(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0060443
(43) 공개일자 2020년05월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61K 47/69 (2017.01) *A61P 21/00* (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
(52) CPC특허분류
A61K 48/0025 (2013.01)
A61K 47/6807 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2020-7011734
(22) 출원일자(국제) 2018년09월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년04월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/052289
(87) 국제공개번호 WO 2019/060775
국제공개일자 2019년03월28일
(30) 우선권주장
62/561,939 2017년09월22일 미국(US)
62/696,766 2018년07월11일 미국(US)

(71) 출원인
어비디티 바이오사이언시스 인크.
미국, 캘리포니아 92037, 라 졸라, 노스 토리 파인스 로드 10975, 스위트 150
(72) 발명자
레빈 아서 에이
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150
길 앤드루 존
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

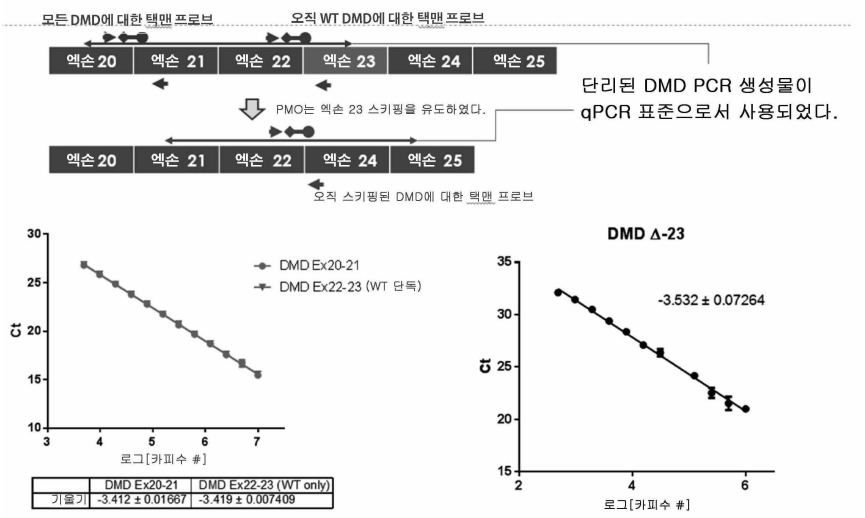
전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 **핵산-폴리펩티드 조성물 및 엑손 스키핑을 유도하는 방법**

(57) 요 약

본원에서는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스키핑 또는 엑손 인클루전을 유도하는 분자 및 약학적 조성물을 개시한다. 본원에 기술된, 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스키핑 또는 엑손 인클루전을 유도하는 분자 및 약학적 조성물을 포함하는, 질환 또는 장애를 치료하는 방법 또한 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/6811 (2017.08)
A61K 47/6949 (2017.08)
A61K 48/005 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
C12N 15/113 (2013.01)
C12N 2310/11 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/3233 (2013.01)
C12N 2310/346 (2013.01)

(72) 발명자
코크런 마이클 캐러미언
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150
후앙 한후아
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150
도팔라푸디 벤카타 라마나
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150
버크 롭
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150
다리몬트 비어트리스 다이애나
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150
시 윤유
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150
존스 레이첼
미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150

명 세 서

청구범위

청구항 1

DMD 유전자의 프리 mRNA 전사체의 표적 영역에 하이브리드화하는 적어도 하나의 폴리핵산 분자에 결합하는 표적 세포 결합 모이어티를 포함하는 폴리핵산 접합체로서, 적어도 하나의 폴리핵산 분자는 프리 mRNA 전사체로부터의 엑손의 스플라이싱 아웃을 유도하여 기능성 디스트로핀 단백질을 코딩하는 mRNA 전사체를 생성하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 2

제1항에 있어서, 기능성 디스트로핀 단백질은 말단절단된 형태의 디스트로핀 단백질인 폴리핵산 접합체.

청구항 3

제1항에 있어서, 표적 영역은 엑손-인트론 연접부에 있고, 엑손은 스플라이싱 아웃되는 엑손인 폴리핵산 접합체.

청구항 4

제3항에 있어서, 엑손은 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55인 폴리핵산 접합체.

청구항 5

제3항에 있어서, 엑손-인트론 연접부는 스플라이싱 아웃되는 엑손의 5'에 위치하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 6

제5항에 있어서, 표적 영역은 엑손-인트론 연접부 상류의 인트론 영역인 폴리핵산 접합체.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 표적 영역은 엑손-인트론 연접부 상류의 약 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 또는 10개의 뉴클레오티드인 폴리핵산 접합체.

청구항 8

제3항에 있어서, 엑손-인트론 연접부는 스플라이싱 아웃되는 엑손의 3'에 위치하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 9

제8항에 있어서, 표적 영역은 엑손-인트론 연접부 하류의 인트론 영역인 폴리핵산 접합체.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 표적 영역은 엑손-인트론 연접부 하류의 약 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 또는 10개의 뉴클레오티드인 폴리핵산 접합체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 표적 세포 결합 모이어티는 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 8개 이상의 폴리핵산 분자에 결합하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 분자는 길이가 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드인 폴리핵산 접합체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285로부터 선택되는 서열과 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 또는 4개의 미스매치를 추가로 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094, 1147-1162, 또는 1173-1211로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 17

제16항에 있어서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076으로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 18

제16항에 있어서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 19

제16항에 있어서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 20

제16항에 있어서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 결합 모이어티는 항체를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 22

제21항에 있어서, 항체는 항-트랜스페린 항체를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 결합 모이어티는 혈장 단백질을 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 접합체는 하기 화학식 (V)를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체:

$A-(X^{1}-B)_{n}$

화학식 (V)

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고;

B는 폴리핵산 분자로 구성되며;

X^1은 결합 또는 제1 비중합체 링커로 구성되고;

n은 1-12로부터 선택되는 평균 값이다.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 분자는 패신저 가닥 및 가이드 가닥을 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 26

제25항에 있어서, 가이드 가닥은 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티, 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 27

제25항에 있어서, 가이드 가닥은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 포스포로티오에이트 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 28

제25항에 있어서, 가이드 가닥은 1개의 포스포로티오에이트 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 포스포로티오에이트 변형된 비천연 뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드간 연결에 위치하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 30

제26항에 있어서, 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드는 가이드 가닥의 5' 말단으로부터 약 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 염기만큼 떨어져 위치하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 31

제26항 또는 제30항에 있어서, 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드는 2'번 위치에서 추가로 변형되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 32

제31항에 있어서, 2' 변형은 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드로부터 선택되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 33

제25항에 있어서, 패신저 가닥은 적어도 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그보다 많은 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 34

제25항에 있어서, 패신저 가닥은 100% 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 35

제25항에 있어서, 패신저 가닥은 길이가 가이드 가닥보다 짧고, 이로써 5' 오버행, 3' 오버행, 또는 이들의 조합이 생성되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 36

제25항에 있어서, 패신저 가닥은 길이가 가이드 가닥과 같고, 이로써 폴리핵산 분자의 각 말단에서 평활 말단이 생성되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 폴리핵산 분자는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머/RNA 헤테로 이중쇄인 폴리핵산 접합체.

청구항 38

제25항에 있어서, 패신저 가닥은 적어도 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그보다 많은 펩티드 핵산-변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 39

제25항에 있어서, 패신저 가닥은 100% 펩티드 핵산-변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함하는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 40

제25항에 있어서, 패신저 가닥은 길이가 가이드 가닥보다 짧고, 이로써 5' 오버행, 3' 오버행, 또는 이들의 조합이 생성되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 41

제25항에 있어서, 패신저 가닥은 길이가 가이드 가닥과 같고, 이로써 폴리핵산 분자의 각 말단에서 평활 말단이 생성되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 폴리핵산 분자는 펩티드 핵산/RNA 헤테로 이중쇄인 폴리핵산 접합체.

청구항 43

제25항에 있어서, 패신저 가닥은 A-X^1에 접합되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 44

제43항에 있어서, A-X^1은 패신저 가닥의 5' 말단에 접합되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 45

제43항에 있어서, A-X^1은 패신저 가닥의 3' 말단에 접합되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 46

제24항 및 제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X^1은 결합인 폴리핵산 접합체.

청구항 47

제24항 및 제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X^1은 C_1-C_6 알킬 기인 폴리핵산 접합체.

청구항 48

제24항 및 제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, X^1은 임의로 C_1-C_6 알킬 기에 접합된, 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커인 폴리핵산 접합체.

청구항 49

제1항에 있어서, C를 추가로 포함하는 폴리핵산 접합체.

청구항 50

제49항에 있어서, C는 폴리에틸렌 글리콜인 폴리핵산 접합체.

청구항 51

제24항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, C는 X^2를 통해 B에 직접 접합되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 52

제51항에 있어서, X^2는 결합 또는 제2 비중합체 링커로 구성된 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 53

제52항에 있어서, X^2는 결합인 폴리핵산 접합체.

청구항 54

제52항에 있어서, X^2는 C_1-C_6 알킬 기인 폴리핵산 접합체.

청구항 55

제52항에 있어서, X^2는 임의로 C_1-C_6 알킬 기에 접합된, 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커인 폴리핵산 접합체.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 패신저 가닥은 A-X^1 및 X^2-C에 접합되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, A-X^1은 패신저 가닥의 5' 말단에 접합되고, X^2-C는 패신저 가닥의 3' 말단에 접합되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 58

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, X^2-C는 패신저 가닥의 5' 말단에 접합되고, A-X^1은 패신저 가닥의 3' 말단에 접합되는 것인 폴리핵산 접합체.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 접합체는 하기 화학식 (VI)을 포함하는 것인 폴리핵산 접합체:

$A-X^1-(B-X^2-C)_n$

화학식 (VI)

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고;

B는 폴리핵산 분자로 구성되며;

C는 중합체로 구성되고;

X^1은 결합 또는 제1 비중합체 링커로 구성되며;

X^2는 결합 또는 제2 비중합체 링커로 구성되고;

n은 1-12로부터 선택되는 평균 값이다.

청구항 60

제1항에 있어서, D를 추가로 포함하는 폴리핵산 접합체.

청구항 61

제60항에 있어서, D는 엔도솜 분해성 모이어티인 폴리핵산 접합체.

청구항 62

서열 번호 1056-1058 또는 1087-1089로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 23개의 인접한 염기를 포함하는 폴리핵산 분자로서, 길이가 50개 이하의 뉴클레오티드를 포함하는 폴리핵산 분자.

청구항 63

서열 번호 1056-1058을 포함하는 폴리핵산 분자로서, 길이가 50개 이하의 뉴클레오티드를 포함하는 폴리핵산 분자.

청구항 64

서열 번호 1087-1089를 포함하는 폴리핵산 분자로서, 길이가 50개 이하의 뉴클레오티드를 포함하는 폴리핵산 분자.

청구항 65

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항의 폴리핵산 접합체, 또는 제62항 내지 제64항 중 어느 한 항의 폴리핵산 분자; 및

약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 전신 전달용으로 제제화되는 약학적 조성물.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 비경구 투여용으로 제제화되는 약학적 조성물.

청구항 68

결함이 있는 mRNA를 특징으로 하는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 상기 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서,

상기 피험체에게 제1항 내지 제61항 중 어느 한 항의 폴리핵산 접합체, 또는 제62항 내지 제64항 중 어느 한 항의 폴리핵산 분자를 투여하여, 결함이 있는 mRNA를 일으키는 엑손의 스키핑을 유도하여 기능성 단백질을 코딩하

는 프로세싱된 mRNA를 생성함으로써, 피험체에서 질환 또는 병태를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 질환 또는 병태는 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환인 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 신경근 질환은 근이영양증인 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 근이영양증은 뒤시엔느 근이영양증, 베커 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 선천성 근이영양증, 또는 근긴장성 이영양증인 방법.

청구항 72

근이영양증의 치료를 필요로 하는 피험체에서 근이영양증을 치료하는 방법으로서,

상기 피험체에게 제1항 내지 제61항 중 어느 한 항의 폴리핵산 접합체, 또는 제62항 내지 제64항 중 어느 한 항의 폴리핵산 분자를 투여하여, 피험체에서 근이영양증을 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 근이영양증은 뒤시엔느 근이영양증인 방법.

청구항 74

제68항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 피험체는 인간인 방법.

청구항 75

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항의 폴리핵산 접합체, 또는 제62항 내지 제64항 중 어느 한 항의 폴리핵산 분자를 포함하는 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 9월 22일 출원된 미국 가출원 제62/561,939호 및 2018년 7월 11일 출원된 미국 가출원 제62/696,766호를 우선권으로 주장하며, 상기 가출원은 각각 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] RNA 기능 조정은 발전하고 있는 치료적 관심 분야이다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 짧은 간섭 RNA와 같이 mRNA 안정성에 영향을 미치는 약물이 RNA 기능을 조정하는 한 방법이다. 또 다른 올리고뉴클레오티드 군은 프리 mRNA(pre-mRNA)의 특이적 영역을 최종 유전자 생성물: 코딩된 단백질에 포함하도록 또는 그로부터 배제시키도록 프리 mRNA의 프로세싱을 변경시킴으로써 RNA 기능을 조정할 수 있다. 따라서, 올리고뉴클레오티드 치료제는 질환 상태에서 단백질 발현을 조정하는 수단을 나타내며, 따라서, 치료제로서 유용성을 가진다.

발명의 내용

[0004] 특정 실시양태에서, 본원에서는 RNA 프로세싱을 조정하기 위한 분자 및 약학적 조성물을 개시한다. 일부 실시양태에서, 본원에서는 또한 근이영양증 치료용 분자 및 약학적 조성물도 개시한다.

[0005] 특정 실시양태에서, 본원에서는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에 의해 유발된 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에게 폴리핵산(polynucleic acid) 분자 접합체를 투여함으로써 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하는 단계를 포함하고; 여기서, 폴리핵산 분자 접합체는 세포 표적화 결합 모이어티에 접합되어 있고; 여기서, 폴리뉴클레오티드는 임의로 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간

연결, 또는 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티를 포함하고; 여기서, 폴리핵산 분자 접합체는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 엑손 스키핑 또는 엑손 인클루전을 유도함으로써 완전히 프로세싱된 mRNA 전사체를 생성하고; 여기서, 완전히 프로세싱된 mRNA 전사체는 기능성 단백질을 코딩하는 것인, 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에 의해 유발된 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에서 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에 의해 유발된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 개시한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 mRNA 중 하나 이상의 돌연변이를 추가로 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 근이영양증이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 뒤시엔느(Duchenne) 근이영양증이다. 일부 실시양태에서, 엑손 스키핑은 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 것이다. 일부 실시양태에서, 엑손 스키핑은 *DMD* 유전자의 엑손 23의 것이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (I)의 것이다:

[0006] A-X-B

[0007] 화학식 (I)

[0008] 상기 식에서,

[0009] A는 결합 모이어티이고;

[0010] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0011] X는 결합 또는 제1 링커이다.

[0012] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (II)의 것이다:

[0013] A-X-B-Y-C

[0014] 화학식 (II)

[0015] 상기 식에서,

[0016] A는 결합 모이어티이고;

[0017] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0018] C는 중합체이고;

[0019] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0020] Y는 결합 또는 제2 링커이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (III)의 것이다:

[0022] A-X-C-Y-B

[0023] 화학식 (III)

[0024] 상기 식에서,

[0025] A는 결합 모이어티이고;

[0026] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0027] C는 중합체이고;

[0028] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0029] Y는 결합 또는 제2 링커이다.

[0030] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA: locked nucleic acid), 에틸렌 핵산(ENA: ethylene nucleic acid), 또는

펩티드 핵산(PNA: peptide nucleic acid)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 역위된 염기 모이어티는 적어도 하나의 말단이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15 내지 약 30개, 약 18 내지 약 25개, 약 18 내지 약 24개, 약 19 내지 약 23개, 또는 약 20 내지 약 22개의 뉴클레오티드 길이 중 적어도 하나이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 약 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 5% 내지 약 100%의 변형, 약 10% 내지 약 100%의 변형, 약 20% 내지 약 100%의 변형, 약 30% 내지 약 100%의 변형, 약 40% 내지 약 100%의 변형, 약 50% 내지 약 100%의 변형, 약 60% 내지 약 100%의 변형, 약 70% 내지 약 100%의 변형, 약 80% 내지 약 100%의 변형, 및 약 90% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 90%의 변형, 약 20% 내지 약 90%의 변형, 약 30% 내지 약 90%의 변형, 약 40% 내지 약 90%의 변형, 약 50% 내지 약 90%의 변형, 약 60% 내지 약 90%의 변형, 약 70% 내지 약 90%의 변형, 및 약 80% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 80%의 변형, 약 20% 내지 약 80%의 변형, 약 30% 내지 약 80%의 변형, 약 40% 내지 약 80%의 변형, 약 50% 내지 약 80%의 변형, 약 60% 내지 약 80%의 변형, 및 약 70% 내지 약 80%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 70%의 변형, 약 20% 내지 약 70%의 변형, 약 30% 내지 약 70%의 변형, 약 40% 내지 약 70%의 변형, 약 50% 내지 약 70%의 변형, 및 약 60% 내지 약 70%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 60%의 변형, 약 20% 내지 약 60%의 변형, 약 30% 내지 약 60%의 변형, 약 40% 내지 약 60%의 변형, 및 약 50% 내지 약 60%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 50%의 변형, 약 20% 내지 약 50%의 변형, 약 30% 내지 약 50%의 변형, 및 약 40% 내지 약 50%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 40%의 변형, 약 20% 내지 약 40%의 변형, 및 약 30% 내지 약 40%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 30%의 변형, 및 약 20% 내지 약 30%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 20%의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 15% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 또는 약 40% 내지 약 60%의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 단일 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 2개 이상의 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 하이브리드화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자이다. 일부 실시양태에서, X 및 Y는 독립적으로 결합, 분해성 링커, 비분해성 링커, 절단가능한 링커, 또는 비중합체 링커 기이다. 일부 실시양태에서, X는 결합이다. 일부 실시양태에서, X는 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, Y는 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, X는 임의로 C_1-C_6 알킬 기에 접합된, 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, Y는 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일 쇄 가변 단편(scFv: single-chain variable fragment), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일 도메인 항체(sdAb: single-domain antibody), 또는 카멜리드 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, C는 폴리에틸렌글리콜이다. 일부 실시양태에서, C의 분자량은 약 5,000 Da이다. 일부 실시양태에서, A-X는 B의 5' 말단에 접합되고, Y-C는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, Y-C는 B의 5' 말단에 접합되고, A-X는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, A-X, Y-C 또는 이들의 조합은 뉴클레오티드간 연결기에 접합된다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 D를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, D는 C에, 또는 A에 접합된다. 일부 실시양태에서, D는 하기 화학식 (IV)에 따른 화학식 (II)의 분자 접합체에 접합된다:

[0031] $(A-X-B-Y-C_c)-L-D$

[0032] 화학식 (IV)

[0033] 상기 식에서,

[0034] A는 결합 모이어티이고;

[0035] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0036] C는 중합체이고;

[0037] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0038] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0039] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0040] D는 엔도솜 분해성 모이어티이고;

[0041] c는 정수 0 내지 1이고;

[0042] 여기서, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 역위된 무염기 모이어티를 포함하고; D는 A, B, 또는 C 상의 임의의 위치에 접합된다.

[0043] 일부 실시양태에서, D는 INF7 또는 멜리틴이다. 일부 실시양태에서, L은 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, L은 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 적어도 제2 결합 모이어티 A를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 제2 결합 모이어티 A는 A에, B에, 또는 C에 접합된다.

[0044] 일부 실시양태에서, 본원에서는 표적 세포를 폴리핵산 분자 접합체와 접촉시키는 단계로서, 여기서, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티를 포함하는 것인 단계; 폴리핵산 분자 접합체를 표적 세포 내의 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에 하이브리드화시켜 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 엑손 스키핑 또는 엑손 인클루전을 유도하는 단계로서, 여기서, 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체는 기능성 형태의 단백질을 코딩할 수 있는 것인 단계; 및 이전 단계의 완전히 프로세싱된 mRNA 전사체로부터 기능성 형태의 단백질을 번역시키는 단계를 포함하는, 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 엑손 스키핑 또는 엑손 인클루전을 유도하는 방법을 개시한다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 피험체의 표적 세포이다. 일부 실시양태에서, 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체는 질환 또는 장애를 추가로 유도한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 mRNA 중 하나 이상의 돌연변이를 추가로 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 근이영양증이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 뒤시엔느 근이영양증이다. 일부 실시양태에서, 엑손 스키핑은 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 것이다. 일부 실시양태에서, 엑손 스키핑은 *DMD* 유전자의 엑손 23의 것이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (I)의 것이다:

[0045] A-X-B

[0046] 화학식 (I)

[0047] 상기 식에서,

[0048] A는 결합 모이어티이고;

[0049] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0050] X는 결합 또는 제1 링커이다.

[0051] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (II)의 것이다:

[0052] A-X-B-Y-C

[0053] 화학식 (II)

[0054] 상기 식에서,

[0055] A는 결합 모이어티이고;

[0056] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0057] C는 중합체이고;

[0058] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0059] Y는 결합 또는 제2 링커이다.

[0060] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 화학식 (III)의 것이다:

[0061] A-X-C-Y-B

[0062] 화학식 (III)

[0063] 상기 식에서,

[0064] A는 결합 모이어티이고;

[0065] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0066] C는 중합체이고;

[0067] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0068] Y는 결합 또는 제2 링커이다.

[0069] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA), 에틸렌 핵산(ENA), 펩티드 핵산(PNA)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 역위된 염기 모이어티는 적어도 하나의 말단이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15 내지 약 30개, 약 18 내지 약 25개, 약 18 내지 약 24개, 약 19 내지 약 23개, 또는 약 20 내지 약 22 뉴클레오티드 개의 뉴클레오티드 길이 중 적어도 하나이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 약 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 5% 내지 약 100%의 변형, 약 10% 내지 약 100%의 변형, 약 20% 내지 약 100%의 변형, 약 30% 내지 약 100%의 변형, 약 40% 내지 약 100%의 변형, 약 50% 내지 약 100%의 변형, 약 60% 내지 약 100%의 변형, 약 70% 내지 약 100%의 변형, 약 80% 내지 약 100%의 변형, 및 약 90% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 90%의 변형, 약 20% 내지 약 90%의 변형, 약 30% 내지 약 90%의 변형, 약 40% 내지 약 90%의 변형, 약 50% 내지 약 90%의 변형, 약 60% 내지 약 90%의 변형, 약 70% 내지 약 90%의 변형, 및 약 80% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 80%의 변형, 약 20% 내지 약 80%의 변형, 약 30% 내지 약 80%의 변형, 약 40% 내지 약 80%의 변형, 약 50% 내지 약 80%의 변형, 약 60% 내지 약 80%의 변형, 및 약 70% 내지 약 80%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 70%의 변형, 약 20% 내지 약 70%의 변형, 약 30% 내지 약 70%의 변형, 약 40% 내지 약 70%의 변형, 약 50% 내지 약 70%의 변형, 및 약 60% 내지 약 70%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 60%의 변형, 약 20% 내지 약 60%의 변형, 약 30% 내지 약 60%의 변형, 약 40% 내지 약 60%의 변형, 및 약 50% 내지 약 60%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 50%의 변형, 약 20% 내지 약 50%의 변형, 약 30% 내지 약 50%의 변형, 및 약 40% 내지 약 50%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 40%의 변형, 약 20% 내지 약 40%의 변형, 및 약 30% 내지 약 40%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 30%의 변형, 및 약 20% 내지 약 30%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지

약 20%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 15% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 또는 약 40% 내지 약 60%의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 단일 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 2개 이상의 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 하이브리드화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자이다. 일부 실시양태에서, X 및 Y는 독립적으로 결합, 분해성 링커, 비분해성 링커, 절단가능한 링커, 또는 비중합체 링커 기이다. 일부 실시양태에서, X는 결합이다. 일부 실시양태에서, X는 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, Y는 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, X는 임의로 C_1-C_6 알킬 기에 접합된, 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, Y는 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일 도메인 항체(sdAb), 또는 카멜리드 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, C는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 실시양태에서, C의 분자량은 약 5,000 Da이다. 일부 실시양태에서, A-X는 B의 5' 말단에 접합되고, Y-C는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, Y-C는 B의 5' 말단에 접합되고, A-X는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, A-X, Y-C 또는 이들의 조합은 뉴클레오티드간 연결기에 접합된다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 D를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, D는 C에, 또는 A에 접합된다. 일부 실시양태에서, D는 하기 화학식 (IV)에 따른 화학식 (II)의 분자 접합체에 접합된다:

[0070] $(A\text{-}X\text{-}B\text{-}Y\text{-}C_c)\text{-}L\text{-}D$

[0071] 화학식 IV

[0072] 상기 식에서,

[0073] A는 결합 모이어티이고;

[0074] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0075] C는 중합체이고;

[0076] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0077] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0078] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0079] D는 엔도솜 분해성 모이어티이고;

[0080] c는 정수 0 내지 1이고;

[0081] 여기서, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 역위된 무염기 모이어티를 포함하고; D는 A, B, 또는 C 상의 임의의 위치에 접합된다.

[0082] 일부 실시양태에서, D는 INF7 또는 멜리틴이다. 일부 실시양태에서, L은 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, L은 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 적어도 제2 결합 모이어티 A를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 제2 결합 모이어티 A는 A에, B에, 또는 C에 접합된다. 일부 실시양태에서, 방법은 생체내 방법이다. 일부 실시양태에서, 방법은 시험관내 방법이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0083] 특정 실시양태에서, 본원에서는 본원에 개시된 방법들 중 어느 한 방법에 의해 수득된 분자, 및 약학적으로 허

용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 개시한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 나노입자 제제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 비경구, 경구, 비내, 협측, 직장 또는 경피 투여용으로 제제화된다.

[0084] 특정 실시양태에서, 본원에서는 폴리핵산 분자 접합체를 포함하는 조성물로서, 폴리핵산 분자 접합체는 서열 번호 45-963과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물을 개시한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 폴리핵산 분자 접합체를 포함하는 조성물로서, 여기서, 폴리핵산 분자 접합체는 서열 번호 45-963과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물을 개시한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (I)의 것이다:

[0085] A-X-B

[0086] 화학식 (I)

[0087] 상기 식에서,

[0088] A는 결합 모이어티이고;

[0089] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0090] X는 결합 또는 제1 링커이다.

[0091] 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (II)의 것이다:

[0092] A-X-B-Y-C

[0093] 화학식 (II)

[0094] 상기 식에서,

[0095] A는 결합 모이어티이고;

[0096] B는 폴리뉴클레오티드;

[0097] C는 중합체이고;

[0098] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0099] Y는 결합 또는 제2 링커이다.

[0100] 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (III)의 것이다:

[0101] A-X-C-Y-B

[0102] 화학식 (III)

[0103] 상기 식에서,

[0104] A는 결합 모이어티이고;

[0105] B는 폴리뉴클레오티드;

[0106] C는 중합체이고;

[0107] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0108] Y는 결합 또는 제2 링커이다.

[0109] 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노를 포함한다.

[0110] 특정 실시양태에서, 본원에서는 *DMD* 유전자의 프리 mRNA 전사체의 표적 영역에 하이브리드화하는 적어도 하나의

폴리핵산 분자에 결합하는 표적 세포 결합 모이어티를 포함하는 폴리핵산 접합체로서, 여기서, 적어도 하나의 폴리핵산 분자는 프리 mRNA 전사체로부터의 엑손의 스플라이싱 아웃(splicing out)을 유도하여 기능성 디스트로핀 단백질을 코딩하는 mRNA 전사체를 생성하는 것인, 폴리핵산 접합체를 개시한다. 일부 실시양태에서, 기능성 디스트로핀 단백질은 말단절단된(truncated) 형태의 디스트로핀 단백질이다. 일부 실시양태에서, 표적 영역은 엑손-인트론 연접부에 있고, 여기서, 엑손은 스플라이싱 아웃되는 엑손이다. 일부 실시양태에서, 엑손은 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55이다. 일부 실시양태에서, 엑손-인트론 연접부는 스플라이싱 아웃되는 엑손의 5'에 위치한다. 일부 실시양태에서, 표적 영역은 엑손-인트론 연접부 상류의 인트론 영역이다. 일부 실시양태에서, 표적 영역은 엑손-인트론 연접부 상류의 약 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 또는 10개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 엑손-인트론 연접부는 스플라이싱 아웃되는 엑손의 3'에 위치한다. 일부 실시양태에서, 표적 영역은 엑손-인트론 연접부 하류의 인트론 영역이다. 일부 실시양태에서, 표적 영역은 엑손-인트론 연접부 하류의 약 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 또는 10개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 표적 세포 결합 모이어티는 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 8개 이상의 폴리핵산 분자에 결합한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285로부터 선택되는 서열과 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 또는 4개의 미스매치를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094, 1147-1162, 또는 1173-1211로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076으로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 항-트랜스페린 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 혈장 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 접합체는 $A-(X^1-B)_n$; 화학식 (V)를 포함하고, 상기 식에서, A는 결합 모이어티를 포함하고; B는 폴리핵산 분자로 구성되고; X^1은 결합 또는 제1 비중합체 링커로 구성되고; n은 1-12로부터 선택되는 평균 값이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 패신저 가닥 및 가이드 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 가이드 가닥은 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티, 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 가이드 가닥은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 포스포로티오에이트 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 가이드 가닥은 1개의 포스포로티오에이트 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스포로티오에이트 변형된 비천연 뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드간 연결에 위치한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드는 가이드 가닥의 5' 말단으로부터 약 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 염기만큼 떨어져 위치한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드는 2'번 위치에서 추가로 변형된다. 일부 실시양태에서, 2' 변형은 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 패신저 가닥은 적어도 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그보다 많은 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 패신저 가닥은 100% 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 패신저 가닥의 길이는 가이드 가닥보다 짧고, 이로써, 5' 오버행(overhang), 3' 오버행, 또는 이들의 조합이 생성된다. 일부 실시양태에서, 패신저 가닥의 길이는 가이드 가닥과 같고, 이로써, 폴리핵산 분자의 각 말단에서는 평활 말단(blunt end)이 생성된다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머/RNA 헤테로 이중쇄(hetero-duplex)이다. 일부 실시양태에서, 패신저 가닥은 적어도 6, 7, 8, 9,

10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그보다 많은 펩티드 핵산-변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 패신저 가닥은 100% 펩티드 핵산-변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 패신저 가닥의 길이는 가이드 가닥보다 짧고, 이로써, 5' 오버행, 3' 오버행, 또는 이들의 조합이 생성된다. 일부 실시양태에서, 패신저 가닥의 길이는 가이드 가닥과 같고, 이로써, 폴리핵산 분자의 각 말단에서는 평활 말단이 생성된다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 펩티드 핵산/RNA 헤테로 이중쇄이다. 일부 실시양태에서, 패신저 가닥은 A-X^1에 접합된다. 일부 실시양태에서, A-X^1은 패신저 가닥의 5' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, A-X^1은 패신저 가닥의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, X^1은 결합이다. 일부 실시양태에서, X^1은 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, X^1은 임의로 C_1-C_6 알킬 기에 접합된, 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 접합체는 C를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, C는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 실시양태에서, C는 X^2를 통해 B에 직접 접합된다. 일부 실시양태에서, X^2는 결합 또는 제2 비중합체 링커로 구성된다. 일부 실시양태에서, X^2는 결합이다. 일부 실시양태에서, X^2는 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, X^2는 임의로 C_1-C_6 알킬 기에 접합된, 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 패신저 가닥은 A-X^1 및 X^2-C에 접합된다. 일부 실시양태에서, A-X^1은 패신저 가닥의 5' 말단에 접합되고, X^2-C는 패신저 가닥의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, X^2-C는 패신저 가닥의 5' 말단에 접합되고, A-X^1은 패신저 가닥의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 접합체는 A-X^1-(B-X^2-C)$_n$; 화학식 (VI)을 포함하고, 상기 식에서, A는 결합 모이어티를 포함하고; B는 폴리핵산 분자로 구성되고; C는 중합체로 구성되고; X^1은 결합 또는 제1 비중합체 링커로 구성되고; X^2는 결합 또는 제2 비중합체 링커로 구성되고; n은 1-12로부터 선택되는 평균 값이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 접합체는 D를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, D는 엔도솜 분해성 모이어티이다.

[0111] 특정 실시양태에서, 본원에서는 서열 번호 1056-1058 또는 1087-1089로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 23개의 인접한 염기를 포함하는 폴리핵산 분자로서, 여기서, 폴리핵산 분자는 길이가 50개 이하의 뉴클레오티드 길이를 포함하는 것인, 폴리핵산 분자를 개시한다.

[0112] 특정 실시양태에서, 본원에서는 서열 번호 1056-1058을 포함하는 폴리핵산 분자로서, 여기서, 폴리핵산 분자는 길이가 50개 이하의 뉴클레오티드 길이를 포함하는 것인, 폴리핵산 분자를 개시한다.

[0113] 특정 실시양태에서, 본원에서는 서열 번호 1087-1089를 포함하는 폴리핵산 분자로서, 여기서, 폴리핵산 분자는 길이가 50개 이하의 뉴클레오티드 길이를 포함하는 것인, 폴리핵산 분자를 개시한다.

[0114] 특정 실시양태에서, 본원에서는 본원에 기술된 폴리핵산 접합체 또는 본원에 기술된 폴리핵산 분자; 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 개시한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 전신 전달용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 비경구 투여용으로 제제화된다.

[0115] 특정 실시양태에서, 본원에서는 결함이 있는 mRNA를 특징으로 하는 질환 또는 병태 치료를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기술된 폴리핵산 접합체 또는 본원에 기술된 폴리핵산 분자를 투여하여 결함이 있는 mRNA를 일으키는 엑손의 스키핑을 유도하여 기능성 단백질을 코딩하는 프로세싱된 mRNA를 생성함으로써 피험체에서 질환 또는 병태를 치료하는 단계를 포함하는, 결함이 있는 mRNA를 특징으로 하는 질환 또는 병태 치료를 필요로 하는 피험체에서 상기 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 개시한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환이다. 일부 실시양태에서, 신경근 질환은 근이영양증이다. 일부 실시양태에서, 근이영양증은 뒤시엔느 근이영양증, 베커 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 선천성 근이영양증, 또는 근긴장성 이영양증이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 인간이다.

[0116] 특정 실시양태에서, 본원에서는 근이영양증 치료를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기술된 폴리핵산 접합체 또는 본원에 기술된 폴리핵산 분자를 투여하여 피험체에서 근이영양증을 치료하는 단계를 포함하는, 근이영양증 치료를 필요로 하는 피험체에서 근이영양증을 치료하는 방법을 개시한다. 일부 실시양태에서, 근이영양증은 뒤시엔느 근이영양증이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 인간이다.

[0117] 특정 실시양태에서, 본원에서는 본원에 기술된 폴리핵산 접합체 또는 본원에 기술된 폴리핵산 분자를 포함하는

키트를 개시한다.

[0118] 특정 실시양태에서, 본원에서는 본원에 개시된 방법들 중 어느 한 방법에 의해 수득된 분자를 포함하는 키트를 개시한다.

도면의 간단한 설명

[0119] **도 1**은 말단 뉴클레오티드가 확장된 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머(PMO: phosphorodiamidate morpholino oligomer) 서열을 도시한 것이다.

도 2a는 말단 뉴클레오티드가 확장된 포스포로티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드(PS ASO: phosphorothioate antisense oligonucleotide) 서열을 도시한 것이다.

도 2b는 완전히 확장된 포스포로티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드(PS ASO) 서열을 도시한 것이다.

도 3은 택맨(Taqman) qPCR을 사용하여 전체 RNA 중의 스키핑된 DMD mRNA를 정량화하는 데 사용된 방법을 도시한 것이다.

도 4는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC: hydrophobic interaction chromatography) 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PMO 반응 혼합물의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 5a는 크기 배제 크로마토그래피(SEC: size exclusion chromatography) 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 5b는 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 5c는 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PMO DAR >2의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 6a는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 6b는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 2를 사용하여 생성된 정제된 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 6c는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 2를 사용하여 생성된 정제된 항CD71 mAb-PMO DAR >2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 7a는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 3을 사용한 항CD71 Fab-PMO의 고속 단백질 액체 크로마토그래피(FPLC: fast protein liquid chromatography) 정제의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 7b는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 Fab의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 7c는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 7d는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 7e는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 7f는 HIC 방법 4를 사용하여 생성된 항CD71 Fab의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 7g는 HIC 방법 4를 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 7h는 HIC 방법 4를 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 7i는 HIC 방법 4를 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 8a는 SAX 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO 반응 혼합물의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 8b는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 8c는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 8d는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 8e는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 8f는 SAX 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 8g는 SAX 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 8h는 SAX 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

도 9는 PMO 및 항CD71 mAb-PMO 접합체 사용시 분화된 C2C12 세포에서 엑손 23 스키핑을 검출한 네스티드 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.

도 10은 PMO, 항CD71 mAb-PMO, 및 항CD71 Fab-PMO 접합체 사용시 분화된 C2C12 세포에서 엑손 23 스키핑을 검출한 네스티드 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.

