUUCCUUUCAGACAUGG
>hsa-mir-5006 MI0017873
AACCAUUAGGGGGCUGUGGUUUGCCAGGGCAGGAGGUGGAAGGGAGCCCCAUUUACAGUGGUAACUUCCUUUCCCUU
UCCAUCCUGGCAGGCUUCAGAGAACUUUACCAG
>hsa-mir-5007 MI0017874
GGUAAACCUUGGUGACUAAUUAGAGUCUGGCUGAUAUGGUUUGACACAGAGCUAAAUCAUAUGAACCAAACUCUAAU
UAGUCAAUAAUUUCUGUU
>hsa-mir-5008 MI0017876
GGGCUGACCCCUAGGGUCAGGUGAGGCCCUUGGGGCACAGUGGUGCCAUCUCCCCUGUGCUCCCAGGGCCUCGCCUG
UCCCUUGAGGUCGGCCC
>hsa-mir-5009 MI0017877
GACCAGAAGUGUUUUGGAUUUUGGACUUUUUCAGAUUUGGGGAUAUUUGCAUUAUACUUAUCCUAAAUCUGAAAGUC
CAAAACCUGAAAUGACCAAUAAG
>hsa-mir-5010 MI0017878
GAUCCAGGGAACCCUAGAGCAGGGGGAUGGCAGAGCAAAAUUCAUGGCCUACAGCUGCCUCUUGCCAAACUGCACUG
GAUUUUGUGUCUCCCAUUCCCCAGAGCUGUCUGAGGUGCUUUG
>hsa-mir-5011 MI0017879
AGAUGGUAUUGAGUGGAUGCUGUUAUAUAUACAGCCAUGCACUCUGUAGUUUGGGUACACAGUGCAUGGCUGUAUAU
AUAACACUAUCCAUUCAUCUUUCAGC
>hsa-mir-5047 MI0017932
GAAGCGCUUGCCUAGACGAGACACAGUGCAUAAAAACAACUUUUGGGGGACAGGUAUGUUUUCUUGCAGCUGCGGUU
GUAAGGUCUUGGCAAGACAAGCA
>hsa-mir-5087 MI0017976
AGCUUUCUACGGGUUUGUAGCUUUGCUGGCAUGUUAAGUGUUGUCCUACAGUCGCAAGCAUAAGAAAGAGAAAGUA
>hsa-mir-5088 MI0017977
UCUCCAGGGUGGCCAGGCGGGGCCGGGCCUGAGGGAUGGAGGGGAGCCCAUCAGGGCUCAGGGAUUGGAUGGAGGUG
AUGGGGG
>hsa-mir-5089 MI0017978
AAGGACUUCAGUGGGAUUUCUGAGUAGCAUCCUUGGAAUCUGCACUCAAGGGAUGCUACUCGGAAAUCCCACUGAAG
UCCUUUU
>hsa-mir-5090 MI0017979
UCUGAGGUACCCGGGGCAGAUUGGUGUAGGGUGCAAAGCCUGCCCGCCCCCUAAGCCUUCUGCCCCCAACUCCAGCC
UGUCAGGA
>hsa-mir-5091 MI0017980
GACUGUGGCGACGGAGACGACAAGACUGUGCUGGUCGCGGGUUGUGGGGUUUAGGUCACCGGCAGGGGUCUGGAGUC
CCUGGAGGUUAGGGCU
[3291] >hsa-mir-5092 MI0017981

AUCCCAGAUCAGAUGCCAAAGCCAGUGGGGACUGGACAACAUGAUGAGCCCAAACCAAUCCACGCUGAGCUUGGCAU
CUGAUUUGGGA
>hsa-mir-5093 MI0017982
CCCGCCAGGUCCACAUGCCAGAGUGUCAACGUGACCCAGCCAGCCUCCUUCCUGAGCUAGGAGGAUUAGGAAAUGAG
GCUGGCUAGGAGCACAGCCAGGG
>hsa-mir-5094 MI0017983
AAAAGAAAAAAAUCAGUGAAUGCCUUGAACCUAACACACUGCCUUUUAUGUGGUAGGUACAGUGGGCUCACUGAAAC
AUUCAACU
>hsa-mir-5095 MI0018001
CUGGGAUUACAGGCGUGAACCACCGCGCCCGGCCUAACUUUUAAGAAACGUCGGCCCGGGAGCGGUGGCUCACGCCU
GUAAUCCCAGC
>hsa-mir-5096 MI0018004
AGUAGAGGUGGGGUUUCACCAUGUUGGUCAGGCUGGUCUCAAACUCCUGACCUCAGGUGAUCCAUCCACC
>hsa-mir-5100 MI0019116
CCAUGAGGAGCUGGCAGUGGGAUGGCCUGGGGGUAGGAGCGUGGCUUCUGGAGCUAGACCACAUGGGUUCAGAUCCC
AGCGGUGCCUCUAACUGGCCACAGGACCUUGGGCAGUCAGCU
>hsa-mir-5186 MI0018165
UCAGCCAGCUUAUGACUUGACCCUCUCACCUGAUUUCUACCAACCUUUCCUCAGCUGAUUUCUUUCUGGGGAGAGAU
UGGUAGAAAUCAGGUGAGAGGGUCAUGCCAUAAGCUGGCUAAC
>hsa-mir-5187 MI0018166
GACUAAGGGUGGGAUGAGGGAUUGAAGUGGAGCAGGAAUGCGCUUUUCUCCACUGAAUCCUCUUUUCCUCAGGUGG
>hsa-mir-5188 MI0018167
GGGAGGCAUGGAAAUUUCUCUGGUUUCAAUGGGUACGAUUAUUGUAAGCAGGAUCCAUUCAAUAAUCGGACCCAUUU
AAACCGGAGAUUUUAAAAGACAGGAAUAGAAUCCCA
>hsa-mir-5189 MI0018168
GGCCCGCCUUUUAGGGGCCUCGCUGUCUGGGCACAGGCGGAUGGACAGGCUGGCCUCUGGAUGACCUGCCAACCGUC
AGAGCCCAGACCCACGUGGCCUCAGUUGGGGACCAGG
>hsa-mir-5190 MI0018169
GGUCAUACCCUGGCUCCAGCCCUGUCACAUGGUUAAUGUUCCACAGCCAGUGACUGAGCUGGAGCCAGGGCCACUGC
CCC
>hsa-mir-5191 MI0018170
AGUUGGCCAGGACCCCAAGCCCCCAGCACUUCAUUCUUGCUGUCCUCUCCUGGUCUGGGAGGAUAGAAGAGAGGAUA
GGAAGAAUGAAGUGCUGGGCGCUUAGGGGGAUCCUGGCCAACU
>hsa-mir-5192 MI0018171
UUAGUUCCAGCCUCCUGGCUCACCUGGAACCAUUUCUCCUGGGAAGCAUGGUAGCCAGGAGAGUGGAUUCCAGGUGG
UGAGGGCUUGGUACU
>hsa-mir-5193 MI0018172
CCUAGGAAAGGCUGCUGGUAACUGGGAUGGGGGUUGGGGGGAGGUAAGAAGUCUCUGACUCCUCCUCUACCUCAUCC
CAGUUCCAUCACCUGAAGUGGACCUCUUGGGA
>hsa-mir-5194 MI0018173
AUUUCUUUGGGUUAACUUAAACUCAGCCCUUCUAGGCCCAUUCUUUUCACUCAGGAAUUGGAUAAGCUUUUCUGAGG
GGUUUGGAAUGGGAUGGCAGGGAGAGUCACCAGACACCAUGAA
>hsa-mir-5195 MI0018174
GAGCAAAAACCAGAGAACAACAUGGGAGCGUUCCUAACCCCUAAGGCAACUGGAUGGGAGACCUGACCCAUCCAGUU
CUCUGAGGGGGCUCUUGUGUGUUCUACAAGGUUGUUCA
>hsa-mir-5196 MI0018175
UCUGAGGAGACCUGGGCUGUCAGAGGCCAGGGAAGGGGACGAGGGUUGGGGAACAGGUGGUUAGCACUUCAUCCUCG
UCUCCCUCCCAGGUUAGAAGGGCCCCCCUCUCUGAAGG
>hsa-mir-5197 MI0018176
UAUGGGAUUCCACAGACAAUGAGUAUCAAUGGCACAAACUCAUUCUUGAAUUUUUGCCAGUUCAAGAAGAGACUGAG
UCAUCGAAUGCUCUAAAUGUCACUUCACCUCAUGU
>hsa-mir-5571 MI0019115
AUCUGACACAAAAUGUGAACCAAGCAAUUCUCAAAGGAGCCUCCCAGGAAAUUCACUUUAGGAAGUCCUAGGAGGCU
CCUCUGAGAGUUGCUAAAACAAAACAUUGAGAGUCC
>hsa-mir-5572 MI0019117
AGCCAGACAAGAGGGUCAUGGGGAGUCACUGUCAACCCAGAGCAGGCACUGCCCCUGCGACCAGCCUGGGGCAUCGG
UUGGGGUGCAGGGGUCUGCUGGUGAUGCUUUCCAUCUCUUUGCUUUGUCCUGAUUGUAGC

[3292]

>hsa-mir-5579 MI0019133
UAUGGUACUCCUUAAGCUAACAGGCCCCUGUCACCAUUAGCUUAAGGAGUACCAGAUC
>hsa-mir-5580 MI0019135
UGCUGGCUCAUUUCAUAUGUGUGCUGAGAAAAUUCACACAUAUGAAGUGAGCCAGCAC
>hsa-mir-5581 MI0019136
AGCCUUCCAGGAGAAAUGGAGACCCUAUACAUACCUGUUUCCAUGCCUCCUAGAAGUUCC
>hsa-mir-5582 MI0019138
UAGGCACACUUAAAGUUAUAGCUACAUCAGUUAUAACUAUAUCAGUUAAAACUUUAAGUGUGCCUAGG
>hsa-mir-5583-1 MI0019139
AAACUAAUAUACCCAUAUUCUGGCUAGGUGAUCAUCAGAAUAUGGGUAUAUUAGUUUGG
>hsa-mir-5583-2 MI0019140
AAACUAAUAUACCCAUAUUCUGAUGAUCACCUAGCCAGAAUAUGGGUAUAUUAGUUUGG
>hsa-mir-5584 MI0019141
CAGGGAAAUGGGAAGAACUAGAUUUGAAUCCAGACCUUUAGUUCUUCCCUUUGCCCAAUU
>hsa-mir-5585 MI0019142
UGAAGUACCAGCUACUCGAGAGGUCAGAGGAUUGCUCCUGAAUAGCUGGGACUACAGGU
>hsa-mir-5586 MI0019143
UAUCCAGCUUGUUACUAUAUGCUUUUUAAAUGGGGCACAGAGUGACAAGCUGGUUAAAG
>hsa-mir-5587 MI0019144
AUGGUCACCUCCGGGACUCAGCCCUGUGCUGAGCCCCGGGCAGUGUGAUCAUC
>hsa-mir-5588 MI0019147
ACUGGCAUUAGUGGGACUUUUUUUUUUUUUUUUUUUAAUGUUAAAAGUCCCACUAAUGCCAGC
>hsa-mir-5589 MI0019148
GGCUGGGUGCUCUUGUGCAGUGAGCAACCUACACAACUGCACAUGGCAACCUAGCUCCCA
>hsa-mir-5590 MI0019150
UUGCCAUACAUAGACUUUAUUGUGUUGAUCAACAAUAAAGUUCAUGUAUGGCAA
>hsa-mir-5591 MI0019151
UGGGAGCUAAGCUAUGGGUAUACUGAGCUUAUGUAUGCAUCUGCAUACCCAUAGCUUAGCUCCCA
>hsa-mir-5680 MI0019280
GCAUUGGGUUAGCAGGUUAGCCCAGCAUUUCCCUUCCUGGACACACAGGAGGAGAAAUGCUGGACUAAUCUGCUAAU
CCAAUGC
>hsa-mir-5681a MI0019281
AGUUUUUGAAGAGUAUUGCCACCCUUUCUAGUCCCUAUUAGACUAGAAAGGGUGGCAAUACCUCUUCCAAAAACU
>hsa-mir-5681b MI0019293
GAAGAGGUAUUGCCACCCUUUCUAGUCUAAUAGGGACUAGAAAGGGUGGCAAUACUCUUC
>hsa-mir-5682 MI0019282
GGCCCAUGGGUCUUAUCCUGCAAGGUGCUGCAGAGACGAGGCCUGUAGCACCUUGCAGGAUAAGGUCUACUGGGCC
>hsa-mir-5683 MI0019284
GGAGCUUGUUACAGAUGCAGAUUCUCUGACUUCUUACUGCACCAGUGAAGUCAGGAUCUGCAUUUGAAUAAGACCC
>hsa-mir-5684 MI0019285
GCUGAACUCUAGCCUGAGCAACAGAGUGAGAUGGUCUUGUUUUGUUGCCCAGGCUGGAGUCCAGU
>hsa-mir-5685 MI0019287
CUCUACAUCACAGCCCAGCAGUUAUCACGGGCCCCUCCCCUCAAUGGGCCCGUGAUAACUGCAGGGCUGUGAUGUAG
AG
>hsa-mir-5686 MI0019290
UAUCGUAUCGUAUCGUAUCGUAUUGUAUUGUACUGUAUUGUAUUGUACUGUAUUGUAUCGUAUCGUAUCGUAUCGUA
UCGUA
>hsa-mir-5687 MI0019291
CCUCACUUAUCUGACUCUGAAAUCUUCUAAAUGGUACCCACUUUAUUUAGAACGUUUUAGGGUCAAAUAAGUACAGG
>hsa-mir-5688 MI0019292
GAAACACUUUGCCUUUUUACAGGAGUUUAUUAUGUUUUGGACAUAGAAACAUAACAAACACCUGUAAAACAGCAAAG
UGUUUC
>hsa-mir-5689 MI0019294
AGCGUGGUAGCAUACACCUGUAGUCCUAGAUACUCAGGAGGGUGAGUAUCUAGGACUACAGGUGUGUGCUACCACGC
U
>hsa-mir-5690 MI0019295
CUUUUAAUUUCAGCUACUACCUCUAUUAGGAUUUGGGAGUUAUACUAAUAGAGGUAAUAGUUGAAAUUAAGAG

[3293]

>hsa-mir-5691 MI0019296
GGACAAGCUUGCUCUGAGCUCCGAGAAAGCUGACAGACAGCUGCUUGGUGUUCAGAGCUUGUCUGUCC
>hsa-mir-5692a-1 MI0019297
GACAGUACAAAUAAUACCACAGUGGGUGUACCUCAUGUGUGUACACCCUGUGAUAUUAUUUGUAAUAUC
>hsa-mir-5692a-2 MI0019298
UACAAAUAAUACCACAGUGGGUGUACCUCAUGUGUGUACACCCUGUGAUAUUAUUUGUA
>hsa-mir-5692b MI0019311
GAUAUUAUGAAUAAUAUCACAGUAGGUGUUCACACAUAAUGUGUACACCAUGUGUGUACACCCAUGUGAUAUUUGAA
GUAGUAUGUC
>hsa-mir-5692c-1 MI0019288
UAUAACAUUGUAUAUACCCACUGUGAUAUUAAGAGUAAUAGCUCUCUAGGUUAUUAUGAAUAAUAUCACAGUAGGUG
UACACAAUGUUGUA
>hsa-mir-5692c-2 MI0019289
UGUGUACACCAACUGUGAUAUUAGGAGUCCUAUUUAUUUUUAGGAUAUUAGGAAUAAUAUCACAGUAGGUGUACACA
>hsa-mir-5693 MI0019300
CUGGGAAGUUAGUUCAUUUCAGUCUGUGCUGUGAGCUAGCCAGCAGUGGCUCUGAAAUGAACUCAAACUCUAG
>hsa-mir-5694 MI0019301
GCCAACUGCAGAUCAUGGGACUGUCUCAGCCCCAUAUGUAUCUGAAGGCUGAGAAGUCCCAUGAUCCGCACUUGGC
>hsa-mir-5695 MI0019302
CAAGGCCUAUCUAUCUAGAUUCUUCUUGGCCUCUCUGAGCAUGCAUUCCUGAGACUCCAAGAAGAAUCUAGACAGAU
AGGCCUUG
>hsa-mir-5696 MI0019303
GUGCUCAUUUAAGUAGUCUGAUGCCUACUACUGAUGACAUACAAUGUAAGUGCUCAUUUAGGCGUCAGACUACCUAA
AUGAGCAC
>hsa-mir-5697 MI0019304
AGCAUAUUCUCAAGUAGUUUCAUGAUAAAGGGUGUAUGAGAGAUCAACCCUUUAUCAUGAAACGCUUGAGGAUACGC
U
>hsa-mir-5698 MI0019305
CUGUGCACCUGGGGGAGUGCAGUGAUUGUGGAAUGCAAAGUCCCACAAUCACUGUACUCCCCAGGUGCACAG
>hsa-mir-5699 MI0019306
CUGUACCCCUGCCCCAACAAGGAAGGACAAGAGGUGUGAGCCACACACACGCCUGGCCUCCUGUCUUUCCUUGUUGG
AGCAGGGAUGUAG
>hsa-mir-5700 MI0019307
UUAAUUAAUGCAUUAAAUUAUUGAAGGCCCUUGGGCACCCCAGGCCUUCAAUAAUUUAAUGCAUUUAUUGA
>hsa-mir-5701-1 MI0019308
GAUUGGACUUUAUUGUCACGUUCUGAUUGGUUAGCCUAAGACUUGUUCUGAUCCAAUCAGAACAUGAAAAUAACGUC
CAAUC
>hsa-mir-5701-2 MI0019593
GAUUGGACUUUAUUGUCACGUUCUGAUUGGUUAGCCUAAGACUUGUUCUGAUCCAAUCAGAACAUGAAAAUAACGUC
CAAUC
>hsa-mir-5702 MI0019309
GCCUCAACUCCUGGGAUAUGUUGCUGAUCCAACCUGAAAUCCUUCUGUAGGUUGAGUCAGCAACAUAUCCCAUGACU
UUUGGGU
>hsa-mir-5703 MI0019310
UUGCCGUCCCCUUCCUCGUCUUUUCCCCUCAGGAGAAGUCGGGAAGGUGGCGGCGG
>hsa-mir-5704 MI0019312
UGAUCUUGUUUAGGCCAUCAUCCCAUUAUGCUAAGUCCAUGGGCAAACAUAACAGGAUGAUGGCCUAAACAAGACCA
>hsa-mir-5705 MI0019313
UCCCCAUUUACACAGGCCAUGAGCCCCGAAACACCCAUCCCAGGAUUGCUGAUGGGUGUUUCGGGGCUCAUGGCCUG
UGUAAAUGGGGA
>hsa-mir-5706 MI0019314
AGCUAGGUCUUCUGGAUAACAUGCUGAAGCUUCUACGUCAUUCAGCACUUGCUUCAGCAUGUUUUCCAGAGGAUCUA
GCU
>hsa-mir-5707 MI0019315
UGUAAGAACACGUUUGAAUGCUGUACAAGGCACAUAUGUGAACAUUGUACCACAUGUACAGCUUUCAAACAUGCUCU
UAUA
>hsa-mir-5708 MI0019316

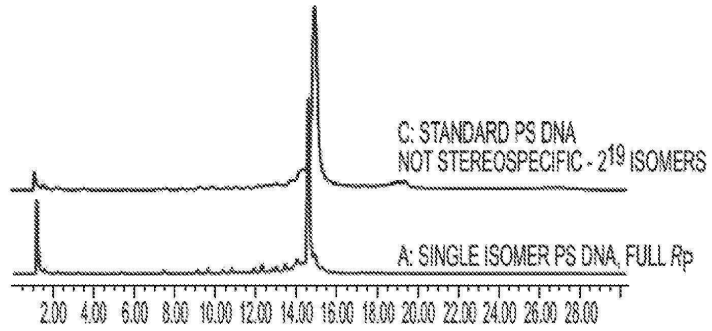
[3294]

AUUACAGACAUGAGCGACUGUGCCUGACCAAAAGUCAACAUUAAACAACAAAUCUUGGCCAGGCACAGUGGCUCAUG
CCUGUAAU

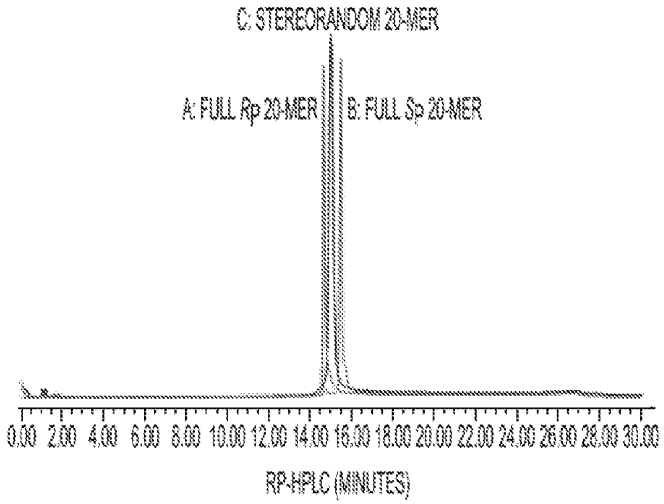
[3295]

도면

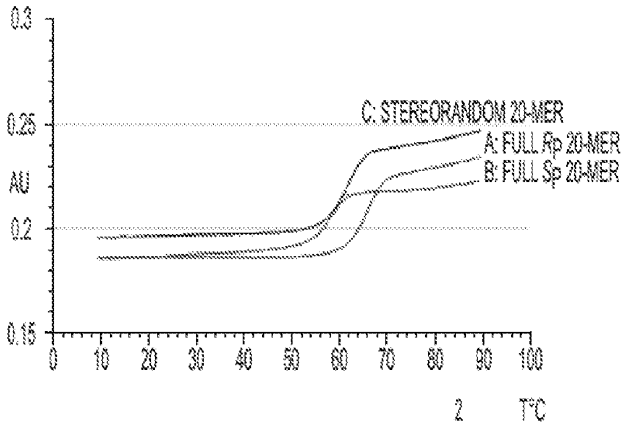
도면1



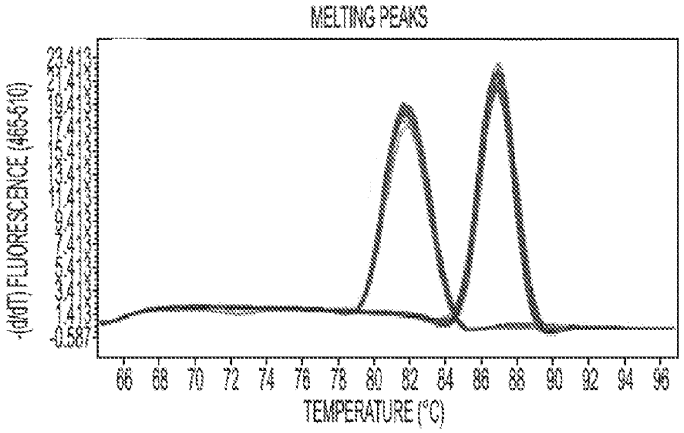
도면2



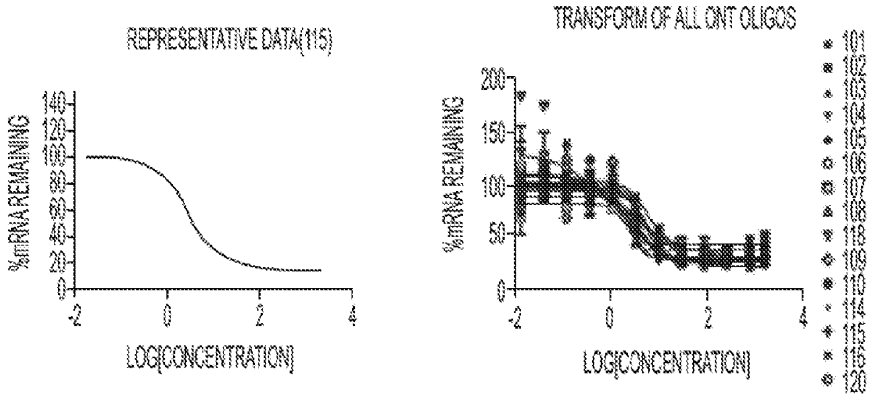
도면3



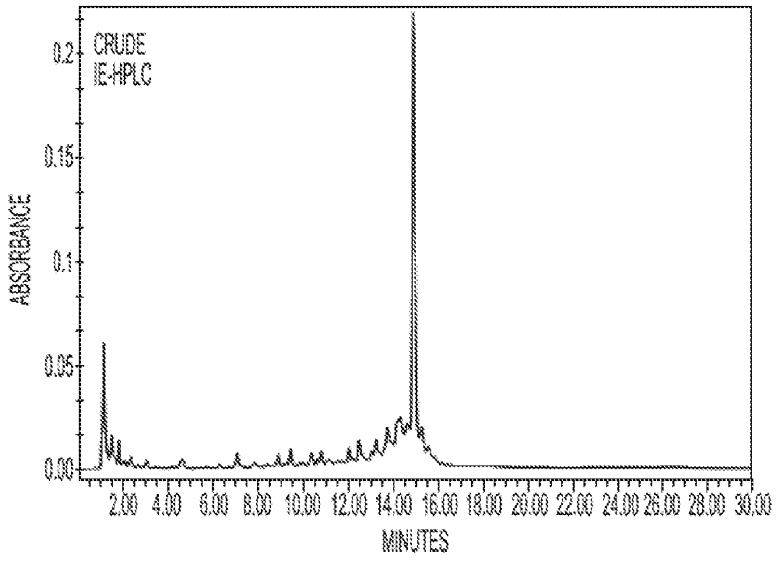
도면4


MELTING PEAKS
-(d/dT) FLUORESCENCE (465-610)
66 68 70 72 74 76 78 80 82 84 86 88 90 92 94 96
TEMPERATURE (°C)

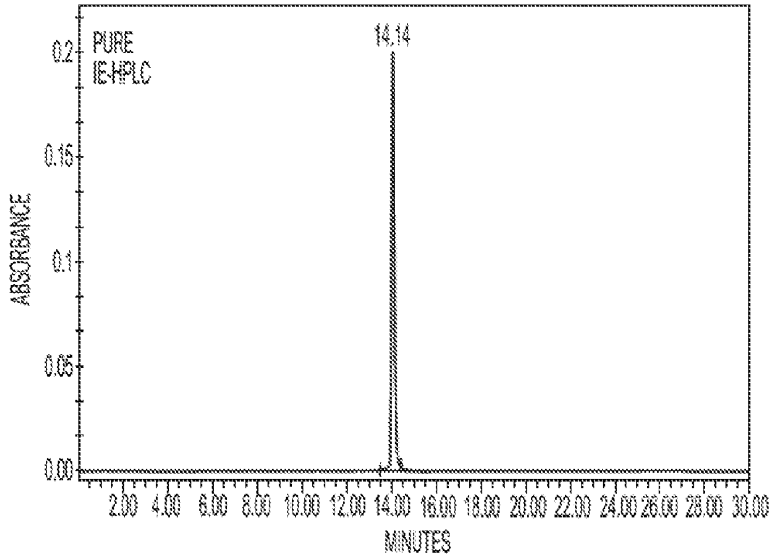
도면5


REPRESENTATIVE DATA(115)
%mRNA REMAINING
LOG[CONCENTRATION]
TRANSFORM OF ALL ONT OLIGOS
%mRNA REMAINING
LOG[CONCENTRATION]

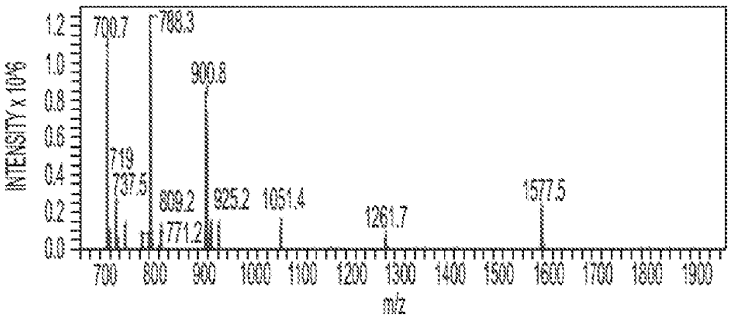
도면6

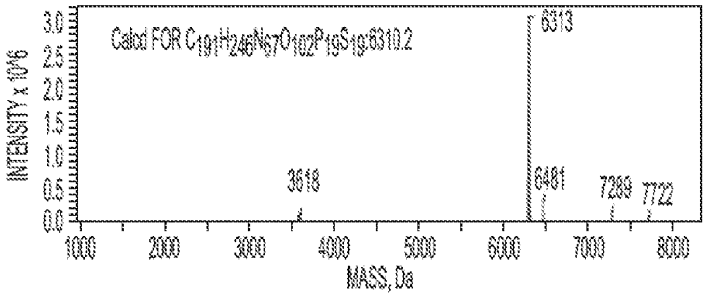

CRUDE
IE-HPLC
ABSORBANCE
MINUTES

도면7

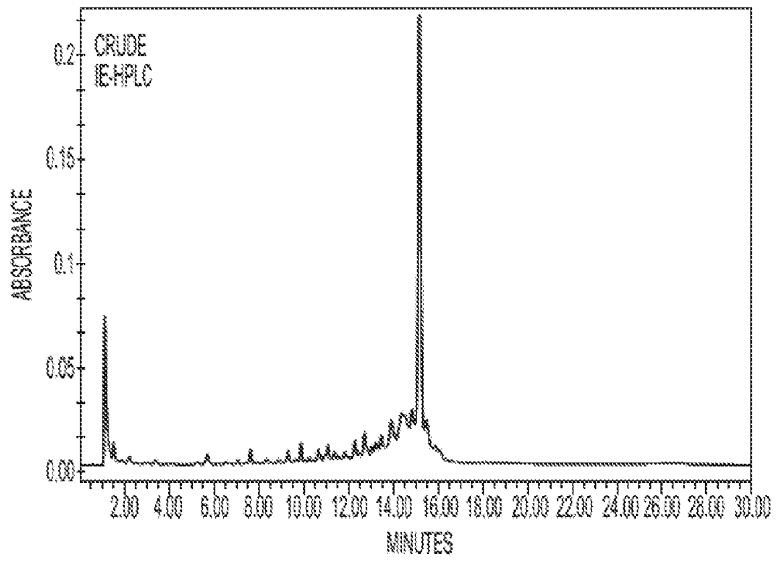

PURE
IE-HPLC
14.14
ABSORBANCE
0.2
0.15
0.1
0.05
0.00
2.00 4.00 6.00 8.00 10.00 12.00 14.00 16.00 18.00 20.00 22.00 24.00 26.00 28.00 30.00
MINUTES

도면8

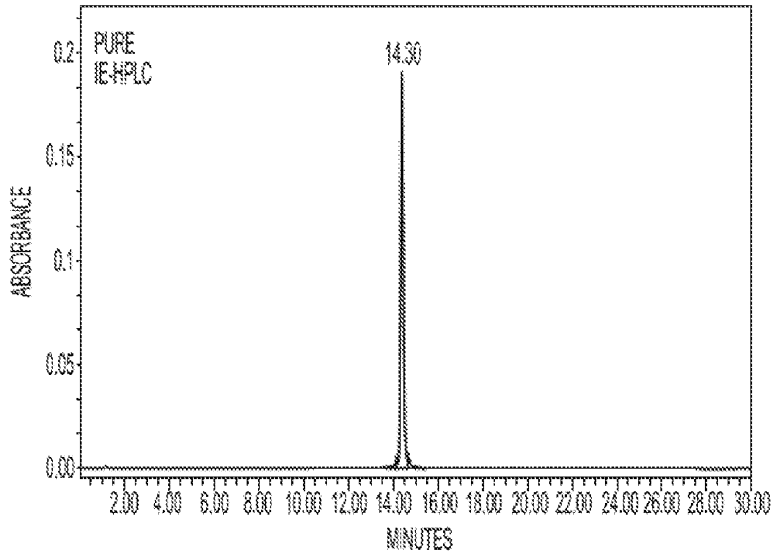

INTENSITY x 10^6
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
700.7
788.3
900.8
719
737.5
809.2
771.2
825.2
1051.4
1261.7
1577.5
700 800 900 1000 1100 1200 1300 1400 1500 1600 1700 1800 1900
m/z


INTENSITY x 10^6
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Calcd FOR C191H246N67O102P19S19 6310.2
6313
3618
6481
7269
7722
1000 2000 3000 4000 5000 6000 7000 8000
MASS, Da

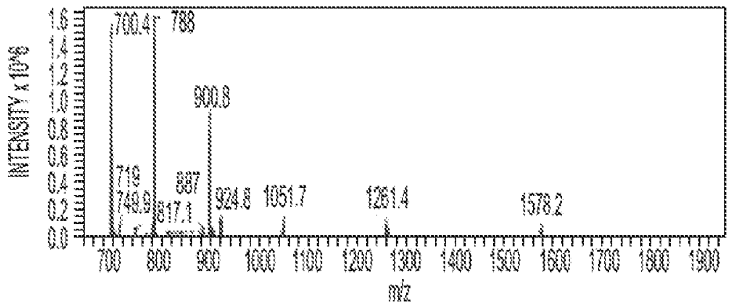
도면9

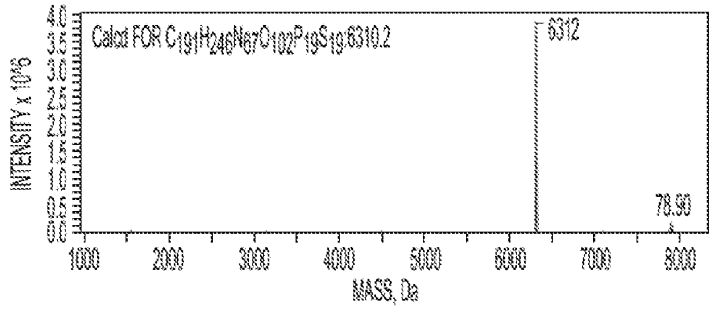

CRUDE
IE-HPLC
ABSORBANCE
0.2
0.15
0.1
0.05
0.00
2.00 4.00 6.00 8.00 10.00 12.00 14.00 16.00 18.00 20.00 22.00 24.00 26.00 28.00 30.00
MINUTES

도면10

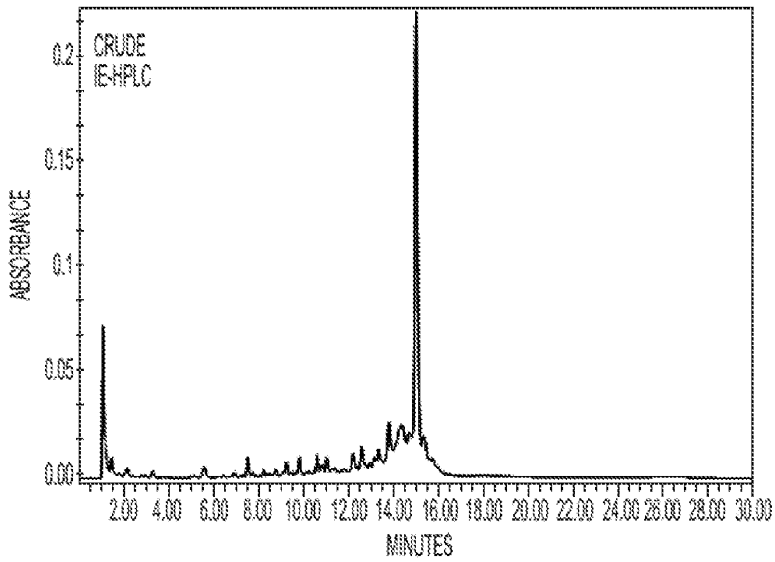

PURE
IE-HPLC
14.30
ABSORBANCE
0.2
0.15
0.1
0.05
0.00
2.00 4.00 6.00 8.00 10.00 12.00 14.00 16.00 18.00 20.00 22.00 24.00 26.00 28.00 30.00
MINUTES

도면11

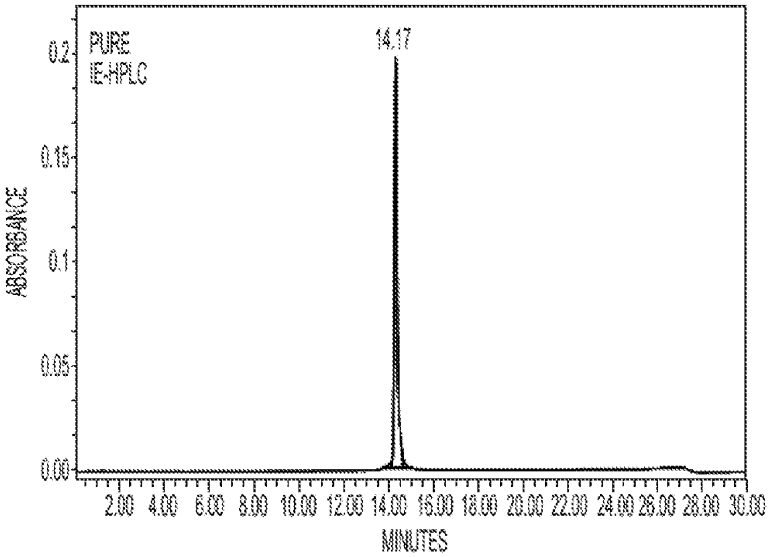

INTENSITY x 10^6
700.4
788
900.8
719
749.9
887
817.1
924.8
1051.7
1261.4
1578.2
m/z


INTENSITY x 10^6
Calcd FOR C191H246N67O102P19S19 6310.2
6312
78.50
MASS, Da

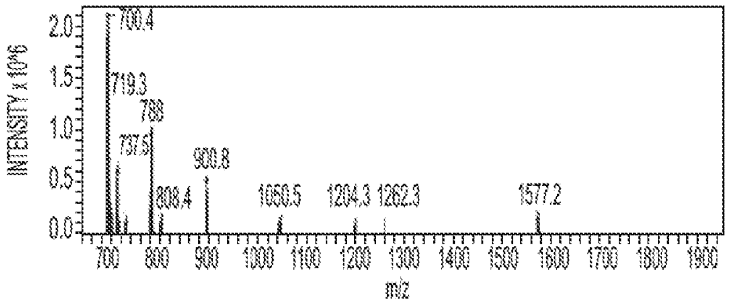
도면12

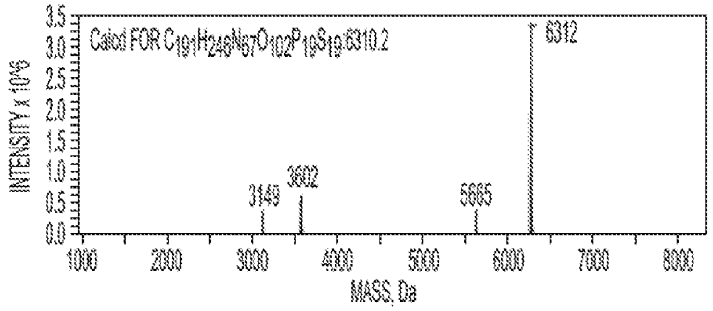

CRUDE
IE-HPLC
ABSORBANCE
MINUTES

도면13

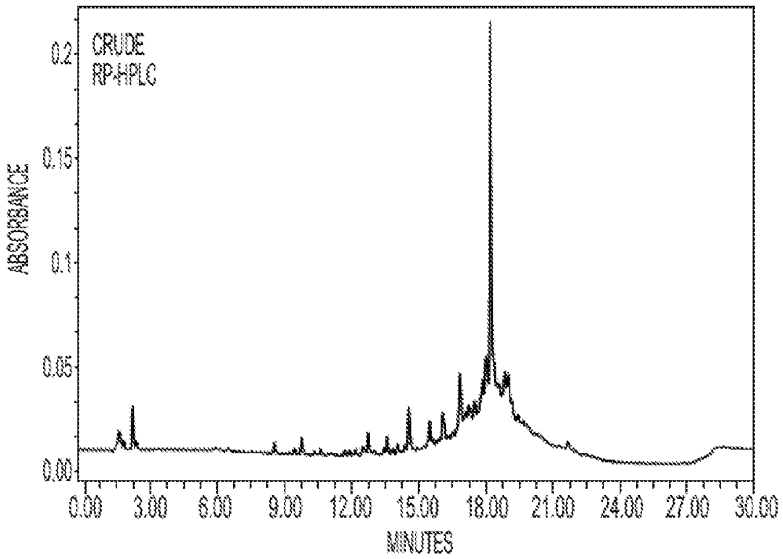

PURE
IE-HPLC
14.17
ABSORBANCE
0.2
0.15
0.1
0.05
0.00
2.00 4.00 6.00 8.00 10.00 12.00 14.00 16.00 18.00 20.00 22.00 24.00 26.00 28.00 30.00
MINUTES

도면14

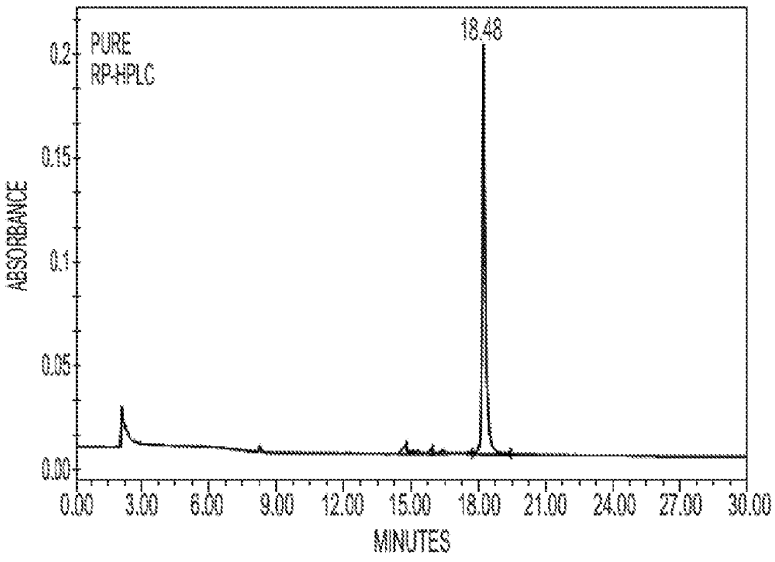

INTENSITY x 10^6
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
700.4
719.3
788
737.5
900.8
808.4
1050.5
1204.3
1262.3
1577.2
700 800 900 1000 1100 1200 1300 1400 1500 1600 1700 1800 1900
m/z


INTENSITY x 10^6
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Calcd FOR C191H248N57O102P19S19 6310.2
6312
3602
3149
5665
1000 2000 3000 4000 5000 6000 7000 8000
MASS, Da

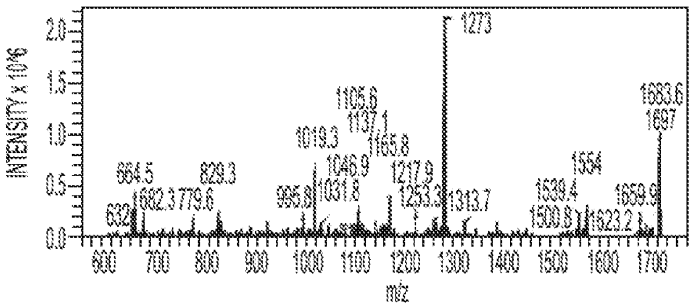
도면15

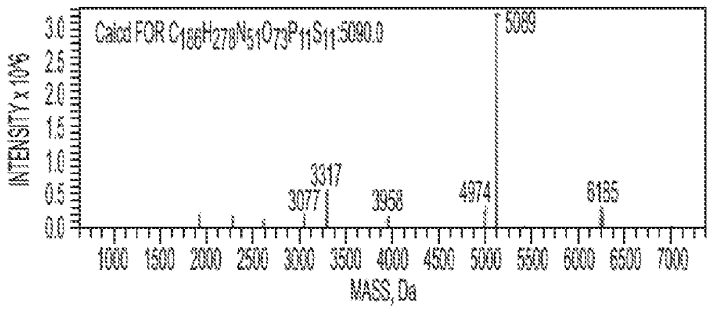

CRUDE
RP-HPLC
ABSORBANCE
0.2
0.15
0.1
0.05
0.00
0.00 3.00 6.00 9.00 12.00 15.00 18.00 21.00 24.00 27.00 30.00
MINUTES

도면16

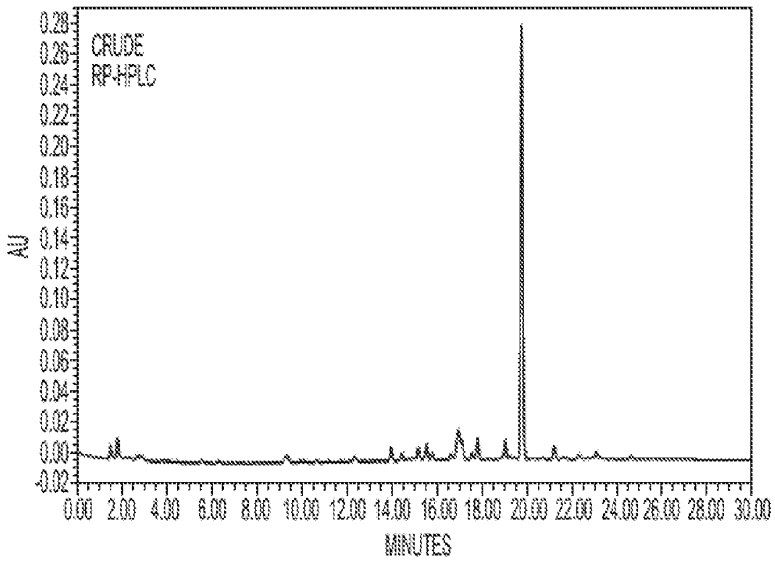

PURE
RP-HPLC
18.48
ABSORBANCE
0.2
0.15
0.1
0.05
0.00
0.00 3.00 6.00 9.00 12.00 15.00 18.00 21.00 24.00 27.00 30.00
MINUTES

도면17

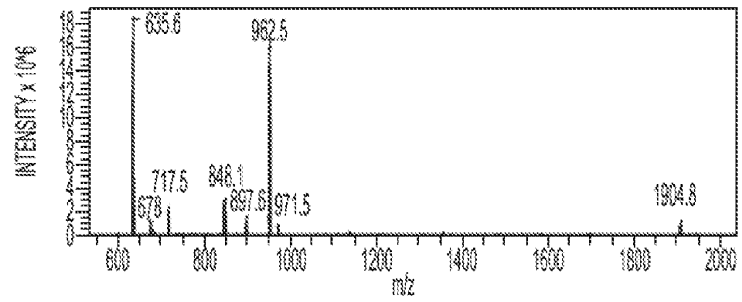

INTENSITY x 10^6
m/z
1273
1105.6
1137.1
1165.8
1019.3
1046.9
1217.9
1031.8
1253.3
1313.7
1683.6
1697
1554
1539.4
1659.9
1500.8
1523.2
664.5
829.3
682.3
779.6
632
995.8

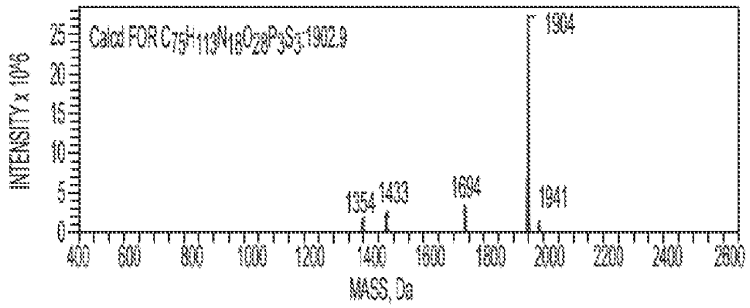

INTENSITY x 10^6
MASS, Da
Calcd FOR C168H278N51O73P11S11 5090.0
5089
3317
3077
3958
4974
8185

도면18

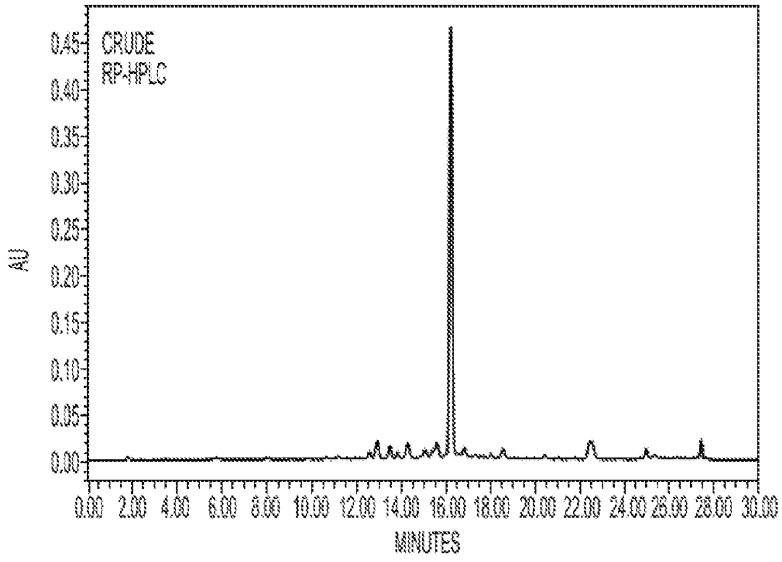

AU
MINUTES
CRUDE
RP-HPLC

도면19

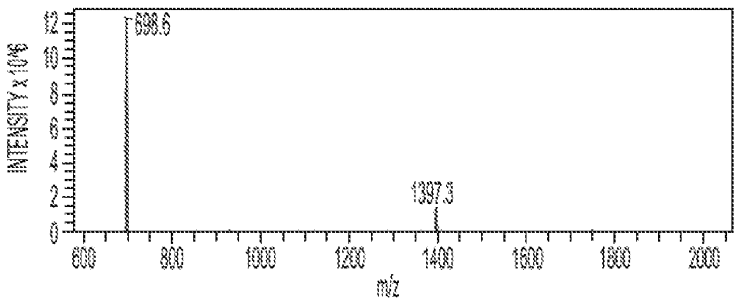

INTENSITY x 10^6
635.6
962.5
717.5
678
846.1
857.6
971.5
1904.8
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
m/z

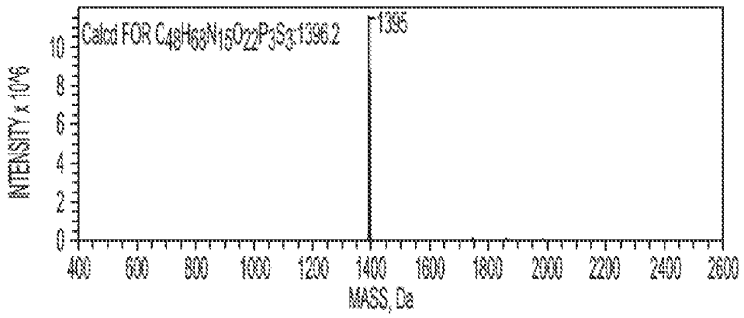

INTENSITY x 10^6
Calcd FOR C73H113N18O28P3S3: 1902.9
1904
1354
1433
1694
1941
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
2200
2400
2600
MASS, Da

도면20

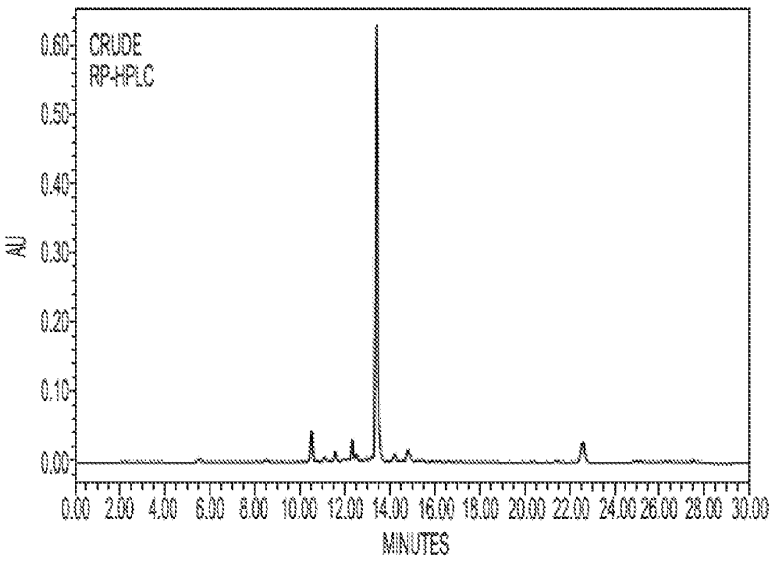

CRUDE
RP-HPLC
AU
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0.00
2.00
4.00
6.00
8.00
10.00
12.00
14.00
16.00
18.00
20.00
22.00
24.00
26.00
28.00
30.00
MINUTES

도면21

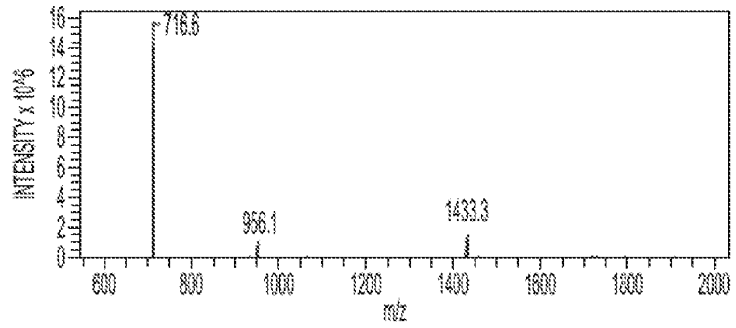

698.6
1397.3
INTENSITY x 10^6
m/z

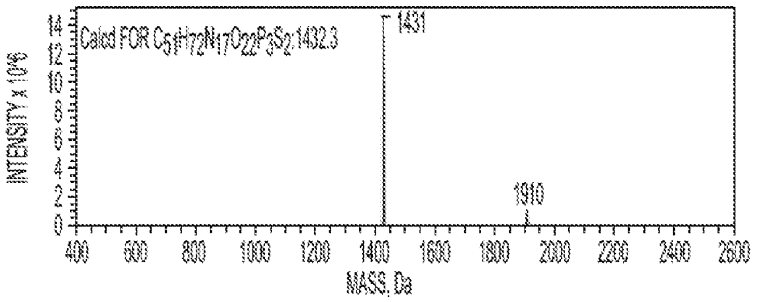

Calcd FOR C48H63N15O22P3S3:1396.2
1395
INTENSITY x 10^6
MASS, Da

도면22

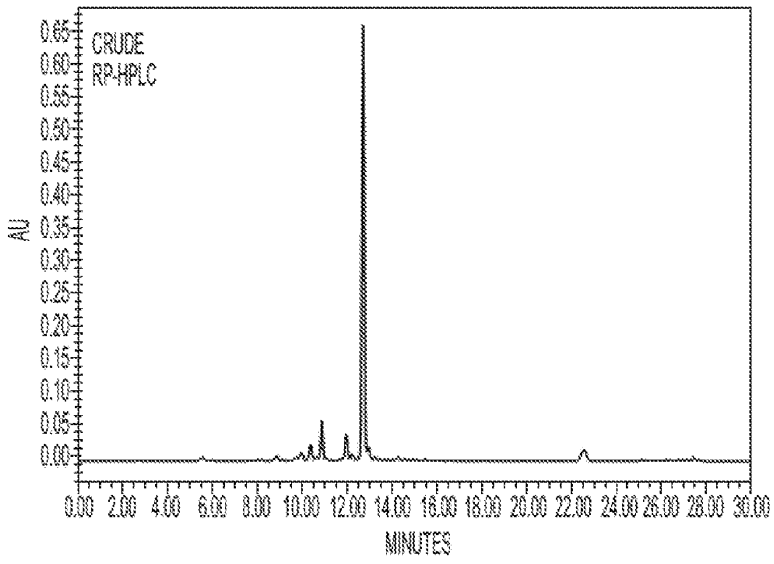

CRUDE
RP-HPLC
AU
MINUTES

도면23

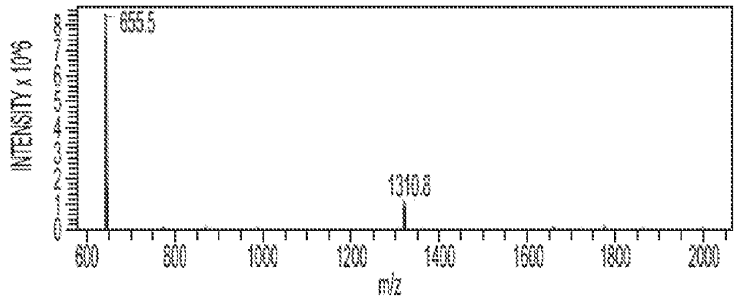

716.5
956.1
1433.3
INTENSITY x 10^6
m/z

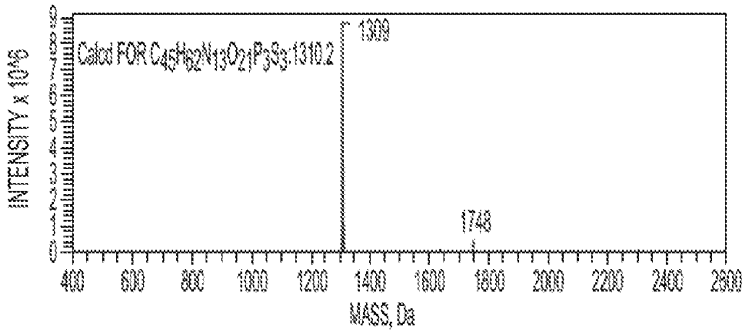

Calcd FOR C91H72N17O22P3S2 1432.3
1431
1910
INTENSITY x 10^6
MASS, Da

도면24

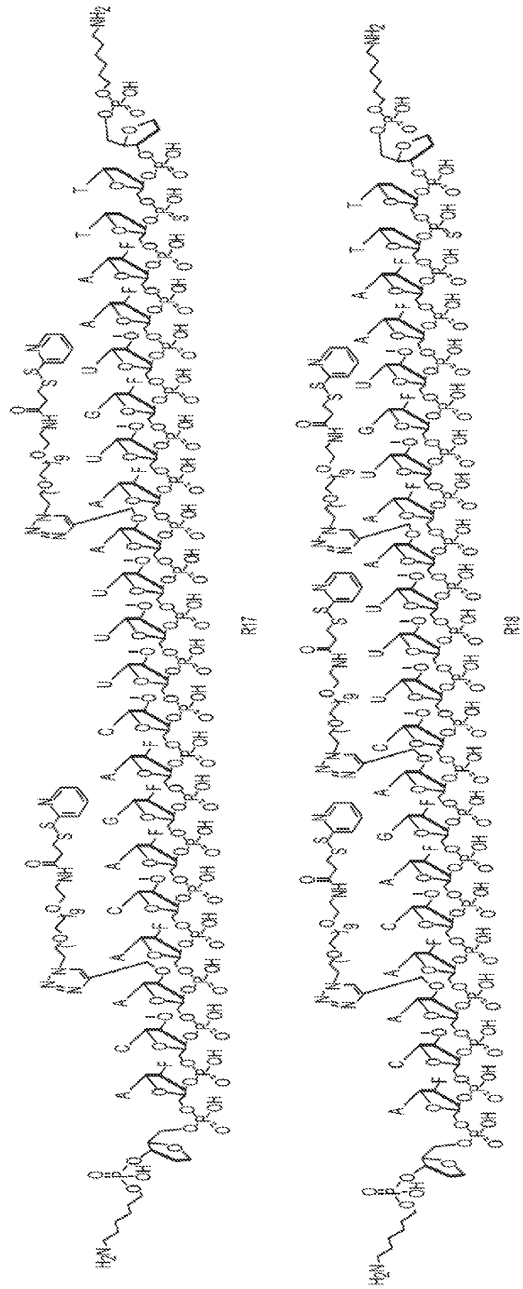

CRUDE
RP-HPLC
AU
MINUTES

도면25

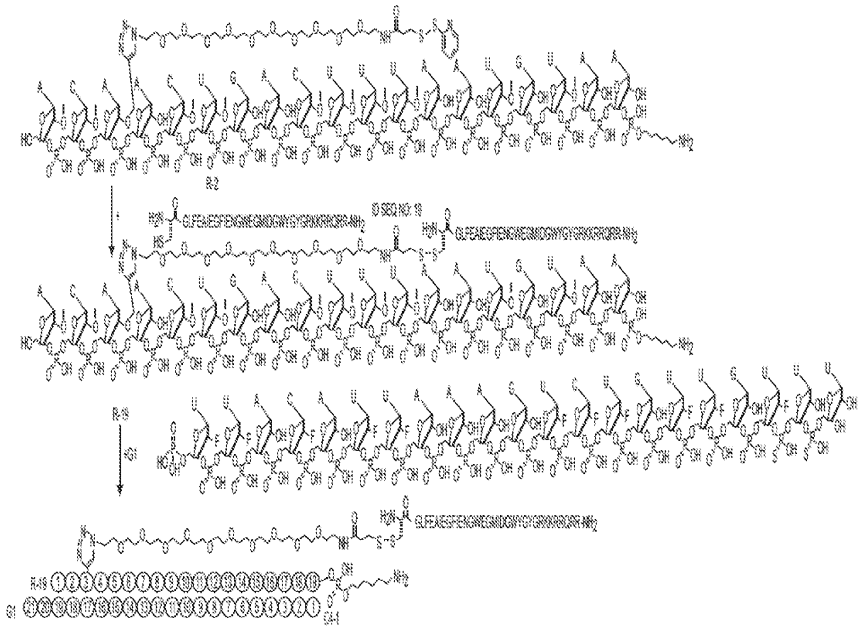

INTENSITY x 10^6
655.5
1310.8
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
m/z