도 11은 PMO, ASO, DAR1의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR1"), DAR2의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR2"), 및 DAR3의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR3")하의 분화된 C2C12 세포에서 엑손 23 스키핑을 검출한 네스티드 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.

도 12a는 항CD71 mAb-PMO 접합체의 단일 정맥 주사를 투여받은 야생형 마우스의 비복근 근육에서의 엑손 23 스키핑을 검출한 네스티드 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.

도 12b는 비복근 근육으로부터의 PCR 생성물의 정량화 그래프이다.

도 12c는 택맨 qPCR을 이용한 야생형 마우스 유래의 비복근 근육로부터의 생체내 엑손 스키핑의 정량화 그래프이다.

도 13a는 단일 정맥 주사 후 야생형 마우스로부터의 심장 근육에서의 엑손 23 스키핑을 검출한 네스티드 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.

도 13b는 심장 근육으로부터의 PCR 생성물의 정량화 그래프이다.

도 14는 스키핑된 생성물 및 야생형 PCR 생성물로부터의 DNA 단편의 서열분석 데이터를 도시한 것이다.

도 15는 형질감염된 1차 인간 골격근 세포에서의 인간 DMD 프리 mRNA 중의 엑손 45를 표적화하는 상이한 길이의 엑손 스키핑 PMO의 엑손 스키핑 활성을 도시한 것이다.

도 16은 시험관내에서의 인간 트랜스페린 수용체에 접합된 hTfR1.mAb-PMO의 결합을 도시한 것이다.

도 17은 1차 인간 골격근 세포에서의 hTfR1.mAb-PMO 접합체의 엑손 스키핑 활성을 도시한 것이다.

도 18은 1차 및 무한증식 인간 골격근 세포의 근관에서의 hTfR1.mAb-PMO 접합체의 엑손 스키핑 활성을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0120] 핵산(예컨대, RNAi) 요법은 선택성 및 특이성이 높은 표적화 요법이다. 그러나, 일부 경우에, 핵산 요법은 또한 불량한 세포내 흡수, 표적 세포 중 불충분한 세포내 농도, 및 낮은 효능에 의해 방해를 받는다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 예컨대, 예를 들어, 더 우수한 안정화 및/또는 더 낮은 독성을 위한 신규한 링커, 증가된 표적 특이성 및/또는 표적 전달을 위한 결합 모이어티의 최적화, 및 증가된 안정성 및/또는 감소된 오프-표적 효과를 위한 핵산 중합체 변형과 같은, 핵산 조성물의 다양한 변형이 개발되고 있다.

[0121] 일부 경우에, 올리고뉴클레오티드가 사용되는 상기와 같은 한 분야는 근이영양증 치료를 위한 것이다. 근이영양증은 근육을 이환시키는 여러 질환을 포함한다. 뒤시엔느 근이영양증은 중증 형태의 근이영양증이고, *DMD* 유전자 중의 돌연변이에 의해 유발된다. 일부 경우에, *DMD* 유전자 중의 돌연변이가 번역 리딩 프레임을 파괴시키고, 그 결과로, 비기능성 디스트로핀 단백질이 생성된다.

[0122] 특정 실시양태에서, 본원에서는 번역 리딩 프레임을 복구시키는 데 사용되는, 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스키핑 또는 엑손 인클루전을 유도하는 핵산 요법에 관한 방법 및 조성물을 기술한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된, 부정확하게 프로세싱된 mRNA 전사체를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법 및 조성물로서, 여기서, 엑손 제거 후, mRNA는 기능성 단백질을 코딩할 수 있고, 이로써, 질환 또는 장애를 치료할 수 있는 것인 방법 및 조성물 또한 포함한다. 추가 실시양태에서, 본원에 기술된, 상기 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물 및 키트를 포함한다.

[0123] **RNA 프로세싱**

[0124] RNA는 유전자 발현 및 세포 생리 조절에서 중요한 역할을 한다. RNA의 적절한 프로세싱이 기능성 단백질의 번역에 중요한다. RNA 프로세싱 변경, 예컨대, RNA의 부정확한 스플라이싱의 결과는 질환을 유발할 수 있다. 예를 들어, 스플라이스 부위의 돌연변이는 미성숙 정지 코돈의 노출, 엑손 손실, 또는 인트론 인클루전을 유발한다. 일부 경우에, RNA 프로세싱의 변경은 삽입, 결실, 또는 중복을 초래한다. 일부 경우에, RNA 프로세싱의 변경은 엑손의 삽입, 결실, 또는 중복을 초래한다. 일부 경우에, RNA 프로세싱의 변경은 인트론의 삽입, 결실, 또는 중복을 초래한다.

[0125] *엑손 스키핑*

[0126] 엑손 스키핑은 RNA 스플라이싱의 한 형태이다. 일부 경우에, 엑손 스키핑은 엑손이 스키핑되거나, 또는 엑손이 프로세싱된 mRNA 밖에서 스플라이싱될 때 발생한다. 엑손 스키핑 결과로서, 프로세싱된 mRNA는 스키핑된 엑손을 함유하지 않는다. 일부 경우에, 엑손 스키핑을 통해 변경된 생성물이 발현된다.

[0127] 일부 경우에, 안티센스 올리고뉴클레오티드(AON: antisense oligonucleotide)는 엑손 스키핑을 유도하는 데 사용된다. 일부 경우에, AON은 특이적인 mRNA 또는 프리 mRNA 서열에 결합하는 짧은 핵산 서열이다. 예를 들어, AON은 스플라이스 부위 또는 엑손 인핸서에 결합한다. 일부 경우에, AON의 특이적인 mRNA 또는 프리 mRNA 서열에의 결합이 이중 가닥 영역을 생성한다. 일부 경우에, 이중 가닥 영역의 형성은 보통 스플라이세오솜 또는 스플라이세오솜과 회합된 단백질이 결합하여 엑손의 스키핑을 유발하게 되는 부위에서 일어난다. 일부 경우에, 엑손 스키핑 결과로 전사체 리딩 프레임은 복귀되고, 이를 통해 부분적으로 기능성인 단백질이 생성될 수 있다.

[0128] *엑손 인클루전*

[0129] 일부 경우에, RN돌연변이는 엑손 스키핑을 초래한다. 일부 경우에, 돌연변이는 스플라이스 부위에서, 스플라이스 부위 근처에서, 및 스플라이스 부위로부터 먼 원거리에서, 이중 적어도 하나에서 이루어진다. 일부 경우에, 돌연변이를 통해 스플라이스 부위가 불활성화 또는 약화, 엑손 스플라이스 인핸서 또는 인트론 스플라이스 인핸서 파괴, 및 엑손 스플라이스 사일런서 또는 인트론 스플라이스 인핸서 생성 중 적어도 하나가 초래된다. 일부 경우에, 돌연변이는 RNA 2차 구조를 변경시킨다. 일부 경우에, 돌연변이는 RNA 2차 구조를 변경시켜 엑손 인식에 중요한 신호의 접근가능성을 파괴시킨다.

[0130] 일부 경우에, AON 사용은 스키핑된 엑손의 인클루전을 초래한다. 일부 경우에, AON은 스플라이스 부위, 스플라이스 부위 인근 부위, 및 스플라이스 부위로부터 먼 부위 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 경우에, AON은 RNA 중의 부위에 결합하여 엑손 스플라이스 인핸서 또는 인트론 스플라이스 인핸서의 파괴를 막는다. 일부 경우에, AON은 RNA 중의 부위에 결합하여 엑손 스플라이스 사일런서 또는 인트론 스플라이스 사일런서의 생성을 막는다.

[0131] **적응증**

[0132] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 결함이 있는 mRNA를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스키핑 또는 엑손 인클루전을 유도함으로써 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용된다.

[0133] 대부분의 인간 단백질 코딩 유전자는 선택적으로 스플라이싱된다. 일부 경우에, 돌연변이는 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA를 초래한다. 예를 들어, 돌연변이는 단백질 코딩 유전자 중의 스플라이스 부위, 사일런서 또는 인핸서 서열, 엑손 서열, 또는 인트론 서열 중 적어도 하나에 존재한다. 일부 경우에, 돌연변이는 유전자 기능장애를 초래한다. 일부 경우에, 돌연변이는 질환 또는 장애를 초래한다.

[0134] 일부 경우에, 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA로부터 초래되는 질환 또는 장애로는 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0135] 일부 경우에, 유전 질환 또는 장애로는 상염색체 우성 장애, 상염색체 열성 장애, X 연관 우성 장애, X 연관 열성 장애, Y 연관 장애, 미토콘드리아 질환, 또는 다인성 또는 다인자성 유전 장애를 포함한다.

[0136] 일부 경우에, 심혈관 질환, 예컨대, 고콜레스테롤혈증은 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA로부터 초래된 것이다. 고콜레스테롤혈증에서, 저밀도 지질단백질 수용체(LDLR: low density lipoprotein receptor)의 엑손 12에서의 단일 뉴클레오티드 다형성이 엑손 스키핑을 촉진시키다고 밝혀져 있다.

[0137] 일부 경우에, 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA는 암을 초래한다. 예를 들어, 부적

절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA는 증식, 운동성, 및 약물 반응을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 암에 관여하는 세포 프로세스에 영향을 미친다. 일부 경우에, 고형암 또는 혈액암이다. 일부 경우에, 암은 방광암, 폐암, 뇌암, 흑색종, 유방암, 비호지킨 림프종, 자궁경부암, 난소암, 결장직장암, 췌장암, 식도암, 전립선암, 신장암, 피부암, 백혈병, 갑상선암, 간암, 또는 자궁암이다.

[0138] 일부 경우에, 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA는 신경근 질환 또는 장애를 유발한다. 예시적인 신경근 질환으로는 근이영양증, 예컨대, 뒤시엔느 근이영양증, 베커 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 선천성 근이영양증, 또는 근긴장성 이영양증을 포함한다. 일부 경우에, 근이영양증은 유전성이다. 일부 경우에, 근이영양증은 자연발생 돌연변이에 의해 유발된다. 베커 근이영양증 및 뒤시엔느 근이영양증은 단백질 디스트로핀을 코딩하는 *DMD* 유전자에 돌연변이를 포함하는 것으로 밝혀졌다. 안면견갑상완형 근이영양증은 이중 호메오박스, 4(*DUX4*) 유전자에 돌연변이를 포함하는 것으로 밝혀졌다.

[0139] 일부 경우에, 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA를 뒤시엔느 근이영양증을 유발한다. 뒤시엔느 근이영양증은 중증 근육 약화를 초래하고, 이는 기능성 디스트로핀의 생산을 폐지하는 *DMD* 유전자 중의 돌연변이에 의해 유발된다. 일부 경우에, 뒤시엔느 근이영양증은 *DMD* 유전자에서 엑손 중의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 뒤시엔느 근이영양증은 *DMD* 유전자에서 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78 및 79 중 적어도 하나에서의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 뒤시엔느 근이영양증은 *DMD* 유전자에서 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 및 63 중 적어도 하나에서의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 뒤시엔느 근이영양증은 *DMD* 유전자에서 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 및 55 중 적어도 하나에서의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 다중 엑손이 돌연변이화된다. 예를 들어, 뒤시엔느 근이영양증 환자에서는 엑손 48-50의 돌연변이가 일반적이다. 일부 경우에, 뒤시엔느 근이영양증은 엑손 51의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 뒤시엔느 근이영양증은 엑손 23의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 돌연변이는 하나 또는 다중의 엑손의 결실을 포함한다. 일부 경우에, 돌연변이는 하나 또는 다중의 엑손의 중복을 포함한다. 일부 경우에, 돌연변이는 엑손 중 점 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 일부 환자는 *DMD* 유전자의 엑손 51에 넌센스 점 돌연변이를 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0140] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 근이영양증 치료를 위해 사용된다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 뒤시엔느 근이영양증, 베커 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 선천성 근이영양증, 또는 근긴장성 이영양증 치료를 위해 사용된다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 뒤시엔느 근이영양증 치료를 위해 사용된다.

[0141] **폴리핵산 분자**

[0142] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스키핑 또는 엑손 인클루전을 유도한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 번역 리딩 프레임을 복구시킨다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 기능성 및 말단절단된 단백질을 생성한다.

[0143] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 mRNA 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *시스* 조절 요소를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *트랜스* 조절 요소를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 스플라이스 인핸서 또는 인트론 스플라이스 인핸서를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 스플라이스 사일런서 또는 인트론 스플라이스 사일런서를 표적화한다.

[0144] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 인트론 또는 엑손 중에서 발견되는 서열을 표적화하다. 예를 들어, 폴리핵산 분자는 엑손의 스플라이싱을 매개하는 상기 엑손 중에서 발견되는 서열을 표적화하다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 인식 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 상류의 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 하류의 서열을 표적화한다.

[0145] 상기 기술된 바와 같이, 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애, 제한하는 것은 아니지만, 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 초래하는 부정확하게 프로세싱된 mRNA 전사체를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 신경근 질환 또는 장애를 초래하는 부정확하게 프로세싱된 mRNA 전사체를 표적화한다. 일부 경우

에, 신경근 질환 또는 장애는 뒤시엔느 근이영양증, 베커 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 선천성 근이영양증, 또는 근긴장성 이영양증이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 뒤시엔느 근이영양증, 베커 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 선천성 근이영양증, 또는 근긴장성 이영양증을 초래하는 부정확하게 프로세싱된 mRNA 전사체를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 뒤시엔느 근이영양증을 초래하는 부정확하게 프로세싱된 mRNA 전사체를 표적화한다.

[0146] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 뒤시엔느 근이영양증을 유발하는 *DMD* 유전자 중 돌연변이화된 엑손을 표적화한다. 뒤시엔느 근이영양증을 유발하는 *DMD* 유전자 중 돌연변이화된 예시적인 엑손으로는 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 및 78을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 돌연변이화된 엑손에 인접한 서열을 표적화한다. 예를 들어, 엑손 50의 결실이 존재하는 경우, 폴리핵산 분자는 엑손 51의 서열을 표적화함으로써 엑손 51은 스키핑된다. 또 다른 경우에, 엑손 23에 돌연변이가 존재하는 경우, 폴리핵산 분자는 엑손 22의 서열을 표적화함으로써 엑손 23은 스키핑된다.

[0147] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 또는 78의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 또는 63의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 48의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 49의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55의 엑손-인트론 연접부에 위치하는 영역을 표적화한다.

[0148] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 및 78 중 적어도 하나의 5' 인트론-엑손 연접부 또는 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나의 5' 인트론-엑손 연접부 또는 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 5' 인트론-엑손 연접부 또는 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0149] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 및

78 중 적어도 하나의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다(예컨대, 엑손 3의 5' 인트론-엑손 연접부는 연접부 인트론 2-엑손 3이다). 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다(예컨대, 엑손 3의 5' 인트론-엑손 연접부는 연접부 인트론 2-엑손 3이다). 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55 중 적어도 하나의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55의 5' 인트론-엑손 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0150] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 및 78 중 적어도 하나의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다(예컨대, 엑손 3의 3' 엑손-인트론 연접부는 연접부 엑손 3-인트론 3이다). 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다(예컨대, 엑손 3의 3' 엑손-인트론 연접부는 연접부 엑손 3-인트론 3이다). 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55의 3' 엑손-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0151] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 및 78의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 또는 63의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손

8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 48의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 49의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55의 스플라이스 부위를 표적화한다. 본원에서 사용되는 바, 스플라이스 부위는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스키핑 또는 엑손 인클루전을 유도할 수 있는, 정규 스플라이스 부위, 크립틱 스플라이스 부위 또는 선택적 스플라이스 부위를 포함한다.

[0152] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 뒤시엔느 근이영양증에 관여하는 추가 엑손, 예컨대, 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 63을 포함하는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA 서열을 표적화한다.

[0153] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손-인트론 연접부에 인접한 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 또는 78의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 또는 63의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 48의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 49의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt,

50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다.

[0154] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 및 78 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽으로(또는 5'로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0155] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 또는 78의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 또는 63의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어

도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 48의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 49의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다.

[0156] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 및 78 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽에(또는 3'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽에(또는 3'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0157] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 또는 78 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 또는 63 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 48 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 49 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*

유전자의 엑손 53 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55 내의 내부 영역을 표적화한다.

[0158] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 및 78 중 적어도 하나의 엑손 내의 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 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, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나의 엑손 내의 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55 중 적어도 하나의 엑손 내의 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0159] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44를 포함하는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 44에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 44에 대하여 상류쪽으로(또는 5'로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 44에 대하여 하류쪽에(또는 3'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 44에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0160] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44 내에 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 5' 인트론-엑손 44 연접부 또는 3' 엑손 44-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0161] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45를 포함하는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 45에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 45에 대하여 상류쪽으로(또는 5'로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 45에 대하여 하류쪽에(또는 3'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 45에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0162] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45 내에 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 5' 인트론-엑손 45 연접부 또는 3' 엑손 45-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0163] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51를 포함하는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 51에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 51에 대하여 상류쪽으로(또는 5'로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 51에 대하여 하류쪽에(또는 3'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 51에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0164] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51 내에 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 5' 인트론-엑손 51 연접부 또는 3' 엑손 51-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53를 포함하는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 53에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 53에 대하여 상류쪽으로(또는 5'로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 53에 대하여 하류쪽에(또는 3'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 53에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0166] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53 내에 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 5' 인트론-엑손 53 연접부 또는 3' 엑손 53-인트론 연접부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0167] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열로 구성된다.

[0168] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드는 관심 표적 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 관심 표적 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 관심 표적 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0169] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285와 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285로 구성된다.

[0170] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094와 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1094로 구성된다.

[0171] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162와 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162로 구성된다.

[0172] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211과 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211로 구성된다.

[0173] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 98%의 서열 동일성을 갖

는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076과 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076으로 구성된다.

[0174] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094와 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094로 구성된다.

[0175] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058과 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058로 구성된다.

[0176] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089와 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089로 구성된다.

[0177] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 964-1285로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분

자는 서열 번호 1056-1094, 1147-1162, 또는 1173-1211로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1076으로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1077-1094로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1147-1162로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1173-1211로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1056-1058로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1087-1089로부터 선택되는 염기 서열의 적어도 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개, 또는 그보다 많은 인접한 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 또는 4개의 미스매치를 추가로 포함한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 가이드 가닥 및 패신저 가닥을 포함한다. 일부 경우에, 가이드 가닥은 서열 번호 964-1285와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 가이드 가닥은 서열 번호 964-1285로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0179] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 RNA 또는 DNA를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 RNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 짧은 간섭 RNA(siRNA: short interfering RNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA: short hairpin RNA), 마이크로RNA(miRNA: microRNA), 이중 가닥 RNA(dsRNA: double-stranded RNA), 운반 RNA(tRNA: transfer RNA), 리보솜 RNA(rRNA: ribosomal RNA), 또는 이종성 핵 RNA(hnRNA: heterogeneous nuclear RNA)를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 shRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 miRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 dsRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 tRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 rRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 hnRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 siRNA를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 siRNA를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO: antisense oligonucleotide)이다.

[0180] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 30, 약 18 내지 약 30, 약 18 내지 약 25, 약 18 내지 약 24, 약 19 내지 약 23, 약 19 내지 약 30, 약 19 내지 약 25, 약 19 내지 약 24, 약 19 내지 약 23, 약 20 내지 약 30, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 24, 약 20 내지 약 23, 또는 약 20 내지 약 22개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0181] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 45개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 40개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 35개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 18개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 17개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 16개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 14개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 13개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 12개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 11개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 45개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 40개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 35개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는

약 15 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 19 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 20 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 19 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 20 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0182] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 15개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 18개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 21개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 22개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 23개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 24개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 30개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 45개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 40개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 35개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 29개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 28개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 27개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 26개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 24개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 23개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 22개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 21개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 18개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 17개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 16개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 14개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 13개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 12개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 11개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0184] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드는 센스 가닥 또는 패신저 가닥이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥이다.

[0185] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 30, 약 18 내지 약 30, 약 18 내지 약 25, 약 18 내지 약 24, 약 19 내지 약 23, 약 19 내지 약 30, 약 19 내지 약 25, 약 19 내지 약 24, 약 19 내지 약 23, 약 20 내지 약 30, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 24, 약 20 내지 약 23, 또는 약 20 내지 약 22개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0186] 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 45개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 40개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 35개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 18개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 17개의 뉴클레오

티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 16개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 15개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 14개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 13개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 12개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 11개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 45개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 40개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 35개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 15 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 길이는 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0187] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제2 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 30, 약 18 내지 약 30, 약 18 내지 약 25, 약 18 내지 약 24, 약 19 내지 약 23, 약 19 내지 약 30, 약 19 내지 약 25, 약 19 내지 약 24, 약 19 내지 약 23, 약 20 내지 약 30, 약 20 내지 약 25, 약 20 내지 약 24, 약 20 내지 약 23, 또는 약 20 내지 약 22개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0188] 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 45개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 40개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 35개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 18개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 17개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 16개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 15개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 14개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 13개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 12개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 11개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 45개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 40개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 35개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 10 내지 약 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 15 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드 길이는 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다.

[0189] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 추가로 평활 말단, 오버행, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 평활 말단은 5' 평활 말단, 3' 평활 말단, 또는 그 둘 모두이다. 일부 경우에, 오버행은 5' 오버행, 3' 오버행, 또는 그 둘 모두이다. 일부 경우에, 오버행은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 1, 2, 3, 또는 4개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 1개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 2개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 3개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 4개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다.

[0190] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 99.5% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 50% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 60% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 70% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 80% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 90% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 95% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 99% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 100% 상보적이다.

[0191] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열에 대해 5개 이하의 미스매치를 가진다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열에 대해 4개 이하의 미스매치를 가진다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열에 대해 3개 이하의 미스매치를 가진다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열에 대해 2개 이하의 미스매치를 가진다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열에 대해 1개 이하의 미스매치를 가진다.

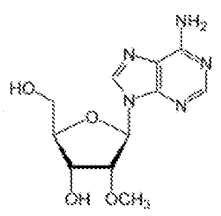
[0192] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 표적 서열에 하이브리드화하는 폴리핵산 분자의 특이성은 표적 서열에 대한 폴리핵산 분자의 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 100% 서열 상보성이다. 일부 경우에, 하이브리드화는 고도로 엄격한 하이브리드화 조건이다.

[0193] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 감소된 오프-표적 효과를 가진다. 일부 경우에, "오프-표적" 또는 "오프-표적 효과"는 주어진 표적에 대한 폴리핵산 중합체가 또 다른 mRNA 서열, DNA 서열 또는 세포성 단백질 또는 다른 모이어티와 직접 또는 간접적으로 상호작용함으로써 의도하지 않은 효과를 야기하는 임의의 경우를 지칭한다. 일부 경우에, "오프-표적 효과"는 다른 전사체 및 폴리핵산 분자의 센스 및/또는 안티센스 가닥 사이의 부분적 상동성 또는 상보성으로 인해 다른 전사체의 동시 분해가 존재할 때 일어난다.

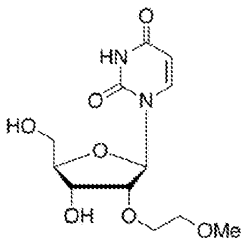
[0194] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 천연, 합성, 또는 인공 뉴클레오티드 유사체 또는 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 DNA, RNA 및/또는 뉴클레오티드 유사체의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 합성 또는 인공 뉴클레오티드 유사체 또는 염기는 리보스 모이어티, 포스페이트 모이어티, 뉴클레오시드 모이어티, 또는 이들의 조합 중 하나 이상에서 변형을 포함한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 유사체 또는 인공 뉴클레오티드 염기는 리보스 모이어티의 2' 하이드록실 기에 변형을 갖는 핵산을 포함한다. 일부 경우에, 변형은 H, OR, R, 할로, SH, SR, NH2, NHR, NR2, 또는 CN을 포함하고, 여기서, R은 알킬 모이어티이다. 예시적인 알킬 모이어티로는 할로겐, 황, 티올, 티오에테르, 티오에스테르, 아민(1급, 2급, 또는 3급), 아미드, 에테르, 에스테르, 알콜 및 산소를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 알킬 모이어티는 추가로 변형을 포함한다. 일부 경우에, 변형은 아조 기, 케토 기, 알데히드 기, 카복실 기, 니트로 기, 니트로소 기, 니트릴 기, 헤테로사이클(예컨대, 이미다졸, 하이드라지노 또는 하이드록실아미노) 기, 이소시아네이트 또는 시아네이트 기, 또는 황 함유 기(예컨대, 술폭시드, 술폰, 술피드, 또는 디술피드)를 포함한다. 일부 경우에, 알킬 모이어티는 추가로 헤테로 치환을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 헤테로사이클릭 기의 탄소는 질소, 산소 또는 황에 의해 치환된다. 일부 경우에, 헤테로사이클릭 치환은 모르폴리노, 이미다졸, 및 피롤리디노를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0196] 일부 경우에, 2' 하이드록실 기에서의 변형은 2'-O-메틸 변형 또는 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형이다. 일부 경우에, 2'-O-메틸 변형은 리보스 모이어티의 2' 하이드록실 기에 메틸 기를 부가하는 반면, 2'O-메톡시에틸 변형은 리보스 모이어티의 2' 하이드록실 기에 메톡시에틸 기를 부가한다. 아데노신 분자의 2'-O-메틸 변형 및 우리딘의 2'O-메톡시에틸 변형의 예시적인 화학적 구조가 하기에 도시되어 있다.



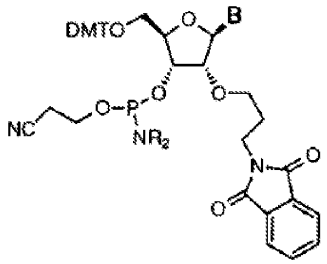
2'-O-메틸-아데노신



2'-O-메톡시에틸 우리딘

[0197]

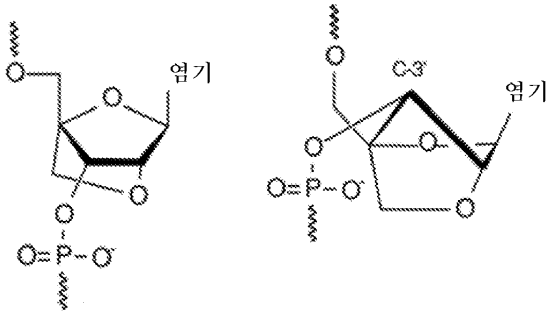
[0198] 일부 경우에, 2' 하이드록실 기에서의 변형은 프로필 링커를 포함하는 연장된 아민 기가 아민 기를 2' 산소에 결합시키는 2'-O-아미노프로필 변형이다. 일부 경우에, 상기 변형은 당마다 아민 기으로부터 하나의 양전하를 도입하여 올리고뉴클레오티드 분자의 포스페이트 유래의 전체 음전하를 중화시킴으로써, 그의 양쪽성 이온성 특성에 기인하여 세포 흡수 특성을 개선시킨다. 2'-O-아미노프로필 뉴클레오시드 포스포라미다이트의 예시적인 화학 구조가 하기에 도시되어 있다.



2'-O-아미노프로필 뉴클레오시드 포스포라미다이트

[0199] .

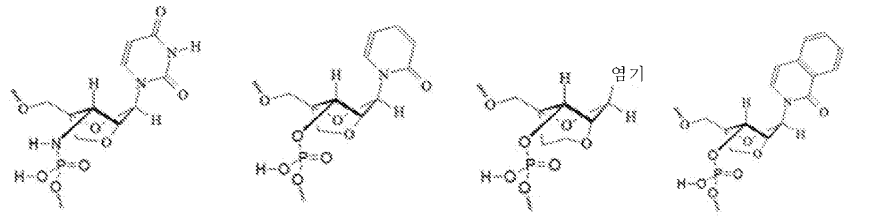
[0200] 일부 경우에, 2' 하이드록실 기에서의 변형은, 2' 탄소에 결합한 산소 분자가 메틸렌 기에 의해 4' 탄소에 연결되어 2'-*C*,4'-*C*-옥시-메틸렌 연결된 비사이클릭 리보뉴클레오티드 단량체를 형성하는 잠금 또는 가교 리보스 변형(예컨대, 잠금 핵산 또는 LNA)이다. LNA의 화학 구조를 나타내는 예시적인 대표도는 하기에 도시되어 있다. 좌측에 제시된 표현은 LNA 단량체의 화학적 결합성을 강조한다. 우측에 제시된 표현은 LNA 단량체의 푸라노스 고리의 잠금 3'-엔도(^{3}E) 형태를 강조한다.



LNA(잠금 핵산)

[0201] .

[0202] 일부 경우에, 2' 하이드록실 기에서의 변형은 당 형태를 C_3'-엔도 당 주름잡힘(puckering) 형태로 잠그는, 예컨대, 예를 들어, 2'-4'-에틸렌-가교 핵산과 같은 에틸렌 핵산(ENA)을 포함한다. ENA는 LNA 또한 포함하는 변형된 핵산의 가교 핵산 부류의 일부이다. ENA 및 가교 핵산의 예시적인 화학 구조가 하기에 도시되어 있다.



3'-아미노-2',4'-BNA 2',4'-BNA-2-피리돈 2',4'-ENA 2',4'-BNA-1-이소퀴놀론

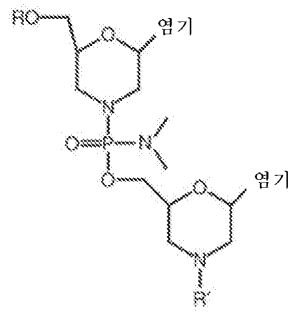
[0203] .

[0204] 일부 실시양태에서, 2' 하이드록실 기에서의 추가의 변형으로는 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA)를 포함한다.

[0205] 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 유사체는 변형된 염기, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 5-프로피닐우리딘, 5-프로피닐시티딘, 6- 메틸아데닌, 6-메틸구아닌, N, N,-디메틸아데닌, 2-프로필아데닌, 2프로필구아닌, 2-아미노아데닌, 1-메틸이노신, 3-메틸우리딘, 5-메틸시티딘, 5-메틸우리딘 및 5번 위치에 변형을 갖는 다른 뉴클레오티드, 5-(2-아미노) 프로필 우리딘, 5-할로시티딘, 5-할로우리딘, 4-아세틸시티딘, 1-메틸아데노신, 2-메틸아데

노신, 3-메틸시티딘, 6-메틸우리딘, 2- 메틸구아노신, 7-메틸구아노신, 2,2-디메틸구아노신, 5-메틸아미노에틸우리딘, 5-메틸옥시우리딘, 데아자뉴클레오티드 예컨대, 7-데아자-아데노신, 6-아조우리딘, 6-아조시티딘, 6-아조티미딘, 5-메틸-2-티오우리딘, 다른 티오 염기, 예컨대, 2-티오우리딘 및 4-티오우리딘 및 2-티오시티딘, 디하이드로우리딘, 슈도우리딘, 퀘우오신(queuosine), 아케오신(archaeosine), 나프틸 및 치환된 나프틸 기, 임의의 O- 및 N-알킬화 퓨린 및 피리미딘, 예컨대, N6-메틸아데노신, 5-메틸카보닐메틸우리딘, 우리딘 5-옥시아세트산, 피리딘-4-온, 또는 피리딘-2-온, 페닐 및 변형된 페닐 기, 예컨대, 아미노페놀 또는 2,4,6-트리메톡시벤젠, G-클램프 뉴클레오티드로서 작용하는 변형된 시토신, 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-치환된 우라실 및 티민, 아자피리미딘, 카복시하이드록시알킬 뉴클레오티드, 카복시알킬아미노알킬 뉴클레오티드, 및 알킬카보닐알킬화된 뉴클레오티드를 포함한다. 변형된 뉴클레오티드는 또한 당 모이어티에 대해 변형된 뉴클레오티드 뿐만 아니라, 리보실이 아닌 당 또는 유사체를 갖는 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 당 모이어티는, 일부 경우에, 만노스, 아라비노스, 글루코피라노스, 갈락토피라노스, 4'-티오리보스, 및 다른 당, 헤테로사이클, 또는 카보사이클이거나, 또는 이에 기반하는 것이다. 뉴클레오티드라는 용어는 또한 당업계에 범용 염기로서 공지된 것을 포함한다. 예로서, 범용 염기는 3-니트로피롤, 5-니트로인돌, 또는 네불라린을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

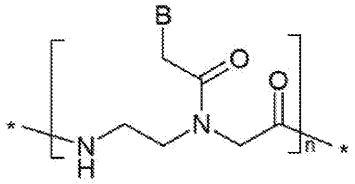
[0206] 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 유사체는 모르폴리노, 펩티드 핵산(PNA), 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트, 1',5'-안하이드로헥시톨 핵산(HNA: anhydrohexitol nucleic acid), 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 모르폴리노 또는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고(PMO)는 구조가 천연 핵산 구조를 모방하지만, 일반 당 및 포스페이트 구조에서 벗어나는 합성 분자를 포함한다. 일부 경우에, 5원 리보스 고리는 4개의 탄소, 1개의 질소, 및 1개의 산소를 함유하는 6원 모르폴리노 고리로 치환된다. 일부 경우에, 리보스 단량체는 포스페이트 기 대신, 포스포르디아미데이트 기에 의해 연결된다. 그러한 경우, 백본 변경은 모든 양전하 및 음전하를 제거하여, 모르폴리노를 하전된 올리고뉴클레오티드에 의해 사용된 것과 같은 세포 전달제의 도움없이 세포막을 통과할 수 있는 중성 분자로 만든다.



모르폴리노

[0207] .

[0208] 일부 실시양태에서, 펩티드 핵산(PNA)은 당 고리 또는 포스페이트 연결을 함유하지 않고, 염기는 올리고글리신 유사 분자에 의해 부착되고, 적절하게 이격되어, 백본 전하를 제거한다.

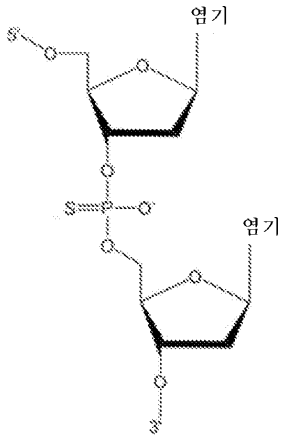


PNA

[0209] .

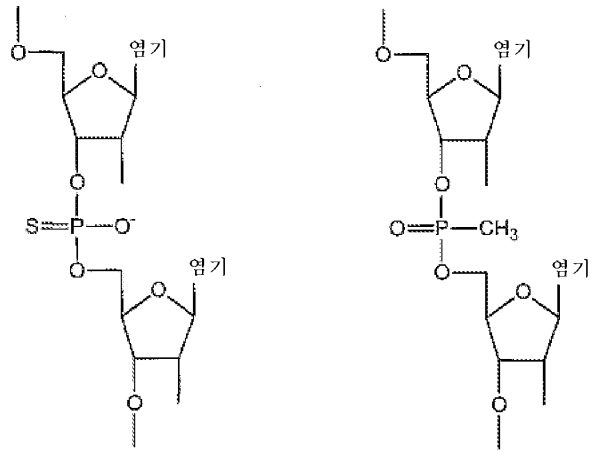
[0210] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 변형은 임의로 뉴클레오티드간 연결에서 발생한다. 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 메틸포스포네이트, 5'-알킬렌포스포네이트, 5'-메틸포스포네이트, 3'-알킬렌 포스포네이트, 보론트리플루오리데이트, 3'-5' 연결 또는 2'-5' 연결의 보라노 포스페이트 에스테르 및 셀레노포스페이트, 포스포트리에스테르, 티오노알킬포스포트리에스테르, 하이드로겐 포스포네이트 연결, 알킬 포스포네이트, 알킬포스포노티오에이트, 아릴포스포노티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스피네이트, 포스포라미데이트, 3'-알킬포스포라미데이트, 아미노알킬포스포라미데이트, 티오노포스포라미데이트, 포스포로피페라지데이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포로아닐리데이트, 케

톤, 술폰, 술폰아미드, 카보네이트, 카바메이트, 메틸렌하이드라조, 메틸렌디메틸하이드라조, 포름아세탈, 티오포름아세탈, 옥심, 메틸렌이미노, 메틸렌메틸이미노, 티오아미데이트, 리보아세틸 기를 갖는 연결, 아미노에틸 글리신, 실릴 또는 실록산 연결, 예를 들어, 포화 또는 불포화되고/거나, 치환되고/거나, 헤테로원자를 함유하는 1 내지 10개의 탄소의 헤테로원자를 포함하거나, 또는 포함하지 않는, 알킬 또는 사이클로알킬 연결, 염기가 백본의 아자 질소에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 모르폴리노 구조, 아미드, 또는 폴리아미드를 갖는 연결, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 포스포로티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드(PS ASO)는 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다. 예시적인 PS ASO는 하기에 도시되어 있다.



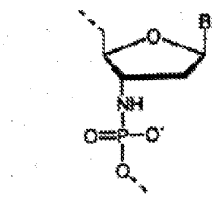
[0211] .

[0212] 일부 경우에, 변형은 메틸 또는 티올 변형, 예컨대 메틸포스포네이트 또는 티올포스포네이트 변형이다. 예시적인 티올포스포네이트 뉴클레오티드(좌측) 및 메틸포스포네이트 뉴클레오티드(우측)가 하기에 도시되어 있다.