INTENSITY x 10^6
Calcd FOR C45H62N13O21P3S3:1310.2
1309
1748
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
2200
2400
2600
MASS, Da

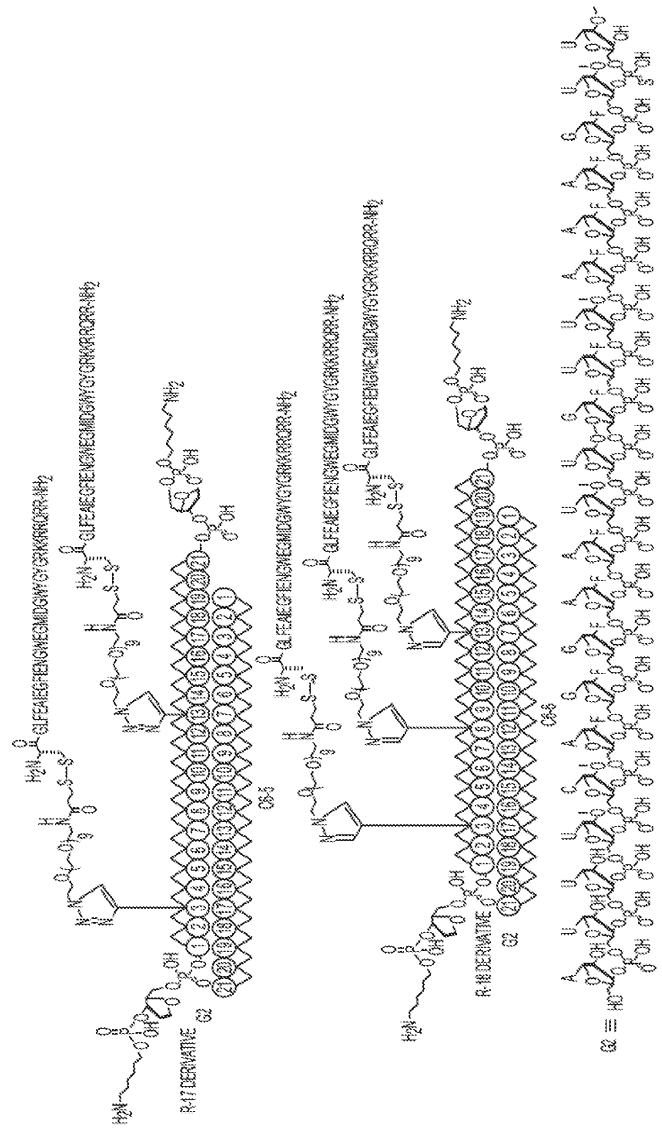
도면26



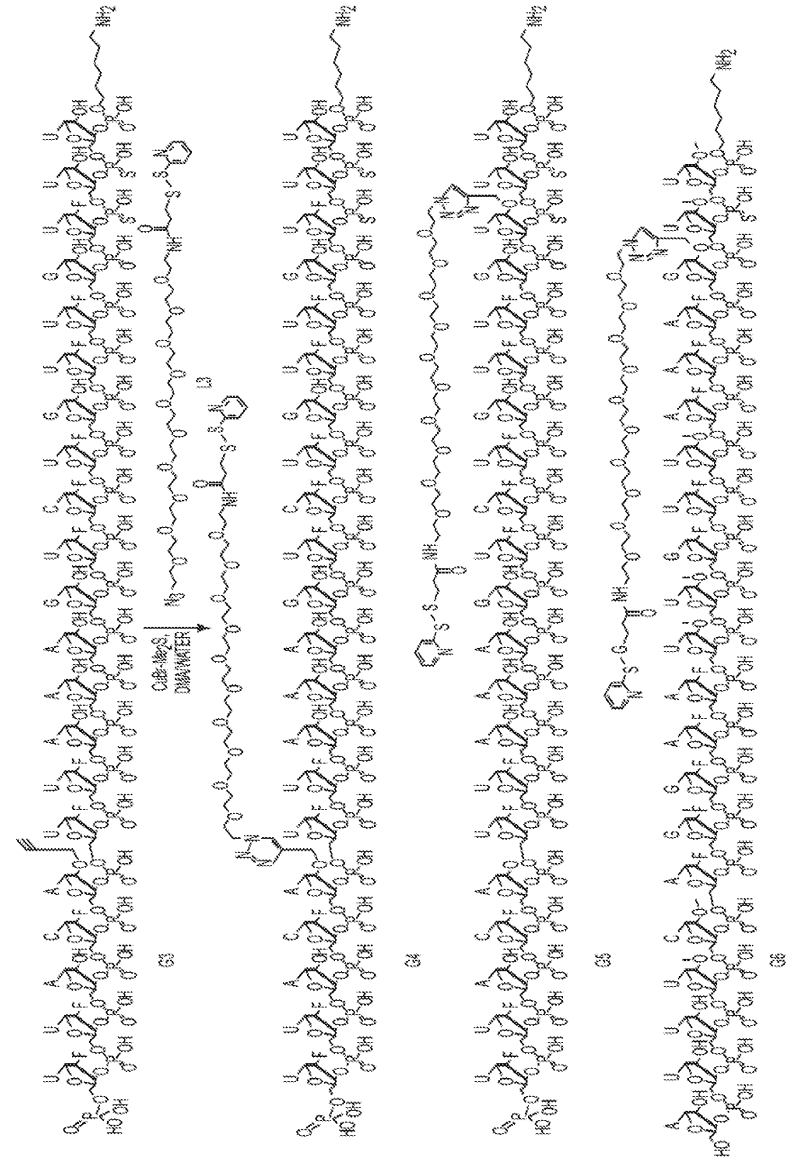
도면27



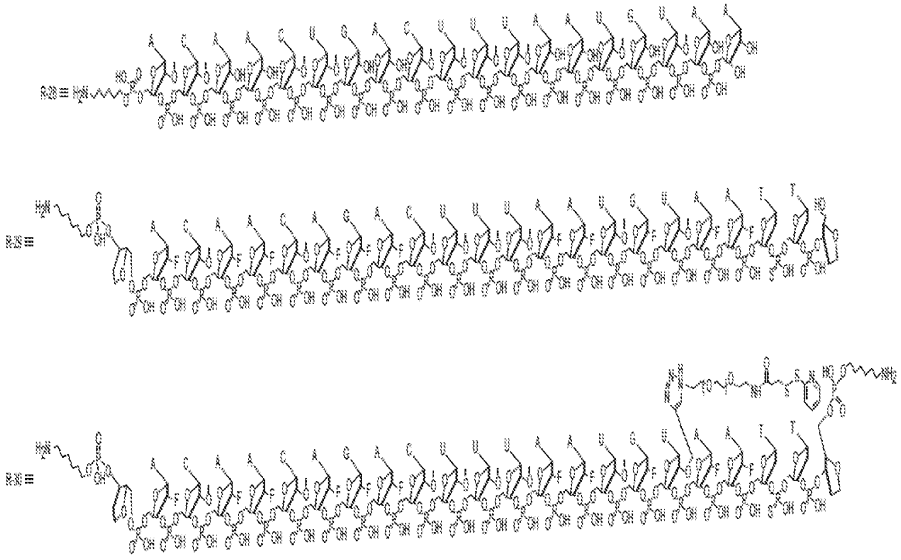
도면28



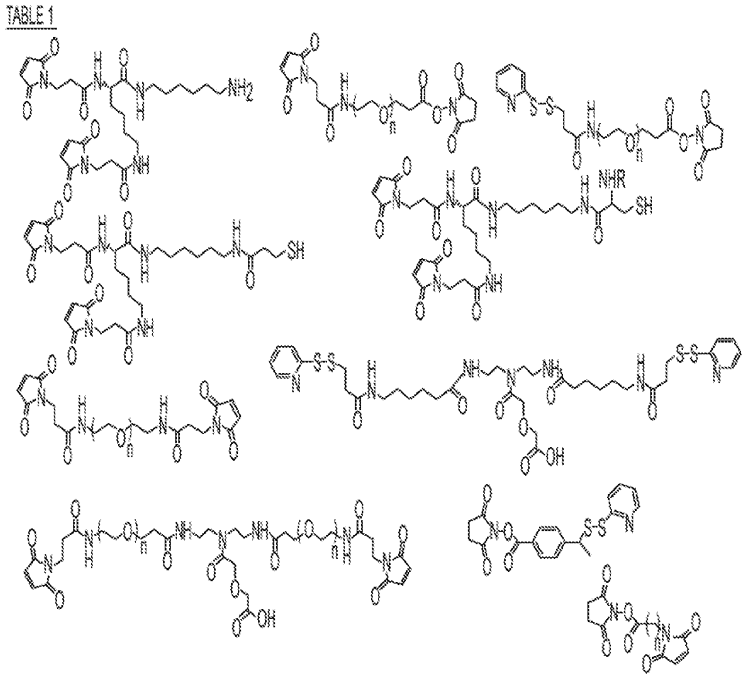
도면29



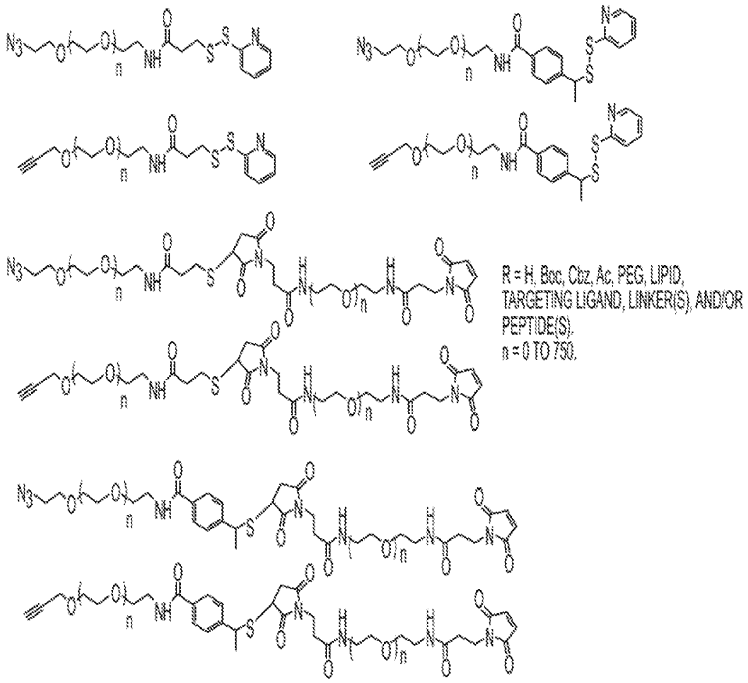
도면30



도면31



도면32


R = H, Boc, Cbz, Ac, PEG, LIPID, TARGETING LIGAND, LINKER(S), AND/OR PEPTIDE(S).
n = 0 TO 750.

도면33

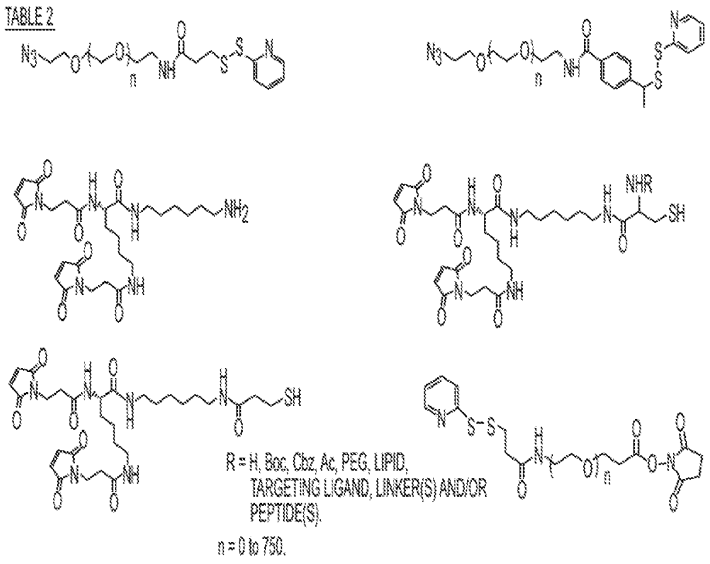
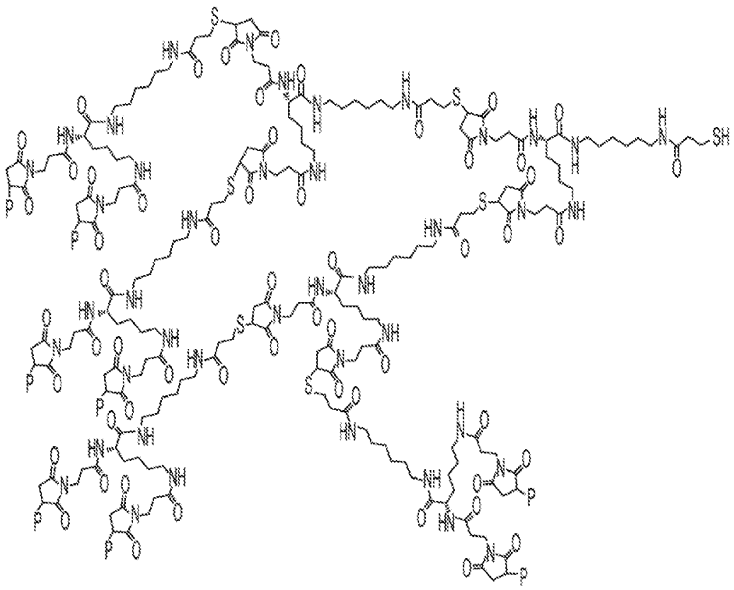
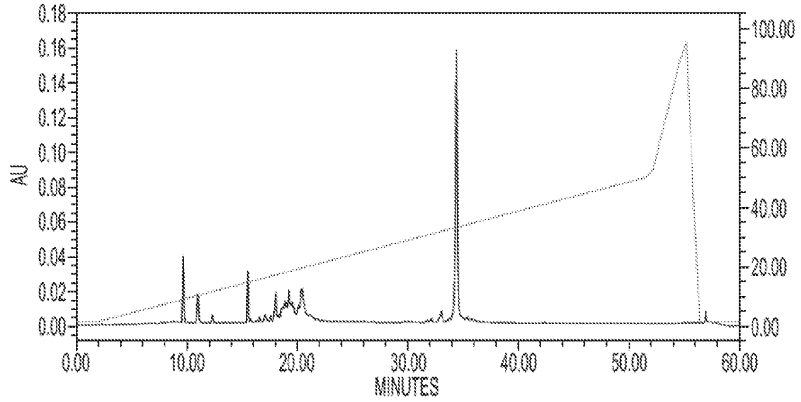


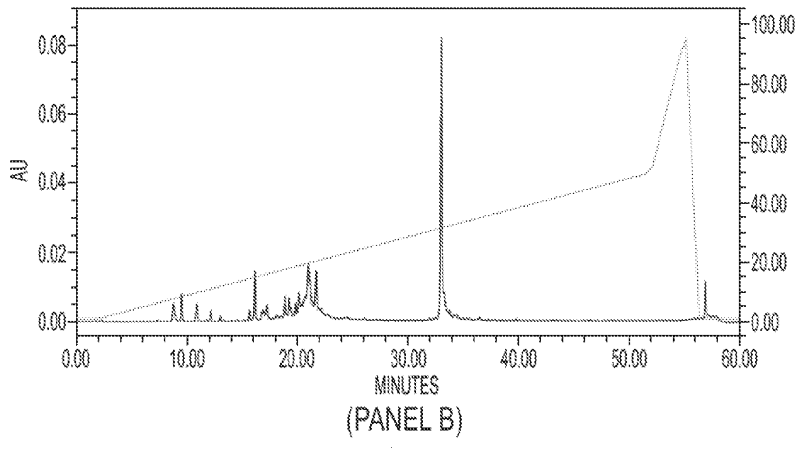
TABLE 2
R = H, Boc, Cbz, Ac, PEG, LIPID, TARGETING LIGAND, LINKER(S) AND/OR PEPTIDE(S).
n = 0 to 750.

도면34

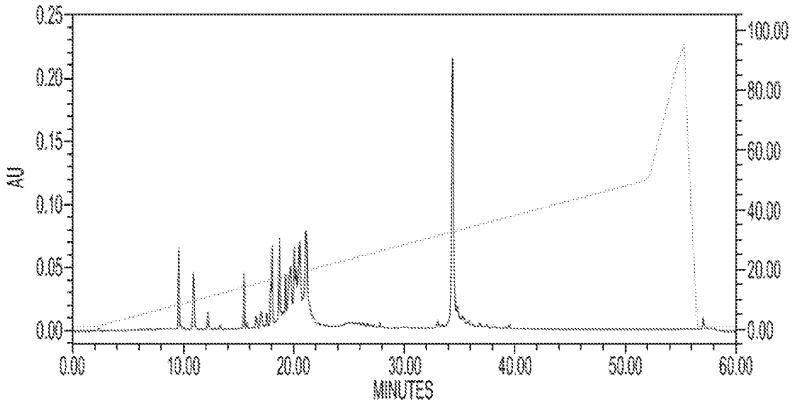


도면35a

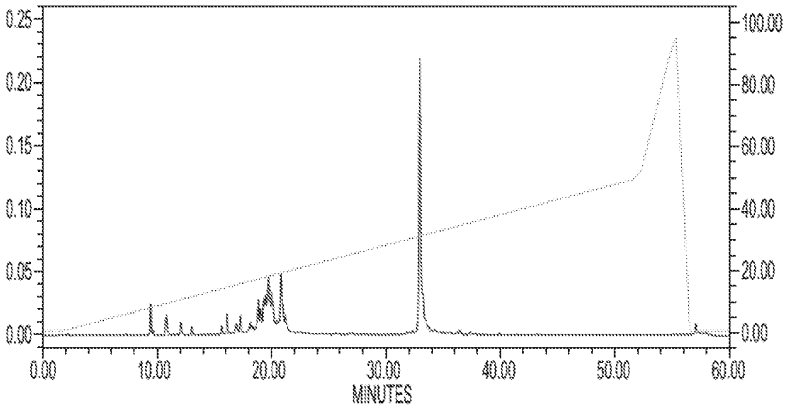




도면35b



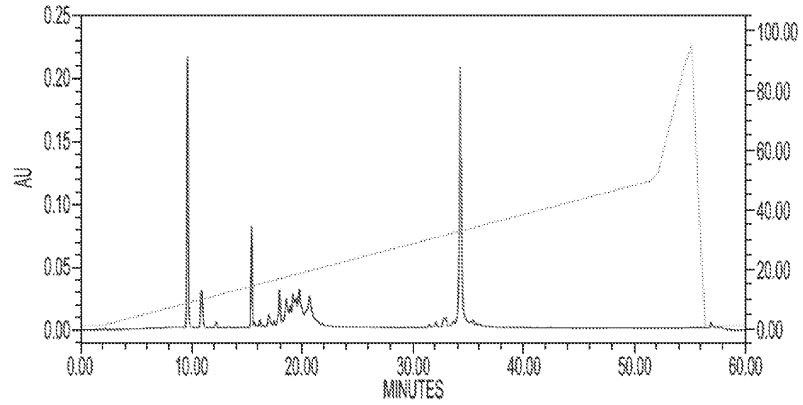
(PANEL C)



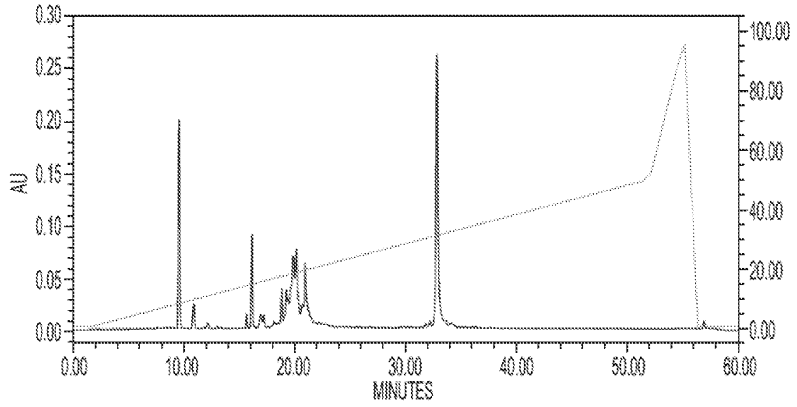
(PANEL D)

FIG. 35 (CONTINUED)

도면35c



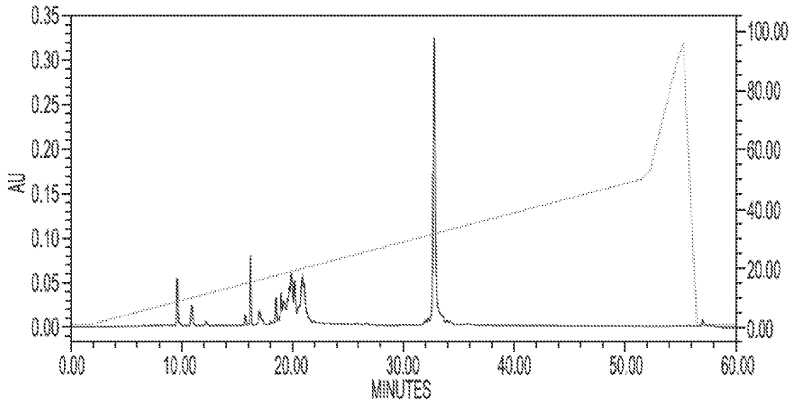
(PANEL E)



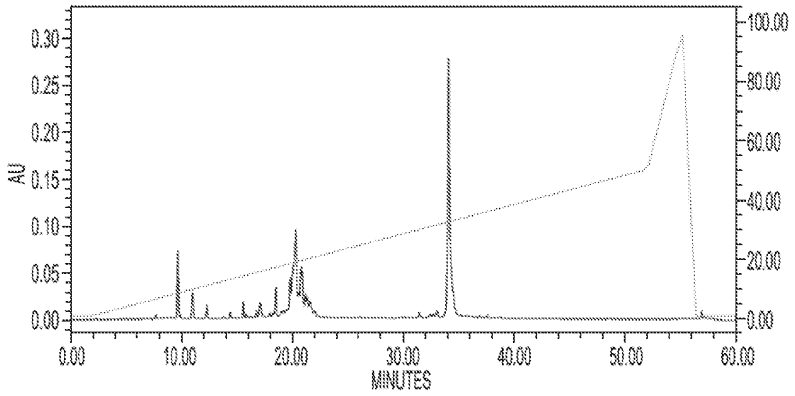
(PANEL F)

FIG. 35 (CONTINUED)

도면35d



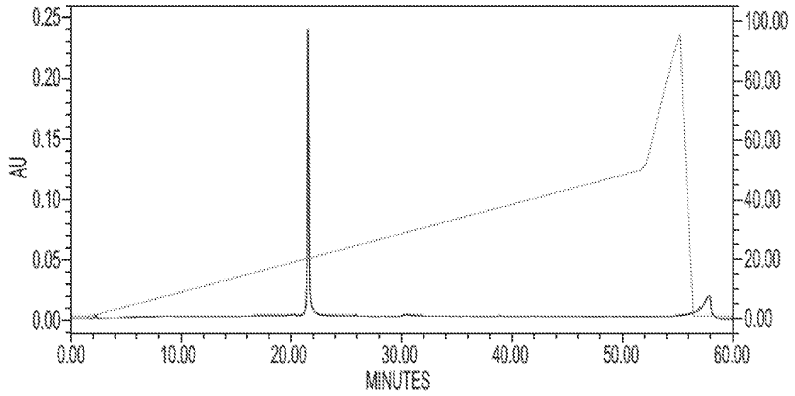
(PANEL G)



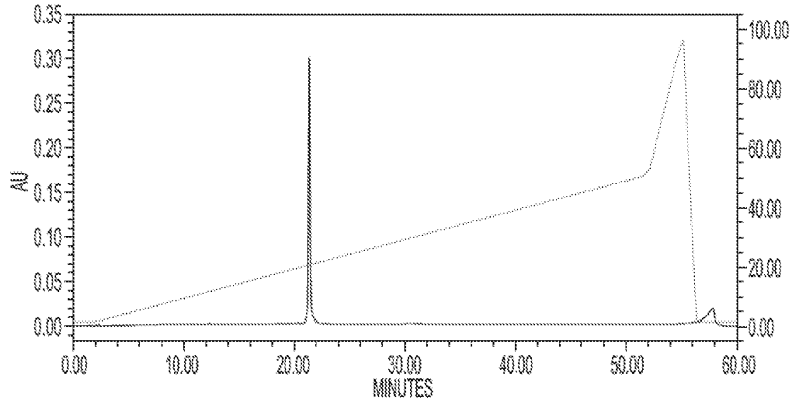
(PANEL H)

FIG. 35 (CONTINUED)

도면35e



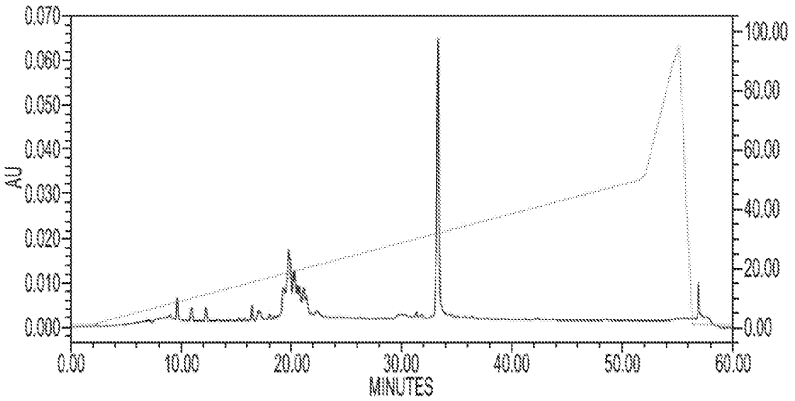
(PANEL I)



(PANEL J)

FIG. 36 (CONTINUED)

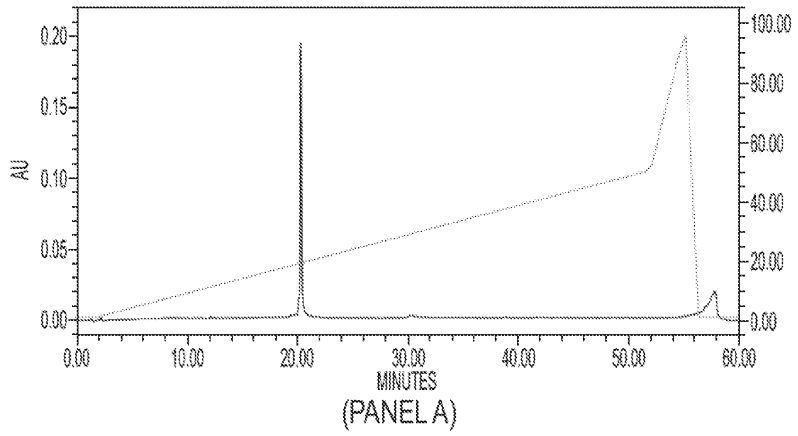
도면35f



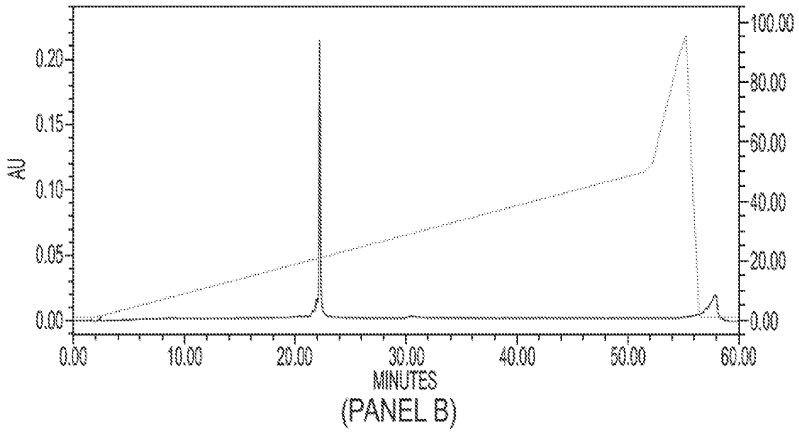
(PANEL K)

FIG. 35 (CONTINUED)

도면36a



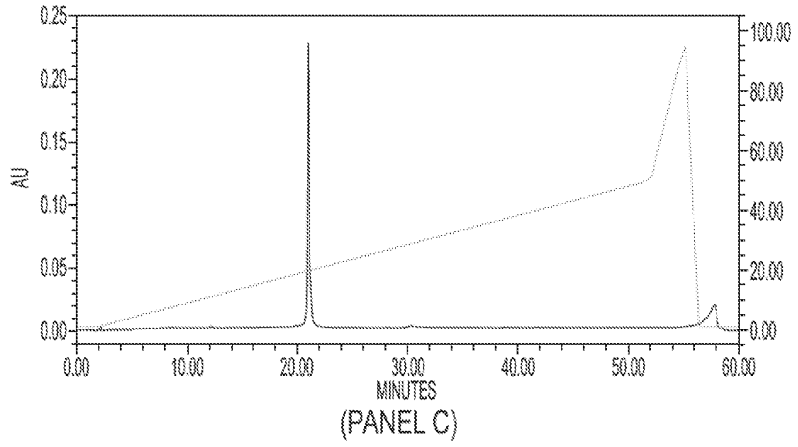
(PANEL A)



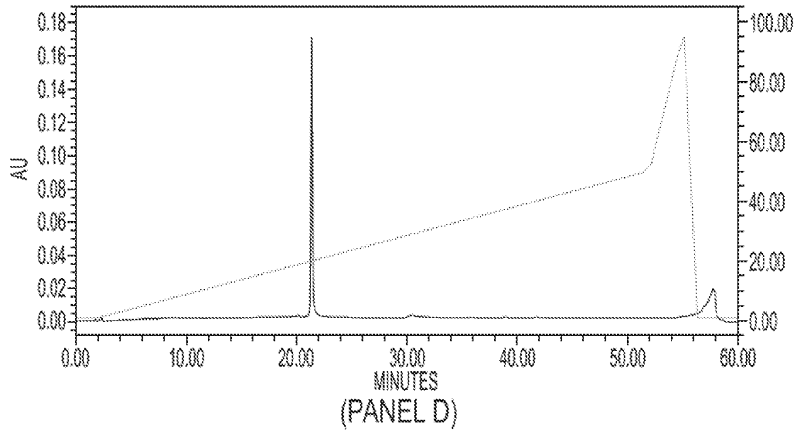
(PANEL B)

FIG. 36

도면36b



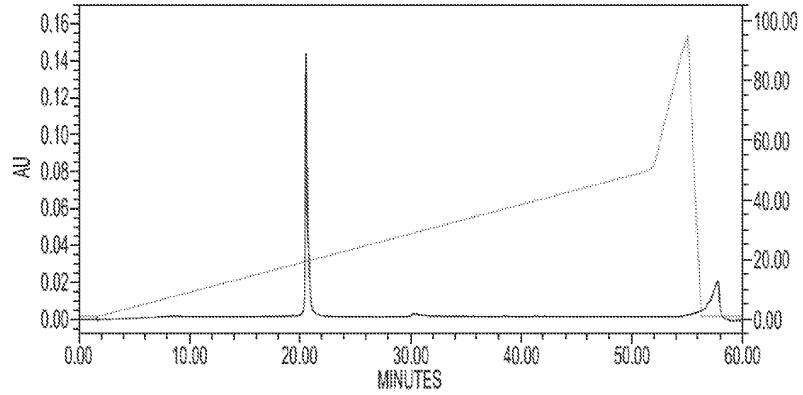
(PANEL C)



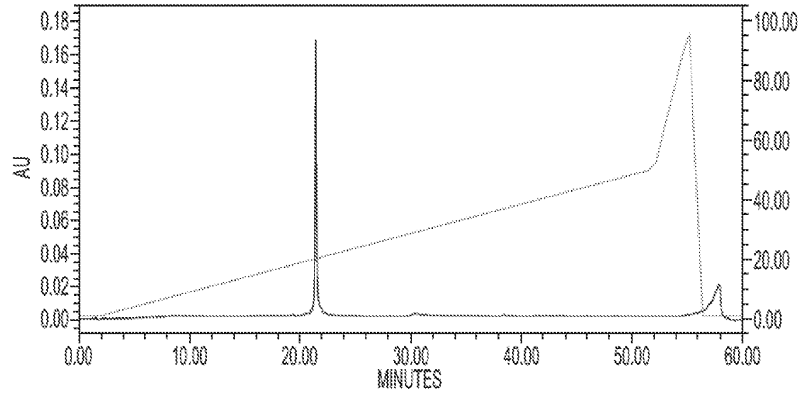
(PANEL D)

FIG. 36 (CONTINUED)

도면36c



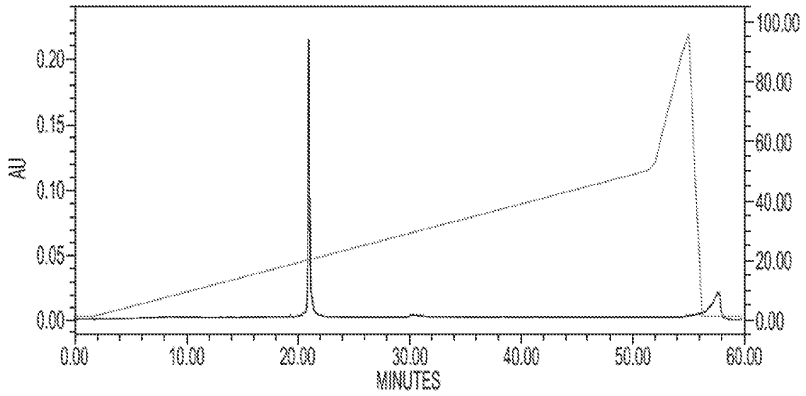
(PANEL E)



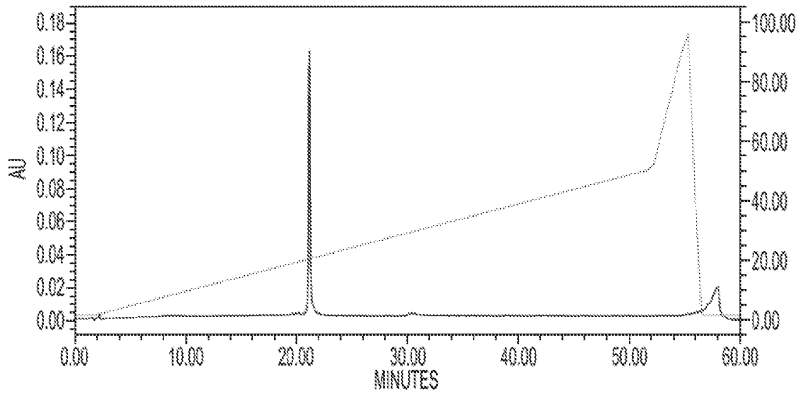
(PANEL F)

FIG. 36 (CONTINUED)

도면36d



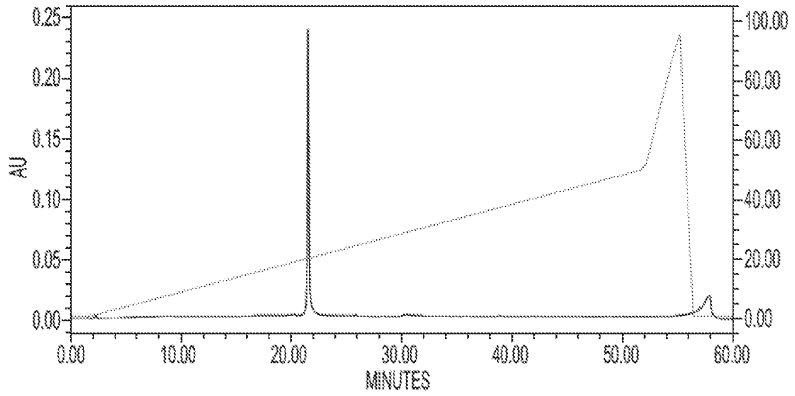
(PANEL G)



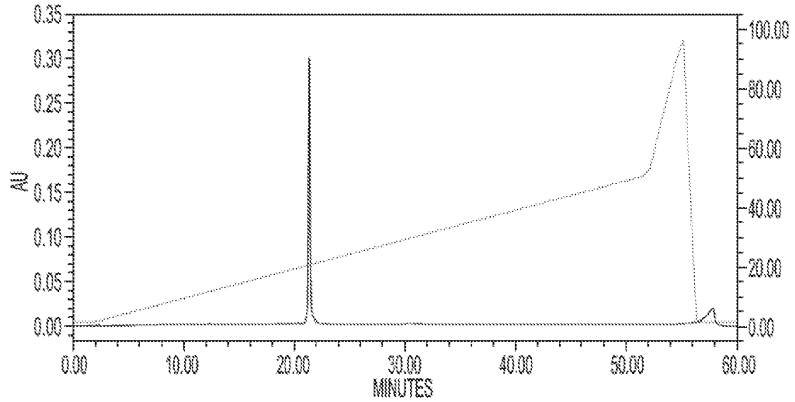
(PANEL H)

FIG. 36 (CONTINUED)

도면36e



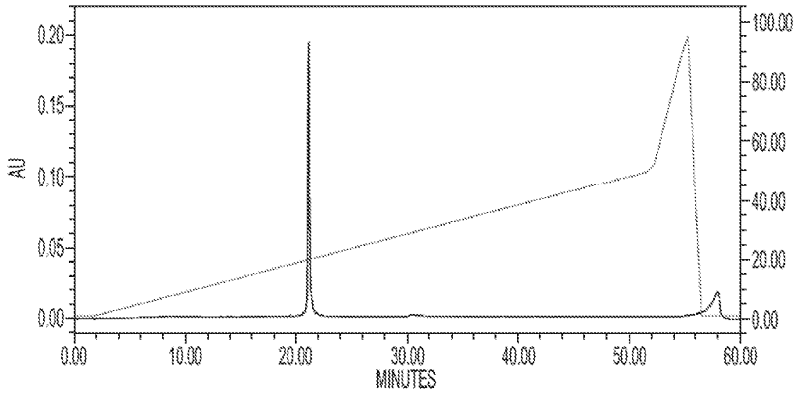
(PANEL I)



(PANEL J)

FIG. 36 (CONTINUED)

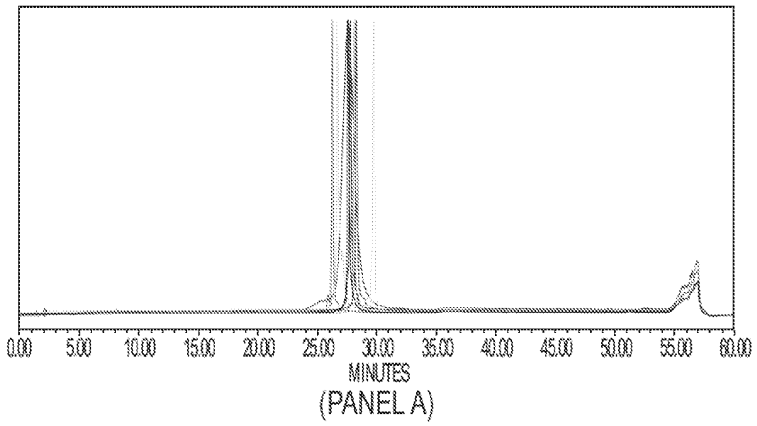
도면36f



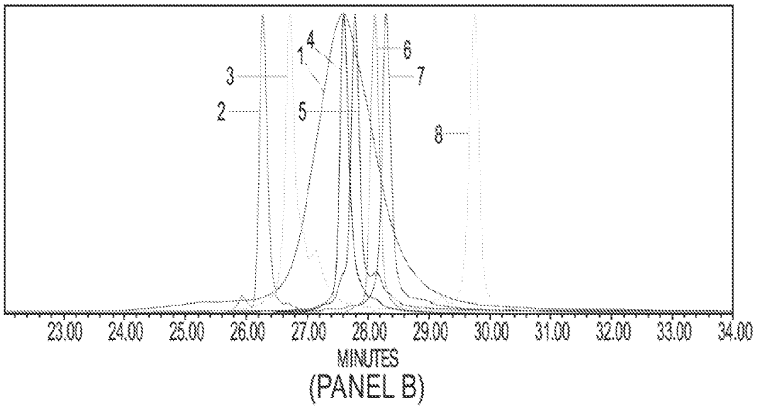
(PANEL K)

FIG. 36 (CONTINUED)

도면37

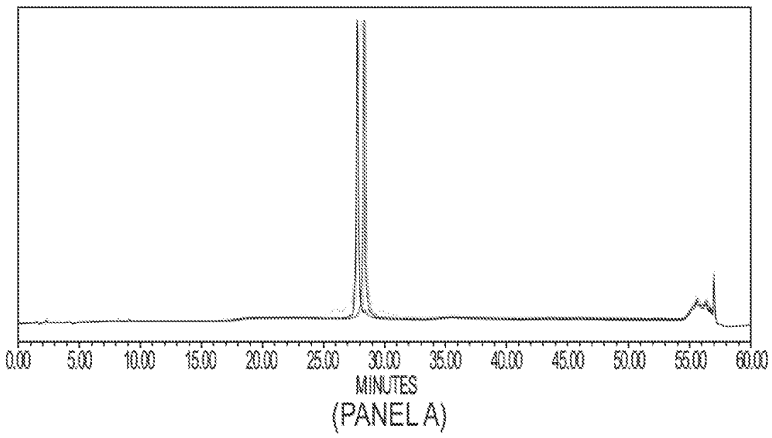


(PANEL A)

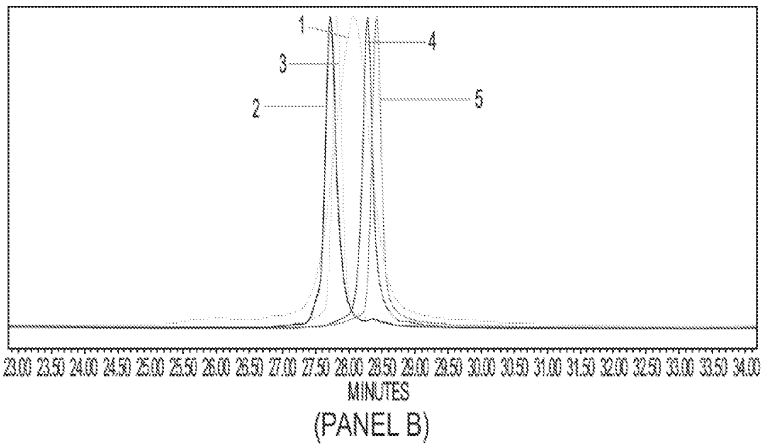


(PANEL B)

도면38

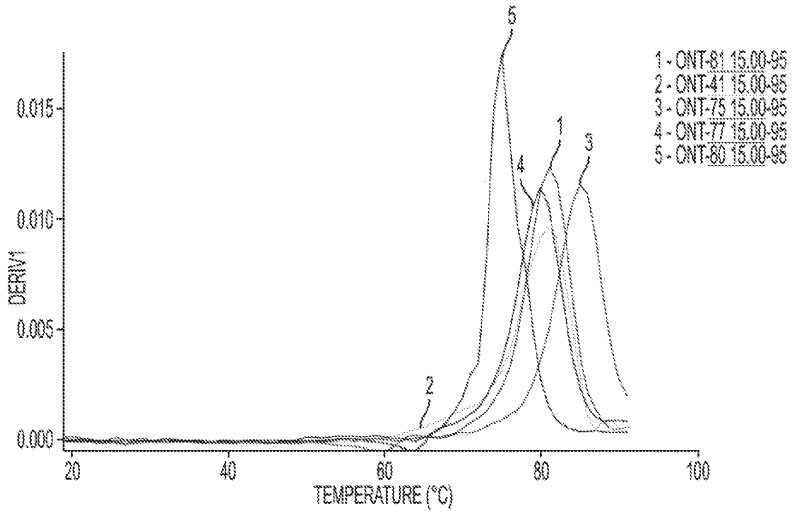


(PANEL A)

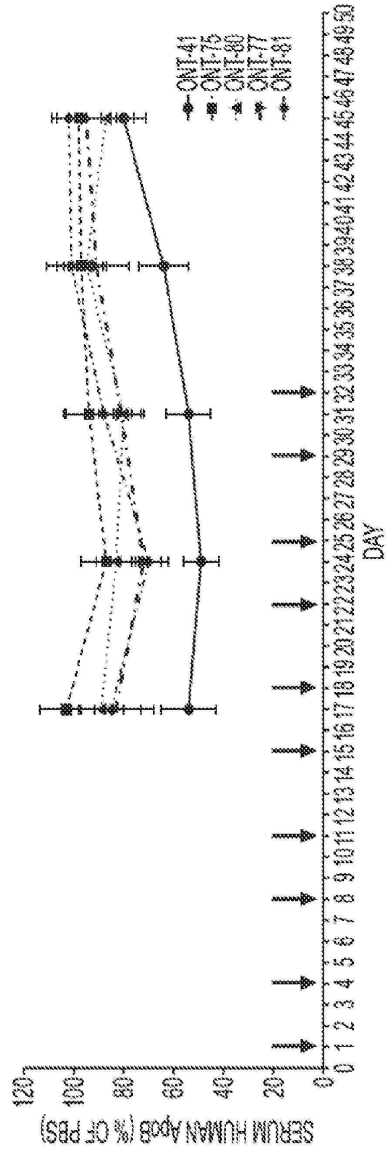


(PANEL B)

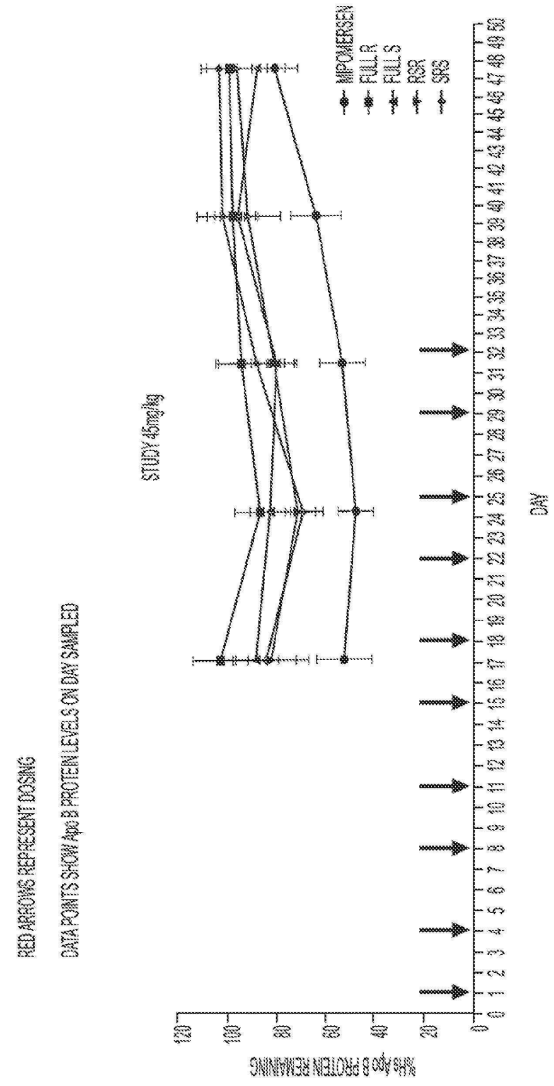
도면39



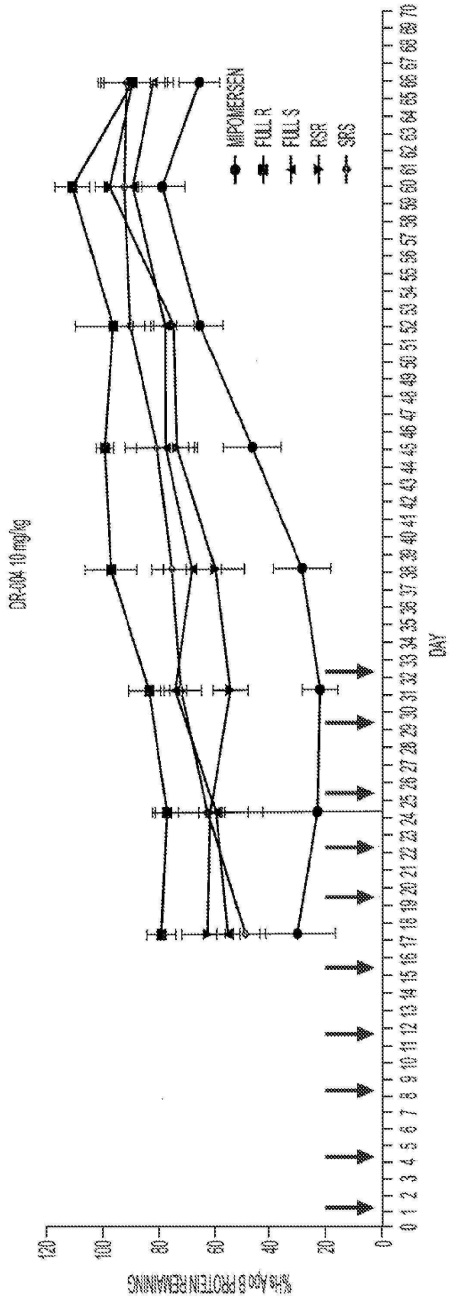
도면40


SERUM HUMAN ApoB (% OF PBS)
120
100
80
60
40
20
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50
DAY
ONT-41
ONT-75
ONT-80
ONT-77
ONT-81

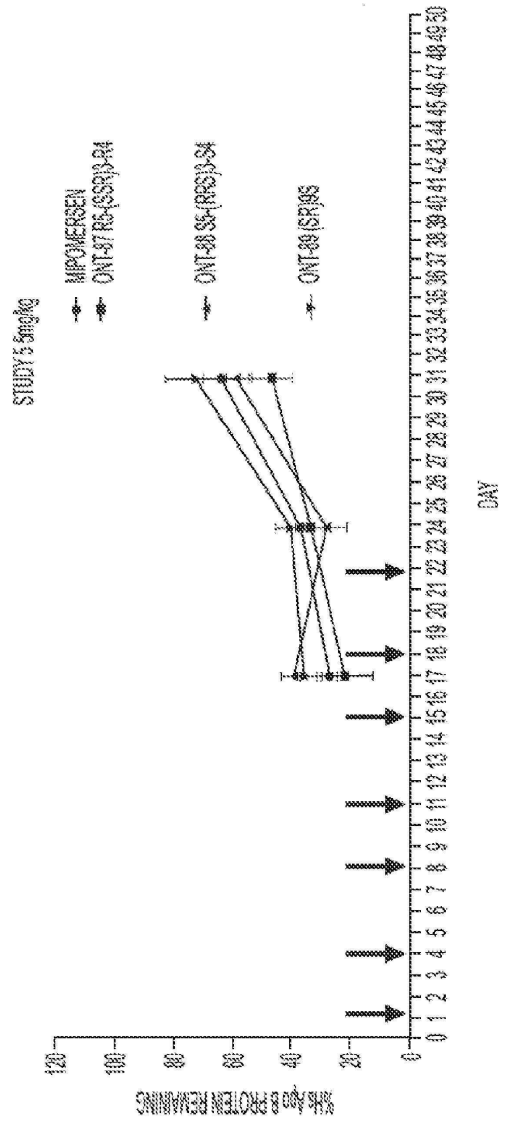
도면41


RED ARROWS REPRESENT DOSING
DATA POINTS SHOW Apo B PROTEIN LEVELS ON DAY SAMPLED
STUDY 45mg/kg
MIPOMERSEN
FULL R
FULL S
RSR
SRS
% Apo B PROTEIN REMAINING
DAY

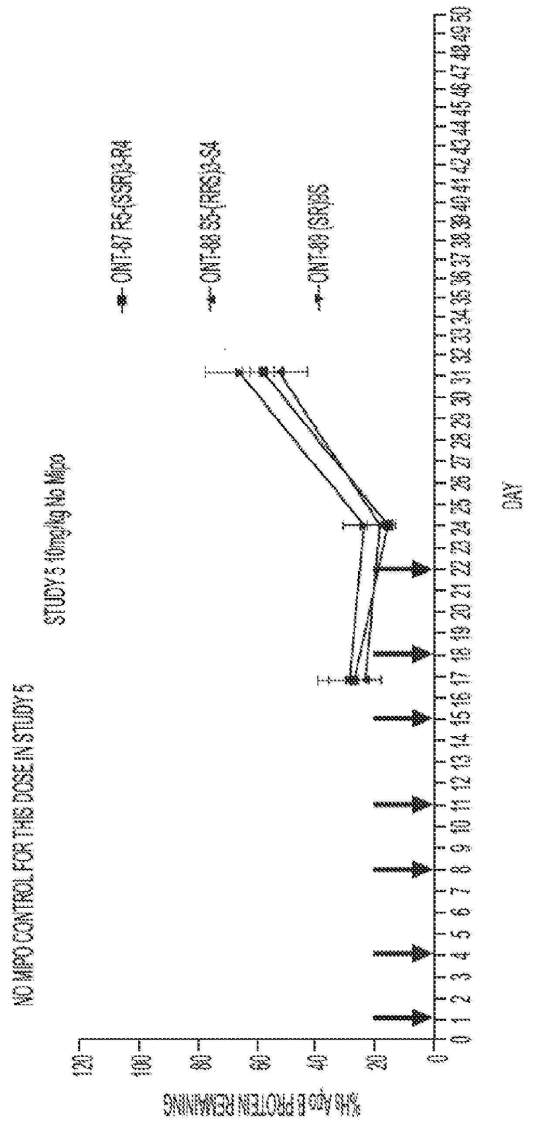
도면42


DR-004 10 mg/kg
MIPOMERSEN
FULL R
FULL S
RSR
SRS
% ApoB PROTEIN REMAINING
DAY

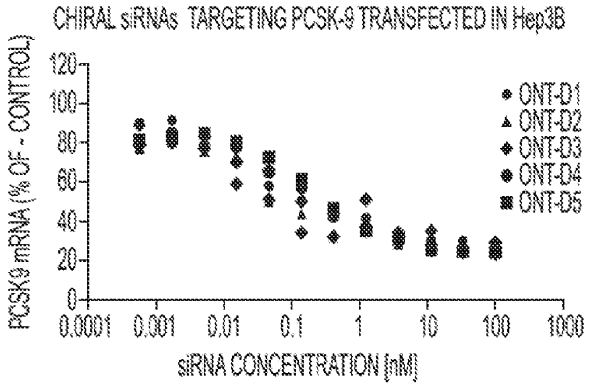
도면43


STUDY 5 5mg/kg
MIPOMERSEN
ONT-87 RS-(QSRS)-84
ONT-88 SS-(RRSS)-84
ONT-89 (SRSS
% Apo B PROTEIN REMAINING
120
100
80
60
40
20
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50
DAY

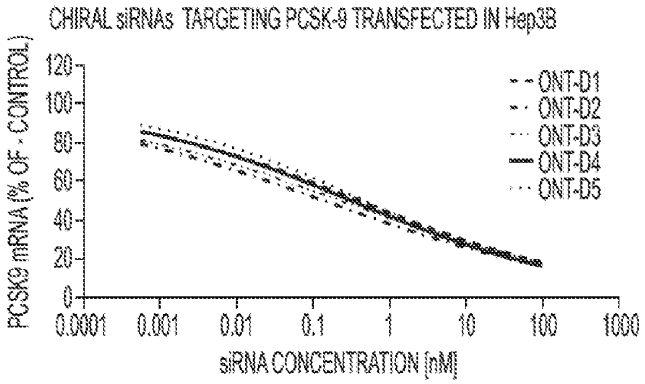
도면44


NO MIPO CONTROL FOR THIS DOSE IN STUDY 5
STUDY 5 10mg/kg No Mipo
ONT-87 R5-(SSR)3-R4
ONT-88 S5-(RRS)3-S4
ONT-89 (SR)3S5
% Hu Apo B PROTEIN REMAINING
DAY

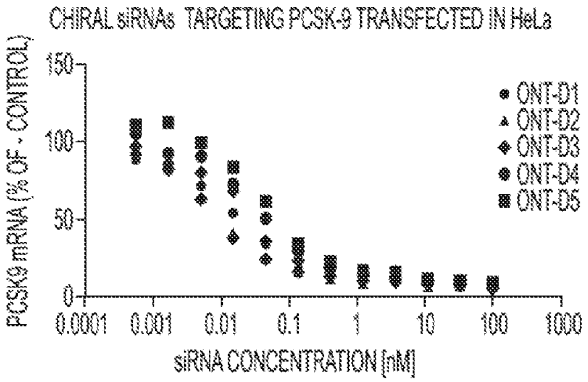
도면45


CHIRAL siRNAs TARGETING PCSK-9 TRANSFECTED IN Hep3B
PCSK9 mRNA (% OF - CONTROL)
siRNA CONCENTRATION [nM]
ONT-D1
ONT-D2
ONT-D3
ONT-D4
ONT-D5

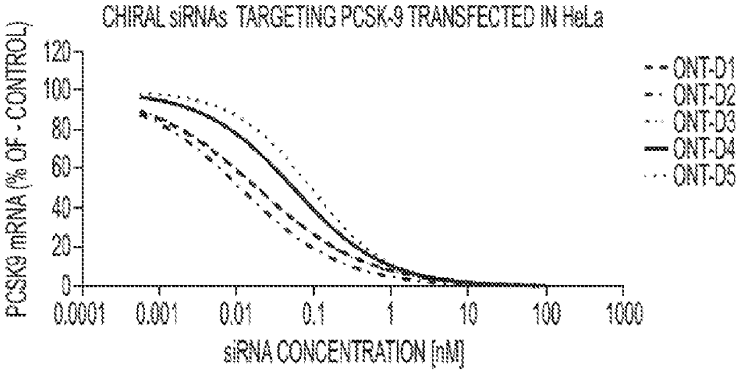
도면46



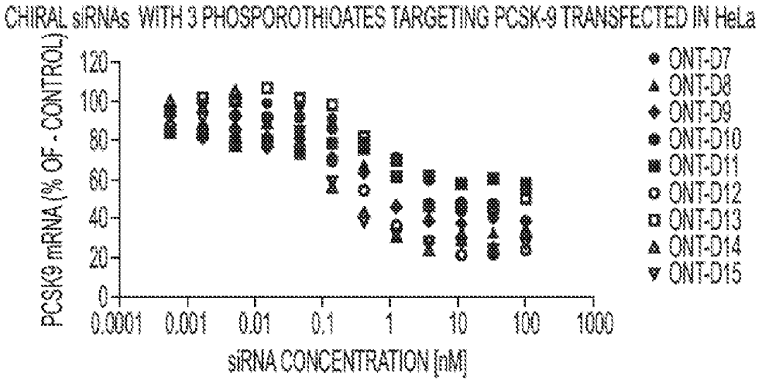
도면47



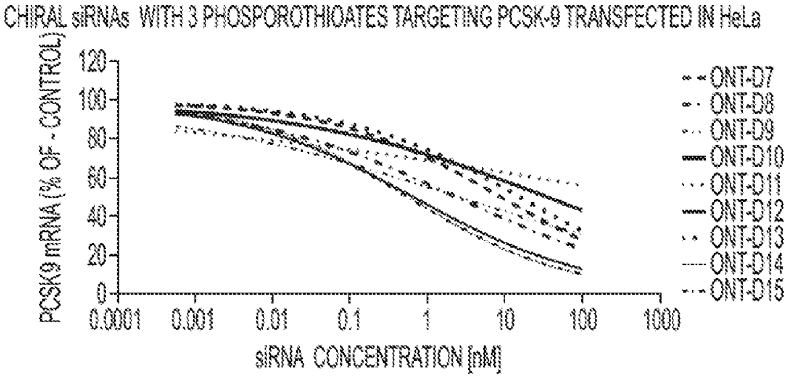
도면48



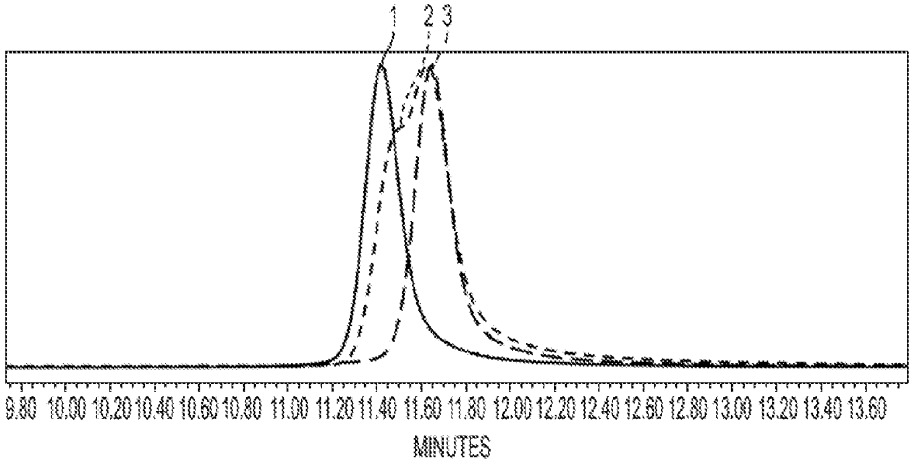
도면49



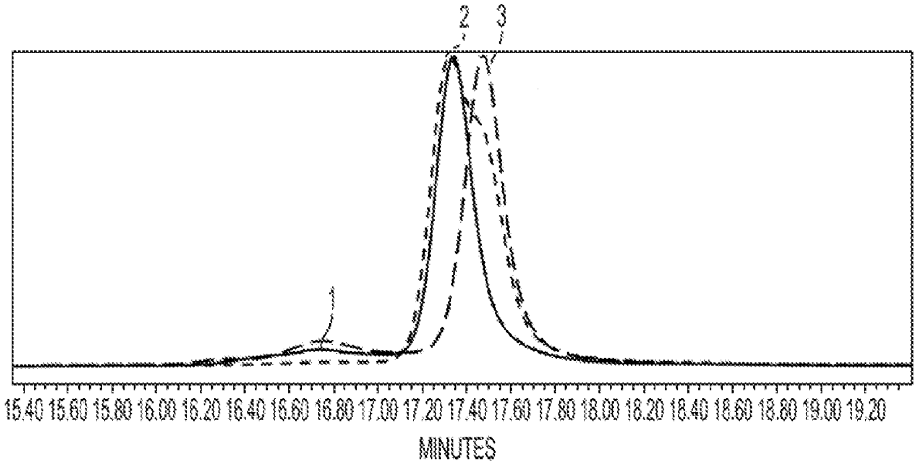
도면50



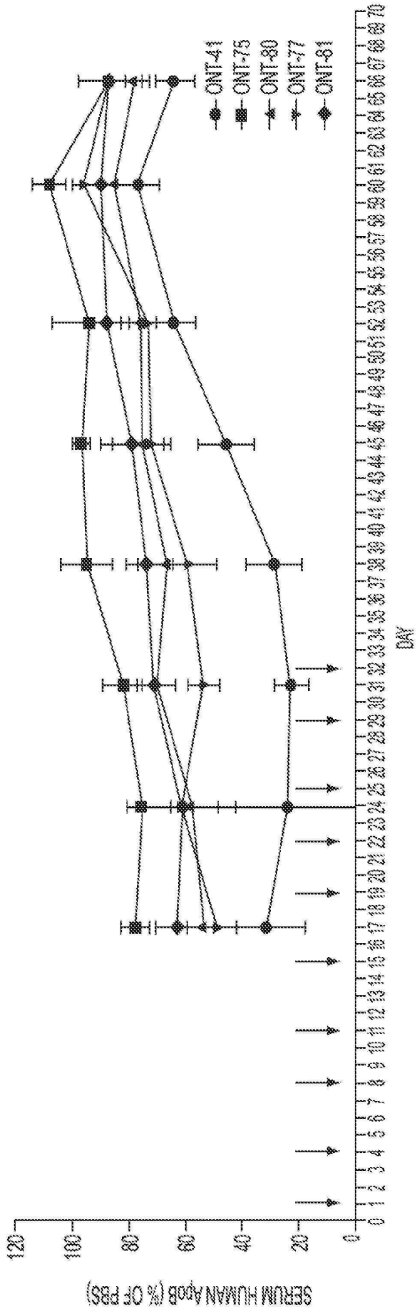
도면51



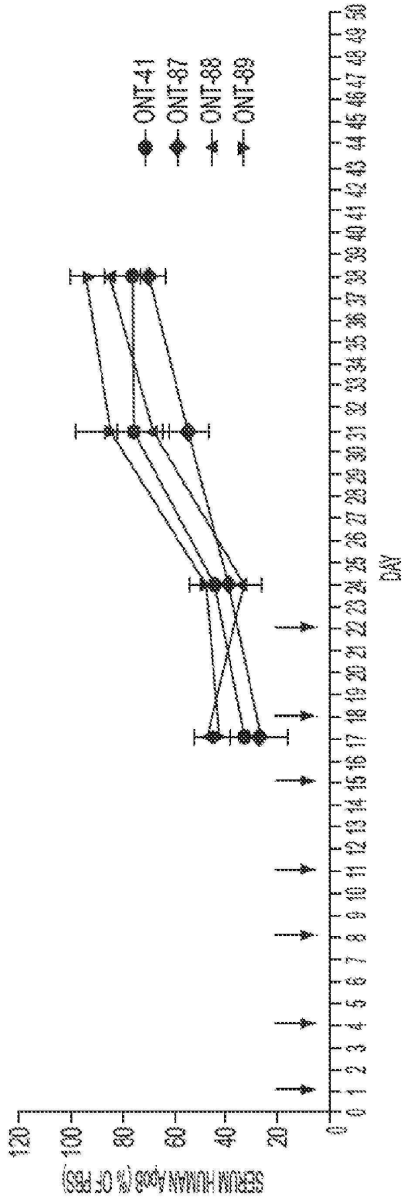
도면52


2
3
1
15.40 15.60 15.80 16.00 16.20 16.40 16.60 16.80 17.00 17.20 17.40 17.60 17.80 18.00 18.20 18.40 18.60 18.80 19.00 19.20
MINUTES

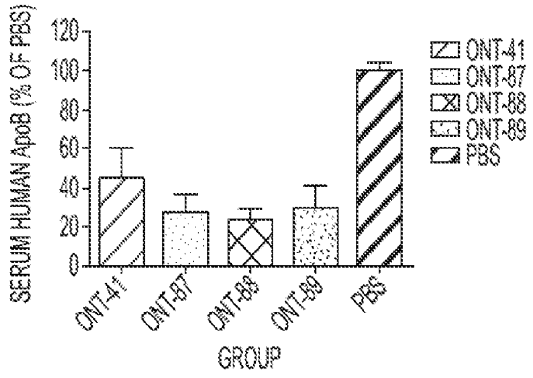
도면53


SERUM HUMAN Apob (% OF PBS)
120
100
80
60
40
20
0
DAY
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70
CNT-41
CNT-75
CNT-80
CNT-77
CNT-81

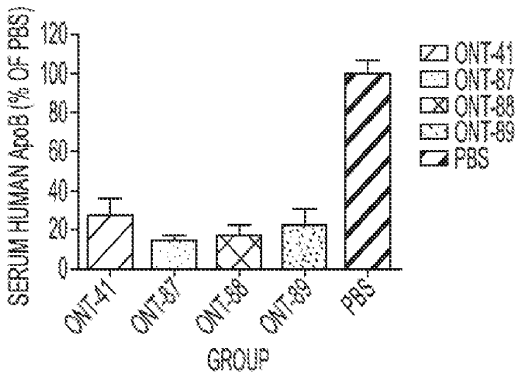
도면54


ONT-41
ONT-87
ONT-88
ONT-89
DAY
SERUM HUMAN ApoB (% OF PBS)

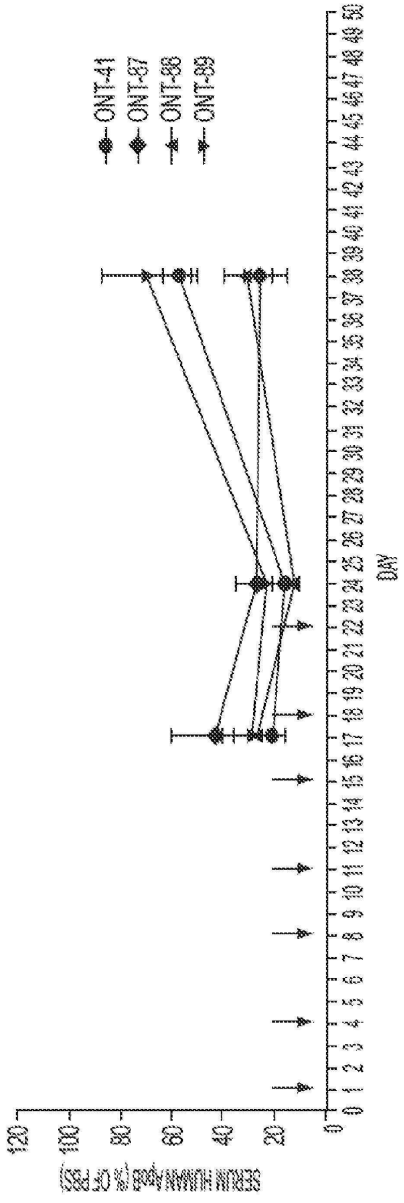
도면55


SERUM HUMAN ApoB (% OF PBS)
ONT-41
ONT-87
ONT-88
ONT-89
PBS
GROUP

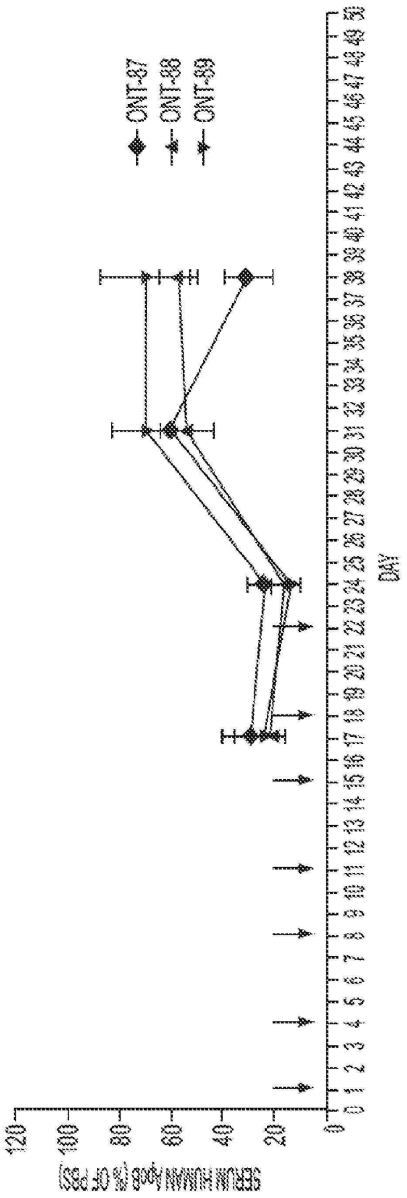
도면56


SERUM HUMAN ApoB (% OF PBS)
120
100
80
60
40
20
0
ONT-41
ONT-87
ONT-88
ONT-89
PBS
GROUP
ONT-41
ONT-87
ONT-88
ONT-89
PBS

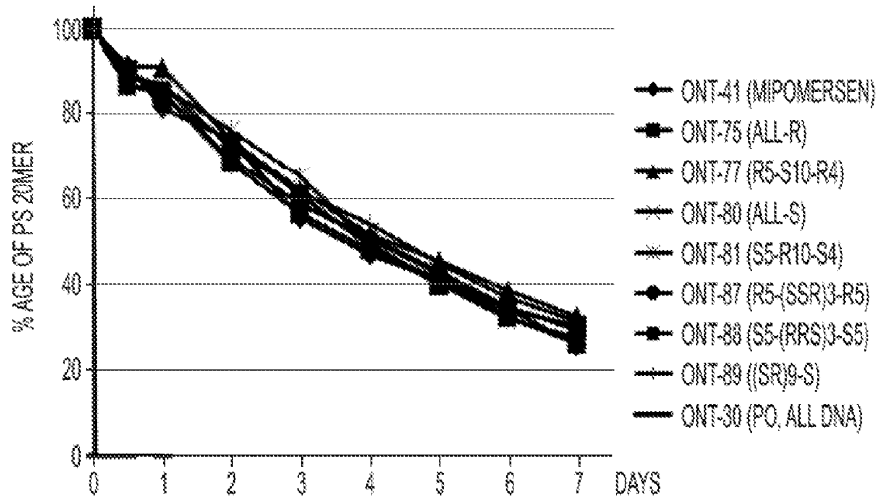
도면57


ONT-41
ONT-87
ONT-88
ONT-89
DAY
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50
120
100
80
60
40
20
0

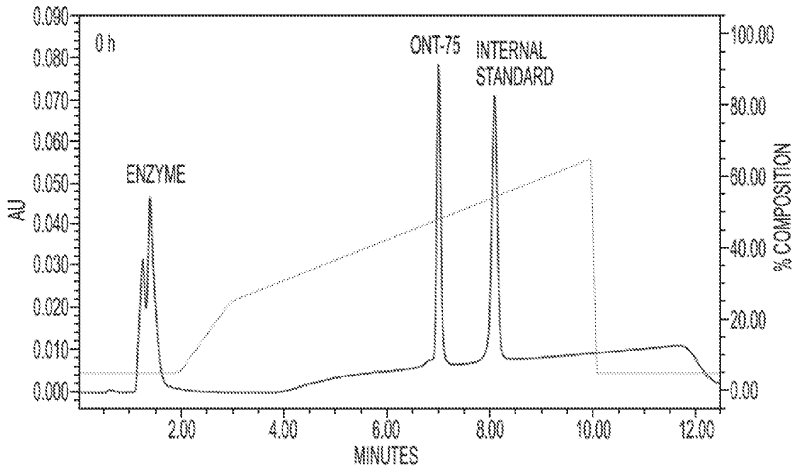
도면58



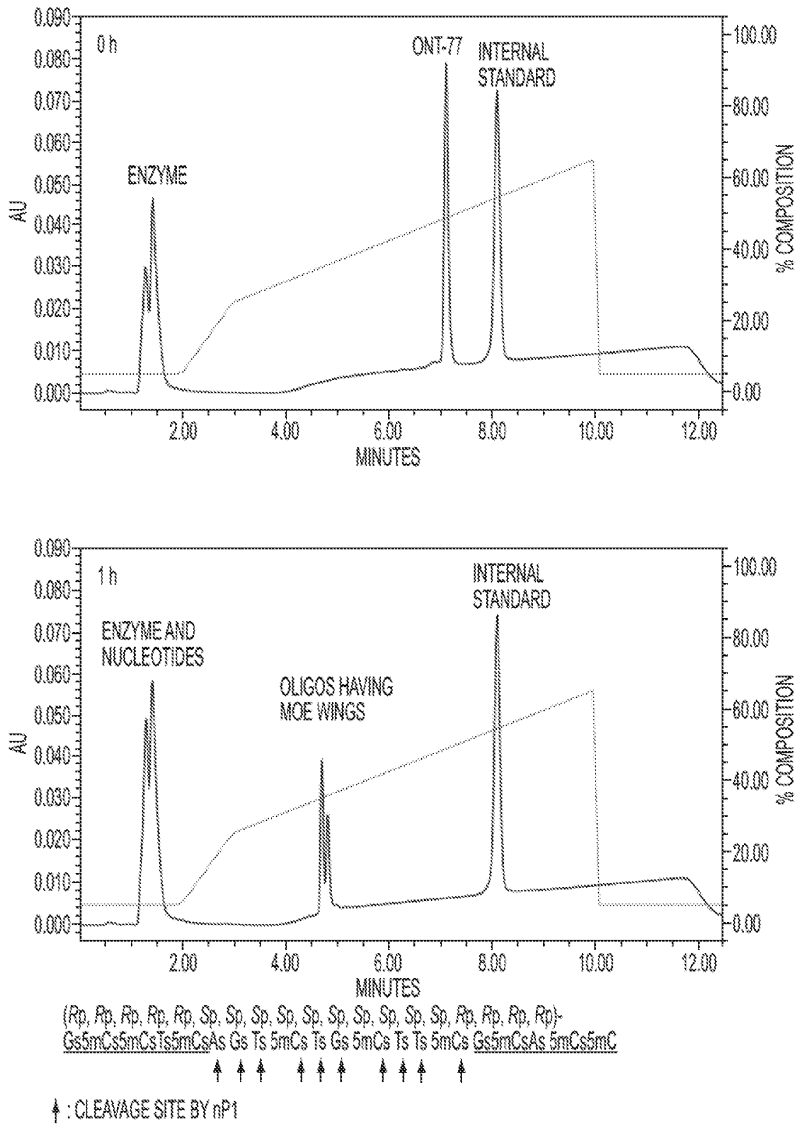
도면59


% AGE OF PS 20MER
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
DAYS
ONT-41 (MIPOMERSEN)
ONT-75 (ALL-R)
ONT-77 (R5-S10-R4)
ONT-80 (ALL-S)
ONT-81 (S5-R10-S4)
ONT-87 (R5-(SSR)3-R5)
ONT-88 (S5-(RRS)3-S5)
ONT-89 ((SR)9-S)
ONT-30 (PO, ALL DNA)

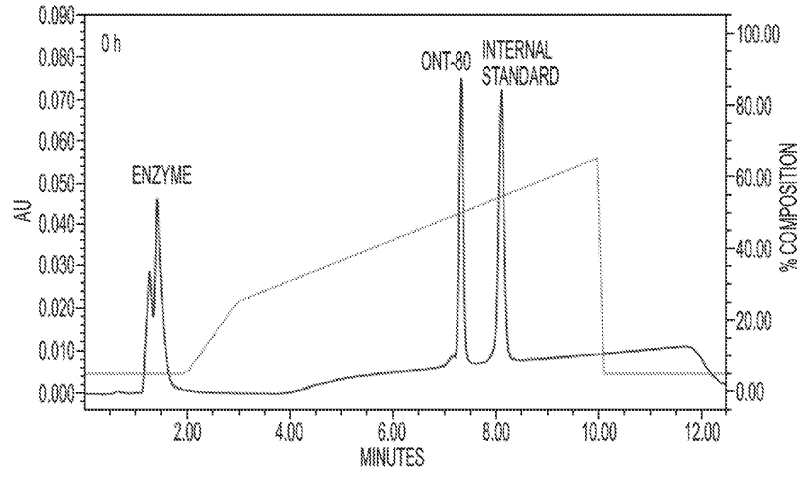
도면60

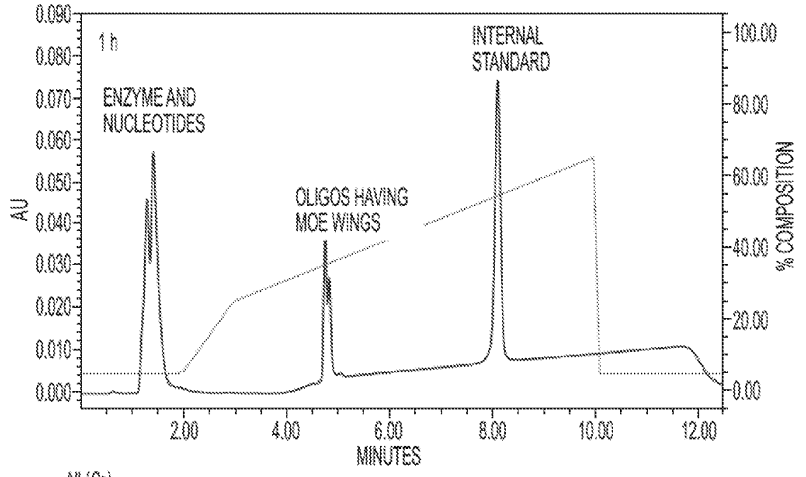

0 h
ONT-75
INTERNAL STANDARD
ENZYME
AU
% COMPOSITION
MINUTES
1 h
ONT-75
INTERNAL STANDARD
ENZYME
AU
% COMPOSITION
MINUTES

도면61


0 h
ONT-77
INTERNAL STANDARD
ENZYME
AU
% COMPOSITION
MINUTES
1 h
INTERNAL STANDARD
ENZYME AND NUCLEOTIDES
OLIGOS HAVING MOE WINGS
(Rp, Rp, Rp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Rp, Rp)-
Gs5mCs5mCsTs5mCsAs Gs Ts 5mCs Ts Gs 5mCs Ts Ts 5mCs Gs5mCsAs 5mCs5mC
: CLEAVAGE SITE BY nP1

도면62

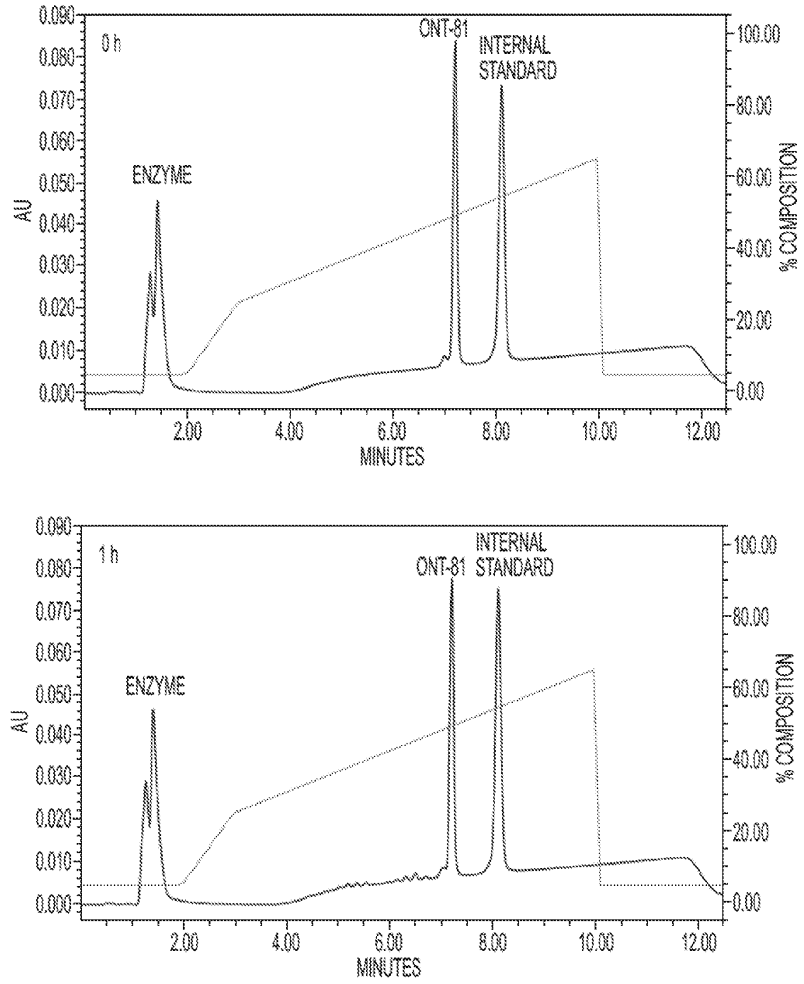




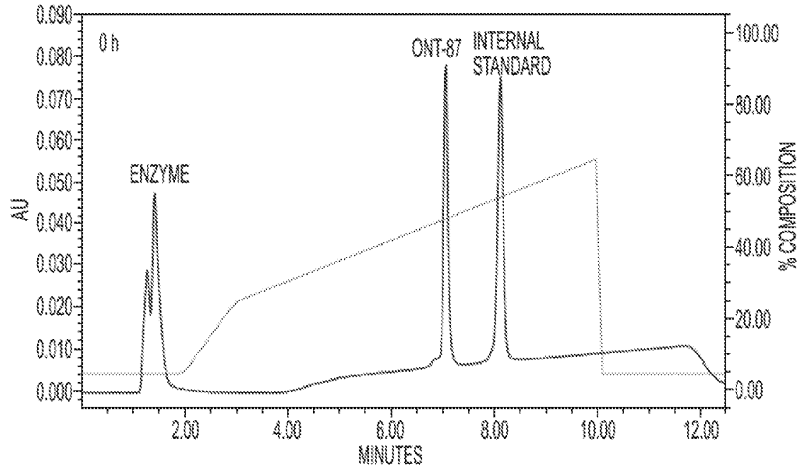
All (Sp)-
Gs5mCs5mCsTs5mCsAs Gs Ts 5mCs Ts Gs 5mCs Ts Ts 5mCs Gs5mCsAs 5mCs5mC

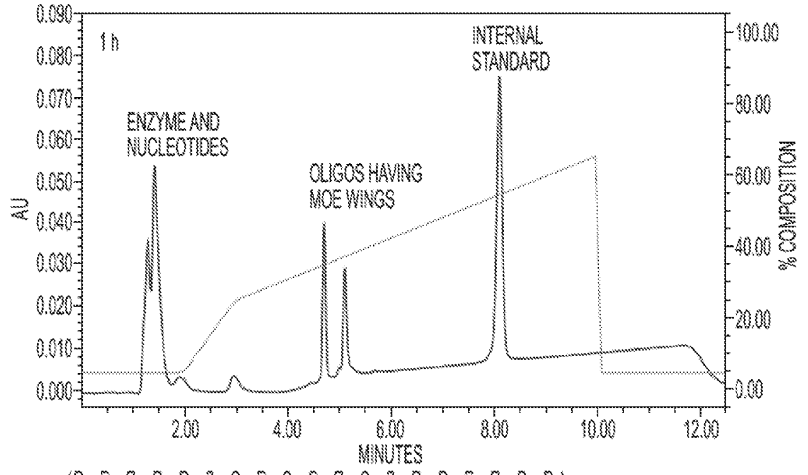
: CLEAVAGE SITE BY nP1

도면63


0 h
ONT-81
INTERNAL STANDARD
ENZYME
AU
% COMPOSITION
MINUTES
1 h
ONT-81
INTERNAL STANDARD
ENZYME
AU
% COMPOSITION
MINUTES

도면64

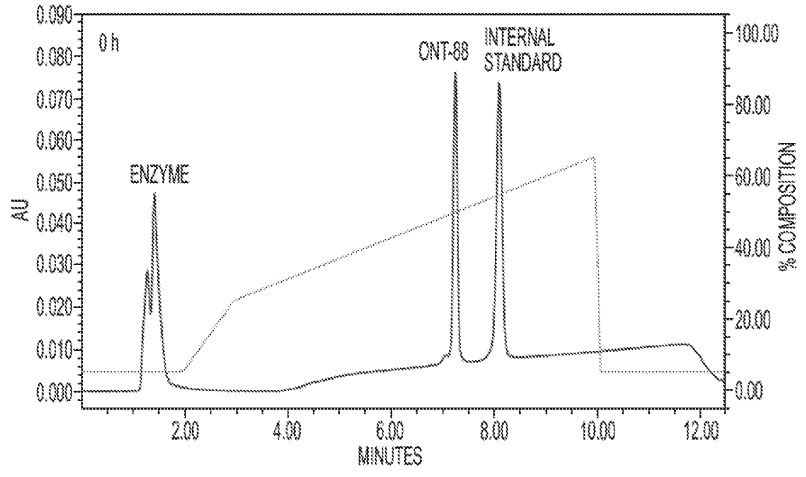


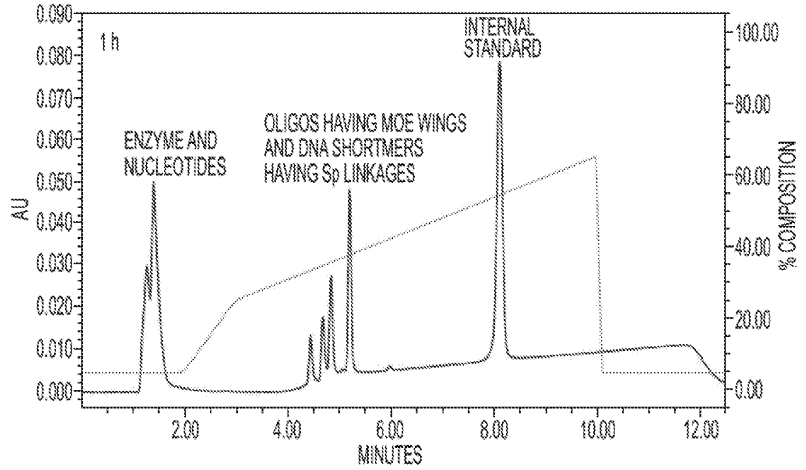


(*Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Sp*, *Sp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*, *Rp*)-
Gs5mCs5mCsTs5mCsAs Gs Ts 5mCs Ts Gs 5mCs Ts Ts 5mCs Gs5mCsAs 5mCs5mC

: CLEAVAGE SITE BY nP1

도면65

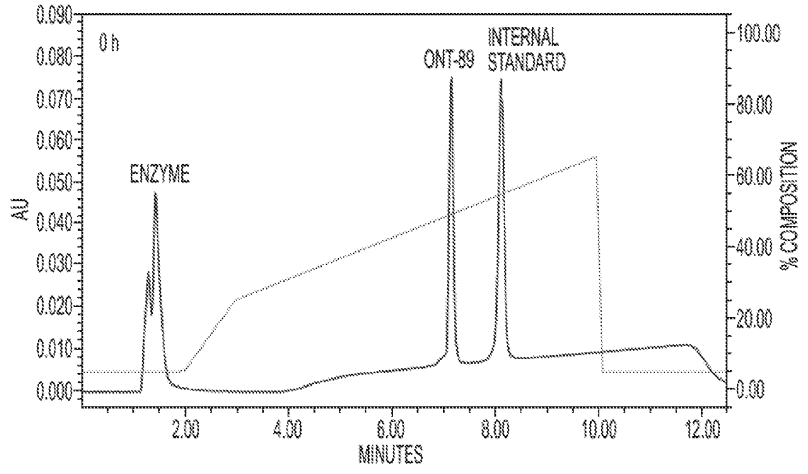


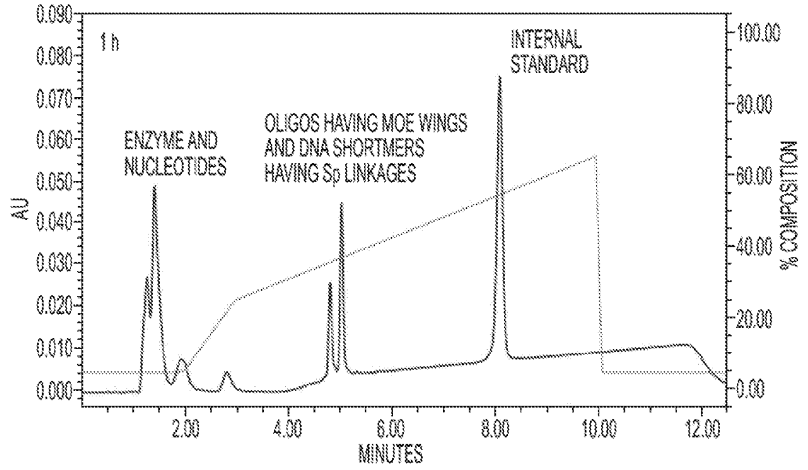


{Sp, Sp, Sp, Sp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Sp, Sp}-
Gs5mCs5mCsTs5mCsAs Gs Ts 5mCs Ts Gs 5mCs Ts Ts 5mCs Gs5mCsAs 5mCs5mC

: CLEAVAGE SITE BY nP1

도면66

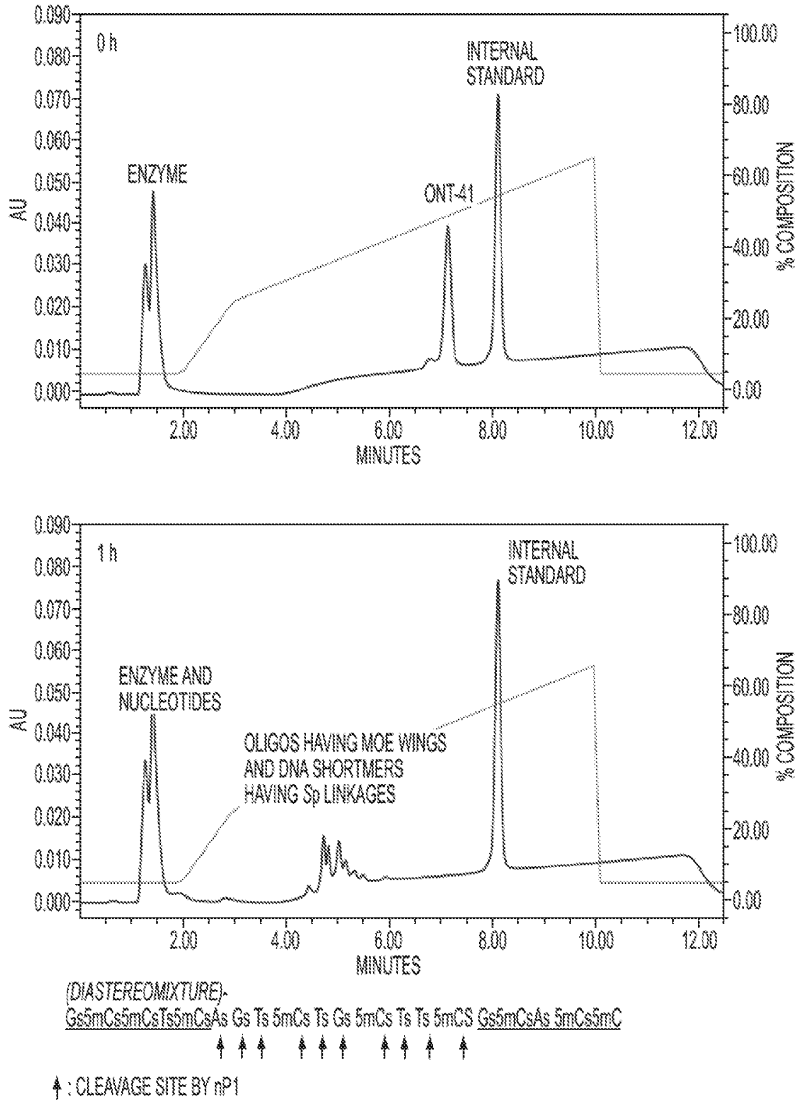




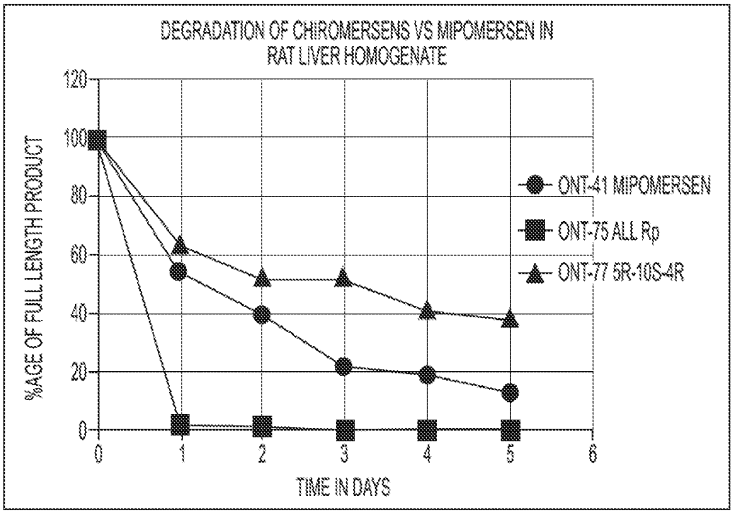
(*Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp, Rp, Sp*)-
Gs5mCs5mCsTs5mCsAs Gs Ts 5mCs Ts Gs 5mCs Ts Ts 5mCs Gs5mCsAs 5mCs5mC

: CLEAVAGE SITE BY nP1

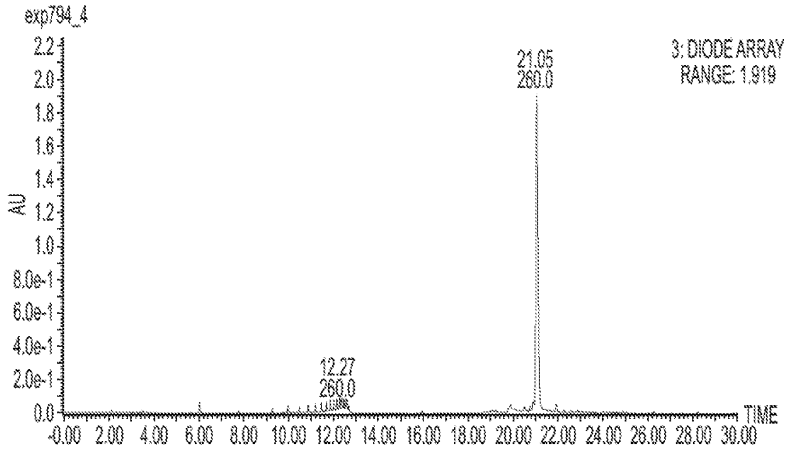
도면67


0 h
INTERNAL STANDARD
ENZYME
ONT-41
AU
% COMPOSITION
MINUTES
1 h
INTERNAL STANDARD
ENZYME AND NUCLEOTIDES
OLIGOS HAVING MOE WINGS AND DNA SHORTMERS HAVING Sp LINKAGES
(DIASTEREOMIXTURE)-
Gs5mCs5mCsTs5mCsAs Gs Ts 5mCs Ts Gs 5mCs Ts Ts 5mCS Gs5mCsAs 5mCs5mC
: CLEAVAGE SITE BY nP1

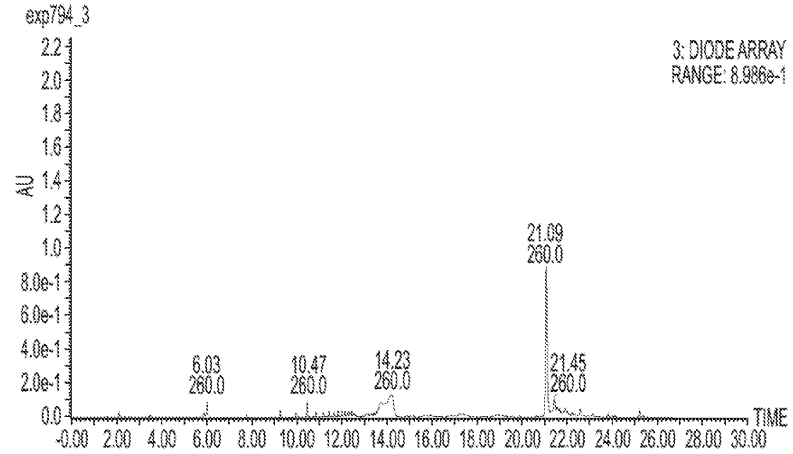
도면68


DEGRADATION OF CHIROMERSENS VS MIPOMERSEN IN RAT LIVER HOMOGENATE
%AGE OF FULL LENGTH PRODUCT
TIME IN DAYS
ONT-41 MIPOMERSEN
ONT-75 ALL Rp
ONT-77 5R-10S-4R

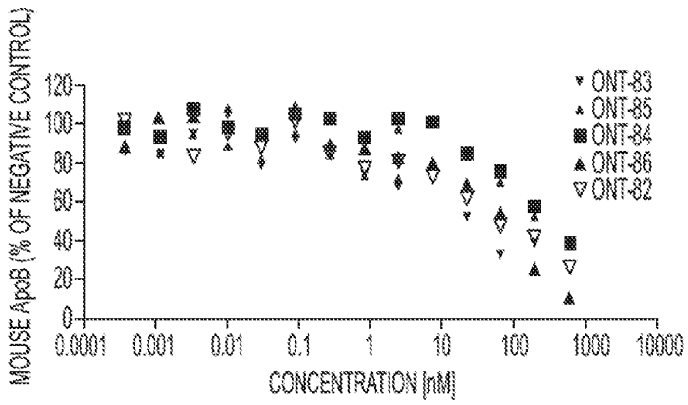
도면69



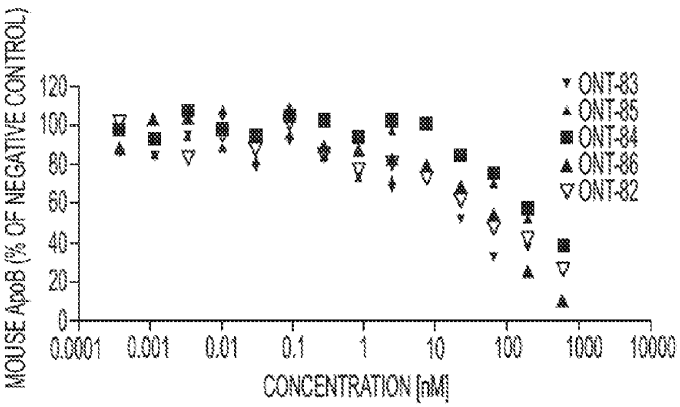
도면70



도면71



도면72



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ONTORII, INC.

<120> CHIRAL CONTROL

<130> 2010581-0055

<140> PCT/US13/50407

<141> 2013-07-12

<150> 61/671,724

<151> 2012-07-14

<150> 61/671,722

<151> 2012-07-14

<150> 61/671,656

<151> 2012-07-13

<150> 61/671,655

<151> 2012-07-13

<160> 2308

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

gctagacgtt agcgt 15

<210> 2

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

gctagatgtt agcgt 15

<210> 3

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

gctagacgtt agcgt 15

<210> 4

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

gctagacgtt agcgt 15

<210> 5

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

gcatgacgtt gagct 15

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 6

atggaaggtc cagcgttctc 20

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 7

atcgactctc gagcgttctc 20

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 8

atcgactctc gagcgttctc 20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 9

atcgactctc gagcgttctc 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 10

atcgactctc gagcgttctc 20

<210> 11

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 11

atcgactctc gaacgttctc 20

<210> 12

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 12

gagaacgctg gaccttccat 20

<210> 13

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 13

gagaacgctc gaccttccat 20

<210> 14

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

gagaacgctc gaccttcgat 20

<210> 15

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

gagcaagctg gaccttccat 20

<210> 16

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

gagcacgctg gaccttccat 20

<210> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

gagaacgctg gaccttccat 20

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

gagaacgatg gaccttccat 20

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

gagaacgctc cagcactgat 20

<210> 20

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

ccatgtcggt cctgatgct 19

<210> 21

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

tccatgctgg tcctgatgct 20

<210> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

tccatgtcgg tcctgatgct 20

<210> 23

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

tccatgtcgg tcctgatgct 20

<210> 24

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

tccatgacgt tcctgatgct 20

<210> 25

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

tccatgtcgg tcctgacgca 20

<210> 26

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 26

tcaacgtt 8

<210> 27

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 27

tcaagctt 8

<210> 28

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 28

tcagcgct 8

<210> 29

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 29

tcttcgat 8

<210> 30

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 30

tcttcgaa 8

<210> 31

<211> 7

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 31

caacgtt 7

<210> 32

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 32

ccaacgtt 8

<210> 33

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 33

caacgttct 9

<210> 34

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 34

tcaacgtc 8

<210> 35

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

atggactctc cagcgttctc 20

<210> 36

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

ataggaggtc caacgttctc 20

<210> 37

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

atcgactctc gagcgttctc 20

<210> 38

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

atggaggctc catcgttctc 20

<210> 39

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

atcggactct cgagcgttct c 21

<210> 40

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

atcgactctc gagcgttctc 20

<210> 41

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

gcatgacgtt gagct 15

<210> 42

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

tccatgtcgg tcctgatgct 20

<210> 43

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

tccatgccgg tcctgatgct 20

<210> 44

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

tccatggcgg tcctgatgct 20

<210> 45

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

tccatgacgg tcctgatgct 20

<210> 46

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

tccatgtcga tcctgatgct 20

<210> 47

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 47

tccatgtcgc tcctgatgct 20

<210> 48

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 48

tccatgtcgt tcctgatgct 20

<210> 49

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 49

tccataacgt tcctgatgct 20

<210> 50

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 50

tccatgacgt ccctgatgct 20

<210> 51

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

tccatcacgt gcctgatgct 20

<210> 52

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

ggggtcaacg ttgacgggg 19

<210> 53

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

ggggtcagtc gtgacgggg 19

<210> 54

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

gctagacgtt agtgt 15

<210> 55

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 55

gctagacgtt agtgt 15

<210> 56

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 56

tccatgtcgt tcctgatgct 20

<210> 57

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 57

tccatgtcgt tcctgatgct 20

<210> 58

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 58

accatggacg atctgtttcc cctc 24

<210> 59

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 59

tctcccagcg tgcgccat 18

<210> 60

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

taccgcgtgc gaccctct 18

<210> 61

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

accatggacg aactgtttcc cctc 24

<210> 62

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

accatggacg agctgtttcc cctc 24

<210> 63

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

accatggacg acctgtttcc cctc 24

<210> 64

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

accatggacg tactgtttcc cctc 24

<210> 65

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

accatggacg gtctgtttcc cctc 24

<210> 66

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

accatggacg ttctgtttcc cctc 24

<210> 67

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

cacgttgagg ggcat 15

<210> 68

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 68

ctgctgagac tggag 15

<210> 69

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 69

tcagcgtgcg cc 12

<210> 70

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 70

atgacgttcc tgacgtt 17

<210> 71

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 71

tctcccagcg ggcgcat 17

<210> 72

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

tctcccagcg cgcgccat 18

<210> 73

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

tccatgtcgt tcctgtcgtt 20

<210> 74

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

tccatagcgt tcctagcgtt 20

<210> 75

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

tcgtcgctgt ctccgcttct t 21

<210> 76

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 76

tcctgacgtt cctgacgtt 19

<210> 77

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 77

tcctgtcgtt cctgtcgtt 19

<210> 78

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 78

tccatgtcgt ttttgtcgtt 20

<210> 79

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 79

tcctgtcgtt ccttgtcgtt 20

<210> 80

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 80

tccttgtcgt tcctgtcgtt 20

<210> 81

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 81

tcctgtcgtt ttttgtcgtt 20

<210> 82

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 82

tcgtcgctgt ctgcccttct t 21

<210> 83

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 83

tcgtcgctgt tgtcgtttct t 21

<210> 84

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 84

tccatgtcgt tcctgtcgtt 20

<210> 85

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

tccaggactt ctctcaggtt 20

<210> 86

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

tccatgcgtg cgtgcgtttt 20

<210> 87

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

tccatgcgtt gcgttgcgtt 20

<210> 88

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

tccacgacgt tttcgacgtt 20

<210> 89

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 89

tcgtcgttgt cgttgtcgtt 20

<210> 90

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 90

tcgtcgtttt gtcgttttgt cgtt 24

<210> 91

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 91

tcgtcgttgt cgttttgtcg tt 22

<210> 92

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 92

gcgtgcgttg tcgttgtcgt t 21

<210> 93

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

gcggcgggcg gcgcgcgccc 20

<210> 94

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

tgtcgtttgt cgtttgtcgt t 21

<210> 95

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

tgtcgttgtc gttgtcgttg tcgtt 25

<210> 96

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

tgtcgttgtc gttgtcgtt 19

<210> 97

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 97

tcgtcgtcgt cgtt 14

<210> 98

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 98

tgtcgttgtc gtt 13

<210> 99

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 99

tccatagcgt tcctagcgtt 20

<210> 100

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 100

tccatgacgt tcctgacgtt 20

<210> 101

<211> 6

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

gtcgyt 6

<210> 102

<211> 7

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

tgtcgyt 7

<210> 103

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

tccatgagct tcctgagtct 20

<210> 104

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

tctcccagcg tgcgccat 18

<210> 105

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

tccatgacgt tcctgacgtt 20

<210> 106

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

gcctcagtct gcttcgcacc 20

<210> 107

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

aatcgatcga tcg 13

<210> 108

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

cagtctgctt cg 12

<210> 109

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 109

ctcagtctgc ttcgc 15

<210> 110

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 110

gcctcagucu gcttcgcacc 20

<210> 111

<211>

20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 111

gccucagucu gcuucgcacc 20

<210> 112

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> t or u

<

220><221> modified_base

<222> (8)..(8)

<223> t or u

<220><221> modified_base

<222> (10)..(10)

<223> t or u

<220><221> modified_base

<222> (13)..(14)

<223> t or u

<400> 112

gccncagncn gcnncgcacc 20

<210> 113

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 113

gccucagtct gcttcgcacc 20

<210> 114

<211> 20

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

ggugcgaagc agacugaggc 20

<210> 115

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

gatgcctctc ctacgcgcct 20

<210> 116

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

agccttggtg gataccctga agtt 24

<210> 117

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

tggacaaggt catactctgc cgat 24

<210> 118

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 118

ctctgctcct cctgttcgac 20

<210> 119

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

acgaccaaat ccgttgactc 20

<210> 120

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 120

gtccctgaag atgtcaatgc 20

<210> 121

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 121

uucuagaccu guuuugcuut t 21

<210> 122

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 122

aagcaaaaca ggucuagaat t 21

<210> 123

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 123

agcaaaacag gucuagaatt 20

<210> 124

<211> 10

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

gguggaaggc 10

<210> 125

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

cagtctgctt cg 12

<210> 126

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

gcgtttgctc ttcttcttgc gtttttt 27

<210> 127

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

cgtgggctcc agcattcta 19

<210> 128

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

agtcatttct gcctttgcgt c 21

<210> 129

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

ccaatggtcg ggcactgctc aa 22

<210> 130

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

ggcaaattca acggcacagt 20

<210> 131

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

gggtctcgct cctggaagat 20

<210> 132

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

aaggccgaga atgggaagct tgtcatc 27

<210> 133

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 133

acaacagacu uuaauguaat t 21

<210> 134

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

acaacugacu uuaauguaa 19

<210> 135

<211>
33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 135

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg
20 25 30

Arg

<210> 136

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 136

uuacauuaaa gucuguuguu u 21

<210> 137

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 137

auuucaggaa uuguuaaagu u 21

<210> 138

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 138

ugacauuaaa gucuguuguu u 21

<210> 139

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 139

uaaaaucuuc cugcccacct t 21

<210> 140

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 140

ggaagcuguu ggcugaaaat t 21

<210> 141

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 141

cacauccagc ccaucuguct t 21

<210> 142

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 142

ccgugcuccu ggggcugggt t 21

<210> 143

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 143

ggaguuggau cucucagaat t 21

<210> 144

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 144

aagtcccgct cattacaaat t 21

<210> 145

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 145

aagaccagcc ucuuugccca g 21

<210> 146

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

ggaccaggca gaaaacgag 19

<210> 147

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

cuaucaggau gacgcgg 17

<210> 148

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 148

aaccaccugg gccaguauua utt 23

<210> 149

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

ugacacaggc aggcuugacu u 21

<210> 150

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 150

aagcucaauu cggacaacaa g 21

<210> 151

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 151

aaguccugua ugagugggaa c 21

<210> 152

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 152

tcgacgaaca tctacaacgc ctgcttcaag agagcaggcg ttgtagatgt tctttttt 59

<210> 153

<211> 59

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 153

tcgaccaatg acaagagccg tgacttcaag agagtcacgg ctcttgtcat tgttttttt 59

<210> 154

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

ggtgaagaag ggcgtccaa 19

<210> 155

<211> 62

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

gatccgttgg agctgttggc gtagttcaag agactacgcc aacagctcca acttttgga 60

aa 62

<210> 156

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

aggtggtgtt aacagcagag 20

<210> 157

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

aatgttccaa tgccccactc 20

<210> 158

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 158

aacugccagu ggccagggcc u 21

<210> 159

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 159

aaccugcggu cuggagucaa c 21

<210> 160

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 160

uaauccaauu cgaagaccaa u 21

<210> 161

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 161

aggggcagca actgatgaaa a 21

<210> 162

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

aaggcatcgc agaaggttta t 21

<210> 163

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

ucgaaguacu cagcguaag 19

<210> 164

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

gaaccugagg accaagaac 19

<210> 165

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

aatgttctct tccaggtcag ccctgtctc 29

<210> 166

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 166

aagaaguacg agaagcugga g 21

<210> 167

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 167

aagcaagcug uagaacacgu a 21

<210> 168

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 168

aagccgugca aagaacucuu u 21

<210> 169

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 169

aacaguaggu uuguagugag c 21

<210> 170

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 170

aaaggggcau ccacagacau c 21

<210> 171

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 171

ttattcttct ctttggagga 20

<210> 172

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 172

actggacttc cagaagaac 19

<210> 173

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 173

aattgcacgt aatcacccaa a 21

<210> 174

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 174

aagaaataca aggaagatga g 21

<210> 175

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 175

gacaugcuug cucauaguct t 21

<210> 176

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 176

gaccugccuc cucaucguct t 21

<210> 177

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 177

aaggtggagc aagcggtgga g 21

<210> 178

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

aaggagttga aggcctacaa a 21

<210> 179

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 179

ugccuacgaa cucuucacct t 21

<210> 180

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 180

uauggagcug cagaggaugt t 21

<210> 181

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

ttggccaagc cacacacag 19

<210> 182

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

gttctcagcc attgctagc 19

<210> 183

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

ggcagcatgt attgctgag 19

<210> 184

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

aauccaggac ucauuccaga u 21

<210> 185

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

aagugaagaa uacgaucaag u 21

<210> 186

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 186

aacaacgagu accucaaccc u 21

<210> 187

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

aacgcuugag cuggaaguaa g 21

<210> 188

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

ccuucaagcu ucugaucuc 19

<210> 189

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

aacuucgacu uugucaccga g 21

<210> 190

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

aagcacugca gagacaugga ag 22

<210> 191

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

aacagccatg gatacacttg a 21

<210> 192

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

aatgacaaag aggcagcagg 20

<210> 193

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

aacctgccac actcaagatc 20

<210> 194

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

agctgaactt caggagctgc c 21

<210> 195

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

aagcctttcg caagttcctg a 21

<210> 196

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

acggcatagg cgatgaggag 20

<210> 197

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

aggaaggccg ggtgattgtg 20

<210> 198

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 198

gtctggtacg actggagta 19

<210> 199

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 199

gacagcttta ggcacctcta 20

<210> 200

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 200

ggauucgaac ugcacuucu 19

<210> 201

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 201

acuguggcac ccagcuugu 19

<210> 202

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 202

gcccaaagug aaucccuuc 19

<210> 203

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 203

tttgaatatc tgtgctgaga acacagttct cagcacagat attcttttt 49

<210> 204

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

tttgtcaatt agctggaaca tcacagatgt tccagctaat tgacttttt 49

<210> 205

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

aatgagaaaa gcaaaaggtg ccctgtctc 29

<210> 206

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

caucgaugug ugugagaacu gc 22

<210> 207

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

cuguucucag cuggagaagc uu 22

<210> 208

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

ggagccuuca ugguaaggga uu 22

<210> 209

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

ggcaccatga aggcg 15

<210> 210

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 210

cugggcugua cuuuguauat t 21

<210> 211

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 211

auguagccug gagauccauu u 21

<210> 212

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 212

ccucagggca gagaaccauc utt 23

<210> 213

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 213

cuggacuucc agaagaacau ctt 23

<210> 214

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 214

aagauccgcc agagccccuc g 21

<210> 215

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 215

aacagggact cacgtgaagc t 21

<210> 216

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 216

aagacctgtt tgatctgatc c 21

<210> 217

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 217

uagacugacc cagcuggaat t 21

<210> 218

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 218

gaugcaauua cacaacagat t 21

<210> 219

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

cucaggagag gagccauuu 19

<210> 220

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 220

gauugaagac acaggaggc 19

<210> 221

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

gcaacucugg augggauug 19

<210> 222

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

ggaguucaug agugcuaua 19

<210> 223

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

cagaggaacc ugcuggcga 19

<210> 224

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

aactggcaac ctccagagaa t 21

<210> 225

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

aagagacctc gtggagaaac t 21

<210> 226

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 226

aacagtagag gagccgtcaa a 21

<210> 227

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 227

gggugagacc aucuucauct t 21

<210> 228

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 228

ggccaaaguc uaugaagaut t 21

<210> 229

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 229

aaucaucauc aagaaagggc a 21

<210> 230

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 230

aauugcugga gcuggccuut t 21

<210> 231

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 231

gaatgaagat cgatagtaa 19

<210> 232

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 232

gcacaggtgt agcaagtaa 19

<210> 233

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 233

ggagaattat gctttgaaa 19

<210> 234

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 234

gcagtgcttt gcagtatga 19

<210> 235

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

cagaaagcct tgcgagttt 19

<210> 236

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

gaatttggat tgccacaga 19

<210> 237

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

gaaggtgttc ccactgata 19

<210> 238

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 238

gagagggtcc tgcaaagaa 19

<210> 239

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 239

ugaugaaaau gagcaccag 19

<210> 240

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 240

aaaatccctg ccagaaccac c 21

<210> 241

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 241

aacaagacct tcgactcttc c 21

<210> 242

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

aaacgaaagc gagtacact 19

<210> 243

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 243

agatggactt ctctgtacag g 21

<210> 244

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

gacattgtct gtctctgagg a 21

<210> 245

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 245

ggacuuaucc uggcuagagt t 21

<210> 246

<211>

21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 246

ccggaucuac ucgacuccct t 21

<210> 247

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 247

ccuaaucaca cacucuguat t 21

<210> 248

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 248

acugcagaca aaacaccuut t 21

<210> 249

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 249

uccaaccucu ggguccguut t 21

<210> 250

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 250

acugugaccg uuucugugut t 21

<210> 251

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 251

cucagacucu acagauugct t 21

<210> 252

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 252

gggcaaggcc uugcagcuc 19

<210> 253

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 253

augacuguca ggauguugct t 21

<210> 254

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 254

gcaacauccu gacagucauc c 21

<210> 255

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 255

ugaacggugc ugucauguat t 21

<210> 256

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 256

gcagagguuc ggcaugaaut t 21

<210> 257

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 257

aagatgttcg tggacctgaa c 21

<210> 258

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 258

aagatgattg ttcgtccctg ctatagtgag tcgtatta 38

<210> 259

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 259

gaacgaaucc ugaagacauc u 21

<210> 260

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

gaaggaagcu uugcuagcu 19

<210> 261

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

aagcctggct acagcaatat gcctgtctc 29

<210> 262

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 262

ggcucauuug cacucaauu 19

<210> 263

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 263

gccacaaauc ugauaguau 19

<210> 264

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 264

cuggacuucc agaagaaca 19

<210> 265

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 265

ugaccaucac cgaguuuaut t 21

<210> 266

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 266

gattatagga aatgttg 17

<210> 267

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 267

aagaaggcag atgaggggtt a 21

<210> 268

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 268

aacaaagatg gaccaacaca g 21

<210> 269

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 269

ggacgagguc ugcgugaaut t 21

<210> 270

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 270

aagaaacgcg guaaucggac u 21

<210> 271

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 271

gcacaaagag cttgctccct tcaagagagg gagcaagctc tttgtgc 47

<210> 272
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 272
gtccgggaag ctgaaagtct tcaagagaga ctttcagctt cccggac 47
<210> 273
<211> 47
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 273
gagatctgga cagaatcgct tcaagagagc gattctgtcc agatctc 47
<210> 274
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 274
ggagaacagc attaaactg 19
<210> 275
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 275
ggtcaacatt ctgatgtct 19