[0213] .

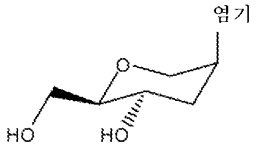
[0214] 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드는 하기 도시된 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함하나, 이에 제한되지 않는다:



N3'-P5'-포스포로아미데이트

[0215] .

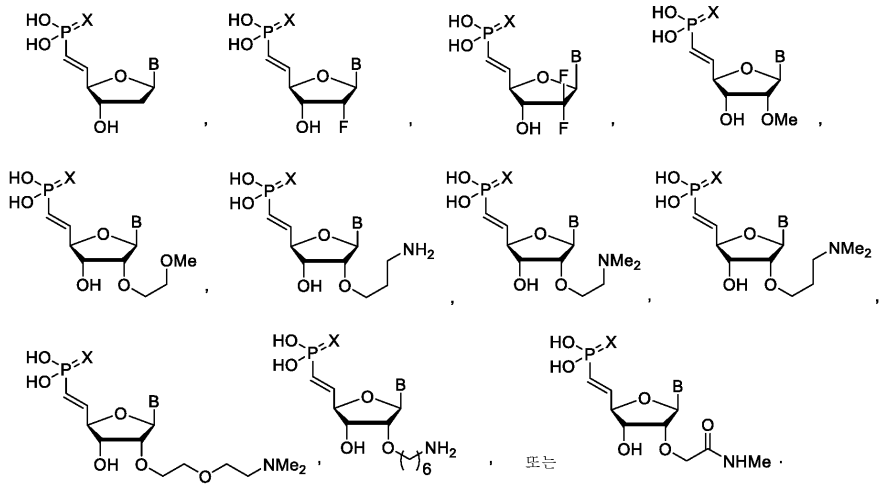
[0216] 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드는 하기 도시된 헥시톨 핵산(또는 1',5'-안하이드로헥시톨 핵산(HNA))을 포함하나, 이에 제한되지 않는다:



HNA

[0217] .

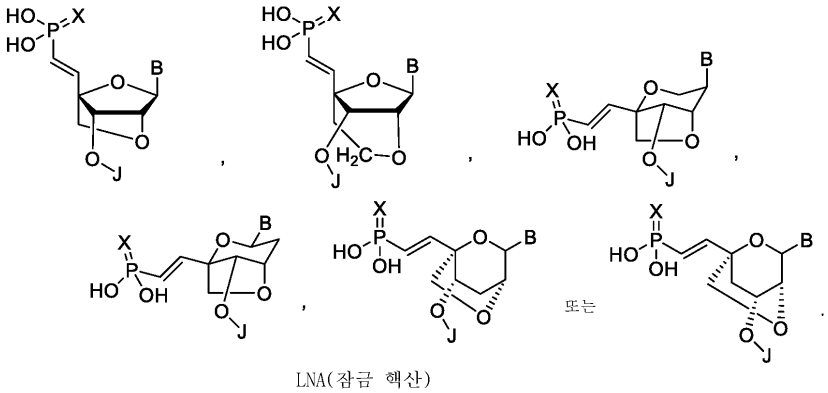
[0218] 일부 실시양태에서, 상기 기술된 뉴클레오티드 유사체 또는 인공 뉴클레오티드 염기는 리보스 모이어티의 5' 하이드록실 기에 변형을 갖는 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드는 하기 제공되는 뉴클레오티드로부터 선택되고, 여기서, X는 O 또는 S이고; B는 헤테로사이클릭 염기 모이어티이다.



[0219] .

[0220] 일부 경우에, 2' 하이드록실 기에서의 변형은 프로필 링커를 포함하는 연장된 아민 기가 아민 기를 2' 산소에 결합시키는 2'-O-아미노프로필 변형이다. 일부 경우에, 상기 변형은 당마다 아민 기으로부터 하나의 양전하를 도입하여 올리고뉴클레오티드 분자의 포스페이트 유래의 전체 음전하를 중화시킴으로써, 그의 양쪽성 이온성 특성에 기인하여 세포 흡수 특성을 개선시킨다.

[0221] 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드는, 2' 탄소에 결합한 산소 분자가 메틸렌 기에 의해 4' 탄소에 연결되어 2'-*C*,4'-*C*-옥시-메틸렌 연결된 비사이클릭 리보뉴클레오티드 단량체를 형성하는 잠금 또는 가교 리보스 변형(예컨대, 잠금 핵산 또는 LNA) 중 2' 하이드록실 기에서 추가로 변형된다. 5'-비닐포스포네이트 변형된 LNA의 화학 구조를 나타내는 예시적인 대표도는 하기에 도시되어 있고, 여기서, X는 O 또는 S이고; B는 헤테로사이클릭 염기 모이어티이고; J는 폴리뉴클레오티드의 인접한 뉴클레오티드를 연결하는 뉴클레오티드간 연결기이다.



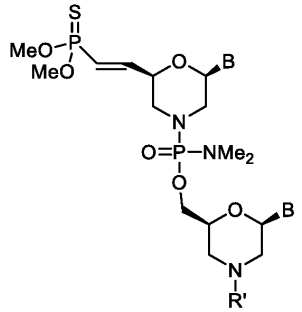
LNA(잠금 핵산)

[0222] .

[0223] 일부 실시양태에서, 2' 하이드록실 기에서의 추가 변형은 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA)를 포함한다.

[0224] 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 유사체는 변형된 염기, 예컨대, 제한 없이, 5-프로피닐우리딘, 5-프로피닐시티딘, 6-메틸아데닌, 6-메틸구아닌, N,N,-디메틸아데닌, 2-프로필아데닌, 2프로필구아닌, 2-아미노아데닌, 1-메틸이노신, 3-메틸우리딘, 5-메틸시티딘, 5-메틸우리딘 및 5번 위치에 변형을 갖는 다른 뉴클레오티드, 5-(2-아미노) 프로필 우리딘, 5-할로시티딘, 5-할로우리딘, 4-아세틸시티딘, 1-메틸아데노신, 2-메틸아데노신, 3-메틸시티딘, 6-메틸우리딘, 2-메틸구아노신, 7-메틸구아노신, 2, 2-디메틸구아노신, 5-메틸아미노에틸우리딘, 5-메틸옥시우리딘, 데아자뉴클레오티드(예컨대, 7-데아자-아데노신, 6-아조우리딘, 6-아조시티딘, 또는 6-아조티미딘), 5-메틸-2-티오우리딘, 다른 티오 염기(예컨대, 2-티오우리딘, 4-티오우리딘, 및 2-티오시티딘), 디하이드로우리딘, 슈도우리딘, 퀘우오신, 아케오신, 나프틸 및 치환된 나프틸 기, 임의의 O- 및 N-알킬화 퓨린 및 피리미딘(예컨대, N6-메틸아데노신, 5-메틸카보닐메틸우리딘, 우리딘 5-옥시아세트산, 피리딘-4-온, 또는 피리딘-2-온, 페닐 및 변형된 페닐 기, 예컨대, 아미노페놀 또는 2,4,6-트리메톡시 벤젠, G-클램프 뉴클레오티드로서 작용하는 변형된 시토신, 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-치환된 우라실 및 티민, 아자피리미딘, 카복시하이드록시알킬 뉴클레오티드, 카복시알킬아미노알킬 뉴클레오티드, 및 알킬카보닐알킬화된 뉴클레오티드를 포함한다. 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드는 또한 당 모이어티에 대해 변형된 뉴클레오티드 뿐만 아니라, 리보실이 아닌 당 또는 유사체를 갖는 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 당 모이어티는, 일부 경우에, 만노스, 아라비노스, 글루코피라노스, 갈락토피라노스, 4'-티오리보스, 및 다른 당, 헤테로사이클, 또는 카보사이클이거나, 또는 이에 기반하는 것이다. 뉴클레오티드라는 용어는 또한 당업계에 범용 염기로서 공지된 것을 포함한다. 예로서, 범용 염기는 3-니트로피롤, 5-니트로인돌, 또는 네불라린을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0225] 일부 실시양태에서, 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 유사체는 모르폴리노, 펩티드 핵산(PNA), 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트, 또는 1',5'-안하이드로헥시톨 핵산(HNA)을 추가로 포함한다. 모르폴리노 또는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고(PMO)는 구조가 천연 핵산 구조를 모방하지만, 일반 당 및 포스페이트 구조에서 벗어나는 합성 분자를 포함한다. 일부 경우에, 5원 리보스 고리는 4개의 탄소, 1개의 질소, 및 1개의 산소를 함유하는 6원 모르폴리노 고리로 치환된다. 일부 경우에, 리보스 단량체는 포스페이트 기 대신, 포스포르디아미데이트 기에 의해 연결된다. 그러한 경우, 백본 변경은 모든 양전하 및 음전하를 제거하여, 모르폴리노를 하전된 올리고뉴클레오티드에 의해 사용된 것과 같은 세포 전달제의 도움없이 세포막을 통과할 수 있는 중성 분자로 만든다. 5'-비닐포스포네이트 변형된 모르폴리노 올리고뉴클레오티드의 비제한적인 예는 하기에 도시되어 있고, 여기서, X는 O 또는 S이고; B는 헤테로사이클릭 염기 모이어티이다.



[0226] .

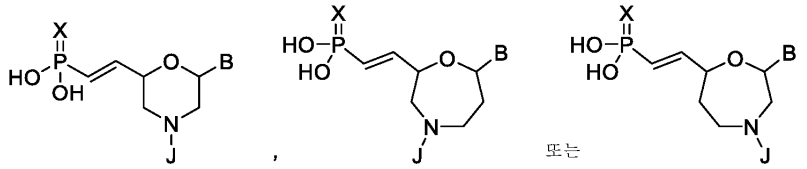
[0227] 일부 실시양태에서, 상기 기술된 5'-비닐포스포네이트 변형된 모르폴리노 또는 PMO는 양전하 또는 양이온성 전하를 포함하는 PMO이다. 일부 경우에, PMO는 PMO*플러스*(PMO*plus*)(Sarepta)이다. PMO*플러스*는 임의 개수의 (1-피페라지노)포스피닐리덴옥시, (1-(4-(오메가-구아니디노-알카노일))-피페라지노)포스피닐리덴옥시 연결을 포함하는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머(예컨대, PCT 공개 번호 WO2008/036127에 기술된 것)를 지칭한다. 일부 경우에, PMO는 미국 특허 제7943762호에 기술되어 있는 PMO이다.

[0228] 일부 실시양태에서, 상기 기술된 모르폴리노 또는 PMO는 PMO-X(Sarepta)이다. 일부 경우에, PMO-X는 적어도 하나의 연결 또는 개시된 말단 변형 중 적어도 하나, 예컨대, PCT 공개 번호 WO2011/150408, 및 미국 특허 제2012/0065169호에 개시되어 있는 것을 포함하는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머를 지칭한다.

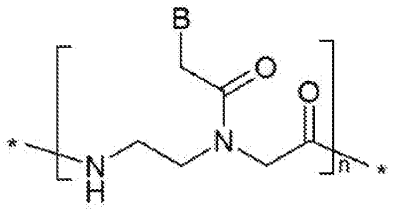
[0229] 일부 실시양태에서, 상기 기술된 모르폴리노 또는 PMO는 미국 특허 제2014/0296321호의 표 5에 기술되어 있는 PMO이다.

[0230] 5'-비닐포스포네이트 변형된 핵산의 화학 구조를 나타내는 예시적인 대표도는 하기에 도시되어 있고, 여기서, X

는 O 또는 S이고; B는 헤테로사이클릭 염기 모이어티이고; J는 뉴클레오티드간 연결이다.

[0231] 

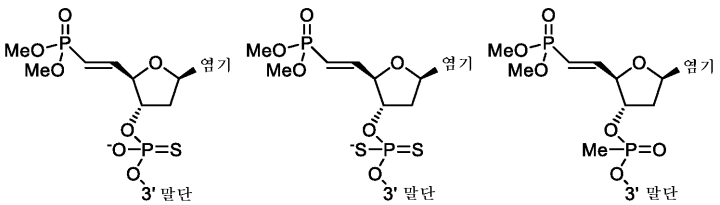
[0232] 일부 실시양태에서, 펩티드 핵산(PNA)은 당 고리 또는 포스페이트 연결을 함유하지 않고, 염기는 올리고글리신 유사 분자에 의해 부착되고, 적절하게 이격되어, 백본 전하를 제거한다.

[0233] 

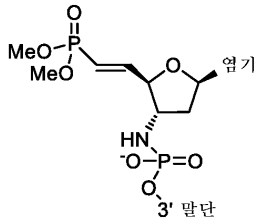
PNA

[0234] 일부 실시양태에서, 5'-비닐포스포네이트 변형된 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 변형은 임의로 뉴클레오티드간 연결에서 발생한다. 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트; 포스포로디티오에이트; 메틸포스포네이트; 5'-알킬렌포스포네이트; 5'-메틸포스포네이트; 3'-알킬렌 포스포네이트; 보론트리플루오리데이트; 3'-5' 연결 또는 2'-5' 연결의 보라노 포스페이트 에스테르 및 셀레노포스페이트; 포스포트리에스테르; 티오노알킬포스포트리에스테르; 하이드로겐 포스포네이트 연결; 알킬 포스포네이트; 알킬포스포노티오에이트; 아릴포스포노티오에이트; 포스포로셀레노에이트; 포스포로디셀레노에이트; 포스피네이트; 포스포라미데이트; 3'-알킬포스포라미데이트; 아미노알킬포스포라미데이트; 티오노포스포라미데이트; 포스포로피페라지데이트; 포스포로아닐로티오에이트; 포스포로아닐리데이트; 케톤; 술폰; 술폰아미드; 카보네이트; 카바메이트; 메틸렌하이드라조; 메틸렌디메틸하이드라조; 포름아세탈; 티오포름아세탈; 옥심; 메틸렌이미노; 메틸렌메틸이미노; 티오아미데이트; 리보아세틸 기를 갖는 연결; 아미노에틸 글리신; 실릴 또는 실록산 연결; 예를 들어, 포화 또는 불포화되고/거나, 치환되고/거나, 헤테로원자를 함유하는 1 내지 10개의 탄소의 헤테로원자를 포함하거나, 또는 포함하지 않는, 알킬 또는 사이클로알킬 연결; 염기가 백본의 아자 질소에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 모르폴리노 구조, 아미드, 또는 폴리아미드를 갖는 연결; 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0235] 일부 경우에, 변형은 메틸 또는 티올 변형, 예컨대, 메틸포스포네이트 또는 티올포스포네이트 변형이다. 예시적인 티올포스포네이트 뉴클레오티드(좌측), 포스포로디티오에이트(가운데) 및 메틸포스포네이트 뉴클레오티드(우측)가 하기에 도시되어 있다.

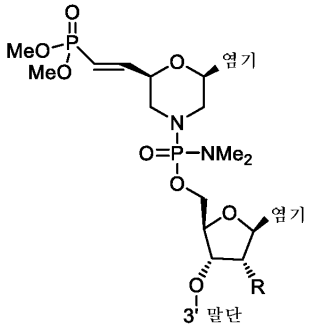
[0236] 

[0237] 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드는 하기 도시된 포스포라미다이트를 포함하나, 이에 제한되지 않는다:



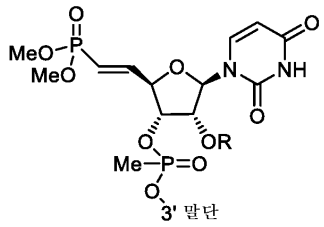
[0238] .

[0239] 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로디아미데이트 연결이다. 모르폴리노 시스템을 포함하는 포스포로디아미데이트 연결의 비제한적인 예는 하기에 제시되어 있다.



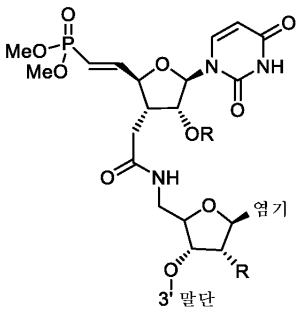
[0240] .

[0241] 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 메틸포스포네이트 연결이다. 메틸포스포네이트 연결의 비제한적인 예는 하기에 제시되어 있다.



[0242] .

[0243] 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 아미드 이다. 아미드 연결의 비제한적인 예는 하기에 제시되어 있다.



[0244] .

[0245] 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드는 하기 도시된 변형된 핵산을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0246] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 변형은, 변형이 중성 또는 비하전된 백본을 생성하는 변형된 포스페이트 백본을 포함한다. 일부 경우에, 포스페이트 백본은 알킬화에 의해 변형되어 비하전된 또는 중성 포스페이트 백본을 생성한다. 본원에서 사용되는 바, 알킬화는 메틸화, 에틸화, 및 프로필화를 포함한다. 일부 경우에, 알킬화와 관련하여 본원에서 사용되는 바, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 일부 경우에, 예시적인 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3.3-디메틸부틸, 및 2-에틸부틸 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 변형된 포스페이트는 미국 특허

제9481905호에 기술된 포스페이트 기이다.

[0247] 일부 실시양태에서, 추가의 변형된 포스페이트 백본은 메틸포스포네이트, 에틸포스포네이트, 메틸티오포스포네이트, 또는 메톡시포스포네이트를 포함한다. 일부 경우에, 변형된 포스페이트는 메틸포스포네이트이다. 일부 경우에, 변형된 포스페이트는 에틸포스포네이트이다. 일부 경우에, 변형된 포스페이트는 메틸티오포스포네이트이다. 일부 경우에, 변형된 포스페이트는 메톡시포스포네이트이다.

[0248] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 변형은 임의로 리보스 모이어티, 포스페이트 백본 및 뉴클레오시드의 변형, 또는 3' 또는 5' 말단에서 뉴클레오티드 유사체의 변형을 추가로 포함한다. 예를 들어, 3' 말단은 임의로 3' 양이온성 기를 포함하거나, 또는 3' 말단에 있는 뉴클레오시드를 3'-3' 결합을 이용하여 역위시킴으로써 3' 양이온성 기를 포함한다. 또 다른 대안에서, 3' 말단은 임의로 아미노알킬 기, 예컨대, 3' C5-아미노알킬 dT와 접합된다. 추가의 대안에서, 3' 말단은 임의로 무염기 부위, 예컨대, 무퓨린(apurinic) 또는 무피리미딘(apyrimidinic) 부위와 접합된다. 일부 경우에, 5' 말단은 아미노알킬 기, 예컨대, 5'-O-알킬아미노 치환기와 접합된다. 일부 경우에, 5' 말단은 무염기 부위, 예컨대, 무퓨린 또는 무피리미딘 부위와 접합된다.

[0249] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체 중 하나 이상을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 이상의 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인공 뉴클레오티드 유사체는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 이상의, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 이상의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 이상의 2'-O- 메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 이상의 티올포스포네이트 뉴클레오티드를 포함한다.

[0250] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 복수의 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머, 또는 복수의 펩티드 핵산-변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함하고, 임의로 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 적어도 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그보다 많은 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 100% 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다.

[0251] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 적어도 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그보다 많은 펩티드 핵산-변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 100% 펩티드 핵산-변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다.

[0252] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 각 뉴클레오티드 유사체가 입체화학적 이성질체 형태인 하나 이상의 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 상기 경우에서, 폴리핵산 분자는 키랄 분자이다. 일부 경우에, 뉴클레오티드 유사체는 백본 입체화학을 포함한다. 추가 경우에, 뉴클레오티드 유사체는 미국 특허 제9,982,257호, 제9,695,211호, 또는 제9,605,019호에 기술된 키랄 유사체를 포함한다.

[0253] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 5% 내지 약 100%의 변형, 약 10% 내지 약 100%의 변형, 약 20% 내지 약 100%의 변형, 약 30% 내지 약 100%의 변형, 약 40% 내지 약 100%의 변형, 약 50% 내지 약 100%의 변형, 약 60% 내지 약 100%의 변형, 약 70% 내지 약 100%의 변형, 약 80% 내지 약 100%의 변형, 및 약 90% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.

[0254] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 90%의 변형, 약 20% 내지 약 90%의 변형, 약 30% 내지 약 90%의

변형, 약 40% 내지 약 90%의 변형, 약 50% 내지 약 90%의 변형, 약 60% 내지 약 90%의 변형, 약 70% 내지 약 90%의 변형, 및 약 80% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.

[0255] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 80%의 변형, 약 20% 내지 약 80%의 변형, 약 30% 내지 약 80%의 변형, 약 40% 내지 약 80%의 변형, 약 50% 내지 약 80%의 변형, 약 60% 내지 약 80%의 변형, 및 약 70% 내지 약 80%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.

[0256] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 70%의 변형, 약 20% 내지 약 70%의 변형, 약 30% 내지 약 70%의 변형, 약 40% 내지 약 70%의 변형, 약 50% 내지 약 70%의 변형, 및 약 60% 내지 약 70%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.

[0257] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 60%의 변형, 약 20% 내지 약 60%의 변형, 약 30% 내지 약 60%의 변형, 약 40% 내지 약 60%의 변형, 및 약 50% 내지 약 60%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.

[0258] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 50%의 변형, 약 20% 내지 약 50%의 변형, 약 30% 내지 약 50%의 변형, 및 약 40% 내지 약 50%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.

[0259] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 40%의 변형, 약 20% 내지 약 40%의 변형, 및 약 30% 내지 약 40%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.

[0260] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 30%의 변형, 및 약 20% 내지 약 30%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.

[0261] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 20%의 변형을 포함한다.

[0262] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 15% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 또는 약 40% 내지 약 60%의 변형을 포함한다.

[0263] 추가 경우에, 폴리핵산 분자는 적어도 약 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 변형을 포함한다.

[0264] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형을 포함한다.

[0265] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0266] 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 5 내지 약 100%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 5%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 10%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 15%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 20%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 25%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 30%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 35%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 40%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 45%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 50%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 55%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 60%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 65%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 70%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 75%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 80%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 85%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 90%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 95%는 본원에 기술된 인

공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 96%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 97%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 98%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 99%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 100%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인공 뉴클레오티드 유사체는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0267] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 1개 내지 약 25개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 1개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 2개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 3개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 4개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 5개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 6개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 7개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 8개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 9개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 10개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 11개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 12개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 13개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 14개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 15개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 16개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 17개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 18개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 19개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 20개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 21개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 22개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 23개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 24개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 25개의 변형을 포함한다.

[0268] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 한 폴리뉴클레오티드는 센스 가닥을 포함하고, 제2 폴리뉴클레오티드는 폴리핵산 분자의 안티센스 가닥을 포함하는 것인 별개의 두 폴리뉴클레오티드로부터 어셈블리된다. 다른 실시양태에서, 센스 가닥은, 일부 경우에, 폴리뉴클레오티드 링커 또는 비뉴클레오티드 링커인 링커 분자를 통해 안티센스 가닥에 연결된다.

[0269] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 센스 가닥 중 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-O-메틸피리미딘 뉴클레오티드를 포함하고, 센스 가닥 중 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 센스 가닥 중에 존재하는 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드를 포함

하고, 센스 가닥 중 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오티드를 포함한다.

[0270] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 상기 안티센스 가닥 중에 존재할 때, 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드이고, 상기 안티센스 가닥 중에 존재할 때, 퓨린 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 퓨린 뉴클레오티드이다.

[0271] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 상기 안티센스 가닥 중에 존재할 때, 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드이고, 상기 안티센스 가닥 중에 존재할 때, 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시-퓨린 뉴클레오티드를 포함한다.

[0272] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 센스 가닥은 센스 가닥의 5' 말단, 3' 말단' 또는 5' 및 3' 말단 둘 모두에 말단 캡 모이어티를 포함한다. 다른 실시양태에서, 말단 캡 모이어티는 역위된 데옥시 무염기 모이어티이다.

[0273] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 안티센스 가닥은 안티센스 가닥의 3' 말단에 포스페이트 백본 변형을 포함한다. 일부 경우에, 포스페이트 백본 변형은 포스포로티오에이트이다. 일부 경우에, 패신저 가닥은 가이드 가닥보다 더 많은 포스포로티오에이트 변형을 포함한다. 다른 경우에, 가이드 가닥은 패신저 가닥보다 더 많은 포스포로티오에이트 변형을 포함한다. 추가 경우에, 패신저 가닥은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 포스포로티오에이트 변형을 포함한다. 추가 경우에, 가이드 가닥은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 포스포로티오에이트 변형을 포함한다.

[0274] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 안티센스 가닥은 안티센스 가닥의 3' 말단에 글리세릴 변형을 포함한다.

[0275] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 센스 가닥은 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 약 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의로 센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함하고; 여기서, 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 10개 이상, 구체적으로, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의로 안티센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 피리미딘 뉴클레오티드는, 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 동일하거나, 상이한 가닥에 존재하는, 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두의 말단 캡 분자와 함께, 또는 그의 부재하에서, 2'-데옥시, 2'-O-메틸 및/또는 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오티드로 화학적으로 변형된다.

[0276] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 센스 가닥은 약 1 내지 약 25개, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의로 센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함하고; 여기서, 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 25개 이상, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의로 안티센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 피리미딘 뉴클레오티드는, 약 1 내지 약 25개 이상, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 동일하거나, 상이한 가닥에 존재하는, 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두의 말단 캡 분자와 함께, 또는 그의 부재하에서, 2'-데옥시, 2'-O-메틸 및/또는 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오티

드로 화학적으로 변형된다.

[0277] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 안티센스 가닥은 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 약 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의로 센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함하고; 여기서, 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 10개 이상, 구체적으로, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의로 안티센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 피리미딘 뉴클레오티드는, 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 동일하거나, 상이한 가닥에 존재하는, 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두의 말단 캡 분자와 함께, 또는 그의 부재하에서, 2'-데옥시, 2'-O-메틸 및/또는 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오티드로 화학적으로 변형된다.

[0278] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 25개 이상, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의로 센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함하고; 여기서, 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 25개 이상, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의로 안티센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 피리미딘 뉴클레오티드는, 약 1 내지 5개, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 동일하거나, 상이한 가닥에 존재하는, 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두의 말단 캡 분자와 함께, 또는 그의 부재하에서, 2'-데옥시, 2'-O-메틸 및/또는 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오티드로 화학적으로 변형된다.

[0279] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 특성: 더 큰 간세포 안정성, 감소된 전체 전하, 감소된 간세포 흡수, 또는 연장된 약동학적 성질 중 하나 이상의 것을 포함하는 이중체 폴리핵산 분자이다. 일부 실시양태에서, 이중체 폴리핵산 분자는 복수의 변형을 포함하는 패신저 가닥(예컨대, 센스 가닥) 및 가이드 가닥(예컨대, 안티센스 가닥)을 포함한다.

[0280] 일부 실시양태에서, 이중체 폴리핵산 분자는 상기 기술된 변형 중 하나 이상의 것을 포함하는 가이드 가닥(예컨대, 안티센스 가닥), 및 복수의 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머를 포함하는 패신저 가닥(예컨대, 센스 가닥), 또는 복수의 펩티드 핵산-변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함한다.

[0281] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 폴리핵산 분자의 각 가닥에서 약 1 내지 약 25개, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 갖는 화학적으로 변형된 짧은 간섭 핵산 분자이다.

[0282] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 2'-5' 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 경우에, 2'-5' 뉴클레오티드간 연결(들)은 한 서열 가닥 또는 그 둘 모두의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 존재한다. 추가 경우에, 2'-5' 뉴클레오티드간 연결(들)은 한 서열 가닥 또는 그 둘 모두 내의 다양한 다른 위치에 존재하고, 예를 들어, 폴리핵산 분자의 한 가닥 또는 그 둘 모두에서 피리미딘 뉴클레오티드의 모든 뉴클레오티드간 연결을 비롯한, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 뉴클레오티드간 연결은 2'-5' 뉴클레오티드간 연결을 포함하거나, 또는 폴리핵산 분자의 한 가닥 또는 그 둘 모두에서 퓨린 뉴클레오티드의 모든 뉴클레오티드간 연결을 비롯한, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 뉴클레오티드간 연결은 2'-5'

뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[0283] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 세포 또는 재구성된 시험관내 시스템에서 RNAi 활성을 매개하는 단일 가닥 폴리핵산 분자이고, 여기서, 폴리핵산 분자는 표적 핵산 서열에 대하여 상보성을 갖는 단일 가닥 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 여기서, 폴리핵산에 존재하는 하나 이상의 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드이고(예컨대, 모든 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드이거나, 또는 대안적으로, 복수의 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드이다), 여기서, 폴리핵산에 존재하는 임의의 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오티드이고(예컨대, 모든 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오티드이거나, 또는 대안적으로, 복수의 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오티드이다), 말단 캡 변형은 임의로 안티센스 서열의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 존재하고, 폴리핵산 분자는 임의로 폴리핵산 분자의 3' 말단에 약 1 내지 약 4개의(예컨대, 약, 1, 2, 3, 또는 4개의) 말단 2'-데옥시뉴클레오티드를 추가로 포함하고, 여기서, 말단 뉴클레오티드는 하나 이상의 (예컨대, 약, 1, 2, 3, 또는 4개의) 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 추가로 포함하고, 여기서, 폴리핵산 분자는 임의로 말단 포스페이트 기, 예컨대, 5' 말단 포스페이트 기를 추가로 포함한다.

[0284] 일부 경우에, 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체 중 하나 이상의 것은 천연 폴리핵산 분자와 비교하여, 뉴클레아제, 예컨대, 예를 들어, 리보뉴클레아제, 예컨대, RN아제 H, 데옥시리보뉴클레아제, 예컨대, DN아제, 또는 엑소뉴클레아제, 예컨대, 5'-3' 엑소뉴클레아제 및 3'-5' 엑소뉴클레아제에 대해 내성을 띤다. 일부 경우에, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트, 또는 이들의 조합을 포함하는 인공 뉴클레오티드 유사체는 뉴클레아제, 예컨대, 예를 들어, 리보뉴클레아제, 예컨대, RN아제 H, 데옥시리보뉴클레아제, 예컨대, DN아제, 또는 엑소뉴클레아제, 예컨대, 5'-3' 엑소뉴클레아제 및 3'-5' 엑소뉴클레아제에 대해 내성을 띤다. 일부 경우에, 2'-O-메틸 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'O-메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-데옥시 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, T-데옥시-2'-플루오로 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, LNA 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, ENA 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, HNA 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 모르폴리노s is 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, PNA 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제에 대하여 내성을 띤다(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성). 일부 경우에, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 티올포스포네이트 뉴클레오티드 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함하는 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 5' 접

합체는 5'-3' 엑소뉴클레오용해성 절단을 억제시킨다. 일부 경우에, 본원에 기술된 3' 접합체는 3'-5' 엑소뉴클레오용해성 절단을 억제시킨다.

[0285] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체 중 하나 이상의 것은 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 또는 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함하는 인공 뉴클레오티드 유사체 중 하나 이상의 것은 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-메틸 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-데옥시 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, T-데옥시-2'-플루오로 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, LNA 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, ENA 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, PNA 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, HNA 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 모르폴리노 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 티올포스포네이트 뉴클레오티드 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함하는 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 증가된 친화성은 더 낮은 Kd, 더 높은 용융 온도(Tm), 또는 이들의 조합으로 예시된다.

[0286] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 키랄적으로 순수한(또는 입체 순수한) 폴리핵산 분자, 또는 단일 거울상이성질체를 포함하는 폴리핵산 분자이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 L-뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 D-뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 조성물은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만, 또는 그 미만의 그의 거울상이성질체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 조성물은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만, 또는 그 미만의 라세미 혼합물을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 미국 특허 공개 제2014/194610호 및 제2015/211006호; 및 PCT 공개 번호 WO2015107425에 기술되어 있는 폴리핵산 분자이다.

[0287] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 압타머 접합 모이어티를 포함하도록 추가로 변형된다. 일부 경우에, 압타머 접합 모이어티는 DNA 압타머 접합 모이어티이다. 일부 경우에, 압타머 접합 모이어티는 특이적 세포 표면 표적을 인식하는 압타머 부분 및 순환 항체에 부착하기 위한 특이적 에피토프를 제시하는 부분을 포함하는 알파머(Alphamer)(Centauri Therapeutics)이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 미국 특허 제8,604,184호, 제8,591,910호, 및 제7,850,975호에 기술된 바와 같이 압타머 접합 모이어티를 포함하도록 추가로 변형된다.

[0288] 추가 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키도록 변형된다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 RNA(예컨대, siRNA)이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키도록 하기 기술된 변형 중 하나 이상의 것에 의해 변형된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 예컨대, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형에 의해, 또는 잠금 또는 가교 리보스 형태(예컨대, LNA 또는 ENA)에 의해 2' 하이드록실 위치에서 변형된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 2'-O-메틸 및/또는 2'-O-메톡시에틸 리보스에 의해 변형된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 또한 그의 안정성을 증가시키기 위해 모르폴리노, PNA, HNA, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 및/또는 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 키랄적으로 순수한(또는 입체 순수한) 폴리핵산 분자이다. 일부 경우에, 키랄적으로 순수한(또는 입체 순수한) 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키기 위해 변형된다. 전달을 위해 안정성을 증가시키기 위한 RNA에 대한 적합한 변형은 당업자에게 자명할 것이다.

[0289] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 근이영양증에 관여하는 유전자, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA*에 의해 코딩된 RNA의 발현을 조정하는 RNAi 활성을 갖는다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이고, 여기서, 이중 가닥 siRNA 분자의 상기 가닥 중 하나는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나, 또는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나에 의해 코딩된 RNA, 또는 그의 일부의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서, 이중 가닥 siRNA 분자의 제2 가닥은 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나, 또는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나에 의해 코딩된 RNA, 또는 그의 일부의 뉴클레오티드 서열과 실질적으로 유사한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이며, 여기서, siRNA 분자의 각 가닥은 약 15 내지 25, 18 내지 24, 또는 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서, 각 가닥은 나머지 다른 한 가닥의 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 14, 17, 또는 19개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이며, 여기서, siRNA 분자의 각 가닥은 약 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서, 각 가닥은 나머지 다른 한 가닥의 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 19개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, RNAi 활성은 세포 내에서 발생한다. 다른 경우에, RNAi 활성은 재구성된 시험관내 시스템에서 발생한다.

[0290] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자에 의해 코딩된 RNA의 발현을 조정하는 RNAi 활성을 갖는다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*의 발현을 하향조절하는 단일 가닥 siRNA 분자이고, 여기서, 단일 가닥 siRNA 분자는 *DMD*, 또는 *DMD*에 의해 코딩된 RNA, 또는 그의 일부의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*의 발현을 하향조절하는 단일 가닥 siRNA 분자이고, 여기서, siRNA 분자는 약 15 내지 25, 18 내지 24, 또는 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*의 발현을 하향조절하는 단일 가닥 siRNA 분자이고, 여기서, siRNA 분자는 약 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, RNAi 활성은 세포 내에서 발생한다. 다른 경우에, RNAi 활성은 재구성된 시험관내 시스템에서 발생한다.

[0291] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 자기 상보적 센스 및 안티센스 영역을 포함하는 이중 가닥 폴리뉴클레오티드 분자이며, 여기서, 안티센스 영역은 표적 핵산 분자 또는 그의 일부 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 센스 영역은 표적 핵산 서열 또는 그의 일부에 상응하는 뉴클레오티드 서열을 가진다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 별개의 두 폴리뉴클레오티드로부터 어셈블리되고, 여기서, 한 가닥은 센스 가닥이고, 나머지 다른 하나는 안티센스 가닥이며, 여기서, 안티센스 및 센스 가닥은 자기 상보적이고(예컨대, 각 가닥은 나머지 다른 한 가닥 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고; 예컨대, 여기서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 이중체 또는 이중 가닥 구조를 형성하고, 예를 들어, 여기서, 이중 가닥 영역은 약 19, 20, 21, 22, 23개 이상의 염기쌍이다); 안티센스 가닥은 표적 핵산 분자 또는 그의 일부 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 센스 가닥은 표적 핵산 서열 또는 그의 일부에 상응하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 대안적으로, 폴리핵산 분자는 단일 올리고뉴클레오티드로부터 어셈블리되고, 여기서, 폴리핵산 분자의 자기 상보적 센스 및 안티센스 영역은 핵산 기반 또는 비핵산 기반 링커(들)에 의해 연결된다.

[0292] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 자기 상보적 센스 및 안티센스 영역을 포함하는, 이중체, 비대칭 이중체, 헤어핀

또는 비대칭 헤어핀 2차 구조를 갖는 폴리뉴클레오티드이며, 여기서, 안티센스 영역은 별개의 표적 핵산 분자 또는 그의 일부 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 센스 영역은 표적 핵산 서열 또는 그의 일부에 상응하는 뉴클레오티드 서열을 가진다. 다른 경우에, 폴리핵산 분자는 2개 이상의 루프 구조, 및 자기 상보적 센스 및 안티센스 영역을 포함하는 줄기를 갖는 환형 단일 가닥 폴리뉴클레오티드이며, 여기서, 안티센스 영역은 표적 핵산 분자 또는 그의 일부 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 센스 영역은 표적 핵산 서열 또는 그의 일부에 상응하는 뉴클레오티드 서열을 가지고, 여기서, 환형 폴리뉴클레오티드는 생체내 또는 시험관내에서 프로세싱됨에 따라 RNAi를 매개할 수 있는 활성 폴리핵산 분자로 생성된다. 추가 경우에, 폴리핵산 분자는 또한 표적 핵산 분자 또는 그의 일부 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 갖는 단일 가닥 폴리뉴클레오티드를 포함하고(예를 들어, 상기 폴리핵산 분자는 표적 핵산 서열 또는 그의 일부에 상응하는 뉴클레오티드 서열이 폴리핵산 분자 내에 존재하는 것을 요구하지 않는다), 여기서, 단일 가닥 폴리뉴클레오티드는 말단 포스페이트 기, 예컨대, 5'-포스페이트(예를 들어, 문헌 [Martinez et al., 2002, *Cell.,* 110, 563-574] 및 [Schwarz et al., 2002, *Molecular Cell,* 10, 537-568] 참조), 또는 5',3'-디포스페이트를 추가로 포함한다.