<210> 276

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 276

gggcaaggcc ttgcagctc 19

<210> 277

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 277

gtacaatgat gacatccgta a 21

<210> 278

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 278

gtacgtccgc gggttgctgc a 21

<210> 279

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 279

aagcaugugg ccugcuaugg a 21

<210> 280

<211> 65

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

gatcccgcct caacaacaac aacaacttca agagagttgt tgttgttgtt gaggtttttt 60

ggaaa 65

<210> 281

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

aagaagagcu ucgagacuuu c 21

<210> 282

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

aactgggaga gtacggtttc c 21

<210> 283

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

aagtcggacg caacagagaa a 21

<210> 284

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 284

ggccaaccag augcggcugu u 21

<210> 285

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 285

gauguuugac auccucuucu u 21

<210> 286

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 286

ggcugcaagc aguauuuacu u 21

<210> 287

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 287

ggacagaguc agauuacagu u 21

<210> 288

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 288

agccactgtg gaagaagtat att 23

<210> 289

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 289

cccucugguu ggugauucat t 21

<210> 290

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 290

ggaugauggc accuuccuat t 21

<210> 291

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

aattggagat gaagatgtag g 21

<210> 292

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 292

caguuccgcc acuugccaat t 21

<210> 293

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 293

agccuggugg acauuuauut t 21

<210> 294

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 294

gaugugugaa acucugaact t 21

<210> 295

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 295

cagaugggua aggauggcat t 21

<210> 296

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 296

aagcacuauc auugcgaauc c 21

<210> 297

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 297

aactgggcga gtattacatg a 21

<210> 298

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 298

tgaacaaagt gagagacat 19

<210> 299

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 299

aatgtgtgaa tgacaactac t 21

<210> 300

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 300

aatacggact caccttgctt g 21

<210> 301

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 301

ccgccgcuuc cauuuuuccu tt 22

<210> 302

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 302

aggaaaaaug gaagcggcgg gtt 23

<210> 303

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 303

ccuggaacuc accuaccugt t 21

<210> 304

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 304

cuaccuuucu acggacgugt t 21

<210> 305

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 305

gauccggaag uacacgaugt t 21

<210> 306

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 306

gaaggaaucc uccaaguca 19

<210> 307

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 307

aagctccatg tcacagtacg a 21

<210> 308

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 308

aagcgctgcg tcatgaatgt t 21

<210> 309

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 309

ctgcctaagg cggatttgaa t 21

<210> 310

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

ggcaggcgac gagtttgaac t 21

<210> 311

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 311

gtgcgtggaa agcgtagaca a 21

<210> 312

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 312

ggcggagttc acagctctat a 21

<210> 313

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 313

gtgggcataa gtgctgatct a 21

<210> 314

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 314

ctcggtcctg cgattattaa t 21

<210> 315

<211> 53

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 315

aaggccgaga tcagcaaagt tcaagagact ttgctgatct cggccttttt ttt 53

<210> 316

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 316

ggccagccau cacaaucaat t 21

<210> 317

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 317

ggaacuucua aaugaaccat t 21

<210> 318

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 318

gguccaguua agguuuugut t 21

<210> 319

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 319

gguuaccuuc caccuacaat t 21

<210> 320

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 320

aaguggaugc cuuucggguc a 21

<210> 321

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 321

aaggagaaca guucuugcgg c 21

<210> 322

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 322

aagguccagu cauuccaaau g 21

<210> 323

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 323

aggaaggacc uguugaccuu tt 22

<210> 324

<211>

21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 324

uggugagcuu aaugaaugat t 21

<210> 325

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<400> 325

agaggacauu gagguguaut t 21

<210> 326

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 326

aactgctcaa caccggaatt ttt 23

<210> 327

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 327

ccauccugua caacuucaug ug 22

<210> 328

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 328

caauaaggaa gaagcccuut t 21

<210> 329

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 329

ttauuccuuc uucgggaagu c 21

<210> 330

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 330

ggcuggcuuc auccacugct t 21

<210> 331

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 331

cgaagatgtt gacctggtc 19

<210> 332

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

agagttgtcc tgtagttcg 19

<210> 333

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 333

ggaaauaugg gaaagaucct t 21

<210> 334

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 334

ggagacuuuc aaauacauct ttt 23

<210> 335

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 335

aaccttctgg aacccgccca c 21

<210> 336

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 336

aatgttgcag aggggaagga g 21

<210> 337

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 337

aagagaatgg agcacatgaa a 21

<210> 338

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 338

aagatgagca taaccagtga c 21

<210> 339

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 339

aaggccctat atttgcatta a 21

<210> 340

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 340

gttggctgag tgctatgggc tga 23

<210> 341

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

gggcttatgg aggaccctat ga 22

<210> 342

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 342

ggaacagcag agaagctcat tcaagagatg agcttctctg ctgttccttt tt 52

<210> 343

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

caccgaagca gcacgacttc ttcttcaaga gagaagaagt cgtgctgctt c 51

<210> 344

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 344

agguucagca gcuccacgga tt 22

<210> 345

<211> 64

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 345

gatccccccct cggggatact gtctgattca agagatcaga cagtatcccc gaggtttttg 60

gaaa 64

<210> 346

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 346

gagcatcttc gagcaagaa 19

<210> 347

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 347

catgtggcac cgtttgcct 19

<210> 348

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 348

uggcuuaucu uacacugga 19

<210> 349

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 349

ggcucaaguu caggagugag aacaa 25

<210> 350

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 350

ggaacgacuu caaagagaac uugag 25

<210> 351

<211> 25

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 351

gcauuacaac cagacaguug auauu 25

<210> 352

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 352

guggagcagc ggcaaaauct t 21

<210> 353

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 353

uccucauuug aggaauaaat t 21

<210> 354

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 354

ggaauaaacc uugugcagut t 21

<210> 355

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 355

uaaaccuugu gcaguuguat t 21

<210> 356

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 356

ccuugugcag uuguacagut t 21

<210> 357

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 357

ccggcaaccu cgcggccaau u 21

<210> 358

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 358

cgacuaccau cugcacuuau u 21

<210> 359

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 359

aaccggctct ccattggcat t 21

<210> 360

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 360

gtggttggaa atggcacctt t 21

<210> 361

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 361

aagcgaccag gauuauauuc u 21

<210> 362

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 362

aagugaggug gaaaggcguu u 21

<210> 363

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 363

tcccatgtcc acttcgacta tgatgtcaag agcatcatag tcgaagtgga cattt 55

<210> 364

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 364

tcccagatct acttcttccg aggtcaagag cctcggaaga agtagatctt t 51

<210> 365

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 365

tcccaggatg ctgatggcta tgccttcaag agaggcatag ccatcagcat ccttt 55

<210> 366

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 366

aatgcccatc tctataggtt t 21

<210> 367

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 367

ggauaugcga agaaagauct t 21

<210> 368

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 368

aaggaggaag ctgatgagaa c 21

<210> 369

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 369

aacgtccgga acaaactgaa g 21

<210> 370

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 370

aagtggtacg cagattgcac g 21

<210> 371

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 371

aaggagaaga aaaagaagga c 21

<210> 372

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 372

gcaggtagag ttggctttg 19

<210> 373

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373

gactatgatc gactgcggc 19

<210> 374

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 374

gtgagaacga tgagaaata 19

<210> 375

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 375

gttggtgcct aatcactta 19

<210> 376

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 376

gacgtgtcag gaccttcgt 19

<210> 377

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 377

cttaactggt gtacattaa 19

<210> 378

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 378

caauaugauc auccagucca uua 23

<210> 379

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 379

caagcaugca gcuucuaccg uuc 23

<210> 380

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 380

cagucgaguu cucccaccgc ucu 23

<210> 381

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 381

gagaccaucu acgaccuggg cac 23

<210> 382

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 382

gagagugaca uggcgccugu ccu 23

<210> 383

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 383

aaggaaccaa acaguugaaa cug 23

<210> 384

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 384

gagucuucua ucgcucccau cgu 23

<210> 385

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 385

aaauugaggu ggauucacga guu 23

<210> 386

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 386

uaguaucagc gaggaacaaa uua 23

<210> 387

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 387

aagaguauau agcacaggau uua 23

<210> 388

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

aagauugccc uugcucgcaa uaa 23

<210> 389

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 389

uaucaccgua ugaaauggaa acu 23

<210> 390

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 390

aaguggaaug gguaacucuu cuu 23

<210> 391

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 391

aacggccguc ccaaagcugg cug 23

<210> 392

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 392

aagaaacaga uucugcgcuu gau 23

<210> 393

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 393

gaauuagguc cacuucaaug ucc 23

<210> 394

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 394

aagauucuuc cauuaaauug ccu 23

<210> 395

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

aactaccaga aaggtatacc t 21

<210> 396

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 396

aagacccttg tgctcgttgt c 21

<210> 397

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

aagcagagtg acctggtaga t 21

<210> 398

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 398

ucacaguguc cuuuauguat t 21

<210> 399

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 399

auggcuucga cgaguucaat t 21

<210> 400

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 400

gcaugaaccg gaggcccaut t 21

<210> 401

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 401

agaccagagc aggaacaagt t 21

<210> 402

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 402

gaagatttgc gcagtggac 19

<210> 403

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 403

ugguucacug aagacccagu u 21

<210> 404

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 404

auuccugcuc aauggauuut t 21

<210> 405

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 405

tagagcctgg ctgggttgtt ttg 23

<210> 406

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 406

aaccacaaca caaagtcaca g 21

<210> 407

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 407

aaaccggcag gaguuuaccc ag 22

<210> 408

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 408

aagguggcca uuaaggugau u 21

<210> 409

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 409

ucagaagacc acaaucuac 19

<210> 410

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 410

gugaagucaa caugccugct t 21

<210> 411

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 411

cacccuacac gaagccagat t 21

<210> 412

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 412

ggacagauga agcugcuuut t 21

<210> 413

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 413

ggtggacaag aatgctagac 20

<210> 414

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 414

gaaggattga ccagttaacc 20

<210> 415

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 415

gcttgaacat gagcaagagc 20

<210> 416

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 416

aacttccggc agaaacttct g 21

<210> 417

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 417

gccacagcau acauccugut t 21

<210> 418

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 418

cgcacgcuaa ugcuggcaut t 21

<210> 419

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 419

aagcgguguu ucucagaatt gtt 23

<210> 420

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 420

gucggaggga agacagugct t 21

<210> 421

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 421

gcaugugauu gcugacgcct t 21

<210> 422

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 422

aaggcttccc aactgatgca a 21

<210> 423

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 423

aagccaagga agcattgggt a 21

<210> 424

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 424

aagtactaga aggagaggtg g 21

<210> 425

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 425

gttcaaaagc tggatgatct t 21

<210> 426

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 426

aagatacggt ccagaagctt a 21

<210> 427

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 427

ccagcggctc aaggaggttt t 21

<210> 428

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 428

gagtcgggac cacagtttat t 21

<210> 429

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 429

taggctaatt gtactgctct t 21

<210> 430

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 430

ggagatcctc tacaaagggt t 21

<210> 431

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 431

aagagatgct aatagcagtt t 21

<210> 432

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 432

actcttactg ctctccagtt t 21

<210> 433

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 433

cgagacctat cgccgcatcg t 21

<210> 434

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 434

gggcggcttt gccaagtgct t 21

<210> 435

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 435

cccugagauc ccagcgcugt t 21

<210> 436

<211>
19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 436

gatcaatggc tacacagga 19

<210> 437

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 437

accugucgag gacuucauct t 21

<210> 438

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 438

guacaaggug gagcgcaact t 21

<210> 439

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 439

cccggaaatt tcccgtccc 19

<210> 440

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 440

gagatgacct gcattgccc 19

<210> 441

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 441

acucuugguu cagaaaggat t 21

<210> 442

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 442

ggttcactac tagtaaact 19

<210> 443

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 443

ggaatctact cgtttgtat 19

<210> 444

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 444

ccaagaacca gagaaaagat t 21

<210> 445

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 445

cucuuuagaa acugggcaat t 21

<210> 446

<211>

21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 446

aagactccag tggtaatcta c 21

<210> 447

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 447

tagagctaca gaacgaaag 19

<210> 448

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 448

gaatgtgaac accaccaaa 19

<210> 449

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 449

ctacacaaat attgaggat 19

<210> 450

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 450

ctgtacttcc atacttgat 19

<210> 451

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 451

aagccaagac aaattctgtg t 21

<210> 452

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 452

aacctccgtg atgttgcttg a 21

<210> 453

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 453

caaagccaga aacaagttg 19

<210> 454

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 454

aaataaactc tacctggtt 19

<210> 455

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 455

aaacctcaga atctgctta 19

<210> 456

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 456

gttacttcta tgcctgatt 19

<210> 457

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 457

gaccgagaag guagacaauu gtt 23

<210> 458

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 458

aagaggcaca aggtccacat ctt 23

<210> 459

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 459

augcagcugg agauggcact t 21

<210> 460

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 460

aggaaguugg aaggauccat t 21

<210> 461

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 461

gaacacuuau caagccuaau u 21

<210> 462

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 462

ggagagaaca agcauauuuu u 21

<210> 463

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 463

ugauguaccu auucucuuau u 21

<210> 464

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 464

gauaagagau uucagaagau u 21

<210> 465

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 465
gucaccacag cgcaatggat t 21
<210> 466
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 466
acucuagaug cucagacuut t 21

<210> 467
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 467
aggatccatc ttcctggtta c 21
<210> 468
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 468

uaacaccagt acggacgggt t 21

<210> 469

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 469

ugcuccucuc augugggau 19

<210> 470

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 470

ucauugguca guugucauc 19

<210> 471

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 471

gagacuuggg cggucaaau 19

<210> 472

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 472

cggugacacu caguauguc 19

<210> 473

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 473

aagcaugacc agccugcuua c 21

<210> 474

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 474

gguuguccuu gaguaauaat t 21

<210> 475

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 475

gucugguacg acuggaguac c 21

<210> 476

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 476

aacattcact ggtgcaactg c 21

<210> 477

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 477

aacaacatct tcctacatga g 21

<210> 478

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 478

aaagaattgg atctggatca t 21

<210> 479

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 479

aauaguucag caguuuggcu a 21

<210> 480

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 480

gaatttaaaa ccagaattat c 21

<210> 481

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 481

aagcgaagca gtggttcagg t 21

<210> 482

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 482

agacgagcug agcgagaagc a 21

<210> 483

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 483

caucuacaag cccaacaact t 21

<210> 484

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 484

cuucgacuuu gucaccgag 19

<210> 485

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 485

aacctgtctc cacaaagtgt g 21

<210> 486

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 486

caacaagaag acgcgaauct t 21

<210> 487

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 487

aaucgccuag gaagacugau c 21

<210> 488

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 488

ccccuguagc ggccaaacau u 21

<210> 489

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 489

caaaguacaa aggaauuuau u 21

<210> 490

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 490

cgggagggac agacuuucuu u 21

<210> 491

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 491

gtgaaccaca actccgtatt c 21

<210> 492

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 492

aacugguuga cgaaaguggu g 21

<210> 493

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 493

aacccgcguu ggcgugguug a 21

<210> 494

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 494

accaauccag cacccaucct t 21

<210> 495

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 495

cugaugacca gcaacuugat t 21

<210> 496

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 496
gagcugcaag gccuugccct t 21

<210> 497
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 497
ctcctccatt gtggaaccca aggagc 26
<210> 498
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 498
guauggacac ugacucagau u 21
<210> 499
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 499
guacuuccag cuagauguuu u 21
<210> 500
<211> 19
<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 500

gagcgaaacc ugcucucag 19

<210> 501

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 501

gggugacuac uaccgcuac 19

<210> 502

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 502

agacagcacc cucaucaug 19

<210> 503

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 503

guccuggugg cgaguucgat t 21

<210> 504

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 504

cgucucuaug accucaacat t 21

<210> 505

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 505

augaagaguc uuccaauccu u 21

<210> 506

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 506

aaggtccact tcgtatgctg g 21

<210> 507

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 507

aagggcaagt ttcccgtgca g 21

<210> 508

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 508

aagaaggcag atgaggggtt a 21

<210> 509

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 509

aaucaaaggc uaugucuggc g 21

<210> 510

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 510

aaggacuacg ccgacucuau u 21

<210> 511

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 511

cgcctctttc ccagtccatg t 21

<210> 512

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 512

gagctgagtg ctcaggctaa a 21

<210> 513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 513

aguggcccgu uuccagcggt t 21

<210> 514

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 514

aaggtgattg gtagaggtgc a 21

<210> 515

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 515

aagcacaaaa gcttgtctcc a 21

<210> 516

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 516

ggaauucaug gccuuuguu 19

<210> 517

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 517

gaucucaagu uucaacacct t 21

<210> 518

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 518

gucuguaaag accaagggat t 21

<210> 519

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<400> 519

ggagcaagua gugggcugt t 21

<210> 520

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 520

guacauccau uauaagcugt t 21

<210> 521

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 521

aacttccagc tggcatatag gtt 23

<210> 522

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 522

aagggucaug cucuaucaga utt 23

<210> 523

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 523

aagaagacau cauccggaau att 23

<210> 524

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 524

aaggagauac cgugcggugc utt 23

<210> 525

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 525

ccggacagtt ccatgtata 19

<210> 526

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<400> 526

ggagaaaagc cuuacagaut t 21

<210> 527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 527

guauuuggcc gccgacgcat t 21

<210> 528

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 528

aagactggag aaagtggcat g 21

<210> 529

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 529

aaucacugug gagacauuug ctt 23

<210> 530

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 530

aaugaagagg gacacuuccc utt 23

<210> 531

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 531

aaccucgcug caaagaaugu gtt 23

<210> 532

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 532

aacuccaucu guucuccuga ctt 23

<210> 533

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 533

aaaguuugcu uggcacaccu utt 23

<210> 534

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 534

aaggcctaat gccgaacaca 20

<210> 535

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 535

aactttggct gccatcatcc a 21

<210> 536

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 536

uaagcuccaa gagaaaggct t 21

<210> 537

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 537

gcccuauccc uuuacguca 19

<210> 538

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 538

gtggaccatg cactgcatgc ctatagtgag tcgtattac 39

<210> 539

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 539

agatcctggc taactgttc 19

<210> 540

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 540

tacggactca ccttgcttg 19

<210> 541

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 541

cuggacacag uguguuugat t 21

<210> 542

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 542

cugaugacca gcaacuugat t 21

<210> 543

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 543

gcucuucgcc auggacacat t 21

<210> 544

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 544

gcgacagcug gaguaugaat t 21

<210> 545

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 545

ccaugagcac cguucucctt 20

<210> 546

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 546

cuugaccaag gagcucaact t 21

<210> 547

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 547

ggagcucaac uucaccacct t 21

<210> 548

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 548

cggccacucg cuuccgggct t 21

<210> 549

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 549

gcuccgucga cugcgcgcc 19

<210> 550

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 550

aaaccaccgt ggagctctac t 21

<210> 551

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 551

aagagcccga ccttctgtga a 21

<210> 552

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 552

guucuuccgc cagauugugt t 21

<210> 553

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 553

cggacuaccc uuagcacaau u 21

<210> 554

<211>

21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 554

gaauagucac cauauucacu u 21

<210> 555

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 555

ggttccatcg aatcctgca 19

<210> 556

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 556

aacaagatca ccttctccga g 21

<210> 557

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 557

aactttgaga acatgagcaa c 21

<210> 558

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 558

cgtggattta tggtctgtg 19

<210> 559

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 559

uggaugucua ucagcgcagt t 21

<210> 560

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 560

gcuacugcca uccaaucgat t 21

<210> 561

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 561

ggaguacccu gaugagauct t 21

<210> 562

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 562

cugaggaguc caacaucact t 21

<210> 563

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 563

ccaaggccag cacauaggat t 21

<210> 564

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 564

gtcgtgactt gcgacaag 18

<210> 565

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 565

gcuggcaguu cauaggaaut t 21

<210> 566

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 566

cgugcuccaa agucuguuat t 21

<210> 567

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 567

ucaguauguu gugcaagagt t 21

<210> 568

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 568

gaagauacuc uggaauucct t 21

<210> 569

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<400> 569

cuggauuuca cagagacugt t 21

<210> 570

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 570

gcagagauca uagagacugt t 21

<210> 571

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 571

gacuuuccuc agaaugacgt t 21

<210> 572

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 572

cauuacucca ccuguaucat t 21

<210> 573

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 573

ggauuucagg augaacacgt t 21

<210> 574

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 574

gcugcaggac uuccaccagt t 21

<210> 575

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 575

aauuggaaca gcugcagcag a 21

<210> 576

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 576

aagcucugau uuaucaaaag a 21

<210> 577

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 577

cccacaccau uccauucua 19

<210> 578

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 578

aagaugagga agaaaucgau guu 23

<210> 579

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 579

aaaaggucag agucuggauc acc 23

<210> 580

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 580

cacgucucca cacaucagca caa 23

<210> 581

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 581

aaaugagaua aagguggcua auu 23

<210> 582

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 582

ugguugcauu guccauggc 19

<210> 583

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 583

gatcgctgtg tgtctgtaa 19

<210> 584

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 584

gtccgtatgt aaatcagat 19

<210> 585

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 585

cataccatct ctaccgacg 19

<210> 586

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 586

actgaagtct cggccagct 19

<210> 587

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 587

gaaactcgtc gcatcttcc 19

<210> 588

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 588

aucugcagag gccuccgcat t 21

<210> 589

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 589

gagcagaacc ttcagaatat t 21

<210> 590

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 590

gagcagggct tcaccattgt t 21

<210> 591

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 591

ggaaggagaa gaattcgtat t 21

<210> 592

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 592

gatatcatct ttctctgaat t 21

<210> 593

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 593

caactacggc tttgccaat 19

<210> 594

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 594

gcaactcacg ctccggaaa 19

<210> 595

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 595

gccctgagct ggactactt 19

<210> 596

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 596

ggtatgcgac gggaaagta 19

<210> 597

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 597

aactcggaat ccgaagttgg a 21

<210> 598

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 598

aaagacctga gggaccggga g 21

<210> 599

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 599

gagaaaatga gctgtccgc 19

<210> 600

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 600

ctggcagaag tagcagaac 19

<210> 601

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 601

aaggcuuugg aacagaaacc a 21

<210> 602

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 602

aagagucggg accacaguuu a 21

<210> 603

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 603

acagacuucg gaguaccugt t 21

<210> 604

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 604

cggugcucau gcuuacaact t 21

<210> 605
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 605
cgaguugcua gaccgcuuct t 21
<210> 606
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 606
aaugccggug acacaacaug a 21

<210> 607
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 607
tacgggagca gatgatgaaa 20
<210> 608
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 608

aacccaaatc catggaaaat a 21

<210> 609

<211> 53

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 609

gagcagtgga aggacagcat tcaagagatg ctgtccttcc actgctcttt ttt 53

<210> 610

<211> 64

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 610

gatcccgagc agtggaagga cagcattcaa gagatgctgt ccttccactg ctctttttg 60

gaaa 64

<210> 611

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 611

ggaccaggca gagaatgag 19

<210> 612

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 612

aagacacagg ccaacgacua c 21

<210> 613

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 613

aagauuguga agcagaaggc c 21

<210> 614

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 614

aatctccttg cgccacagaa t 21

<210> 615

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 615

aagtcagctg gatgaaccaa g 21

<210> 616

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 616

aagauccgac agagcgccuc a 21

<210> 617

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 617

aatgcaactg cagaagcaga a 21

<210> 618

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 618

aagcaagtcg aggtagattg c 21

<210> 619

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 619

cagcuaacug cacuccgag 19

<210> 620

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 620

ugauauuaug gaagcaaau 19

<210> 621

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 621

aaggcttttc ccagtccttc a 21

<210> 622

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 622

aagatgatgg tgtgccaagt g 21

<210> 623

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 623

aatgttatag gcatccgaga c 21

<210> 624

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 624

aacccaaaca agcgcatcac a 21

<210> 625

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 625

aaagttcgag ttgctatcaa g 21

<210> 626

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 626

gcgcatgagg aaccgcatt 19

<210> 627

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 627

gaccaggagc gcatcaaag 19

<210> 628

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 628

aagccagaac accgagctg 19

<210> 629

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 629

gcggagacag atcaacttg 19

<210> 630

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 630

attggaggat gagaaatcg 19

<210> 631

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 631

tcaacgccat caccaccag 19

<210> 632

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 632

aacgaugaag cccuggagug c 21

<210> 633

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 633

acttcatcag aatggcaggg ttt 23

<210> 634

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 634

aaccggaggt caggtcgaaa t 21

<210> 635

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 635

aagcagagtg acctggtaga t 21

<210> 636

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 636

caccaccauu gaggacgaat t 21

<210> 637

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 637

gugaccaccu uacuacucat t 21

<210> 638

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

<400> 638

guuugccagg agugacgaat t 21

<210> 639

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 639

ggcuuuucau guaucagcut t 21

<210> 640

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

oligonucleotide

<400> 640

ggcaauggcu ugguuuuuut t 21

<210> 641

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

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

oligonucleotide

<400> 641

ggaguacaug gagacagact t 21

<210> 642

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 642

gtcgagacat cttgactga 19

<210> 643

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 643

gacacggatc tgagaatct 19

<210> 644

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 644

ggacgugguu gaggaauuc 19

<210> 645

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 645

tagcagcaca tcagtcgaat a 21

<210> 646

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 646

cccaatattg tcaattattt a 21

<210> 647

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 647

cacaaagctg gtgtgtgca 19

<210> 648

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 648

aaccggaggt caggtcgaaa t 21

<210> 649

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 649

aagcagagtg acctggtaga t 21

<210> 650

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 650

aagccgtcct gtgtgccgct g 21

<210> 651

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 651

aacgatgaag ccctggagtg c 21

<210> 652

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 652

aagttaaaag tgcctgaact g 21

<210> 653

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 653

aagcaggcca gactctcttt c 21

<210> 654

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 654

aagctcagca cacagaaaga c 21

<210> 655

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 655

aatgcggcgg tggtgacagt a 21

<210> 656

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 656

gggacatagc caagctggtc gagtactgga ccagcttggc tatgtcc 47

<210> 657

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 657

aactacggtt gctggagaca g 21

<210> 658

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 658

caacaaccac aaccataac 19

<210> 659

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 659

cataaccaca accaccactt t 21

<210> 660

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 660

tgtgagctca catcttgat 19

<210> 661

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 661

ccaggagttt gacacaatg 19

<210> 662

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 662

gatcaatggc tacacagga 19

<210> 663

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 663

gagccaagaa caaaattgc 19

<210> 664

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 664

gaaagtgcgc cgtgccatc 19

<210> 665

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

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

<400> 665

ccacuguggc auugaaucat t 21

<210> 666

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 666

aacgccacct cgtttgtttt c 21

<210> 667

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 667

gauguggaca gugucugutt 20

<210> 668

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 668

augcagcugg agauggcact t 21

<210> 669

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 669

cgtggatgag gttgagaca 19

<210> 670

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 670

ggtggacaac aacttcaca 19

<210> 671

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 671

gaaggtggag aaccatatc 19

<210> 672

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 672

gcacttgaac tactggtat 19

<210> 673

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 673

aagctgagca agattcagac c 21

<210> 674

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 674

aggtacatcg acttcctgta c 21

<210> 675

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 675

agcgggtcat ggctaacgtg c 21

<210> 676

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 676

gggagcagaa gcaggugcag au 22

<210> 677

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 677

gcccattgaa accaagaaat t 21

<210> 678

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 678

agacgcagag gccttggttc aagagaccaa ggcctctgcg tctgactttt tc 52

<210> 679

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 679

gaagcacaga gugaagacca tt 22

<210> 680

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 680

cgagcaggag aacagcgagt t 21

<210> 681

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 681

gatggttatc caggtggca 19

<210> 682

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 682

cuguuguggu uaaacuccut t 21

<210> 683

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 683

gccttgacaa cgttaggaat c 21

<210> 684

<211>

21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 684

gcaggaagtt cccaccttga c 21

<210> 685

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 685

gcctgatgaa gaagttcc 18

<210> 686

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 686

gctagaaaaa gctgagatc 19

<210> 687

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 687

cauccuaagg cccgauuuct t 21

<210> 688

<211>

21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 688

guucccggaa cacaacccut t 21

<210> 689

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 689

gcagcuucag gaugagaugt t 21

<210> 690

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 690

caguuuugag uauucggggt t 21

<210> 691

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 691

gaucaccugc acuucgagtt 20

<210> 692

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 692

cugaacagug cccuuuucct t 21

<210> 693

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 693

ttatgagaag tctgacaag 19

<210> 694

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 694

gattcttggc taaatccca 19

<210> 695

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 695

ggacatttga acaacagca 19

<210> 696

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 696

aatttatgga gtcaaccaca gctt 24

<210> 697

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 697

gccgguuuuc cauacucuct t 21

<210> 698

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 698

caagaagaug cgccgcaact t 21

<210> 699
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 699
ugguggucac agauaccagt t 21
<210> 700
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 700
gucugguaag acuggaguac c 21

<210> 701
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 701
uuggagauga acuggacaau u 21
<210> 702
<211> 21
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 702

cuggacaaua auauggagcu u 21

<210> 703

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 703

agaacuuugu gcuuuaaugu u 21

<210> 704

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 704

uauaggcaua uacuggaugu u 21

<210> 705

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 705

agugaaaacc uugaaagcgu u 21

<210> 706

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 706

agucaugaac cacguuaacu u 21

<210> 707

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 707

aatgagaaca gcaacaactc c 21

<210> 708

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 708

aagttctcag acaatgactg c 21

<210> 709

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 709

tcgagacagt agtggttcta cgtgccgagt actgggcacg tagaaccact actgtttttt 60

<210> 710

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 710

agaugacagg ugcccagagu u 21

<210> 711

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 711

gguagaucaa agcaggaggt t 21

<210> 712

<211>

23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 712

aacggagucc cugcugcauu utt 23

<210> 713

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 713

aaccauguca ccaguccagu utt 23

<210> 714

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 714

aagccugugu uuggcuuugg att 23

<210> 715

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 715

aaccattatg gaagaagtac att 23

<210> 716

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 716

ggguuauucu gaacauguut t 21

<210> 717

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 717

gcaactggat ttctgtgaag g 21

<210> 718

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 718

gaagcggatt tcttccttct g 21

<210> 719

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 719

aaggagatcg acctggtcaa c 21

<210> 720

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 720

aagggacaca cagttttgac g 21

<210> 721

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 721

gaactacaca aattcagcca ggcgtatcat ccggtgtttc gtcctttcca caag 54

<210> 722

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 722

aaaaggcaaa ttcacaaaca gcctgtctc 29

<210> 723

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 723

aagttctccg aagtgtgaga acctgtctc 29

<210> 724

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 724

aagctgacac tgatctctga a 21

<210> 725

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 725

ccaggagttt gacacaatg 19

<210> 726

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 726

ggacagaugu uccuuaagat t 21

<210> 727

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 727

ggccaaggga gggggagcgt a 21

<210> 728

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 728

ggcgctggag tcaagtgtct c 21

<210> 729

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 729

augcagcugg agauggcact t 21

<210> 730

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 730

aauacaccga caagcaauga ctt 23

<210> 731

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 731

aaagucgguu aacagcgauc utt 23

<210> 732

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 732

cctttcattt ctcctcctt 19

<210> 733

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 733

agctgctcct gtggctctg 19

<210> 734

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 734

gcctcctgcc cagaaggca 19

<210> 735

<211> 18

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 735

ugagagaaag cacagaaa 18

<210> 736

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 736

uggacauccc caaaauuga 19

<210> 737

<211> 19

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 737

ccccaucauc uacaccaca 19

<210> 738

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 738

Asp Glu Ala Asp

1

<210> 739

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 739

Tyr Arg Pro Trp

1

<210> 740

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 740

atggaaggtc caacgttctc 20

<210> 741

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 741

tccatgtcgg tcctgctgat 20

<210> 742

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 742

atggaaggtc cagtgttctc 20

<210> 743

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 743

gggggtcaa cgttgagggg gggggg 26

<210> 744

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 744

gggggtcaa gtctgagggg gggggg 26

<210> 745

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 745

gctagacctt agtgt 15

<210> 746

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 746

ggggtcaacg ttgacgggg 19

<210> 747

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 747

ggggtcaagt ctgacgggg 19

<210> 748

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 748

tccatgtcct tcctgatgct 20

<210> 749

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 749

gagaacgctg caccttccat 20

<210> 750

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 750

ggggtcagtc ttgacgggg 19

<210> 751

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 751

tccaggactt ctctcaagtt 20

<210> 752

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 752

tcgtcgtttt gtcgttttgt cgt 23

<210> 753

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 753

gacttcgtgt cgttcttctg tcgtctttag cgcttctcct gcgtgcgtcc cttg 54

<210> 754

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 754

ggggtcaacg ttgaggggggg 20

<210> 755

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 755

tccaggactt tcctcaggtt 20

<210> 756

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 756

ccccccccccc ccccccccccc 20

<210> 757

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 757

ggcggcggcg gcggcggcgg 20

<210> 758

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 758

gggtcaacgt tgaggggggg 19

<210> 759

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 759

tctcccagcg tgcgccatat 20

<210> 760

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 760

ggggtctgtg cttttggggg g 21

<210> 761

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 761

tcaggggtgg ggggaacctt 20

<210> 762

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 762

ggggttgacg ttttgggggg 20

<210> 763

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 763

tctagcgttt ttagcgttcc 20

<210> 764

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 764

gcgttttttt ttgcg 15

<210> 765

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 765

tccatgagct tcctgatgct 20

<210> 766

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 766

tccatgtcgt tcctgatgcg 20

<210> 767

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 767

tccatgtcgt tccgcgcgcg 20

<210> 768

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 768

tccatgtcgt tcctgccgct 20

<210> 769

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 769

gcgcgcgcgc gcgcgcgcgc 20

<210> 770

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 770

ccggccggcc ggccggccgg 20

<210> 771

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 771

tccatgccgt tcctgccgtt 20

<210> 772

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 772

ugggaugagg uaguagguug uauaguuuua gggucacacc caccacuggg agauaacuau 60

acaaucuacu gucuuuccua 80

<210> 773

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 773

agguugaggu aguagguugu auaguuuaga auuacaucaa gggagauaac uguacagccu 60

ccuagcuuuc cu 72

<210> 774

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 774

gggugaggua guagguugua uaguuugggg cucugcccug cuaugggaua acuauacaau 60

cuacugucuu uccu 74

<210> 775

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 775

cggggugagg uaguagguug ugugguuuca gggcagugau guugccccuc ggaagauaac 60

uauacaaccu acugccuucc cug 83

<210> 776

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 776

gcauccgggu ugagguagua gguuguaugg uuuagaguua cacccuggga guuaacugua 60

caaccuucua gcuuuccuug gagc 84

<210> 777

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 777

ccuaggaaga gguaguaggu ugcauaguuu uagggcaggg auuuugccca caaggaggua 60

acuauacgac cugcugccuu ucuuagg 87

<210> 778

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 778

cccgggcuga gguaggaggu uguauaguug aggaggacac ccaaggagau cacuauacgg 60

ccuccuagcu uucccccagg 79

<210> 779

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 779

ucagagugag guaguagauu guauaguugu gggguaguga uuuuacccug uucaggagau 60

aacuauacaa ucuauugccu ucccuga 87

<210> 780

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 780

ugugggauga gguaguagau uguauaguuu uagggucaua ccccaucuug gagauaacua 60

uacagucuac ugucuuuccc acg 83

<210> 781

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 781

aggcugaggu aguaguuugu acaguuugag ggucuaugau accacccggu acaggagaua 60

acuguacagg ccacugccuu gcca 84

<210> 782

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 782

cuggcugagg uaguaguuug ugcuguuggu cggguuguga cauugcccgc uguggagaua 60

acugcgcaag cuacugccuu gcua 84

<210> 783

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 783

ugggaaacau acuucuuuau augcccauau ggaccugcua agcuauggaa uguaaagaag 60

uauguaucuc a 71

<210> 784

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 784

accuacucag aguacauacu ucuuuaugua cccauaugaa cauacaaugc uauggaaugu 60

aaagaaguau guauuuuugg uaggc 85

<210> 785

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 785

uuggauguug gccuaguucu guguggaaga cuagugauuu uguuguuuuu agauaacuaa 60

aucgacaaca aaucacaguc ugccauaugg cacaggccau gccucuacag 110

<210> 786

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 786

cuggauacag aguggaccgg cuggccccau cuggaagacu agugauuuug uuguugucuu 60

acugcgcuca acaacaaauc ccagucuacc uaauggugcc agccaucgca 110

<210> 787

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 787

agauuagagu ggcuguggguc uagugcugug uggaagacua gugauuuugu uguucugaug 60

uacuacgaca acaagucaca gccggccuca uagcgcagac ucccuucgac 110

<210> 788

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 788

cgggguuggu uguuaucuuu gguuaucuag cuguaugagu gguguggagu cuucauaaag 60

cuagauaacc gaaaguaaaa auaacccca 89

<210> 789

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 789

ggaagcgagu uguuaucuuu gguuaucuag cuguaugagu guauuggucu ucauaaagcu 60

agauaaccga aaguaaaaac uccuuca 87

<210> 790

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 790

ggaggcccgu uucucucuuu gguuaucuag cuguaugagu gccacagagc cgucauaaag 60

cuagauaacc gaaaguagaa augauucuca 90

<210> 791

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 791

gaucugucug ucuucuguau auacccugua gauccgaauu uguguaagga auuuuguggu 60

cacaaauucg uaucuagggg aauauguagu ugacauaaac acuccgcucu 110

<210> 792

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 792

ccagagguug uaacguuguc uauauauacc cuguagaacc gaauuugugu gguauccgua 60

uagucacaga uucgauucua ggggaauaua uggucgaugc aaaaacuuca 110

<210> 793

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 793

ccuuggagua aaguagcagc acauaauggu uuguggauuu ugaaaaggug caggccauau 60

ugugcugccu caaaaauaca agg 83

<210> 794

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 794

uugaggccuu aaaguacugu agcagcacau caugguuuac augcuacagu caagaugcga 60

aucauuauuu gcugcucuag aaauuuaagg aaauucau 98

<210> 795

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 795

gucagcagug ccuuagcagc acguaaauau uggcguuaag auucuaaaau uaucuccagu 60

auuaacugug cugcugaagu aagguugac 89

<210> 796

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 796

guuccacucu agcagcacgu aaauauuggc guagugaaau auauauuaaa caccaauauu 60

acugugcugc uuuaguguga c 81

<210> 797

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 797

gucagaauaa ugucaaagug cuuacagugc agguagugau augugcaucu acugcaguga 60

aggcacuugu agcauuaugg ugac 84

<210> 798

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 798

uguucuaagg ugcaucuagu gcagauagug aaguagauua gcaucuacug cccuaagugc 60

uccuucuggc a 71

<210> 799

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 799

uguguuaagg ugcaucuagu gcaguuagug aagcagcuua gaaucuacug cccuaaaugc 60

cccuucuggc a 71

<210> 800

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 800

gcaguccucu guuaguuuug cauaguugca cuacaagaag aauguaguug ugcaaaucua 60

ugcaaaacug augguggccu gc 82

<210> 801

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 801

cacuguucua ugguuaguuu ugcagguuug cauccagcug ugugauauuc ugcugugcaa 60

auccaugcaa aacugacugu gguagug 87

<210> 802

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 802

acauugcuac uuacaauuag uuuugcaggu uugcauuuca gcguauauau guauaugugg 60

cugugcaaau ccaugcaaaa cugauuguga uaaugu 96

<210> 803

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 803

guagcacuaa agugcuuaua gugcagguag uguuuaguua ucuacugcau uaugagcacu 60

uaaaguacug c 71

<210> 804

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 804

aguaccaaag ugcucauagu gcagguaguu uuggcaugac ucuacuguag uaugggcacu 60

uccaguacu 69

<210> 805

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 805

ugucggguag cuuaucagac ugauguugac uguugaaucu cauggcaaca ccagucgaug 60

ggcugucuga ca 72

<210> 806

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 806

ggcugagccg caguaguucu ucaguggcaa gcuuuauguc cugacccagc uaaagcugcc 60

aguugaagaa cuguugcccu cugcc 85

<210> 807

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 807

ggccggcugg gguuccuggg gaugggauuu gcuuccuguc acaaaucaca uugccaggga 60

uuuccaaccg acc 73

<210> 808

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 808

cucaggugcu cuggcugcuu ggguuccugg caugcugauu ugugacuuaa gauuaaaauc 60

acauugccag ggauuaccac gcaaccacga ccuuggc 97

<210> 809

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 809

agugacuuuc caggugucac acagugagug gcauaaucag aguacaauuu gagucaugcc 60

cauacaucac auugccagug auuacccaag gaaagugacg 100

<210> 810

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 810

cuccggugcc uacugagcug auaucaguuc ucauuuuaca cacuggcuca guucagcagg 60

aacaggag 68

<210> 811

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 811

cucugccucc cgugccuacu gagcugaaac acaguugguu uguguacacu ggcucaguuc 60

agcaggaaca ggg 73

<210> 812

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 812

ggccaguguu gagaggcgga gacuugggca auugcuggac gcugcccugg gcauugcacu 60

ugucucgguc ugacagugcc ggcc 84

<210> 813

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 813

guggccucgu ucaaguaauc caggauaggc ugugcagguc ccaaugggcc uauucuuggu 60

uacuugcacg gggacgc 77

<210> 814

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 814

ggcuguggcu ggauucaagu aauccaggau aggcuguuuc caucugugag gccuauucuu 60

gauuacuugu uucuggaggc agcu 84

<210> 815

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 815

ccgggaccca guucaaguaa uucaggauag guugugugcu guccagccug uucuccauua 60

cuuggcucgg ggaccgg 77

<210> 816

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 816

cugaggagca gggcuuagcu gcuugugagc aggguccaca ccaagucgug uucacagugg 60

cuaaguuccg ccccccag 78

<210> 817

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 817

accucucuaa caaggugcag agcuuagcug auuggugaac agugauuggu uuccgcuuug 60

uucacagugg cuaaguucug caccugaaga gaaggug 97

<210> 818

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 818

gguccuugcc cucaaggagc ucacagucua uugaguuacc uuucugacuu ucccacuaga 60

uugugagcuc cuggagggca ggcacu 86

<210> 819

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 819

augacugauu ucuuuuggug uucagaguca auauaaauuu cuagcaccau cugaaaucgg 60

uuau 64

<210> 820

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 820

cuucaggaag cuggguuucau auggugguuu agauuuaaau agugauuguc uagcaccauu 60

ugaaaucagu guucuugggg g 81

<210> 821

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 821

cuucuggaag cuggguuucac augguggcuu agauuuuucc aucuuuguau cuagcaccau 60

uugaaaucag uguuuuagga g 81

<210> 822

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 822

aucucuuaca caggcugacc gauuucuccu gguguucaga gucuguuuuu gucuagcacc 60

auuugaaauc gguuaugaug uaggggga 88

<210> 823

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 823

gcgacuguaa acauccucga cuggaagcug ugaagccaca gaugggcuuu cagucggaug 60

uuugcagcug c 71

<210> 824

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 824

accaaguuuc aguucaugua aacauccuac acucagcugu aauacaugga uuggcuggga 60

gguggauguu uacuucagcu gacuugga 88

<210> 825

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 825

accaugcugu agugugugua aacauccuac acucucagcu gugagcucaa gguggcuggg 60

agaggguugu uuacuccuuc ugccaugga 89

<210> 826

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 826

agauacugua aacauccuac acucucagcu guggaaagua agaaagcugg gagaaggcug 60

uuuacucuuu cu 72

<210> 827

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 827

guuguuguaa acaucccga cuggaagcug uaagacacag cuaagcuuuc agucagaugu 60

uugcugcuac 70

<210> 828

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 828

gggcagucuu ugcuacugua aacauccuug acuggaagcu guaagguguu cagaggagcu 60

uucagucgga uguuuacagc ggcaggcugc ca 92

<210> 829

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 829

ggagaggagg caagaugcug gcauagcugu ugaacuggga accugcuaug ccaacauauu 60

gccaucuuuc c 71

<210> 830

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 830

ggagauauug cacauuacua aguugcaugu ugucacggcc ucaaugcaau uuagugugug 60

ugauauuuuc 70

<210> 831

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 831

cuguggugca uuguaguugc auugcauguu cuggugguac ccaugcaaug uuuccacagu 60

gcaucacag 69

<210> 832

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 832

gcgggcggcc ccgcggugca uugcuguugc auugcacgug ugugaggcgg gugcagugcc 60

ucggcagugc agcccggagc cggccccugg caccac 96

<210> 833

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 833

ggccagcugu gaguguuucu uuggcagugu cuuagcuggu uguugugagc aauaguaagg 60

aagcaaucag caaguauacu gcccuagaag ugcugcacgu ugugggccc 110

<210> 834

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 834

gugcucgguu uguaggcagu gucauuagcu gauuguacug uggugguuac aaucacuaac 60

uccacugcca ucaaaacaag gcac 84

<210> 835

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 835

agucuaguua cuaggcagug uaguuagcug auugcuaaua guaccaauca cuaaccacac 60

ggccagguaa aaagauu 77

<210> 836

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 836

cuuucuacac agguugggau cgguugcaau gcuguguuuc uguaugguau ugcacuuguc 60

ccggccuguu gaguuugg 78

<210> 837

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 837

ucaucccugg gugggggauuu guugcauuac uuguguucua uauaaaguau ugcacuuguc 60

ccggccugug gaaga 75

<210> 838

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 838

cgggccccgg gcgggcggga gggacgggac gcggugcagu guuguuuuuu ccccccgccaa 60

uauugcacuc gucccggccu ccggcccccc cggccc 96

<210> 839

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 839

cuggggggcuc caaagugcug uucgugcagg uagugugauu acccaaccua cugcugagcu 60

agcacuuccc gagccccccgg 80

<210> 840

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 840

aacacagugg gcacucaaua aaugucuguu gaauugaaau gcguuacauu caacggguau 60

uuauugagca cccacucugu g 81

<210> 841

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 841

uggccgauuu uggcacuagc acauuuuugc uuguguucucu ccgcucugag caaucaugug 60

cagugccaau augggaaa 78

<210> 842

<211> 119

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 842

aggauucugc ucaugccagg gugagguagu aaguuguauu guuguggggu agggauauua 60

ggccccaauu agaagauaac uauacaacuu acuacuuucc cuggugugug gcauauuca 119

<210> 843

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 843

cccauuggca uaaacccgua gauccgaucu uguggugaag uggaccgcac aagcucgcuu 60

cuaugggucu gugucagugu g 81

<210> 844

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 844

ggcacccacc cguagaaccg accuugcggg gccuucgccg cacacaagcu cgugucugug 60

gguccguguc 70

<210> 845

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 845

ccuguugcca caaacccgua gauccgaacu ugugguauua guccgcacaa gcuuguaucu 60

auagguaugu gucuguuagg 80

<210> 846

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 846

ugcccuggcu caguuaucac agugcugaug cugucuauuc uaaagguaca guacugugau 60

aacugaagga uggca 75

<210> 847

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 847

acuguccuuu uucgguuauc augguaccga ugcuguauau cugaaaggua caguacugug 60

auaacugaag aaugguggu 79

<210> 848

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 848

uacugcccuc ggcuucuuua cagugcugcc uuguugcaua uggaucaagc agcauuguac 60

agggcuauga aggcauug 78

<210> 849

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 849

uugugcuuuc agcuucuuua cagugcugcc uuguagcauu caggucaagc agcauuguac 60

agggcuauga aagaacca 78

<210> 850

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 850

ucauagcccu guacaaugcu gcuugaucca uaugcaacaa ggcagcacug uaaagaagcc 60

ga 62

<210> 851

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 851

ucauagcccu guacaaugcu gcuugaccug aaugcuacaa ggcagcacug uaaagaagcu 60

ga 62

<210> 852

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 852

ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cucaugcacc acggauguuu 60

gagcaugugc uacggugucu a 81

<210> 853

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 853

ugugcaucgu ggucaaaugc ucagacuccu gugguggcug cuuaugcacc acggauguuu 60

gagcaugugc uauggugucu a 81

<210> 854

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 854

ccuuggccau guaaaagugc uuacagugca gguagcuuuu ugagaucuac ugcaauguaa 60

gcacuucuua cauuaccaug g 81

<210> 855

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 855

ccugccgggg cuaaagugcu gacagugcag auaguggucc ucuccgugcu accgcacugu 60

ggguacuugc ugcuccagca gg 82

<210> 856

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 856

cucucugcuu ucagcuucuu uacaguguug ccuuguggca uggaguucaa gcagcauugu 60

acagggcuau caaagcacag a 81

<210> 857

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 857

ccuuagcaga gcuguggagu gugacaaugg uguuuguguc uaaacuauca aacgccauua 60

ucacacuaaa uagcuacugc uaggc 85

<210> 858

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 858

aggccucucu cuccguguuc acagcggacc uugauuuuaaa uguccauaca auuaaggcac 60

gcggugaaug ccaagaaugg ggcug 85

<210> 859

<211> 109

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 859

aucaagauua gaggcucugc ucuccguguu cacagcggac cuugauuuaa ugucauacaa 60

uuaaggcacg cggugaaugc caagagcgga gccuacggcu gcacuugaa 109

<210> 860

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 860

ugagggcccc ucugcguguu cacagcggac cuugauuuaa ugucuauaca auuaaggcac 60

gcggugaaug ccaagagagg cgccucc 87

<210> 861

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 861

ugccagucuc uaggucccug agacccuuua accugugagg acauccaggg ucacagguga 60

gguucuuggg agccuggcgu cuggcc 86

<210> 862

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 862

ugcgcuccuc ucagucccug agacccuaac uugugauguu uaccguuuaa auccacgggu 60

uaggcucuug ggagcugcga gucgugcu 88

<210> 863

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 863

accagacuuu uccuaguccc ugagacccua acuugugagg uauuuuagua acaucacaag 60

ucaggcucuu gggaccuagg cggagggga 89

<210> 864

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 864

cgcuggcgac gggacauuau uacuuuuggu acgcgcugug acacuucaaa cucguaccgu 60

gaguaauaau gcgccgucca cggca 85

<210> 865

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 865

ugugaucacu gucuccagcc ugcugaagcu cagagggcuc ugauucagaa agaucaucgg 60

auccgucuga gcuuggcugg ucggaagucu caucauc 97

<210> 866

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 866

ugagcuguug gauucggggc cguagcacug ucugagaggu uuacauuucu cacagugaac 60

cggucucuuu uucagcugcu uc 82

<210> 867

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 867

ugugcagugg gaaggggggc cgauacacug uacgagagug aguagcaggu cucacaguga 60

accggucucu uucccuacug uguc 84

<210> 868

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 868

ggaucuuuuu gcggucuggg cuugcuguuc cucucaacag uagucaggaa gcccuuaccc 60

caaaaaguau cu 72

<210> 869

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 869

ugcccuucgc gaaucuuuuu gcggucuggg cuugcuguac auaacucaau agccggaagc 60

ccuuacccca aaaagcauuu gcggagggcg 90

<210> 870

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 870

ugcugcuggc cagagcucuu uucacauugu gcuacugucu gcaccuguca cuagcagugc 60

aauguuaaaa gggcauuggc cguguagug 89

<210> 871

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 871

ggccugcccg acacucuuuc ccuguugcac uacuauaggc cgcugggaag cagugcaaug 60

augaaagggc aucggucagg uc 82

<210> 872

<211> 101

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 872

ccgccccgc gucuccaggg caaccguggc uuucgauugu uacugуggga acuggaggua 60

acagucuaca gccauggucg ccccgcagca cgcccacgcg c 101

<210> 873

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 873

acaaugcuuu gcuagagcug guaaaaugga accaaaucgc cucuucaaug gauuuggucc 60

ccuucaacca gcuguagcua ugcauuga 88

<210> 874

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 874

gggagccaaa ugcuuugcua gagcugguaa aauggaacca aaucgacugu ccaauggauu 60

uggucccuu caaccagcug uagcugugca uugauggcgc cg 102

<210> 875

<211> 119

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 875

ccucagaaga aagaugcccc cugcucuggc uggucaaacg gaaccaaguc cgucuuccug 60

agagguuugg uccccuucaa ccagcuacag cagggcuggc aaugcccagu ccuuggaga 119

<210> 876

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 876

cagggugugu gacugguuga ccagaggggc augcacugug uucacccugu gggccaccua 60

gucaccaacc cuc 73

<210> 877

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 877

aggccucgcu guucucuaug gcuuuuuauu ccuaugugau ucuacugcuc acucauauag 60

ggauuggagc cguggcgcac ggcggggaca 90

<210> 878

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 878

agauaaauuc acucuagugc uuuauggcuu uuuauuccua ugugauagua auaaagucuc 60

auguagggau ggaagccaug aaauacauug ugaaaaauca 100

<210> 879

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 879

cacucugcug uggccuaugg cuuuucauuc cuaugugauu gcugucccaa acucauguag 60

ggcuaaaagc caugggcuac agugaggggc gagcucc 97

<210> 880

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 880

ugagcccucg gaggacucca uuuguuuuga ugauggauuc uuaugcucca ucaucgucuc 60

aaaugagucu ucagaggguu cu 82

<210> 881

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 881

gguccucuga cucucuucgg ugacggguau ucuugggugg auaauacgga uuacguuguu 60

auugcuuaag aauacgcgua gucgaggaga guaccagcgg ca 102

<210> 882

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 882

cccuggcaug gugugguggg gcagcuggug uugugaauca ggccguugcc aaucagagaa 60

cggcuacuuc acaacaccag ggccacacca cacuacagg 99

<210> 883

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 883

cguugcugca gcugguguug ugaaucaggc cgacgagcag cgcauccucu uacccggcua 60

uuucacgaca ccaggguugc auca 84

<210> 884

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 884

guguauucua cagugcacgu gucuccagug uggcucggag gcuggagacg cggcccuguu 60

ggaguaac 68

<210> 885

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 885

ugugucucuc ucuguguccu gccagugguu uuacccuaug guagguuacg ucaugcuguu 60

cuaccacagg guagaaccac ggacaggaua ccggggcacc 100

<210> 886

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 886

cggccggccc uggguccauc uuccaguaca guguuggaug gucuaauugu gaagcuccua 60

acacugucug guaaagaugg cucccgggug gguuc 95

<210> 887

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 887

gacagugcag ucacccauaa aguagaaagc acuacuaaca gcacuggagg guguaguguu 60

uccuacuuua uggaugagug uacugug 87

<210> 888

<211> 106

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 888

gcgcagcgcc cugucuccca gccugaggug cagugcugca ucucugguca guugggaguc 60

ugagaugaag cacuguagcu caggaagaga gaaguuguuc ugcagc 106

<210> 889

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 889

uggggcccug gcugggauau caucauauac uguaaguuug cgaugagaca cuacaguaua 60

gaugauguac uaguccgggc accccc 86

<210> 890

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 890

caccuugucc ucacggucca guuuucccag gaaucccuua gaugcuaaga uggggauucc 60

uggaaauacu guucuugagg ucaugguu 88

<210> 891

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 891

ccgaugugua uccucagcuu ugagaacuga auuccauggg uugugucagu gucagaccuc 60

ugaaauucag uucuucagcu gggauaucuc ugucaucgu 99

<210> 892

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 892

ccuggcacug agaacugaau uccauaggcu gugagcucua gcaaugcccu guggacucag 60

uucuggugcc cgg 73

<210> 893

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 893

aaucuaaaga caacauuucu gcacacacac cagacuaugg aagccagugu guggaaaugc 60

uucugcuaga uu 72

<210> 894

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 894

uauaaaucua guggaaacau uucugcacaa acuagauucu ggacaccagu gugcggaaau 60

gcuucugcua cauuuuuagg 80

<210> 895

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 895

gaggcaaagu ucugagacac uccgacucug aguaugauag aagucagugc acuacagaac 60

uuugucuc 68

<210> 896

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 896

caagcacgau uagcauuuga ggugaaguuc uguuauacac ucaggcugug gcucucugaa 60

agucagugca ucacagaacu uugucucgaa agcuuucua 99

<210> 897

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 897

gccggcgccc gagcucuggc uccgugucuu cacucccgug cuuguccgag gagggaggga 60

gggacggggg cugugcuggg gcagcugga 89

<210> 898

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 898

cuccccaugg cccugucucc caacccuugu accagugcug ggcucagacc cugguacagg 60

ccuggggggac agggaccugg ggac 84

<210> 899

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 899

uuuccugccc ucgaggagcu cacagucuag uaugucucau ccccuacuag acugaagcuc 60

cuugaggaca gggaugguca uacucaccuc 90

<210> 900

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 900

accucugaug ugucagucuc ucuucagggc ucccgagaca cagaaacaga caccugcccu 60

cgaggagcuc acagucuaga caaacaaacc cagggu 96

<210> 901

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 901

uguccccccc ggcccagguu cugugauaca cuccgacucg ggcucuggag cagucagugc 60

augacagaac uugggcccgg aaggacc 87

<210> 902

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 902

cucacagcug ccagugucau uuuugugauc ugcagcuagu auucucacuc caguugcaua 60

gucacaaaag ugaucauugg cagguguggc 90

<210> 903

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 903

agcgguggcc agugucauuu uugugauguu gcagcuagua auaugagccc aguugcauag 60

ucacaaaagu gaucauugga aacugug 87

<210> 904

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 904

gugguacuug aagauagguu auccguguug ccuucgcuuu auuugugacg aaucauacac 60

gguugaccua uuuuucagua ccaa 84

<210> 905

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 905

cuguuaaugc uaaucgugau agggguuuuu gccuccaacu gacuccuaca uauuagcauu 60

aacag 65

<210> 906

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 906

ugaguuuuga gguugcuuca gugaacauuc aacgcugucg gugaguuugg aauuaaaauc 60

aaaaccaucg accguugauu guacccuaug gcuaaccauc aucuacucca 110

<210> 907

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 907

agaagggcua ucaggccagc cuucagagga cuccaaggaa cauucaacgc ugucggugag 60

uuugggauuu gaaaaaacca cugaccguug acuguaccuu gggguccuua 110

<210> 908

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 908

ccugugcaga gauuauuuuu uaaaagguca caaucaacau ucauugcugu cgguggguug 60

aacugugugg acaagcucac ugaacaauga augcaacugu ggccccgcuu 110

<210> 909

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 909

cugauggcug cacucaacau ucauugcugu cgguggguuu gagucugaau caacucacug 60

aucaaugaau gcaaacugcg gaccaaaca 89

<210> 910

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 910

cggaaaauuu gccaaggguu ugggggaaca uucaaccugu cggugaguuu gggcagcuca 60

ggcaaaccau cgaccguuga guggacccug aggccuggaa uugccauccu 110

<210> 911

<211> 137

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 911

gucccccuccc cuaggccaca gccgagguca caaucaacau ucauuguugu cgguggguug 60

ugaggacuga ggccagaccc accgggggau gaaugucacu guggcugggc cagacacggc 120

uuaaggggaa uggggac 137

<210> 912

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 912

gagcugcuug ccucccccg uuuuuggcaa ugguagaacu cacacuggug agguaacagg 60

auccgguggu ucuagacuug ccaacuaugg ggcgaggacu cagccggcac 110

<210> 913

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 913

ccgcagagug ugacuccugu ucuguguaug gcacugguag aauucacugu gaacagucuc 60

agucagugaa uuaccgaagg gccauaaaca gagcagagac agauccacga 110

<210> 914

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 914

ccagucacgu ccccuuauca cuuuuccagc ccagcuuugu gacuguaagu guuggacgga 60

gaacugauaa ggguagguga uuga 84

<210> 915

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 915

agggggcgag ggauuggaga gaaaggcagu uccugauggu ccccucccca ggggcuggcu 60

uuccucuggu ccuucccucc ca 82

<210> 916

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 916

ugcuuguaac uuuccaaaga auucuccuuu ugggcuuucu gguuuuauuu uaagcccaaa 60

ggugaauuuu uugggaaguu ugagcu 86

<210> 917

<211> 109

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 917

ggucgggcuc accaugacac agugugagac cucgggcuac aacacaggac ccgggcgcug 60

cucugacccc ucgugucuug uguugcagcc ggagggacgc agguccgca 109

<210> 918

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 918

ugcucccucu cucacauccc uugcauggug gagggugagc uuucugaaaa ccccucccac 60

augcaggguu ugcaggaugg cgagcc 86

<210> 919

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 919

ugcaggccuc ugugugauau guuugauaua uuagguuguu auuuaaucca acuauauauc 60

aaacauauuc cuacaguguc uugcc 85

<210> 920

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 920

ugcuucugug ugauauguuu gauauuugggu uguuuaauua ggaaccaacu aaaugucaaa 60

cauauucuua cagcagcag 79

<210> 921

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 921

cggcuggaca gcgggcaacg gaaucccaaa agcagcuguu gucuccagag cauuccagcu 60

gcgcuuggau uucgucccu gcucuccugc cu 92

<210> 922

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 922

gccgagaccg agugcacagg gcucugaccu augaauugac agccagugcu cucgucuccc 60

cucuggcugc caauuccaua ggucacaggu auguucgccu caaugccagc 110

<210> 923

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 923

cgaggauggg agcugagggc ugggucuuug cgggcgagau gagggugucg gaucaacugg 60

ccuacaaagu cccaguucuc ggcccccg 88

<210> 924

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 924

guggucucag aaucgggguu uugagggcga gaugaguuua uguuuuaucc aacuggcccu 60

caaagucccg cuuuuggggu cau 83

<210> 925

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 925

augguguuau caaguguaac agcaacucca uguggacugu guaccaauuu ccaguggaga 60

ugcuguuacu uuugaugguu accaa 85

<210> 926

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 926

ugguucccgc ccccuguaac agcaacucca uguggaagug cccacugguu ccagugggggc 60

ugcuguuauc uggggcgagg gccag 85

<210> 927

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 927

agcuucccug gcucuagcag cacagaaaua uuggcacagg gaagcgaguc ugccaauauu 60

ggcugugcug cuccaggcag gguggug 87

<210> 928

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 928

gugaauuagg uaguuucaug uuguugggcc uggguuucug aacacaacaa cauuaaacca 60

cccgauucac 70

<210> 929

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 929

ugcucgcuca gcugaucugu ggcuuaggua guuucauguu guugggauug aguuuugaac 60

ucggcaacaa gaaacugccu gaguuacauc agucgguuuu cgucgagggc 110

<210> 930

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 930

acuggucggu gauuuaggua guuuccuguu guugggaucc accuuucucu cgacagcacg 60

acacugccuu cauuacuuca guug 84

<210> 931

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 931

ggcugugccg gguagagagg gcagugggag guaagagcuc uucacccuuc accaccuucu 60

ccacccagca uggcc 75

<210> 932

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 932

ucauuggucc agaggggaga uagguuccug ugauuuuucc uucuucucua uagaauaaau 60

ga 62

<210> 933

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 933

gccaacccag uguucagacu accuguucag gaggcucuca auguguacag uagucugcac 60

auugguuagg c 71

<210> 934

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 934

aggaagcuuc uggagauccu gcuccgucgc cccaguguuc agacuaccug uucaggacaa 60

ugccguugua caguagucug cacauugguu agacugggca agggagagca 110

<210> 935

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 935

ccagaggaca ccuccacucc gucuacccag uguuuagacu aucuguucag gacucccaaa 60

uuguacagua gucugcacau ugguuaggcu gggcuggguu agacccucgg 110

<210> 936

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 936

ccgggccccu gugagcaucu uaccggacag ugcuggauuu cccagcuuga cucuaacacu 60

gucugguaac gauguucaaa ggugacccgc 90

<210> 937

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 937

ccagcucggg cagccguggc caucuuacug ggcagcauug gauggaguca ggucucuaau 60

acugccuggu aaugaugacg gcggagcccu gcacg 95

<210> 938

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 938

cccucgucuu acccagcagu guuugggugc gguugggagu cucuaauacu gccggguaau 60

gauggagg 68

<210> 939

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 939

cgccucagag ccgcccgccg uuccuuuuuc cuaugcauau acuucuuuga ggaucuggcc 60

uaaagaggua uagggcaugg gaaaacgggg cggucggguc cuccccagcg 110

<210> 940

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 940

guguugggga cucgcgcgcu ggguccagug guucuuaaca guucaacagu ucuguagcgc 60

aauugugaaa uguuuaggac cacuagaccc ggcgggcgcg gcgacagcga 110

<210> 941

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 941

ggcuacaguc uuucuucaug ugacucgugg acuucccuuu gucauccuau gccugagaau 60

auaugaagga ggcugggaag gcaaagggac guucaauugu caucacuggc 110

<210> 942

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 942

aaagauccuc agacaaucca ugugcuucuc uuguccuuca uuccaccgga gucugucuca 60

uacccaacca gauuucagug gagugaaguu caggaggcau ggagcugaca 110

<210> 943

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 943

ugcuucccga ggccacaugc uucuuuauau ccccauaugg auuacuuugc uauggaaugu 60

aaggaagugu gugguuucgg caagug 86

<210> 944

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 944

ugacgggcga gcuuuuggcc cggguuauac cugaugcuca cguauaagac gagcaaaaag 60

cuuguugguc a 71

<210> 945

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 945

ccucucaggg aagcuuuuug cucgaauuau guuucugauc cgaauauaag acgaacaaaa 60

gguuugucug agggcag 77

<210> 946

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 946

acccggcagu gccuccaggc gcagggcagc cccugcccac cgcacacugc gcugccccag 60

acccacugug cgugugacag cggcugaucu gugccugggc agcgcgaccc 110

<210> 947

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 947

ucaccuggcc augugacuug ugggcuuccc uuugucaucc uucgccuagg gcucugagca 60

gggcagggac agcaaagggg ugcucaguug ucacuuccca cagcacggag 110

<210> 948

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 948

cggggcaccc cgcccggaca gcgcgccggc accuuggcuc uagacugcuu acugcccggg 60

ccgcccucag uaacagucuc cagucacggc caccgacgcc uggccccgcc 110

<210> 949

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 949

ggccuggcug gacagaguug ucaugugucu gccugucuac acuugcugug cagaacaucc 60

gcucaccugu acagcaggca cagacaggca gucacaugac aacccagccu 110

<210> 950

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 950

aucauucaga aaugguauac aggaaaauga ccuaugaauu gacagacaau auagcugagu 60

uugucuguca uuucuuuagg ccaauauucu guaugacugu gcuacuucaa 110

<210> 951

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 951

gauggcugug aguuggcuua aucucagcug gcaacuguga gauguucaua caaucccuca 60

caguggucuc ugggauuaug cuaaacagag caauuuccua gcccucacga 110

<210> 952

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 952

gcagacugga aaaucucugc aggcaaaugu gaugucacug aggaaaucac acacuuaccc 60

guagagauuc uacagucuga ca 82

<210> 953

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 953

aguauaauua uuacauaguu uuugaugucg cagauacugc aucaggaacu gauuggauaa 60

gaaucaguca ccaucaguuc cuaaugcauu gccuucagca ucuaaacaag 110

<210> 954

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 954

gugauaaugu agcgagauuu ucuguugugc uugaucuaac caugugguug cgagguauga 60

guaaaacaug guuccgucaa gcaccaugga acgucacgca gcuuucuaca 110

<210> 955

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 955

gaccagucgc ugcggggcuu uccuuugugc uugaucuaac cauguggugg aacgauggaa 60

acggaacaug guucugucaa gcaccgcgga aagcaccgug cucuccugca 110

<210> 956

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 956

ccgccccggg ccgcggcucc ugauugucca aacgcaauuc ucgagucuau ggcuccggcc 60

gagaguugag ucuggacguc ccgagccgcc gcccccaaac cucgagcggg 110

<210> 957

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 957

acucaggggc uucgccacug auuguccaaa cgcaauucuu guacgagucu gcggccaacc 60

gagaauugug gcuggacauc uguggcugag cuccggg 97

<210> 958

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 958

ugaacaucca ggucuggggc augaaccugg cauacaaugu agauuucugu guucguuagg 60

caacagcuac auugucugcu ggguuucagg cuaccuggaa acauguucuc 110

<210> 959

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 959

gcugcuggaa gguguaggua cccucaaugg cucaguagcc aguguagauc cugucuuucg 60

uaaucagcag cuacaucugg cuacuggguc ucugauggca ucuucuagcu 110

<210> 960

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 960

ccuggccucc ugcagugcca cgcuccgugu auuugacaag cugaguugga cacuccaugu 60

gguagagugu caguuuguca aauaccccaa gugcggcaca ugcuuaccag 110

<210> 961

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 961

gggcuuucaa gucacuagug guuccguuua guagaugauu gugcauuguu ucaaaauggu 60

gcccuaguga cuacaaagcc c 81

<210> 962

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 962

aggacccuuc cagagggccc ccccucaauc cuguugugcc uaauucagag gguugggugg 60

aggcucuccu gaagggcucu 80

<210> 963

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 963

uguauguaug ugugcaugug cauguaugug uauauacaua uauauguauu auguacucau 60

auauca 66

<210> 964

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 964

ucaggucuuc agcagaagca gggagguucu cccagugguu uuccuugacu gugaggaacu 60

agccugcugc uuugcucagg agugagcu 88

<210> 965

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 965

aagaaauggu uuaccguccc acauacauuu ugaauaugua ugugggaugg uaaaccgcuu 60

cuu 63

<210> 966

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 966

ugcuacuuga agagagguaa uccuucacgc auuugcuuua cuugcaauga uuauacaagg 60

gcagacucuc ucuggggagc aaa 83

<210> 967

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 967

acugcuaacg aaugcucuga cuuuauugca cuacuguacu uuacagcuag cagugcaaua 60

guauugucaa agcaucugaa agcagg 86

<210> 968

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 968

gccgcaggug cucugacgag guugcacuac ugugcucuga gaagcagugc aaugauauug 60

ucaaagcauc ugggacca 78

<210> 969

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 969

ccaccacuua aacguggaug uacuugcuuu gaaacuaaag aaguaagugc uuccauguuu 60

uggugaugg 69

<210> 970

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 970

gcucccuuca acuuuaacau ggaagugcuu ucugugacuu uaaaaguaag ugcuuccaug 60

uuuuaguagg agu 73

<210> 971

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 971

ccuuugcuuu aacaugggggg uaccugcugu gugaaacaaa aguaagugcu uccauguuuc 60

aguggagg 68

<210> 972

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 972

ccucuacuuu aacauggagg cacuugcugu gacaugacaa aaauaagugc uuccauguuu 60

gagugugg 68

<210> 973

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 973

uuggguaagu gcuuccaugc uucaguuucc uuacugguaa gauggaugua guaauagcac 60

cuaccuuaua ga 72

<210> 974

<211> 51

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 974

ucuguguaaa ccuggcaauu uucacuuaau ugcuuccaug uuuauaaaag a 51

<210> 975

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 975

gcuucgcucc ccuccgccuu cucuuccccgg uucuuccccgg agucgggaaa agcuggguug 60

agagggcgaa aaaggaugag gu 82

<210> 976

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 976

aauuaauccc ucucuuucua guucuuccua gagugaggaa aagcuggguu gagagggcaa 60

acaaauuaac uaauuaauu 79

<210> 977

<211> 138

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 977

uguuauuuuu ugucuucuac cuaagaauuc ugucucuuag gcuuucucuu cccagauuuc 60

ccaaaguugg gaaaagcugg guugagaggg caaaaggaaa aaaaaagaau ucugucucug 120

acauaauuag auagggaa 138

<210> 978

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 978

uuugcauuaa aaaugaggcc uucucuuccc aguucuuccc agagucagga aaagcugggu 60

ugagagggua gaaaaaaaau gauguagg 88

<210> 979

<211> 50

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 979

cuucucuuuc caguucuucc cagaauuggg aaaagcuggg uugagagggu 50

<210> 980

<211> 48

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 980

uucucguccc aguucuuccc aaaguugaga aaagcugggu ugagagga 48

<

210> 981

<211> 48

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 981

uucucuuccc aguucuucuu ggagucagga aaagcugggu ugagagga 48

<210> 982

<211> 53

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 982

gccuucucuu cccaguucuu ccuggagucg gggaaaagcu ggguugagaa ggu 53

<210> 983

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 983

uugguacuug gagagaggug guccguggcg cguucgcuuu auuuauggcg cacauuacac 60

ggucgaccuc uuugcaguau cuaauc 86

<210

> 984

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 984

ugguacucgg agggagguug uccgugguga guucgcauua uuuaaugaug cccaauacac 60

ggucgaccuc uuuucgguau ca 82

<210> 985

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 985

cugacuaugc cucccccgcau ccccuagggc auugguguaa agcuggagac ccacugcccc 60

aggugcugcu gggggguugua guc 83

<210> 986

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 986

auacagugcu ugguuccuag uaggugucca guaaguguuu gugacauaau uuguuuauug 60

aggaccuccu aucaaucaag cacugugcua ggcucugg 98

<210> 987

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 987

cucaucuguc uguugggcug gaggcagggc cuuugugaag gcgggguggug cucagaucgc 60

cucugggccc uuccuccagc cccgaggcgg auuca 95

<210> 988

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 988

uggagugggg gggcaggagg ggcucaggga gaaagugcau acagccccug gcccucucug 60

cccuuccguc cccug 75

<210> 989

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 989

gguaccugaa gagagguuuu cuggguuucu guuucuuuaa ugaggacgaa acacaccugg 60

uuaaccucuu uuccaguauc 80

<210> 990

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 990

gugguaccug aagagagguu uucuggguuu cuguuucuuu auugaggacg aaacacaccu 60

gguuaaccuc uuuuccagua ucaa 84

<210> 991

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 991

cuuuggcgau cacugccucu cugggccugu gucuuaggcu cugcaagauc aaccgagcaa 60

agcacacggc cugcagagag gcagcgcucu gccc 94

<210> 992

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 992

gaguuugguu uuguuugggu uuguucuagg uaugguccca gggaucccag aucaaaccag 60

gccccugggc cuauccuaga accaaccuaa gcuc 94

<210> 993

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 993

uguuuugagc gggggucaag agcaauaacg aaaaauguuu gucauaaacc guuuuucauu 60

auugcuccug accuccucuc auuugcuaua uuca 94

<210> 994

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 994

guagucagua guuggggggu gggaacggcu ucauacagga guugaugcac aguuauccag 60

cuccuauaug augccuuucu ucauccccuu caa 93

<210> 995

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 995

ucuccaacaa uauccuggug cugagugaug acucaggcga cuccagcauc agugauuuug 60

uugaaga 67

<210> 996

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 996

cggggcggcc gcucucccug uccuccagga gcucacgugu gccugccugu gagcgccucg 60

acgacagagc cggcgccugc cccagugucu gcgc 94

<210> 997

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 997

uuguaccugg ugugauuaua aagcaaugag acugauuguc auaugucguu ugugggaucc 60

gucucaguua cuuuauagcc auaccuggua ucuua 95

<210> 998

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 998

gaaacugggc ucaaggugag gggugcuauc ugugauugag ggacaugguu aauggaauug 60

ucucacacag aaaucgcacc cgucaccuug gccuacuua 99

<210> 999

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 999

acccaaaccc uaggucugcu gacuccuagu ccagggcucg ugauggcugg ugggcccuga 60

acgagggguc uggaggccug gguuugaaua ucgacagc 98

<210> 1000

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1000

ggucucugug uugggcgucu gucugcccgc augccugccu cucuguugcu cugaaggagg 60

caggggcugg gccugcagcu gccugggcag agcgg 95

<210> 1001

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1001

ggagcuuauc agaaucucca gggguacuuu auaauuucaa aaaguccccc aggugugauu 60

cugauuugcu uc 72

<210> 1002

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1002

cuugaauccu uggaaccuag gugugagugc uauuucagug caacacaccu auucaaggau 60

ucaaa 65

<210> 1003

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1003

uguugucggg uggaucacga ugcaauuuug augaguauca uaggagaaaa auugcacggu 60

auccaucugu aaacc 75

<210> 1004

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1004

accgcaggga aaaugaggga cuuuuggggg cagauguguu uccauuccac uaucauaaug 60

ccccuaaaaa uccuuauugc ucuugca 87

<210> 1005

<211> 111

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1005

agaguguuca aggacagcaa gaaaaaugag ggacuuucag gggcagcugu guuuucugac 60

ucagucauaa ugccccuaaa aauccuuauu guucuugcag ugugcaucgg g 111

<210> 1006

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1006

ccauuacugu ugcuaauaug caacucuguu gaauauaaau uggaauugca cuuuagcaau 60

ggugaugg 68

<210> 1007

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1007

uugaagggag aucgaccgug uuauauucgc uuuauugacu ucgaauaaua caugguugau 60

cuuuucucag 70

<210> 1008

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1008

agacagagaa gccaggucac gucucugcag uuacacagcu cacgagugcc ugcuggggug 60

gaaccugguc ugucu 75

<210> 1009

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1009

guggcacuca aacugugggg gcacuuucug cucucuggug aaagugccgc caucuuuuga 60

guguuac 67

<210> 1010

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1010

gguaacacuc aaaagauggc ggcacuuuca ccagagagca gaaagugccc ccacaguuug 60

agugcc 66

<210> 1011

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1011

gugggccuca aauguggagc acuauucuga uguccaagug gaaagugcug cgacauuuga 60

gcgucac 67

<210> 1012

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1012

gggauacuca aaaugggggc gcuuuccuuu uugucuguac ugggaagugc uucgauuuug 60

ggguguccc 69

<210> 1013

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1013

uacaucggcc auuauaauac aaccugauaa guguuauagc acuuaucaga uuguauugua 60

auugucugug ua 72

<210> 1014

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1014

acucggaugg auauaauaca accugcuaag uguccuagca cuuagcaggu uguauuauca 60

uuguccgugu cu 72

<210> 1015

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1015

acacggacaa ugauaauaca accugcuaag ugcuaggaca cuuagcaggu uguauuauau 60

ccauccgagu 70

<210> 1016

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1016

ccccgcgacg agccccucgc acaaaccgga ccugagcguu uuguucguuc ggcucgcgug 60

aggc 64

<210> 1017

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1017

uaaaagguag auucuccuuc uaugaguaca uuauuuauga uuaaucauag aggaaaaucc 60

acguuuuc 68

<210> 1018

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1018

gguauuuaaa agguagauuu uccuucuaug guuacguguu ugaugguuaa ucauagagga 60

aaauccacgu uuucaguauc 80

<210> 1019

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1019

caguccuucu uugguauuua aaacguggau auuccuucua uguuuacgug auuccugguu 60

aaucauagag gaaaauccau guuuucagua ucaaaugcug 100

<210> 1020

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1020

aaaaggugga uauuccuucu auguuuaugu uauuuauggu uaaacauaga ggaaauucca 60

cguuuu 66

<210> 1021

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1021

uugagcagag guugcccuug gugaauucgc uuuauuuaug uugaaucaca caaaggcaac 60

uuuuguuug 69

<210> 1022

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1022

agggcuccug acuccagguc cuguguguua ccuagaaaua gcacuggacu uggagucaga 60

aggccu 66

<210> 1023

<211> 57

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1023

ggucauugag ucuucaaggc uaguggaaag agcacuggac uuggaggcag aaagacc 57

<210> 1024

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1024

ggaggccauc acuggacuug gagucagaag aguggagucg ggucagacuu caacucugac 60

uuugaaggug gugagugccu c 81

<210> 1025

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1025

acuguuucug uccuuguucu uguuguuauu acuggacuug gagucagaaa cagg 54

<210> 1026

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1026

gaaugguuac aaggagagaa cacuggacuu ggagucagaa aacuuucauc caagucauuc 60

ccugcucuaa gucccauuuc uguuccauga gauuguuu 98

<210> 1027

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1027

cugacuccag uguccaggcc aggggcagac aguggacaga gaacagugcc caagaccacu 60

ggacuuggag ucaggacau 79

<210> 1028

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1028

gucagguccu ggacucccau aguuuucagg cugcuaaaca acagaacgag cacuggacuu 60

ggagccagaa gucuuggg 78

<210> 1029

<211> 41

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1029

cacugggcuu ggagucagaa gaccuggcuc cagcccagcu c 41

<210> 1030

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1030

acaggaacac uggacuuggu gucagauggg augagcccug gcucuguuuc cuagcagcaa 60

ucugaucuug agcuagucac ugg 83

<210> 1031

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1031

gggagcacug gacuaggagu cagaaggugg aguucugggu gcuguuuucc cacucuuggg 60

cccugggcau guucug 76

<210> 1032

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1032

agagauggua gacuauggaa cguaggcguu augauuucug accuauguaa caugguccac 60

uaacucu 67

<210> 1033

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1033

aagaugguug accauagaac augcgcuauc ucugugucgu auguaauaug guccacaucu 60

u 61

<210> 1034

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1034

uacuuaaagc gagguugccc uuuguauauu cgguuuauug acauggaaua uacaagggca 60

agcucucugu gagua 75

<210> 1035

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1035

uacuugaaga gaaguuguuc gugguggauu cgcuuuacuu augacgaauc auucacggac 60

aacacuuuuu ucagua 76

<210> 1036

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1036

cuccucagau cagaagguga uuguggcuuu ggguggauau uaaucagcca cagcacugcc 60

uggucagaaa gag 73

<210> 1037

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1037

uguuaaauca ggaauuuuaa acaauuccua gacaauaugu auaauguuca uaagucauuc 60

cuagaaauug uucauaaugc cuguaaca 88

<210> 1038

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1038

ugguacucgg ggagagguua cccgagcaac uuugcaucug gacgacgaau guugcucggu 60

gaaccccuuu ucgguauca 79

<210> 1039

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1039

gguaccugag aagagguugu cugugaugag uucgcuuuua uuaaugacga auauaacaca 60

gauggccugu uuucaguacc 80

<210> 1040

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1040

ugguacuugg agagauagua gaccguauag cguacgcuuu aucugugacg uauguaacac 60

gguccacuaa cccucaguau caaauccauc cccgag 96

<210> 1041

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1041

cugggguacg gggauggaug gucgaccagu uggaaaguaa uuguuucuaa uguacuucac 60

cugguccacu agccguccgu auccgcugca g 91

<210> 1042

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1042

gcacauugua ggccucauua aauguuuguu gaaugaaaaa augaaucauc aacagacauu 60

aauugggcgc cugcucugug aucuc 85

<210> 1043

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1043

gagagaagca cuggacuuag ggucagaagg ccugagucuc ucugcugcag augggcucuc 60

ugucccugag ccaagcuuug uccucccugg 90

<210> 1044

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1044

auaaaggaag uuaggcugag gggcagagag cgagacuuuu cuauuuucca aaagcucggu 60

cugaggcccc ucagucuugc uuccuaaccc gcgc 94

<210> 1045

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1045

cgaggggaua cagcagcaau ucauguuuug aaguguucua aaugguucaa aacgugaggc 60

gcugcuauac ccccucgugg ggaagguaga aggugggg 98

<210> 1046

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1046

gaaagcgcuu uggaaugaca cgaucacucc cguugagugg gcacccgaga agccaucggg 60

aaugucgugu ccgcccagug cucuuuc 87

<210> 1047

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1047

cgccggccga ugggcgucuu accagacaug guuagaccug gcccucuguc uaauacuguc 60

ugguaaaacc guccauccgc ugc 83

<210> 1048

<211> 114

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1048

uccugcuugu ccugcgaggu gucuugcagg ccgucaugca ggccacacug acgguaacgu 60

ugcaggucgu cuugcagggc uucucgcaag acgacauccu caucaccaac gacg 114

<210> 1049

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1049

ugacuccucc aggucuugga guaggucauu ggguggaucc ucuauuuccu uacgugggcc 60

acuggauggc uccuccaugu cuuggaguag auca 94

<210> 1050

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1050

ccggggagaa guacggugag ccugucauua uucagagagg cuagauccuc uguguugaga 60

aggaucauga ugggcuccuc gguguucucc agg 93

<210> 1051

<211> 111

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1051

gccgggaggu ugaacauccu gcauagugcu gccaggaaau cccuauuuca uauaagaggg 60

ggcuggcugg uugcauaugu aggauguccc aucucccagc ccacuucguc a 111

<210> 1052

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1052

cuguguguga ugagcuggca guguauuguu agcugguuga auaugugaau ggcaucggcu 60

aacaugcaac ugcugucuua uugcauauac a 91

<210> 1053

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1053

ugaccugaau cagguaggca guguauuguu agcuggcugc uugggucaag ucagcagcca 60

caacuacccu gccacuugcu ucuggauaaa uucuucu 97

<210> 1054

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1054

gcugggaugu gucagguagg caguguauug cuagcggcug uuaaugauuu uaacaguugc 60

uaguugcacu ccucucuguu gcauucagaa gc 92

<210> 1055

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1055

aaacgauacu aaacuguuuu ugcgaugugu uccuaauaug cacuauaaau auauugggaa 60

cauuuugcau guauaguuuu guaucaauau a 91

<210> 1056

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1056

ccaaagaaag augcuaaacu auuuuugcga uguguuccua auauguaaua uaaauguauu 60

ggggacauuu ugcauucaua guuuuguauc aauaauaugg 100

<210> 1057

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1057

gcagaauuau uuuugcaaua uguuccugaa uauguaauau aaguguauug ggaucauuuu 60

gcauccauag uuuuguau 78

<210> 1058

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1058

cuugggaaug gcaaggaaac cguuaccauu acugaguuua guaaugguaa ugguucucuu 60

gcuauaccca ga 72

<210> 1059

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1059

uggguauagc aagagaacca uuaccauuac uaaacucagu aaugguaacg guuuccuugc 60

cauuccca 68

<210> 1060

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1060

gcuaagcacu uacaacuguu ugcagaggaa acugagacuu uguaacuaug ucucagucuc 60

aucugcaaag aaguaagugc uuugc 85

<210> 1061

<211> 115

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1061

ucuguuuauc accagauccu agaacccuau caauauuguc ucugcugugu aaauaguucu 60

gaguagugca auauugcuua uaggguuuug guguuuggaa agaacaaugg gcagg 115

<210> 1062

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1062

ucccuggcgu gaggguaugu gccuuuggac uacaucgugg aagccagcac caugcagucc 60

augggcauau acacuugccu caaggccuau gucauc 96

<210> 1063

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1063

gugugguau augugguug caugugugua uaugugugua uauauguaca cauacacaua 60

cacgcaacac acauauauac augc 84

<210> 1064

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1064

gagggggaag acgggaggaa agaagggagu gguuccauca cgccuccuca cuccucuccu 60

cccgucuucu ccucuc 76

<210> 1065

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1065

agccucguca ggcucagucc ccucccgaua aaccccuaaa uagggacuuu cccggggggu 60

gacccuggcu uuuuuggcg 79

<210> 1066

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1066

acuuggagag aggcuggccg ugaugaauuc gauucaucaa agcgagucau acacggcucu 60

ccucucuuuu agu 73

<210> 1067

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1067

gcauccugua cugagcugcc ccgaggcccu ucaugcugcc cagcucgggg cagcucagua 60

caggauac 68

<210> 1068

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1068

gguacuugaa gagugguuau cccugcugug uucgcuuaau uuaugacgaa ucauacaggg 60

acauccaguu uuucaguauc 80

<210> 1069

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1069

uugguacuug gagagugguu aucccugucc uguucguuuu gcucaugucg aaucguacag 60

ggucauccac uuuuucagua ucaa 84

<210> 1070

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1070

gagaaucauc ucucccagau aauggcacuc ucaaacaagu uuccaaauug uuugaaaggc 60

uauuucuugg ucagaugacu cuc 83

<210> 1071

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1071

guggcagcuu gguggucgua ugugugacgc cauuuacuug aaccuuuagg agugacauca 60

cauauacggc agcuaaacug cuac 84

<210> 1072

<211> 128

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1072

uggaggccuu gcugguuugg aaaguucauu guucgacacc auggaucucc agguggguca 60

aguuuagaga ugcaccaacc uggaggacuc caugcuguug agcuguucac aagcagcgga 120

cacuucca 128

<210> 1073

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1073

uugacuuagc uggguagugg ggaacccuuc caugaggagu agaacacucc uuaugcaaga 60

uucccuucua ccuggcuggg uugg 84

<210> 1074

<211> 116

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1074

caacuacagc cacuacuaca ggaccaucga ggaccugcgg gacaagauuc uuggugccac 60

cauugagaac gccaggauug uccugcagau caacaaugcu caacuggcug cagaug 116

<210> 1075

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1075

cuggccucca gggcuuugua caugguaggc uuucauucau ucguuugcac auucggugaa 60

ggucuacugu gugccaggcc cugugccag 89

<210> 1076

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1076

gauacucgaa ggagagguug uccguguugu cuucucuuua uuuaugauga aacauacacg 60

ggaaaccucu uuuuuaguau c 81

<210> 1077

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1077

ugguaccuga aaagaaguug cccauguuau uuucgcuuua uaugugacga aacaaacaug 60

gugcacuucu uuuucgguau ca 82

<210> 1078

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1078

cccaagucag guacucgaau ggagguuguc caugugugu ucauuuuauu uaugaugagu 60

auuacauggc caaucuccuu ucgguacuca auucuucuug gg 102

<210> 1079

<211> 112

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1079

ccaccccggu ccugcucccg ccccagcagc acacuguggu uuguacggca cuguggccac 60

guccaaacca cacuguggug uuagagcgag gguggggggag gcaccgccga gg 112

<210> 1080

<211> 124

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1080

aacccuccuu gggaagugaa gcucaggcug ugauuucaag ccaggggcg uuuuucuaua 60

acuggaugaa aagcaccucc agagcuugaa gcucacaguu ugagagcaau cgucuaagga 120

aguu 124

<210> 1081

<211> 122

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1081

gcccuguccc cugugccuug ggcgggcggc uguuaagacu ugcagugaug uuuaacuccu 60

cuccacguga acaucacagc aagucugugc ugcuuccgu cccuacgcug ccugggcagg 120

gu 122

<210> 1082

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1082

ggaagcagca cagacuugcu gugauguuca cguggagagg aguuaaacau cacugcaagu 60

cuuaacagcc gcc 73

<210> 1083

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1083

gcucccccuc ucuaauccuu gcuaccuggg ugagagugcu gucugaaugc aaugcaccug 60

ggcaaggauu cugagagcga gagc 84

<210> 1084

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1084

cccccucucu aauccuugcu accuggguga gagugcuuuc ugaaugcagu gcacccaggc 60

aaggauucug caaggggga 79

<210> 1085

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1085

gcucuuccuc ucuaauccuu ugucccuggg ugagagugcu uucugaaugc aaugcacccg 60

ggcaaggauu cugagagggu gagc 84

<210> 1086

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1086

ugcucccccu cucuaauccu ugcuaucugg gugcuagugc uggcucaaug caaugcaccu 60

gggcaaggau ucagagaggg ggagcu 86

<210> 1087

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1087

ugcccuagca gcgggaacag uucugcagug agcgaucggu gcucuggggu auuguuuccg 60

cugccagggu a 71

<210> 1088

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1088

gcugcuguug ggagacccug gucugcacuc uaucuguauu cuuacugaag ggagugcagg 60

gcaggguuuc ccauacagag ggc 83

<210> 1089

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1089

gaugcaccca gugggggagc caggaaguau ugauguuucu gccaguuuag cgucaacacu 60

ugcugguuuc cucucuggag cauc 84

<210> 1090

<211> 124

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1090

gccaccacca ucagccauac uauguguagu gccuuauuca ggaagguguu acuuaauaga 60

uuaauauuug uaaggcaccc uucugaguag aguaaugugc aacauggaca acauuugugg 120

uggc 124

<210> 1091

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1091

gugcugugug uagugcuuca cuucaagaag ugccaugcau gugucuagaa auauguuuug 60

caccuuuugg agugaaauaa ugcacaacag auac 94

<210> 1092

<211> 115

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1092

ccaccuucag cugaguguag ugcccuacuc cagagggcgu cacucaugua aacuaaaaca 60

ugauuguagc cuuuuggagu agaguaauac acaucacgua acgcauauuu ggugg 115

<210> 1093

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1093

caugcugugu gugguacccu acugcagaca guggcaauca uguauaauua aaaaugauug 60

guacgucugu ggguagagua cugcaugaca caug 94

<210> 1094

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1094

caugcugugu gugguacccu acugcagaca guggcaauca uguauaauua aaaaugauug 60

guacgucugu ggguagagua cugcaugaca c 91

<210> 1095

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1095

gugguacccu acugcagacg uggcaaucau guauaauuaa aaaugauugg uacgucugug 60

gguagaguac ugcau 75

<210> 1096

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1096

gugguguccu acucaggaga guggcaauca cauguaauua ggugugauug aaaccucuaa 60

gaguggagua acac 74

<210> 1097

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1097

caauagacac ccaucguguc uuuugcucug cagucaguaa auauuuuuuu gugaaugugu 60

agcaaaagac agaauggugg uccauug 87

<210> 1098

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1098

caauagacac ccaucguguc uuuugcucug cagucaguaa auauuuuuuu gugaaugugu 60

agcaaaagac agaauggugg uccauug 87

<210> 1099

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1099

ucucagucug uggcacucag ccuugagggc acuuucuggu gccagaauga aagugcuguc 60

auagcugagg uccaaugacu gagg 84

<210> 1100

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1100

gguacuucuc agucuguggc acucagccuu gagggcacuu ucuggugcca gaaugaaagu 60

gcugucauag cugaggucca augacugagg cgagcacc 98

<210> 1101

<211> 129

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1101

gggaugccac auucagccau ucagcguaca gugccuuuca cagggaggug ucauuuaugu 60

gaacuaaaau auaaauuuca ccuuucugag aaggguaaug uacagcaugc acugcauaug 120

uggugucccc 129

<210> 1102

<211> 127

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1102

ggaugccaca uucagccauu cagugugcag ugccuuucac agggaggugu cauuuaugug 60

aacuaaaaua uaaauuucac cuuucugaga aggguaaugu acagcaugca cugcauaugu 120

ggugucc 127

<210> 1103

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1103

guguacagug ccuuucacaa ggagguguca uuuaugugaa cuaaaauaua aaugucaccu 60

uuuugagagg aguaauguac agca 84

<210> 1104

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1104

gcguacagug ccuuucucaa ggaggugucg uuuaugugaa cuaaaauaua aauuucaccu 60

uucugagaag aguaauguac agca 84

<210> 1105

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1105

aacauguugu cugugguacc cuacucugga gagugacaau cauguauaau uaaauuugau 60

ugacacuucu gugaguagag uaacgcauga cacguacg 98

<210> 1106

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1106

guugucugug guacccuacu cuggagagug acaaucaugu auaacuaaau uugauugaca 60

cuucugugag uagaguaacg caugacac 88

<210> 1107

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1107

guugucugug guacccuacu cuggagagug acaaucaugu auaacuaaau uugauugaca 60

cuucugugag uagaguaacg caugacac 88

<210> 1108

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1108

caugugguac ucuucucaag agggaggcaa ucauguguaa uuagauauga uugacaccuc 60

ugugagugga guaacacaug 80

<210> 1109

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1109

ucucaugcag ucauucucca aaagaaagca cuuucuguug ucugaaagca gagugccuuc 60

uuuuggagcg uuacuguuug aga 83

<210> 1110

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1110

ucucaugcag ucauucucca aaagaaagca cuuucuguug ucugaaagca gagugccuuc 60

uuuuggagcg uuacuguuug aga 83

<210> 1111

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1111

ucucaggcug ugaccuucuc gaggaaagaa gcacuuucug uugucugaaa gaaaagaaag 60

ugcuuccuuu cagaggguua cgguuugaga 90

<210> 1112

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1112

ucucagguug ugaccuucuc gaggaaagaa gcacuuucug uugucugaaa gaaaagaaag 60

ugcuuccuuu cagaggguua cgguuugaga 90

<210> 1113

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1113

ucucaggcug ugaccaucug gagguaagaa gcacuuucug uuuugugaaa gaaaagaaag 60

ugcuuccuuu cagaggguua cucuuugaga 90

<210> 1114

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1114

ucucaugaug ugaccaucug gagguaagaa gcacuuugug uuuugugaaa gaaagugcuu 60

ccuuucagag gguuacucuu ugaga 85

<210> 1115

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1115

ucucaggcag ugacccucua gauggaagca cugucuguug uauaaaagaa aagaucgugc 60

aucccuuuag aguguuacug uuugaga 87

<210> 1116

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1116

gugacccucu agauggaagc acugucuguu gucuaagaaa agaucgugca ucccuuuaga 60

guguuac 67

<210> 1117

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1117

gaagaucuca ggcagugacc cucuagaugg aagcacuguc uguugucuaa gaaaagaucg 60

ugcauccuuu uagaguguua cuguuugaga aaauc 95

<210> 1118

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1118

ucucaagcug ugacugcaaa gggaagcccu uucuguuguc ugaaagaaga gaaagcgcuu 60

cccuuugcug gauuacgguu ugaga 85

<210> 1119

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1119

ucucaagcug ugggucugca aagggaagcc cuuucuguug ucuaaaagaa gagaaagcgc 60

uucccuuugc uggauuacgg uuugaga 87

<210> 1120

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1120

ucaugcugug gcccuccaga gggaagcgcu uucuguuguc ugaaagaaaa caaagcgcuc 60