[0293] 일부 경우에, 비대칭은 안티센스 영역, 뉴클레오티드 또는 비뉴클레오티드를 포함하는 루프 부분, 및 센스 영역이 안티센스 영역과 염기쌍을 형성하고, 루프와 이중체를 형성할 수 있을 정도로 충분히 상보적인 뉴클레오티드를 갖는 정도로 안티센스 영역보다 더 적은 개수의 뉴클레오티드를 포함하는 센스 영역을 선형 폴리핵산 분자이다. 예를 들어, 비대칭 헤어핀 폴리핵산 분자는 세포 또는 시험관내 시스템에서 RNAi를 매개하는 데 충분한 길이(예컨대, 약 19 내지 약 22개의 뉴클레오티드)를 갖는 안티센스 영역, 및 약 4 내지 약 8개의 뉴클레오티드를 포함하는 루프 영역, 및 안티센스 영역에 상보적인 약 3 내지 약 18개의 뉴클레오티드를 갖는 센스 영역을 포함한다. 일부 경우에, 비대칭 헤어핀 폴리핵산 분자는 또한 화학적으로 변형된 5'-포스페이트 기를 포함한다. 추가 경우에서, 비대칭 헤어핀 폴리핵산 분자의 루프 부분은 뉴클레오티드, 비뉴클레오티드, 링커 분자, 또는 접합체 분자를 포함한다.

[0294] 일부 실시양태에서, 비대칭 이중체는 센스 영역 및 안티센스 영역을 포함하는 별개의 두 가닥을 갖는 폴리핵산 분자이며, 여기서, 센스 영역은, 센스 영역이 안티센스 영역과 염기쌍을 형성하고, 이중체를 형성할 수 있을 정도로 충분히 상보적인 뉴클레오티드를 갖는 정도로 안티센스 영역보다 더 적은 개수의 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 비대칭 이중체 폴리핵산 분자는 세포 또는 시험관내 시스템에서 RNAi를 매개하는 데 충분한 길이(예컨대, 약 19 내지 약 22개의 뉴클레오티드)를 갖는 안티센스 영역, 및 안티센스 영역에 상보적인 약 3 내지 약 18개의 뉴클레오티드를 갖는 센스 영역을 포함한다.

[0295] 일부 경우에, 범용 염기란, 그들 간의 구별 없이, 각각의 천연 DNA/RNA 염기와 염기쌍을 형성하는 뉴클레오티드 염기 유사체를 지칭한다. 범용 염기의 비제한적인 예로는 당업계에 공지된 바와 같이, C-페닐, C-나프틸 및 다른 방향족 유도체, 이노신, 아졸 카복스아미드, 및 니트로아졸 유도체, 예컨대, 3-니트로피롤, 4-니트로인돌, 5-니트로인돌, 및 6-니트로인돌을 포함한다(예를 들어, 문헌 [Loakes, 2001, *Nucleic Acids Research,* 29, 2437-2447] 참조).

[0296] *폴리핵산 분자 합성*

[0297] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 화학적 합성 및/또는 효소적 라이게이션 반응을 사용하여 구성된다. 예를 들어, 폴리핵산 분자는 자연적으로 발생된 뉴클레오티드를 사용하거나, 또는 분자의 생물학적 안정성을 증가시키거나, 또는 폴리핵산 분자와 표적 핵산 사이에 형성되는 된 이중체의 물리적 안정성을 증가시키기 위해 디자인된 다양하게 변형된 뉴클레오티드를 사용하여 화학적으로 합성된다. 예시적인 방법은 미국 특허 제5,142,047호; 제5,185,444호; 제5,889,136호; 제6,008,400호; 및 제6,111,086호; PCT 공개 번호 WO2009099942; 또는 유럽 공개 제1579015호에 기술된 것을 포함한다. 추가의 예시적인 방법은 문헌 [Griffey et al., "2'-O-aminopropyl ribonucleotides: a zwitterionic modification that enhances the exonuclease resistance and biological activity of antisense oligonucleotides," J. *Med. Chem.* **39**(26):5100-5109 (1997))]; [Obika, et al. "Synthesis of 2'-O,4'-C-methyleneuridine and -cytidine. Novel bicyclic nucleosides having a fixed C3, -endo sugar puckering". *Tetrahedron Letters* **38** (50): 8735 (1997)]; [Koizumi, M. "ENA oligonucleotides as therapeutics". *Current opinion in molecular therapeutics* **8** (2): 144-149 (2006)]; 및 [Abramova et al., "Novel oligonucleotide analogues based on morpholino nucleoside subunits-antisense technologies: new chemical possibilities," Indian Journal of Chemistry 48B:1721-1726 (2009)]에 기술된 것을 포함한다. 대안적으로, 폴리핵산 분자는 폴리핵산 분자가 안티센스 방향(즉, 삽입된 폴리핵산 분자로부터 전사된 RNA는 관심 표적 폴리핵산 분자에 대해 안티센스

방향으로 존재할 것이다)으로 서브클로닝된 발현 벡터를 사용하여 생물학적으로 제조된다.

[0298] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 두 가닥 모두 단일의 인접한 올리고뉴클레오티드 단편, 또는 추후에 절단되어 개별 단편을 제공하는, 절단가능한 링커에 의해 이격되어 있는 가닥, 또는 이중체를 가수분해하고, 그의 정체를 허용하는 가닥으로서 합성이 되는 탠덤 합성 방법을 통해 합성된다.

[0299] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 또한, 한 단편은 센스 영역을 포함하고, 제2 단편은 분자의 안티센스 영역을 포함하는 것인, 2개의 상이한 핵산 가닥 또는 단편으로부터 어셈블리된다.

[0300] 예를 들어, 당, 염기 및 포스페이트 변형을 도입하기 위한 추가의 변형 방법은 (Eckstein et al.)의 국제 공개 PCT WO 92/07065; [Perrault et al. *Nature,* 1990, 344, 565-568]; [Pieken et al. *Science,* 1991, 253, 314-317]; [Usman and Cedergren, *Trends in Biochem. Sci.,* 1992, 17, 334-339]; (Usman et al.)의 국제 공개 PCT WO 93/15187; (Sproat)의 미국 특허 제5,334,711호 및 [Beigelman et al., 1995, *J. Biol. Chem.,* 270, 25702]; (Beigelman et al.)의 국제 PCT 공개 번호 WO 97/26270; (Beigelman et al.)의 미국 특허 제5,716,824호; (Usman et al.)의 미국 특허 제5,627,053호; (Woolf et al.)의 국제 PCT 공개 번호 WO 98/13526; (Thompson et al.)의 미국 시리얼 제60/082,404호(1998년 4월 20일 출원); [Karpeisky et al., 1998, *Tetrahedron Lett.,* 39, 1131]; [Earnshaw and Gait, 1998, *Biopolymers* (*Nucleic Acid Sciences*), 48, 39-55]; [Verma and Eckstein, 1998, *Annu. Rev. Biochem.,* 67, 99-134]; 및 [Burlina et al., 1997, *Bioorg. Med. Chem.,* 5, 1999-2010]을 포함한다. 상기 공개 문헌에는 촉매 작용 없이 당, 염기, 및/또는 포스페이트 변형 등을 핵산 분자 내로 도입하는 위치를 결정하는 일반적인 방법 및 전략법이 기술되어 있다.

[0301] 일부 경우에, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 및/또는 5'-메틸포스포네이트 연결을 이용한 폴리핵산 분자 뉴클레오티드간 연결의 화학적 변형은 안정성은 개선시키지만, 과도한 변형은 때때로 독성을 유발하거나, 활성을 감소시킨다. 그러므로, 핵산 분자를 디자인할 때, 일부 경우에, 상기 뉴클레오티드간 연결의 양은 최소화된다. 상기 경우에, 이들 연결의 농도 감소는 독성을 저하시키고, 효능을 증가시키며, 상기 분자의 특이성을 더 높게 증가시킨다.

[0302] **핵산-폴리펩티드 접합체**

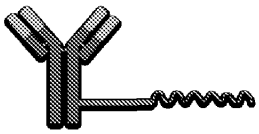
[0303] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 부위로의 전달을 위해 폴리펩티드 A에 추가로 접합된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 폴리펩티드 A 및 임의로 중합체 모이어티에 접합된다.

[0304] 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 하나의 B에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 하나의 B에 접합되어 A-B 접합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 A는 B의 5' 말단, B의 3' 말단, B 상의 내부 부위, 또는 그의 임의 조합에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 2개의 B에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 이상의 B에 접합된다.

[0305] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 하나의 B의 한쪽 말단에 접합되는 반면, 적어도 하나의 C는 적어도 하나의 B의 반대쪽 말단에 접합됨으로써 A-B-C 접합체를 형성한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 하나의 B의 한쪽 말단에 접합되는 반면, 적어도 하나의 C는 적어도 하나의 B 상의 내부 부위에서 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 하나의 C에 직접 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 B는 적어도 하나의 C를 통해 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 간접적으로 접합되어 A-C-B 접합체를 형성한다.

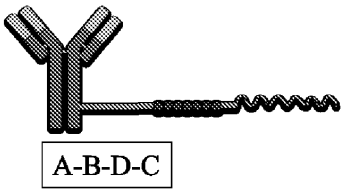
[0306] 일부 경우에, 적어도 하나의 B 및/또는 적어도 하나의 C, 및 임의로 적어도 하나의 D는 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 B는 말단(예컨대, 5' 말단 또는 3' 말단)에서 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 접합되거나, 또는 내부 부위를 통해 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 C는 직접적으로, 또는 적어도 하나의 B를 통해 간접적으로 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 접합된다. 적어도 하나의 B를 통해 간접적으로 접합되는 경우, 적어도 하나의 C는 B 상의 적어도 하나의 폴리펩티드 A와 동일한 말단에서, 적어도 하나의 폴리펩티드 A와 반대쪽 말단에서, 또는 독립적으로 내부 부위에서 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 추가 폴리펩티드 A가 적어도 하나의 폴리펩티드 A에, B에, 또는 C에 추가로 접합된다. 추가 경우에, 적어도 하나의 D는 임의로 적어도 하나의 폴리펩티드 A에, 적어도 하나의 B에, 또는 적어도 하나의 C에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다. 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 직접적으로 접합되는 경우, 적어도 하나의 D는 또한 임의로 적어도 하나의 B에 접합되어 A-D-B 접합체를 형성하거나, 또는 임의로 적어도 하나의 B 및 적어도 하나의 C에 접합되어 A-D-B-C 접합체를 형성한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 D는 적어도

하나의 폴리펩티드 A에 직접적으로 접합되고, 적어도 하나의 B 및 적어도 하나의 C에는 간접적으로 접합되어 D-A-B-C 접합체를 형성한다. 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 간접적으로 접합되는 경우, 적어도 하나의 D는 또한 임의로 적어도 하나의 B에 접합되어 A-B-D 접합체를 형성하거나, 또는 임의로 적어도 하나의 B 및 적어도 하나의 C에 접합되어 A-B-D-C 접합체를 형성한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 추가 D는 적어도 하나의 폴리펩티드 A에, B에, 또는 C에 추가로 접합된다.



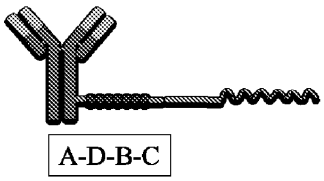
[0307] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다: .

[0308] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



.

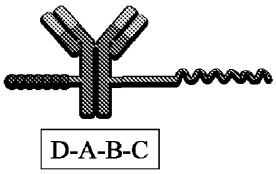
[0309] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



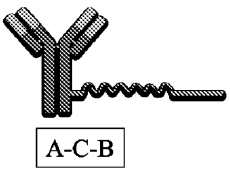
.



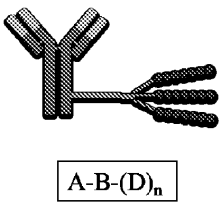
[0310] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다: .



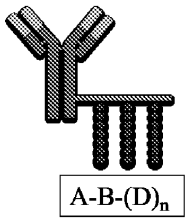
[0311] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다: .



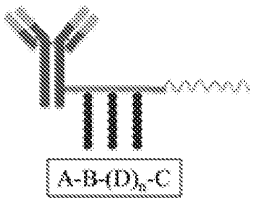
[0312] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다: .



[0313] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다: .

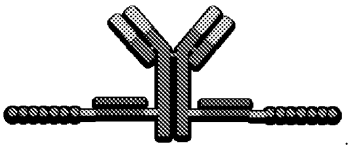


[0314] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다: .

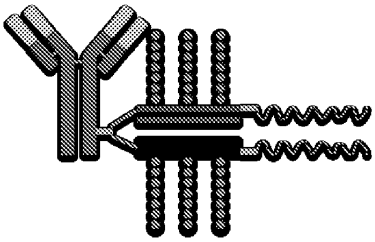


[0315] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다: .

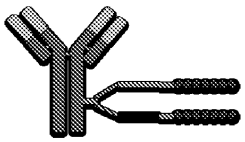
[0316] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



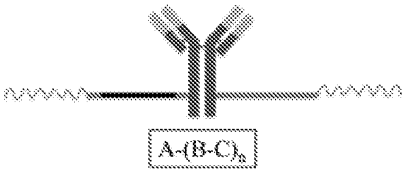
[0317] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:

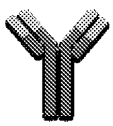


[0318] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



[0319] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



[0320] 상기 도시된 바와 같은,  는 단지 표현하기 위한 것이며, 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일 도메인 항체(sdAb), 또는 카멜리드 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다.

[0321] **결합 모이어티**

[0322] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 폴리펩티드는 항체 또는 항체 그의 단편이다. 일부 경우에, 단편은 결합 단편이다. 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의

결합 단편, 뮤린 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab_2, $F(ab)'_3$ 단편, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 비스-scFv, $(scFv)_2$, 디아바디, 미니바디, 나노바디, 트리아바디, 테트라바디, 디술피드 안정화 Fv 단백질(dsFv: disulfide stabilized Fv), 단일 도메인 항체(sdAb), Ig NAR, 카멜리드 항체 또는 그의 결합 단편, 이중특이적 항체 또는 그의 결합 단편, 또는 그의 화학적으로 변형된 유도체를 포함한다.

[0323] 일부 경우에, A는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 뮤린 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab_2, $F(ab)'_3$ 단편, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 비스-scFv, $(scFv)_2$, 디아바디, 미니바디, 나노바디, 트리아바디, 테트라바디, 디술피드 안정화 Fv 단백질 ("dsFv"), 단일 도메인 항체(sdAb), Ig NAR, 카멜리드 항체 또는 그의 결합 단편, 이중특이적 항체 또는 그의 결합 단편, 또는 그의 화학적으로 변형된 유도체를 포함이다. 일부 경우에, A는 인간화 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 뮤린 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 키메라 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 1가 Fab'이다. 일부 경우에, A는 2가 Fab_2이다. 일부 경우에, A는 단일 쇄 가변 단편(scFv)이다.

[0324] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 이중특이적 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 이중특이적 항체는 삼작용성 항체 또는 이중특이적 미니항체이다. 일부 경우에, 이중특이적 항체는 삼작용성 항체이다. 일부 경우에, 삼작용성 항체는 2개의 상이한 항원에 대한 결합 부위를 포함하는 전장 단일클론 항체이다.

[0325] 일부 경우에, 이중특이적 항체는 이중특이적 미니항체이다. 일부 경우에, 이중특이적 미니항체는 2가 Fab_2, $F(ab)'_3$ 단편, 비스-scFv, $(scFv)_2$, 디아바디, 미니바디, 트리아바디, 테트라바디 또는 이중특이적 T 세포 관여 항체(BiTE: bi-specific T-cell engager)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 T 세포 관여 항체는 2개의 scFv가 2개의 상이한 항원의 에피토프를 표적화하는 2개의 단일 쇄 가변 단편(scFv)을 함유하는 융합 단백질이다.

[0326] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 이중특이적 미니항체이다. 일부 경우에, A는 이중특이적 Fab_2이다. 일부 경우에, A는 이중특이적 $F(ab)'_3$ 단편이다. 일부 경우에, A는 이중특이적 비스-scFv이다. 일부 경우에, A는 이중특이적$(scFv)_2$이다. 일부 실시양태에서, A는 이중특이적 디아바디이다. 일부 실시양태에서, A는 이중특이적 미니바디이다. 일부 실시양태에서, A는 이중특이적 트리아바디이다. 다른 실시양태에서, A는 이중특이적 테트라바디이다. 다른 실시양태에서, A는 이중특이적 T 세포 관여 항체(BiTE)이다.

[0327] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 삼중특이적 항체이다. 일부 경우에, 삼중특이적 항체는 $F(ab)'_3$ 단편 또는 트리아바디를 포함한다. 일부 경우에, A는 삼중특이적 $F(ab)'_3$ 단편이다. 일부 경우에, A는 트리아바디이다. 일부 실시양태에서, A는 문헌 [Dimas, *et al.*, "Development of a trispecific antibody designed to simultaneously and efficiently target three different antigens on tumor cells," *Mol. Pharmaceutics*, **12**(9): 3490-3501 (2015)]에 기술된 바와 같은 삼중특이적 항체이다.

[0328] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 세포 표면 단백질을 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 근육 세포 상의 세포 표면 단백질을 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 항체 또는 그의 결합 단편에 의해 인식되는 예시적인 세포 표면 단백질로는 Sca-1, CD34, Myo-D, 미오게닌, MRF4, NCAM, CD43, 및 CD95(Fas)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0329] 일부 경우에, 세포 표면 단백질은 분화 클러스터(CD: cluster of differentiation) 세포 표면 마커를 포함한다. 예시적인 CD 세포 표면 마커로는 CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDw12, CD13, CD14, CD15, CD15s, CD16, CDw17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD43, CD44, CD45, CD45RO, CD45RA, CD45RB, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CDw60, CD61, CD62E, CD62L(L-셀렉틴), CD62P, CD63, CD64, CD65, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD79(예컨대, CD79a, CD79b), CD90, CD95(Fas), CD103, CD104, CD125(IL5RA), CD134 (OX40), CD137(4-1BB), CD152(CTLA-4), CD221, CD274, CD279(PD-1), CD319(SLAMF7), CD326(EpCAM) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0330] 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 CD 세포 표면 마커를 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDw12, CD13, CD14, CD15, CD15s, CD16, CDw17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD43, CD44, CD45, CD45RO, CD45RA, CD45RB, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CDw60, CD61, CD62E, CD62L(L-셀렉틴), CD62P, CD63, CD64, CD65, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD79(예컨대, CD79a, CD79b), CD90, CD95(Fas), CD103, CD104, CD125(IL5RA), CD134(OX40), CD137(4-1BB), CD152(CTLA-4), CD221, CD274, CD279(PD-1), CD319(SLAMF7), CD326(EpCAM), 또는 이들의 조합을 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다.

[0331] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 항미오신 항체, 항-트랜스페린 항체, 및 근육 특이적 키나제(MuSK: Muscle-Specific kinase)를 인식하는 항체이다.

[0332] 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 항미오신 항체이다. 일부 경우에, 항미오신 항체는 인간화 항체이다. 다른 경우에, 항미오신 항체는 키메라 항체이다. 추가 경우에, 항미오신 항체는 1가, 2가, 또는 다가 항체이다.

[0333] 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 항-트랜스페린 (항CD71) 항체이다. 일부 경우에, 항-트랜스페린 항체는 인간화 항체이다. 다른 경우에, 항-트랜스페린 항체는 키메라 항체이다. 추가 경우에, 항-트랜스페린 항체는 1가, 2가, 또는 다가 항체이다. 일부 실시양태에서, 예시적인 항-트랜스페린 항체로는 R&D 시스템즈(R&D Systems)로부터의 MAB5746, 바이오-래드 라보라토리즈(Bio-Rad Laboratories)로부터의 AHP858, 베틸 라보라토리즈, 인크.(Bethyl Laboratories, Inc.)로부터의 A80-128A, 및 밀리포어시그마(MilliporeSigma)로부터의 T2027을 포함한다.

[0334] 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 MuSK를 인식하는 항체이다. 일부 경우에, 항MuSK 항체는 인간화 항체이다. 다른 경우에, 항MuSK 항체는 키메라 항체이다. 추가 경우에, 항MuSK 항체는 1가, 2가, 또는 다가 항체이다.

[0335] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 비특이적으로 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 비-부위 특이적인 방식으로 리신 잔기 또는 시스테인 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 비-부위 특이적인 방식으로 리신 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 비-부위 특이적인 방식으로 시스테인 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다.

[0336] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 리신 잔기를 통해, 시스테인 잔기를 통해, 5' 말단에서, 3' 말단에서, 비천연 아미노산을 통해, 또는 효소 변형된 또는 효소 촉매화된 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 리신 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 시스테인 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 5' 말단에서 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 3' 말단에서 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 비천연 아미노산을 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 효소 변형된 또는 효소 촉매화된 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다.

[0337] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 폴리핵산 분자(B)는 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16개 이상의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 1개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 2개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 3개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 4개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 5개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 6개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 7개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 8개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 9개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 10개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 11개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 12개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 13개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 14개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 15개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 16개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 하나 이상의 폴리핵산 분자는 동일한 것이

다. 다른 경우에, 하나 이상의 폴리핵산 분자는 상이한 것이다.

[0338] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A에 접합되는 폴리핵산 분자(B)의 개수가 비를 형성한다. 일부 경우에, 상기 비는 DAR(약물 대 항체: drug-to-antibody) 비로 지칭되고, 여기서, 본원에서 지칭되는 약물은 폴리핵산 분자(B)이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 1 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 2 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 3 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 4 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 5 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 6 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 7 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 8 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 9 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 10 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 11 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 12 이상이다.

[0339] 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 1이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 2이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 3이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 4이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 5이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 6이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 7이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 8이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 9이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 10이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 11이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 12이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 13이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 14이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 15이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 약 16이다.

[0340] 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 1이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 2이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 4이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 6이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 8이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A이 DAR 비는 12이다.

[0341] 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 및 결합 모이어티 A를 포함하는 접합체는 결합 모이어티 A 없이, 폴리핵산 분자(B)를 포함하는 접합체와 비교하여 개선된 활성을 가진다. 일부 경우에, 개선된 활성은 생물학적으로 관련된 기능을 증진시키고, 예컨대, 안정성, 친화성, 결합, 기능적 활성, 및 질환 상태의 치료 또는 예방에서의 효능을 개선시킨다. 일부 경우에, 질환 상태는 유전자의 하나 이상이 돌연변이화된 엑손의 결과이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 및 결합 모이어티 A를 포함하는 접합체는 결합 모이어티 A 없이, 폴리핵산 분자(B)를 포함하는 접합체와 비교하여 하나 이상이 돌연변이화된 엑손의 엑손 스키핑을 증가시킨다. 일부 경우에, 엑손 스키핑은 결합 모이어티 A 없이, 폴리핵산 분자(B)를 포함하는 접합체와 비교하여 폴리핵산 분자(B) 및 결합 모이어티 A를 포함하는 접합체에서 적어도 또는 약 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 95% 초과만큼 증가된다.

[0342] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 당업계에 공지된 종래 기술을 사용하여, 예를 들어, 단독으로 또는 조합하여 아미노산 결실, 삽입, 치환, 부가를 사용하여, 및/또는 재조합 및/또는 당업계에 공지된 임의의 다른 변형(예컨대 번역 후 변형 및 화학적 변형, 예컨대, 글리코실화 및 인산화)에 의해 추가로 변형된다. 일부 경우에, 변형은 Fc 수용체와의 상호작용을 조정하기 위한 변형을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 하나 이상의 변형은, 예를 들어, Fc 도메인 및 FcRn 수용체 사이의 상호작용에 관여하는 아미노산 잔기를 개시하는, 국제 공개 제WO97/34631호에 기술된 것을 포함한다. 항체 또는 그의 결합 단편의 아미노산 서열의 기초를 이루는 핵산

서열에 상기 변형을 도입하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다.

[0343] 일부 경우에, 항체 결합 단편은 그의 유도체를 추가로 포함하고, 적어도 하나의 CDR을 함유하는 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0344] 일부 경우에, 본원에서 사용되는 바, "단일 쇄"라는 용어는 이중특이적 단일 쇄 구성물의 제1 및 제2 도메인이, 바람직하게는 단일 핵산 분자에 의해 코딩가능한 공-선형(co-linear) 아미노산 서열의 형태로, 공유 결합된 것을 의미한다.

[0345] 일부 경우에, 이중특이적 단일 쇄 항체 구성물은 2개의 항체 유래의 결합 도메인을 포함하는 구성물에 관한 것이다. 상기 실시양태에서, 이중특이적 단일 쇄 항체 구성물은 탠덤 비-scFv 또는 디아바디이다. 일부 경우에, scFv는 링커 펩티드에 의해 연결된 VH 및 VL 도메인을 함유한다. 일부 경우에, 링커는 각각의 제1 및 제2 도메인이 서로 독립적으로 그의 차별적인 결합 특이성을 확실하게 유지할 수 있도록 하는 데 충분한 정도의 길이 및 서열을 가진다.

[0346] 일부 실시양태에서, 본원에서 사용되는 바, ~에 결합 또는 ~와 상호작용이란, 적어도 2개의 항원-상호작용-부위의 서로 간의 결합/상호작용을 정의한다. 일부 경우에, 항원-상호작용-부위는 특정 항원 또는 항원의 특정 기와 특이적인 상호작용을 할 수 있는 능력을 나타내는 폴리펩티드의 모티프를 정의한다. 일부 경우에, 결합/상호작용은 또한 특이적 인식을 정의하는 것으로 이해된다. 상기 경우에, 특이적 인식이란, 항체 또는 그의 결합 단편이 각각의 표적 분자의 적어도 2개의 아미노산과 특이적으로 상호작용하고/거나, 그에 결합할 수 있다는 것을 지칭한다. 예를 들어, 특이적 인식은 항체 분자의 특이성, 또는 표적 분자의 특정 영역 간을 구별할 수 있는 그의 능력과 관련된다. 추가 경우에, 항원-상호작용-부위와 그의 특이적 항원과의 특이적 상호작용은, 예컨대, 항원의 형태 변화의 유도, 항원의 올리고머화 등에 기인하여 신호를 개시시킨다. 추가의 실시양태에서, 결합은 "열쇠-자물쇠-원리"의 특이성에 의해 예시된다. 따라서, 일부 경우에, 항원-상호작용-부위의 아미노산 서열에서의 특정 모티프 및 항원의 아미노산 서열은 이들의 1차, 2차 또는 3차 구조의 결과 뿐만 아니라, 상기 구조의 2차 변형의 결과로서 서로 결합한다. 상기 경우, 항원-상호작용-부위와 그의 특이적 항원과의 특이적 상호작용은 또한 부위의 항원에의 간단한 결합을 초래한다.

[0347] 일부 경우에, 특이적 상호작용은 추가로 항체 또는 그의 결합 단편의 감소된 교차 반응성 또는 감소된 오프-표적 효과를 지칭한다. 예를 들어, 관심 폴리펩티드/단백질에 결합하지만, 임의의 다른 폴리펩티드에 결합하지 않거나, 또는 본질적으로 결합하지 않는 항체 또는 그의 결합 단편은 관심 폴리펩티드/단백질에 대해 특이적인 것으로 간주된다. 항원-상호작용-부위와 특이적 항원과의 특이적 상호작용의 예는 그의 수용체에 대한 리간드의 특이성, 예를 들어, 항체의 항원 결합 부위에 대한 항원 결정기(에피토프)의 상호작용을 포함한다.

[0348] *추가의 결합 모이어티*

[0349] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 혈장 단백질이다. 일부 경우에, 혈장 단백질은 알부민을 포함한다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 알부민이다. 일부 경우에, 알부민은 본원에 기술된 접합 화학법 중 하나 이상의 것에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 알부민은 천연 라이게이션 화학법에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 알부민은 리신 접합에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다.

[0350] 일부 경우에, 결합 모이어티는 스테로이드이다. 예시적인 스테로이드로는 콜레스테롤, 인지질, 디아실글리세롤 및 트리아실글리세롤, 지방산, 포화, 불포화, 치환을 포함하는 탄화수소, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 스테로이드는 콜레스테롤이다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 콜레스테롤이다. 일부 경우에, 콜레스테롤은 본원에 기술된 접합 화학법 중 하나 이상의 것에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 콜레스테롤은 천연 라이게이션 화학법에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 콜레스테롤은 리신 접합에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다.

[0351] 일부 경우에, 결합 모이어티는 세포 상의 특이적인 표면 마커에 결합하는 폴리핵산 분자 압타머를 포함하나, 이에 제한되지 않는 중합체이다. 상기 경우에서, 결합 모이어티는 표적 유전자 또는 DNA에 하이브리드화하지 않고, 대신, 세포 표면 마커의 그의 특이적인 에피토프에 결합하는 항체와 유사하게 세포 표면 마커에 선택적으로 결합할 수 있는 폴리핵산이다.

[0352] 일부 경우에, 결합 모이어티는 펩티드이다. 일부 경우에, 펩티드는 약 1 내지 약 3 kDa을 포함한다. 일부 경우에, 펩티드는 약 1.2 내지 약 2.8 kDa, 약 1.5 내지 약 2.5 kDa, 또는 약 1.5 내지 약 2 kDa을 포함한다. 일부 경우에, 펩티드는 비사이클릭 펩티드이다. 일부 경우에, 비사이클릭 펩티드는 구속 비사이클릭 펩티드이다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 비사이클릭 펩티드(예컨대, 비사이클 쎄라퓨틱스(Bicycle Therapeutics)로부터의

비사이클)이다.

[0353] 추가 경우에, 결합 모이어티는 소분자이다. 일부 경우에, 소분자는 항체 동원 소분자이다. 일부 경우에, 항체 동원 소분자는 표적 결합 말단 및 항체 결합 말단을 포함하고, 여기서, 표적 결합 말단은 세포 표면 수용체를 인식하고, 그와 상호작용할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 글루타메이트 우레아 화합물을 포함하는 표적 결합 말단은 PSMA와의 상호작용을 가능하게 함으로써, 이는 PSMA를 발현하는 세포와의 항체 상호작용을 증진시킨다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 문헌 [Zhang et al., "A remote arene-binding site on prostate specific membrane antigen revealed by antibody-recruiting small molecules," J Am Chem Soc. 132(36): 12711-12716 (2010)]; 또는 [McEnaney, et al., "Antibody-recruiting molecules: an emerging paradigm for engaging immune function in treating human disease," ACS Chem Biol. 7(7): 1139-1151 (2012)]에 기술된 소분자이다.

[0354] *접합 화학법*

[0355] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 아미노산, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 항체, 항원, 독소, 호르몬, 지질, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 당, 탄수화물, 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 뿐만 아니라, 이들 부류의 물질 모두의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 결합 모이어티의 추가의 예로는 또한 스테로이드, 예컨대, 콜레스테롤, 인지질, 디아실글리세롤 및 트리아실글리세롤, 지방산, 탄화수소(예컨대, 포화되거나, 불포화되거나, 또는 치환을 함유), 효소 기질, 비오틴, 디곡시게닌, 및 다당류를 포함한다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 중합체, 및 임의로 엔도솜 분해성 모이어티에 추가로 접합된다.

[0356] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 화학적 라이게이션 프로세스에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 천연 라이게이션에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 접합은 문헌 [Dawson, et al. "Synthesis of proteins by native chemical ligation," *Science* **1994**, *266*, 776-779]; [Dawson, et al. "Modulation of Reactivity in Native Chemical Ligation through the Use of Thiol Additives," *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4325-4329]; [Hackeng, et al. "Protein synthesis by native chemical ligation: Expanded scope by using straightforward methodology.," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 10068-10073]; 또는 [Wu, et al. "Building complex glycopeptides: Development of a cysteine-free native chemical ligation protocol," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4116-4125]에 기술된 바와 같다. 일부 경우에, 접합은 미국 특허 제8,936,910호에 기술된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 천연 라이게이션 화학을 통해 부위 특이적으로 또는 비특이적으로 결합 모이어티에 접합된다.

[0357] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 "흔적없는(traceless)" 커플링 기술(Philochem)을 사용한 부위 지정 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, "흔적없는" 커플링 기술은 이후에 알데히드 기를 함유하는 폴리핵산 분자와 접합되는 결합 모이어티 상의 N 말단 1,2-아미노티올 기를 사용한다(문헌 [Casi *et al.*, "Site-specific traceless coupling of potent cytotoxic drugs to recombinant antibodies for pharmacodelivery," *JACS* **134**(13): 5887-5892 (2012)] 참조).

[0358] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 결합 모이어티 내로 도입된 비천연 아미노산을 이용한 부위 지정 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 *p*-아세틸페닐알라닌(pAcPhe)을 포함한다. 일부 경우에, pAcPhe의 케토 기는 알콕시-아민 유도체화된 접합 모이어티에 선택적으로 커플링되어 옥심 결합을 형성한다(문헌 [Axup *et al.*, "Synthesis of site-specific antibody drug conjugates using unnatural amino acids," *PNAS* **109**(40): 16101-16106 (2012)] 참조).

[0359] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 효소 촉매화 프로세스를 이용한 부위 지정 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 부위 지정 방법은 SMAR태그(SMARTag)™ 기술(Redwood)을 이용한다. 일부 경우에, SMAR태그™ 기술은 알데히드 태그의 존재하에 산화 프로세스를 통해 포르밀글리신 생성 효소(FGE: formylglycine-generating enzyme)에 의한 시스테인으로부터 포르밀글리신(FGly) 잔기의 생성 및 하이드라지노-픽테트-스펭글러(HIPS: hydrazino-Pictet-Spengler) 라이게이션을 통한 FGly의 알킬하이드라진-관능화 폴리핵산 분자에의 후속 접합을 포함한다(문헌 [Wu *et al.*, "Site-specific chemical modification of recombinant proteins produced in mammalian cells by using the genetically encoded aldehyde tag," *PNAS* **106**(9): 3000-3005 (2009)]; [Agarwal, *et al.*, "A Pictet-Spengler ligation for protein chemical modification," *PNAS* **110**(1): 46-51 (2013)] 참조).

[0360] 일부 경우에, 효소 촉매화 프로세스는 미생물 트랜스글루타미나제(mTG: microbial transglutaminase)를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 미생물 트랜스글루타미나제 촉매화 프로세스를 이용하여 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, mTG는 인식 서열 내의 글루타민의 아미드 측쇄와 관능화 폴리핵산 분자의 1급 아민 사이의 공유 결합의 형성을 촉매화한다. 일부 경우에, mTG는 스트렙토마이세스 모바렌시스(*Streptomyces mobarensis*)로부터 생산된다(문헌 [Strop *et al.*, "Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates," *Chemistry and Biology* **20**(2) 161-167 (2013)] 참조).

[0361] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 특이적 트랜스펩티다제를 이용하는 PCT 공개 번호 WO2014/140317에 기술된 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다.

[0362] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 미국 특허 공개 제2015/0105539호 및 제2015/0105540호에 기술된 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다.

[0363] *항체 또는 그의 결합 단편의 제조*

[0364] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리펩티드(예컨대, 항체 및 그의 결합 단편)는 폴리펩티드(예컨대, 항체)의 합성에 유용한 것으로 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여, 특히, 화학적 합성에 의해 또는 재조합 발현에 의해 제조되고, 바람직하게는 재조합 발현 기술에 의해 제조된다.

[0365] 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 재조합 방식으로 발현되고, 항체 또는 그의 결합 단편을 코딩하는 핵산은 (예컨대, 문헌 [Kutmeier et al., 1994, *BioTechniques* 17:242]에 기술된 바와 같이) 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오티드로부터 어셈블리되고, 이는 항체를 코딩하는 서열의 일부분을 함유하는 중첩 올리고뉴클레오티드의 합성, 상기 올리고뉴클레오티드의 어닐링 및 라이게이션, 및 라이게이션된 올리고뉴클레오티드의 PCR에 의한 증폭을 포함한다.

[0366] 대안적으로, 항체를 코딩하는 핵산 분자는 서열의 3' 및 5' 말단에 하이브리드화 가능한 합성 프라이머를 사용한 PCR 증폭에 의해, 또는 특정 유전자 서열에 특이적인 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용하여 클로닝함으로써 적합한 공급원(예컨대, 항체 cDNA 라이브러리, 또는 면역글로불린을 발현하는 임의의 조직 또는 세포로부터 생성된 cDNA 라이브러리)으로부터 임의로 생성된다.

[0367] 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합은 예컨대, 토끼와 같은 동물을 면역화시켜 다중클론 항체를 생성함으로써, 또는 더욱 바람직하게는, 예컨대, 문헌 [Kohler and Milstein (1975, *Nature* 256:495-497)]에 기술된 바와 같이, 또는 문헌 [Kozbor et al. (1983, *Immunology Today* 4:72)] 또는 [Cole et al. (1985 in *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96)]에 기술된 바와 같이, 또는 단일클론 항체를 생성함으로써 임의로 생성된다. 대안적으로, 항체의 적어도 Fab 부분을 코딩하는 클론은 임의로 (예컨대, 문헌 [Huse et al., 1989, *Science* 246:1275-1281]에 기술된 바와 같이) 특이적 항원에 결합하는 Fab 단편의 클론에 대해 Fab 발현 라이브러리를 스크리닝함으로써, 또는 항체 라이브러리를 스크리닝함으로써 (예컨대, 문헌 [Clackson et al., 1991, *Nature* 352:624]; [Hane et al., 1997 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:4937] 참조) 수득된다.

[0368] 일부 실시양태에서, 적절한 생물학적 활성의 인간 항체 분자로부터의 유전자와 함께 적절한 항원 특이성의 마우스 항체 분자로부터의 유전자를 스플라이싱함으로써 "키메라 항체"의 생산을 위해 개발된 기술(문헌 [Morr이소n et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:851-855]; [Neuberger et al., 1984, *Nature* 312:604-608; Takeda et al., 1985, *Nature* 314:452-454])이 사용된다. 키메라 항체는 상이한 부분이 상이한 동물 종으로부터 유래된 분자, 예컨대, 뮤린 단일클론 항체로부터 유래된 가변 영역 및 인간 면역글로불린 불변 영역을 갖는 것, 예컨대, 인간화 항체이다.

[0369] 일부 실시양태에서, 단일 쇄 항체 제조를 위한 것으로 기재된 기술(미국 특허 제4,694,778호; [Bird, 1988, *Science* 242:423-42]; [Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883]; 및 [Ward et al., 1989, *Nature* 334:544-54])이 단일 쇄 항체를 제조를 위해 개조된다. 단일 쇄 항체는 아미노산 가교를 통해 Fv 영역의 중쇄 및 경쇄 단편을 연결하여 단일 쇄 폴리펩티드를 생성함으로써 형성된다. E. 콜라이(*E. coli*)에서 기능적 Fv 단편의 어셈블리를 위한 기술 또한 임의로 사용된다(문헌 [Skerra et al., 1988, *Science* 242:1038-1041]).

[0370] 일부 실시양태에서, 항체의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터 또는 항체의 뉴클레오티드 서열은 종래 기

술(예컨대, 전기천공, 리포솜 형질감염, 및 인산칼슘 침전)에 의해 숙주 세포로 전달된 후, 이어서, 형질감염된 세포는 종래 기술에 의해 배양되어 항체를 생산한다. 구체적인 실시양태에서, 항체의 발현은 구성적, 유도성 또는 조직 특이적 프로모터에 의해 조절된다.

[0371] 일부 실시양태에서, 다양한 숙주 발현 벡터 시스템이 본원에 기술된 항체 또는 그의 결합 단편을 발현시키는 데 이용된다. 상기 숙주 발현 시스템은 항체의 코딩 서열이 생산된 후, 이어서, 정제되는 비히클을 나타낼 뿐만 아니라, 적절한 뉴클레오티드 코딩 서열로 형질전환되거나, 형질감염되었을 때, 계내에서 항체 또는 그의 결합 단편을 발현하는 세포를 나타낸다. 이는 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아와 같은 미생물(예컨대, E. 콜라이 및 B. 섭틸리스*B. subtilis*)); 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예컨대, 사카로마이세스 피치아(*Saccharomyces Pichia*)); 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터로 감염된 곤충 세포 시스템(예컨대, 배큘로바이러스); 재조합 바이러스 발현 벡터(예컨대, 콜리플라워 모자이크 바이러스(CaMV: cauliflower mosaic virus) 및 담배 모자이크 바이러스(TMV: tobacco mosaic virus))로 감염되거나, 또는 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예컨대, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 포유동물 세포의 게놈(예컨대, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스(예컨대, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터)로부터 유래된 프로모터를 함유하는 재조합 발현 구성물을 보유하는 포유동물 세포 시스템(예컨대, COS, CHO, BH, 293, 293T, 3T3 세포)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0372] 재조합 단백질의 장기간의 고수율 생산을 위해서는 안정적인 발현이 바람직하다. 일부 경우에, 항체를 안정적으로 발현하는 세포주는 임의로 조작된다. 바이러스 복제 기점을 함유하는 발현 벡터를 사용하기보다는, 숙주 세포를 적절한 발현 제어 요소(예컨대, 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결인자, 폴리아데닐화 부위 등)에 의해 제어된 DNA, 및 선별 마커로 형질전환시킨다. 외래 DNA의 도입 후, 이어서, 조작된 세포를 농축된 배지에서 1-2일 동안 성장시킨 후, 이어서, 선별 배지로 옮겨 놓는다. 재조합 플라스미드 내의 선별 마커는 선별에 대해 내성을 부여하고, 세포가 플라스미드를 그의 염색체 내로 안정적으로 통합시키고, 성장하여 포커스를 형성하고, 결국 클로닝되어 세포주로 확장되도록 한다. 상기 방법은 항체 또는 그의 결합 단편을 발현하는 세포주를 조작하는 데 유리하게 사용될 수 있다.

[0373] 일부 경우에, 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제(문헌 [Wigler et al., 1977, *Cell* 11:223]), 히포크산틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(문헌 [Szybalska & Szybalski, 192, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48:202]), 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제(문헌 [Lowy et al., 1980, *Cell* 22:817]) 유전자를 포함하나, 이에 제한되지 않는 다수의 선별 시스템이 사용되며, 이는 각각 tk-, hgprt- 또는 aprt- 세포에서 사용된다. 또한, 항대사물질 내성이 하기 유전자를 선별하기 위한 기초로서 사용된다: 메토트렉세이트에 대한 내성을 부여하는 dhfr(문헌 [Wigler et al., 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:357]; [O'Hare et al., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:1527]); 마이코페놀산에 대한 내성을 부여하는 gpt(문헌 [Mulligan & Berg, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:2072]); 아미노글리코시드 G-418에 대한 내성을 부여하는 neo(문헌 [*Clinical Pharmacy* 12:488-505]; [Wu and Wu, 1991, *Biotherapy* 3:87-95]; [Tolstoshev, 1993, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:573-596]; [Mulligan, 1993, *Science* 260:926-932]; 및 [Morgan and Anderson, 1993, *Ann. Rev. Biochem.* 62:191-217]; [May, 1993, *TIB TECH* 11(5):155-215]) 및 히그로마이신에 대한 내성을 부여하는 hygro(문헌 [Santerre et al., 1984, *Gene* 30:147]). 사용될 수 있는 재조합 DNA 기술의 분야에 일반적으로 공지된 방법은 문헌 [Ausubel et al. (eds., 1993, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY]; [Kriegler, 1990, *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, Stockton Press, NY]에; 및 [Chapters 12 and 13, Dracopoli et al. (eds), 1994, *Current Protocols in Human Genetics*, John Wiley & Sons, NY.]; [Colberre-Garapin et al., 1981, *J. Mol. Biol.* 150:1)]에 기술되어 있다.

[0374] 일부 경우에, 항체의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가된다(리뷰를 위해, 문헌 [Bebbington and Hentschel, *The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning*, Vol. 3. (Academic Press, New York, 1987)] 참조). 항체를 발현하는 벡터 시스템 내의 마커가 증폭가능한 경우, 숙주 세포의 배양물에 존재하는 억제제의 수준의 증가는 마커 유전자의 카피수를 증가시킬 것이다. 증폭된 영역은 항체의 뉴클레오티드 서열과 연관이 있기 때문에, 항체의 생산 또한 증가하게 될 것이다(문헌 [Crouse et al., 1983, *Mol. Cell Biol.* 3:257]).

[0375] 일부 경우에, 예를 들어, 크로마토그래피(예컨대, 이온 교환, 친화성, 특히 단백질 A 후 특이적 항원에 대한 친화성에 의한 것, 및 크기별 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 분별 용해도에 의해, 또는 단백질의 정제를 위한

임의의 다른 표준 기술에 의해 이루어지는 항체 또는 항체 접합체의 정제 또는 분석을 위한 것으로서 당업계에 공지된 임의의 방법이 사용된다. 예시적인 크로마토그래피 방법으로는 강한 음이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피, 및 고속 단백질 액체 크로마토그래피를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0376] **중합체 접합 모이어티**

[0377] 일부 실시양태에서, 중합체 모이어티 C는 본원에 기술된 폴리핵산 분자, 본원에 기술된 결합 모이어티, 또는 이들의 조합으로 추가로 접합된다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 결합 모이어티에 접합된다. 다른 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리핵산 분자-결합 모이어티 분자에 접합된다. 추가 경우에, 중합체 모이어티 C는 상기 도시된 바와 같이 접합된다.

[0378] 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 2차원 또는 3차원으로 분지형 또는 비분지형 단량체로 이루어진 긴 쇄, 및/또는 단량체로 이루어진 교차 결합된 네트워크로 구성된, 천연 또는 합성 중합체이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 다당류, 리그닌, 고무, 또는 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜)를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 중합체 모이어티 C는 알파-, 오메가-디하이드록실폴리에틸렌글리콜, 생분해성 락톤계 중합체, 예컨대, 폴리아크릴산, 폴리락티드산(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리올레핀, 폴리아미드, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리이미드, 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET, PETG), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PETE), 폴리테트라메틸렌 글리콜(PTG), 또는 폴리우레탄뿐만 아니라, 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 바, 혼합물은 동일한 화합물 내에서 뿐만 아니라, 블록 공중합체와 관련하여 상이한 중합체의 사용을 지칭한다. 일부 경우에, 블록 공중합체는 중합체의 적어도 하나의 섹션이 또 다른 중합체의 단량체로부터 구축되는 중합체이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리알킬렌 옥시드를 포함한다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 PEG를 포함한다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리에틸렌 이미드(PEI) 또는 하이드록시 에틸 전분(HES)을 포함한다.

[0379] 일부 경우에, C는 PEG 모이어티이다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 폴리핵산 분자의 5' 말단에서 접합되는 반면, 결합 모이어티는 폴리핵산 분자의 3' 말단에서 접합된다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 폴리핵산 분자의 3' 말단에서 접합되는 반면, 결합 모이어티는 폴리핵산 분자의 5' 말단에서 접합된다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 폴리핵산 분자의 내부 부위에 접합된다. 일부 경우에, PEG 모이어티, 결합 모이어티, 또는 이들의 조합은 폴리핵산 분자의 내부 부위에 접합된다. 일부 경우에, 접합은 직접 접합이다. 일부 경우에, 접합은 천연 라이게이션을 통해 이루어진다.

[0380] 일부 실시양태에서, 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)는 다분산계 또는 단분산계 화합물이다. 일부 경우에, 다분산계 물질은 평균 중량(중량 평균) 크기 및 분산성을 특징으로 하는, 상이한 분자량의 물질의 분산 분포를 포함한다. 일부 경우에, 단분산계 PEG는 하나의 크기의 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, C는 다분산된 또는 단분산된 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)이며, 명시된 분자량은 폴리알킬렌 옥시드, 예컨대, PEG 분자의 분자량의 평균을 나타낸다.

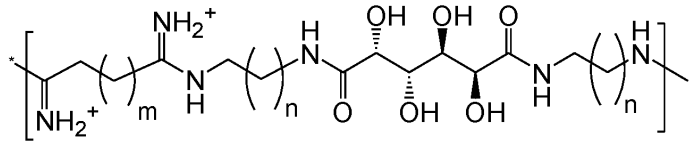
[0381] 일부 실시양태에서, 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)의 분자량은 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3250, 3350, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4600, 4750, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 또는 100,000 Da이다.

[0382] 일부 실시양태에서, C는 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)이고, 그의 분자량은 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3250, 3350, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4600, 4750, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 또는 100,000 Da이다. 일부 실시양태에서, C는PEG이고, 그의 분자량은 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3250, 3350, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4600, 4750, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 또는 100,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 200 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 300 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 400 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 700 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 800 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 900 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1100 Da이다. 일

부 경우에, C의 분자량은 약 1200 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1300 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1400 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1450 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1700 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1800 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1900 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2100 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2200 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2300 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2400 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2700 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2800 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2900 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3250 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3350 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3750 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4250 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4750 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 5000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 5500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 6000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 6500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 7000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 7500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 8000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 10,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 12,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 20,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 35,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 40,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 50,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 60,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 100,000 Da이다.

[0383] 일부 실시양태에서, 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)는 개별 PEG이며, 여기서, 개별 PEG는 1개 초과의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함하는 중합성 PEG이다. 일부 경우에, 개별 PEG(dPEG: discrete PEG)는 2 내지 60, 2 내지 50, 또는 2 내지 48개의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 35, 40, 42, 48, 50개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 2개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 3개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 4개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 5개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 6개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 7개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 8개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 9개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 10개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 11개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 12개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 13개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 14개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 15개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 16개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 17개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 18개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 19개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 20개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 22개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 24개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 26개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 28개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 30개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 35개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 40개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 42개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 48개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 50개 이상의 반복 에틸렌 옥시드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 순수한 (예컨대, 약 95%, 98%, 99%, 또는 99.5%) 출발 물질로부터 단계적인 방식으로 단일 분자량 화합물로서 합성된다. 일부 경우에, dPEG는 평균 분자량보다는 비(specific) 분자량을 갖는다. 일부 경우에, 본원에 기술된 dPEG는 콴타 바이오디자인, LMD(Quanta Biodesign, LMD)로부터의 dPEG이다.

[0384] 일부 실시양태에서, 중합체 모이어티 C는 양이온성 뮤신산 기반 중합체(cMAP: cationic mucic acid-based polymer)를 포함한다. 일부 경우에, cMPA는 적어도 하나의 반복 서브유니트의 하나 이상의 서브유니트를 포함하며, 서브유니트 구조는 하기 화학식 (V)로 표현된다:



화학식 V

[0385] .

[0386] 상기 식에서, m은 독립적으로 각 경우에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10, 바람직하게는 4-6 또는 5이고; n은 독립적으로 각 경우에 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, m 및 n은, 예를 들어, 약 10이다.

[0387] 일부 경우에, cMAP는 PEG 모이어티에 추가로 접합되어, cMAP-PEG 공중합체, mPEG-cMAP-PEGm 삼블록 중합체, 또는 cMAP-PEG-cMAP 삼블록 중합체를 생성한다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 약 500 Da 내지 약 50,000 Da 범위이다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 약 500 Da 내지 약 1,000 Da, 1,000 Da 초과 내지 약 5,000 Da, 5,000 Da 초과 내지 약 10,000 Da, 10,000 초과 내지 약 25,000 Da, 25,000 Da 초과 내지 약 50,000 Da, 또는 상기 범위 중 둘 이상의 임의의 조합이다.

[0388] 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 cMAP-PEG 공중합체, mPEG-cMAP-PEGm 삼블록 중합체, 또는 cMAP-PEG-cMAP 삼블록 중합체이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 cMAP-PEG 공중합체이다. 다른 경우에, 중합체 모이어티 C는 mPEG-cMAP-PEGm 삼블록 중합체이다. 추가 경우에, 중합체 모이어티 C는 cMAP-PEG-cMAP 삼블록 중합체이다.

[0389] 일부 실시양태에서, 중합체 모이어티 C는 상기 도시된 바와 같이 폴리핵산 분자, 결합 모이어티, 및 임의로, 엔도솜 분해성 모이어티에 접합된다.

[0390] **엔도솜 분해성 모이어티**

[0391] 일부 실시양태에서, 화학식 (I): A-X-B-Y-C의 분자는 추가의 접합 모이어티를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 추가의 접합 모이어티는 엔도솜 분해성 모이어티이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 세포 구획 방출 성분, 예컨대, 당업계에 공지된 세포 구획 중 임의의 것, 예컨대, 엔도솜, 리소좀, 소포체(ER: endoplasmic reticulum), 골지체, 미세소관, 퍼옥시좀, 또는 세포를 포함하는 다른 소포체로부터 방출될 수 있는 화합물이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드, 엔도솜 분해성 중합체, 엔도솜 분해성 지질, 또는 엔도솜 분해성 소분자를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드를 포함한다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체를 포함한다.

[0392] *엔도솜 분해성 폴리펩티드*

[0393] 일부 실시양태에서, 화학식 (I): A-X-B-Y-C의 분자는 엔도솜 분해성 폴리펩티드와 추가로 접합된다. 일부 실시양태에서, 화학식 (V): $A-(X^1-B)_n$ 또는 화학식 (II): $A-X^1-(B-X^2-C)_n$의 분자는 엔도솜 분해성 폴리펩티드와 추가로 접합된다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 pH 의존성 막 활성 펩티드이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 양친매성 폴리펩티드이다. 추가 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 펩티드모방체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 INF, 멜리틴, 메우신, 또는 그의 그들 각각의 유도체를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 INF 또는 그의 유도체를 포함한다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 멜리틴 또는 그의 유도체를 포함한다. 추가 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 메우신 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0394] 일부 경우에, INF7은 서열이 CGIFGEIEELIEEGLENLIDWGNA(서열 번호 1), 또는 GLFEAIEGFIENGWEGMIDGWYGC(서열 번호 2)를 포함하는 것인, 24개의 잔기 폴리펩티드이다. 일부 경우에, INF7 또는 그의 유도체는 GLFEAIEGFIENGWEGMIWDYGSGSCG(서열 번호 3), GLFEAIEGFIENGWEGMIDG WYG-(PEG)6-NH2(서열 번호 4), 또는 GLFEAIEGFIENGWEGMIWDYG-SGSC-K(GalNAc)2(서열 번호 5)의 서열을 포함한다.

[0395] 일부 경우에, 멜리틴은 서열이 CLIGAILKVLATGLPTLISWIKNKRKQ(서열 번호 6), 또는 GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ(서열 번호 7)를 포함하는 것인, 26개의 잔기 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 멜리틴은 미국 특허 제8,501,930호에 기술된 바와 같은 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0396] 일부 경우에, 메우신은 전갈 메소부투스 에우페우스(*Mesobuthus eupeus*)의 독샘으로부터 유래된 항미생물 펩티드(AMP: antimicrobial peptide)이다. 일부 경우에, 메우신은 서열이 IFGAIAGLLKNIF-NH_2(서열 번호 8)를 포함하

는 메우신-13, 및 FFGHLFKLATKIIPSLFQ(서열 번호 9)를 포함하는 메우신-18을 포함한다.

[0397] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 그의 서열이 INF7 또는 그의 유도체, 멜리틴 또는 그의 유도체, 또는 메우신 또는 그의 유도체와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 서열 동일성인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체, 멜리틴 또는 그의 유도체, 또는 메우신 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0398] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1-5와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 2-5와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 2-5를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1로 구성된다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 2-5로 구성된다.

[0399] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 멜리틴 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 6 또는 7과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 6과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 7과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 6을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 7을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 6으로 구성된다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 7로 구성된다.

[0400] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 메우신 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 8 또는 9와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 8과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 9와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 8을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 9를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 8로 구성된다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 9로 구성된다.

[0401] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 하기 **표 1**에 제시된 바와 같은 서열을 포함한다.

표 1

[0402]

명칭	기원	아미노산 서열	서열 번호	유형
Pep-1	시미안 바이러스 40 거대 항원 및 HIV의 역전사 효소의 NLS	KETWWETWWTEWSQPKKKR KV	10	1 차 양친매성
pVEC	VE-카드헤린	LLIILRRRRIRKQAHAHSK	11	1 차 양친매성
VT5	합성 펩티드	DPKGDPKGVTVTVTVTVTGK GDPKPD	12	β-시트 양친매성
C105Y	1-항트립신	CSIPPEVKFNKPFVYLI	13	-
트랜스포탄	갈라닌 및 마스토파란	GWTLNSAGYLLGKINLKALA ALAKKIL	14	1 차 양친매성
TP10	갈라닌 및 마스토파란	AGYLLGKINLKALAALAKKIL	15	1 차 양친매성
MPG	HIV gp41 및 SV40 T 항원의 NLS의 융합 서열로부터의 소수성 도메인	GALFLGFLGAAGSTMGA	16	β-시트 양친매성
gH625	HSV 유형 I 의 당단백질 gH	HGLASTLTRWAHYNALIRAF	17	2 차 양친매성 α-나선
CADY	PPTG1 펩티드	GLWRALWRLLRSLWRLLWRA	18	2 차 양친매성 α-나선
GALA	합성 펩티드	WEAALAEALAEALAEHLAEA LAEALEALAA	19	2 차 양친매성 α-나선
INF	인플루엔자 HA2 융합 펩티드	GLFEAIEGFIENGWEGMIDGW YGC	20	2 차 양친매성 α-나선/ pH 의존성 막 활성 펩티드
HA2E5-TAT	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유니트	GLFGAIAGFIENGWEGMIDGW YG	21	2 차 양친매성 α-나선/ pH 의존성 막 활성 펩티드
HA2-페네트라틴	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유니트	GLFGAIAGFIENGWEGMIDGR QIKIWFQNRRMKW KK-아미드	22	pH 의존성 막 활성 펩티드
HA-K4	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유니트	GLFGAIAGFIENGWEGMIDG-SSKKKK	23	pH 의존성 막 활성 펩티드
HA2E4	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유니트	GLFEAIAGFIENGWEGMIDGG GYC	24	pH 의존성 막 활성 펩티드
H5WYG	HA2 유사체	GLFHAIAHFIHGGWH GLIHGWYG	25	pH 의존성 막 활성 펩티드
GALA-INF3-(PEG)6-NH	INF3 융합 펩티드	GLFEAIEGFIENGWEGLAEALA EALEALAA-(PEG)6-NH2	26	pH 의존성 막 활성 펩티드
CM18-TAT11	세크로핀-A-멜리틴 $_{2-12}$ (CM_{18}) 융합 펩티드	KWKLFKKIGAVLKVLTTG-YGRKKRRQRRR	27	pH 의존성 막 활성 펩티드

[0403]

[0404] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 예컨대, Bcl-2 및/또는 Bcl-x_L과 같은 억제인자 표적의 길항작용을 통해 아폽토시스를 유도하는 Bak BH3 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 문헌 [Albarran, *et al.*, "Efficient intracellular delivery of a pro-apoptotic peptide with a pH-responsive carrier," *Reactive & Functional Polymers* **71**: 261-265 (2011)]에 기술된 Bak BH3 폴리펩티드를 포함한다.

[0405] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 PCT 공개 번호 WO2013/166155 또는 WO2015/069587에 기술된 바와 같은

폴리펩티드(예컨대, 세포 투과 폴리펩티드)를 포함한다.

[0406] *엔도솜 분해성 중합체*

[0407] 일부 실시양태에서, 화학식 (V): A-(X^1-B)$_n$ 또는 화학식 (VI): A-X^1-(B-X^2-C)$_n$ 의 분자는 추가로 엔도솜 분해성 중합체와 접합된다. 본원에서 사용되는 바, 엔도솜 분해성 중합체는 선형, 분지형 네트워크, 스타(star), 콤(comb), 또는 래더(ladder) 유형의 중합체를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 중합체는 동종중합체, 또는 동종중합체, 또는 2개 이상의 상이한 유형의 단량체를 포함하는 공중합체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 중합체는 폴리양이온 중합체이다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 중합체는 폴리음이온 중합체이다.

[0408] 일부 경우에, 폴리양이온 중합체는 양전하, 중성 전하, 또는 음전하인, 단량체 단위를 포함하고, 여기서, 순전하는 양성이다. 다른 경우에, 폴리양이온 중합체는 2개 이상의 양전하를 함유하는 비중합성 분자를 포함한다. 예시적인 양이온성 중합체는 폴리(L-리신)(PLL), 폴리(L-아르기닌)(PLA), 폴리에틸렌이민(PEI), 폴리[α(4-아미노부틸)-L-글리콜산](PAGA), 2-(디메틸아미노)에틸 메타크릴레이트(DMAEMA), 또는 N,N-디에틸아미노에틸 메타크릴레이트(DEAEMA)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0409] 일부 경우에, 폴리음이온 중합체는 양전하, 중성 전하, 또는 음전하인, 단량체 단위를 포함하고, 여기서, 순전하는 음성이다. 다른 경우에, 폴리음이온 중합체는 2개 이상의 음전하를 함유하는 비중합성 분자를 포함한다. 예시적인 음이온성 중합체는 p(알킬아크릴레이트)(예컨대, 폴리(프로필 아크릴산)(PPAA)) 또는 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)(NIPAM)를 포함한다. 추가로 예로는 PP75, 문헌 [Khormaee, *et al.*, "Edosomolytic anionic polymer for the cytoplasmic delivery of siRNAs in localized in vivo applications," *Advanced Functional Materials* **23**: 565-574 (2013)]에 기술되어 있는 L-페닐알라닌-폴리(L-리신 이소프탈아미드) 중합체를 포함한다.

[0410] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 엔도솜 분해성 중합체는 pH 반응성 엔도솜 분해성 중합체이다. pH 반응성 중합체는 환경의 pH에 의존하여 크기가 증가하거나(팽창하거나), 또는 붕괴되는 중합체를 포함한다. 폴리아크릴산 및 키토산은 pH 반응성 중합체의 예이다.

[0411] 일부 경우에, 본원에 기술된 엔도솜 분해성 모이어티는 막 파괴성 중합체이다. 일부 경우에, 막 파괴성 중합체는 양이온성 중합체, 중성 또는 소수성 중합체, 또는 음이온성 중합체를 포함한다. 일부 경우에, 막 파괴성 중합체는 친수성 중합체이다.

[0412] 일부 경우에, 본원에 기술된 엔도솜 분해성 모이어티는 pH 반응성 막 파괴성 중합체이다. 예시적인 pH 반응성 막 파괴성 중합체로는 p(알킬아크릴산), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)(NIPAM) 공중합체, 숙시닐화된 p(글리시돌), 및 p(β-말산) 중합체를 포함한다.

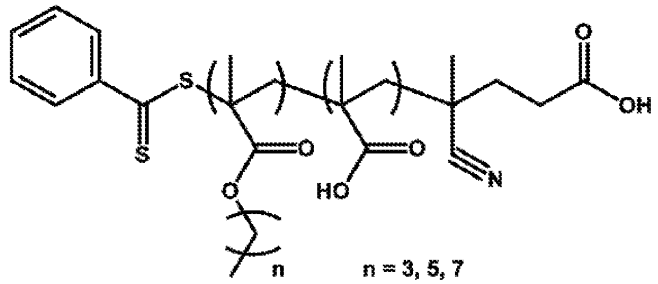
[0413] 일부 경우에, p(알킬아크릴산)으로는 폴리(프로필아크릴산)(폴리PAA), 폴리(메타크릴산)(PMAA), 폴리(에틸아크릴산)(PEAA), 및 폴리(프로필 아크릴산)(PPAA)을 포함한다. 일부 경우에, p(알킬아크릴산)으로는 문헌 [Jones, *et al., Biochemistry Journal* **372**: 65-75 (2003)]에 기술되어 있는 p(알킬아크릴산)을 포함한다.

[0414] 일부 실시양태에서, pH 반응성 막 파괴성 중합체로는 p(부틸 아크릴레이트-코-메타크릴산)을 포함한다 (문헌 [Bulmus, *et al.*, *Journal of Controlled Release* **93**: 105-120 (2003)]; 및 [Yessine, *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta* **1613**: 28-38 (2003)] 참조).

[0415] 일부 실시양태에서, pH 반응성 막 파괴성 중합체로는 p(스티렌-alt-말산 무수물)을 포함한다 (문헌 [Henry, *et al.*, *Biomacromolecules* **7**: 2407-2414 (2006)] 참조).

[0416] 일부 실시양태에서, pH 반응성 막 파괴성 중합체로는 피리딜디술피드 아크릴레이트(PDSA) 중합체, 예컨대, 폴리(MAA-*코*-PDSA), 폴리(EAA-*코*-PDSA), 폴리(PAA-*코*-PDSA), 폴리(MAA-*코*-BA-*코*-PDSA), 폴리(EAA-*코*-BA-*코*-PDSA), 또는 폴리(PAA-*코*-BA-*코*-PDSA) 중합체를 포함한다 (문헌 [El-Sayed, *et al.*, "Rational design of composition and activity correlations for pH-responsive and glutathione-reactive polymer therapeutics," *Journal of Controlled Release* **104**: 417-427 (2005)]; 또는 [Flanary *et al.*, "Antigen delivery with poly(propylacrylic acid) conjugation enhanced MHC-1 presentation and T-cell activation," *Bioconjugate Chem.* **20**: 241-248 (2009)] 참조).

[0417] 일부 실시양태에서, pH 반응성 막 파괴성 중합체는

[0418] 

의 기본 구조를 포함하는 분해성 중합체를 포함한다.

[0419] 일부 경우에, 본원에 기술된 엔도솜 분해성 모이어티는 추가 접합체, 예컨대, 중합체(예컨대, PEG), 또는 변형된 중합체(예컨대, 콜레스테롤 변형된 중합체)에 추가로 접합된다.

[0420] 일부 경우에, 추가 접합체는 계면활성제(예컨대, 트리톤(Triton) X-100)를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 엔도솜 분해성 모이어티는 계면활성제(예컨대, 트리톤 X-100)와 접합된 중합체(예컨대, 폴리(아미도아민))를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 엔도솜 분해성 모이어티는 폴리(아미도아민)-트리톤 X-100 접합체를 포함한다(문헌 [Duncan, *et al.*, "A polymer-Triton X-100 conjugate capable of pH-dependent red blood cell lysis: a model system illustrating the possibility of drug delivery within acidic intracellular compartments," *Journal of Drug Targeting* **2**: 341-347 (1994)]).

[0421] *엔도솜 분해성 지질*

[0422] 일부 실시양태에서, 엔도솜 분해성 모이어티는 지질(예컨대, 융해성 지질)이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (V): $A-(X^1-B)_n$의 분자 또는 화학식 (VI): $A-X^1-(B-X^2-C)_n$의 분자는 엔도솜 분해성 지질(예컨대, 융해성 지질)과 추가로 접합된다. 예시적인 융해성 지질은 1,2-디레오닐-sn-3-포스포에탄올아민 (DOPE), 포스파티딜에탄올아민 (POPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-올 (Di-Lin), N-메틸(2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민(DLin-k-DMA) 및 N-메틸-2-(2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)-1,3-디옥솔란-4-일)에탄아민(XTC)을 포함한다.

[0423] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 PCR 공개 번호 WO09/126,933에 기술된 지질(예컨대, 융해성 지질)이다.

[0424] *엔도솜 분해성 소분자*

[0425] 일부 실시양태에서, 엔도솜 분해성 모이어티는 소분자이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I): $A-(X^1-B)_n$의 분자 또는 화학식 (II): $A-X^1-(B-X^2-C)_n$의 분자는 엔도솜 분해성 소분자와 추가로 접합된다. 엔도솜 분해성 모이어티로서 적합한, 예시적인 소분자로는 퀴닌, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 아모디아퀸 (카르노퀸), 아모피로퀸, 프리마퀸, 메플로퀸, 니바퀸, 할로판트린, 퀴논 이민, 또는 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 퀴놀린 엔도솜 분해성 모이어티로는 7-클로로-4-(4-디에틸아미노-1-메틸부틸-아미노)퀴놀린 (클로로퀸); 7-클로로-4-(4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸-아미노)퀴놀린 (하이드록시클로로퀸); 7-플루오로-4-(4-디에틸아미노-1-메틸부틸-아미노)퀴놀린; 4-(4-디에틸아미노-1-메틸부틸아미노) 퀴놀린; 7-하이드록시-4-(4-디에틸-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-클로로-4-(4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린(데스메틸클로로퀸); 7-플루오로-4-(4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린); 4-(4-디에틸-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-하이드록시-4-(4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-클로로-4-(1-카복시-4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-플루오로-4-(1-카복시-4-디에틸-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 4-(1-카복시-4-디에틸아미노-1-부틸아미노) 퀴놀린; 7-하이드록시-4-(1-카복시-4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-클로로-4-(1-카복시-4-디에틸아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-플루오로-4-(1-카복시-4-디에틸-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 4-(1-카복시-4-디에틸아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-하이드록시-4-(1-카복시-4-디에틸아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-플루오로-4-(4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 4-(4-에틸-(2-하이드록시-에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노-)퀴놀린; 7-하이드록시-4-(4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 하이드록시클로로퀸 포스페이트; 7-클로로-4-(4-에틸-(2-하이드록시에틸-1)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린 (데스메틸하이드록시클로로퀸); 7-플루오로-4-(4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 4-(4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-하이드록시-4-(4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노) 퀴놀린; 7-클로로-4-(1-카복시-4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-플루오로-4-

(1-카복시-4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 4-(1-카복시-4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-하이드록시-4-(1-카복시-4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-클로로-4-(1-카복시-4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-플루오로-4-(1-카복시-4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 4-(1-카복시-4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-하이드록시-4-(1-카복시-4-에틸-(2-하이드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 8-[(4-아미노펜틸)아미노-6-메톡시디하이드로클로라이드 퀴놀린; 1-아세틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린; 8-[(4-아미노펜틸)아미노]-6-메톡시퀴놀린 디하이드로클로라이드; 1-부티릴-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린; 3-클로로-4-(4-하이드록시-알파,알파'-비스(2-메틸-1-피롤리디닐)-2,5-크실리디노퀴놀린, 4-[(4-디에틸-아미노)-1-메틸부틸-아미노]-6-메톡시퀴놀린; 3-플루오로-4-(4-하이드록시-알파,알파'-비스(2-메틸-1-피롤리디닐)-2,5-크실리디노퀴놀린, 4-[(4-디에틸아미노)-1-메틸부틸-아미노]-6-메톡시퀴놀린; 4-(4-하이드록시-알파,알파'-비스(2-메틸-1-피롤리디닐)-2,5-크실리디노퀴놀린; 4-[(4-디에틸아미노)-1-메틸부틸-아미노]-6-메톡시퀴놀린; 3,4-디하이드로-1-(2H)-퀴놀린카복시알데히드; 1,1'-펜타메틸렌 디퀴놀레이니움 디아이오다이드; 8-퀴놀리놀 술페이트 및 그의 아미노, 알데히드, 카복실릭, 하이드록실, 할로겐, 케토, 술프하이드릴 및 비닐 유도체 또는 유사체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티 문헌 [Naisbitt et al (1997, J Pharmacol Exp Therapy 280:884-893)] 및 미국 특허 제5,736,557호에 기술되어 있는 소분자이다.

[0426] 일부 실시양태에서, 엔도솜 분해성 모이어티는 니제리신 또는 그의 접합체, 예컨대, 예로서, 폴레이트-니제리신 에스테르 접합체, 폴레이트-니제리신 아미드 접합체, 또는 폴레이트-니제리신 카바메이트 접합체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 문헌 [Rangasamy, *et. al.*, "New mechanism for release of endosomal contents: osmotic lysis via nigericin-mediated K+/H+ exchange," *Bioconjugate Chem.* **29**:1047-1059 (2018)]에 기술되어 있는 니제리신이다.

[0427] **링커**

[0428] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 링커는 절단가능한 링커 또는 비절단가능한 링커이다. 일부 경우에, 링커는 절단가능한 링커이다. 다른 경우에, 링커는 비절단가능한 링커이다.

[0429] 일부 경우에, 링커는 비중합체 링커이다. 비중합체 링커란, 중합화 프로세스에 의해 생성되는 단량체의 반복 단위를 함유하지 않는 링커를 지칭한다. 예시적인 비중합체 링커는 C_1-C_6 알킬 기(예컨대, C_5, C_4, C_3, C_2, 또는 C_1 알킬 기), 동종이작용성 가교제, 이종이작용성 가교제, 펩티드 링커, 흔적없는 링커, 자가 희생(self-immolative) 링커, 말레이미드 기반 링커, 또는 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 비중합체 링커는 C_1-C_6 알킬 기(예컨대, C_5, C_4, C_3, C_2, 또는 C_1 알킬 기), 동종이작용성 가교제, 이종이작용성 가교제, 펩티드 링커, 흔적없는 링커, 자가 희생 링커, 말레이미드 기반 링커, 또는 이들의 조합을 포함한다. 추가 경우에, 비중합체 링커는 2 초과의 동일한 유형의 링커, 예컨대, 2 초과의 동종이작용성 가교제, 또는 2 초과의 펩티드 링커를 포함하지 않는다. 추가 경우에, 비중합체 링커는 임의로 하나 이상의 반응성 작용기를 포함한다.

[0430] 일부 경우에, 비중합체 링커는 상기 기술된 중합체를 포함하지 않는다. 일부 경우에, 비중합체 링커는 중합체 모이어티 C에 의해 포함되는 중합체를 포함하지 않는다. 일부 경우에, 비중합체 링커는 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)를 포함하지 않는다. 일부 경우에, 비중합체 링커는 PEG를 포함하지 않는다.