cccuuuagag guuuacgguu uga 83

<210> 1121

<211> 101

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1121

gcgagaagau cucaugcugu gacucucugg agggaagcac uuucuguugu cugaaagaaa 60

acaaagcgcu ucucuuuaga guguuacggu uugagaaaag c 101

<210> 1122

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1122

ucccaugcug ugacccucua gagggaagca cuuucuguug ucugaaagaa accaaagcgc 60

uucccuuugg agcguuacgg uuugaga 87

<210> 1123

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1123

ucucaggcug ugacccucua gagggaagcg cuuucuguug gcuaaaagaa aagaaagcgc 60

uucccuucag aguguuaacg cuuugaga 88

<210> 1124

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1124

ucucaugcug ugacccucua gagggaagca cuuucucuug ucuaaaagaa aagaaagcgc 60

uucucuuuag aggauuacuc uuugaga 87

<210> 1125

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1125

cucaggcugu gacacucuag agggaagcgc uuucuguugu cugaaagaaa ggaaagugca 60

uccuuuuaga guguuacugu uugag 85

<210> 1126

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1126

ucucaggcug ugucccucua cagggaagcg cuuucuguug ucugaaagaa aggaaagugc 60

auccuuuuag aguguuacug uuugaga 87

<210> 1127

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1127

caugcuguga cccucuagag ggaagcgcuu ucuguugucu gaaagaaaag aaagugcauc 60

cuuuuagagg uuuacuguuu g 81

<210> 1128

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1128

ucucagccug ugacccucua gagggaagcg cuuucuguug ucugaaagaa aagaaagugc 60

aucuuuuuag aggauuacag uuugaga 87

<210> 1129

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1129

ucccaugcug ugacccucca aagggaagcg cuuucuguuu guuuucucuu aaacaaagug 60

ccucccuuua gaguguuacc guuuggga 88

<210> 1130

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1130

ucucaugcag ucauucucca aaagggagca cuuucuguuu gaaagaaaac aaagugccuc 60

cuuuuagagu guuacuguuu gaga 84

<210> 1131

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1131

cucaggcugu gacccuccag agggaaguac uuucuguugu cugagagaaa agaaagugcu 60

ucccuuugga cuguuucggu uugag 85

<210> 1132

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1132

cccucuacag ggaagcgcuu ucuguugucu gaaagaaaag aaagugcuuc cuuuuagagg 60

g 61

<210> 1133

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1133

ucucaggcug ucguccucua gagggaagca cuuucuguug ucugaaagaa aagaaagugc 60

uuccuuuuag aggguuaccg uuugaga 87

<210> 1134

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1134

ucucaagcug ugagucuaca aagggaagcc cuuucuguug ucuaaaagaa aagaaagugc 60

uucucuuugg uggguuacgg uuugaga 87

<210> 1135

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1135

ucuccugcug ugacccucaa gauggaagca guuucuguug ucugaaagga aagaaagugc 60

uuccuuuuug aggguuacug uuugaga 87

<210> 1136

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1136

ucucaggcug ugacccucua aagggaagcg cuuucugugg ucagaaagaa aagcaagugc 60

uuccuuuuag aggguuaccg uuuggga 87

<210> 1137

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1137

ucccaugcug ugacccucua gaggaagcac uuucuguuug uugucugaga aaaaacaaag 60

ugcuucccuu uagaguguua ccguuuggga 90

<210> 1138

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1138

ucccaugcug ugacccucua gaggaagcac uuucuguuug uugucugaga aaaaacaaag 60

ugcuucccuu uagaguuacu guuuggga 88

<210> 1139

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1139

ucucaggcug ugacccucca aagggaagaa cuuucuguug ucuaaaagaa aagaacgcac 60

uucccuuuag aguguuaccg ugugaga 87

<210> 1140

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1140

ucucgggcug ugacucucca aagggaagaa uuuucucuug ucuaaaagaa aagaacgcac 60

uucccuuuag aguguuaccg ugugaga 87

<210> 1141

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1141

ucucaggcug ugucccucua gagggaagcg cuuucuguug ucugaaagaa aagaaaaugg 60

uucccuuuag aguguuacgc uuugaga 87

<210> 1142

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1142

ucucaugcug ugacccucua gagggaagcg cuuucuguug ucugaaagaa aagaacgcgc 60

uucccuauag aggguuaccc uuugaga 87

<210> 1143

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1143

ucucaugcug ugacccuaca aagggaagca cuuucucuug uccaaaggaa aagaaggcgc 60

uucccuuugg aguguuacgg uuugaga 87

<210> 1144

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1144

cucaagcugu gacucuccag agggaugcac uuucucuuau gugaaaaaaa agaaggcgcu 60

ucccuuuaga gcguuacggu uuggg 85

<210> 1145

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1145

cucaggcugu gacccucuag agggaagcac uuucuguugc uugaaagaag agaaagcgcu 60

uccuuuuaga ggauuacucu uugag 85

<210> 1146

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1146

gugacccucu agagggaagc acuuucuguu gaaagaaaag aacaugcauc cuuucagagg 60

guuac 65

<210> 1147

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1147

ucaggcugug acccucuuga gggaagcacu uucuguuguc ugaaagaaga gaaagugcuu 60

ccuuuuagag gcuuacuguc uga 83

<210> 1148

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1148

ucucaagcug ugacugcaaa gggaagcccu uucuguuguc uaaaagaaaa gaaagugcuu 60

cccuuuggug aauuacgguu ugaga 85

<210> 1149

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1149

cgacuugcuu ucucuccucc augccuugag uguaggaccg uuggcaucuu aauuacccuc 60

ccacacccaa ggcuugcaaa aaagcgagcc u 91

<210> 1150

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1150

auacuugagg agaaauuauc cuuggugugu ucgcuuuauu uaugaugaau cauacaagga 60

caauuucuuu uugaguau 78

<210> 1151

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1151

acgucaggga aaggauucug cugucggucc cacuccaaag uucacagaau ggguggugggg 60

cacagaaucu ggacucugcu ugug 84

<210> 1152

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1152

cagaucucag acaucucggg gaucaucaug ucacgagaua ccagugugca cuugugacag 60

auugauaacu gaaaggucug ggagccacuc aucuuca 97

<210> 1153

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1153

uacuuaauga gaaguugccc guguuuuuuu cgcuuuauuu gugacgaaac auucgcggug 60

cacuucuuuu ucaguauc 78

<210> 1154

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1154

auuuucauca ccuagggauc uuguuaaaaa gcagauucug auucagggac caagauucug 60

cauuuuuagc aaguucucaa gugaugcuaa u 91

<210> 1155

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1155

ggaauuuugu uaaaaugcag aauccauuuc uguagcucug agacuagacc ugagguugug 60

cauuucuaac aaagugcc 78

<210> 1156

<211> 106

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1156

cccagccugg cacauuagua ggccucagua aauguuuauu agaugaauaa augaaugacu 60

caucagcaaa cauuuauugu gugccugcua aagugagcuc cacagg 106

<210> 1157

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1157

ugcagggagg uauuaaguug gugcaaaagu aauugugauu uuugccauua aaaguaacga 60

caaaacuggc aauuacuuuu gcaccaaacc ugguauu 97

<210> 1158

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1158

ugugaugugu auuagguuug ugcaaaagua auuggguuu uuugccguua aaaguaaugg 60

caaaacuggc aauuacuuuu gcaccaaacu aauauaa 97

<210> 1159

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1159

ccuagaaugu uauuaggucg gugcaaaagu aauugcgagu uuuaccauua cuuucaaugg 60

caaaacuggc aauuacuuuu gcaccaacgu aauacuu 97

<210> 1160

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1160

cuuuauuagu cuggugcaaa agaaacugug guuuuugcca uuacuuuuac aggcaaaaac 60

cacaauuacu uuugcaccaa ccuaauauaa cuuguuu 97

<210> 1161

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1161

uuuuauuagg uuggugcaaa agaaacugug guuuuugcca uuacuuucaa uggcaaaaac 60

cacaauuacu uuugcaccaa ccuaaaucuu cccucuc 97

<210> 1162

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1162

auguuggugc aaaaguaauu guggauuuug cuauuacuug uauuuauuug uaaugcaaaa 60

cccgcaauua guuuugcacc aacc 84

<210> 1163

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1163

guauuagguu ggugcaaaag uuauuguggu uuuugcuauu uuuuuuuaau ggcaaaaacc 60

ggcaauuacu uuugcacuaa ccuaguag 88

<210> 1164

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1164

cuguuagguu ggugcaaaag uaauuguggu uuuugaaagu aacuuggcga aaacgacaau 60

gacuuuugca ccaaucuaau ac 82

<210> 1165

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1165

gcaguuuuug ccauuaaguu gcgguuuuug ccauuauaau ggcaaaaacu gcaauuacuu 60

ucacaccugc 70

<210> 1166

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1166

ugugcaaaag uaauuguggu uuuugucauu uaaaaguaau ggcaaaaacu gcaauuacuu 60

ucacacc 67

<210> 1167

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1167

gugcaaaggu aauugugguu ucugcuuuua aagguaaugg caaauauuac auuuacuuuu 60

gcacca 66

<210> 1168

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1168

ugcaaaggua auugugguuu cugccauuga aaguaaaggc aagaaccuca auuaccuuug 60

cagc 64

<210> 1169

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1169

agguuggugc aaaagugauu gcaguguuug ccaauaaaag uaaugacaaa aacugcaguu 60

acuuuugcac cagccc 76

<210> 1170

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1170

guauuagguu ggugcaaagg uaauugcagu uuuucccauu uaaaauaugg aaaaaaaaau 60

cacaauuacu uuugcaucaa ccuaauaa 88

<210> 1171

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1171

auugguguaa aaguaauugc agguuaugcc auuaaaagua augguaaaaa cugcaauuac 60

uuuuacacua ac 72

<210> 1172

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1172

aagguauuag guuggugcaa aaguaauugc aguuuuugcu auuacuuuua augguaaaaa 60

cugcaauuac uuuuacacca accuaauauu ua 92

<210> 1173

<211> 57

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1173

gugcaaaagu aacugcgguu uuugagaagu aauugaaaac cgcaauuacu uuugcag 57

<210> 1174

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1174

ggucggugca aaaguaauug cuguuuuugc cauuaaaaau aauggcauua aaaguaaugg 60

caaaaacggc aaugacuuuu guaccaaucu aauaucu 97

<210> 1175

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1175

aguuggugca aaaguaauug cgguuuuugc cgucgaaaau aauggcaaaa acugcaguua 60

cuuuuguacc aaug 74

<210> 1176

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1176

cauuagguug gugcaaaagg cauugugguu uuugccuaua aaaguaaugg caaaaaccgc 60

aauuccuuuu gcaccaaccu aau 83

<210> 1177

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1177

aacuauucuu agguugaugc agaaguaacu acgguuuuug caguugaaag uaauggcaaa 60

gaccgugacu acuuuugcaa cagccuaaua guuucu 96

<210> 1178

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1178

accaauuccu agguuggugc aaaaguaauu gcggucuuug ucauuaaaac caauaacaaa 60

aaccacaauu acuuuuuacu gaccuaaaga uuaauu 96

<210> 1179

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1179

gaaaguaauu gcuguuuuug ccauuacuuu caguggcaaa aacugcaauu acuuuugc 58

<210> 1180

<211> 57

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1180

aaaaguaauu gcaguuuuug cuguugaacg uaugugguaaa acugcaguua uuuuugc 57

<210> 1181

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1181

aaaaguaauu gcgggguuuug ccguugcuuu uaaugguaaa acccacaauu auguuugu 58

<210> 1182

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1182

aaaaguuauu gcgguuuugg cugccaaaag aaauggccaa aaccgcagua acuuuugu 58

<210> 1183

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1183

aaaaguaauu gcgguuuuug cuauugguuu uaauggcagu uacuuuugca ccag 54

<210> 1184

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1184

aaaaguacuu gcggauuugc caucaccuuu accuuuaaug gcaaaacugc aguuacuuuu 60

gc 62

<210> 1185

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1185

uaggucggug caaaagucau cacgguuuuu accauuaaaa ccgcgaugac uuuugcauca 60

accua 65

<210> 1186

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1186

gauuggugca gaaguaauug cgguuuugcc auggaaagua auggcaaaaa ccguaauuac 60

uuuuguacca acc 73

<210> 1187

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1187

cagacuauau auuuagguug gcgcaaaagu aauugugguu uuggccuuua uuuucaaugg 60

caagaaccuc aguugcuuuu gugccaaccu aauacuu 97

<210> 1188

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1188

cauuggcauc uauuagguug gugcaaaagu aauugcgguu uuugccauua cuuucaguag 60

caaaaaucuc aauuacuuuu gcaccaacuu aauacuu 97

<210> 1189

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1189

aaacaaguua uauuagguug gugcaaaagu aauugugguu uuugccugua aaaguaaugg 60

caaaaaccac aguuucuuuu gcaccagacu aauaaag 97

<210> 1190

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1190

gagagggaag auuuagguug gugcaaaagu aauugugguu uuugccauug aaaguaaugg 60

caaaaaccac aguuucuuuu gcaccaaccu aauaaaa 97

<210> 1191

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1191

uuauuagguu gguacaaaag caaucgcggu uuuugcuauu acuuuuaaag gcaaaaacug 60

agacuacuuu ugcaccaacc ugauagaa 88

<210> 1192

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1192

auuagguugg ugcaaaagua aucacaguuu uugacauuac uuucaaagac aaaaacugua 60

auuacuuuug gaccaaccua auag 84

<210> 1193

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1193

uaauaacuau uagguuggug cgaacauaau ugcaguuuuu aucauuacuu uuaauggcaa 60

aaacuguaau uacuuuugca ccaaccuaau auuuuagu 98

<210> 1194

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1194

auuagguugg ugcaaaccua auugcaauuu uugcaguuuu uuuaaguaau ugcaaaaacu 60

guaauuacuu uugcaccaac cuaauac 87

<210> 1195

<211> 105

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1195

gaguucuaac guauuagguu ggugcaaaag uaauaguggu uuuugccauu aaaaguaaug 60

acaaaaacug uaauuacuuu uggaacaaua uuaauagaau uucag 105

<210> 1196

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1196

uauuagguug cugcaaaagu aaucauguuu uuuuccauug uaaguaaugg gaaaaacugu 60

aauuacuuuu guaccaaccu aauagc 86

<210> 1197

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1197

aguuauuaga uuagugcaaa aguaauugca guuuuugcau uacguucuau ggcaaaacug 60

uaauuacuuu uguaccaaca uaauacuuc 89

<210> 1198

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1198

ucuguccauu aggugggugc aaaaguaauc gcgguuuuug ucauuacuuu uaaugguaaa 60

aacuggaauu acuuuugcac ugaccuaaua uuaagccaga ua 102

<210> 1199

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1199

guauuagguu ggugcaaaag uaaucgcggu uuuugucauu acuuucaaug gcaaacacca 60

caauuacuuu ugcaccaacc uaauauaa 88

<210> 1200

<211> 118

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1200

ucugauucug cauguauuag guuggugcaa aaguaaucgc gguuuuuguc auugaaagua 60

auagcaaaaa cugcaauuac uuuugcacca accuaaaagu agucacuguc uucagaua 118

<210> 1201

<211> 111

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1201

gcuauuaggu uggugcaaaa guaaucgcgg uuuuugucau uacuuuaauu acuuuacguu 60

ucauuaauga caaaaaccgc aauuacuuuu gcaccaaccu aauacuugcu a 111

<210> 1202

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1202

acaaaaguaa ucgcgguuuu ugucauuacu uuuaacugua aaaaccacgg uugcuuuugc 60

<210> 1203

<211> 149

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1203

cagauggcuc ugaaguuugc acccuauuag guuggugcaa aaguaauugc ggauuuugcc 60

auuaaaagua auggcaaaaa uagcaauuau uuuuguacca gccuaguauc uuuucuccuu 120

cuaccaaacu uuguccccuga gccaucuca 149

<210> 1204

<211> 149

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1204

uagauggcuc cgaaguuugc auccuauuag uuuggugcaa aaguaauugc ggauuuugcc 60

auuaaaagua auggcaaaaa uagcaauuau uuuuguacca gccuaguauc uuuucuccuu 120

cuaacaaagu ucgucccuga uccaucuca 149

<210> 1205

<211> 149

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1205

cagauggcuc cgaaguuuac auccuauuag guuugugcaa aaguaauugc ggauuuugcc 60

auuaaaagua auggcaaaaa uagcaauuau uuuuguacca gccuaguauc uuuucuccuu 120

cuaccaaacu uugucccuga gccaucuca 149

<210> 1206

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1206

agguuggugc aaaaguaauu gcggauuuug ccauacuuuu aacggcaaaa accacaaaua 60

uuauugcacc aaccuau 77

<210> 1207

<211> 112

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1207

gggcagccag ugaauaguua gcuggugcaa aaguaauugc ggucuuuggu auuacuuuca 60

guggcaaaaa cugcauuacu uuugcaccag ccuacuagaa cgcugaguuc ag 112

<210> 1208

<211> 116

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1208

cuuuucucaa guauugcugu uagguuggug caaaaguacu ugcggauuuu gcuuuacuuu 60

uaauggcaaa aaccgcaauu auuuuugcuu caaccuaaua ugaugcaaaa uuggcu 116

<210> 1209

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1209

uauuagguug gugcaaaagu auuugcgggu uuugucguag aaaguaaugg caaaaacugc 60

aguuacuugu gcaccaacca aaugcu 86

<210> 1210

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1210

auauuagguu ggugcaaagg uauuuguggu uuuugucauu aaaguaaugc aaaagccaca 60

aauaccuuug caccaaccua auauua 86

<210> 1211

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1211

agguuggugc aaaaguaauu guggauuuug ucguuaaaaa uagcaaaacc cgcaauuacu 60

uuugcaccaa ccuaa 75

<210> 1212

<211> 114

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1212

uggugaaaau guguugauug uaaugguucc uauucugauc aauaaacaug guuugagccu 60

aguuacaaug aucuaaaauu cacgguccaa aacugcaguu acuuuugcac caac 114

<210> 1213

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1213

uggugcaaaa guaauugcgg uuuuugccau uaaaaguaau gcggccaaaa cugcaguuac 60

uuuugcaccc 70

<210> 1214

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1214

auuagguugg uauaaaauua auugcaguuu uugucauuac uuucaauagc aaaaacugca 60

guuacuuuug caccaaugua auac 84

<210> 1215

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1215

auauuaggcu ggugcaaaag uaauggcggu uuuugccauu acuuuucauu uuuaccauua 60

aaaguaaugg caaaaagcau gauuacuuuu ucaccaaccu 100

<210> 1216

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1216

uugcugcaaa aauaauugca guuuuugcca uuauuuuuaa uaauuauaau aauggccaaa 60

acugcaguua uuuuugcacc aa 82

<210> 1217

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1217

aggguggugc aaaagugauc gugguuuuug caauuuuuua augacaaaaa ccacaauuac 60

uuuugcacca accu 74

<210> 1218

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1218

auuaggaugg ugcaaaagua auguggguuu uuucuuuacu uuuaauggca aagacugcaa 60

uuacuuuugc gccaaccuaa u 81

<210> 1219

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1219

aauacuaggu uugagcaaaa guaauugcgg uuuugccauc augccaaaag cuacaguuac 60

uuuugcacca gccuaauauu 80

<210> 1220

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1220

gguuggugca aaaguaacug cgguuuuugc cuuucaacau aauggcaaaa cccacaauua 60

cuuuugcacc aauc 74

<210> 1221

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1221

agguuagugc aaaaguaauu gcaguuuuug cguuacuuuc aaucguaaaa acugcaauua 60

cuuucacacc aaucu 75

<210> 1222

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1222

augccaaaua uuagguuggc acaaaaguaa uuguggcuuu ugccauuaaa aguaauggua 60

aaaacugcaa uuacuuucgu gccaaccuaa uauuugugug 100

<210> 1223

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1223

gccuaaacua uuagguuggu gcaaaaguaa ucacuguuuu ugccauuacu cucaguggca 60

aaaaccguga uuacuuuugc accaaccuag uaacaccuuc acuguggggg 110

<210> 1224

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1224

aaguauuaag uuggugcaaa aguaauugag auuuuugcua cugaaaguaa uggcaaaaac 60

cgcaauuacu uuugcaccaa ccuaauagau gccaaug 97

<210> 1225

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1225

agacaugcaa cucaagaaua uauugagagc ucauccauag uugucacugu cucaaaucag 60

ugacaacuau ggaugagcuc uuaauauauc ccaggc 96

<210> 1226

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1226

ugaugcuuug cuggcuggug cagugccuga gggaguaaga gcccuguugu uguaagauag 60

ugucuuacuc ccucaggcac aucuccaaca agucucu 97

<210> 1227

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1227

ugaugcuuug cuggcuggug cagugccuga gggaguaaga gcccuguugu ugucagauag 60

ugucuuacuc ccucaggcac aucuccagcg agucucu 97

<210> 1228

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1228

gaugcuuugc uggcuggugc agugccugag ggaguaagag uccuguuguu guaagauagu 60

gucuuacucc cucaggcaca ucuccaacaa gucuc 95

<210> 1229

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1229

agagacuugu uggagaugug ccugagggag uaagacacua ucuuacaaca acagggcucu 60

uacucccuca ggcacugcac cagccagcaa agcauca 97

<210> 1230

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1230

agagacucgc uggagaugug ccugagggag uaagacacua ucugacaaca acagggcucu 60

uacucccuca ggcacugcac cagccagcaa agcauca 97

<210> 1231

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1231

ggggacugcc gggugacccu ggaaauccag aguggguggg gccagucuga ccguuucuag 60

gcgacccacu cuugguuucc aggguugccc uggaaa 96

<210> 1232

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1232

agaugugcuc uccuggccca ugaaaucaag cgugggugag accuggugca gaacgggaag 60

gcgacccaua cuugguuuca gaggcuguga gaauaa 96

<210> 1233

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1233

aaccauucaa auauaccaca guuuguuuaa ccuuuugccu guugguugaa gaugccuuuc 60

aacaggugac ugguuagaca aacuguggua uauaca 96

<210> 1234

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1234

cuucaauuuu auuuuaaaac ggugagauuu uguuuugucu gagaaaaucu cgcuguuuua 60

gacugagg 68

<210> 1235

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1235

accugaguaa ccuuugcuag uccugacuca gccaguacug gucuuagacu ggugaugggu 60

caggguucau auuuuggcau cucucucugg gcaucu 96

<210> 1236

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1236

ggagugaacu cagaugugga gcacuaccuu ugugagcagu gugacccaag gccuguggac 60

aggguaagcu gaaccucuga uaaaacucug aucuau 96

<210> 1237

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1237

gauaguaaua agaaagauga gcucauugua auaugagcuu cauuuauaca uuucauauua 60

ccauuagcuc aucuuuuuua uuacuaccuu caaca 95

<210> 1238

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1238

agaaugggca aaugaacagu aaauuuggag gccuggggcc cucccugcug cuggagaagu 60

guuugcacgg gugggccuug ucuuugaaag gaggugga 98

<210> 1239

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1239

gugugugugu gugugugugg uuauuuuggu auaguagcuc uagacucuau uauaguuucc 60

ugagcugcug uaccaaaaua ccacaaacgg gcug 94

<210> 1240

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1240

gcuccaguaa caucuuaaag uaaauaugca ccaaaauuac uuuugguaaa uacaguuuug 60

gugcauauuu acuuuaggau guuacuggag cuccca 96

<210> 1241

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1241

cuucauccac caguccucca ggaacaucaa ggaucuuaaa cuuugccaga gcuacaaagg 60

caaaguuuaa gauccuugaa guuccugggg gaaccau 97

<210> 1242

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1242

agugaaauug cuaggucaua uggucagucu acuuuuagag uaauugugaa acuguuuuuc 60

aaaguagcug uaccauuugc acucccugug gcaau 95

<210> 1243

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1243

agcaaagaag uguguugccc ucuaggaaau guguguugcu cugauguaau uagguugaca 60

uacguuuccc ugguagcca 79

<210> 1244

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1244

cgggcagcgg gugccaggca cggugucagc aggcaacaug gccgagaggc cggggccucc 60

gggcggcgcc guguccgcga ccgcguaccc ugac 94

<210> 1245

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1245

gcuaggcgug guggcgggcg ccugugaucc caacuacuca ggaggcuggg gcagcagaau 60

cgcuugaacc cgggaggcga agguugcagu gagc 94

<210> 1246

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1246

ggauucuuau aggacaguau guucuuccag gacagaacau ucuuugcuau uuuguacugg 60

aagaacaugc aaaacuaaaa aaaaaaaaag uuauugcu 98

<210> 1247

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1247

gauauacacu auauuaugua uaaauguaua cacacuuccu auauguaucc acauauauau 60

aguguauaua uuauacaugu auaggugugu auaug 95

<210> 1248

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1248

gguauuguua gauuaauuuu gugggacauu aacaacagca ucagaagcaa caucagcuuu 60

aguuaaugaa uccuggaaag uuaagugacu uuauuu 96

<210> 1249

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1249

cuagauaagu uauuaggugg gugcaaaggu aauugcaguu uuucccauua uuuuaauugc 60

gaaaacagca auuaccuuug caccaaccug auggagu 97

<210> 1250

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1250

ccucaguaag accaagcuca gugugccauu uccuugucug uagccauguc uaugggcucu 60

ugaguuggcc aucugaguga gggccugcuu auucua 96

<210> 1251

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1251

gucgaggccg uggcccggaa guggucgggg ccgcugcggg cggaagggcg ccugugcuuc 60

guccgcucgg cgguggccca gccaggcccg cggga 95

<210> 1252

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1252

uuuagcgguu ucucccugaa gugaugugua acugaucagg aucuacucau gucgucuuug 60

guaaaguuau gucgcuuguc agggugagga gaguuuuug 99

<210> 1253

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1253

gggaccugcg ugggugcggg cgugugagug ugugugugug aguguguguc gcuccggguc 60

cacgcucaug cacacaccca cacgcccaca cucagg 96

<210> 1254

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1254

aauucagccc ugccacuggc uuaugucaug accuugggcu acucaggcug ucugcacaau 60

gagccaguug gacaggagca gugccacuca acuc 94

<210> 1255

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1255

uacaauccaa cgaggauucu aauuucucca cgucuuuggu aauaagguuu ggcaaagaug 60

uggaaaaauu ggaauccuca uucgauuggu uauaacca 98

<210> 1256

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1256

uggggggagug aagaguagau aaaauauugg uaccugauga aucugaggcc agguuucaau 60

acuuuaucug cucuucauuu ccccauaucu acuuac 96

<210> 1257

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1257

agauaaaucu auagacaaaa uacaaucccg gacaacaaga agcuccuaua gcuccuguag 60

cuucuugugc ucuaggauug uauuuuguuu auauau 96

<210> 1258

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1258

cauauuaggu uaaugcaaaa guaaucgcgg uuugugccag augacgauuu gaauuaauaa 60

auucauuugg uauaaaccgc gauuauuuuu gcaucaac 98

<210> 1259

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1259

auaaaauuuc caauuggaac cuaaugauuc aucagacuca gauauuuaag uuaacaguau 60

uugagaauga ugaaucauua gguuccgguc agaaauu 97

<210> 1260

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1260

guuaugugaa gguauucuug uguucucuag aucagugcuu uuagaaaauu ugugugaucu 60

aaagaacaca aagaauaccu acacagaacc accugc 96

<210> 1261

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1261

aucugugcuc uuugauuaca guuguucaac caguuacuaa ucuaacuaau uguaacuggu 60

ugaacaacug aacccaaagg gugcaaagua gaaacauu 98

<210> 1262

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1262

aacucacaca uuaaccaaag aggaaggucc cauuacugca gggaucuuag caguacuggg 60

accuaccucu uuggu 75

<210> 1263

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1263

uagggugacc agccauuaug guuugccugg gacugaggaa uuugcuggga uaugucaguu 60

ccaggccaac caggcugguu ggucucccug aagcaac 97

<210> 1264

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1264

uggggugucu gugcuauggc agcccuagca cacagauacg cccagagaaa gccugaacgu 60

ugggcguauc uguaugcuag ggcugcugua acaa 94

<210> 1265

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1265

augggguaaa accauuaugc auuguauuuu uaggucccaa uacauguggg cccuaaaaau 60

acaaugcaua augguuuuuc acucuuuauc uucuuau 97

<210> 1266

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1266

cuccuaugca cccucuuucc auaggugaug agucacaggg cucagggaau gugucugcac 60

cugugacuca ucaccagugg aaagcccauc ccauau 96

<210> 1267

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1267

agcuuaggua ccaauuuggc cacaaugggu uagaacacua uuccauugug uucuuaccca 60

ccauggccaa aauugggccu aag 83

<210> 1268

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1268

uccagccugu gcccagcagc cccugagaac cacgucugcu cugagcuggg uacugccugu 60

ucagaacaaa ugccgguucc cagacgcugc cagcuggcc 99

<210> 1269

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1269

uagccaguca gaaaugagcu uauucauaaa agugcaguau ggugaaguca aucuguaauu 60

uuauguauaa gcuagucucu gauugaaaca ugcagca 97

<210> 1270

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1270

ucuuaucaau gagguagacc auggguucuc auuguaauag uguagaaugu ugguuaacug 60

uggacucccu ggcucugucu caaaucuacu gauuc 95

<210> 1271

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1271

uauuaugcca ugacauugug ucaauaugcg augauguguu gugauggcac agcgucauca 60

cguggugacg caacaucaug acguaagacg ucacaac 97

<210> 1272

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1272

cccccagaau cugucaggca ccagccaggc auugcucagc ccguuucccu cuggggggagc 60

aaggaguggu gcuggguuug ucucugcugg gguuucuccu 100

<210> 1273

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1273

acggaagccu gcacgcauuu aacaccagca cgcucaaugu agucuuguaa ggaacagguu 60

gaagugugcc gugguguguc uggaggaagc gccugu 96

<210> 1274

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1274

agcacggccu cuccgaagcc ugcccggcuc cucgggaacc ugccucccgc auggcagcug 60

cugcccuucg gaggccg 77

<210> 1275

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1275

uacuuacucu acgugugugu cacucgauga ccacugugaa gacaguaaaa uguacagugg 60

uucucuugug gcucaagcgu aauguagagu acugguc 97

<210> 1276

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1276

gcuugaugau gcugcugaug cuggcgguga ucccgauggu gugagcugga aaugggguge 60

uacgucaucg uugucaucgu caucaucauc auccgag 97

<210> 1277

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1277

aaagacaugc uguccacagu guguuugaua agcugacaug ggacagggau ucuuuucacu 60

guugugucag uuuaucaaac ccauacuugg augac 95

<210> 1278

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1278

aagucacgug cuguggcucc agcuucauag gaaggcucuu gucugucagg caguggaguu 60

acuuacagac aagagccuug cucaggccag cccugccc 98

<210> 1279

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1279

ugcaugaguu cgucuugguc uaggauuguu ggaggaguca gaaaaacuac cccagggauc 60

cugaaguccu uugggugga 79

<210> 1280

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1280

uucucacccc cgccugacac gggcgacagc ugcggcccgc uguguucacu cgggccgagu 60

gcgucuccug ucaggcaagg gagagcagag ccccccug 98

<210> 1281

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1281

gauugaugcu guugguuugg ugcaaaagua auugcagugc uucccauuua aaaguaaugg 60

cacacacugc aauuacuuuu gcuccaacuu aauacuu 97

<210> 1282

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1282

agagcaucgu gcuugaccuu ccacgcucuc guguccacua gcaggcaggu uuucugacac 60

aggcugcgga auucaggaca gugcaucaug gaga 94

<210> 1283

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1283

gcccuagcuu gguucuaaau cccauggugc cuucuccuug ggaaaaacag agaaggcacu 60

augagauuua gaaucaaguu agg 83

<210> 1284

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1284

uguauccuug guuuuuagua guuuuacuau gaugaggugu gccauccacc ccaucauagu 60

aaacuacuga aaaucaaaga uacaagugcc ugacca 96

<210> 1285

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1285

uugccuaaag ucacacaggu uauagaucug gauuggaacc cagggagcca gacugccugg 60

guucaaaucc agaucuauaa cuugugugac uuuggg 96

<210> 1286

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1286

gggccaaggu gggccagggg ugguguuggg acagcuccgu uuaaaaaggc aucuccaaga 60

gcuuccauca aaggcugccu cuuggugcag cacagguaga 100

<210> 1287

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1287

ugcucggcug uuccuagggu guuucucuca ucucuggucu auaaaugggguu aaauaguaga 60

gaugagggca acacccuagg aacagcagag gaacc 95

<210> 1288

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1288

ucuauuuguc uuaggugagc uaaaugugug cugggacaca uuugagccaa auguccccagc 60

acacauuuag cucacauaag aaaaauggac ucuagu 96

<210> 1289

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1289

aaaaugguga gagcguugag gggaguucca gacggagaug cgaggacccc ucggggucug 60

acccaca 67

<210> 1290

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1290

ucccaucugg acccugcugg gcagggcuuc ugagcuccuu agcacuagca ggaggggcuc 60

caggggcccu cccuccaugg cagccaggac aggacucuca 100

<210> 1291

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1291

ggugagugcg uuuccaagug ugaagggacc cuuccuguag ugucuuauau acaauacagu 60

aggaauguuc cuucuuugcc acucauacac cuuua 95

<210> 1292

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1292

ucuaagaaac gcaguggucu cugaagccug caggggcagg ccagcccugc acugaacgcc 60

uguucuugcc agguggcaga agguugcugc 90

<210> 1293

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1293

cucgggaggg gcgggagggg gguccccggu gcucggaucu cgagggugcu uauuguucgg 60

uccgagccug ggucucccuc uucccccaa cccccc 96

<210> 1294

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1294

uuagguaauu ccuccacuca aaacccuuca gugacuucca ugacaugaaa uaggaaguca 60

uuggaggguu ugagcagagg aaugaccugu uuuaaaa 97

<210> 1295

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1295

caucauaagg agccuagacu ucccauuuga agguggccau uuccuaccac cuucaaaugg 60

uaaguccagg cuccuucuga uucaauaaau gaggagc 97

<210> 1296

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1296

cucuuguuca cagccaaacu cuacuugucc uucugagugu aauuacguac augcaguagc 60

ucaggagaca agcagguuua cccuguggau gagucuga 98

<210> 1297

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1297

cgcccaccuc agccucccaa aaugcuggga uuacaggcau gagccacugc ggucgaccau 60

gaccuggaca uguuugugcc caguacuguc aguuugcag 99

<210> 1298

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1298

auauauaucu auaucuagcu ccguauauau auauauauau auauagauau cuccauauau 60

auggagauag auauagaaau aaaacaagca aagaa 95

<210> 1299

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1299

uagauugagg aaggggcuga gugguaggcg gugcugcugu gcucugauga agacccaugu 60

ggcuagcaac agcgcuuacc uuuugucucu gggucc 96

<210> 1300

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1300

agagaagcug gacaaguacu ggucucagca gauugaggag agcaccacag uggucaucac 60

acagucugcu gagguuggag cugcugagau gacacu 96

<210> 1301

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1301

guacacagua gaagcauccc uugcaggggc uguuggguug cauccuaagc ugugcuggag 60

cuucccgaug uacucuguag augucuuugc accuucug 98

<210> 1302

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1302

aaugcuguuu caagguagua ccaguaccuu guguucagug gaaccaaggu aaacacaagg 60

uauugguauu accuugagau agcauuacac cuaagug 97

<210> 1303

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1303

aggguagagg gaugaggggg aaaguucuau aguccuguaa uuagaucuca ggacuauaga 60

acuuuccccc ucaucccucu gcccu 85

<210> 1304

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1304

acugauauau uugucuuauu ugagagcuga ggaguauuuu uaugcaaucu gaaugaucuc 60

agcugucuga aaaugucuuc aauuuuaaag gcuu 94

<210> 1305

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1305

uacuuauuac ugguagugag ucucuaagaa aagaggaggu gguuguuuuc cuccucuuuu 60

cuuugagacu cacuaccaau aauaagaaau acuacua 97

<210> 1306

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1306

auagcuguug ugucacuucc ucaugcugac auauuuacua gaggguaaaa uuaauaaccu 60

ucuaguaaga guggcagucg aagggaaggg cucau 95

<210> 1307

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1307

ucccuuuccc aggggagggg cuggguuuac guugggagaa cuuuuacggu gaaccaggag 60

guucucccaa cguaagccca gccccucccc ucugccu 97

<210> 1308

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1308

aacuuaacau caugcuaccu cuuuguauca uauuuuguua uucuggucac agaaugaccu 60

aguauucugu accagggaag guaguucuua acuauau 97

<210> 1309

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1309

gugggggagcc ugguuagacc uggcccagac cucagcuaca caagcugaug gacugaguca 60

ggggccacac ucucc 75

<210> 1310

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1310

cgccuccuac cgcagugcuu gacgggaggc ggagcgggga acgaggccgu cggccauuuu 60

gugucugcuu ccugugggac guggugguag ccgu 94

<210> 1311

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1311

aaccucucuu agccucuguu ucuuuauugc gguagauacu auuaaccuaa aaugagaagg 60

cuaauaguau cuaccacaau aaaauuguug ugaggaua 98

<210> 1312

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1312

aaacccacac cacugcauuu uggccaucga ggguuggggc uuggugucau gccccaagau 60

aaccagcacc ccaacuuugg acagcaugga uuagucu 97

<210> 1313

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1313

cagagaggag cugccacuug ggcacugaaa caauguccau uaggcuuugu uauggaaacu 60

ucuccugauc auuguuuugu guccauugag cuuccaau 98

<210> 1314

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1314

uggcggccug ggcgggagcg cgcgggcggg gccggccccg cugccuggaa uuaaccccgc 60

ugugcuugcu cgucccgccc gcagcccuag gcggcgucg 99

<210> 1315

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1315

uggcuaaggu guuggcucgg gcucccccacu gcaguuaccc uccccucggc guuacugagc 60

acuggggggcu uucgggcucu gcgucugcac agauacuuc 99

<210> 1316

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1316

gugagcgggc gcggcaggga ucgcgggcgg guggcggccu agggcgcgga gggcggaccg 60

ggaauggcgc gccgugcgcc gccggcguaa cugcggcgcu 100

<210> 1317

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1317

uggccgacgg ggcgcgcgcg gccuggaggg gcggggcgga cgcagagccg cguuuagucu 60

aucgcugcgg uugcgagcgc uguagggagc cugugcug 98

<210> 1318

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1318

gugacccugg gcaaguuccu gaagaucaga cacaucagau cccuuaucug uaaaaugggc 60

augauccagg aaccugccuc uacgguugcc uuggggg 96

<210> 1319

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1319

ugggugaaag gaaggaaaga cauaggauag agucaccucu guccucuguc cucuaccuau 60

agaggugacu guccuauguc uuuccuuccu cuuaccccu 99

<210> 1320

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1320

aucugaguug ggaggguccc ucuccaaaug ugucuugggg ugggggauca agacacauuu 60

ggagagggaa ccucccaacu cggccucugc caucauu 97

<210> 1321

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1321

gaguugggag guucccucuc caaauguguc uugaucccccc accccaagac acauuuggag 60

agggacccuc ccaacuc 77

<210> 1322

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1322

accaagugau auucauuguc uaccugagcu agaauacaag uaguuggcgu cuucagagac 60

acuuguaugc uagcucaggu agauauugaa ugaaaaa 97

<210> 1323

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1323

uuuuuuuuua guauuuuucc aucaguguuc auaaggaaug uugcucugua guuuucuuau 60

aguguggcuu ucuuagagca aagaugguuc ccua 94

<210> 1324

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1324

ugggcuaagg gagaugauug gguagaaagu auuauucuau ucauuugccu cccagccuac 60

a 61

<210> 1325

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1325

caguuccuaa caggccucag accaguaccg gucuguggcc ugggggguuga ggaccccugc 60

ucuaggcugg uacugcugau gcuuaaaaag agag 94

<210> 1326

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1326

gaucaggagu cugccagugg agucagcaca ccugcuuuuc accugugauc ccaggagagg 60

aagcagcugc cucugaggcc ucaggcucag uggc 94

<210> 1327

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1327

aggaaguguu ggccuguggc ugcacucacu uccuucagcc ccaggaagcc uuggucgggg 60

gcaggaggga gggucaggca gggcuggggg ccugac 96

<210> 1328

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1328

aucacagaca ccuccaagug ugcagggcac ugguggggggc cggggcaggc ccagcgaaag 60

ugcaggaccu ggcacuuagu cggaagugag ggug 94

<210> 1329

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1329

ggccuagcca aauacuguau uuuugaucga cauuugguug aaaaauaucu auguauuagu 60

aaaccugugu uguucaagag uccacugugu uuugcug 97

<210> 1330

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1330

cagugcuggg gucucaggag gcagcgcucu caggacguca ccaccauggc cugggcucug 60

cuccuccuca cccuccucac ucagggcaca ggugau 96

<210> 1331

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1331

aaucuaucac ugcuuuuuag gauaagcuug acuuuuguuc aaauaaaaau gcaaaaggaa 60

aguguauccu aaaaggcaau gacaguuuaa uguguuu 97

<210> 1332

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1332

acgaauggcu augcacugca caacccuagg agagggugcc auucacauag acuauaauug 60

aauggcgcca cuaggguugu gcagugcaca accuacac 98

<210> 1333

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1333

uucauuccuu caguguugaa acaaucucua cugaaccagc uucaaacaag uucacuggag 60

uuuguuucaa uauugcaaga augauaagau ggaagc 96

<210> 1334

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1334

ggguaagugg aaagauggug ggccgcagaa caugugcuga guucgugcca uaugucugcu 60

gaccaucacc uuuagaagcc c 81

<210> 1335

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1335

aacuaugcaa ggauauuuga ggagagguua uccguguuau guucgcuuca uucaucauga 60

auaauacaug guuaaccucu uuuugaauau cagacuc 97

<210> 1336

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1336

cugaaauagg uugccuguga gguguucacu uucuauauga ugaauauuau acagucaacc 60

ucuuuccgau aucgaauc 78

<210> 1337

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1337

guguaguaga gcuaggagga gaggguccug gagaagcgug gaccgguccg gguggguucc 60

ggcagguucu cacccucucu aggccccauu cuccucug 98

<210> 1338

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1338

gcucgguugc cgugguugcg ggcccugccc gcccgccagc ucgcugacag cacgacucag 60

ggcggaggga aguagguccg uuggucgguc gggaacgagg 100

<210> 1339

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1339

uaccgacccu cgauuugguu caggaccuuc ccugaaccaa ggaagaguca cagucucuuc 60

cuugguucag ggaggguccc caacaauguc cucaugg 97

<210> 1340

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1340

cugcuccuuc ucccauaccc auugcauauc ggaguuguga auucucaaaa caccuccugu 60

gugcauggau uacaggaggg ugagccuugu caucgug 97

<210> 1341

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1341

ggagaggcug ugcugugggg caggcgcagg ccugagcccu gguuucgggc ugccuggguc 60

ucuggccugc gcgugacuuu gggguggcu 89

<210> 1342

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1342

gcuguugagg cugcgcagcc aggcccugac gguggggugg cugcgggccu ucugaagguc 60

ucccacguug uggcccagca gcgcagucac guugc 95

<210> 1343

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1343

ccuuccggcg ucccaggcgg ggcgccgcgg gaccgcccuc gugucugugg cggugggauc 60

ccgcggccgu guuuuccugg uggcccggcc aug 93

<210> 1344

<211> 115

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1344

ggugccgagg gccguccggc auccuaggcg ggucgcugcg guaccucccu ccugucugug 60

gcgguggggau cccguggccg uguuuuccug guggcccggc cgugccugag guuuc 115

<210> 1345

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1345

gaacauugaa acuggcuagg gaaaaugauu ggauagaaac uauuauucua uucauuuauc 60

cccagccuac aaaaugaaaa aa 82

<210> 1346

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1346

ucuccucgag gggucucugc cucuacccag gacucuuuca ugaccaggag gcugaggccc 60

cucacaggcg gc 72

<210> 1347

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1347

gguaagugcg ccucggguga gcaugcacuu aaugugggug uaugucacuc ggcucggccc 60

acuacc 66

<210> 1348

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1348

guuuaggggu ggaccugaug ucccugagug uaugugguga accugaauuu gccuuggguu 60

uccucauauu cauucaggag ugucaguugc cccuucac 98

<210> 1349

<211> 118

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1349

gcaggugaac uggcaggcca ggaagaggag gaagcccugg aggggcugga ggugauggau 60

guuuuccucc gguucucagg gcuccaccuc uuucgggccg uagagccagg gcuggugc 118

<210> 1350

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1350

cccagggucu ggugcggaga gggcccacag uggacuuggu gacgcuguau gcccucaccg 60

cucagccccu ggg 73

<210> 1351

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1351

gcaugacucu ucaaccucag gacuugcaga auuaauggaa ugcuguccua agguuguuga 60

guugugc 67

<210> 1352

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1352

aacugcccuc aaggagcuua caaucuagcu ggggguaaau gacuugcaca ugaacacaac 60

uagacuguga gcuucuagag ggcaggga 88

<210> 1353

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1353

acugacuuug agucucuccu cagggugcug caggcaaagc uggggaccca gggagagacg 60

uaagugaggg gagaug 76

<210> 1354

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1354

ggccgcggcg cgcaagaugg cggcgggccc gggcaccgcc ccuuccgccc cgccgggcgu 60

cgcacgaggc 70

<210> 1355

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1355

ccggaucuca cacgguggug uuaauaucuc gcuggggccu ccaaaauguu gugcccaggg 60

guguuagaga aaacaccaca cuuugagaug aauuaagagu ccuuuauuag 110

<210> 1356

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1356

uugggcaagg ugcggggcua gggcuaacag cagucuuacu gaagguuucc uggaaaccac 60

gcacaugcug uugccacuaa ccucaaccuu acucgguc 98

<210> 1357

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1357

gccuggauac augagauggu ugaccagaga gcacacgcuu uauuugugcc guuugugacc 60

ugguccacua acccucagua ucuaaugc 88

<210> 1358

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1358

uaauaaauua aaugccuaaa cuggcagagu gcaaacaauu uugacucaga ucuaaauguu 60

ugcacuggcu guuuaaacau uuaauuuguu a 91

<210> 1359

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1359

ggcgcgucgc cccccucagu ccaccagagc ccggauaccu cagaaauucg gcucuggguc 60

uguggggagc gaaaugcaac 80

<210> 1360

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1360

ggaggagcag cagggugaaa cugacacagu ucuggugagu uucacuuugc ugcuccucc 59

<210> 1361

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1361

ggcccggcuc cgggucucgg cccguacagu ccggccggcc augcuggcgg ggcuggggcc 60

ggggccgagc ccgcggcggg gcc 83

<210> 1362

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1362

aaucuaggag gcaggugcuc acuuguccuc cuccaugcuu ggaaaaugca gggaggaggc 60

cauaguggca acuguuacca ugauu 85

<210> 1363

<211> 114

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1363

uuuaggcgcu gaugaaagug gaguucagua gacagcccuu uucaagcccu acgagaaacu 60

gggguuucug gaggagaagg aaggugauga aggaucuguu cucgugagcc ugaa 114

<210> 1364

<211> 111

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1364

gcauccucag gaccugggcu ugggugguag gaggaauugg ugcuggucuu ucauuuugga 60

uuugacucca gccccacagc cucagccacc ccagccaauu gucauaggag c 111

<210> 1365

<211> 109

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1365

gcuuuuauau uguagguuuu ugcucaugca ccaugguugu cugagcaugc agcaugcuug 60

ucugcucaua ccccaugguu ucugagcagg aaccuucauu gucuacugc 109

<210> 1366

<211> 118

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400>

1366

gccuuggugc ugauuccugg gcucugaccu gagaccucug gguucugagc ugugauguug 60

cucucgagcu gggaucuccg gggucuuggu ucagggccgg ggccucuggg uuccaagc 118

<210> 1367

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1367

aggagccacc uuccgagccu ccaguaccac gugucagggc cacaugagcu gggccucgug 60

ggccugaugu ggugcugggg ccucaggggu cugcucuu 98

<210> 1368

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1368

guucuguuau uugcagucag uaacaaagau ucauccuugu guccaucaug caacaaggag 60

aaucuuuguc acuuagugua auuaauagcu ggac 94

<210> 1369

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1369

gugugcauuu gcaggaacuu gugagucucc uauugaaaau gaacaggaga cugaugaguu 60

cccgggaaca cccacaa 77

<210> 1370

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1370

uuagcccugc ggccccacgc accaggguaa gagagacucu cgcuuccugc ccuggcccga 60

gggaccgacu ggcugggc 78

<210> 1371

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1371

uuagugguac uauaccucag uuuuaucagg uguucuuaaa aucaccugga aacacugagg 60

uugugucuca cugaac 76

<210> 1372

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1372

ugaagugcug uggauuucuu ugugaaucac cauaucuaag cuaauguggu ggugguuuac 60

aaaguaauuc auagugcuuc a 81

<210> 1373

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1373

guagaggaga uggcgcaggg gacacgggca aagacuuggg gguuccuggg acccucagac 60

guguguccuc uucucccucc ucccag 86

<210> 1374

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1374

ccgcacucuc uccauuacac uacccugccu cuucuccaug agaggcagcg ggguguagug 60

gauagagcac gggu 74

<210> 1375

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1375

gugcagaucc uuggggagccc uguuagacuc uggauuuuac acuuggagug aacgggcgcc 60

aucccgaggc uuugcacag 79

<210> 1376

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1376

ggcagugcuc uacucaaaaa gcugucaguc acuuagauua caugugacug acaccucuuu 60

gggugaagga aggcuca 77

<210> 1377

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1377

gugcuuaaag aauggcuguc cguaguaugg ucucuauauu uaugaugauu aauaucggac 60

aaccauuguu uuaguaucc 79

<210> 1378

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1378

ggaagugccc uacuuggaaa ggcaucaguu gcuuagauua cauguaacua uucccuuucu 60

gaguagagua agucuua 77

<210> 1379

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1379

ccuuaauccu ugcaacgaac cugagccacu gauucaguaa aauacucagu ggcacauguu 60

uguugugagg gucaaaaga 79

<210> 1380

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1380

ccuuaauccu ugcaacuuac cugagucauu gauucaguaa aacauucaau ggcacauguu 60

uguuguuagg gucaaaaga 79

<210> 1381

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1381

gcagugccuu acucagaaag gugccaguca cuuacacuac augucacugu guccuuucug 60

cguagaguaa ggcuc 75

<210> 1382

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1382

ugcaaugccc uacucagaaa ggugccauuu auguagauuu uaugucacug gcuccuuucu 60

ggguagagca aggcuca 77

<210> 1383

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1383

guaguuguuc uacagaagac cuggaugugu aggagcuaag acacacucca ggggagcugu 60

ggaagcagua acacg 75

<210> 1384

<211> 56

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1384

acuagugagg gacagaacca ggauucagac ucagguccau gggccuggau cacugg 56

<210> 1385

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1385

auggcguuuu cccucucccu guccuggacu ggggucagac ugugccccga ggagaagcag 60

cagagaauag gacuacguca u 81

<210> 1386

<211> 53

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1386

aauagagucu ugugaugucu ugcuuaaggg ccauccaacc uagagucuac aac 53

<210> 1387

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1387

acuuggguca guucagaggu ccucggggcg cgcgucgagu cagccgugug cgcagggaga 60

ccucucccac ccacagu 77

<210> 1388

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1388

agaaauaagg cuucugucua cuacuggaga cacugguagu auaaaaccca gagucuccag 60

uaauggacgg gagccuuauu ucu 83

<210> 1389

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1389

ggcgggggcg cgggcggcag uggcgggagc ggccccucgg ccauccuccg ucugcccagu 60

uaccgcuucc gcuaccgccg ccgcucccgc u 91

<210> 1390

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1390

ucaaggccac ugggacagua gagggaggaa ucgcagaaau cacuccagga gcaacugaga 60

gaccuugcuu cuacuuuacc agguccugcu ggcccaga 98

<210> 1391

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1391

agcacugccc ccggugaguc agggugggggc uggccccccug cuucgugccc auccgcgcuc 60

ugacucucug cccaccugca ggagcu 86

<210> 1392

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1392

gaagguguac caugugcccu uaaaggugaa cccagugcac cuucaugaac cgugguacac 60

cuuuaagaac uugguaugcc uuc 83

<210> 1393

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1393

ugugggcagg gcccugggga gcugaggcuc uggggguggc cggggcugac ccugggccuc 60

ugcucccccag ugucugaccg cg 82

<210> 1394

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1394

gugaggugug ggcccggccc caggagcggg gccugggcag ccccgugugu ugaggaagga 60

aggcagggcc cccgcucccc gggccugacc ccac 94

<210> 1395

<211> 117

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1395

cacggaagag gacacacccg gcugugugga caugugccca gggcccggga cagcgccacg 60

gaagaggacg cacccggcug ugugcacaug ugcccagggc ccgggacagc gccacgg 117

<210> 1396

<211> 117

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1396

cacggaagag gacgcacccg gcugugugca caugugccca gggcccggga cagcgccacg 60

gaagaggacg cacccggcug ugugcacaug ugcccagggc ccgggacagc gccacgg 117

<210> 1397

<211> 117

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400>

1397

cacggaagag gacgcacccg gcugugugca caugugccca gggcccggga cagcgccacg 60

gaagaggacg cacccggcug ugugcacaug ugcccagggc ccgggacagc gccaugg 117

<210> 1398

<211> 117

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1398

cauggaagag gacgcacccg gcugugugca caugugccca gggcccggga cagcgccacg 60

gaagaggacg cacccggcug ugugcacaug ugcccagggc ccgggacagc gccacgg 117

<210> 1399

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1399

auuaggagag uaucuucucu guuuuggcca uguguguacu cacagccccu cacacauggc 60

cgaaacagag aaguuacuuu ccuaau 86

<210> 1400

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1400

gggacguucu gagcucgggg ugggggacgu uugccgguca cugcugcugg cgcccugacu 60

guugccgucc uccagcccca cucaaaggca uccc 94

<210> 1401

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1401

guuccagaca caucucaucu gauauacaau auuuucuuaa auuguauaaa gagaaauuau 60

uguacaucgg augagcugug ucugggau 88

<210> 1402

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1402

gcguuggcug gcagaggaag ggaagggucc agggucagcu gagcaugccc ucagguugcu 60

cacuguucuu cccuagaaug ucaggugaug u 91

<210> 1403

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1403

ggcuggaaag gaagaagcau ucuuucauug guuggugugu auugccuugu caaccaauaa 60

gaggaugcca uuuauccuuu ucugacuagc u 91

<210> 1404

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1404

gcugcuggac ccacccggcc gggaauagug cuccugguug uuuccggcuc gcgugggugu 60

gucggcggc 69

<210> 1405

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1405

uccacugcug ccgccgucgc cgccacccga gccggagcgg gcugggccgc caaggcaaga 60

ugguggacua cagcgugugg g 81

<210> 1406

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1406

gggacuuguc acugccuguc uccucccucu ccagcagcga cuggauucug gaguccaucu 60

agagggucuu gggagggaug ugacuguugg gaagccc 97

<210> 1407

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1407

auuauucaaa ugcucggaga cacagaacau uagagaagac aggaguucac uguaggugau 60

ggugagagug ggcauggagc aggagugcc 89

<210> 1408

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1408

cuugcagaac gaggugaagg aggugguucu gcucagcagu caacaguggc cacaucucca 60

ccugcagcga cuugauggcu uccguguccu uuucguggg 99

<210> 1409

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1409

cuugcagaac gaggugaagg aggugguucu gcucagcagu caacaguggc cacaucucca 60

ccugcagcga cuugauggcu uccguguccu uuucguggg 99

<210> 1410

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1410

cuugcagaac gaggugaagg aggugguucu gcucagcagu caacaguggc cacaucucca 60

ccugcagcga cuugauggcu uccguguccu uuucguggg 99

<210> 1411

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1411

uuugguacuu gaagagagga uacccuuugu auguucacuu gauuaauggc gaauauacag 60

ggggagacuc uuauuugcgu aucaaa 86

<210> 1412

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1412

uuugguacuu aaagagagga uacccuuugu auguucacuu gauuaauggc gaauauacag 60

ggggagacuc ucauuugcgu aucaaa 86

<210> 1413

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1413

guagcugagg ggaugguaga ccggugacgu gcacuucauu uacgauguag gucacccguu 60

ugacuaucca ccagcgcc 78

<210> 1414

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1414

acuuccuggu auuugaagau gcgguugacc auggugugua cgcuuuauuu gugacguagg 60

acacaugguc uacuucuucu caauauca 88

<210> 1415

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1415

ugcuacuucu ccugagccau ucugagccuc aaucacuugc cagagagauu gguucaggaa 60

uuugucaggg auagcc 76

<210> 1416

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1416

ccugcugcag aggugccagc ugcagugggg gaggcacugc cagggcugcc cacucugcuu 60

agccagcagg ugccaagaac agg 83

<210> 1417

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1417

uccucccggg agccaggaug cagcucaagc cacagcaggg uguuuagcgc ucuucagugg 60

cuccagauug uggcgcuggu gcagg 85

<210> 1418

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1418

accucguggc cuggucucca uuauuugaga ugaguuacau cuuggaggug aggacgugcc 60

ucguggu 67

<210> 1419

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1419

gaaggccucu gcaggguuug cuuugaggua cuuccuuccu gucaacccug uucuggaguc 60

ugu 63

<210> 1420

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1420

caguguucau guagauguuu aagcucuugc aguagguuuu ugcaagcuag ugaacgcug 59

<210> 1421

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1421

gcagggcugg cagggaggcu gggaggggcu ggcugggucu gguagugggc aucagcuggc 60

ccucauuucu uaagacagca cuucugu 87

<210> 1422

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1422

caccggcaga aucacuguuc agacaggcgg agacgggucu uucucgcccu cugaugaguc 60

accacugugg ugg 73

<210> 1423

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1423

gugaggacuc gggaggugga ggguggugcc gccggggccg ggcgcuguuu cagcucgcuu 60

cuccccccac cuccucucuc cucag 85

<210> 1424

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1424

guggguacgg cccagugggg gggagaggga cacgcccugg gcucugccca gggugcagcc 60

ggacugacug agccccugug ccgcccccag 90

<210> 1425

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1425

gugagggcau gcaggccugg auggggcagc ugggaugguc caaaagggug gccucaccag 60

cccuguguuc ccuag 75

<210> 1426

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1426

gugggccag gcgguggugg gcacugcugg ggugggcaca gcagccaugc agagcgggca 60

uuugaccccg ugccacccuu uuccccag 88

<210> 1427

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1427

gugggcgggg gcaggugugu ggugggguggu ggccugcggu gagcagggcc cucacaccug 60

ccucgccccc cag 73

<210> 1428

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1428

guggguaggg uuuggggggag agcgugggcu gggguucagg gacacccucu caccacugcc 60

cucccacag 69

<210> 1429

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1429

gucagugucu gggcggacag cugcaggaaa gggaagacca aggcuugcug ucuguccagu 60

cugccacccu acccugucug uucuugccac ag 92

<210> 1430

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1430

gugaguggga ggccagggca cggcaggggg agcugcaggg cuaugggagg ggccccagcg 60

ucugagcccu guccucccgc ag 82

<210> 1431

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1431

gugaguggga ggccagggca cggcaggggg agcugcaggg cuaugggagg ggccccagcg 60

ucugagcccu guccucccgc ag 82

<210> 1432

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1432

gugagugugg gguggcuggg gggggggggg gggggccggg gacggcuugg gccugccuag 60

ucggccugac cacccacccc acag 84

<210> 1433

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1433

gugagugaca ggggaaaugg ggauggacug gaaggugggca gcauggagcu gaccuucauc 60

auggcuuggc caacauaaug ccucuucccc uugucucucc ag 102

<210> 1434

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1434

gugggagggc ccaggcgcgg gcaggggugg ggguggcaga gcgcuguccc gggggcgggg 60

ccgaagcgcg gcgaccguaa cuccuucugc uccgucccc ag 102

<210> 1435

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1435

gugaguggga gccccagugu gugguuuggg ccauggcggg ugggcagccc agccucugag 60

ccuuccucgu cugucugccc cag 83

<210> 1436

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1436

cuaaaacugg aucaauuaua ggagugaaau aaagguccau cuccugccua uuuauuacuu 60

ugcuuuggua auaaaucuau uuuuaaaaga acc 93

<210> 1437

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1437

aucuuauucc gagcauucca guaacuuuuu uguguaugua cuuagcugua cuauaaguag 60

uugguuugua ugagaugguu aaaaa 85

<210> 1438

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1438

aucuuauucc gagcauucca guaacuuuuu uguguaugua cuuagcugua cuauaaguag 60

uugguuugua ugagaugguu aaaaa 85

<210> 1439

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1439

aucuuauucc gagcauucca guaacuuuuu uguguaugua cuuagcugua cuauaaguag 60

uugguuugua ugagaugguu aaaaa 85

<210> 1440

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1440

auuuauguau aggccuuuag aucaucugau guugaauacu cuuuaaguga ucuaaaggcc 60

uacauauaaa 70

<210> 1441

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1441

uuuauaugua ggccuuuaga ucacuuaaag aguauucaac aucagaugau cuaaaggccu 60

auacauaaa 69

<210> 1442

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1442

uguauccuug aauggauuuu uggagcagga guggacaccu gacccaaagg aaaucaaucc 60

auaggcuagc aau 73

<210> 1443

<211> 136

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1443

ccgcuugccu cgcccagcgc agccccggcc gcugggcgca cccgucccgu ucgucccggg 60

acguugcucu cuaccccggg aacgucgaga cuggagcgcc cgaacugagc caccuucgcg 120

gaccccgaga gcggcg 136

<210> 1444

<211> 106

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1444

uuuaccuucu uguauaagca cugugcuaaa auugcagaca cuaggaccau gucuugguuu 60

uugcaauaau gcuagcagag uacacacaag aagaaaagua acagca 106

<210> 1445

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1445

gggaggaggg aggagauggg ccaaguuccc ucuggcugga acgcccuucc cccccuucuu 60

caccug 66

<210> 1446

<211> 113

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1446

cugucccgcu ggccuggcag gugacggugc uggauguggc cuuuuugccu uuucuaaagg 60

ccacauuuuc cagcccauuc aaccuuccag agcccucuga aguggccaca ggc 113

<210> 1447

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1447

guggacucua gcugccaaag gcgcuucucc uucugaacag agcgcuuugc ucagccagug 60

uagacauggc 70

<210> 1448

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1448

agaaagaagg aaauugaauu cauuuagaaa agagaauucc aaaugagcuu aauuuccuuu 60

uuucu 65

<210> 1449

<211> 105

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1449

agcagcaaga gauagaaucc aaaagagaag aagaucagcc ugcagaugug gacugcuaaa 60

ugcaggcuga ucuucucccc uuugggauuc ucuuaugaga agcca 105

<210> 1450

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1450

ggugggagga uugcuugagc cuggaagcug gagccugcag ugaacuauca uugugccacu 60

guacuccagc cuaggcaaca aaaugaaauc cugucua 97

<210> 1451

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1451

cugagccugg aagcuggagc cugcagugag cuaugaucau gucccuguac ucuagccugg 60

gca 63

<210> 1452

<211> 113

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1452

auuggaaauc cuuugaguug cuucucaagg augagcaaag aaaguagauu uuuuagauuc 60

uaaagaaacu aucuucuuug cucauccuug agaagcaacu ccuuauccau uaa 113

<210> 1453

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1453

uacggaugag caaagaaagu gguuucuuaa aauggaaucu acucuuugug aagaugcugu 60

gaa 63

<210> 1454

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1454

ucuuacggau gagcaaagaa agugguuugc gccucaagaa accacuuucu uugcucaucc 60

auaagga 67

<210> 1455

<211> 119

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1455

agucagccug uugaagcuuu gaagcuuuga ugccaggcau ugacuucuca cuagcuguga 60

aaguccuagc uaaagagaag ucaaugcaug acaucuuguu ucaauagaug gcuguuuca 119

<210> 1456

<211> 117

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1456

gcccugggcu ugugcuuggg gagugaauga uggguucuga cccccaugca ccccuguggg 60

ccccuggcau cacuggcccc auccuucacc ccugccaacc acgcuugccc ugugccu 117

<210> 1457

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1457

cuguggcuuc cacgaccuaa uccuaacucc ugcgaguccc uggaguuagg auuaggucgu 60

ggaagccaca gga 73

<210> 1458

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1458

accuuuccag cucaucccac cucugccacc aaaacacuca ucgcgggguc agagggagug 60

ccaaaaaagg uaa 73

<210> 1459

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1459

ucuccguuua ucccaccacu gccaccauua uugcuacugu ucagcaggug cugcuggugg 60

ugauggugau agucuggugg gggcggugg 89

<210> 1460

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1460

ugcuauggau aaggcuuugg cuuaugggga uauugugguu gaucuguucu auccagauga 60

cugaaacuuu cuccauagca gc 82

<210> 1461

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1461

aucuacaaug gugaugggug aauuuguaga aggaugaaag ucaaagaauc cuucugggaa 60

cuaauuuuug gccuucaaca agaauuguga uau 93

<210> 1462

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1462

cuaccccaaa auaugguacc cuggcauacu gaguauuuua auacuggcau acucaguaug 60

ccauguugcc auauuuuggg guagca 86

<210> 1463

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1463

agguccucaa uaaguauuug uugaaagaau aaauaaacca acaagucuua uuugagcacc 60

uguuaugug 69

<210> 1464

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1464

augguuuggg acucaggaug uggucaagug uuguuaaggc auguucagga acaauacuug 60

accacauuuu gaauuccaaa ccauau 86

<210> 1465

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1465

acagguagug ucccucaggg cuguagaaca gggcugggau uacuaaagcc cuguucuaug 60

cccugaggga cacugagcau guca 84

<210> 1466

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1466

cucccaaauc uccuguugaa guguaauccc caccuccagc auuggggauu acauuucaac 60

augagauuug gaugagga 78

<210> 1467

<211> 52

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1467

uagccgggcg uggugguggg ggccuguggu cccagcuacu uuggaggcug ag 52

<210> 1468

<211> 50

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1468

acccgggcgu ggugguggggg gugggugccu guaauuccag cuaguuggga 50

<210> 1469

<211> 105

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1469

uggauugccu agaccaggga agccaguugg cauggcucag uccaagucug accaccugag 60

gaaugccugg acugagccgu gcuacuggcu ucccuggucu ccagc 105

<210> 1470

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1470

ugagguuucu ggacugagcc augcuacugg cuucucuggu ucuccagcuu acagauggcu 60

uaucauggga ccucu 75

<210> 1471

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1471

cacagaguua uacuggagau auggaagagc uguguugggu auaaguaaca ggcuuuucuu 60

uaucuucuau guggcucuuu gca 83

<210> 1472

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1472

cacagaguua uacuggagau auggaagagc uguguugggu auaaguaaca ggcuuuucuu 60

uaucuucuau guggcucuuu gca 83

<210> 1473

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1473

cacccagauc agugcuuggc accuagcaag cacucaguaa auauuuguug agugccugcu 60

augugccagg cauugugcug agggcu 86

<210> 1474

<211> 129

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1474

ccagaucaga ucugggugcg augaugaugg cagcaaauuc ugaaaacgug cucagugucu 60

uuauaacagg aaagccguaa acuuagaaau guaggcugca gcucgugugc ucuguggucu 120

gggcuggua 129

<210> 1475

<211> 103

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1475

ugaggcagga gaauugcuug aacccgggug guggagguug cagugagcca agauugcgcc 60

acugcacucc agccuggggcg acaaagcaag acucuuucuu gga 103

<210> 1476

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1476

ugcagccugg gcgacaaaac gagacccugu cuuuuuuuuu uucugagaca gagucucguu 60

cuguugccca agcugga 77

<210> 1477

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1477

gaaucgcuug aacccaugag guugaggcug cagugagcca agaucgugcc acugcacuuc 60

agccugggug acaagagcga aacuuc 86

<210> 1478

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1478

ugaggcagga gaauugcuug aacccaggaa guggaggcug cagugagccg agaucgagcc 60

acuguacucc agccugggug acacagcgag acuccagucu ca 102

<210> 1479

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1479

aggugggagg auugcuugag ccugggagau ggagguugca gugagcugag aucacgcaac 60

ugcaccccca gccugggcca uagagucagu ccuugucuc 99

<210> 1480

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1480

gaggugggag gauugcuuga gucagggugg uugaggcugc aguaaguugu gaucauacca 60

cugcacucca gccugaguga cagagcaaga ccuugucuca 100

<210> 1481

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1481

ccucugugag aaagggugug ggggagaggc ugucuugugu cuguaaguau gccaaacuua 60

uuuuccccaa ggcagaggga 80

<210> 1482

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1482

ccccagcuag guaaagagcc cuguggagac accuggauuc agagaacaug ucuccacuga 60

gcacuugggc cuugauggcg gcu 83

<210> 1483

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1483

accucccaaa uauauauaua uauguacgua uguguauaua aauguauacg uagauauaua 60

uguauuuuug guggguuu 78

<210> 1484

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1484

auuugcucau agaugauaug cauaguacuc ccagaacuca uuaaguuggu aguacugugc 60

auaucaucua ugagcgaaua g 81

<210> 1485

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1485

auauucacaa aaauucauau ugcuucuuuc uaaugccaag aaagaagagu auaagaacuu 60

cc 62

<210> 1486

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1486

ucugucccac cgcugccacc cuccccucug ccucagugug ccaggcauca gcacucacuc 60

acagaggcag gcuggauggc ggggugggaca acag 94

<210> 1487

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1487

agggggcacc gggaggaggu gagugucucu ugucgccucc uccucucccc ccuu 54

<210> 1488

<211> 101

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1488

ccuucuucuc guuugccuuu uucugcuucu gcugcaugau cuccgagucc cuggggguag 60

agaugauggg gcacugggag guaccagagg gcaaaaagga c 101

<210> 1489

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1489

cucaagcuau gagucuacaa aggaaagcgc uuucuguugu cagaaagaag agaaagcgcu 60

ucccuuuuga ggguuacggu uugagaa 87

<210> 1490

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1490

cucaagcugu gagucuacaa aggaaagcgc uuucuguugu cugaaagaaa agaaaucgcu 60

ucccuuugga guguuacggu uugagaa 87

<210> 1491

<211> 120

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1491

auuuugauau auaagccagu uuaauguuuu cuauacagac ccuggcuuuu cuuaaauuuu 60

auauauugga aagcccaugu uuguauugga aacugcuggu uucuuucaua cugaaaaucu 120

<210> 1492

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1492

uguagagaua ggaucucacu uuguugccca ggcuggucuc aaacuccugg ucugggcaac 60

aaagugagac cuuaucucua caag 84

<210> 1493

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1493

uuugggaggc cgaggcuggu gcaucacuug agcccagcaa uuugagacca aucugggcaa 60

caaagugaga ccuccgucuc uacaaaga 88

<210> 1494

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1494

uguccucugg ggacucagcu ugcucuggcu gcuggauuga auuagcugca ggaccaagau 60

gagcccuugg uggagaca 78

<210> 1495

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1495

guugugcugu ccaggugcug gaucaguggu ucgagucuga gccuuuaaaa gccacucuag 60

ccacagaugc agugauugga gccaugacaa 90

<210> 1496

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1496

gaggguguug aucagcagau caggacugua acucaccaua gugguggacu gcccugaucu 60

ggagaccacu gccuu 75

<210> 1497

<211> 144

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1497

uucucaauuu uuaguaggaa uuaaaaacaa aacugguaaa ugcagacucu ugguuuccac 60

ccccagagaa ucccuaaacc ggggguggag uccaggaauc ugcauuuuag aaaguaccca 120

gggugauucu gauaauuggg aaca 144

<210> 1498

<211> 111

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1498

ccacgguccu aguuaaaaag gcacauuccu agacccugcc ucagaacuac ugaacagagu 60

cacugggugu ggaguccagg aaucugcauu uuuaccccua ucgcccccgc c 111

<210> 1499

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1499

gagcgucacg uugacacuca aaaaguuuca gauuuuggaa cauuucggau uuuggauuuu 60

uggaucaggg augcucaa 78

<210> 1500

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1500

gguagaauuc caguggcccu gacugaagac cagcaguugu acuguggcug uugguuucaa 60