[0431] 일부 경우에, 링커는 동종이작용성 링커를 포함한다. 예시적인 동종이작용성 링커는 로만트(Lomant's) 시약 디티오비스(숙신이미딜프로피오네이트) DSP, 3'3'-디티오비스(술포숙신이미딜 프로피오네이트(DTSSP), 디숙신이미딜 수베레이트(DSS), 비스(술포숙신이미딜)수베레이트(BS), 디숙신이미딜 타르트레이트(DST), 디술포숙신이미딜 타르트레이트(술포 DST), 에틸렌 글리코비스(숙신이미딜숙시네이트)(EGS), 디숙신이미딜 글루타레이트(DSG), N,N'-디숙신이미딜 카보네이트(DSC), 디메틸 아디피미데이트(DMA), 디메틸 피멜리미데이트(DMP), 디메틸 수베르이미데이트(DMS), 디메틸-3,3'-디티오비스프로피온이미데이트(DTBP), 1,4-디-3'-(2'-피리딜디티오)프로피온아미도)부탄(DPDPB), 비스말레이미도헥산(BMH), 아릴 할라이드 함유 화합물(DFDNB), 예컨대, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠 또는 1,3-디플루오로-4,6-디니트로벤젠, 4,4'-디플루오로-3,3'-디니트로페닐술폰(DFDNPS), 비스-[β-(4-아지도살리실아미도)에틸]디술피드(BASED), 포름알데하이드, 글루타르알데히드, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 아디프산 디하이드라지드, 카보하이드라지드, o-톨루이딘, 3,3'-디메틸벤지딘, 벤지딘, α,α'-p-디아미노디페닐, 디아이오도-p-크실렌 술폰산, N,N'-에틸렌-비스(아이오도아세트아미드), 또는 N,N'-헥사메틸렌-비스(아이오도아세트아미드)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0432] 일부 실시양태에서, 링커는 이종이작용성 링커를 포함한다. 예시적인 이종이작용성 링커는 아민 반응성 및 술프하이드릴 가교제, 예컨대, N-숙신이미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트(sPDP), 장쇄 N-숙신이미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트(LC-sPDP), 수용성 장쇄 N-숙신이미딜 3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트(술포-LC-sPDP), 숙신이미딜옥시카보닐-α-메틸-α-(2-피리딜디티오)톨루엔(sMPT), 술포숙신이미딜-6-[α-메틸-α-(2-피리딜디티오)톨루아미도]헥사노에이트(술포-LC-sMPT), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(sMCC), 술포숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(술포-sMCC), m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스테르(MB), m-말레이미도벤조일-N-하이드록시술포숙신이미드 에스테르(술포-MB), N-숙신이미딜(4-아이오도아세틸)아미노벤조에이트(sIAB), 술포숙신이미딜(4-아이오도아세틸)아미노벤조에이트(술포-sIAB), 숙신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(sMPB), 술포숙신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(술포-sMPB), N-(γ-말레이미도부티릴옥시)숙신이미드 에스테르(GMB), N-(γ-말레이미도부티릴옥시)술포숙신이미드 에스테르(술포-GMB), 숙신이미딜 6-((아이오도아세틸)아미노)헥사노에이트(sIAX), 숙신이미딜 6-[6-(((아이오도아세틸)아미노)헥사노일)아미노]헥사노에이트(sIAXX), 숙신이미딜 4-(((아이오도아세틸)아미노)메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(sIAC), 숙신이미딜 6-((((4-아이오도아세틸)아미노)메틸)사이클로헥산-1-카보닐)아미노) 헥사노에이트(sIACX), p-니트로페닐 아이오도아세테이트(NPIA), 카보닐 반응성 및 술프하이드릴 반응성 가교제, 예컨대, 4-(4-N-말레이미도페닐)부티르산 하이드라지드(MPBH), 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실-하이드라지드-8(M_2C_2H), 3-(2-피리딜디티오)프로피오닐 하이드라지드(PDPH), 아민 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대, N-하이드록시숙신이미딜-4-아지도살리실산(NHs-AsA), N-하이드록시술포숙신이미딜-4-아지도살리실산(술포-NHs-AsA), 술포숙신이미딜-(4-아지도살리실아미도)헥사노에이트(술포-NHs-LC-AsA), 술포숙신이미딜-2-(ρ-아지도살리실아미도)에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAsD), N-하이드록시숙신이미딜-4-아지도벤조에이트(HsAB), N-하이드록시술포숙신이미딜-4-아지도벤조에이트(술포-HsAB), N-숙신이미딜-6-(4'-아지도-2'-니트로페닐아미노)헥사노에이트(sANPAH), 술포숙신이미딜-6-(4'-아지도-2'-니트로페닐아미노)헥사노에이트(술포-sANPAH), N-5-아지도-2-니트로벤조일옥시숙신이미드(ANB-NOs), 술포숙신이미딜-2-(m-아지도-o-니트로벤즈아미도)-에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAND), N-숙신이미딜-4(4-아지도페닐)1,3'-디티오프로피오네이트(sADP), N-술포숙신이미딜(4-아지도페닐)-1,3'-디티오프로피오네이트(술포-sADP), 술포숙신이미딜 4-(ρ-아지도페닐)부티레이트(술포-sAPB), 술포숙신이미딜 2-(7-아지도-4-메틸쿠마린-3-아세트아미드)에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAED), 술포숙신이미딜 7-아지도-4-메틸쿠마린-3-아세테이트(술포-sAMCA), ρ-니트로페닐 디아조피루베이트(ρNPDP), ρ-니트로페닐-2-디아조-3,3,3-트리플루오로프로피오네이트(PNPDTP), 술프하이드릴 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대, 1-(ρ-아지도살리실아미도)-4-(아이오도아세트아미도)부탄(AsIB), N-[4-(ρ-아지도살리실아미도)부틸]-3'-(2'-피리딜디티오)프로피온아미드(APDP), 벤조페논-4-아이오도아세트아미드, 벤조페논-4-말레이미드 카보닐 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대, ρ-아지도벤조일하이드라지드(ABH), 카복실레이트 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대, 4-(ρ-아지도살리실아미도)부틸아민(AsBA), 및 아르기닌 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대, ρ-아지도페닐 글리옥살(APG)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0433] 일부 경우에, 링커는 반응성 작용기를 포함한다. 일부 경우에, 반응성 작용기는 결합 모이어티에 존재하는 친전자성 기에 반응성인 친핵성 기를 포함한다. 예시적인 친전자성 기는 카보닐 기, 예컨대, 알데히드, 케톤, 카복실산, 에스테르, 아미드, 에논, 아실 할라이드 또는 산 무수물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 반응성 작용기는 알데히드이다. 예시적인 친핵성 기는 하이드라지드, 옥심, 아미노, 하이드라진, 티오세미카바존, 하이드라진 카복실레이트, 및 아릴하이드라지드를 포함한다.

[0434] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 기를 포함한다. 일부 경우에, 말레이미드 기는 또한 말레이미드 스페이서로도 지칭된다. 일부 경우에, 말레이미드 기는 카프로산을 추가로 포함하여, 말레이미도카프로일(mc)을 형성한다. 일부 경우에, 링커는 말레이미도카프로일(mc)을 포함한다. 일부 경우에, 링커는 말레이미도카프로일(mc)이다. 다른 경우에, 말레이미드 기는 말레이미도메틸 기, 예컨대, 상기 기술된 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(sMCC) 또는 술포숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(술포-sMCC)를 포함한다.

[0435] 일부 실시양태에서, 말레이미드 기는 자가 안정화 말레이미드이다. 일부 경우에, 자가 안정화 말레이미드는 디아미노프로피온산(DPR)을 사용하여 말레이미드에 인접한 염기성 아미노 기를 도입하여 티오숙신이미드 고리 가수분해의 분자내 촉매작용을 제공하고, 이에 의해 레트로-마이클(retro-Michael) 반응을 통한 제거 반응을 겪는 것으로부터 말레이미드를 제거한다. 일부 경우에, 자가 안정화 말레이미드는 문헌 [Lyon, *et al.*, "Self-hydrolyzing maleimides improve the stability and pharmacological properties of antibody-drug conjugates," *Nat. Biotechnol.* **32**(10):1059-1062 (2014)]에 기술된 말레이미드 기이다. 일부 경우에, 링커는

자가 안정화 말레이미드를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 자가 안정화 말레이미드이다.

[0436] 일부 실시양태에서, 링커는 펩티드 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 적어도 2, 3, 4, 5, 또는 6개, 또는 그 초과의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 최대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 또는 약 6개의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 절단가능한 펩티드 모이어티(예컨대, 효소적으로 또는 화학적으로)이다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 비절단가능한 펩티드 모이어티이다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 Val-Cit(발린-시트룰린), Gly-Gly-Phe-Gly, Phe-Lys, Val-Lys, Gly-Phe-Lys, Phe-Phe-Lys, Ala-Lys, Val-Arg, Phe-Cit, Phe-Arg, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp-Cit, Phe-Ala, Ala-Leu-Ala-Leu, 또는 Gly-Phe-Leu-Gly를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 펩티드 모이어티, 예컨대: Val-Cit(발린-시트룰린), Gly-Gly-Phe-Gly, Phe-Lys, Val-Lys, Gly-Phe-Lys, Phe-Phe-Lys, Ala-Lys, Val-Arg, Phe-Cit, Phe-Arg, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp-Cit, Phe-Ala, Ala-Leu-Ala-Leu, 또는 Gly-Phe-Leu-Gly를 포함한다. 일부 경우에, 일부 경우에, 링커는 Val-Cit를 포함한다. 일부 경우에, 일부 경우에, 링커는 Val-Cit이다.

[0437] 일부 실시양태에서, 링커는 벤조산 기, 또는 그의 유도체를 포함한다. 일부 경우에, 벤조산 기 또는 그의 유도체는 파라아미노벤조산(PABA)을 포함한다. 일부 경우에, 벤조산 기 또는 그의 유도체는 감마-아미노부티르산(GABA)을 포함한다.

[0438] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기 중 하나 이상을 임의의 조합으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 말레이미드 기는 말레이미도카프로일(mc)이다. 일부 경우에, 펩티드 기는 val-cit이다. 일부 경우에, 벤조산 기는 PABA이다. 일부 경우에, 링커는 mc-val-cit 기를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 val-cit-PABA 기를 포함한다. 추가 경우에, 링커는 mc-val-cit-PABA 기를 포함한다.

[0439] 일부 실시양태에서, 링커는 자가 희생 링커 또는 자가 제거 링커이다. 일부 경우에, 링커는 자가 희생 링커이다. 다른 경우에, 링커는 자가 제거 링커(예컨대, 고리화 자가 제거 링커)이다. 일부 경우에, 링커는 미국 특허 제9,089,614호 또는 PCT 공개 번호 WO2015038426에 기술된 링커를 포함한다.

[0440] 일부 실시양태에서, 링커는 수지상 유형 링커이다. 일부 경우에, 수지상 유형 링커는 분지, 다작용성 링커 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 수지상 유형 링커는 폴리뉴클레오티드 B 대 결합 모이어티 A의 몰비를 증가시키는 데 사용된다. 일부 경우에, 수지상 유형 링커는 PAMAM 덴드리머를 포함한다.

[0441] 일부 실시양태에서, 링커는 흔적없는 링커, 또는 절단 후 결합 모이어티 A, 폴리뉴클레오티드 B, 중합체 C, 또는 엔도솜 분해성 모이어티 D에 링커 모이어티(예컨대, 원자 또는 링커 기)를 남기지 않는 링커이다. 예시적인 흔적없는 링커로는 게르마늄 링커, 규소 링커, 황 링커, 셀레늄 링커, 질소 링커, 인 링커, 붕소 링커, 크롬 링커, 또는 페닐하이드라지드 링커를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 링커는 문헌 [Hejesen, *et al.*, "A traceless aryl-triazene linker for DNA-directed chemistry," *Org Biomol Chem* **11**(15): 2493-2497 (2013)]에 기술된 바와 같은 흔적없는 아릴-트리아젠 링커이다. 일부 경우에, 링커는 문헌 [Blaney, *et al.*, "Traceless solid-phase organic synthesis," *Chem. Rev.* **102**: 2607-2024 (2002)]에 기술된 바와 같은 흔적없는 링커이다. 일부 경우에, 링커는 미국 특허 제6,821,783호에 기술된 바와 같은 흔적없는 링커이다.

[0442] 일부 경우에, 링커는 미국 특허 제6,884,869호; 제7,498,298호; 제8,288,352호; 제8,609,105호; 또는 제8,697,688호; 미국 특허 공개 제2014/0127239호; 제2013/028919호; 제2014/286970호; 제2013/0309256호; 제2015/037360호; 또는 제2014/0294851호; 또는 PCT 공개 번호 WO2015057699; WO2014080251; WO2014197854; WO2014145090; 또는 WO2014177042에 기술된 바와 같은 링커이다.

[0443] 일부 실시양태에서, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합 또는 링커이다. 일부 경우에, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합이다. 일부 경우에, X, Y, 및 L은 독립적으로 링커이다.

[0444] 일부 경우에, X는 결합 또는 링커이다. 일부 경우에, X는 결합이다. 일부 경우에, X는 링커이다. 일부 경우에, 링커는 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 경우에, X는 C_1-C_6 알킬 기, 예컨대, 예를 들어, C_5, C_4, C_3, C_2, 또는 C_1 알킬 기이다. 일부 경우에, C_1-C_6 알킬 기는 비치환된 C_1-C_6 알킬 기이다. 링커와 관련하여, 및 특히, X와 관련하여 사용되는 바, 알킬이란, 최대 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 경우에, X는 비중합체 링커이다. 일부 경우에, X는 상기 기술된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, X는 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, X는 sMCC를 포함한다. 다른 경

우에, X는 임의로 C_1-C_6 알킬 기에 적합된 이종이작용성 링커를 포함한다. 다른 경우에, X는 임의로 C_1-C_6 알킬 기에 적합된 sMCC를 포함한다. 추가 경우에, X는 상기 기술된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커를 포함하지 않는다.

[0445] 일부 경우에, Y는 결합 또는 링커이다. 일부 경우에, Y는 결합이다. 일부 경우에, Y는 링커이다. 일부 실시양태에서, Y는 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 경우에, Y는 상기 기술된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, Y는 상기 기술된 동종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, Y는 상기 기술된 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, Y는 상기 기술된 말레이미드 기, 예컨대, 말레이미도카프로일(mc) 또는 자가 안정화 말레이미드 기를 포함한다. 일부 경우에, Y는 펩티드 모이어티, 예컨대, Val-Cit를 포함한다. 일부 경우에, Y는 벤조산 기, 예컨대, PABA를 포함한다. 추가 경우에, Y는 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기의 조합을 포함한다. 추가 경우에, Y는 mc 기를 포함한다. 추가 경우에, Y는 mc-val-cit 기를 포함한다. 추가 경우에, Y는 val-cit-PABA 기를 포함한다. 추가 경우에, Y는 mc-val-cit-PABA 기를 포함한다.

[0446] 일부 경우에, L은 결합 또는 링커이다. 일부 경우에, L은 결합이다. 다른 경우에, L은 링커이다. 일부 실시양태에서, L은 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 경우에, L은 상기 기술된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, L은 상기 기술된 동종이작용성 링커이다. 일부 경우에, L은 상기 기술된 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, L은 상기 기술된 말레이미드 기, 예컨대, 말레이미도카프로일(mc) 또는 자가 안정화 말레이미드 기를 포함한다. 일부 경우에, L은 펩티드 모이어티, 예컨대, Val-Cit를 포함한다. 일부 경우에, L은 벤조산 기, 예컨대, PABA를 포함한다. 추가 경우에, L은 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기의 조합을 포함한다. 추가 경우에, L은 mc 기를 포함한다. 추가 경우에, L은 mc-val-cit 기를 포함한다. 추가 경우에, L은 val-cit-PABA 기를 포함한다. 추가 경우에, L은 mc-val-cit-PABA 기를 포함한다.

[0447] 일부 실시양태에서, X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 결합 또는 비중합체 링커이다. 일부 경우에, X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 결합이다. 일부 경우에, X^1 및 X^2는 각각 독립적으로 비중합체 링커이다.

[0448] 일부 경우에, X^1은 결합 또는 비중합체 링커이다. 일부 경우에, X^1은 결합이다. 일부 경우에, X^1은 비중합체 링커이다. 일부 경우에, 링커는 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 경우에, X^1은 C_1-C_6 알킬 기, 예컨대, 예를 들어, C_5, C_4, C_3, C_2, 또는 C_1 알킬 기이다. 일부 경우에, C_1-C_6 알킬 기는 비치환된 C_1-C_6 알킬 기이다. 링커와 관련하여, 및 특히, X^1과 관련하여 사용되는 바, 알킬이란, 최대 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 경우에, X^1은 상기 기술된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, X^1은 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, X^1은 sMCC를 포함한다. 다른 경우에, X^1은 임의로 C_1-C_6 알킬 기에 적합된 이종이작용성 링커를 포함한다. 다른 경우에, X^1은 임의로 C_1-C_6 알킬 기에 적합된 sMCC를 포함한다. 추가 경우에, X^1은 상기 기술된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커를 포함하지 않는다.

[0449] 일부 경우에, X^2는 결합 또는 링커이다. 일부 경우에, X^2는 결합이다. 다른 경우에, X^2는 링커이다. 추가 경우에, X^2는 비중합체 링커이다. 일부 실시양태에서, X^2는 C_1-C_6 알킬 기이다. 일부 경우에, X^2는 상기 기술된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, X^2는 상기 기술된 동종이작용성 링커이다. 일부 경우에, X^2는 상기 기술된 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, X^2는 상기 기술된 말레이미드 기, 예컨대, 말레이미도카프로일(mc) 또는 자가 안정화 말레이미드 기를 포함한다. 일부 경우에, X^2는 펩티드 모이어티, 예컨대, Val-Cit를 포함한다. 일부 경우에, X^2는 벤조산 기, 예컨대, PABA를 포함한다. 추가 경우에, X^2는 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기의 조합을 포함한다. 추가 경우에, X^2는 mc 기를 포함한다. 추가 경우에, X^2는 mc-val-cit 기를 포함한다. 추가 경우에, X^2는 val-cit-PABA 기를 포함한다. 추가 경우에, X^2는 mc-val-cit-PABA 기를 포함한다.

[0450] **약학적 제제**

[0451] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약학적 제제는 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내), 경구, 비내, 협측,

직장, 또는 경피 투여 경로를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다수의 투여 경로에 의해 피험체에게 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기술된 약학적 조성물은 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내, 동맥내, 복강내, 경막내, 대뇌내, 뇌실내, 또는 두개내) 투여용으로 제제화된다. 다른 경우에, 본원에 기술된 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 추가의 다른 경우에, 본원에 기술된 약학적 조성물은 비내 투여용으로 제제화된다.

[0452] 일부 실시양태에서, 약학적 제제로는 수성 액체 분산제, 자가 유화 분산제, 고체 액제, 리포솜 분산제, 에어로졸, 고체 투여 형태, 분제, 즉시 방출 제제, 방출 제어형 제제, 빠른 용융 제제, 정제, 캡슐제, 환제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 맥동성 방출 제제, 다입자 제제(예컨대, 나노입자 제제), 및 혼합형 즉시 및 제어 방출 제제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0453] 일부 경우에, 약학적 제제는 다입자 제제를 포함한다. 일부 경우에, 약학적 제제는 나노입자 제제를 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 cMAP, 사이클로덱스트린, 또는 지질을 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 고체 지질 나노입자, 중합성 나노입자, 자가 유화 나노입자, 리포솜, 마이크로에멀젼, 또는 미셀 액제를 포함한다. 추가의 예시적인 나노입자는 상자성 나노입자, 초상자성 나노입자, 금속 나노입자, 풀러린 유사 물질, 무기 나노튜브, 덴드리머(예컨대, 공유 결합된 금속 킬레이트를 갖는 것), 나노섬유, 나노혼(nanohorn), 나노오니온(nano-onion), 나노로드(nanorod), 나노로프(nanorope) 및 양자점을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 나노입자는 금속 나노입자, 예컨대, 스칸듐, 티타늄, 바나듐, 크롬, 망간, 철, 코발트, 니켈, 구리, 아연, 이트륨, 지르코늄, 니오븀, 몰리브덴, 루테늄, 로듐, 팔라듐, 은, 카드뮴, 하프늄, 탄탈룸, 텅스텐, 레늄, 오스뮴, 이리듐, 백금, 금, 가돌리늄, 알루미늄, 갈륨, 인듐, 주석, 탈륨, 납, 비스무트, 마그네슘, 칼슘, 스트론튬, 바륨, 리튬, 나트륨, 칼륨, 붕소, 규소, 인, 게르마늄, 비소, 안티몬의 나노입자, 및 이들의 조합, 합금 또는 산화물이다.

[0454] 일부 경우에, 나노입자는 코어-셸 나노입자에서와 같이 코어 또는 코어 및 셸을 포함한다.

[0455] 일부 경우에, 나노입자는 기능성 요소의 부착을 위한 분자(예컨대, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 결합 모이어티 중 하나 이상)로 추가로 코팅된다. 일부 경우에, 코팅은 콘드로이틴 술페이트, 덱스트란 술페이트, 카복시메틸 덱스트란, 알긴산, 펙틴, 카라기난, 푸코이단, 아가로펙틴, 포르피란, 카라야 검, 젤란 검, 크산탄 검, 히알루론산, 글루코사민, 갈락토사민, 키틴(또는 키토산), 폴리글루탐산, 폴리아스파르트산, 리소자임, 사이토크롬 C, 리보뉴클레아제, 트립시노겐, 키모트립시노겐, α-키모트립신, 폴리리신, 폴리아르기닌, 히스톤, 프로타민, 오브 알부민, 또는 덱스트린, 또는 사이클로덱스트린을 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 그래핀 코팅된 나노입자를 포함한다.

[0456] 일부 경우에, 나노입자는 약 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 또는 100 nm 중 적어도 하나의 치수를 가진다.

[0457] 일부 경우에, 나노입자 제제는 상자성 나노입자, 초상자성 나노입자, 금속 나노입자, 풀러린 유사 물질, 무기 나노튜브, 덴드리머(예컨대, 공유결합된 금속 킬레이트를 갖는 것), 나노섬유, 나노혼, 나노오니언, 나노로드, 나노로프 또는 양자점을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 결합 모이어티는 나노입자에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다. 일부 경우에, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100개 이상의, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 결합 모이어티는 나노입자에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다.

[0458] 일부 실시양태에서, 약학적 제제는 폴리핵산 분자를 세포 내로 전달하는, 전달 벡터, 예컨대, 재조합 벡터를 포함한다. 일부 경우에, 재조합 벡터는 DNA 플라스미드이다. 다른 경우에, 재조합 벡터는 바이러스 벡터이다. 예시적인 바이러스 벡터로는 아데노 연관 바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 또는 알파바이러스로부터 유래된 벡터를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자를 발현할 수 있는 재조합 벡터는 표적 세포에서 안정적인 발현을 제공한다. 추가 경우에서, 폴리핵산 분자의 일시적인 발현을 제공하는 바이러스 벡터가 사용된다.

[0459] 일부 실시양태에서, 약학적 제제는 본원에 기술된 조성물과의 양립가능성, 및 원하는 투여 형태의 방출 프로파일 특성에 기초하여 선택된 담체 또는 담체 물질을 포함한다. 예시적인 담체 물질로는 예컨대, 결합제, 현탁화제, 붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용제, 안정제, 활택제, 습윤화제, 희석제 등을 포함한다. 약학적으로 양립가능한 담체 물질로는 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산 마그네슘, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 카제인산나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜린산, 포스포티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼륨, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세리드, 디글리세리드, 전호화 전분 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed

(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; [Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; [Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [*Pharmaceutical Dosage Forms and* Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]를 참조한다.

[0460] 일부 경우에, 약학적 제제는 예컨대, 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 예컨대, 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/덱스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충제를 포함하는, pH 조절제 또는 완충화제를 추가로 포함한다. 상기 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용되는 범위로 유지하는 데 필요한 양으로 포함된다.

[0461] 일부 경우에, 약학적 제제는 조성물의 오스몰 농도를 허용되는 범위로 조절하는 데 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 상기 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 술페이트, 티오술페이트 또는 비술파이트 음이온을 갖는 것을 포함하며; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 아황산수소나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0462] 일부 경우에, 약학적 제제는 화합물을 안정화시키는 데 사용되는 희석제를 추가로 포함하는데, 이들은 더욱 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문이다. 포스페이트 완충처리된 염 용액을 포함하나, 이에 제한되지 않는, (pH 제어 또는 유지도 또한 제공하는) 완충화된 용액 중에 용해된 염이 당업계에서 희석제로서 이용된다. 특정 경우에, 희석제는 조성물의 부피를 증가시켜 압축을 용이하게 하거나, 캡슐제 충전을 위해 균질한 블렌드에 충분한 부피를 생성한다. 상기 화합물로는 예컨대, 락토스, 전분, 만닛톨, 소르비톨, 덱스트로스, 미정질 셀룰로스, 예컨대, 아비셀(Avicel)®; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 이수화물; 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무 건조된 락토스; 전호화 전분, 압축성 당, 예컨대, 디-팩(Di-Pac)®(Amstar); 만닛톨, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스계 희석제, 정제 설탕; 일염기성 황산칼슘 일수화물, 황산칼슘 이수화물; 락트산칼슘 삼수화물, 덱스트레이트; 가수분해된 시리얼 고체, 아밀로스; 분말화된 셀룰로스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만닛톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함한다.

[0463] 일부 경우에, 약학적 제제는 물질의 파괴 또는 붕해를 촉진하는 붕해화제 또는 붕해제를 포함한다. "붕해시키다"라는 용어는 위장관액과 접촉할 때 투여 형태의 용해 및 분산, 모두를 포함한다. 붕해화제의 예로는 전분, 예컨대, 천연 전분, 예컨대, 옥수수 전분 또는 감자 전분, 전호화 전분, 예컨대, 내셔널 1551(National 1551) 또는 아미젤(Amijel)®, 또는 소듐 전분 글리콜레이트, 예컨대, 프로모겔(Promogel)® 또는 엑스플로탭(Explotab)®, 셀룰로스, 예컨대, 목제품, 메틸결정질 셀룰로스, 예컨대, 아비셀®, 아비셀® PH101, 아비셀® PH102, 아비셀® PH105, 엘세마(Elcema)® P100, 엠코셀(Emcocel)®, 비바셀(Vivacel)®, 밍 티아(Ming Tia)®, 및 솔카-플록(Solka-Floc)®, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 또는 교차 결합된 셀룰로스, 예컨대, 교차 결합된 소듐 카복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol®), 교차 결합된 카복시메틸셀룰로스, 또는 교차 결합된 크로스카르멜로스, 교차 결합된 전분, 예컨대, 소듐 전분 글리콜레이트, 교차 결합된 중합체, 예컨대, 크로스포비돈, 교차 결합된 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예컨대, 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대, 알긴산나트륨, 클레이, 예컨대, 비검(Veegum)® HV(마그네슘 알루미늄 실리케이트), 검, 예컨대, 아가, 구아, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴, 또는 트라가칸트, 소듐 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 천연 스폰지, 계면활성제, 수지, 예컨대, 양이온 교환 수지, 시트러스 펄프, 소듐 라우릴 술페이트, 전분과 조합된 소듐 라우릴 술페이트 등을 포함한다.

[0464] 일부 경우에, 약학적 제제는 충전제, 예컨대, 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 덱스트로스, 덱스트레이트, 덱스트란, 전분, 전호화 전분, 수크로스, 크실리톨, 락티톨, 만닛톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다.

[0465] 활택제 및 유동화제 또한 물질의 접착 또는 마찰을 방지, 감소 또는 억제시키기 위해 본원에 기술된 약학적 제제에 임의로 포함된다. 예시적인 활택제로는, 예컨대, 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 탄화수소, 예컨대, 미네랄 오일, 또는 수소첨가된 식물성 오일, 예컨대, 수소첨가된 대두유(Sterotex®), 고급 지방산 및 그의 알칼리 금속 염 및 알칼리토 금속 염, 예컨대, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 탈크, 왁스, 스테아로웨트(Stearowet)®, 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, 카

보왁스(Carbowax)™, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 소듐 라우릴 술페이트, 콜로이드성 실리카, 예컨대, 실로이드(Syloid)™, 카브-O-실(Cab-O-Sil)®, 전분, 예컨대, 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제 등을 포함한다.

[0466] 가소제는 미세캡슐화 물질을 연화시키는 데 사용되는 화합물, 또는 그의 취성을 감소시키기 위한 필름 코팅제를 포함한다. 적합한 가소제는, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트리에틸 셀룰로스 및 트리아세틴을 포함한다. 가소제는 또한 분산제 또는 습윤화제로서도 작용할 수 있다.

[0467] 가용화제는 화합물, 예컨대, 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알콜, 콜레스테롤, 담즙산염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜, 디메틸 이소소르비드 등을 포함한다.

[0468] 안정화제는 화합물, 예컨대, 임의의 항산화제, 완충제, 산, 보존제 등을 포함한다.

[0469] 현탁화제는 화합물, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜의 분자량은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400), 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 검, 예컨대, 예로서, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 구아 검, 크산탄 검을 포함하는 크산탄, 당, 셀룰로스 화합물, 예컨대, 예로서, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함한다.

[0470] 계면활성제는 화합물, 예컨대, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 도큐세이트, 트윈 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 공중합체, 예컨대, 플루로닉(Pluronic)®(BASF) 등과 같은 화합물을 포함한다. 추가의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예컨대, 폴리옥시에틸렌(60) 수소첨가 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예컨대, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 때때로, 계면활성제는 물리적 안정성을 증진시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 포함된다.

[0471] 점도 증진제는, 예컨대, 메틸 셀룰로스, 크산탄 검, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 카보머, 폴리비닐 알콜, 알기네이트, 아카시아, 키토산 및 이들의 조합을 포함한다.

[0472] 습윤화제는 화합물, 예컨대, 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 소듐 도큐세이트, 소듐 올레에이트, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 도큐세이트, 트리아세틴, 트윈 80, 비타민 E TPGS, 암모늄 염 등을 포함한다.

[0473] **치료 요법**

[0474] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 치료 적용을 위해 투여된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 이상 투여된다. 약학적 조성물은 매일(daily), 매일(every day), 격일로, 주당 5일, 주 1회, 매 2주마다, 월 2주, 월 3주, 월 1회, 월 2회, 월 3회 이상 투여된다. 약학적 조성물은 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 2년, 3년 이상 투여된다.

[0475] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 약학적 조성물은 동시에, 순차적으로, 또는 일정 시간 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 약학적 조성물은 동시에 투여된다. 일부 경우에, 하나 이상의 약학적 조성물은 순차적으로 투여된다. 추가 경우에, 하나 이상의 약학적 조성물은 일정 시간 간격으로 투여된다(예컨대, 제1 약학적 조성물의 1차 투여는 1일째 수행되고, 이어서, 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상의 간격을 두고, 그 이후, 적

어도 제2 약학적 조성물의 투여가 진행된다).

[0476] 일부 실시양태에서, 2개 이상의 상이한 약학적 조성물은 공동 투여된다. 일부 경우에, 2개 이상의 상이한 약학적 조성물은 동시에 공동 투여된다. 일부 경우에, 2개 이상의 상이한 약학적 조성물은 투여 사이에 간격을 두지 않고 순차적으로 공동 투여된다. 다른 경우에, 2개 이상의 상이한 약학적 조성물은 투여 사이에 약 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 12시간, 1일, 2일 이상의 간격을 두고 순차적으로 공동 투여된다.

[0477] 환자의 상태가 의사의 재량으로 개선된 경우에, 조성물의 투여는 지속적으로 제공되며; 대안적으로, 투여되는 조성물의 용량은 일시적으로 감량되거나, 특정 시간 동안 일시적으로 중단된다(즉, "휴약기"). 일부 경우에, 휴약기 기간은 2일 내지 1년으로 다양하며, 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 또는 365일을 포함한다. 휴약기 동안의 용량 감소는 10%-100%이며, 단지 예로서, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%를 포함한다.

[0478] 일단 환자의 병태가 개선되었다면, 필요할 경우, 유지 용량이 투여된다. 이어서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 그 둘 모두는, 증상의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다.

[0479] 일부 실시양태에서, 상기 양에 상응하는 주어진 작용제의 양은 예컨대, 특정 화합물, 질환의 중증도, 치료를 필요로 하는 피험체 또는 호스트의 아이덴티티(예컨대, 체중)와 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고, 예컨대, 투여되는 특정 작용제, 투여 경로, 및 치료되는 피험체 또는 호스트를 비롯한, 사례를 둘러싼 특정 환경에 따라 당업계에 공지된 방식으로 통상적으로 결정된다. 일부 경우에, 원하는 용량은 단일 용량으로서 간편하게 제공되거나, 또는 분할된 용량으로서 동시에(또는 짧은 시간 동안) 또는 적절한 간격을 두고, 예를 들어, 1일당 2, 3, 4개 이상의 하위용량으로 간편하게 제공된다.

[0480] 개별 치료 요법에 대한 변수의 수가 많고, 이들 권장값으로부터의 상당한 이탈은 일반적이기 때문에, 상기 범위는 단지 제안하는 것에 불과하다. 상기 투여량은 사용된 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 모드, 개별 피험체의 요구사항, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단에 제한되지 않는, 다수의 변수에 따라 변경된다.

[0481] 일부 실시양태에서, 상기 치료 요법의 독성 및 치료 효능은, LD50(집단의 50%에 대한 치사 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량) 측정을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의해 결정된다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량비가 치료 지수이며, 이는 LD50과 ED50 간의 비율로서 표현된다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양물 검정법 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량의 범위를 정하는 데 사용된다. 상기 화합물의 투여량은 바람직하게는 최소 독성을 갖는 ED50을 포함하는 순환 농도 범위 내에 포함된다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 이용된 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 달라진다.

[0482] **키트/제조 물품**

[0483] 특정 실시양태에서, 본원에서는 본원에 기술된 조성물 및 방법 중 하나 이상의 것과 함께 사용하기 위한 키트 및 제조 물품을 개시한다. 상기 키트는 예컨대, 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지, 또는 용기를 포함하며, 각각의 용기(들)는 본원에 기술된 방법에서 사용되는 개별 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 시린지, 및 시험관을 포함한다. 한 실시양태에서, 용기는 예컨대, 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성된다.

[0484] 본원에서 제공되는 제조 물품은 포장재를 함유한다. 약학적 포장재의 예로는 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 모드에 적합한 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 및 임의의 포장재를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0485] 예를 들어, 용기(들)는 본원에 기술된 표적 핵산 분자를 포함한다. 상기 키트는 임의로 본원에 기술된 방법에서의 그의 용도와 관련된 식별 설명서 또는 라벨 또는 설명서를 포함한다.

[0486] 키트는 전형적으로 내용물을 열거하는 라벨 및/또는 사용 설명서 및 사용 설명서가 있는 패키지 인서트를 포함한다. 설명서 세트도 또한 전형적으로 포함될 것이다.

[0487] 한 실시양태에서, 라벨은 용기 상에 있거나, 또는 용기와 결합되어 있다. 한 실시양태에서, 라벨을 형성하는 글자, 숫자, 또는 다른 문자가 용기 자체에 부착되거나, 몰딩되거나, 또는 에칭될 때, 라벨은 용기 상에 있는 것이며; 라벨이, 예컨대 패키지 인서트로서, 용기 또한 보유하는 통 또는 캐리어 내에 존재할 때, 라벨은 용기와 결합되어 있는 것이다. 한 실시양태에서, 라벨은 내용물이 특정 치료 용도로 사용되어야 한다는 것을 지시하는

데 사용된다. 라벨은 또한 본원에 기술된 방법에서와 같이 내용물의 사용 지침을 나타낸다.

[0488] 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치 내에 제공된다. 팩은, 예를 들어, 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 함유한다. 한 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 설명서를 동반한다. 한 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서는 또한 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 용기와 결합된 안내문을 동반하며, 이 안내문은 인간 또는 동물 투여를 위한 약물 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 상기 안내문은, 예를 들어, 처방 약물 또는 승인된 제품 인서트에 대해 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인받은 라벨링이다. 한 실시양태에서, 양립가능한 약학적 담체에서 제제화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물 또한 제조되고, 적절한 용기에 배치되고, 지시되는 병태의 치료를 위한 것으로 라벨링된다.

[0489] **특정 용어**

[0490] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 청구된 주제가 속하는 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 상기의 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명은 단지 예시적이고, 설명적이며, 청구된 임의의 주제를 제한하는 것이 아님을 이해하여야 한다. 본 출원에서, 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 복수를 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, "하나"("a," "an") 및 "그"라는 단수 형태는 문맥상 달리 명확하게 언급되지 않는 한, 복수 지시대상을 포함한다는 것에 유의해야 한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 추가로, "~을 포함하는"이라는 용어 뿐만 아니라, 예컨대, "포함하다(include)," "포함하다(includes)," 및 "포함된(included)"이라는 다른 형태의 사용은 제한하는 것이 아니다.