gcagaggccu aaaggacugu cuuccug 87

<210> 1501

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1501

ccugggaacg gguuccggca gacgcugagg uugcguugac gcucgcgccc cggcucccgu 60

uccagg 66

<210> 1502

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1502

agguuguucu ggguggucug gagauuugug cagcuuguac cugcacaaau cuccggacca 60

cuuagucuuu a 71

<210> 1503

<211> 142

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1503

caccuaaugu gugccaagau cuguucauuu augaucucac cgaguccugu gagguuggca 60

uuguugucug gcauugucug auauacaaca gugccaaccu cacaggacuc agugagguga 120

aacugaggau uaggaaggug ua 142

<210> 1504

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1504

aggacauuuu gcccagaucc guggccuauu cagaaaugug gccugugauu aggccgcaga 60

ucugggugaa auguccucc 79

<210> 1505

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1505

cacccagauc ugcggccuaa ucacaggcca cauuucugaa uaggccacgg aucugggcaa 60

<210> 1506

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1506

accuaccuaa cuggguuagg gcccuggcuc caucuccuuu aggaaaaccu ucugugggga 60

guggggcuuc gacccuaacc caggugggcu gu 92

<210> 1507

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1507

uguuuaucuc uaggguugau cuauuagaau uacuuaucug agccaaagua auucaaguaa 60

uucaggugua gugaaac 77

<210> 1508

<211> 112

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1508

agacgaggag uuaagaguuc auucggcugu ccagauguau ccaaguaccc uguguuauuu 60

ggcaauaaau acaucugggc aacugacuga acuuuucacu uuucaugacu ca 112

<210> 1509

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1509

ccucauggca guguucugga auccuacgug agggacaauc auucagaccc acguagcagu 60

guucuggaau ucugugugag gga 83

<210> 1510

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1510

ggauuguggg gggucgcucu aggcaccgca gcacugugcu ggggauguug cagcugccug 60

ggagugacuu cacacagucc uc 82

<210> 1511

<211> 143

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1511

cagaaagccc aguuaaauuu gaauuucaag uaaacaauga auaauugugu auguaagaau 60

aucccauaca auauuuggga cauacuuaug cuaaaaauua uuccuugcuu aucugaaauu 120

caaauguaac uaggauuccu gua 143

<210> 1512

<211> 138

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1512

ggaugcccag cuaguuugaa uuuuagauaa acaacgaaua auuucguagc auaaauaugu 60

cccaagcuua guuugggaca uacuuaugcu aaaaaacauu auugguuguu uaucugagau 120

ucagaauuaa gcauuuua 138

<210> 1513

<211> 138

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1513

ggaugcccag cuaguuugaa uuuuagauaa acaacgaaua auuucguagc auaaauaugu 60

cccaagcuua guuugggaca uacuuaugcu aaaaaacauu auugguuguu uaucugagau 120

ucagaauuaa gcauuuua 138

<210> 1514

<211> 138

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1514

ggaugcccag cuaguuugaa uuuuagauaa acaacgaaua auuucguagc auaaauaugu 60

cccaagcuua guuugggaca uacuuaugcu aaaaaacauu auugguuguu uaucugagau 120

ucagaauuaa gcauuuua 138

<210> 1515

<211> 138

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1515

ggaugcccag cuaguuugaa uuuuagauaa acaacgaaua auuucguagc auaaauauuu 60

cccaagcuua guuugggaca uacuuaugcu aaaaaacauu auugguuguu uaucugagau 120

ucaaaauuaa gcauuuua 138

<210> 1516

<211> 150

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1516

aaugcagaag cacagcuaaa auuugaauuu cagauaaaca aauuuuucuu agaauaagua 60

ugucuccaug caacauuugg gacauacuua ugcuaaaaua uuauuugugu uucaucugaa 120

auucaaauuc aacuggacau ccuguauuuu 150

<210> 1517

<211> 150

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1517

ugcccggccu cccauuaaau ugguuuuuca gacaaaucac aaauuuguuu agguauaagu 60

auaucccaug uaaucuuugg gacauacuua ugcuaaaaua auuguuccuu guugauugga 120

aauuuuaauu uuaauuaggu guccuguauu 150

<210> 1518

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1518

aacaaauaau uugguaauau auguauggcc cacacaauau uuaggacaac aauauuuggg 60

acauacuuau gcuaaaaaag uauuuguuga 90

<210> 1519

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1519

acaacauguu uuuaggacau guaugucugg ugcaauaauu gggacauacu uaugcuaaaa 60

aaauuagugu uc 72

<210> 1520

<211> 128

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1520

cccauuuaaa cuugaauuuc auauaaacac cguaauuuuc agcauuagug uaucacaugc 60

aguauuuggg acauacuuau gcuaaaaaau uagguggugu ugaucugaaa uuccagugua 120

gaugggca 128

<210> 1521

<211> 138

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1521

ggaugcccag cuaguuugaa uuuuagauaa acaacgaaua auuucguagc auaaauaugu 60

cccaagcuua guuugggaca uacuuaugcu aaaaaacauu auugguuguu uaucugagau 120

ucagaauuaa gcauuuua 138

<210> 1522

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1522

ggcugggcaa cauagcgaga ccucaacucu acaauuuuuu uuuuuuuaaa uuuuagagac 60

ggggucuugc ucuguugcca ggcuuu 86

<210> 1523

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1523

aaacacuuga gcccagcggu uugaggcuac agugagaugu gauccugcca caucucacug 60

uagccucgaa ccccugggcu caagugauuc a 91

<210> 1524

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1524

aagauccugc uguuucuacc auuaguuuug aauguuuauu guaaagauac uuuucaacuc 60

uaaugggaga gacagcagga uucucc 86

<210> 1525

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1525

gugagcaguc uccaccaccu ccccugcaaa cguccagugg ugcagaggua auggacguug 60

gcucuggugg ugauggacag uccga 85

<210> 1526

<211> 149

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1526

caucaagacc cagcugaguc acugucacug ccuaccaauc ucgaccggac cucgaccggc 60

ucgucugugu ugccaaucga cucggcgugg cgucggucgu gguagauagg cggucaugca 120

uacgaauuuu cagcucuugu ucuggugac 149

<210> 1527

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1527

acauuaugaa gcaaguauua uuaucccugu uuuacaaaua aggaaauaaa cucagggagg 60

ugaaugugau caaagauag 79

<210> 1528

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1528

aguaucauga auuagaaacc uacuuauuac auaguuuaca uaagaagcgu gaugaugcug 60

cugaugcugu a 71

<210> 1529

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1529

acugaggucc ucaaaacuga ggggcauuuu cugugguuug aaaggaaagu gcacccaguu 60

uuggggaugu caa 73

<210> 1530

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1530

ccugaagagg ugcaugaagc cugguccugc ccucacuggg aacccccuuc ccucugggua 60

ccagacagaa uucuaugcac uuuccuggag gcucca 96

<210> 1531

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1531

gcuggcgucg gugcugggga gcggcccccg ggugggccuc ugcucuggcc ccuccugggg 60

cccgcacucu cgcucugggc ccgc 84

<210> 1532

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1532

gguggguggu uucuccguuu gccuguuucg cugaugugca uucaacucau ucucagcaaa 60

auaagcaaau ggaaaauucg uccauc 86

<210> 1533

<211> 47

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1533

cucggcgcgg ggcgcgggcu ccggguuggg gcgagccaac gccgggg 47

<210> 1534

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1534

gcccuccgcc cgugcacccc ggggcaggag accccgcggg acgcgccgag guagggggga 60

c 61

<210> 1535

<211> 57

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1535

gcccgcgugu ggagccaggu guagaggcgg agcacagcug gcucuaauuu gaggggc 57

<210> 1536

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1536

acagcuguaa uuagucaguu uucuguccug uccacacaga aaaccgucua guuacaguug 60

u 61

<210> 1537

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1537

gggaacagca gcaacauggg ccucgcuucc ugccggcgcg gcccgggcug cugcuguucc 60

u 61

<210> 1538

<211> 50

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1538

ggcucugcgg ccugcaggua gcgcgaaagu ccugcgcguc ccagaugccc 50

<210> 1539

<211> 53

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1539

uuugggcugg gcuggguugg gcaguucuuc ugcuggacuc accugugacc agc 53

<210> 1540

<211> 53

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1540

agagacuggg gugcugggcu ccccuagacu aggacuccag ugcccuccuc ucc 53

<210> 1541

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1541

ucagcagcac agccuucagc cuaaagcaau gagaagccuc ugaaaggcug aggcaguaga 60

uugaau 66

<210> 1542

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1542

cgggaaugcc gcggcgggga cggcgauugg uccguaugug uggugccacc ggccgccggc 60

uccgccccgg cccccgcccc 80

<210> 1543

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1543

cauccaggac aauggugagu gccggugccu gcccuggggc cgucccugcg caggggccgg 60

gugcucaccg caucugcccc 80

<210> 1544

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1544

uguccccuuca gccaguccug ugccugccgc cuuugugcug uccuuggagg gaggcagaag 60

caggaugaca augagggcaa 80

<210> 1545

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1545

ucggcaucug cugaguaccg ccaugucugu ugggcaucca cagucuccca ccaggcauug 60

uggucuccgc ugacgcuuug 80

<210> 1546

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1546

cucuaggaug ugcucauugc augggcugug uauaguauua uucaauaccc agagcaugca 60

gugugaacau aauagagauu 80

<210> 1547

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1547

accucuaccu cccggcagag gaggcugcag aggcuggcuu uccaaaacuc ugcccccucc 60

gcugcugcca aguggcuggu 80

<210> 1548

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1548

cgugugagcc cgcccugugc ccggcccacu ucugcuuccu cuuagcgcag gagggguccc 60

gcacugggag gggcccucac 80

<210> 1549

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1549

ugagaggccg caccuugccu ugcugcccgg gccgugcacc cgugggcccc agggcgacgc 60

ggcgggggcg gcccuagcga 80

<210> 1550

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1550

uauaggcaug ugccaccaca ccuggcuuaa augugucauu uaaaaauuca ggccaggcac 60

aguggcucau gccugua 77

<210> 1551

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1551

uauaggcaug ugccaccaca ccuggcuuaa augugucauu uaaaaauuca ggccaggcac 60

aguggcucau gccugua 77

<210> 1552

<211> 44

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1552

uauguucaac ggccauggua uccugaccgu gcaaagguag caua 44

<210> 1553

<211> 52

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1553

gcagcaagga aggcaggggu ccuaaggugu guccuccugc ccuccuugcu gu 52

<210> 1554

<211> 55

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1554

cuguuuugau aacaguaaug ucccuuuagu ucaaaguuac cagcuaucaa aacaa 55

<210> 1555

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1555

cuugccaugu aaauacagau uuaauuaaca uuugcaaccu gugaagaugc aaaacuuuaa 60

guguuaauua aaccucuauu uacauagcaa g 91

<210> 1556

<211> 49

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1556

cuguaauaua aauuuaauuu auucucuauc auuaaaaaau guauuacag 49

<210> 1557

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1557

cagggguuug gggaaacggc cgcugaguga ggcgucggcu guguuucuca ccgcggucuu 60

uuccucccac ucuug 75

<210> 1558

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1558

uuuucaaagc aaugugugac agguacaggg acaaaucccg uuaauaagua agaggauuug 60

ugcuuggcuc ugucacaugc cacuuugaaa a 91

<210> 1559

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1559

ccuccaugcu ccuagucccu uccuugaagc ggucggauaa ucacaugacg agccucaagc 60

aagggacuuc aagcuggugg 80

<210> 1560

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1560

acugucaucc cacugcuucc agcuuccaug acuccugaug gaggaaucac augaauucau 60

cagaauucau ggaggcuaga agcaguauga ggaucauuua 100

<210> 1561

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1561

gaccuaggcu agggguucuu agcauaggag gucuucccau gcuaagaagu ccucccaugc 60

caagaacucc cagacuagga 80

<210> 1562

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1562

gcucugauuu acuucugucc ggcaugguga acagcaggau uggcuguagc uguucucuuu 60

gccaaggaca gaucugaucu 80

<210> 1563

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1563

guguucuucc aguccgcccu cugucaccuu gcagacggcu uucucuccga augucugcaa 60

gugucagagg cgaggagugg cagcugcau 89

<210> 1564

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1564

gugcuuccug cgggcugagc gcgggcugag cgcugccagu cagcgcucac auuaaggcug 60

acagcgcccu gccuggcucg gccggcgaag cuc 93

<210> 1565

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1565

gugcugcagg uguuggagag caguguguu ugccuggga cuguguggac ugguaucacc 60

cagacagcuu gcacugacuc cagacccugc cgucau 96

<210> 1566

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1566

cagacguguc aucccccagau acaauggaca auaugcuauu auaaaucguau ggcauugucc 60

uugcuguuug gagauaaauac ugcugac 87

<210> 1567

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1567

augguccccuc ccaauccagc cauuccucag accaggugggc ucccgagcca ccccaggcug 60

uaggaugggg gugagaggug cuag 84

<210> 1568

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1568

ggacaggcac cugaggcucu guuagccuug gcucuggguc cugcuccuua gagcagaggc 60

agagaggcuc agggucuguc u 81

<210> 1569

<211> 105

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1569

gcccccuuuu cacgcauuug uguuuuacca ccuccaggag acugcccaaa gacucuucag 60

uaucauggag uugguaaagc acagaugcau gaauaauuca acgug 105

<210> 1570

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1570

accuuccuga aagagguugg ggcaggcagu gacuguucag acguccaauc ucuuugggac 60

gccucuucag cgcugucuuc ccugccucug ccuuuaggac gagucucaaa 110

<210> 1571

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1571

ggcgccucug cagcuccggc ucccccuggc cucucgggaa cuacaagucc caggggggccu 60

ggcgggugggc ggcgggcgga agaggcgggg 90

<210> 1572

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1572

gguguuaggg ccaacaucuc uuggucuuuc cccugugguc ccaagauggc uguugcaacu 60

uaacgccau 69

<210> 1573

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1573

ggagcucagc cacagauguc cagccacaau ucucgguugg ccgcagacuc guacaagaau 60

ugcguuugga caaucagugg cgaagccc 88

<210> 1574

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1574

ggucuggcug uuguggugug caaaacuccg uacauugcua uuuugccaca cugcaacacc 60

uuacag 66

<210> 1575

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1575

cugcccucuu caacaaaauc acugaugcug gagucgccug agucaucacu cagcaccagg 60

auauuguugg agaggacag 79

<210> 1576

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1576

gcucgacucc uguuccugcu gaacugagcc aguguguaaa augagaacug auaucagcuc 60

aguaggcacc ggagggcggg u 81

<210> 1577

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1577

ucugaauaug gguuuacuag uuggugguga auucaugagu cgccaacuau uaggccuuua 60

uguccaga 68

<210> 1578

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1578

cuuuauugag ucccuacuau guuccaggca cuggguaucg uaggugccug gaacauagua 60

gggacucaau aaag 74

<210> 1579

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1579

uauugagucc cuacuauguu ccaggcaccu acgauaccca gugccuggaa cauaguaggg 60

acucaaua 68

<210> 1580

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1580

cccuaaaggg ccagacacua uacgagucau auaagggaag gcauuauagg acucauauag 60

ugccaggugu uuuguggg 78

<210> 1581

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1581

cacacuacaa uaauuuucau aaugcaauca cacauaauca cuaugugacu gcauuaugaa 60

aauucuugua gugug 75

<210> 1582

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1582

acacuacaau aauuuucaua augcaaucac acauaaucac uaugugacug cauuaugaaa 60

auucuuguag ugu 73

<210> 1583

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1583

cacacuacaa uaauuuucau aaugcaauca cacauaauca cuaugugacu gcauuaugaa 60

aauucuugua gugug 75

<210> 1584

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1584

cauacuacaa uaauuuucau aaugcaauca cacacaauca ccgugugacu gcauuaugaa 60

aauucuucua gugug 75

<210> 1585

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1585

cacacauaca auaauauuca uaaugcaauc acacacaauc accaugugac ugcauuauga 60

aaauucuucu agugug 76

<210> 1586

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1586

cauacuacaa uaauuuucau aaugcaauca cacacaauca ccgugugacu gcauuaugaa 60

aauucuucua gugug 75

<210> 1587

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1587

auuaacucug gcuuuuaacu uugauggcaa agggguagcu aaacaaucua ugucuuugcc 60

aucaaaguua aaagccauag uuaau 85

<210> 1588

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1588

auuaacuaug gcuuuuaacu uugauggcaa agacauagau uguuuagcua ccccuuugcc 60

aucaaaguua aaagccagag uuaau 85

<210> 1589

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1589

gucaugugac ugccugucug ugccugcugu acaggugagc ggauguucug cacagcaagu 60

guagacaggc agacacauga c 81

<210> 1590

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1590

aaaugguuau guccuuugcc uauucuauuu aagacacccu guaccuuaaa uagaguaggc 60

aaaggacaga aacauuu 77

<210> 1591

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1591

accagcucug uugggacaag aggacggucu ucuuuuggaa ggaagaccau caucuugucc 60

gaagagagcu ggu 73

<210> 1592

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1592

auggauuuga uugaaugauu cucccauuuc cacauggaga guggagccca gagaauuguu 60

uaaucaugua uccau 75

<210> 1593

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1593

gcgggcuucg cgggcgaagg caaagucgau uuccaaaagu gacuuuccuc acucccguga 60

agucggc 67

<210> 1594

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1594

gagaaugggu agaggaagcu guggagagaa cucacggugc cugugguucg agauccccgc 60

cuuccuccuc cuuuccuc 78

<210> 1595

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1595

augauuauau gagggacaga ugccagaagc acugguuaug auuugcaucu ggcauccguc 60

acacagauaa uuau 74

<210> 1596

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1596

ggccaggccc aucagggcuu guggaauggg aaggagaagg gacgcuuccc cuucugcagg 60

ccugcugggu guggcu 76

<210> 1597

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1597

uuccucuggc aaguaaaaaa cucucauuuu ccuuaaaaaa ugagaguuuu uuacuugcaa 60

uaggaa 66

<210> 1598

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1598

guacuugggc aguaguguag agauugguuu gccuguuaau gaauucaaac uaaucucuac 60

acugcugccc aagagc 76

<210> 1599

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1599

cuugucaugu cuuacccagu cuccggugca gccuguuguc aaggcugcac cggagacugg 60

guaagacaug acaag 75

<210> 1600

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1600

cuugucaugu cuuacccagu cuccggugca gccuugacaa caggcugcac cggagacugg 60

guaagacaug acaag 75

<210> 1601

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1601

gagucgagga cugguggaag ggccuuuccc cucagaccaa ggcccuggcc ccagcuucuu 60

cuc 63

<210> 1602

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1602

ggugggaugg guagagaagg agcucagagg acggugcgcc uuguuucccu ugagcccucc 60

cucucucauc ccacc 75

<210> 1603

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1603

cagaaauugu aaagaacucu uaaaacccaa uaguaaaaag acaaccuguu gaguuuuaag 60

aguucuuuau auauucug 78

<210> 1604

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1604

uguauccaau guguagucuu uuaucccuca cauggaguaa aauaugaugg auaaaagacu 60

acauauuggg uaca 74

<210> 1605

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1605

ucacuuuggu gccuaggcug agacugcagu ggugcaaucu caguucacug cagccuugac 60

cuccugggcu cagguga 77

<210> 1606

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1606

ugcccaggcu ggagcgagug caguggugca gucaguccua gcucacugca gccucgaacu 60

ccugggcu 68

<210> 1607

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1607

aauaugaaac ugacugaaua gguaggguca uuuuucugug acugcacaug gcccaaccua 60

uucaguuagu uccauauu 78

<210> 1608

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1608

uacaggucug uagccuggga gcaauggggu guaugguaua gggguagccu cgugcuccug 60

ggcuacaaac cugua 75

<210> 1609

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1609

cccuccucgg cacuuccccc accucacugc ccgggugccc acaagacugu ggacagugag 60

guagagggag ugccgaggag gg 82

<210> 1610

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1610

ggcucagagu aggagcucaa cagaugccug uugacugaau aauaaacagg uaucgcagga 60

gcuuuuguua ugugcc 76

<210> 1611

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1611

ccucuugagg uaccugaauu accaaaagcu uuauguauuc ugaaguuauu gaaaauaaga 60

gcuuuuggga auucagguag uucaggagug 90

<210> 1612

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1612

ucacccggug agggcgggug gaggaggagg gucccacca ucagccuuca cugggacggg 60

a 61

<210> 1613

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1613

uucagaaagg ccuuucugaa ccuucagaaa ggcugcugaa ucuucagaaa ggccuuucug 60

aaccuucaga aaggcugcug aa 82

<210> 1614

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1614

uagauaacau uguaaagcgc uucuuucgcg guugggcugg agcaacucuu uacaauguuu 60

cua 63

<210> 1615

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1615

aacuacacuu uaaggggacc aaagagauau auagauauca gcuaccuaua uaccuguucg 60

gucucuuuaa aguguaguu 79

<210> 1616

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1616

uauaugaguu caacuccaaa cacucaaaac ucauuguuga auggaaugag auauuuugag 60

uguuuggaau ugaacucgua ua 82

<210> 1617

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1617

gcuaaguccc uucuuucuau ccuaguauaa cuugaagaau ucaaauaguc augcuaggau 60

agaaagaaug ggacuuggc 79

<210> 1618

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1618

guccggguug ggcagugagg agggugugac gccgcgaagu gcaccucgcc cuuguccaac 60

ucggac 66

<210> 1619

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1619

gaguuaagau ggaaaaaacu ggugugugcu uauugaugua gccaacaagc auacaucagu 60

uuuuuccaac uuaacuc 77

<210> 1620

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1620

auacauacau guacacacac augucaucca cacacauaca uauauauaug uuuguaugga 60

uaugugugug uaugugugug uau 83

<210> 1621

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1621

gggaagcagg ccaaccucga cgaucuccuc agcaccugaa cgccaaggcu ggggagaucc 60

ucgagguugg ccugcuuucc 80

<210> 1622

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1622

gagggaaagc aggccaaccu cgaggaucuc cccagccuug gcguucaggu gcugaggaga 60

ucgucgaggu uggccugcuu ccccuc 86

<210> 1623

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1623

ggggugaugg gugggggcaau gggaucaggu gccucaaagg gcaucccacc ugaucccaca 60

gcccaccugu cacccc 76

<210> 1624

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1624

gugcagaguu auugccucug uucuaacaca agacuaggcu ucccuguguu agaauagggg 60

caauaacucu gcac 74

<210> 1625

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1625

gacaaauuuu aaaugucccu gucccuucc ccccaauuaa aguagauugg gggaaagcga 60

guagggacau uuaaaauuug uu 82

<210> 1626

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1626

ggccccuccu ucucagcccc agcucccgcu caccccugcc acgucaaagg aggcagaagg 60

ggaguuggga gcagagaggg gacc 84

<210> 1627

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1627

uccgggcauc accucccacu gcagagccug gggagccgga cagcucccuu cccaggcucu 60

gcagugggaa cugaugccug ga 82

<210> 1628

<211> 56

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1628

ccacugcaga gccugggaag ggagcugucc ggcuccccag gcucugcagu gggagu 56

<210> 1629

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1629

gcagaagaaa gaucuggaag ugggagacac uuuuacuaua uauaguggcu cccacuucca 60

gaucuuucuc ucugu 75

<210> 1630

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1630

ugcagaagaa agaucuggaa gugggagaca cuuucacuau auauaguggc ucccacuucc 60

agaucuuucu cucugua 77

<210> 1631

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1631

ugcagaagaa agaucuggaa gugggagaca cuuucacuau auauaguggc ucccacuucc 60

ugaucuuucu cucugua 77

<210> 1632

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1632

gggaagggcu ucagccaggc uagugcaguc ugcuuugugc caacacuggg gugaugacug 60

cccuagucua gcugaagcuu uuccc 85

<210> 1633

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1633

auucaggccg guccugcaga gaggaagccc uucugcuuac agguauugga agggcuuccu 60

cucugcagga ccggccugaa u 81

<210> 1634

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1634

auucaggccg guccugcaga gaggaagccc uuccaauacc uguaagcaga agggcuuccu 60

cucugcagga ccggccugaa u 81

<210> 1635

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1635

ccaaaguccu aggauuacaa gugucggcca cgggcugggc acaguggcuc acgccuguaa 60

ucccagcauu uugg 74

<210> 1636

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1636

ggaccugccc ugggcuuucu agucucagcu cuccuccagc ucagcugguc aggagagcug 60

agacuagaaa gcccagggca gguuc 85

<210> 1637

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1637

accugcccug ggcuuucuag ucucagcucu ccugaccagc ugagcuggag gagagcugag 60

acuagaaagc ccagggcagg u 81

<210> 1638

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1638

ccucgagagc ugauaagaac agaggcccag auugaaguug aauagugcug ggccuuuguu 60

uuuaccaagu ucccugg 77

<210> 1639

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1639

cugacuuuuu uagggaguag aaggguggggg agcaugaaca auguuucuca cucccuaccc 60

cuccacuccc caaaaaaguc ag 82

<210> 1640

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1640

uuccucaucu auaaaaugag ggcaguaaga ccuuccuucc uugucuuacu acccccauuu 60

uauagaugag gaa 73

<210> 1641

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1641

cuuggaaacu gugacuuuaa gggaaauggc gcacagcaga cccugcaauc augccguuuu 60

gcuugaaguc gcaguuuccc agg 83

<210> 1642

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1642

ccgguggcaa gguggaugca augugaccuc aacucuuggu ccucugaggu cacauuguau 60

ccaccuuacc acugg 75

<210> 1643

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1643

aaauuuuuuu gaggccagua ggcauugucu gcguuaggau uucuguauca uccuccuaac 60

gcagacaaug ccuacuggcc uaagaaaaau uu 92

<210> 1644

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1644

ggcuguggag gcaccaguau uucugaaauu cuuuuuucug aaauucuuca ggaaggauuu 60

cagaaauacu ggugucccga cagcc 85

<210> 1645

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1645

aagaucauga guucuacagu cagacagccu gaguuggagg cucaucuuca cuucuugcug 60

ugugacccug ggccagugac uu 82

<210> 1646

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1646

augugaaaac auaggacugu gcuuggcaca uagcacaaag ucuuauggua cugugugcca 60

agcauagucc uguguuuuua cau 83

<210> 1647

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1647

cugguaacac ugggguucug agacagacag uguuagcucc agaagcauug ccugucuuag 60

aaccccuaug uuaccag 77

<210> 1648

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1648

uauauauaga gauguaugga aucuguauau aucuauauau auguguauau auagauucca 60

uaaaucuaua uaug 74

<210> 1649

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1649

ucccugcccu gccuguuuuc uccuuuguga uuuuaugaga acaaaggagg aaauaggcag 60

gccaggga 68

<210> 1650

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1650

guuaccuggu agugaguuag agaugcagag cccugggcuc cucagcaaac cuacuggauc 60

ugcauuuuaa uucacaugca ugguaau 87

<210> 1651

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1651

ccuggggggc ggggagagaa cgcagugacg ucuggccgcg ugcgcauguc gggcgcuuuc 60

uccucccccu acccagg 77

<210> 1652

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1652

uggccucucc agucugcagc ucccggcagc cucgggccac acucccggga uccccaggga 60

cuggccuggg acuaccgggg guggcggccg 90

<210> 1653

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1653

ccacgugcca uguguacaca cgugccaggc gcugucuuga gacauucgcg cagugcacgg 60

cacuggggac acguggcacu gg 82

<210> 1654

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1654

gaggcugggc ggggcgcggc cggaucgguc gagagcgucc uggcugauga cggucucccg 60

ugcccacgcc ccaaacgcag ucuc 84

<210> 1655

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1655

caggaucaca gacguuuaaa uuacacuccu ucugcugugc cuuacagcag uagaaggggu 60

gaaauuuaaa cgucugugau ccug 84

<210> 1656

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1656

caggaucaca gacguuuaaa uuacacuccu ucugcugugc cuuacagcag uagaaggggu 60

gaaauuuaaa cgucugugau ccug 84

<210> 1657

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1657

caggaucaca gacguuuaaa uuacacuccu ucugcugugc cuuacagcag uagaaggggu 60

gaaauuuaaa cgucugugau ccug 84

<210> 1658

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1658

cagugcgacg ggcggagcuu ccagacgcuc cgccccacgu cgcaugcgcc ccgggaaagc 60

gugggcgga gcuuccggag gccccgcccu gcug 94

<210> 1659

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1659

gcgacgggcg gagcuuccag acgcuccgcc ccacgucgca ugcgccccgg gaaagcgugg 60

ggcggagcuu ccggaggccc cgcccugc 88

<210> 1660

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1660

cagugcgacg ggcggagcuu ccagacgcuc cgccccacgu cgcaugcgcc ccgggaaagc 60

gugggggcgga gcuuccggag gccccgcccu gcug 94

<210> 1661

<211> 153

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1661

gcuccgcccc acgucgcaug cgccccggga acgcgugggg cggagcuucc ggaggccccg 60

cucugcugcc gacccugugg agcggagggu gaagccuccg gaugccaguc ccucaucgcu 120

ggccuggucg cgcuguggcg aaggggggcgg agc 153

<210> 1662

<211> 153

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1662

gcuccgcccc acgucgcaug cgccccggga acgcgugggg cggagcuucc ggaggccccg 60

cccugcugcc gacccugugg agcggagggu gaagccuccg gaugccaguc ccucaucgcu 120

ggcccggucg cgcuguggcg aaggggggcgg agc 153

<210> 1663

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1663

cggcgaccau cgggcccucg gcgccggccc guuaguugcc cgggcccgag ccggccgggc 60

ccgcgggguug ccg 73

<210> 1664

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1664

gcugcuucug uaguguaguc cgugcauccg cccuucgaug cuuggguugg aucauagagc 60

agu 63

<210> 1665

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1665

cucugcccug ccucucucgg agucgcucgg agcagucacg uugacggaau ccuccggcgc 60

cuccucgagg gaggagaggc aggg 84

<210> 1666

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1666

aagcaagacu gaggggccuc agaccgagcu uuuggaaaau agaaaagucu cgcucucugc 60

cccucagccu aacuu 75

<210> 1667

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1667

gaauggaaga agaaggcggu cggucugcgg gagccaggcc gcagagccau ccgccuucug 60

uccauguc 68

<210> 1668

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1668

agccugcggu uccaacaggc gucugucuac guggcuucaa ccaaguucaa agucacgcgg 60

agagauggcu uuggaaccag gggcu 85

<210> 1669

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1669

gcuggcccug ggcagcgugu ggcugaaggu caccauguuc uccuuggcca uggggcugcg 60

cggggccagc 70

<210> 1670

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1670

ggcgccuccu gcucugcugu gccgccaggg ccucccccuag cgcgccuucu ggagaggcuu 60

ugugcggaua cggggcugga ggccu 85

<210> 1671

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1671

gccucaguug ccccaucugu gcccugggua ggaauauccu ggaucccccuu gggucugaug 60

ggguagccga ugc 73

<210> 1672

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1672

cuggggucac cugucuggcc agcuacgucc ccacggcccu ugucagugug gaagguagac 60

ggccagagag gugaccccgg 80

<210> 1673

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1673

ggggucaccu cucuggccgu cuaccuucca cacugacaag ggccgugggg acguagcugg 60

ccagacaggu gacccc 76

<210> 1674

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1674

ggaagggauu cugggagguu guagcagugg aaaaaguucu uuucuuccuc ugaucgcccu 60

cucagcucuu uccuucu 77

<210> 1675

<211> 55

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1675

uccugcguag gaucugagga guggacgagu cucauuaccc agcuccugag cagga 55

<210> 1676

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1676

agguggcagg gccagccacc aggagggcug cgugccaccc gggcagcucu gcugcucacu 60

ggcaguguca ccu 73

<210> 1677

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1677

ccgcagccgc cgcgccgggc ccggguuggc cgcugacccc cgcggggccc ccggcggccg 60

gggcgggggc gggggcugcc ccgg 84

<210> 1678

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1678

gggugggggc ggggcggcag gggccucccc cagugccagg ccccauucug cuucucuccc 60

agcu 64

<210> 1679

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1679

ggcgagggga ggcgcaggcu cggaaaggcg cgcgaggcuc caggcuccuu cccgauccac 60

cgcucuccuc gcu 73

<210> 1680

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1680

gacugugcuc ucacuguuca cccagcacua gcaguaccag acgguucugu ggaguccugg 60

ggaauggaga gagcacaguc 80

<210> 1681

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1681

gacucugcuc ucacuguuca cccagcacua gcaguaccag augguucugu ggaguccugg 60

ggaauggaga gagcacaguc 80

<210> 1682

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1682

ggugacucca gggacugccu uaggagaaag uuucuggaag uucugacauu ccagaaacuu 60

ucuccuaagg cagucccugg gagucacu 88

<210> 1683

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1683

gugacuccca gggacugccu uaggagaaag uuucuggaau gucagaacuu ccagaaacuu 60

ucuccuaagg caguccccugg agucac 86

<210> 1684

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1684

gguggucgag ggaaucugag aaggcgcaca agguuugugu ccaauacagu ccacaccuug 60

cgcuacucag gucugcucgu gcccu 85

<210> 1685

<211> 52

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1685

gggauaugaa gaaaaauaag aggcuaggau ugccucuuau uuuuacaugc cc 52

<210> 1686

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1686

uauuaauaug gaagggagaa gagcuuuaau gauuggaguc auuuucagag cauuaaagcu 60

cuucucccuu ccauauuaau g 81

<210> 1687

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1687

auuaauaugg aagggagaag agcuuuaaug cucugaaaau gacuccaauc auuaaagcuc 60

uucucccuuc cauauuaau 79

<210> 1688

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1688

ggcaccauua gguagacugg gauuuguugu ugagcgcagu aagacaacaa caaaaucacu 60

agucuuccag auggggcc 78

<210> 1689

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1689

gcgcccgccg ggucuagugg uccuaaacau uucacaauug cgcuacagaa cuguugaacu 60

guuaagaacc acuggaccca gcgcgc 86

<210> 1690

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1690

caguagcuau uuagugugau aauggcguuu gauaguuuag acacaaacac cauugucaca 60

cuccacagcu cug 73

<210> 1691

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1691

acuuuauacg uguaauugug augaggaugg auagcaagga agccgcuccc accugacccu 60

cacggccucc guguuaccug uccucuaggu gggacgcucg 100

<210> 1692

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1692

uuguugcuau cuagguuagu gaaggcuauu uuaauuuuuu uaaaauuucu uucacuacuu 60

agg 63

<210> 1693

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1693

aagguugcgg ugcaugugau gaagcaaauc aguaugaaug aauucaugau acuguaaacg 60

cuuucugaug uacuacuca 79

<210> 1694

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1694

guaacaguaa cuuuuauucu cauuuuccuu uucucuaccu uguagagaag caaagugaug 60

aguaauacug gcuggagccc 80

<210> 1695

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1695

aagagccgcg gcguaacggc agccaucuug uuuguuugag ugaaucggaa aggaggcgcc 60

ggcuguggcg gcg 73

<210> 1696

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1696

agcaggucua auaagaauuu cuuuuucuuc acaauuauga aagaaaagaa auugugaaga 60

aagaaauucu uacuaguuuu gcu 83

<210> 1697

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1697

gggacugggg augaggaggc aucuugagaa auggaaggaa ugggaucuac uuccaguuca 60

cuagaggcgu ccugacaccc cuagcuc 87

<210> 1698

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1698

ugguuggguu uggauuguug uacuuuuuuu uuuguucguu gcauuuuuag gaacaaaaaa 60

aaaagcccaa cccuucacac cacuuca 87

<210> 1699

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1699

gguucugucu ugggccacuu ggaucugaag gcugccccuu ugcucucugg gguagccuuc 60

agaucuuggu guuuugaauu cuuacu 86

<210> 1700

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1700

gacucuggga cgcucagacg ccgcgcgggg cggggauugg ucuguggucc ucucucggcu 60

ccucgcggcu cgcggcggcc gacgguu 87

<210> 1701

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1701

ugucacuccg ccagcaucau gaagugcacu caugauaugu uugccccauc agcgugucac 60

gagggcauuu caugaugcag gcgggguugg ca 92

<210> 1702

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1702

aggucauaga aagacauagu ugcaagaugg gauuagaaac cauaugucuc aucagcaccc 60

uauguccuuu cucugcccu 79

<210> 1703

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1703

uaagcugagu gcauugugau uuccaauaau ugaggcagug guucuaaaag cugucuacau 60

uaaugaaaag agcaaugugg ccagcuug 88

<210> 1704

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1704

acggcaucuu ugcacucagc aggcaggcug gugcagcccg ugguggggga ccauccugcc 60

ugcugugggg uaaggacggc ugu 83

<210> 1705

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1705

gugagguggg ggccagcagg gagugggcug ggcugggcug ggccaaggua caaggccuca 60

cccugcaucc cgcacccag 79

<210> 1706

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1706

gugagcugcu ggggacgcgg gucggggucu gcagggcggu gcggcagccg ccaccugacg 60

ccgcgccuuu gucugugucc cacag 85

<210> 1707

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1707

aauagagggu gcacaggcac gggagcucag gugaggcagg gagcugagcu caccugaccu 60

cccaugccug ugcacccucu auu 83

<210> 1708

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1708

agugauauaa uagagggugc acaggcaugg gaggucaggu gagcucagcu cccugccuca 60

ccugagcucc cgugccugug cacccucuau uggcu 95

<210> 1709

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1709

uucaguaggu uggguucauu ucauuuucau gacaacccua uaugggaaaa uguugugaaa 60

augaaaugag cccagcccau ugaa 84

<210> 1710

<211> 180

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1710

cgcgacugcg gcggcggugg ugggggggagc cgcggggauc gccgagggcc ggucggccgc 60

cccgggugcc gcgcggugcc gccggcggcg gugaggcccc gcgcgugugu cccggcugcg 120

gucggccgcg cucgaggggu ccccguggcg uccccuuccc cgccggccgc cuuucucgcg 180

<210> 1711

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1711

gcuuggaaca ggcaccugug ugugcccaag uguuucuagc aaacacaggg accugagugu 60

cuaagc 66

<210> 1712

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<

400> 1712

ucaaggugug ucuguagagu ccugacugcg ugccaggggc ucugucuggc acauuucuga 60

<210> 1713

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1713

gauucgaugg gccauagcaa uccugugauu uaugcaugga ggcugcuucu ccucagcagc 60

ugccauagcc cggucgcugg uacaugauuc 90

<210> 1714

<211> 131

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1714

cggcuggagg ugugaggauc cgaacccagg gguggggggu ggaggcggcu ccugcgaucg 60

aaggggacuu gagacucacc ggccgcacgc caugagggcc cugugggugc ugggccucug 120

cugcguccug c 131

<210> 1715

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1715

ucccuggggga ccccuggcag ccccuccuga ugauucuucu uccugagcac gcucaugaug 60

agcaaacuga gccucuaaga aguugacuga aggggcugcu uccccaagga 110

<210> 1716

<211> 56

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1716

uucaugagcu gcaaucucau cacuggaaug uuccagcgac uggacaagcu gaggaa 56

<210> 1717

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1717

gcuugucgcu gcgguguugc uguuggagac ucgauuguug gugacagcga aagaacgaua 60

acaaaaugcc ggagcgagau agu 83

<210> 1718

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1718

cuuucggcca gcgggacggc auccgaggug ggcuaggcuc gggcccgugg cgggugcggg 60

ggugggagg 69

<210> 1719

<211> 117

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1719

ugugucccau aauuaaauaa ugaaaucuga aaucaccaau aaugggacac uaaugugauu 60

aauguuguug ugucccauua uuggugauuu cagauuucau auaugauuaa ggacaua 117

<210> 1720

<211> 56

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1720

uauuuaagaa aacaccaugg agaugaaaug ccuuugauuu uuuuuuucuu uuugua 56

<210> 1721

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1721

ucuacaagca gauacaagga ugcccuugua cacaacacac gugcugcuug uauagacaug 60

aguguugucu acgagggcau ccuugugucu gugugugug 99

<210> 1722

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1722

gaaagaagaa cuggacaaaa uuaaaaugcu cuucugucau uguaauaguu cauaugggca 60

cugacaggag agcauuuuga cuuugucaag ugugucugcu 100

<210> 1723

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1723

caccuucucg cagaggcucu ugaccuggga cucggacagc ugcuugcacu cguucagcug 60

cucgauccac ugguccagcu ccuuggugaa caccuu 96

<210> 1724

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1724

uguguuuucc ucaacgcuca caguuacacu ucuuacucuc aauccauuca uauugaaaau 60

gaugaguagu gacugaugaa gcacaaauca gccaa 95

<210> 1725

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1725

cccgggaccu ugguccaggc gcuggucugc guggugcucg gguggauaag ucugaucuga 60

gcaccacaca ggccgggcgc cgggaccaag ggggcuc 97

<210> 1726

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1726

cuguaaacuu gaagguaggg aacucugucu ucacucauga guaccuucca acacgagcuc 60

ucaggaguaa agacagaguu cccuaccuuc aauguggau 99

<210> 1727

<211> 105

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1727

gcgggcggcg gcggcggcag cagcagcagg ugcggggcgg cggccgcgcu ggccgcucga 60

cuccgcagcu gcucguucug cuucuccagc uugcgcacca gcucc 105

<210> 1728

<211> 111

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1728

aguaaggucc gucaguugua augagaccca gugcaagugu agaugccgac uccguggcag 60

aguucagcgu uucacacugc cuggucucug ucacucuauu gaauuagauu g 111

<210> 1729

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1729

ugaggaugaa agacccauug aggagaaggu ucugcuggcu gagaaccuuc cucuccaugg 60

gucuuucauc cuca 74

<210> 1730

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1730

auauaugaaa uguagagauu gaucaaaaua guuucuauca aaauaguuuu gaucaaucuc 60

ugcaauuuua uauau 75

<210> 1731

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1731

auauauauau acggaauaua uauacggaau auauauauac ggaauauaua uauacggaau 60

auguauacgg aauauauaua u 81

<210> 1732

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1732

ucuagacugg uauagcugcu uuuggagccu caccugcuga gagcucacag cuguccuucu 60

cuaga 65

<210> 1733

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1733

ucuagacugg uauagcugcu uuuggagccu caccugcuga gagcucacag cuguccuucu 60

cuaga 65

<210> 1734

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1734

auguuauugc ugcugcuguc acauuuacau gaaaauaaaa uguaaauuau uuuauuucua 60

ucaaauaagg acuagucugc agugauau 88

<210> 1735

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1735

ucuuugugau uaccaugaga cucauguaaa acaucuuaga cuauuacaag auguuuuaug 60

agucucauga uaaucacaaa ga 82

<210> 1736

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1736

auauauauau auggaaugua uauacggaau auauauauau auggaaugua uauacggaau 60

auauauauau auggaaugua uauacggaau auauauauau au 102

<210> 1737

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1737

acaucacuau uguagaaccu aagauuggcc guuugagaug uccuuucaag uuuuugcauu 60

ucugaugu 68

<210> 1738

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1738

ggaugauaag uuauggggcu ucuguagaga uuucuaugag aacaucucua aggaacuccc 60

ccaaacugaa uuc 73

<210> 1739

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1739

uugguuaaag cgccugucua guaaacagga gauccugggu ucgaauccca gcggugccuc 60

cguguuuccc ccacgcuuuu gccaa 85

<210> 1740

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1740

ggcaguggcc agagcccugc agugcugggc augggcuucu cgugggcucu ggccacggcc 60

<210> 1741

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1741

gaauccgguc cguacaaacu cugcuguguu gaaugauugg ugaguuuguu ugcucauuga 60

uugaaucacu gcagaguuug uacggaccgg auuc 94

<210> 1742

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1742

cguggugagg auauggcagg gaaggggagu uucccucuau ucccuucccc ccaguaaucu 60

ucaucaug 68

<210> 1743

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1743

aaauuuaagg agggacucac ucacaggauu gugcaaaugc aaaguuggcu uuugcaugac 60

ccugggagua ggugccuccu uaaauuu 87

<210> 1744

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1744

aaauuuaagg agggacucac ucacaggauu gugcaaaugc aaaguuggcu uuugcaugac 60

ccugggagua ggugccuccu uaaauuu 87

<210> 1745

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1745

acuuccagua guggaugaug cacucugugc agggccaacu gugcacacag ugcuucaucc 60

acuacuggaa gu 72

<210> 1746

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1746

uaaguuauau augucuacuu cuaccugugu uaucauaaua aaggugucau gaugauacag 60

guggagguag aaauauauaa cuua 84

<210> 1747

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1747

ggguguacac ccccugcgac auuggaagua guaucaucuc ucccuuggau gcuacgaaca 60

auaucacaga agguguacac cc 82

<210> 1748

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1748

aaucuaaagg accuguacua gguuuaacau guugagcauu acucauguua gaccuaguac 60

acguccuuua gauu 74

<210> 1749

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1749

guacauuucc uacccuaccu gaagacuuga gauuauaguc uuuggggggа ugggcaaagu 60

ac 62

<210> 1750

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1750

cucaccucau ucauuuaccu ucucuuacag aucacuuuuc ugcacuggac agugaucugu 60

aagagaaagu aaaugaaaga ggugag 86

<210> 1751

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1751

cgcgcgugcg cccgagcgcg gcccgguggu cccucccgga caggcguucg ugcgacgugu 60

g 61

<210> 1752

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1752

ucuucacuuu caagaguggc aaagucuuuc cauauguaug uauguauguc uguuacacau 60

auggaaagac uuugccacuc uuuaaaguga aga 93

<210> 1753

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1753

ucacuuuaaa gaguggcaaa gucuuuccau auguguaaca gacauacaua cauacauaug 60

gaaagacuuu gccacucuug aaaguga 87

<210> 1754

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1754

ccugggaggu gugauaucau gguuccuggg aggugugauc cugugcuucc ugggaggugu 60

gauaucgugg uuccuggg 78

<210> 1755

<211> 148

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1755

gauccugugc ucccuggggg gucugauccu gugcuuccug ggaggguguga uaucaugguu 60

ccugggaggu gugaucccgu gcuuccuggg aggugugaua uuguggguucc ugggaggugu 120

gaucccgugc ucccugggag gugugauc 148

<210> 1756

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1756

gggaggugug auaucguggu uccugggagg ugugauaucg ugguuccugg gaggugugau 60

auuguggguuc cu 72

<210> 1757

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<

400> 1757

ugggaggugu gaucucacac ucgcugggag gugugcuauc gucuuccccg ggaggguguga 60

uccuguucuu ccug 74

<210> 1758

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1758

acugggaggu gugaucucac acucgcuggg aggugugcua ucgucuuccc ugggaggugu 60

gauccuguuc uuccugagcg 80

<210> 1759

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1759

gggaggugug auaucauggu uccugggagg uaugauaucg ugguuccugg gaggugugau 60

cccgugcucc cu 72

<210> 1760

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1760

aggugugaua ucgugcuucc ugggacgugu gaugcugugc uuccugggag gugugauccc 60

acacuc 66

<210> 1761

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1761

cccaucucca ccuggaccca gcguagacaa agagguguuu cuacuccaua ucuaccugga 60

cccaguguag auggg 75

<210> 1762

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1762

uugaggcacu ggguagugga ugauggagac ucgguaccca cugcugaggg uggggaccaa 60

gucugcguca uccucuccuc agugccucaa 90

<210> 1763

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1763

ccauuccugc uggucaggag uggauacugg agcaauagau acaguuccac acugacacug 60

cagaagugg 69

<210> 1764

<211> 45

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1764

gguauccguu uggggauggu uucacuaucc ccagauggau accaa 45

<210> 1765

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1765

gaaggcagca gugcuccccu gugacgugcu ccaucaccgg gcagggaaga caccgcugcc 60

accuc 65

<210> 1766

<211> 151

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1766

ggguuggaaa gcuguaggug uggaggggca uggauacggg ggccaugagg gugggguccа 60

ggcuggacca ggccugcccu gagucccccа gcaggugcuc caggcuggcu cacacccucu 120

gccucucucu cuuccuuccu ggccccaacc c 151

<210> 1767

<211> 126

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1767

gccugagcaa uguagguaga cuguuucuaa aaaaauaaaa aguuaaaaaa auuuauguua 60

acguguaaug uguuuacuaa uuuuuuuuuu uuuuuuugga gacagagucu cccucugucg 120

ccaggc 126

<210> 1768

<211> 119

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1768

gguaugcugu ugcgcugucc uuccucuggg gagcaggcuc cgggggacag ggaaaagcac 60

acaaggaacu uguccucuag ggccugcagu cucaugggag agugacaugc accaggacc 119

<210> 1769

<211> 111

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1769

cuuuugcugu caguuuuucu guugcuuguc uugguuuuau gccuuuuaua ucaaggcaca 60

uaaaaggcau aaaaccaaga caagcaacaa aaaaaggauu gaucacagaa g 111

<210> 1770

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1770

uuuuuuuguu gcuugucuug guuuuaugcc uuuuaugugc cuugauauaa aaggcauaaa 60

accaagacaa gcaacagaaa aa 82

<210> 1771

<211> 109

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1771

gggugaggau gugugguggau ccuggaggag gcagagaaga cagugagcuu gccaguucug 60

guuuccaaca cuuccuuucc ugcgcuucuc gauucccaga ucugcaccc 109

<210> 1772

<211> 105

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1772

agagaggaau gaacaguuaa auuauaacau guccauauua uggguuaguu guggacacau 60

acuaacgcau aauauggaca uguuauaauu uaacuguucc uuucu 105

<210> 1773

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400>

1773

uuguuuauaa uaaacugaaa uauuugggac ugaucuugau gucugccaaa accuuggcag 60

acaucaagau cagucccaaa uauuucaguu uauuauagac ag 102

<210> 1774

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1774

ugucuauaau aaacugaaau auuugggacu gaucuugaug ucugccaagg uuuuggcaga 60

caucaagauc agucccaaau auuucaguuu auuauaaaca 100

<210> 1775

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1775

uggacuucag auuuaacuuc ucauuuucug guuccuucua augaguaugc uuaacuuggu 60

agaaggaacc agaaaaugag aaguugagua ggaacucua 99

<210> 1776

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1776

gaguuccuac ucaacuucuc auuuucuggu uccuucuacc aaguuaagca uacucauuag 60

aaggaaccag aaaaugagaa guuaaaucug aaguc 95

<210> 1777

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1777

caaguuggca cuguagaaua uugaggaaaa gauggucuua uugcaaagau uuucaauaag 60

accauccuuu ccucaauauu cugugguguc aucuuug 97

<210> 1778

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1778

aucccagaga agaaggaaga agaggaagaa auggcugguu cucaggugaa ugugucuggg 60

uucaggggau gugucuccuc uuuucuucug ggau 94

<210> 1779

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1779

ggcgcuuuug ugcgcgcccg ggucuguugg ugcucagagu guggucaggc ggcucggacu 60

gagcaggugg gugcggggcu cggaggaggc ggc 93

<210> 1780

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1780

aggcgguuaa gccaugggac agggccgcag auggagacug cucaagguca aaggggucuc 60

cagcugggac ccugcaccug guucguagcc ccu 93

<210> 1781

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1781

ccugagcacc auuuacugag uccuuuguuc ucuacuaguu uguaguaguu cguagcagag 60

aacaaaggac ucaguaaaug gugcucagg 89

<210> 1782

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1782

acugagugag ggagucagag aguuaagaga auuaguacag gugagauugu acugauuauc 60

uuaacucucu gacccccuca cucagu 86

<210> 1783

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1783

ccuagcccag uacaaggcau augguacuca agagacuuag aaaucccuaa gucucugagu 60

accauaugcc uuguacuggg cuagg 85

<210> 1784

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1784

ggaagaguca agucaaggcc agaggcccca cagcagggcu ggaaagcaca ccugugggac 60

uucuggccuu gacuugacuc uuuc 84

<210> 1785

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1785

gguagaguga gcucuaaucc aauauuacua gcuucuuuau aagaagagga aacuaguaau 60

guuggauuag ggcucacucu acu 83

<210> 1786

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1786

uaaaugaaaa aguaguaguc aaauaugcag aucuauguca uauauacaga uauguauaug 60

ugacugcuac uuuuuuguuu a 81

<210> 1787

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1787

gugggaauag caagagaacu gaaaguggag ccugucacau cuccagacuc caguuuuagu 60

ucucuugcua uuuccac 77

<210> 1788

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1788

aaaauggagc uggccaaaaa gcaggcagag acuuuaaaag cgucucugcc ugcuuuuugg 60

ccagcuccgu uuu 73

<210> 1789

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1789

ggagcuggcc aaaaagcagg cagagacgcu uuuaaagucu cugccugcuu uuuggccagc 60

ucc 63

<210> 1790

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1790

ugccaaugcc uaucacauau cugccugucc uaugacaaac auggcaggua gauauuugau 60

aggcauuggc a 71

<210> 1791

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1791

gcugaagcuc uaagguuccg ccugcgggca ggaagcggag gaaccuugga gcuucggc 58

<210> 1792

<211> 55

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1792

aguggcucac accaguaauc ccagcacuuu gggaggcuga ugugaguaga ccacu 55

<210> 1793

<211> 107

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1793

cacagcccuu ccugucccca guuuucaggu guggaaacug aggcaggagg cagugaagua 60

acuugcucag guugcacagc ugggaagugg agcagggauu ugaaucc 107

<210> 1794

<211> 104

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1794

ggauguguuc cugucccaga aggagcugau gguuguaucu augaagguaa gcauuuuugu 60

agauacgagc accagccacc cuaagcaaag gcagagaaug cuua 104

<210> 1795

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1795

augauucaga gcaucugucc agugucugcu guagaucccu caaauccgug uuuggacgcu 60

ucugguaagg gguguauggc agaugcaccc gacagaugca cuuggcagca 110

<210> 1796

<211> 106

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1796

agaagaaugc ccaaccagcc cucaguugcu acaguucccu guuguuucag cucgacaaca 60

acaggcggcu guagcaaugg ggggcuggau gggcaucuca augugc 106

<210> 1797

<211> 103

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400>

1797

aggaauuuuu aacccgauca cuagauuauc uacaagggaa uuuuuuuuua auuuaaaaaa 60

uucccuugua gauaacccgg uggucagguu ggauggcucc aug 103

<210> 1798

<211> 106

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1798

cuggcuucca aaggccucug uguguuccug uaugugggcg ugcacguacc ugucacaugu 60

guacgcgcag accacaggau guccacacug gcuuccaaac acaucu 106

<210> 1799

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1799

gcuuaucgag gaaaagaucg aggugggguug gggcgggcuc uggggauuug gucucacagc 60

ccggauccca gcccacuuac cuugguuacu cuccuuccuu cu 102

<210> 1800

<211> 103

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1800

gagucagaau ucucaucagg cugugaugcu caguugugug uagauugaaa gcccuaauuu 60

uacacacaac ugaggaucau agccugaugg uuccuuuuug uuu 103

<210> 1801

<211> 109

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1801

ucuucaguau gacaccucaa agaagcaaua cuguuaccug aaauaggcug cgaagauaac 60

aguauuucag auaacaguau uacaucuuug aagugucaua uucacugac 109

<210> 1802

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1802

cacacagacg gcagcugcgg ccuagccccc aggcuucacu uggcguggac aacuugcuaa 60

guaaaguggg ggguggggcca cggcuggcuc cuaccuggac 100

<210> 1803

<211> 108

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1803

uccacccagc aggcgcaggu ccugugcagc aggccaaccg agaagcgccu gcgucuccca 60

uuuucgggcu ggccugcugc uccggaccug ugccugaucu uaaugcug 108

<210> 1804

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1804

gauguugaug cacgugacgg ggagggcaua ggagaggguu gauauaaaau gcaauuacag 60

ccucuuaugc uuuccaaagu gggggaugau ucaaugau 98

<210> 1805

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1805

ggcgccccgg cuccccgcgc ccccgaucgg ggccgccgcu aguaguggcg gcggcggagg 60

cgggggcagc ggcggcggcg gcggaggcgc c 91

<210> 1806

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1806

gcccauuugc cuuggcuugg gguggcaguc cugugggaau gagagaugcc aaacuggacc 60

ugccagcccc guuccagggc acagcau 87

<210> 1807

<211> 107

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1807

gcccagggua gcucucugua uugcuuguua cauuuuagga uugcuugccc cuugcuccaa 60

uggugcaggc agaagaaaug caaacaaagu acagcauuag ccuuagc 107

<210> 1808

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1808

guucagggaa aaggucauug uaagguuaau gcacccauau uuuaauauca aacuaugaca 60

aauuugacua cagccuuucc guacccugc caaaac 96

<210> 1809

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1809

cauguaggug agugauugcu auuucaaaag acuagaggua ggaaaugagg cuaaugcacu 60

acuucacaug 70

<210> 1810

<211> 139

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1810

ugagggauau agagagcagg aagauuaaug ucauauugga guuggacugc agggcuuccu 60

uuacacaaua aauauuguau gaagugcuga uguaaccuuu acugcagcau gacaugggau 120

uuggcuguuu uuauggcuc 139

<210> 1811

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1811

uugugcuuca ucguaauuaa ccuuaagugg uucggguaaa ucacuuuaau uuguuaugug 60

uuggcagaau 70

<210> 1812

<211> 101

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1812

ucaguggaaa gcaugcaucc agggugugga gccaaaauua gaagggccaa aauucuaccu 60

ggcccacuac cacagcaacc uuggggcaucg uuuucuuuug a 101

<210> 1813

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1813

cacguccucc agcuuuuuuc cuuaguggcc aauuccugag aaaagggcca acgugcuucc 60

a 61

<210> 1814

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1814

ugggggggcug gcagcucauc aguccaggcc aucuggccac ugagucagca ccagcgccca 60

auc 63

<210> 1815

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1815

ccagccaucg cccuugaggg gcccuaggac uuacuugugc agggcauguc caggggucc 60

aggucugc 68

<210> 1816

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1816

cuugggagga ggguggggug gcuccucugc agugaguagg ucugccugga gcuacuccac 60

caucuccccc agcccc 76

<210> 1817

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1817

gagcauccuu caguguucag agauggaguc aguauugguc uggccauuuu uagggcaaag 60

aggcagcauc au 72

<210> 1818

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1818

uguuccauuu aucugaccug augaaggucu ccuggcauug auuaggucug augauccauu 60

ucug 64

<210> 1819

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1819

ggcuuagaaa cagucccuag guaggauuug gggaggagcu aagaagcccc uacagggccc 60

agaggugggg acugagccuu aguugg 86

<210> 1820

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1820

acgccccccg ccccgccacc gccuuggagg cugaccucuu acuuucgguc ggucuucuuc 60

ccugggcuug guuuggggge gggggagugu c 91

<210> 1821

<211> 101

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1821

gaugggcccc uuguguccug aauugggugg gggcucugag uggggaaagu gggggccuag 60

gggaggucac aguugggucu aggggucagg agggcccagg a 101

<210> 1822

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1822

aacaagguga cuuggggcau ggagucccac uuccuggagc ccacacccca gcuugucaca 60

caccaac 67

<210> 1823

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1823

gguggaagug gguuccuccc aguuccugag acaggaaaca gggacccagg agaccagc 58

<210> 1824

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1824

gaaagcugca ggugcugaug uuggggggac auucagacua ccugcagcag agcc 54

<210> 1825

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1825

auagugcucu ucaggguuuu acuugggaga uuggaguggc caguguuccu aaacaauucu 60

aagugccuug gcccacaaca uac 83

<210> 1826

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1826

aaagcuggau acucagucau ggucauugua acaugauagu gacagguacu ggguaagacu 60

gcauag 66

<210> 1827

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1827

ugcaguggggu uggagcuuca gccuacaccu guaaagaauu ggucagccug gggacuggug 60

aucucugcag cugugggcuc agcucugggc ugggccugg 99

<210> 1828

<211> 55

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1828

ccacugcugg ccggggcccc uacucaaggc uaggaggccu uggccaagga caguc 55

<210> 1829

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1829

cucagcaggc uccagcucgg uggcacuggg ggaaggcucc agaccccagc cucugucauc 60

ccugcaugga gcccacaucu cc 82

<210> 1830

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1830

augcacauca gguucuagag guuuugcccu agcggcuccu ccucucagga ugugauguca 60

ccug 64

<210> 1831

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1831

acagcgcccu gcaggcacag acagcccugg cuucugccuc uuucuuugug gaagccacuc 60

ugucaggccu gggauggagg ggca 84

<210> 1832

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1832

acaaauagcu ucagggaguc aggggagggc agaaauagau ggccuucccc ugcugggaag 60

aaaaguggguc 70

<210> 1833

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1833

aaaucucucu ccauaucuuu ccugcagccc ccaggugggg gggaagaaaa ggugggggaau 60

uagauuc 67

<210> 1834

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1834

uuuucugcac aaauuaauca guuaaugcau agaaagcauu caacuaguga uuguguuaua 60

agag 64

<210> 1835

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1835

uccccugugu guguucucug auggacagua agccuugacu uauggcuaaa ugcuucuuca 60

caauggucac augcauaggg cuuu 84

<210> 1836

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1836

ggggcauuua ggguaacuga gcugcugccg gggccuggcg cuccucuacc uugucaggug 60

acccagcagu cccucccccu gcauggugcc c 91

<210> 1837

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1837

acauuuuugu ccaauuacca cuucuuuuug ccaccugagc acagucagca gucagcauaa 60

aaaagugaua augggaaguu aaugucu 87

<210> 1838

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1838

cacagucuga cucagugacu caugugcugg caguggccac guaaauagag cuacuguguc 60

ugaaagcaau 70

<210> 1839

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1839

cugggucgag gcaguucuga gcacaguaca cugggcugcc cccacugccc agugcccugc 60

ucagcucaag uccuugugcc ccuc 84

<210> 1840

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1840

aucuaacacc aggagaaucc cauagaacau ugacaucaac acuagggggu uugcccuugu 60

ggggaagaa 69

<210> 1841

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1841

ugcucugugg agcugaggag cagauucucu cucucuccuc ccggcuucac cuccugag 58

<210> 1842

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1842

aaucagggug gaguguaguu cugagcagag ccuuaaagga ugagguaugu ucaagacuga 60

augacaccuu ugugau 76

<210> 1843

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1843

gcuggggguc ccccgacagu guggagcugg ggccgggucc cggggagggg gguucugggc 60

ag 62

<210> 1844

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1844

ggugaaguuc caggggaaga uuuuaguaug ccacauuucu aaaauuugca uccaggaaca 60

ucauccu 67

<210> 1845

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1845

acucugaucc uggggcucag cgaguuugca agggguguuu cuguccaugg ucaggcuugc 60

cagccuuggu ccuugggccc 80

<210> 1846

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1846

acucugaucc uggggcucag cgaguuugca agggguguuu cuguccaugg ucaggcuugc 60

cagccuuggu ccuugggccc 80

<210> 1847

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1847

guucugugag gggcucacau caccccauca aaguggggac ucauggggag agggguagu 60

uaggagcuuu gauagaggcg g 81

<210> 1848

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1848

auuagcuggg gcggcgaguc cgacucauca auauuuuaag gaaugacccg gccuuggggu 60

gcggaauugc ugcgcgggcg ggggc 85

<210> 1849

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1849

uacuuauggc accccacucc ugguaccaua gucauaaguu aggagauguu agagcuguga 60

guaccaugac uuaagugugg uggcuuaaac aug 93

<210> 1850

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1850

uaguucuuuu ucucccuuga gggcacuuuu caguuccuga gaucaaugug gucccuacug 60

gggagaccau aggagccc 78

<210> 1851

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1851

auggaggugg agagucauca gcagcacuga gcaggcagug uugucugcug aguuuccacg 60

ucauuug 67

<210> 1852

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1852

ccuugggagg gcauugugca gggcuaucag gcaguuuccu gggcccuguc ugcagagccu 60

aaacagauca 70

<210> 1853

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1853

gccaccaaga aggugaaggg agggucaguc ccaaucugaa ucccaccaaa auagguggua 60

gaggguugcc cuccuuucuu cccucaccuc ugacc 95

<210> 1854

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1854

cgccgggggc uucagcagga acagcugggu ggaggcagag cuguucugcu guggcugcag 60

cccug 65

<210> 1855

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1855

gagacaccag aaggccaccu gcuuaggagg ccagaggugc cccugggccg gccuugguga 60

ggggccc 67

<210> 1856

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1856

agagacaccu guuccuuggg aagcugguga cauugcuaau ucauuucaca ccagccugac 60

aggaacagcc ugacugaa 78

<210> 1857

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1857

ccgaugccuc gggagucuac agcagggcca ugucugugag ggcccaaggg ugcauguguc 60

ucccagguuu cggugc 76

<210> 1858

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1858

cuuuguggaa cagugcaaug uuuuccuugc cuguggcaag accacuucgg uucaaggcua 60

agaaacuaga cuguuccuac agaga 85

<210> 1859

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1859

uugggcuuug augugggcuc aggcucagag ggcugaagug guuguggggа ggggcuucug 60

gggacugugu ccaugucucu gucguuuu 88

<210> 1860

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1860

agcacgcacg ugccuuccug ucugugccug ccuucgaagu gcacggcagg gccaggacgg 60

gucgcugugg gugggg 76

<210> 1861

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1861

ggggagguac cugggacagg aggaggaggc agccuugccu cagaaaccaa acugucaaaa 60

guguagguuc cac 73

<210> 1862

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1862

ggguucugac caaucauguu acaguguuuu cuccuuuaga gagagcuggu gacaugagag 60

gcagaaaaag ga 72

<210> 1863

<211> 96

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1863

ugaguuuaga agagggccag cuaaaucagc agagacauga ggugaucaaa aaccuuuuuu 60

caaagcagug ggagcuggac uacuucugaa ccaaua 96

<210> 1864

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1864

accagccacc ucccacuacu ucacuuguga acauugcauu cguggagggu ggcaggugca 60

gcucug 66

<210> 1865

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1865

ucaggaggga ccaguguggc ucagcgaggu ggcugaguuu acuuaaggua uuggaaugag 60

<210> 1866

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1866

agaaaauagc uucugagcug aggacagcuu gcucugcuuu ucuuuagcuu aggagcuaac 60

cauggu 66

<210> 1867

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1867

agagaagugg ccggcauguc cagggcaucc ccauugcucu gugacugcug ccauccuucu 60

cc 62

<210> 1868

<211> 102

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1868

cugccuuaga ccuagacacc uccaguucug gguucuuaga ggccuaaucc ucuacaaacu 60

caguuuucag acugugaggg aaauucucug ucuuauugcu uu 102

<210> 1869

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1869

aagcugcuua guguccuuag agucuccaga ggcaucccua acccagaauc uuuugacugu 60

ccucuggaga gaaaggcagu aggucuguac c 91

<210> 1870

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1870

ucagaagaaa aaacaggaga uaaaguuugu gauaauguuu gucuauauag uuaugaaugu 60

uuuuuccugu uuccuucagg gcca 84

<210> 1871

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1871

uauggguuca gagggaacuc cauuggacag aaauuuccuu uugaggaaau cuuucccugg 60

aguuucuucu uaccuuuuuc c 81

<210> 1872

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1872

ucuggggguu cuggagucua ggauuccagg aucuggguuu ugaggucuug gguuguaggg 60

ucugcgguuu gaagccccuc uug 83

<210> 1873

<211> 57

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1873

uggcgucugg ggccugaggc ugcagaacau ugcagcauuc augucccacc cccacca 57

<210> 1874

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1874

ucagagaggg gaaagagagc ugagugugac cuggagcagc ucaggagggc uuccugggug 60

agguggcagg uuacagguuc gaucuuuggc ccucagauuc 100

<210> 1875

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1875

gaaagguugg gggcacagag agcaaggagc cuuccccaga ggagucaggc cuuguuccug 60

uccccauucc ucagag 76

<210> 1876

<211> 101

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1876

gaucaggccc agcccccugg ccccaaaccc ugcagcccca gcuggaggau gaggagaugc 60

ugggcuuggg ugggggaauc agggguguaa aggggccugc u 101

<210> 1877

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1877

ggccauuccu cucugggaaa ugggacaggu aguggccaca gugagaaagc uggccugucc 60

uucugcccca gggcccagag ucugugacug ga 92

<210> 1878

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1878

ugggcuuugc ccgcuuucug agcuggaccc ucucucuacc ucuggugcag aacuacagcg 60

gaaggaaucu cug 73

<210> 1879

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1879

ugggcuuugc ccgcuuucug agcuggaccc ucucucuacc ucuggugcag aacuacagcg 60

gaaggaaucu cug 73

<210> 1880

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1880

aguggcccag ggugaggcua gcuggugugg ucacccacuc uccagcccag ccccaauccc 60

accacaacca c 71

<210> 1881

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1881

aaaaggcgag acauugccag ggaguuuauu uuguagcucu cuugauaaaa uguuuuagca 60

aacac 65

<210> 1882

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1882

gcuucuuaau uaugucauaa acccacugug gacaagggcc uugucuuaga cagucacugu 60

ggguacaugc uaggugcuca a 81

<210> 1883

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1883

uuggcuugag ucccugagca aagccacugg gaaugcuccc ugaggacguu auaugagugc 60

ucagcucaug gggcuaugau gguca 85

<210> 1884

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1884

gacauguggg guuugcugua gacauuucag auaacucggg auucuguagc uuccuggcaa 60

cuuug 65

<210> 1885

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1885

cuggucuccg cagagccucu gccccucccg agacacccgc uaccuggugu uagcggugga 60

ccgcccugcg ggggccuggc 80

<210> 1886

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1886

accgcgaguu ccgcgccugg ccgugucgcc ccacgagggg gacugugggc ucagcgcgug 60

gggcccggag cau 73

<210> 1887

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1887

cggggcccag gcgggcaugu ggggugucug gagacgccag gcagccccac agccucagac 60

cucgggcac 69

<210> 1888

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1888

cggccccuuu guuaaggguc ucagcuccag ggaacuuuaa aacccugaga cccuaaccuu 60

aaaggugcug ca 72

<210> 1889

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1889

ggggaagaug uugcacuugu cucagugaga gaugcuucua gauccaggag gcagaccuca 60

aggauggaga gaaggcagau ccuuugagau 90

<210> 1890

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1890

gcugcucugc uguuccucug ucucccagac ucugggugga uggagcaggu cgggggcca 59

<210> 1891

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1891

ggccugggua ggcuugcaug ggggacuggg aagagaccau gaacagguua guccagggag 60

uucucaucaa gccuuuacuc aguag 85

<210> 1892

<211> 56

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1892

aacaguugag uccugagaac cauugagaac caguuuuccc aggauuaacu guuccg 56

<210> 1893

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1893

uagagaggaa gguguaccag gguuuuggag uuuuuuuuuc cuccugagac ccuaguucca 60

cauucuggag c 71

<210> 1894

<211> 105

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1894