[0491] 본원에서 사용되는 바, 범위 및 양은 "약" 특정 값 또는 범위로 표현될 수 있다. 약은 또한 정확한 양을 포함한다. 따라서, "약 5 ㎕"는 "약 5 ㎕" 및 또한 "5 ㎕"를 의미한다. 일반적으로, "약"이라는 용어는 실험 오차 범위 내에 있을 것으로 예측되는 양을 포함한다.

[0492] 본원에서 사용된 섹션 표제는 단지 조직화 목적을 위한 것이며, 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0493] 본원에서 사용되는 바, "개체(들)," "피험체(들)," 및 "환자(들)"라는 용어는 임의의 포유동물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간인다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 비인간이다. 상기 용어 중 그 어느 것도 보건 전문가(예컨대, 의사, 공인 간호사, 임상 간호사, 의료 보조자, 잡역부 또는 호스피스 직원)의 감독(예컨대, 지속적 또는 간헐적)을 특징으로 하는 상황을 요구하거나, 또는 이에 제한되지 않는다.

[0494] **실시예**

[0495] 본 실시예는 단지 예시적인 목적으로 제공되며, 본원에서 제공되는 청구범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0496] **실시예 1. 안티센스 올리고뉴클레오티드 서열 및 합성**

[0497] 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머(PMO), 포스포로티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드(PS ASO), 및 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 합성하였다.

[0498] PMO 서열은 5'GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT3' 1급 아민(서열 번호 28)이었고, 그의 말단 뉴클레오티드가 확장된 것은 **도 1**에서 볼 수 있다. PMO는 접합을 위해 분자의 3' 말단에 C3-NH_2 접합 핸들을 함유한다. PMO를 표준 고체상 합성 프로토콜을 이용하여 고체상에서 완전히 어셈블리하고, HPLC 상에서 정제하였다.

[0499] PS ASO 서열은 아민 C6-GGCCAAACCUCGGCUUACCU(서열 번호 29)이었고, 그의 말단 뉴클레오티드가 확장된 것은 **도 2a-2b**에서 볼 수 있다. PS ASO의 구조는 100% 포스포로티오에이트 연결인 포스페이트 백본을 포함하였고, 리보스 당은 모두 2' 2'OMe 변형을 함유하였다. PS ASO는 또한 접합을 위해 분자의 5' 말단에 C6-NH_2 접합 핸들을 함유하였다. PS ASO를 표준 고체상 포스포라미다이트 화학법을 이용하여 고체상에서 완전히 어셈블리하고, HPLC 상에서 정제하였다.

[0500] ASO를 표준 고체상 포스포라미다이트 화학법을 이용하여 고체상에서 완전히 어셈블리하고, HPLC 상에서 정제하였다. ASO는 접합을 위해 분자의 5' 말단에 C6-NH_2 접합 핸들을 함유하였다.

[0501] **실시예 2. *DMD* 엑손 스키핑 검출**

[0502] *분화된 C1C12 세포에서 DMD 엑손 23 스키핑을 측정하는 방법*

[0503] 마우스 근아세포 C2C12 세포를 24 웰 플레이트 중 0.5 mL 10% FBS RPMI 1640 배지에서 50,000-100,000/웰로 플레이팅하고, 5% CO_2 하에 37℃에서 밤새도록 인큐베이션시켰다. 2일째, 세포를 분화 배지(2% 말 혈청 RPMI 1640 및 1 μM 인슐린)로 옮기고, 3-5일 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후, 샘플을 첨가하고, 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 샘플 처리 후, 1 mL의 신선한 배지(화합물 비포함)를 2일 더 매일 교체하였다. 처리 시작 후 72시간째, 세포를 수거하였다. 인비트랩 RNA 셀 HTS 96 키트(InviTrap RNA Cell HTS 96 Kit)(B-Bridge International #7061300400)를 이용하여 RNA를 단리시키고, 하이 캐퍼시티 cDNA 역전사 키트(High Capacity cDNA Reverse transcription Kit)(ThermoFisher #4368813)를 이용하여 역전사시켰다. 드림택TM PCR 마스터믹스(DreamTaqTM PCR Mastermix)(ThermoFisher #K1072)를 이용하여 PCR 반응을 수행하였다. 1차 PCR은 엑손 20(Ex20F 5'-CAGAATTCTGCCAATTGCTGAG)(서열 번호 30) 및 엑손 26(Ex26R 5'-TTCTTCAGCTTGTGTCATCC)(서열 번호 31)에서 프라이머를 사용하여 하기 **표 2**의 프로토콜을 이용함으로써 스키핑된 분자 및 언스키핑된 분자, 둘 모두를 증폭시켰다.

표 2

PCR 프로토콜

핫 스타트	95 °C 에서 2 분
변성	95 °C 에서 0.5 분
프라이머 어닐링	50°C 에서 0.5 분
프라이머 신장	72°C 에서 1 분
최종 신장	72°C 에서 5 분
사이클 수	10

[0504]

[0505] 네스티드 PCR의 경우, 1차 PCR 반응물을 물로 100X 희석시키고, 네스티드 PCR 반응을 위해 5 ㎕를 사용하였다(총 반응 부피 50 ㎕). 네스티드 PCR은 엑손 20(Ex20F2: 5'- ACCCAGTCTACCACCCTATC)(서열 번호 32) 및 엑손 25(Ex25R: 5'- CTCTTTATCTTCTGCCCACCTT)(서열 번호 33)에서 프라이머를 사용하여 하기 **표 3**의 프로토콜을 이용함으로써 스키핑된 분자 및 언스키핑된 분자, 둘 모두를 증폭시켰다.

표 3

네스티드 PCR 프로토콜

핫 스타트	95 °C 에서 2 분
변성	95 °C 에서 0.5 분
프라이머 어닐링	50°C 에서 0.5 분
프라이머 신장	72°C 에서 1 분
최종 신장	72°C 에서 5 분
사이클 수	35

[0506]

[0507] 4% TAE 아가로스 겔을 사용하여 PCR 반응물을 분석하였다. 야생형(WT) *DMD* 생성물의 예상 크기는 788 염기쌍이었고, 스키핑된 *DMD* Δ23은 575 염기쌍이었다.

[0508] *동물*

[0509] 모든 동물 연구는 USDA 동물 복지법(USDA Animal Welfare Act) 뿐만 아니라 "실험 동물의 관리 및 사용을 위한 가이드(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)"(문헌 [National Research Council publication, 8th Ed], 2011년 개정)에 개략적으로 설명된 규정을 준수하는, 엑스플로라 바이오랩스(Explora BioLabs)의 실험

동물 관리 및 사용 위원회(IACUC: Institutional Animal Care and Use Committee)에 따른 프로토콜에 따라 수행하였다. 모든 마우스를 찰스 리버 라보라토리즈(Charles River Laboratories) 또는 할란 라보라토리즈(Harlan Laboratories)로부터 입수하였다.

[0510] *생체내 마우스 모델*

[0511] WT CD-1 마우스(4-6주령)에 명시된 안티센스 접합체(ASC: 안티센스 접합체) 및 용량으로 정맥내(iv) 주사를 통해 투약하였다. "네이키드" PMO 또는 ASO를 명시된 용량으로 근육내 주사를 통해 투약하였다. 4, 7, 또는 14일 경과 후, 심장 및 비복근 근육 조직을 수거하고, 액체 질소에서 급냉시켰다. 트리졸(Trizol) 및 RN이지 플러스 96 키트(RNeasy Plus 96 Kit)(Qiagen, #74192)를 사용하여 RNA를 단리시키고, 하이 캐퍼시티 cDNA 역전사 키트(ThermoFisher #4368813)를 이용하여 역전사시켰다. 기술된 바와 같이 네스티드 PCR 반응을 수행하였다. 4% TAE 아가로스 겔에서 PCR 반응물을 분석한 후, 밀도측정에 의해 정량화하였다.

[0512] 처리된 마우스에서 엑손 23 스키핑을 확인하기 위해, DNA 단편을 4% 아가로스 겔로부터 단리시키고, 서열분석하였다.

[0513] 스키핑된 *DMD* mRNA 카피수를 정량적으로 측정하기 위해, 스키핑된 *DMD* mRNA 및 WT *DMD* mRNA를 정량화할 수 있도록 qPCR 프라이머/프로브 세트를 디자인하였다(**도 3**). qPCR 정량화 표준을 디자인하고, 하기 **표 4**에 제시된 바와 같은 디자인된 PCR 프라이머를 이용하여 PCR을 통해 제조하였다. WT 및 DMD에 대한 qPCR을 위해, PCR 후, 733 염기쌍 단편을 아가로스 겔로부터 단리시켰다. 스키핑된 DMA에 대한 qPCR 표준을 위해, 네스티드 프라이머를 사용하였다.

[0514] qPCR 프라이머/프로브의 증폭 효율은 예상 효율의 10% 범위 내에 포함되는 것으로 측정되었다. 퀀트스튜디오 7(QuantStudio 7) 및 택맨TM PCR 유니버셜 마스터믹스 II(TaqmanTM PCR Universal Mastermix II)(ThermoFisher #4440041)에서 제조사의 설명서에 따라 qPCR 반응을 수행하였다.

표 4

	서열 번호	프라이머/프로브	서열
DMD Δ-23, Ex23 스키핑용	34	정방향 프라이머	5' GCGCTATCAGGAGACAATGAG
	35	역방향 프라이머	5' GTTTTTATGTGATTCTGTAATTTCCC
	36	프로브	5' CTCTCTGTACCTTATCTTAGTGTT
DMD Ex22-23, WT DMD 단독용	37	정방향 프라이머	5' TGGAGGAGAGACTCGGGAAA
	38	역방향 프라이머	5' TTGAAGCCATTTTGTTGCTCTTT
	39	프로브	5' ACAGGCTCTGCAAAGT
DMD Ex20-21, 모든 DMD 용	40	정방향 프라이머	5' AACAGATGACAACTACTGCCGAAA
	41	역방향 프라이머	5' TTGGCTCTGATAGGGTGGTAGAC
	42	프로브	5' CTTGTTGAAAACCC
qPCR 표준, WT 및 모든 DMD 용	43	정방향 프라이머	5' TGAGGGTGTTAATGCTGAAAGTA
	44	역방향 프라이머	5' CACCAACTGGGAGGAAAGTT

[0515]

[0516] **실시예 3: 접합체 합성**

[0517] *분석 및 정제 방법*

[0518] 하기 **표 5-11**에 따라 분석 및 정제 방법을 수행하였다.

표 5

크기 배제 크로마토그래피(SEC) 방법

크기 배제 크로마토그래피 (SEC) 방법	칼럼	이동상	유속
방법 1	TOSOH 바이오사이언시스 (TOSOH Biosciences), TSK 겔(TSKgel) G3000SW XL, 7.8 X 300 mm, 5 μM	150 mM 포스페이트 완충제	1.0 mL/분, 20 분 동안
방법 2	TOSOH 바이오사이언시스, TSK 겔 G3000SW, 21.5 X 600 mm, 5 μM	PBS pH 7.4	1.0 mL/분, 180 분 동안

[0519]

표 6

소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC) 방법 1

칼럼	용매	구배		
		칼럼 부피	%A	%B
GE, 하이스크린 부틸(HiScreen Butyl) HP, 4.7 mL	**용매 A**: 50 mM 포스페이트 완충제, 0.8M 황산암모늄, pH 7.0 **용매 B**: 80% 50 mM 포스페이트 완충제, 20% IPA, pH 7.0 유속: 1.0 mL/분	1.00 30 5	95 0 0	5 100 100

[0520]

표 7

소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC) 방법 2

칼럼	용매	구배		
		시간	%A	%B
써모 사이언티픽(Thermo Scientific), Mab 팩(MAbPac) HIC-20, 4.6 mm ID X 10 cm, 5 um	**용매 A**: 100 mM 포스페이트 완충제, 1.8 M 황산암모늄, pH 7.0 **용매 B**: 80% 100 mM 포스페이트 완충제, 20% IPA, pH 7.0 유속: 0.7 mL/분	0.00 2.00 22.00 25.00 26.00 30.00	100 100 0 0 100 100	0 0 100 100 0 0

[0521]

표 8

소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC) 방법 3

칼럼	용매	구배		
		칼럼 부피	%A	%B
GE, 하이스크린 부틸 HP, 4.7 mL	**용매 A**: 50 mM 포스페이트 완충제, 0.8 M 황산암모늄, pH 7.0 **용매 B**: 80% 50 mM 포스페이트 완충제, 20% IPA, pH 7.0 **유속**: 1.0 mL/분	1 25 1 2	100 0 0 0	0 80 100 100

[0522]

표 9

소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC) 방법 4

칼럼	용매	구배		
		시간	%A	%B
써모 사이언티픽, Mab 팩 HIC-20, 4.6 mm ID X 10 cm, 5 um	**용매 A**: 100 mM 포스페이트 완충제, 1.8 M 황산암모늄, pH 7.0 **용매 B**: 80% 100 mM 포스페이트 완충제, 20% IPA, pH 7.0 **유속**: 0.5 mL/분	0.00 5.00 20.00 25.00 26.00 30.00	100 100 0 0 100 100	0 0 100 100 0 0

[0523]

표 10

강한 음이온 교환 크로마토그래피 (SAX) 방법 1

칼럼	용매	구배		
		칼럼 부피	%A	%B
토소 바이오사이언시스 (Tosoh Bioscience), TSK 겔 슈퍼 Q-5PW(TSKGel SuperQ-5PW), 21.5 mm ID X 15 cm, 13 um	**용매 A**: 20 mM TRIS 완충제, pH 8.0; **용매 B**: 20 mM TRIS, 1.5 M NaCl, pH 8.0 **유속**: 6.0 mL/분	0.5 0.5 17 0.5 0.5	100 80 20 0 0	0 20 80 100 100

[0524]

표 11

강한 음이온 교환 크로마토그래피 (SAX) 방법 2

칼럼	용매	구배		
		시간	%A	%B
써모 사이언티픽, 프로팩(ProPac)™ SAX-10, 바이오 LC(Bio LC)™, 4 X 250 mm	**용매 A**: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올 **용매 B**: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올, 1.5 M NaCl **유속**: 0.75 mL/분	0.0 3.00 17.00 21.00 22.00 25.00	90 90 0 0 90 90	10 10 100 100 10 10

[0525]

[0526] 항-트랜스페린 *수용체 항체*

[0527] 사용된 항마우스 트랜스페린 수용체 항체 또는 항CD71 mAb는 마우스 CD71 또는 마우스 트랜스페린 수용체 1(mTfR1: mouse transferrin receptor 1)에 결합하는 래트 IgG2a 서브부류 단일클론 항체였다. 항체는 바이오X셀(BioXcell)에 의해 생산되었고, 이는 상업적으로 이용가능하다(카탈로그 번호 BE0175).

[0528] **항CD71 항체 모르폴리노 안티센스 올리고뉴클레오티드 접합체(항CD71 mAb-PMO)**

[0529] 항*CD71 mAb-PMO 접합*

[0530] 물 중 4 등가량의 트리스(2-카복시에틸)포스핀(TCEP)을 첨가하여 보레이트 완충제(25 mM 소듐 테트라보레이트, 25 mM NaCl, 1 mM 디에틸렌 트리아민 펜타아세트산, pH 8.0) 중의 항CD71 항체(10 mg/mL)를 환원시키고, 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션시켰다. 4(N-말레이미도메틸)사이클로헥산카복실산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(SMCC)를, DMSO 중 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머(PMO)(50 mg/mL)를 DMSO 중 10 등가량의 SMCC(10 mg/mL)와 함께 1시간 동안 인큐베이션시킴으로써 PMO의 3' 말단 상의 1급 아민에 커플링시켰다. MWCO가 3 kDa인 아미콘 울트라-15(Amicon Ultra-15) 원심분리 필터 유니트를 사용하여 한외여과에 의해 비접합 SMCC를 제거하였다. PMO-SMCC를 아세테이트 완충제(10 mM 아세트산나트륨, pH 6.0)로 3회에 걸쳐 세척하고, 바로 사용하였다. 환원된 항체를 2.25 등가량의 PMO-SMCC와 혼합하고, 4℃에서 밤새도록 인큐베이션시켰다. 이어서, 반응 혼합물의 pH를 7.5로 강하시키고, 8 등가량의 N-에틸말레이미드를 실온에서 30분 동안 혼합물에 첨가하여 비반응 시스테인을 켄칭시켰다. 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 2에 의한 반응 혼합물 분석 결과, 비반응 항체 및 PMO와 함께 항체-PMO 접합체가 나타났다(**도 4**). **도 4**는 제조된 항CD71 mAb-PMO 반응 혼합물의 크로마토그램을 HIC 방법 2를 이용하여 나타낸 것으로서, 유리 항체 피크(1), 유리 PMO(2), DAR 1(3), DAR 2(4), DAR 3(5), DAR > 3(6)을 보여주고 있다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다. 괄호 안의 수치는 크로마토그램에서의 피크를 나타낸다.

[0531] *정제*

[0532] 반응 혼합물을 HIC 방법 1을 이용하여 AKTA 익스플로러(Explorer) FPLC로 정제하였다. 약물 대 항체 비가 1(DAR 1) 및 2(DAR 2)인 접합체를 함유하는 분획을 조합하고, DAR이 2 초과인 접합체와는 따로, MWCO가 50 kDa인 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 사용하여 농축시켰다. 농축된 접합체를 분석 전에 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 사용하여 PBS(pH 7.4)로 완충제를 교환하였다.

[0533] *정제된 접합체 분석*

[0534] 단리된 접합체를 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및 HIC에 의해 특징 규명하였다. SEC 방법 1을 사용하여 고분자량 응집체 및 비접합 PMO는 존재하지 않는다는 것을 확인하였다(**도 5a-5c**). **도 5a**는 제조된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. **도 5b**는 제조된 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. **도 5c**는 제조된 항CD71 mAb-PMO DAR 2 초과인 것의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다."DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다.

[0535] HIC 방법 2를 사용하여 분석적 HPLC에 의해 접합체의 순도를 사정하였다(**도 6a-6c**). **도 6a**는 제조된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 HIC 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. **도 6b**는 제조된 정제된 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2 접합체의 크로마토그램을 SHIC 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. **도 6c**는 제조된 정제된 항CD71 mAb-PMO DAR >2 접합체의 크로마토그램을 HIC 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. 각 샘플의 260/280 nm UV 흡광도 비를 PMO 및 항체의 공지된 비의 표준 곡선과 비교하여 DAR을 확인하였다. DAR 1,2 샘플의 평균 DAR은 ~1.6인 반면, DAR 2 초과인 샘플의 평균 DAR은 ~3.7이었다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다.

[0536] **항CD71 Fab 모르폴리노 안티센스 올리고뉴클레오티드 접합체(항CD71 Fab-PMO)**

[0537] *펩신에 의한 항체 분해*

[0538] 20 mM 아세테이트 완충제(pH 4.0) 중 항CD71 항체(5 mg/mL)를 고정화된 펩신과 함께 37℃에서 3시간 동안 인큐베이션시켰다. 수지를 제거하고, MWCO가 30 kDa인 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 사용하여 반응 혼합물을 PBS(pH 7.4)로 세척하였다. 잔류물을 수집하고, 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 방법 2를 사용하여 정제하여 F(ab')2 단편을 단리시켰다.

[0539] 항*CD71 (Fab)-PMO 접합*

[0540] 물 중 10 등가량의 TCEP를 첨가하여 보레이트 완충제(pH 8.0) 중의 F(ab')2 단편(15 mg/mL)을 환원시키고, 37

℃에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. SMCC를, DMSO 중 PMO(50 mg/mL)를 DMSO 중 10 등가량의 SMCC(10 mg/mL)와 함께 1시간 동안 인큐베이션시킴으로써 PMO의 3' 말단 상의 1급 아민에 부가시켰다. MWCO가 3 kDa인 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 사용하여 한외여과에 의해 비접합 SMCC를 제거하였다. PMO-SMCC를 아세테이트 완충제(pH 6.0)로 3회에 걸쳐 세척하고, 바로 사용하였다. 환원된 F(ab') 단편(Fab)을 MWCO가 10 kDa인 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 사용하여 보레이트 완충제(pH 8.0)로 완충제를 교환하고, 1.75 등가량의 PMO-SMCC를 첨가하고, 4℃에서 밤새도록 인큐베이션시켰다. 이어서, 반응 혼합물의 pH를 7.5로 강하시키고, 6 등가량의 N-에틸말레이미드를 실온에서 30분 동안 혼합물에 첨가하여 비반응 시스테인을 켄칭시켰다. 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 3에 의한 반응 혼합물 분석 결과, 비반응 Fab와 함께 항CD71 (Fab)-PMO 접합체가 나타났다(**도 7a**). **도 7a**는 항CD71 Fab-PMO의 FPLC 정제의 크로마토그램을 HIC 방법 3을 사용하여 보여주는 것이다.

[0541] *정제*

[0542] 반응 혼합물을 HIC 방법 3을 이용하여 AKTA 익스플로러 FPLC로 정제하였다. DAR이 1, 2, 및 3인 접합체를 함유하는 분획을 조합하고, 따로 농축시켰다. 농축된 접합체를 분석 전에 MWCO가 10 kDa인 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 이용하여 PBS(pH 7.4)로 완충제를 교환하였다.

[0543] *정제된 접합체 분석*

[0544] 단리된 접합체를 SEC, 및 HIC에 의해 특징 규명하였다. SEC 방법 1을 사용하여 고분자량 응집체 및 비접합 PMO는 존재하지 않는다는 것을 확인하였다. ***도 7b-7e***를 참조한다. **도 7b**는 제조된 항CD71 Fab의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. **도 7c**는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. **도 7d**는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. **도 7e**는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. HIC 방법 4를 사용하여 분석적 HPLC에 의해 접합체의 순도를 사정하였다. ***도 7f-7i***를 참조한다. **도 7f**는 제조된 항CD71 Fab의 크로마토그램을 HIC 방법 4를 사용하여 보여주는 것이다. **도 7g**는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 HIC 방법 4를 사용하여 보여주는 것이다. **도 7h**는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 HIC 방법 4를 사용하여 보여주는 것이다. **도 7i**는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 HIC 방법 4를 사용하여 보여주는 것이다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다. 각 샘플의 260/280 nm UV 흡광도 비를 PMO 및 Fab의 공지된 비의 표준 곡선과 비교하여 DAR을 확인하였다.

[0545] **항CD71 항체 포스포로티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드 접합체(항CD71 mAb-PS ASO)**

[0546] *항CD71 mAb-PS ASO*

[0547] 물 중 4 등가량의 TCEP를 첨가하여 보레이트 완충제(pH 8.0) 중의 항CD71 항체(10 mg/mL)를 환원시키고, 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션시켰다. 4(N-말레이미도메틸)사이클로헥산카복실산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(SMCC)를, 250 mM PB(pH 7.5) 및 DMSO의 1:1 혼합물 중 PS ASO(50 mg/mL)를 DMSO 중 10 등가량의 SMCC(10 mg/mL)와 함께 1시간 동안 인큐베이션시킴으로써 PS-ASO의 5' 말단 상의 1급 아민에 부가시켰다. MWCO가 3 kDa인 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 사용하여 한외여과에 의해 비접합 SMCC를 제거하였다. PS ASO-SMCC를 아세테이트 완충제(pH 6.0)로 3회에 걸쳐 세척하고, 바로 사용하였다. 환원된 항체를 1.7 등가량의 PS ASO-SMCC와 혼합하고, 4℃에서 밤새도록 인큐베이션시켰다. 이어서, 반응 혼합물의 pH를 7.4로 강하시키고, 8 등가량의 N-에틸말레이미드를 실온에서 30분 동안 혼합물에 첨가하여 비반응 시스테인을 켄칭시켰다. 강한 음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법 2에 의한 반응 혼합물 분석 결과, 비반응 항체 및 ASO와 함께 항체-PS ASO 접합체가 나타났다(**도 8a**). **도 8a**는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO 반응 혼합물의 크로마토그램을 SAX 방법 2를 이용하여 나타낸 것으로서, 유리 항체 피크(1), 유리 PS ASO(5), DAR 1(2), DAR 2(3), DAR > 2(4)를 보여주고 있다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다. 괄호 안의 수치는 크로마토그램에서의 피크를 나타낸다.

[0548] *정제*

[0549] 반응 혼합물을 SAX 방법 1을 이용하여 AKTA 익스플로러 FPLC로 정제하였다. 약물 대 항체 비(DAR)가 1, 2, 및 3인 접합체를 함유하는 분획을 조합하고, 따로 농축시키고, 분석 전에 MWCO가 50 kDa인 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 사용하여 PBS(pH 7.4)로 완충제를 교환하였다.

[0550] *정제된 접합체 분석*

[0551] 단리된 접합체를 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및 SAX에 의해 특징 규명하였다. 크기 배제 크로마토그래피 방법 1을 사용하여 고분자량 응집체 및 비접합 ASO는 존재하지 않는다는 것을 확인하였다. **도 *8b-8e***를 참조한다. **도 8b**는 제조된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. **도 8c**는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. **도 8d**는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. **도 8e**는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. SAX 방법 2를 사용하여 분석적 HPLC에 의해 접합체의 순도를 사정하였다. **도 *8f-8h***를 참조한다. **도 8f**는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 SAX 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. **도 8g**는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 SAX 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. **도 8h**는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 SAX 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. 각 샘플의 260/280 nm UV 흡광도 비를 ASO 및 항체의 공지된 비의 표준 곡선과 비교하여 약물 대 항체의 비(DAR)를 확인하였다.

[0552] **실시예 4: 항CD71 mAb-PMO 접합체의 시험관내 활성**

[0553] 항CD71 mAb-PMO 접합체를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 특징 규명하였다. 접합체를 실시예 2와 유사한 방법을 사용하여 네스티드 PCR을 이용함으로써 시험관내 분화된 C2C12 세포에서의 엑손 스키핑을 매개할 수 있는 그의 능력에 대하여 사정하였다. 간략하면, "네이키드" 모르폴리노 ASO("PMO")의 효능을 관련 비히클 대조군과 함께, 다중 농도의 항CD71 mAb-PMO 접합체와 비교하였다. 대조군은 비히클("Veh"), 50 uM의 스크램블 모르폴리노("Scr50"), 및 항체 부재("Neg-Ab")를 포함하였다. 사용된 PMO의 농도는 50 uM, 1 uM, 및 0.02 uM을 포함하였다. 사용된 항CD71 mAB-PMO DAR 1,2의 농도는 200 nM, 20 nM, 및 2 nM을 포함한다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다.

[0554] cDNA 합성 후, 2 라운드의 PCR 증폭(1차 및 네스티드 PCR)을 사용하여 엑손-스키핑을 검출하였다. 4% TAE 아가로스 겔에서 PCR 반응물을 분석하였다(**도 9**).

[0555] **도 9**를 참조하면, 항CD71 mAb-PMO 접합체는 분화된 C2C12 세포에서 및 "네이키드" PMO 대조군보다 더 낮은 농도에서 측정가능한 엑손 23 스키핑을 생성하였다. 야생형 생성물의 예상 크기는 788 염기쌍이었고, 스키핑된 DMD Δ23은 575 염기쌍이었다.

[0556] 2차 실험은 항CD71 Fab-PMO 접합체 및 음성 대조군으로서 항EGFR로 표적화되는 PMO("Z-PMO")를 포함하였다(**도 10**). 사용된 PMO 농도는 10 uM 및 2 uM을 포함하였다. 사용된 항CD71 mAb-PMO 농도는 0.2 uM 및 0.04 uM을 포함하였다. 항CD71 mAb-PMO의 DAR은 2였다. Z-PMO는 0.2 uM 농도로 사용되었고, DAR은 2였다. 항CD71 Fab-PMO의 농도는 0.6 uM 및 0.12 uM을 포함하였다. 0.6 uM 및 0.12 uM의 항CD71 mAb-PMO에 대하여 DAR이 각각 1, 2, 및 3인 것을 검정하였다.

[0557] **도 10**을 참조하면, 트랜스페린 수용체, 항CD71 mAb-PMO, 및 항CD71 Fab-PMO 접합체를 이용한 수용체 매개 흡수는 C2C12 세포에서 및 "네이키드" PMO 대조군보다 더 낮은 농도에서 측정가능한 엑손 23 스키핑을 생성하였다. 시험된 농도의 Z-PMO로부터 측정가능한 엑손 23 스키핑은 없었고, 항CD71 접합체로부터 스키핑을 생성하였다.

[0558] **실시예 5. 항CD71-ASO mAb PS 접합체의 시험관내 활성**

[0559] 항CD71 mAb-PS ASO 접합체를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 특징 규명하였다. 접합체를 실시예 2와 유사한 방법을 사용하여 네스티드 PCR을 이용함으로써 시험관내 분화된 C2C12 세포에서의 엑손 스키핑을 매개할 수 있는 그의 능력에 대하여 사정하였다. 간략하면, "네이키드" 포스포로티오에이트 ASO(PS ASO)의 효능을 관련 비히클 대조군과 함께, 다중 농도의 항CD71 mAb-PS ASO 접합체와 비교하였다. cDNA 합성 후, 2 라운드의 PCR 증폭(1차 및 네스티드 PCR)을 수행하여 엑손-스키핑을 검출하였다. 4% TAE 아가로스 겔에서 PCR 반응물을 분석하였다(**도 11**). **도 11**은 PMO, ASO, DAR1의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR1"), DAR2의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR2"), 및 DAR3의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR3")의 아가로스 겔을 보여주는 것이다. "PMO" 및 "ASO"는 항체에 접합되지 않은, 유리 PMO 및 ASO를 지칭한다. "Veh"는 비히클 단독인 것을 지칭한다. 시험된 농도는 0.2, 1, 및 5 마이크로몰(μM)을 포함하였다.

[0560] **도 11**을 참조하면, 항CD71 mAb-PS ASO 접합체는 분화된 C2C12 세포에서 및 "네이키드" PS ASO 대조군보다 더 낮은 농도에서 측정가능한 엑손 23 스키핑을 생성하였다. 야생형 생성물의 예상 크기는 788 염기쌍이었고, 스키핑된 DMD Δ23은 575 염기쌍이었다.

[0561] **실시예 6: 항CD71 mAb-PMO 접합체의 생체내 활성**

[0562] 항CD71 mAb-PMO 접합체를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 특징 규명하였다. 접합체 항CD71 mAb-PMO DAR1,2 항CD71 및 mAb-PMO DAR>2를 실시예 2와 유사한 방법을 사용하여 야생형 CD-1 마우스에서 엑손 스키핑을 매개할 수 있는 그의 능력에 대하여 사정하였다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다.

[0563] mAb, 비히클 대조군, 및 안티센스 접합체(ASC)를 하기 **표 12**에 제공된 바와 같은 용량으로 마우스에 정맥내(iv) 주사를 통해 투약하였다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다. "네이키드" PMO는 **표 12**에 제공된 바와 같은 용량으로 비복근 근육 내로 근육내 주사를 통해 투약하였다. 4, 7, 또는 14일 경과 후, 심장 및 비복근 근육 조직을 수거하고, 액체 질소에서 급냉시켰다. RNA를 단리시키고, 역전사시키고, 네스티드 PCR 반응을 수행하였다. 4% TAE 아가로스 겔에서 PCR 반응물을 분석한 후, 밀도측정에 의해 정량화하였다.

표 12

생체내 연구 디자인

[0564]

군	시험 물품	N	mAb 용량 (mg/kg)	PMO 용량 (mg/kg)	PMO: mAb 비 (mol/mol)	수거 시점 (h)
1	항 CD71 mAb-PMO, DAR1,2	3	50	4.8	1.6	96
2	항 CD71 mAb-PMO, DAR1,2	3	50	4.8	1.6	168
3	항 CD71 mAb-PMO, DAR1,2	3	50	4.8	1.6	336
4	항 CD71 mAb-PMO, DAR>2	3	50	10.5	3.7	96
5	항 CD71 mAb-PMO, DAR>2	3	50	10.5	3.7	168
6	항 CD71 mAb-PMO, DAR>2	3	50	10.5	3.7	336
7	항 CD71 mAb	3	50			96
8	항 CD71 mAb	3	50			168
9	항 CD71 mAb	3	50			336
10	PMO	3	40 ug/inj.			96
11	PMO	3	40 ug/inj.			168
12	PMO	3	40 ug/inj.			336
13	비히클	3				96
14	비히클	3				168
15	비히클	3				336

[0565] **도 12a**는 4, 7, 또는 14일 동안 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2, 항CD71 mAb-PMO DAR>2, 항CD71 mAb, PMO, 및 비히클을 투여받은 마우스로부터의 비복근 근육 샘플의 겔 전기영동을 보여주는 것이다. 야생형 생성물의 예상 크기는 788 염기쌍이었고, 스키핑된 DMD Δ23은 575 염기쌍이었다. 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2 및 항CD71 mAb-PMO DAR>2는 비복근 근육에서 및 "네이키드" PMO 대조군보다 더 낮은 농도에서 측정가능한 엑손 23 스키핑을 생성하였다. 겔 상의 밴드의 강도(**도 12a**)를 **도 12b**에 제시된 바와 같이 밀도측정에 의해 정량화하였다. **도 12c**는 택맨 qPCR을 이용한 야생형 마우스 비복근 근육에서의 생체내 엑손 스키핑의 정량화를 보여주는 것이다.

[0566] **도 13a**는 4, 7, 또는 14일 동안 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2, 항CD71 mAb-PMO DAR>2, 항CD71 mAb, PMO, 및 비히클을 투여받은 마우스로부터의 심장 샘플의 겔 전기영동을 보여주는 것이다. 야생형 생성물의 예상 크기는 788 염기쌍이었고, 스키핑된 DMD Δ23은 575 염기쌍이었다. 겔 상의 밴드의 강도(**도 13a**)를 **도 13b**에 제시된 바와 같이 밀도측정에 의해 정량화하였다. 비복근 근육 샘플과 유사한 결과를 수득하였다. 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2 및 항CD71 mAb-PMO DAR>2는 비복근 근육에서 및 "네이키드" PMO 대조군보다 더 낮은 농도에서 측정가능한 엑손 23 스키핑을 생성하였다.

[0567] 이어서, 4% 아가로스 겔로부터 DNA 단편을 단리시키고, 서열분석하였다. 서열분석 데이터를 통해 **도 14**에 제시된 바와 같은 스키핑된 생성물 및 야생형 생성물에서 올바른 서열을 확인하였다.

[0568] **실시예 7. 서열**

[0569] 하기 **표 13**은 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 *DMD* 유전자 중에 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하는 예시적인 표적 서열을 예시한 것이다. 하기 **표 14**는 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 *DMD* 유전자 중에 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하는 예시적인 뉴클레오티드 서열을 예시한 것이다. 하기 **표 15** 및 **표 16**은 유전자 중 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하기 위한 수개의 유전자 내의 예시적인 표적 서열을 예시한 것이다. 하기 **표 17**은 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 *DMD* 유전자 중에 삽입, 결실, 중복, 또는

변경을 유도하는, *DMD* 유전자 중의 서열을 포함하는, 예시적인 서열을 예시한 것이다.