aauugucagc aggcaauuau cugaggaugc aggagaggaa gggggcuucu uuuugacgcc 60

uacuucauca gcugcuccuc agaucagagc cuugcagguc aggcc 105

<210> 1895

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1895

gaaaacaacc aggugggcuu cccggagggc ggaacaccca gccccagcau ccagggcuca 60

ccuaccacgu uug 73

<210> 1896

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1896

ugguuuuugc ucugagugac cguggugguu gugggaguca cugcaggacu cagcaggaau 60

uc 62

<210> 1897

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1897

uggugguguug ugccuguagu cuuagcuacu cgggaggcug agggaggaga cugcagugag 60

uggaggucac gccacug 77

<210> 1898

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1898

cucaggcuca guggugcaug cuuauagucc cagccacucu ggaggcugaa ggaagauggc 60

uugagccu 68

<210> 1899

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1899

cucuugguau gaacaucugu guguucaugu cucucugugc acaggggacg agagucacug 60

augucuguag cugagac 77

<210> 1900

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1900

cugggucucc uuucugcuga gaguugaaca cuuguuggga caaccugucu guggaaagga 60

gcuaccuac 69

<210> 1901

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1901

aguucuucug cagacaaaag caucaggaag uacccaccau guaccagugg gcccuucuug 60

augcucuuga uugcagagga gcc 83

<210> 1902

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1902

aucauguacu gcaguugccu uuuuguuccc augcuguuua agccuagcau aggcaccaaa 60

aagcaacaac aguaugugaa 80

<210> 1903

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1903

cuuacaucac acacagaguu aacucaaaau ggacuaauuu uuccacuagu uaguccauuu 60

caaguuaacu cuguguguga uguagu 86

<210> 1904

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1904

gugcuuuaca ugaauggucc cauugaaucc caacagcuuu gcgaaguguu guugggauuc 60

agcaggacca uucguguaaa guaa 84

<210> 1905

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1905

aguuggaaga uggacguacu uugucugacu acaauauuca aaaggagucu acucuucauc 60

uug 63

<210> 1906

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1906

gaagccucuu ggggcuuauu uagacaaugg uuucaucauu ucgucugaau agagucugaa 60

gagucuuu 68

<210> 1907

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1907

uuggcaggug ccauguugcc ugcuccuuac uguacacgug gcuggcaagg agacgggaac 60

auggagccgc cau 73

<210> 1908

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1908

agggagaaaa gcugggcuga gaggcgacug gugucuaauu uguuugucuc uccaacucag 60

acugccuggc cca 73

<210> 1909

<211> 49

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1909

gugaggcugg agugagcgga gaucguacca cugcacucca accugguga 49

<210> 1910

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1910

ugguuugcga cucugaaaac uagaagguuu augacugggc auuucucacc caaugcccaa 60

uauugaacuu ucuaguuguc agagucauua accc 94

<210> 1911

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1911

gcaucuugca gagccguucc aaugcgacac cucuagagug ucauccccua gaaugucacc 60

uuggaaagac ucugcaagau gccu 84

<210> 1912

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1912

cauccuccuu acgucccacc ccccacuccu guuucuggug aaauauucaa acaggagugg 60

gggugggaca uaaggaggau a 81

<210> 1913

<211> 53

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1913

ucacuuuagg agaaguaaag uagaacuuug guuuucaacu uuuccuacag ugu 53

<210> 1914

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1914

aggcagcaaa uggccagagc ucacacagag ggaugagugc acuucaccug cagugugacu 60

cagcaggcca acagaugcua 80

<210> 1915

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1915

gcaaauggcc agagcucaca cagagggaug agugcacuuc accugcagug ugacucagca 60

ggccaacaga ugcu 74

<210> 1916

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1916

gccucacuuu uccacuuaug ccugcccugc cccucgaauc ugcuccacga uuugggcagg 60

acaggcagaa guggauaagu gagga 85

<210> 1917

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1917

guguccucac uuguccacuu cugccugccc ugcccaaaug guggagcaga uucgaggggc 60

agggcaggaa gaaguggaca agugaggcca u 91

<210> 1918

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1918

guguccucac uuguccacuu cugccugccc ugcccaaaug guggagcaga uucgaggggc 60

agggcaggaa gaaguggaca agugaggcca u 91

<210> 1919

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1919

acuuugugca uuggguccac aaggaggggа ugacccuugu gggcucaggg uacaaagguu 60

<210> 1920

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1920

uaaguguaaa cuuaaggacu gucuuuucua agccugugcc uugccuuucc uuuggcacag 60

gcuuagaaaa gacagucuuu aaguuuacac uuc 93

<210> 1921

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1921

ccagugacug auaccuugga ggcauuuuau cuaagauaca cacaaagcaa augccucuaa 60

gguaucaguu uaccaggcca 80

<210> 1922

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1922

cucucaccaa gcaagugcag uggggcuugc uggcuugcac cgugacuccc ucucaccaag 60

caagugucgu ggggcuugcu ggcuugcacu gugaagau 98

<210> 1923

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1923

cagagucucc uucguguaca gggaggagac uguacgugag agauagucag auccgcaugu 60

uagagcagag ucuccuucgu guacagggag gagauuguac 100

<210> 1924

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1924

gcgcccuccc ucucuccccg gugugcaaau gugugugugc gguguuaugc cggacaagag 60

ggaggug 67

<210> 1925

<211> 53

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1925

gguggggguu ggaggcgugg guuuuagaac cuaucccuuu cuagcccuga gca 53

<210> 1926

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1926

gugacgacug gccccgccuc uuccucucgg ucccauauug aacucgaguu ggaagaggcg 60

aguccggucu caaa 74

<210> 1927

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1927

gugacgacug gccccgccuc uuccucucgg ucccauauug aacucgaguu ggaagaggcg 60

aguccggucu caaa 74

<210> 1928

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1928

uuccugcaga uuguuucuuu ugccgugcaa guuuaaguuu uugcacggca aaagaaacaa 60

uccagagggu 70

<210> 1929

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1929

cugguccauu ucccugccau ucccuuggcu ucaauuuacu cccagggcug gcagugacau 60

gggucaa 67

<210> 1930

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1930

guucuagagc augguuucuc aucauuugca cuacugauac uuggggucag auaauuguuu 60

gugguggggg cuguuguuug cauuguagga u 91

<210> 1931

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1931

aggagugacc aaaagacaag agugcgagcc uucuauuaug cccagacagg gccaccagag 60

ggcuccuugg ucuaggggua augcca 86

<210> 1932

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1932

agcagcccuc ggcggcccgg ggggcgggcg gcggugcccg ucccggggcu gcgcgaggca 60

caggcg 66

<210> 1933

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1933

ugucugggga uuuggagaag uggugagcgc aggucuuugg caccaucucc ccuggucccu 60

uggcu 65

<210> 1934

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1934

ucuguaccuc agcuuugcuc ccaaccaacc acuuccacau guuuugcugg uagagcugag 60

gacagc 66

<210> 1935

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1935

uggaucacuu gaggccaaga gugcaaggcu guagugugca cagccuugaa uucuuggccu 60

uaagugaucc c 71

<210> 1936

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1936

uggagagcuu ggucuguagc gguuuccuuc ggggcaggug gggacugcuc cuuugggagg 60

aaggaggagg cccaggccgc gucuucagg 89

<210> 1937

<211> 55

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1937

ccggauccga gucacggcac caaauuucau gcguguccgu gugaagagac cacca 55

<210> 1938

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1938

agaagggugu guguguuuuu ccugagaaua agagaaggaa ggacagccaa auucuuca 58

<210> 1939

<211> 43

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1939

augaaccugg uggcuuccuu uucugggagg aaguuagggu uca 43

<210> 1940

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1940

ggaguacucc agucaauacc gugugaguua gaaaagcuca auucacaagg uauugacugg 60

cguauuca 68

<210> 1941

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1941

gagcgcacag agguaggugu ggaagaaagu gaaacacuau uuuagguuuu aguuacacuc 60

ugcuguggug ugcug 75

<210> 1942

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1942

acccaggagg cggaggaggu ggagguugca gugagccaag aucguggcac ugacuccagc 60

cugggg 66

<210> 1943

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1943

guuuuuugcc cauagugguu gugaauuuac cuucuccucu uugcagugau aaaggaggua 60

aauucacaac cacugugggc agaaac 86

<210> 1944

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1944

gaguaggcuu agguuaugua cguagucuag gccauacgug uuggagauug agacuaguag 60

ggcuaggccu acug 74

<210> 1945

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1945

cuucccagcu gcccuaaguc aggaguggcu uuccugacac ggaggguggc uugggaaa 58

<210> 1946

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1946

aauagauuau uggucaccac cuccaguuuc ugaauuugug agacuggggu ggggccugag 60

aauuugc 67

<210> 1947

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1947

ggaaccuuag uaagguuugg auagaugcaa uaaaguaugu ccacagcuga aaggacauac 60

uuuauugcau guauccaaac cuuacuaauu ca 92

<210> 1948

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1948

caugugucc cuggcacgcu auuugagguu uacuauggaa ccucaaguag ucugaccagg 60

ggacacauga 70

<210> 1949

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1949

acgcgggugc gggccggcgg gguagaagcc acccggcccg gcccggcccg gcga 54

<210> 1950

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1950

ugguggcggc gguaguuaug ggcuucucuu ucucaccagc agccccuggg ccgccgccuc 60

ccu 63

<210> 1951

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1951

agucuucucc uggggcuuug guggcuaugg uugacugggc cacucagagc agaaggauga 60

gaug 64

<210> 1952

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1952

ccgacgcgga gagcggcucu agguggguuu ggcggcggcg aggacaccgc cgcucccucu 60

agggucgcuc ggagcguga 79

<210> 1953

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1953

cgagccucuu ucggcuuucc aguuugucuc gguccuuugg aacguggcaa acguggaagc 60

cgagagggcu cu 72

<210> 1954

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1954

ccaaauuuaa aacuuaaacc ucuacuaagu uuccaugaaa agaacccaug ggaacuuagu 60

agagguuuaa guuuuaaauu uga 83

<210> 1955

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1955

uggcagaccc uugcucucuc acucucccua auggggcuga agacagcuca ggggcagggu 60

gggggguguu guuuuuguuu 80

<210> 1956

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1956

uggugggggu gggggguguu guuuuuguuu uugagacaga gucuugcucc gucgcccagg 60

ccggagu 67

<210> 1957

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1957

aaggaacagg ggacacuugu aauggagaac acuaagcuau ggacugcuau ggacugcuag 60

ugcucuccgu uacaaguauc cccuguuacc u 91

<210> 1958

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1958

uugccuaccu uguuagucuc augaucagac acaaauaugg cucuuugugg cuggucauga 60

ggcuaacaag guaggcac 78

<210> 1959

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1959

aucucaauga gugugugguu cuaaaugacu cauagucaag ggaccaagca uucauuauga 60

a 61

<210> 1960

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1960

aaaagccugu cccuaagucc cucccagccu uccagaguug gugccaggaa ggauuuaggg 60

acaggcuuug 70

<210> 1961

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1961

uccuccuccc aucaaucaca aauguccuua auggcauuua aggauugcua uuaaggacau 60

uugugauuca cgggaggagg u 81

<210> 1962

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1962

accuccuccc gugaaucaca aauguccuua auagcaaucc uuaaaugcca uuaaggacau 60

uugugauuga ugggaggagg a 81

<210> 1963

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1963

ggccgaggcu gagcugagga gccuccaaac cuguagacag ggucaugcag uacuaggggc 60

gagccucauc cccugcagcc cuggcc 86

<210> 1964

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1964

gaaaccaagu ccgagcgugg cuggcgcggg aaaguucggg aacgcgcgcg gccgugcucg 60

gagcagcgcc a 71

<210> 1965

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1965

gcagagguga guugaccucc acagggccac ccagggagua aguagccaag uggaaguuac 60

uuuaccucug u 71

<210> 1966

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1966

ggagugggcu ggugguuuuu uaagaggaag ggagaccuaa gcuagcacau gagcacgcuc 60

<210> 1967

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1967

agugagcaac ccaguggggcu auggaaaugu guggaagaug gcauuucuau uucucagugg 60

ggcucuuacc 70

<210> 1968

<211> 98

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1968

aauaaaaauu gaauagugag caacccagug ggcuauggaa auguguggaa gauggcauuu 60

cuauuucuca gugggcucu uaccuauuac ucaucaac 98

<210> 1969

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1969

aaaaaacaac auacuuagug cauacccaua uaauauuagg gguggucugu uguuguuuuu 60

cu 62

<210> 1970

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1970

ggguuuccuc ugccuuuuuu uccaaugaaa auaacgaaac cuguuauuuc ccauugaggg 60

ggaaaaaggc gggagaagcc cca 83

<210> 1971

<211> 57

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1971

agaggcaccg ccugcccagu gacaugcguu uaacggccgc gguacccuaa cugugca 57

<210> 1972

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1972

gcaugcuggg cgaggcuggc aucuagcaca ggcgguagau gcuugcucuu gccauugcaa 60

uga 63

<210> 1973

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1973

acuguccuuc agccagagcu ggcugaaggg cagaagggaa cuguccuuca gccagagcug 60

gcugaagggc aga 73

<210> 1974

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1974

gguaggggggc gggcuccggc gcugggaccc cacuagggug gcgccuuggc cccgccccgc 60

cc 62

<210> 1975

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1975

gggggugggg cuagugaugc aggacgcugg ggacuggaga aguccugccu gacccugucc 60

ca 62

<210> 1976

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1976

auaguuucug caaugcucaa aucucuggcc aaagaccaga acuuaauggu cucugguaag 60

agauuugggc auauuagaaa cuaa 84

<210> 1977

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1977

acauuugguc acaccagucc acauuaacgu ggaccagaca auauuaaugu ggacuggugu 60

gaccaaaa 68

<210> 1978

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1978

cugcagcgug cuucuccagg ccccgcgcgc ggacagacac acggacaagu cccgccaggg 60

gcugggcgcg cgccagccgg 80

<210> 1979

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1979

ccagagaugg gaaggccuuc cggugauuau cacagccaug ccuuuaccuc cagaaggccu 60

uuccaucucu guc 73

<210> 1980

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1980

aguuuuaguu acccugguca ucugcagucu gaaaauacaa aauggaaaau uccagacugu 60

ggcugaccag agguaacuga aacc 84

<210> 1981

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1981

aagaaaugua aacaggcuuu uugcucagug gaguuauuuu gagcaaaaag cuuauuuaca 60

uuucug 66

<210> 1982

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1982

acaucagcuc auauaauccu cgaagcugcc uuuagaaaug aggaaacuga agcugagagg 60

g 61

<210> 1983

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1983

accuccggga cggcugggcg ccggcggccg ggagauccgc gcuuccugaa ucccggccgg 60

cccgcccggc gcccguccgc ccgcggguc 89

<210> 1984

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1984

agggcugggc uggcagggca agugcugcag aucuuugucu aagcagcccc ugccuuggau 60

cuccca 66

<210> 1985

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1985

aagacugaga ggagggaacu ggugaguugu acauagaaau gcuuucuaac uccuugucuc 60

agucuguuu 69

<210> 1986

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1986

caggagagaa aguacugccc agaagcuaaa guguagauca aacgcauaau ggcugaggua 60

guaguuucuu gaacuu 76

<210> 1987

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1987

uaugugaccu cggaugaauc acugaaauau gucugagcuu cuguuucauc agaugucaca 60

uuuu 64

<210> 1988

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1988

agccuuuagc aaguuguaau cuuuuugcug auggaggguc uugccuccau ggggauggcu 60

gaugaugaug gugcugaagg c 81

<210> 1989

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1989

acaauguaga uauuuaagca ggaaauagaa uuuacauaua aauuucuauu uguuucuauu 60

uccugcuuaa auaucuacau ugc 83

<210> 1990

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1990

cuaagauaau guccuccagg uucaucucug uugucauuug uggcauggac cauuugugac 60

aauagagaug aacauggagg auauuaucuu aa 92

<210> 1991

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1991

ggaggcuggg cugggacgga cacccggccu ccacuuucug uggcagguac cuccuccaug 60

ucggcccgcc uug 73

<210> 1992

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1992

uggccucugc caucagacca ucuggguuca aguuuggcuc caucuuuaug aaaugggugg 60

ucugaggcaa guggucu 77

<210> 1993

<211> 52

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1993

ucugggcuga gccgagcugg guuaagccga gcuggguugg gcugggcugg gu 52

<210> 1994

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1994

aggacccagc ggggcugggc gcgcggagca gcgcugggug cagcgccugc gccggcagcu 60

gcaagggccg 70

<210> 1995

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1995

cuuuaauacu aucucaaacu aaaggauaua gaagguuuuc ccuuucucuu gcccugaaac 60

cuucuguauc cuuuauuuug agauaguauu agaa 94

<210> 1996

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1996

cuuuaauacu aucucaaacu aaaggauaua gaagguuuuc ccuuucucuu gcccugaaac 60

cuucuguauc cuuuauuuug agauaguauu agaa 94

<210> 1997

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1997

cuuuaauacu aucucaaacu aaaggauaua gaagguuuuc ccuuucucuu gcccugaaac 60

cuucuguauc cuuuauuuug agauaguauu agaa 94

<210> 1998

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1998

guguauguga gggaguagga uguaugguug uuagauagac aacuacaauc uuuucucaca 60

acagacag 68

<210> 1999

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1999

aaaaaaaagg gaaagaagaa cuguugcauu ugcccugcac ucaguuugca caggguaaau 60

gcaauaguuc uucuuucccu uuuuuua 87

<210> 2000

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2000

cucagcccgg gcaauauagu gagaccucgu cucuacaaaa aauugagaca gggccucacu 60

guaucgccca ggcugga 77

<210> 2001

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2001

auucuaggug gggagacuga cggcuggagg cccauaagcu gucuaaaacu ucggccccca 60

gauuucuggu cuccccacuu cagaac 86

<210> 2002

<211> 57

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2002

guugagacag gcaggauugg ggaaacaucu uuuaccucgu cucuugccug uuuuaga 57

<210> 2003

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2003

gcgggaggug uaacaggacu ggacucccgg cagccccagg gcaggggcgu ggggagcugg 60

uccuagcuca gcgcucccgg a 81

<210> 2004

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2004

agggagaagg gucggggcag ggagggcagg gcaggcucug gggugggggg ucugugaguc 60

agccacggcu cugcccacgu cucccc 86

<210> 2005

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2005

agguaaauau gaugaaacuc acagcugagg agcuuagcaa guagcuaagg ccagagcuug 60

uguuugggug guguggcug 79

<210> 2006

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2006

ugggggaaaa gugcugggau ugauuaguga ugucugcugg ggaaccgggg cucagggaug 60

auaacugugc ugagaagccc ccu 83

<210> 2007

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2007

aaccucagca gugcgcaggg cugcacuguc uccgucugcg gccugcagua agcgggua 58

<210> 2008

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2008

gugugccacc ugcguguuuu cuguccaaau cagaaaagga uuuggacaga aaacacgcag 60

gaagaaggaa 70

<210> 2009

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2009

ccugcguguu uucuguccaa auccuuuucu gauuuggaca gaaaacacgc aggu 54

<210> 2010

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2010

ucggcuaagg aaguccugug cucaguuuug uagcaucaaa acuaggauuu cucuuguuac 60

<210> 2011

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2011

gcgggcguug ccuggggggcc ucgcaggggg agauccagcc caggcugguu ccgcugacuc 60

ugccuguagg ccgguggcgu cuucugg 87

<210> 2012

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2012

gcgggggacc gagagggccu cggcugugug aggacuagag gcggccgagg cccgggccgg 60

uucccccga 69

<210> 2013

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2013

gaacgauagc agcaugaacc ugucucacug cagaauuauu uugagacagg cuuaugcugc 60

uauccuuca 69

<210> 2014

<211> 115

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2014

uagcugggug gauguguucu uuugaaggau agcagcauaa gccugucuca aaauaauucu 60

gcagugagac agguucaugc ugcuaucguu ccaaagagga aggguaauca cuguc 115

<210> 2015

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2015

gucagagggg ggaugugcau gcugguuggg gugggcugcc uguggaccaa ucagcgugca 60

cuuccccacc cugaa 75

<210> 2016

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2016

ugcggugaca ucagggccca gucccugcug ucaugcccca ggugacgugc ugggcugaca 60

gcagggcugg ccgcuaacgu cacuguc 87

<210> 2017

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2017

ccagaagugg ucugcaaaga gaugacugug aauccaagau ccacaucagc ucugugcugc 60

cuacaucuga 70

<210> 2018

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2018

uauucuacug agaguacaga ucuuuauaua uaugaucauu auauguauga ugagaucauu 60

auauguauga ucuggacacc caguagaauc 90

<210> 2019

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2019

augacaggcc aucagcaguc caaugaagac augaagaccc aaugucuuca uuggacugcu 60

gauggcccgu cacuggga 78

<210> 2020

<211> 56

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2020

cgaccgcacc cgcccgaagc ugggucaagg agcccagcag gacgggagcg cggcgc 56

<210> 2021

<211> 47

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2021

gccuaggagu ccuuggucag uggggacaug gagaaggcuu cugagga 47

<210> 2022

<211> 51

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2022

acagaccccg gggagcccgg cggugaagcu ccugguaucc ugggugucug a 51

<210> 2023

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2023

ugagaaugug gaaggagguu gccggacgcu gcuggcugcc uuccagcguc cacuucccuu 60

ucucucucuc c 71

<210> 2024

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2024

ugugaaugac ccccuuccag agccaaaauc accagggaug gaggaggggu cuuggguacu 60

<210> 2025

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2025

aacugggucc cagucuucac aguugguuuc ugacacgugg accuggcugg gacgaugug 59

<210> 2026

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2026

augugguaga uauaugcacg auauauauac ugcccugcuu uuauacauac auacauacau 60

accuauaucg ugcauauauc uaccacau 88

<210> 2027

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2027

augugguaga uauaugcacg auauagguau guauguaugu auguauaaaa gcagggcagu 60

auauauaucg ugcauauauc uaccacau 88

<210> 2028

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2028

ugagccgagc ugagcuuagc ugggcugagc uaaccagggc ugggcugagc ugggcugagc 60

ugagcugagc 70

<210> 2029

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2029

gagcuuggau gagcugggcu gaacugggcu ggguugagcu gggcugggcu gaguugagcc 60

aggcugaucu gggcugag 78

<210> 2030

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2030

ugagcugggc ucugcugugc ugugcugagc agggcugagc ugaacugggc ugagcugggc 60

<210> 2031

<211> 55

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2031

aagcugcaug gaccaggacu uggcaccuuu ggccuuaguc cugccuguag guuua 55

<210> 2032

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2032

gagggcagcg uggguguggc ggaggcaggc gugaccguuu gccgcccucu cgcugcucua 60

g 61

<210> 2033

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2033

uggcaagucu ccgcauaugc cuggcuagcu ccuccacaaa ugcgugugga ggagcuagcc 60

aggcauaugc agagcguca 79

<210> 2034

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2034

ggacaagggc ggcgcgaccg gcccggggcu cuugggcggc cgcguuuccc cucc 54

<210> 2035

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2035

ccgggacuuu gugggguucug accccacuug gaucacgccg acaacacugg ucuugaaguc 60

agaacccgca aaguccugg 79

<210> 2036

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2036

uagauucaga acucguguuc aaagccuuua gcccagcaau gggagagugc uaaaggcuuc 60

aagcacgagu ucugaaucua 80

<210> 2037

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2037

cccuuacuug gaucugcaau uaguauuuua aucauagauu guauuuaguu aguuuuuaau 60

acuaacugca gauucaagug aggg 84

<210> 2038

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2038

gacucggcug cgguggacaa guccggcucc agaaccugga caccgcucag ccggccgcgg 60

caggggguc 68

<210> 2039

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2039

uugcuaagua ggcugagauu gaugucaggu uaucccccaag cauaaccuca cucucaccuu 60

gcuuugcag 69

<210> 2040

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2040

cugugggcug ggccagggag cagcuggugg gugggaagua agaucugacc uggacuccau 60

cccacccacc cccuguuucc uggcccacag 90

<210> 2041

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2041

gggggcagg gggcagaggg caucagagga cagccgccug gugcccaugc cauacuuuug 60

ccucag 66

<210> 2042

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2042

cacaacugca uggcaucguc cccugguggc uguggccuag ggcaagccac aaagccacuc 60

agugaugaug ccagcaguug ug 82

<210> 2043

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2043

gugugcccua gcauuuauaa ucauguguuc auucacauga ucauaagugg acacaugacc 60

auaaaugcua aagcacac 78

<210> 2044

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2044

gcggcggugc ucugccucuu ucuccaucca cccuggucca gguccacagc aguggagaga 60

gaaaagagac agaaggaugg ccgu 84

<210> 2045

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2045

ugauagggaa accaggcaag aaauauuguc uccucaaguu gcgacgagac aguaguucuu 60

gccugguuuc ucuauca 77

<210> 2046

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2046

acugggaaga ggagcugagg gacauugcgg agagggucuc acauuguccc ucucccuucc 60

cag 63

<210> 2047

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2047

ccaggagggu gaagauggug cugugcugag gaaaggggau gcagagcccu gcccagcacc 60

accaccuccu augcuccugg 80

<210> 2048

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2048

ugugggacug caaaugggag cucagcaccu gccugccacc cacgcagacc agccccugcu 60

cuguucccac ag 72

<210> 2049

<211> 64

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2049

ucugggcgag gggugggcuc ucagaggggc uggcaguacu gcucugaggc cugccucucc 60

ccag 64

<210> 2050

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2050

uucuguagag auuaucaggc cucuuucuac cuuccaaggc ucagaaggua gaaugaggcc 60

ugacauaucu gcagga 76

<210> 2051

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2051

uucuguagag auuaucaggc cucuuucuac cuuccaaggc ucagaaggua gaaugaggcc 60

ugacauaucu gcagga 76

<210> 2052

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2052

cggcgacggc ggggugggug aggucgggcc ccaagacucg ggguuugccg ggcgccucag 60

uucaccgcgg ccg 73

<210> 2053

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2053

uauuggacga ggggacuggu uaauagaacu aacuaaccag aacuauuuug uucuguuaac 60

ccaucccccuc aucuaaua 78

<210> 2054

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2054

uuguccaauu cucugagcaa ggcuuaacac caaaggguua aggguuugcu cuggaguuaa 60

ggguugcuug gagaauugga gaa 83

<210> 2055

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2055

cuggcugguu gugggaucug gaggcaucug ggguuggaau gugaccccag ucuccuuuuc 60

ccucaucauc ugccag 76

<210> 2056

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2056

ccaagggcac accggggaug gcagaggguc gugggaaagu guugacccuc gucaggcccc 60

cggggagccc cugg 74

<210> 2057

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2057

aggcuggcgu gggcugaggg caggaggccu guggccgguc ccaggccucc ugcuuccugg 60

gcucaggcuc gguuu 75

<210> 2058

<211> 53

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2058

aauguggaag uggucugagg cauauagagu auaugccaag aacacuacca uau 53

<210> 2059

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2059

gcugcccuuc acucagagca ucuacaccca cuaccgguga guguggaucc uggaggaauc 60

guggc 65

<210> 2060

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2060

gaaacugcug aagcugccau gucuaagaag aaaacuuugg agaaaaauuu ucuucuuaga 60

cauggcaacg ucaacaguuu c 81

<210> 2061

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2061

cuguugacgu ugccaugucu aagaagaaaa uuuuucucca aaguuuucuu cuuagacaug 60

gcagcuucag cag 73

<210> 2062

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2062

acuccuucug cagcucuggu ggaaaaugga gaagacuuuu ccuuuccucc aucucccca 60

gggccuggug gagu 74

<210> 2063

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2063

uuuacucuga acuagcucug uggauccuga cagacagccu gauagacagg auccacagag 60

cuaguccaga guaaa 75

<210> 2064

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2064

ucuauuuagc caauugucca ucuuuagcua uucugaaugc cuaaagauag acaauuggcu 60

aaauaga 67

<210> 2065

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2065

cacaauuucu auuuagccaa uugucuaucu uuaggcauuc agaauagcua aagauggaca 60

auuggcuaaa uagacacugu g 81

<210> 2066

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2066

cuguggugga gcugagcucc auggacgugc aguggcaucu gucauugcug ccuuccugga 60

gcucaggccc uugcag 76

<210> 2067

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2067

guugggggcu ggggugccca cuccgcaagu uaucacugag cgacuuccgg ucugugagcc 60

ccguccuccg c 71

<210> 2068

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2068

cucgaggugc ugggggacgc gugagcgcga gccgcuuccu cacggcucgg ccgcggcgcg 60

uagcccccgc cacaucggg 79

<210> 2069

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2069

aucacuuaaa uacaugucag auuguaugcc uacaaaaucc cuccagacug gcauacaauc 60

ugacauguau uuaagagau 79

<210> 2070

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2070

ugucuaaauu gcaugucaga uuguaauucc caggcccuuc cuccaauacu gggaauuaca 60

auuugacaug caauuuagac a 81

<210> 2071

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2071

ugacugggga gcagaaggag aacccaagaa aagcugacuu ggaggucccu ccuucugucc 60

ccacag 66

<210> 2072

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2072

agggaaaaaa aaaaggauuu gucuuguagc caggauauug uuuuaaagaa aauccuuuuu 60

guuuuuccag 70

<210> 2073

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2073

gccucccuuc acuuccuggc cauccaggca ucugugucug uguccgggaa guggaggagg 60

gc 62

<210> 2074

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2074

cucuaggaag cgaccaugau guaacuucac agacucucca aaagucugaa guuacaucau 60

ggucgcuucc uagag 75

<210> 2075

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2075

uauuuuaaga ccgaagacug ugcgcuaauc ucuuagcacu gaagauuagu gcauagucuu 60

uggucucaaa aua 73

<210> 2076

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2076

ggcugcuucu cgccucuguc cagcugugug gccuuggaca agccucuugg uuacacagcu 60

ggacagaggc acgaaacagc c 81

<210> 2077

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2077

guccaggcag gagccggacu ggaccucagg gaagaggcug acccggcccc ucuugcggc 59

<210> 2078

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2078

cccaggcgcc cgcucccgac ccacgccgcg ccgccggguc ccuccucccc ggagaggcug 60

ggcucgggac gcgcggcuca gcucggg 87

<210> 2079

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2079

caugagaaau ccugcugguc aaccauagcc cuggucagac ucuccggggc ugugauugac 60

cagcaggacu ucucaug 77

<210> 2080

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2080

ugaaugaaag agccaguggu gagacaguga guugauuacu ucucacuguu ucaccacugg 60

cucuuugguu ca 72

<210> 2081

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2081

gcaaagcagc aauuguucuu uggucuuuca gccaugaccu gaccuucugu cugugagacc 60

aaagaacuac uuugcuuggc 80

<210> 2082

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2082

ggaaaaaaca agguauuguu cagacuuaug auuuuuggggg ucaaagauuc ugagcaauaa 60

ccuauuaaaa aacc 74

<210> 2083

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2083

gucuuuuuuc ugugauagag auucuuugcu uuguuagaaa caaaaagcaa agaaucucua 60

ucacagaaaa aagau 75

<210> 2084

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2084

uaucuuuuuu cugugauaga gauucuuugc uuuuuguuuc uaacaaagca aagaaucucu 60

aucacagaaa aaagacg 77

<210> 2085

<211> 66

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2085

uauaagaacu cuugcagucu uagauguuau aaaaauauau aucugaauug uaagaguugu 60

uagcac 66

<210> 2086

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2086

ggcaacggga augcaggcug uaucugcagg gcauugugcu aacaggugca ggcugcagac 60

cugucacagg cc 72

<210> 2087

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2087

ugccccuggu cugaguuccu ggagccuggu cugucacugg ggaaguccag agcuccaagg 60

cucagugccc aggggacgca 80

<210> 2088

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2088

gacacgcaag acgaggcggg ccuggaggug caccaguucu ggccgcuggu ggagauccag 60

ugcucgcccg aucucaaguu c 81

<210> 2089

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2089

gcaccagggg uaccucucua cugacuugca acauacauuu gucuuggugu guugcaaguc 60

gguggagacg uacccuuggu gc 82

<210> 2090

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2090

uagcccaggg cuuggagugg ggcaagguug uuggugauau ggcuuccucu cccuuccugc 60

ccuggcuag 69

<210> 2091

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2091

ggcuuccugu aucugcuggg cuuucuggug uuggcagccc aagaugacac ccugggccca 60

gcaggagcca gaagcc 76

<210> 2092

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2092

accugaggag ccagcccucc ucccgcaccc aaacuuggag cacuugaccu uuggcuguug 60

gagggggcag gcucgcgggu 80

<210> 2093

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2093

gucuacuccc agggugccaa gcuguuucgu guucccuccc uaggggaucc cagguagggg 60

cagcagagga ccuggggccug gac 83

<210> 2094

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2094

gguuucuccu ugaggagaca ugguggggggc cggucaggca gcccaugcca uguguccuca 60

uggagaggcc 70

<210> 2095

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2095

gagcaggcga ggcugggcug aacccguggg ugaggagugc agcccagcug aggccucugc 60

<210> 2096

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2096

ggagcacucc cagguccucc aggccaugag cugcggcccu gaugucucua cuccagccac 60

ggacugagag ugcauaggag ugucc 85

<210> 2097

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2097

guuuuacuug auacccacac ugccuggggug ggacacucag gcaguguggg uaucagauaa 60

aac 63

<210> 2098

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2098

guuuaaagaa uacugugaau uucacuguca caaauucaaa uaaagugaga guggaauuca 60

caguauuuaa ggaau 75

<210> 2099

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2099

caaauacaua gguguuaucc uauccauuug ccucucucag aaaauagagu caaauggaca 60

ggauaacacc uauguauuug 80

<210> 2100

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2100

ccugcaggag gcagugggcg agcaggcggg gcagcccaau gccaugggcc ugaucucacc 60

gcugccuccu uccc 74

<210> 2101

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2101

caaagccacu gcaagacgga uacugucauc uauuccagaa gaugacaaug uccauuuugc 60

aguggcuuug 70

<210> 2102

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2102

gggcccagaa gggggcgcag ucacugacgu gaagggacca caucccgcuu caugucagug 60

acuccugccc cuuggucu 78

<210> 2103

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2103

ugcuucuccu gggucuucc ucuacauuuc caccuagacg ggccuggguc aaaauguaga 60

ggaagacccc agaaggagca 80

<210> 2104

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2104

agcaauugga gaagauugca gaguaaguuc cugauuaaga aauggaauuu acucugcaau 60

cuucuccaau ugcu 74

<210> 2105

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2105

ucagugaggu cuggggauga ggacagugug uccugaaauu cacaggacug acuccucacc 60

ccagugcacg agga 74

<210> 2106

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2106

ccuuggccac cacaccuacc ccuugugaau gucgggcaau gggugauggg uguggugucc 60

aca 63

<210> 2107

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2107

uuaugcauau uagcaauaca guacaaauau aguguguuug auuugcacug uaguuguauu 60

guauugccac ucuguauaa 79

<210> 2108

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2108

cuuauccuag acacuaggca ugugagugau ugucuuccuc acucaaucag ucacauaucu 60

agugucuaga augag 75

<210> 2109

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2109

cucacaagau caaucacuug guaauugcug ugauaacaac ucagcaauua ccaagugauu 60

gguuuuguga g 71

<210> 2110

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2110

gcuacgggga gcggggagga agugggcgcu gcuucugcgu uaucuggaag gagcagccca 60

cuccuguccu gggcucugug gu 82

<210> 2111

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2111

gguuccggag ccccggcgcg ggcggguucu gggguguaga cgcugcuggc cagcccgccc 60

cagccgaggu ucucggcacc 80

<210> 2112

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2112

uuuaggagag agaugccgcc uugcuccuug aacaggagga gcaaggcggc aucucucuga 60

uacuaaa 67

<210> 2113

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2113

cugcuucaac aacagugacu ugcucuccaa ugguauccag ugauucguug aagaggaggu 60

gcucuguagc ag 72

<210> 2114

<211> 56

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2114

gaccgagugg ggugagggca ggugguucuu cccgaagcag cucucgccuc uucguc 56

<210> 2115

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2115

aaaugugcau caggccagaa gacaugagcc cuuuggaaag gucucguguc uucuggcuug 60

augcacauuu 70

<210> 2116

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2116

gacaggauuc caguacaggu cucucauuuc cuucaugauu aggaauacua cuuugaaaug 60

agagaccugu acuguaucug uu 82

<210> 2117

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2117

gucccauuu uucucccacu accaggcucc cauaaggguc gaaugggauc cagacagugg 60

gagaaaaaug gggac 75

<210> 2118

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2118

auuuuggcca acucugaccc cuuagguuga ugucagaaug agguguacca accuaggugg 60

ucagaguugg ccaaaau 77

<210> 2119

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2119

ggggaaugaa aguuggcugc aguuaaggug gcuaaucagc ugauggugcc accuuaacug 60

cagccaauuc uaauucccc 79

<210> 2120

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2120

cauacuuugu cuccauguuu ccuucccccu ucuguauaca uguauacagg aggaaggggg 60

aaggaaacau ggagacaaag ugug 84

<210> 2121

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2121

ggcaguguuu aggccacagc cacccaugug uagggguggc uacacauggg uggcuguggc 60

cuaaacacug cc 72

<210> 2122

<211> 51

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2122

agcuguaccu gaaaccaagc accuguuugu gacuuggcuu caguuacuag c 51

<210> 2123

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2123

acaaugauga cuuguauguu auagauuugu gauuacauua aaacuuaaaa uuucacaaau 60

cuauaauaug caggucauca cugu 84

<210> 2124

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2124

aagccuggca uauuugguau aacuuaagca ccagguaaaa ucuggugcuu aaguuguacc 60

aaguauagcc aaguuu 76

<210> 2125

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2125

gggccugguc auggucaagc cagguuccau caagccccac cagaaggugg aggcccaggu 60

gagggcucca ggugacggug ggcaggguu 89

<210> 2126

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2126

ggcaggaggg cugugccagg uuggcugggc caggccugac cugccagcac cucccugcag 60

<210> 2127

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2127

aguugguggg ggagccauga gauaagagca ccuccuagag aauguugaac uaaaggugcc 60

cucucuggcu ccucccccaaa g 81

<210> 2128

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2128

acgcaaaaug aacugaacca ggagugagcu ucguguacau uaucuauuag aaaaugaagu 60

accuucuggu ucagcuaguc ccugugcgu 89

<210> 2129

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2129

gugucucucu ggagacccug cagccuuccc acccaccagg gagcuuucca ugggcugugg 60

ggaaggcguc agugucgggu gagggaacac 90

<210> 2130

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2130

agggccagag gagccuggag uggucggguc gacugaaccc agguucccuc uggccgca 58

<210> 2131

<211> 55

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2131

aaucugccag cuuccacagu ggcagauuuu cccauagugg gaagcuggca gauuc 55

<210> 2132

<211> 67

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2132

gugggagggg agaggcagca agcacacagg gccugggacu agcaugcuga ccucccuccu 60

gccccag 67

<210> 2133

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2133

ucuguuuccu cauuuaucug uugggaagcu aacugugacc uuagcguccc agcagauaaa 60

ugaggaaaca ga 72

<210> 2134

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2134

cgcaggccuc uggcggagcc cauuccaugc cagaugcuga gcgauggcug gugugugcug 60

cuccacaggc cuggug 76

<210> 2135

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2135

cccugccagu gcugggggcc acaugagugu gcagucaucc acacacaagu ggccccccaac 60

acuggcaggg 70

<210> 2136

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2136

gagggagcug uagagcaggg agcaggaagc ugugugguguc cagcccugac cuguccuguu 60

cugccccccag ccccuc 76

<210> 2137

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2137

ggucgcuuaa aucccaaugc uagacccggu ggcaaucaag gucuagccac caggucuagc 60

auugggauuu aagccc 76

<210> 2138

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2138

cucgggcccg accgcgccgg cccgcaccuc ccggcccgga gcugcgggcu gcggucaggg 60

cgaucccggg 70

<210> 2139

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2139

ugcagugccu aauuugaaca ccuucgguau ucaucaaaaa uaccaaaggu gcucaaauua 60

gacauugca 69

<210> 2140

<211> 47

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2140

aggcagguua ucugggcugc caucucccac uggcugcuug ccugccu 47

<210> 2141

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2141

cugcacagga ugcgaggaug cugacagugc cucacagccg cacaggaccg aggaugcuga 60

cggugccuca cagccacaca g 81

<210> 2142

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2142

ggucgcauuu cuccuucuua ccagcgcguu uucaguuuca uagggaagcc uuuccaugaa 60

acuggagcgc cuggaggaga aggggcc 87

<210> 2143

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2143

gggaggaaga agggaggagg agcggagggg cccuugucuu cccagagccu cucccuuccu 60

ccccucccccc uccc 74

<210> 2144

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2144

gccaaggacu gauccucucg ggcagggagu cagaggggac cgcccgagag gauccguccc 60

ugc 63

<210> 2145

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2145

cgggcggggc ggguccggcc gccuccgagc ccggccggca gccccccggcc uuaaagcgcg 60

ggcuguccgg aggggucggc uuucccaccg 90

<210> 2146

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2146

ucaggcaaag ggauauuuac agauacuuuu uaaaauuugu uugaguugag gcagauuaaa 60

uaucuguauu cuccuuugcc ugcag 85

<210> 2147

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2147

gcuggccgga ugggacagga ggcaugaaug agccaucuuu ccaaugccuu ucugucuuuu 60

cugguccag 69

<210> 2148

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2148

guaaucacau cuaaagacua gacuucgcua ugaccaggcc auaguaaaca ucauaguaug 60

ucuagucuuu agguuugauu ac 82

<210> 2149

<211> 62

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2149

gugagugggg cucccgggac ggcgcccgcc cuggcccugg cccggcgacg ucucacgguc 60

cc 62

<210> 2150

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2150

gugucugugc cggucccagg agaaccugca gaggcaucgg gucagcggug cuccugcggg 60

ccgacacuca c 71

<210> 2151

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2151

agggaaggag gcuuggucuu agcacggggu cuaaggcccg ggcuuuccuc ccag 54

<210> 2152

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2152

uggcuggcug agguuugggg aggauuugcu ggugcuagag aggaaagcag acccuaccca 60

accccacgcc cuacuacagc ca 82

<210> 2153

<211> 61

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2153

ccugcgggga caggccaggg caucuaggcu gugcacagug acgccccucc ugcccccaca 60

g 61

<210> 2154

<211> 56

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2154

cgcucgggcg gaggugguug agugccgacu ggcgccugac ccacccccuc ccgcag 56

<210> 2155

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2155

cccggagcca gaggacccgu agcugcuaga agggcagggg uguggcuucu gggggcuggu 60

cuucagcucu ggcg 74

<210> 2156

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2156

agugucuccu uguggaucuc aaggaugugc uuccacauag cagcauguuc uucagaugga 60

caaggagaca cu 72

<210> 2157

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2157

auaucuacac aaggccaaag gaagagaaca gauauaucca caguacacuu ggcuguucuc 60

uuucuuuagc cuuguguaga uau 83

<210> 2158

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2158

acgcgccuga ugcggaccug gguuagcgga gugaggccca guggucaccg ccgcccuccg 60

cagguccagg uugccgugcg caugugccu 89

<210> 2159

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2159

agauucagcu uucccuucag agccuggcuu uggcaucuau gaaagccagg cucugaaggg 60

aaaguugaau cu 72

<210> 2160

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2160

gggauaaaau gcagggaggc gcucacucuc ugcugccgau ucugcaccag agaugguugc 60

cuuccuauau uuuguguc 78

<210> 2161

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2161

uuccagcccg aggccucugu gacgucacgg ugucugcggg aggagaccau gacgucacag 60

aggcuucgcg cucugag 77

<210> 2162

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2162

ggugaguggg agccgguggg gcuggaguaa gggcacgccc ggggcugccc caccugcuga 60

ccacccuccc c 71

<210> 2163

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2163

cauuuaggac uagauguugg aauuagacag aaaaaaguua gacacaaaaa auugugucua 60

auuccaacau cuaguccuaa aug 83

<210> 2164

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2164

gccauggugu uuagauugaa caugaaguua gaauucuuaa guaucaaaac uaaauucaug 60

uucaaucuaa accccauggc 80

<210> 2165

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2165

ggacaaggug ugcaugccug acccguuguc agaccuggaa aaagggccgg cugugggcag 60

ggagggcaug cgcacuuugu cc 82

<210> 2166

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2166

cugauacccc aaaucuugau cagaagccuu gaucagaagc uaggaaggcu ucugaucaag 60

auuuguggug ucaag 75

<210> 2167

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2167

ccugucccuc cugcccugcg ccugcccagc ccuccugcuc uggugacuga ggaccgccag 60

gcaggggcug gugcugggcg gggggcggcg gg 92

<210> 2168

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2168

ucuuccccau ggauguggaa ggaguuaucu gucaccaguc agauaacugu caccagucag 60

uuaacuccuu ucacacccau ggggaaga 88

<210> 2169

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2169

uggugauuuu gaacguagcu auccaccacu cagccuggaa aaagcugagu gauugauagc 60

uauguucaaa aucacca 77

<210> 2170

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2170

cugaagcucc uucugaaaga gcaguuggug uuuauuuuuu acuaaauagc aauugcucuu 60

uuggaaggaa cuugag 76

<210> 2171

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2171

acaugggccc gcgggcgcuc cuggccgccg cccgacuucg gggccagccg ggggcagagc 60

gcgcgggagc ccgagcgu 78

<210> 2172

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2172

aaacuuugau ucucucugga ucccauggau augggaacug ugauguccag gagauccaga 60

gagaaucaga guuu 74

<210> 2173

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2173

gaggagaggu gggauggaga gaagguauga gcuaaaaauc cccaagcucu gccauccucc 60

cuccccuacu ucucccc 77

<210> 2174

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2174

gaguuauggg gucaucuauc cuucccuugg aaaaugaucu gagaugacac uguagcuc 58

<210> 2175

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2175

gcucuagccu aauuuuagau cuggucugcu ucaguuucac uccaagcaga cuugaccuac 60

aauuagccua gagc 74

<210> 2176

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2176

gcucuagccu aauuuuagau cuggucugcu ucaguuucac uccaagcaga cuugaccuac 60

aauuagccua gagc 74

<210> 2177

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2177

gugauugccu cugaucaggc aaaauugcag acugucuucc caaauagccu gcaacuuugc 60

cugaucagag gcagucac 78

<210> 2178

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2178

ugcucccccag ccuuucuaug cuccuguucu gcuuuauuuc aucaaagcag aacaggagca 60

uagaaaggcu ggggagca 78

<210> 2179

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2179

ugcucccccag ccuuucuaug cuccuguucu gcuuugauga aauaaagcag aacaggagca 60

uagaaaggcu ggggagca 78

<210> 2180

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2180

uauauuguug ucugguaugu aguagguaau aacugacaaa cagacaauug ccuaacaugu 60

gccagaaaac aacaua 76

<210> 2181

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2181

auuaagcuuu uaauuuuuug uuucggucac ucuugauagc agacauugac ugaaacaaaa 60

aauuaaaagc uuuau 75

<210> 2182

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2182

cuauaugcag uggaccagga uggcaagggc ucuccugaaa ggacaguaga gcccuugcca 60

uccuggucca cugcauauag 80

<210> 2183

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2183

cuauaugcag uggaccagga uggcaagggc ucuacugucc uuucaggaga gcccuugcca 60

uccuggucca cugcauauag 80

<210> 2184

<211> 86

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2184

uagaauauuu cggcauucua gaugagagau auauauauac cucauaugua uaugguauac 60

cucaucuaga augcuguaau auucua 86

<210> 2185

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2185

ucacaugucc aauucuguaa aggaagaaga gguaagaaga agugaagccc ucuucuuccu 60

uugcagaguu gaauaugugg 80

<210> 2186

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2186

uaaaugucuu acugcuuuua cuguucccuc cuagagucca uucuuuacuc uaggagggaa 60

uaguaaaagc aguaagacau uua 83

<210> 2187

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2187

ggccagugcc agggggucag gcucaaggac cagcccaaag gccaggccug acccuugagc 60

cugaucccua gcacugaucc c 81

<210> 2188

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2188

aggugcacgc ucuagcgggg auuccaauau ugggccaauu cccccaaugu uggaauccuc 60

gcuagagcgu gcacuu 76

<210> 2189

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2189

auugcccagu ucuggauaug aagacaauca agaaaagauu ugguguucuu gauugucuuc 60

auaucuagaa cugggcagu 79

<210> 2190

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2190

gggaaagcgg agggcgcgcc cagcucccgg gcugauugcg cuaacagugg ccccgguguu 60

ggggcgcguc ugccgcugcc cc 82

<210> 2191

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2191

ugacugggcu gaggagaugc ugggacugag agugucaugg uggagccucc gucccugcuc 60

auccucuccg cauguug 77

<210> 2192

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2192

guaggugggg acgcggcggc gcugcuccuc cgcugccgcc gggagagucg gcgacgccgc 60

cagcuccgcg cgc 73

<210> 2193

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2193

gggcauggcc ugagaccagg acuggaugca ccacucuccc ugugaugagg ugaagccagc 60

ucuggucugg gccauuucac 80

<210> 2194

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2194

cgguccagac guggcggggg uggcggcggc aucccggacg gccugugagg gaugcgccgc 60

ccacugcccc gcgccgccug accg 84

<210> 2195

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2195

aaugaaggau uacggaccag cuaagggagg cauuaggauc cuuauucuug ccucccuuag 60

uugguccuua auccuucguu 80

<210> 2196

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2196

caugcuacgu auguauacac cugauaugug uauguguaaa uacauaucca cacacauagc 60

agguguauau auagguagcc ug 82

<210> 2197

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2197

caaugugaca ucgcuuuacc auucauguuc acugaaaggu agauuuuaaa aacaugaaug 60

guaaagcgau gucacauug 79

<210> 2198

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2198

uaagaacugg auaugaugac ugaaauaagc uccauaucaa ugagaauuuc aaugggauua 60

ugugcaguca auguccagua auua 84

<210> 2199

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2199

gcagcccggu gagcgcucgc uggccuggca gugcgucgga agaacagggc gggugggggcc 60

gcgcacaucu cugc 74

<210> 2200

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2200

uuucuccucg cugcccgcac auccugcucc acagggcaga gggaggccaa gaagaccucu 60

gcacugugag uuggcuggcu ggaggaa 87

<210> 2201

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2201

uuuuaacauc uggcuaucuc acgagacugu auguccuaac agugcuugua gucucaugag 60

auagccagau guuaaaa 77

<210> 2202

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2202

ugauauggaa gaaauccaga aguggcuaau aauauugaca cuauaacaau aaugucaaua 60

uuauuagcca cuucuggauu uaugaauca 89

<210> 2203

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2203

uaaauuugug ucuauacucu gucacuuuac uuuuggccuc aagucauugc aguaaagugg 60

cagaguauag acacaaauuu a 81

<210> 2204

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2204

gacucagaag acagagugcc acuuacugaa agguuuuuuc ucucaguaag uggcacucug 60

ucuucugagu u 71

<210> 2205

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2205

aaguacaacu ucgguauacu uugugaauug gcuuuuacaa aagaccaacu cacgaaguau 60

accgaaguca uacuu 75

<210> 2206

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2206

acugcuaaua ucuaaaugca gcaugccagu ccugagaugc agggacuggc augcugcauu 60

uauauauuag cagu 74

<210> 2207

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2207

ggagaaagga guggaccgag gaaggaagga aggcaaggcu gucuguccau ccguccgucu 60

guccaccuac cugucagucc 80

<210> 2208

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2208

uugaggcuug guuuucuuau guguaaaaug uaauaacauu ucuuauguuu aaaacacuuu 60

acacaagaaa accaaggcuc aa 82

<210> 2209

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2209

cugacuggcu uguauggagg uucuagacca uguuaguguu caagucuaca uggauggaaa 60

ccuucaagca ggccaagcag 80

<210> 2210

<211> 74

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2210

agugggauuu aacauaauag uguggauuga aucacacaca cauuucaacc cacacuauga 60

uguuaaaucc cauu 74

<210> 2211

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2211

ucaguguauu uggacgguaa gguuaagcaa ggugcgucgu aucuugcuua accuugcccu 60

cgaaauacac uga 73

<210> 2212

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2212

auagaaaaua aaacacauac ugcuguauug ucagguagug auaggauuua ucacuaccug 60

acaauacagu auguguuugu uuuauauauu u 91

<210> 2213

<211> 103

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2213

cugaagagua gagugugugg ucccaguuca gaaguguucc ugaguaacuu gugcuuauaa 60

cucaggacac uucugaacuu ggaccauaca ggucucccug cuu 103

<210> 2214

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2214

agcucagggc ggcugcgcag agggcuggac ucagcggcgg agcuggcugc uggccucagu 60

ucugccucug uccagguccu ugugacccgc ccgcucuccu 100

<210> 2215

<211> 97

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2215

ucuuccucuc uguccucugg aauuugguuu cugaggcacu uaguagguga uagcaugacu 60

gacugccuca cugaccacuu ccagaugagg guuacuc 97

<210> 2216

<211> 99

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2216

augaguuugc uuugugucau ccucacaaca accuugcagg guagagauga uuuuuccuac 60

uuuucuaggu uguugggggc uggggcaggg ggaacagag 99

<210> 2217

<211> 107

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2217

ggcacuugcu ugggggguuag ugaggacagg gcaaauucac gagauugggu ugugcagagg 60

cugacacuug gauuuuccug ggccucagga cuuccuuuca gacaugg 107

<210> 2218

<211> 110

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2218

aaccauuagg gggcuguggu uugccagggc aggaggugga agggagcccc auuuacagug 60

guaacuuccu uucccuuucc auccuggcag gcuucagaga acuuuaccag 110

<210> 2219

<211> 95

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2219

gguaaaccuu ggugacuaau uagagucugg cugauauggu uugacacaga gcuaaaucau 60

augaaccaaa cucuaauuag ucaauaauuu cuguu 95

<210> 2220

<211> 94

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2220

gggcugaccc cuagggucag gugaggcccu uggggcacag uggugccauc uccccugugc 60

ucccagggcc ucgccugucc cuugaggucg gccc 94

<210> 2221

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2221

gaccagaagu guuuuggauu uuggacuuuu ucagauuugg ggauauuugc auuauacuua 60

uccuaaaucu gaaaguccaa aaccugaaau gaccaauaag 100

<210> 2222

<211> 120

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2222

gauccaggga acccuagagc agggggaugg cagagcaaaa uucauggccu acagcugccu 60

cuugccaaac ugcacuggau uuugugucuc ccauucccca gagcugucug aggugcuuug 120

<210> 2223

<211> 103

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2223

agaugguauu gaguggaugc uguuauauau acagccaugc acucuguagu uuggguacac 60

agugcauggc uguauauaua acacuaucca uucaucuuuc agc 103

<210> 2224

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2224

gaagcgcuug ccuagacgag acacagugca uaaaaacaac uuuuggggga cagguauguu 60

uucuugcagc ugcgguugua aggucuuggc aagacaagca 100

<210> 2225

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2225

agcuuucuac ggguuuguag cuuugcuggc auguuaagug uuguccuaca gucgcaagca 60

uaagaaagag aaagua 76

<210> 2226

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2226

ucuccagggu ggccaggcgg ggccgggccu gagggaugga ggggagccca ucagggcuca 60

gggauuggau ggaggugaug gggg 84

<210> 2227

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2227

aaggacuuca gugggauuuc ugaguagcau ccuuggaauc ugcacucaag ggaugcuacu 60

cggaaauccc acugaagucc uuuu 84

<210> 2228

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2228

ucugagguac ccggggcaga uugguguagg gugcaaagcc ugcccgcccc cuaagccuuc 60

ugccccccaac uccagccugu cagga 85

<210> 2229

<211> 93

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2229

gacuguggcg acggagacga caagacugug cuggucgcgg guugugggggu uuaggucacc 60

ggcaggggguc uggagucccu ggagguuagg gcu 93

<210> 2230

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2230

aucccagauc agaugccaaa gccagugggg acuggacaac augaugagcc caaaccaauc 60

cacgcugagc uuggcaucug auuuggga 88

<210> 2231

<211> 100

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2231

cccgccaggu ccacaugcca gagugucaac gugacccagc cagccuccuu ccugagcuag 60

gaggauuagg aaaugaggcu ggcuaggagc acagccaggg 100

<210> 2232

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2232

aaaagaaaaa aaucagugaa ugccuugaac cuaacacacu gccuuuuaug ugguagguac 60

agugggcuca cugaaacauu caacu 85

<210> 2233

<211> 88

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2233

cugggauuac aggcgugaac caccgcgccc ggccuaacuu uuaagaaacg ucggcccggg 60

agcgguggcu cacgccugua aucccagc 88

<210> 2234

<211> 70

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2234

aguagaggug ggguuucacc auguugguca ggcuggucuc aaacuccuga ccucagguga 60

uccauccacc 70

<210> 2235

<211> 119

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2235

ccaugaggag cuggcagugg gauggccugg ggguaggagc guggcuucug gagcuagacc 60

acauggguuc agaucccagc ggugccucua acuggccaca ggaccuuggg cagucagcu 119

<210> 2236

<211> 120

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2236

ucagccagcu uaugacuuga cccucucacc ugauuucuac caaccuuucc ucagcugauu 60

ucuuucuggg gagagauugg uagaaaucag gugagagggu caugccauaa gcuggcuaac 120

<210> 2237

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2237

gacuaagggu gggaugaggg auugaagugg agcaggaaug cgcuuuucuc cacugaaucc 60

ucuuuuccuc aggugg 76

<210> 2238

<211> 113

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2238

gggaggcaug gaaauuucuc ugguuucaau ggguacgauu auuguaagca ggauccauuc 60

aauaaucgga cccauuuaaa ccggagauuu uaaaagacag gaauagaauc cca 113

<210> 2239

<211> 114

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2239

ggcccgccuu uuaggggccu cgcugucugg gcacaggcgg auggacaggc uggccucugg 60

augaccugcc aaccgucaga gcccagaccc acguggccuc aguuggggac cagg 114

<210> 2240

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2240

ggucauaccc uggcuccagc ccugucacau gguuaauguu ccacagccag ugacugagcu 60

ggagccaggg ccacugcccc 80

<210> 2241

<211> 120

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2241

aguuggccag gaccccaagc ccccagcacu ucauucuugc uguccucucc uggucuggga 60

ggauagaaga gaggauagga agaaugaagu gcugggcgcu uagggggauc cuggccaacu 120

<210> 2242

<211> 92

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2242

uuaguuccag ccuccuggcu caccuggaac cauuucuccu gggaagcaug guagccagga 60

gaguggauuc caggugguga gggcuuggua cu 92

<210> 2243

<211> 109

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2243

ccuaggaaag gcugcuggua acugggaugg ggguuggggg gagguaagaa gucucugacu 60

ccuccucuac cucaucccag uuccaucacc ugaaguggac cucuuggga 109

<210> 2244

<211> 120

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2244

auuucuuugg guuaacuuaa acucagcccu ucuaggccca uucuuuucac ucaggaauug 60

gauaagcuuu ucugaggggu uuggaauggg auggcaggga gagucaccag acaccaugaa 120

<210> 2245

<211> 115

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2245

gagcaaaaac cagagaacaa caugggagcg uuccuaaccc cuaaggcaac uggaugggag 60

accugaccca uccaguucuc ugagggggcu cuuguguguu cuacaagguu guuca 115

<210> 2246

<211> 115

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2246

ucugaggaga ccugggcugu cagaggccag ggaaggggac gaggguuggg gaacaggugg 60

uuagcacuuc auccucgucu cccucccagg uuagaagggc cccccucucu gaagg 115

<210> 2247

<211> 112

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2247

uaugggauuc cacagacaau gaguaucaau ggcacaaacu cauucuugaa uuuuugccag 60

uucaagaaga gacugaguca ucgaaugcuc uaaaugucac uucaccucau gu 112

<210> 2248

<211> 113

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2248

aucugacaca aaaugugaac caagcaauuc ucaaaggagc cucccaggaa auucacuuua 60

ggaaguccua ggaggcuccu cugagaguug cuaaaacaaa acauugagag ucc 113

<210> 2249

<211> 137

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2249

agccagacaa gagggucaug gggagucacu gucaacccag agcaggcacu gccccugcga 60

ccagccuggg gcaucgguug gggugcaggg gucugcuggu gaugcuuucc aucucuuugc 120

uuuguccuga uuguagc 137

<210> 2250

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2250

uaugguacuc cuuaagcuaa caggccccug ucaccauuag cuuaaggagu accagauc 58

<210> 2251

<211> 58

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2251

ugcuggcuca uuucauaugu gugcugagaa aauucacaca uaugaaguga gccagcac 58

<210> 2252

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2252

agccuuccag gagaaaugga gacccuauac auaccuguuu ccaugccucc uagaaguucc 60

<210> 2253

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2253

uaggcacacu uaaaguuaua gcuacaucag uuauaacuau aucaguuaaa acuuuaagug 60

ugccuagg 68

<210> 2254

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2254

aaacuaauau acccauauuc uggcuaggug aucaucagaa uauggguaua uuaguuugg 59

<210> 2255

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2255

aaacuaauau acccauauuc ugaugaucac cuagccagaa uauggguaua uuaguuugg 59

<210> 2256

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2256

cagggaaaug ggaagaacua gauuugaauc cagaccuuua guucuucccu uugcccaauu 60

<210> 2257

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2257

ugaaguacca gcuacucgag aggucagagg auugcuccug aauagcuggg acuacaggu 59

<210> 2258

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2258

uauccagcuu guuacuauau gcuuuuuaaa uggggcacag agugacaagc ugguuaaag 59

<210> 2259

<211> 53

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2259

auggucaccu ccgggacuca gcccugugcu gagccccggg cagugugauc auc 53

<210> 2260

<211> 63

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2260

acuggcauua gugggacuuu uuuuuuuuuu uuuuuuaaug uuaaaagucc cacuaaugcc 60

agc 63

<210> 2261

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2261

ggcugggugc ucuugugcag ugagcaaccu acacaacugc acauggcaac cuagcuccca 60

<210> 2262

<211> 54

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2262

uugccauaca uagacuuuau uguguugauc aacaauaaag uucauguaug gcaa 54

<210> 2263

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2263

ugggagcuaa gcuaugggua uacugagcuu auguaugcau cugcauaccc auagcuuagc 60

uccca 65

<210> 2264

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2264

gcauuggguu agcagguuag cccagcauuu cccuuccugg acacacagga ggagaaaugc 60

uggacuaauc ugcuaaucca augc 84

<210> 2265

<211> 75

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2265

aguuuuugaa gaguauugcc acccuuucua gucccuauua gacuagaaag gguggcaaua 60

ccucuuccaa aaacu 75

<210> 2266

<211> 60

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2266

gaagagguau ugccacccuu ucuagucuaa uagggacuag aaaggguggc aauacucuuc 60

<210> 2267

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2267

ggcccauggg ucuuauccug caaggugcug cagagacgag gccuguagca ccuugcagga 60

uaaggucuac ugggcc 76

<210> 2268

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2268

ggagcuuguu acagaugcag auucucugac uucuuacugc accagugaag ucaggaucug 60

cauuugaaua agaccc 76

<210> 2269

<211> 65

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2269

gcugaacucu agccugagca acagagugag augguuugu uuuguugccc aggcuggagu 60

ccagu 65

<210> 2270

<211> 79

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2270

cucuacauca cagcccagca guuaucacgg gccccucccc ucaaugggcc cgugauaacu 60

gcagggcugu gauguagag 79

<210> 2271

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2271

uaucguaucg uaucguaucg uauuguauug uacuguauug uauuguacug uauuguaucg 60

uaucguaucg uaucguaucg ua 82

<210> 2272

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2272

ccucacuuau cugacucuga aaucuucuaa augguaccca cuuuauuuag aacguuuuag 60

ggucaaauaa guacagg 77

<210> 2273

<211> 83

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2273

gaaacacuuu gccuuuuuac aggaguuuau uauguuuugg acauagaaac auaacaaaca 60

ccuguaaaac agcaaagugu uuc 83

<210> 2274

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2274

agcgugguag cauacaccug uaguccuaga uacucaggag ggugaguauc uaggacuaca 60

ggugugugcu accacgcu 78

<210> 2275

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2275

cuuuuaauuu cagcuacuac cucuauuagg auuugggagu uauacuaaua gagguaauag 60

uugaaauuaa gag 73

<210> 2276

<211> 68

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2276

ggacaagcuu gcucugagcu ccgagaaagc ugacagacag cugcuuggug uucagagcuu 60

gucugucc 68

<210> 2277

<211> 69

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2277

gacaguacaa auaauaccac agugggugua ccucaugugu guacacccug ugauauuauu 60

uguaauauc 69

<210> 2278

<211> 59

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2278

uacaaauaau accacagugg guguaccuca uguguguaca cccugugaua uuauuugua 59

<210> 2279

<211> 87

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2279

gauauuauga auaauaucac aguagguguu cacacauaau guguacacca uguguguaca 60

cccaugugau auuugaagua guauguc 87

<210> 2280

<211> 91

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2280

uauaacauug uauauaccca cugugauauu aagaguaaua gcucucuagg uuauuaugaa 60

uaauaucaca guagguguac acaauguugu a 91

<210> 2281

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2281

uguguacacc aacugugaua uuaggagucc uauuuauuuu uaggauauua ggaauaauau 60

cacaguaggu guacaca 77

<210> 2282

<211> 73

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2282

cugggaaguu aguucauuuc agucugugcu gugagcuagc cagcaguggc ucugaaauga 60

acucaaacuc uag 73

<210> 2283

<211> 76

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2283

gccaacugca gaucauggga cugucucagc cccauaugua ucugaaggcu gagaaguccc 60

augauccgca cuuggc 76

<210> 2284

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2284

caaggccuau cuaucuagau ucuucuuggc cucucugagc augcauuccu gagacuccaa 60

gaagaaucua gacagauagg ccuug 85

<210> 2285

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2285

gugcucauuu aaguagucug augccuacua cugaugacau acaauguaag ugcucauuua 60

ggcgucagac uaccuaaaug agcac 85

<210> 2286

<211> 78

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2286

agcauauucu caaguaguuu caugauaaag gguguaugag agaucaaccc uuuaucauga 60

aacgcuugag gauacgcu 78

<210> 2287

<211> 72

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2287

cugugcaccu gggggagugc agugauugug gaaugcaaag ucccacaauc acuguacucc 60

ccaggugcac ag 72

<210> 2288

<211> 90

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2288

cuguaccccu gccccaacaa ggaaggacaa gaggugugag ccacacacac gccuggccuc 60

cugucuuucc uuguuggagc agggauguag 90

<210> 2289

<211> 71

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2289

uuaauuaaug cauuaaauua uugaaggccc uugggcaccc caggccuuca auaauuuaau 60

gcauuuauug a 71

<210> 2290

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2290

gauuggacuu uauugucacg uucugauugg uuagccuaag acuuguucug auccaaucag 60

aacaugaaaa uaacguccaa uc 82

<210> 2291

<211> 82

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2291

gauuggacuu uauugucacg uucugauugg uuagccuaag acuuguucug auccaaucag 60

aacaugaaaa uaacguccaa uc 82

<210> 2292

<211> 84

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2292

gccucaacuc cugggauaug uugcugaucc aaccugaaau ccuucuguag guugagucag 60

caacauaucc caugacuuuu gggu 84

<210> 2293

<211> 56

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2293

uugccguccc cuuccucguc uuuuccccuc aggagaaguc gggaaggugg cggcgg 56

<210> 2294

<211> 77

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2294

ugaucuuguu uaggccauca ucccauuaug cuaaguccau gggcaaacau aacaggauga 60

uggccuaaac aagacca 77

<210> 2295

<211> 89

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2295

uccccauuua cacaggccau gagccccgaa acacccaucc caggauugcu gauggguguu 60

ucggggcuca uggccugugu aaaugggga 89

<210> 2296

<211> 80

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2296

agcuaggucu ucuggauaac augcugaagc uucuacguca uucagcacuu gcuucagcau 60

guuuuccaga ggaucuagcu 80

<210> 2297

<211> 81

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2297

uguaagaaca cguuugaaug cuguacaagg cacauaugug aacauuguac cacauguaca 60

gcuuucaaac augcucuuau a 81

<210> 2298

<211> 85

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2298

auuacagaca ugagcgacug ugccugacca aaagucaaca uuaaacaaca aaucuuggcc 60

aggcacagug gcucaugccu guaau 85

<210> 2299

<211> 13

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2299

gccagguaag uau 13

<210> 2300

<211> 12

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2300

ccagguaagu au 12

<210> 2301

<211> 11

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2301

cagguaagua u 11

<210> 2302

<211> 9

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2302

cagguaagu 9

<210> 2303

<211> 8

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2303

cagguaag 8

<210> 2304

<211> 7

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2304

cagguaa 7

<210> 2305

<211> 10

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2305

cagguaagua 10

<210> 2306

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2306

tcatcgat 8

<210> 2307

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2307

aacgttct 8

<210> 2308

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 2308

atcgactctc gagccttctc 20