표 13

[0570]

표적 엑손	안티센스 서열	서열 번호
19	5' GCCUGAGCUGAUCUGCUGGCAUCUUGCAGUU 3'	45
19 또는 20	5'GCAGAAUUCGAUCCACCGGCUGUUCAAGCCUGAGC UGAUCUGCUCGCAUCUUGCAGU3'	46
20	5' CAGCAGUAGUUGUCAUCUGCUC 3'	47
21	5' CACAAAGUCUGCAUCCAGGAACAUGGGUC 3'	48
22	5' CUGCAAUUCCCCGAGUCUCUGC 3'	49
51	5' CUCAUACCUUCUGCUUGAUGAUC 3'	50
52	5' UCCAACUGGGGACGCCUCUGUUCCAAAUCC 3'	51

표 14

[0571]

유전자	표적 위치	뉴클레오티드 서열 (5'-3')	SEQ ID NO.
DMD	H8A(−06+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUGUAA	52
DMD	H8A(−03+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUG	53
DMD	H8A(−07+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUGUAAG	54
DMD	H8A(−06+14)	GGUGGUAUCAACAUCUGUAA	55
DMD	H8A(−10+10)	GUAUCAACAUCUGUAAGCAC	56
DMD	H7A(+45+67)	UGCAUGUUCCAGUCGUUGUGUGG	57
DMD	H7A(+02+26)	CACUAUUCCAGUCAAAUAGGUCUGG	58
DMD	H7D(+15−10)	AUUUACCAACCUUCAGGAUCGAGUA	59
DMD	H7A(−18+03)	GGCCUAAAACACAUACACAUA	60
DMD	C6A(−10+10)	CAUUUUUGACCUACAUGUGG	61
DMD	C6A(−14+06)	UUUGACCUACAUGUGGAAAG	62
DMD	C6A(−14+12)	UACAUUUUUGACCUACAUGUGGAAAG	63
DMD	C6A(−13+09)	AUUUUUGACCUACAUGGGAAAG	64
DMD	CH6A(+69+91)	UACGAGUUGAUUGUCGGACCCAG	65
DMD	C6D(+12−13)	GUGGUCUCCUUACCUAUGACUGUGG	66
DMD	C6D(+06−11)	GGUCUCCUUACCUAUGA	67
DMD	H6D(+04−21)	UGUCUCAGUAAUCUUCUUACCUAU	68
DMD	H6D(+18−04)	UCUUACCUAUGACUAUGGAUGAGA	69
DMD	H4A(+13+32)	GCAUGAACUCUUGUGGAUCC	70
DMD	H4D(+04−16)	CCAGGGUACUACUUACAUUA	71
DMD	H4D(−24−44)	AUCGUGUGUCACAGCAUCCAG	72
DMD	H4A(+11+40)	UGUUCAGGGCAUGAACUCUUGUGGAUCCUU	73
DMD	H3A(+30+60)	UAGGAGGCGCCUCCCAUCCUGUAGGUCACUG	74
DMD	H3A(+35+65)	AGGUCUAGGAGGCGCCUCCCAUCCUGUAGGU	75
DMD	H3A(+30+54)	GCGCCUCCCAUCCUGUAGGUCACUG	76
DMD	H3D(+46−21)	CUUCGAGGAGGUCUAGGAGGCGCCUC	77
DMD	H3A(+30+50)	CUCCCAUCCUGUAGGUCACUG	78
DMD	H3D(+19−03)	UACCAGUUUUUGCCCUGUCAGG	79
DMD	H3A(−06+20)	UCAAUAUGCUGCUUCCCAAACUGAAA	80
DMD	H3A(+37+61)	CUAGGAGGCGCCUCCCAUCCUGUAG	81

DMD	H5A(+20+50)	UUAUGAUUUCCAUCUACGAUGUCAGUACUUC	82
DMD	H5D(+25−05)	CUUACCUGCCAGUGGAGGAUUAUAUUCCAAA	83
DMD	H5D(+10−15)	CAUCAGGAUUCUUACCUGCCAGUGG	84
DMD	H5A(+10+34)	CGAUGUCAGUACUUCCAAUAUUCAC	85
DMD	H5D(−04−21)	ACCAUUCAUCAGGAUUCU	86
DMD	H5D(+16−02)	ACCUGCCAGUGGAGGAUU	87
DMD	H5A(−07+20)	CCAAUAUUCACUAAAUCAACCUGUUAA	88
DMD	H5D(+18−12)	CAGGAUUGUUACCUGCCAGUGGAGGAUUAU	89
DMD	H5A(+05+35)	ACGAUGUCAGUACUUCCAAUAUUCACUAAAU	90
DMD	H5A(+15+45)	AUUUCCAUCUACGAUGUCAGUACUUCCAAUA	91
DMD	H10A(−05+16)	CAGGAGCUUCCAAAUGCUGCA	92
DMD	H10A(−05+24)	CUUGUCUUCAGGAGCUUCCAAAUGCUGCA	93
DMD	H10A(+98+119)	UCCUCAGCAGAAAGAAGCCACG	94
DMD	H10A(+130+149)	UUAGAAAUCUCUCCUUGUGC	95
DMD	H10A(−33−14)	UAAAUUGGGUGUUACACAAU	96
DMD	H11D(+26+49)	CCCUGAGGCAUUCCCAUCUUGAAU	97
DMD	H11D(+11−09)	AGGACUUACUUGCUUUGUUU	98
DMD	H11A(+118+140)	CUUGAAUUUAGGAGAUUCAUCUG	99
DMD	H11A(+75+97)	CAUCUUCUGAUAAUUUUCCUGUU	100
DMD	H12A(+52+75)	UCUUCUGUUUUUGUUAGCCAGUCA	101
DMD	H12A(−10+10)	UCUAUGUAAACUGAAAAUUU	102
DMD	H12A(+11+30)	UUCUGGAGAUCCAUUAAAAC	103
DMD	H13A(+77+100)	CAGCAGUUGCGUGAUCUCCACUAG	104
DMD	H13A(+55+75)	UUCAUCAACUACCACCACCAU	105
DMD	H13D(+06−19)	CUAAGCAAAAUAAUCUGACCUUAAG	106
DMD	H14A(+37+64)	CUUGUAAAAGAACCCAGCGGUCUUCUGU	107
DMD	H14A(+14+35)	CAUCUACAGAUGUUUGCCCAUC	108
DMD	H14A(+51+73)	GAAGGAUGUCUUGUAAAAGAACC	109
DMD	H14D(−02+18)	ACCUGUUCUUCAGUAAGACG	110
DMD	H14D(+14−10)	CAUGACACACCUGUUCUUCAGUAA	111
DMD	H14A(+61+80)	CAUUUGAGAAGGAUGUCUUG	112
DMD	H14A(−12+12)	AUCUCCCAAUACCUGGAGAAGAGA	113
DMD	H15A(−12+19)	GCCAUGCACUAAAAAGGCACUGCAAGACAUU	114
DMD	H15A(+48+71)	UCUUUAAAGCCAGUUGUGUGAAUC	115
DMD	H15A(+08+28)	UUUCUGAAAGCCAUGCACUAA	116
DMD	H15D(+17−08)	GUACAUACGGCCAGUUUUUGAAGAC	117
DMD	H16A(−12+19)	CUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUAAAACAA	118
DMD	H16A(−06+25)	UCUUUUCUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUA	119
DMD	H16A(−06+19)	CUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUA	120
DMD	H16A(+87+109)	CCGUCUUCUGGGUCACUGACUUA	121
DMD	H16A(−07+19)	CUAGAUCCGCUUUUAAAACCUGUUAA	122
DMD	H16A(−07+13)	CCGCUUUUAAAACCUGUUAA	123
DMD	H16A(+12+37)	UGGAUUGCUUUUUCUUUUCUAGAUCC	124
DMD	H16A(+92+116)	CAUGCUUCCGUCUUCUGGGUCACUG	125
DMD	H16A(+45+67)	GAUCUUGUUUGAGUGAAUACAGU	126
DMD	H16A(+105+126)	GUUAUCCAGCCAUGCUUCCGUC	127

[0572]

DMD	H16D(+05−20)	UGAUAAUUGGUAUCACUAACCUGUG	128
DMD	H16D(+12−11)	GUAUCACUAACCUGUGCUGUAC	129
DMD	H19A(+35+53)	CUGCUGGCAUCUUGCAGUU	130
DMD	H19A(+35+65)	GCCUGAGCUGAUCUGCUGGCAUCUUGCAGUU	131
DMD	H20A(+44+71)	CUGGCAGAAUUCGAUCCACCGGCUGUUC	132
DMD	H20A(+147+168)	CAGCAGUAGUUGUCAUCUGCUC	133
DMD	H20A(+185+203)	UGAUGGGGUGGUGGGUUGG	134
DMD	H20A(−08+17)	AUCUGCAUUAACACCCUCUAGAAAG	135
DMD	H20A(+30+53)	CCGGCUGUUCAGUUGUUCUGAGGC	136
DMD	H20A(−11+17)	AUCUGCAUUAACACCCUCUAGAAAGAAA	137
DMD	H20D(+08−20)	GAAGGAGAAGAGAUUCUUACCUUACAAA	138
DMD	H20A(+44+63)	AUUCGAUCCACCGGCUGUUC	139
DMD	H20A(+149+168	CAGCAGUAGUUGUCAUCUGC	140
DMD	H21A(−06+16)	GCCGGUUGACUUCAUCCUGUGC	141
DMD	H21A(+85+106)	CUGCAUCCAGGAACAUGGGUCC	142
DMD	H21A(+85+108)	GUCUGCAUCCAGGAACAUGGGUC	143
DMD	H21A(+08+31)	GUUGAAGAUCUGAUAGCCGGUUGA	144
DMD	H21D(+18−07)	UACUUACUGUCUGUAGCUCUUUCU	145
DMD	H22A(+22+45)	CACUCAUGGUCUCCUGAUAGCGCA	146
DMD	H22A(+125+106)	CUGCAAUUCCCCGAGUCUCUGC	147
DMD	H22A(+47+69)	ACUGCUGGACCCAUGUCCUGAUG	148
DMD	H22A(+80+101)	CUAAGUUGAGGUAUGGAGAGU	149
DMD	H22D(+13−11)	UAUUCACAGACCUGCAAUUCCCC	150
DMD	H23A(+34+59)	ACAGUGGUGCUGAGAUAGUAUAGGCC	151
DMD	H23A(+18+39)	UAGGCCACUUUGUUGCUCUUGC	152
DMD	H23A(+72+90)	UUCAGAGGGCGCUUUCUUC	153
DMD	H24A(+48+70)	GGGCAGGCCAUUCCUCCUUCAGA	154
DMD	H24A(−02+22)	UCUUCAGGGUUUGUAUGUGAUUCU	155
DMD	H25A(+9+36)	CUGGGCUGAAUUGUCUGAAUAUCACUG	156
DMD	H25A(+131+156)	CUGUUGGCACAUGUGAUCCCACUGAG	157
DMD	H25D(+16−08)	GUCUAUACCUGUUGGCACAUGUGA	158
DMD	H26A(+132+156)	UGCUUUCUGUAAUUCAUCUGGAGUU	159
DMD	H26A(−07+19)	CCUCCUUUCUGGCAUAGACCUUCCAC	160
DMD	H26A(+68+92)	UGUGUCAUCCAUUCGUGCAUCUCUG	161
DMD	H27A(+82+106)	UUAAGGCCUCUUGUGCUACAGGUGG	162
DMD	H27A(−4+19)	GGGGCUCUUCUUUAGCUCUCUGA	163
DMD	H27D(+19−03)	GACUUCCAAAGUCUUGCAUUUC	164
DMD	H28A(−05+19)	GCCAACAUGCCCAAACUUCCUAAG	165
DMD	H28A(+99+124)	CAGAGAUUUCCUCAGCUCCGCCAGGA	166
DMD	H28D(+16−05)	CUUACAUCUAGCACCUCAGAG	167
DMD	H29A(+57+81)	UCCGCCAUCUGUUAGGGUCUGUGCC	168
DMD	H29A(+18+42)	AUUUGGGUUAUCCUCUGAAUGUCGC	169
DMD	H29D(+17−05)	CAUACCUCUUCAUGUAGUUCCC	170
DMD	H30A(+122+147)	CAUUUGAGCUGCGUCCACCUUGUCUG	171
DMD	H30A(+25+50)	UCCUGGGCAGACUGGAUGCUCUGUUC	172
DMD	H30D(+19−04)	UUGCCUGGGCUUCCUGAGGCAUU	173

[0573]

DMD	H31D(+06−18)	UUCUGAAAUAACAUAUACCUGUGC	174
DMD	H31D(+03−22)	UAGUUUCUGAAAUAACAUAUACCUG	175
DMD	H31A(+05+25)	GACUUGUCAAAUCAGAUUGGA	176
DMD	H31D(+04−20)	GUUUCUGAAAUAACAUAUACCUGU	177
DMD	H32D(+04−16)	CACCAGAAAUACAUACCACA	178
DMD	H32A(+151+170)	CAAUGAUUUAGCUGUGACUG	179
DMD	H32A(+10+32)	CGAAACUUCAUGGAGACAUCUUG	180
DMD	H32A(+49+73)	CUUGUAGACGCUGCUCAAAAUUGGC	181
DMD	H33D(+09−11)	CAUGCACACACCUUUGCUCC	182
DMD	H33A(+53+76)	UCUGUACAAUCUGACGUCCAGUCU	183
DMD	H33A(+30+56)	GUCUUUAUCACCAUUUCCACUUCAGAC	184
DMD	H33A(+64+88)	CCGUCUGCUUUUUCUGUACAAUCUG	185
DMD	H34A(+83+104)	UCCAUAUCUGUAGCUGCCAGCC	186
DMD	H34A(+143+165)	CCAGGCAACUUCAGAAUCCAAAU	187
DMD	H34A(−20+10)	UUUCUGUUACCUGAAAAGAAUUAUAAUGAA	188
DMD	H34A(+46+70)	CAUUCAUUUCCUUUCGCAUCUUACG	189
DMD	H34A(+95+120)	UGAUCUCUUUGUCAAUUCCAUAUCUG	190
DMD	H34D(+10−20)	UUCAGUGAUAUAGGUUUUACCUUUCCCCAG	191
DMD	H34A(+72+96)	CUG UAG CUG CCA GCC AUU CUG UCA AG	192
DMD	H35A(+141+161)	UCU UCU GCU CGG GAG GUG ACA	193
DMD	H35A(+116+135)	CCA GUU ACU AUU CAG AAG AC	194
DMD	H35A(+24+43)	UCU UCA GGU GCA CCU UCU GU	195
DMD	H36A(+26+50)	UGUGAUGUGGUCCACAUUCUGGUCA	196
DMD	H36A(−02+18)	CCAUGUGUUUCUGGUAUUCC	197
DMD	H37A(+26+50)	CGUGUAGAGUCCACCUUUGGGCGUA	198
DMD	H37A(+82+105)	UACUAAUUUCCUGCAGUGGUCACC	199
DMD	H37A(+134+157)	UUCUGUGUGAAAUGGCUGCAAAUC	200
DMD	H38A(−01+19)	CCUUCAAAGGAAUGGAGGCC	201
DMD	H38A(+59+83)	UGCUGAAUUUCAGCCUCCAGUGGUU	202
DMD	H38A(+88+112)	UGAAGUCUUCCUCUUUCAGAUUCAC	203
DMD	H39A(+62+85)	CUGGCUUUCUCUCAUCUGUGAUUC	204
DMD	H39A(+39+58)	GUUGUAAGUUGUCUCCUCUU	205
DMD	H39A(+102+121)	UUGUCUGUAACAGCUGCUGU	206
DMD	H39D(+10−10)	GCUCUAAUACCUUGAGAGCA	207
DMD	H40A(−05+17)	CUUUGAGACCUCAAAUCCUGUU	208
DMD	H40A(+129+153)	CUUUAUUUUCCUUUCAUCUCUGGGC	209
DMD	H42A(−04+23)	AUCGUUUCUUCACGGACAGUGUGCUGG	210
DMD	H42A(+86+109)	GGGCUUGUGAGACAUGAGUGAUUU	211
DMD	H42D(+19−02)	ACCUUCAGAGGACUCCUCUUGC	212
DMD	H43D(+10−15)	UAUGUGUUACCUACCCUUGUCGGUC	213
DMD	H43A(+101+120)	GGAGAGAGCUUCCUGUAGCU	214
DMD	H43A(+78+100)	UCACCCUUUCCACAGGCGUUGCA	215
DMD	H44A(+85+104)	UUUGUGUCUUUCUGAGAAAC	216
DMD	H44D(+10−10)	AAAGACUUACCUUAAGAUAC	217
DMD	H44A(−06+14)	AUCUGUCAAAUCGCCUGCAG	218
DMD	H46D(+16−04)	UUACCUUGACUUGCUCAAGC	219

[0574]

DMD	H46A(+90+109)	UCCAGGUUCAAGUGGGAUAC	220
DMD	H47A(+76+100)	GCUCUUCUGGGCUUAUGGGAGCACU	221
DMD	H47D(+25−02)	ACCUUUAUCCACUGGAGAUUUGUCUGC	222
DMD	H47A(−9+12)	UUCCACCAGUAACUGAAACAG	223
DMD	H50A(+02+30)	CCACUCAGAGCUCAGAUCUUCUAACUUCC	224
DMD	H50A(+07+33)	CUUCCACUCAGAGCUCAGAUCUUCUAA	225
DMD	H50D(+07−18)	GGGAUCCAGUAUACUUACAGGCUCC	226
DMD	H51A(−01+25)	ACCAGAGUAACAGUCUGAGUAGGAGC	227
DMD	H51D(+16−07)	CUCAUACCUUCUGCUUGAUGAUC	228
DMD	H51A(+111+134)	UUCUGUCCAAGCCCGGUUGAAAUC	229
DMD	H51A(+61+90)	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAGUUUGG	230
DMD	H51A(+66+90)	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	231
DMD	H51A(+66+95)	CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	232
DMD	H51D(+08−17)	AUCAUUUUUUCUCAUACCUUCUGCU	233
DMD	H51A/D(+08−17)	AUCAUUUUUUCUCAUACCUUCUGCUAG	234
DMD	&(−15+)	GAGCUAAAA	235
DMD	H51A(+175+195)	CACCCACCAUCACCCUCUGUG	236
DMD	H51A(+199+220)	AUCAUCUCGUUGAUAUCCUCAA	237
DMD	H52A(−07+14)	UCCUGCAUUGUUGCCUGUAAG	238
DMD	H52A(+12+41)	UCCAACUGGGGACGCCUCUGUUCCAAAUCC	239
DMD	H52A(+17+37)	ACUGGGGACGCCUCUGUUCCA	240
DMD	H52A(+93+112)	CCGUAAUGAUUGUUCUAGCC	241
DMD	H52D(+05−15)	UGUUAAAAAACUUACUUCGA	242
DMD	H53A(+45+69)	CAUUCAACUGUUGCCUCCGGUUCUG	243
DMD	H53A(+39+62)	CUGUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUG	244
DMD	H53A(+39+69)	CAUUCAACUGUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUG	245
DMD	H53D(+14−07)	UACUAACCUUGGUUUCUGUGA	246
DMD	H53A(+23+47)	CUGAAGGUGUUCUUGUACUUCAUCC	247
DMD	H53A(+150+176)	UGUAUAGGGACCCUCCUUCCAUGACUC	248
DMD	H53D(+20−05)	CUAACCUUGGUUUCUGUGAUUUUCU	249
DMD	H53D(+09−18)	GGUAUCUUUGAUACUAACCUUGGUUUC	250
DMD	H53A(−12+10)	AUUCUUUCAACUAGAAUAAAAG	251
DMD	H53A(−07+18)	GAUUCUGAAUUCUUUCAACUAGAAU	252
DMD	H53A(+07+26)	AUCCCACUGAUUCUGAAUUC	253
DMD	H53A(+124+145)	UUGGCUCUGGCCUGUCCUAAGA	254
DMD	H46A(+86+115)	CUCUUUUCCAGGUUCAAGUGGGAUACUAGC	255
DMD	H46A(+107+137)	CAAGCUUUUCUUUUAGUUGCUGCUCUUUUCC	256
DMD	H46A(−10+20)	UAUUCUUUUGUUCUUCUAGCCUGGAGAAAG	257
DMD	H46A(+50+77)	CUGCUUCCUCCAACCAUAAAACAAAUUC	258
DMD	H45A(−06+20)	CCAAUGCCAUCCUGGAGUUCCUGUAA	259
DMD	H45A(+91+110)	UCCUGUAGAAUACUGGCAUC	260
DMD	H45A(+125+151)	UGCAGACCUCCUGCCACCGCAGAUUCA	261
DMD	H45D(+16−04)	CUACCUCUUUUUUCUGUCUG	262
DMD	H45A(+71+90)	UGUUUUUGAGGAUUGCUGAA	263

* 첫 번째 문자는 종(예컨대 H: 인간, M: 뮤린, C: 개)을 나타낸다. "#"는 표적 *DMD* 엑손 번호를 나타낸다. "A/D" 각각 엑손의 시작점 및 종점의 수용자 또는 공여자 스플라이스 부위를 나타낸다. (x y)는 어닐링 좌표를 나타내며, 여기서, "-" 또는 "+"는 각각 인트론 또는 엑손 서열을 나타낸다.

[0575]

표 15

유전자	뉴클레오티드 서열 (5'-3')	서열 번호
Bcl-x	TGGTTCTTACCCAGCCGCCG	264
β-글로빈 623	GTTATTCTTTAGAATGGTGC	265
β-글로빈 654	TGCTATTACCTTAACCCAGA	266
c-myc	CTGTGCTTACCGGGTTTTCCACCTCCC	267
c-myc	ATCGTCGTGACTGTCTGTTGGAGGG	268
c-myc	GCTCACGTTGAGGGGCATCG	269
c-myc	ACGTTGAGGGGCATCGTCGC	270
c-myc	GGGGCAUCGUCGUGACUGU/CUGUUGGAGGG	271
c-myc	CGUCGUGACUGUCUGUUGGAGG	272
c-myc	CGTCGTGACTGTCTGTTGGAGG	273
c-myc	GGCAUCGUCGCGGGAGGCUGCUGGAGCG	274
c-myc	CCGCGACAUAGGACGGAGAGCAGAGCCC	275
c-myc	ACTGTGAGGGCGATCGCTGC	276
c-myc	ACGATGAGTGGCATAGTCGC	277
c-myc	GGCATCGTCGCGGGAGGCTG	278
c-myc	GGGCATCGTCGCGGGAGGCT	279
c-myc	GGGGCATCGTCGCGGGAGGC	280
c-myc	AGGGGCATCGTCGCGGGAGG	281
c-myc	GAGGGGCATCGTCGCGGGAG	282
c-myc	TGAGGGGCATCGTCGCGGGA	283
c-myc	TTGAGGGGCATCGTCGCGGG	284
c-myc	GTTGAGGGGCATCGTCGCGG	285
c-myc	CGTTGAGGGGCATCGTCGCG	286
c-myc	ACGTTGAGGGGCATCGTCGC	287
c-myc	AACGTTGAGGGGCATCGTCG	288
c-myc	TAACGTTGAGGGGCATCGTC	289
c-myc	CTAACGTTGAGGGGCATCGT	290
c-myc	GCTAACGTTGAGGGGCATCG	291
c-myc	AGCTAACGTTGAGGGGCATC	292
c-myc	AAGCTAACGTTGAGGGGCAT	293
c-myc	GAAGCTAACGTTGAGGGGCA	294
BCL-2 (래트)	CTCCGCAATGCTGAAAGGTG	295
PCNA-1 (래트)	GGCGUGCCUCAAACAUGGUGGCGG	296

[0576]

표 16

유전자	표적 위치	뉴클레오티드 서열(5'-3')	서열 번호
래트 c-myc	2553-79	CTGTGCTTACCGGGTTTTCCACCTCCC	297
래트 c-myc	4140-64	ATCGTCGTGACTGTCTGTTGGAGGG	298
래트 c-myc	4161-80	GCTCACGTTGAGGGGCATCG	299
래트 CYP3A2	1155-74	GGTCACTCACCGGTAGAGAA	300

[0577]

래트 CYP3A2	1526-45	GGGTTCCAAGTCTATAAAGG	301
인간 안드로겐 수용체 엑손 2	31-44	TGTGTCTTTTCCAG	302
인간 안드로겐 수용체 엑손 2	45-67	TTTGGAGACTGCCAGGGACCATG	303
인간 안드로겐 수용체 엑손 2	48-67	CATGGTCCCTGGCAGTCTCC	304
인간 안드로겐 수용체 엑손 2	45-80	TCAATGGGCAAAACATGGTCCCTGGCAGTCTCCAAA	305
인간 안드로겐 수용체 엑손 3	28-43	TTTGTGTTCTCCCAG	306
인간 안드로겐 수용체 엑손 3	44-66	GGAAACAGAAGTACCTGTGCGCC	307
인간 안드로겐 수용체 엑손 3	49-66	GGCGCACAGGTACTTCTG	308
인간 안드로겐 수용체 엑손 3	44-79	AATCATTTCTGCTGGCGCACAGGTACTTCTGTTTCC	309
인간 HCG-β 서브유니트	1321-38	CCCCTGCAGCACGCGGGT	310
인간 HCG-β 서브유니트	1321-57	GAGGCAGGGCCGGCAGGACCCCCTGCAGCACGCGGGT	311
인간 c-myc	4506-25	GGCATCGTCGCGGGAGGCTG	312
인간 c-myc	4507-26	GGGCATCGTCGCGGGAGGCT	313
인간 c-myc	4508-27	GGGGCATCGTCGCGGGAGGC	314
인간 c-myc	4509-28	AGGGGCATCGTCGCGGGAGG	315
인간 c-myc	4510-29	GAGGGGCATCGTCGCGGGAG	316
인간 c-myc	4511-30	TGAGGGGCATCGTCGCGGGA	317
인간 c-myc	4512-31	TTGAGGGGCATCGTCGCGGG	318
인간 c-myc	4513-32	GTTGAGGGGCATCGTCGCGG	319
인간 c-myc	4514-33	CGTTGAGGGGCATCGTCGCG	320
인간 c-myc	4515-34	ACGTTGAGGGGCATCGTCGC	321
인간 c-myc	4516-35	AACGTTGAGGGGCATCGTCG	322
인간 c-myc	4517-36	TAACGTTGAGGGGCATCGTC	323
인간 c-myc	4518-37	CTAACGTTGAGGGGCATCGT	324
인간 c-myc	4519-38	GCTAACGTTGAGGGGCATCG	325
인간 c-myc	4520-39	AGCTAACGTTGAGGGGCATC	326
인간 c-myc	4521-40	AAGCTAACGTTGAGGGGCAT	327
인간 c-myc	4522-41	GAAGCTAACGTTGAGGGGCA	328
인간 c-myc	6656-75	TCCTCATCTTCTTGTTCCTC	329
인간 c-myc	6656-91	AACAACATCGATTTCTTCCTCATCTTCTTGTTCCTC	330
인간 p53	11691-708	CCCGGAAGGCAGTCTGGC	331
인간 p53	11689-724	TCCTCCATGGCAGTGACCCGGAAGGCAGTCTGGCTG	332
인간 abl (bcr-abl 융합점의 ds)	376-94	CTACTGGCCGCTGAAGGGC	333
인간 abl (bcr-abl 융합점의 ds)	374-409	GCTCAAAGTCAGATGCTACTGGCCGCTGAAGGGCTT	334
HW-1 rev	5517-43	TCGTCGGTCTCTCCGCTTCTTCTTGCC	335
HW-1 rev	7885-7904	CTCTGGTGGTGGGTAAGGGT	336
HW-1 rev	7885-7921	CGGGTCTGTCGGGTTCCCTCTGGTGGTGGGTAAGGGT	337

[0578]

래트 c-myc	4140-69	GGGGCAUCGUCGUGACUGUCUGUUGGAGGG	338
래트 c-myc	4141-62	CGUCGUGACUGUCUGUUGGAGG	339
래트 c-myc	4141-62	CGTCGTGACTGTCTGTTGGAGG	340
인간 c-myc	4498-4505	GGCAUCGUCGCGGGAGGCUG/CUGGAGCG	341
래트 c-myc	4364-91	CCGCGACAUAGGACGGAGAGCAGAGCCC	342

[0579]

표 17

표적	뉴클레오티드 서열(5' - 3')	서열 번호
Hu.DMD.엑손 44.25.001	CTGCAGGTAAAAGCATATGGATCAA	343
Hu.DMD.엑손 44.25.002	ATCGCCTGCAGGTAAAAGCATATGG	344
Hu.DMD.엑손 44.25.003	GTCAAATCGCCTGCAGGTAAAAGCA	345
Hu.DMD.엑손 44.25.004	GATCTGTCAAATCGCCTGCAGGTAA	346
Hu.DMD.엑손 44.25.005	CAACAGATCTGTCAAATCGCCTGCA	347
Hu.DMD.엑손 44.25.006	TTTCTCAACAGATCTGTCAAATCGC	348
Hu.DMD.엑손 44.25.007	CCATTTCTCAACAGATCTGTCAAAT	349
Hu.DMD.엑손 44.25.008	ATAATGAAAACGCCGCCATTTCTCA	350
Hu.DMD.엑손 44.25.009	AAATATCTTTATATCATAATGAAAA	351
Hu.DMD.엑손 44.25.010	TGTTAGCCACTGATTAAATATCTTT	352
Hu.DMD.엑손 44.25.011	AAACTGTTCAGCTTCTGTTAGCCAC	353
Hu.DMD.엑손 44.25.012	TTGTGTCTTTCTGAGAAACTGTTCA	354
Hu.DMD.엑손 44.25.013	CCAATTCTCAGGAATTTGTGTCTTT	355
Hu.DMD.엑손 44.25.014	GTATTTAGCATGTTCCCAATTCTCA	356
Hu.DMD.엑손 44.25.015	CTTAAGATACCATTTGTATTTAGCA	357
Hu.DMD.엑손 44.25.016	CTTACCTTAAGATACCATTTGTATT	358
Hu.DMD.엑손 44.25.017	AAAGACTTACCTTAAGATACCATTT	359
Hu.DMD.엑손 44.25.018	AAATCAAAGACTTACCTTAAGATAC	360
Hu.DMD.엑손 44.25.019	AAAACAAATCAAAGACTTACCTTAA	361
Hu.DMD.엑손 44.25.020	TCGAAAAAACAAATCAAAGACTTAC	362
Hu.DMD.엑손 45.25.001	CTGTAAGATACCAAAAAGGCAAAAC	363
Hu.DMD.엑손 45.25.002	CCTGTAAGATACCAAAAAGGCAAAA	364
Hu.DMD.엑손 45.25.002.2	AGTTCCTGTAAGATACCAAAAAGGC	365
Hu.DMD.엑손 45.25.003	GAGTTCCTGTAAGATACCAAAAAGG	366
Hu.DMD.엑손 45.25.003.2	CCTGGAGTTCCTGTAAGATACCAAA	367
Hu.DMD.엑손 45.25.004	TCCTGGAGTTCCTGTAAGATACCAA	368
Hu.DMD.엑손 45.25.004.2	GCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGATA	369
Hu.DMD.엑손 45.25.005	TGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGAT	370
Hu.DMD.엑손 45.25.005.2	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA	371
Hu.DMD.엑손 45.25.006	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	372
Hu.DMD.엑손 45.25.006.2	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	373
Hu.DMD.엑손 45.25.007	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	374
Hu.DMD.엑손 45.25.008	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	375
Hu.DMD.엑손 45.25.008.2	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	376
Hu.DMD.엑손 45.25.009	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	377
Hu.DMD.엑손 45.25.010	GCTGAATTATTTCTTCCCCAGTTGC	378
Hu.DMD.엑손 45.25.010.2	ATTATTTCTTCCCCAGTTGCATTCA	379

[0580]

[0581]

Hu.DMD.엑손 45.25.011	GGCATCTGTTTTTGAGGATTGCTGA	380
Hu.DMD.엑손 45.25.011.2	TTTGAGGATTGCTGAATTATTTCTT	381
Hu.DMD.엑손 45.25.012	AATTTTTCCTGTAGAATACTGGCAT	382
Hu.DMD.엑손 45.25.012.2	ATACTGGCATCTGTTTTTGAGGATT	383
Hu.DMD.엑손 45.25.013	ACCGCAGATTCAGGCTTCCCAATTT	384
Hu.DMD.엑손 45.25.013.2	AATTTTTCCTGTAGAATACTGGCAT	385
Hu.DMD.엑손 45.25.014	CTGTTTGCAGACCTCCTGCCACCGC	386
Hu.DMD.엑손 45.25.014.2	AGATTCAGGCTTCCCAATTTTTCCT	387
Hu.DMD.엑손 45.25.015	CTCTTTTTTCTGTCTGACAGCTGTT	388
Hu.DMD.엑손 45.25.015.2	ACCTCCTGCCACCGCAGATTCAGGC	389
Hu.DMD.엑손 45.25.016	CCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAG	390
Hu.DMD.엑손 45.25.016.2	GACAGCTGTTTGCAGACCTCCTGCC	391
Hu.DMD.엑손 45.25.017	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	392
Hu.DMD.엑손 45.25.018	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	393
Hu.DMD.엑손 45.25.019	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT	394
Hu.DMD.엑손 45.25.020	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	395
Hu.DMD.엑손 45.20.001	AGATACCAAAAAGGCAAAAC	396
Hu.DMD.엑손 45.20.002	AAGATACCAAAAAGGCAAAA	397
Hu.DMD.엑손 45.20.003	CCTGTAAGATACCAAAAAGG	398
Hu.DMD.엑손 45.20.004	GAGTTCCTGTAAGATACCAA	399
Hu.DMD.엑손 45.20.005	TCCTGGAGTTCCTGTAAGAT	400
Hu.DMD.엑손 45.20.006	TGCCATCCTGGAGTTCCTGT	401
Hu.DMD.엑손 45.20.007	CCCAATGCCATCCTGGAGTT	402
Hu.DMD.엑손 45.20.008	CGCTGCCCAATGCCATCCTG	403
Hu.DMD.엑손 45.20.009	CTGACAACAGTTTGCCGCTG	404
Hu.DMD.엑손 45.20.010	GTTGCATTCAATGTTCTGAC	405
Hu.DMD.엑손 45.20.011	ATTATTTCTTCCCCAGTTGC	406
Hu.DMD.엑손 45.20.012	TTTGAGGATTGCTGAATTAT	407
Hu.DMD.엑손 45.20.013	ATACTGGCATCTGTTTTTGA	408
Hu.DMD.엑손 45.20.014	AATTTTTCCTGTAGAATACT	409
Hu.DMD.엑손 45.20.015	AGATTCAGGCTTCCCAATTT	410
Hu.DMD.엑손 45.20.016	ACCTCCTGCCACCGCAGATT	411
Hu.DMD.엑손 45.20.017	GACAGCTGTTTGCAGACCTC	412
Hu.DMD.엑손 45.20.018	CTCTTTTTTCTGTCTGACAG	413
Hu.DMD.엑손 45.20.019	CCTACCTCTTTTTTCTGTCT	414
Hu.DMD.엑손 45.20.020	GTCGCCCTACCTCTTTTTTC	415
Hu.DMD.엑손 45.20.021	GATCTGTCGCCCTACCTCTT	416
Hu.DMD.엑손 45.20.022	TATTAGATCTGTCGCCCTAC	417
Hu.DMD.엑손 45.20.023	ATTCCTATTAGATCTGTCGC	418
Hu.DMD.엑손 46.25.001	GGGGGATTTGAGAAAATAAAATTAC	419
Hu.DMD.엑손 46.25.002	ATTTGAGAAAATAAAATTACCTTGA	420
Hu.DMD.엑손 46.25.002.2	CTAGCCTGGAGAAAGAAGAATAAAA	421
Hu.DMD.엑손 46.25.003	AGAAAATAAAATTACCTTGACTTGC	422
Hu.DMD.엑손 46.25.003.2	TTCTTCTAGCCTGGAGAAAGAAGAA	423
Hu.DMD.엑손 46.25.004	ATAAAATTACCTTGACTTGCTCAAG	424
Hu.DMD.엑손 46.25.004.2	TTTTGTTCTTCTAGCCTGGAGAAAG	425

Hu.DMD.엑손 46.25.005	ATTACCTTGACTTGCTCAAGCTTTT	426
Hu.DMD.엑손 46.25.005.2	TATTCTTTTGTTCTTCTAGCCTGGA	427
Hu.DMD.엑손 46.25.006	CTTGACTTGCTCAAGCTTTTCTTTT	428
Hu.DMD.엑손 46.25.006.2	CAAGATATTCTTTTGTTCTTCTAGC	429
Hu.DMD.엑손 46.25.007	CTTTTAGTTGCTGCTCTTTTCCAGG	430
Hu.DMD.엑손 46.25.008	CCAGGTTCAAGTGGGATACTAGCAA	431
Hu.DMD.엑손 46.25.008.2	ATCTCTTTGAAATTCTGACAAGATA	432
Hu.DMD.엑손 46.25.009	AGCAATGTTATCTGCTTCCTCCAAC	433
Hu.DMD.엑손 46.25.009.2	AACAAATTCATTTAAATCTCTTTGA	434
Hu.DMD.엑손 46.25.010	CCAACCATAAAACAAATTCATTTAA	435
Hu.DMD.엑손 46.25.010.2	TTCCTCCAACCATAAAACAAATTCA	436
Hu.DMD.엑손 46.25.011	TTTAAATCTCTTTGAAATTCTGACA	437
Hu.DMD.엑손 46.25.012	TGACAAGATATTCTTTTGTTCTTCT	438
Hu.DMD.엑손 46.25.012.2	TTCAAGTGGGATACTAGCAATGTTA	439
Hu.DMD.엑손 46.25.013	AGATATTCTTTTGTTCTTCTAGCCT	440
Hu.DMD.엑손 46.25.013.2	CTGCTCTTTTCCAGGTTCAAGTGGG	441
Hu.DMD.엑손 46.25.014	TTCTTTTGTTCTTCTAGCCTGGAGA	442
Hu.DMD.엑손 46.25.014.2	CTTTTCTTTTAGTTGCTGCTCTTTT	443
Hu.DMD.엑손 46.25.015	TTGTTCTTCTAGCCTGGAGAAAGAA	444
Hu.DMD.엑손 46.25.016	CTTCTAGCCTGGAGAAAGAAGAATA	445
Hu.DMD.엑손 46.25.017	AGCCTGGAGAAAGAAGAATAAAATT	446
Hu.DMD.엑손 46.25.018	CTGGAGAAAGAAGAATAAAATTGTT	447
Hu.DMD.엑손 46.20.001	GAAAGAAGAATAAAATTGTT	448
Hu.DMD.엑손 46.20.002	GGAGAAAGAAGAATAAAATT	449
Hu.DMD.엑손 46.20.003	AGCCTGGAGAAAGAAGAATA	450
Hu.DMD.엑손 46.20.004	CTTCTAGCCTGGAGAAAGAA	451
Hu.DMD.엑손 46.20.005	TTGTTCTTCTAGCCTGGAGA	452
Hu.DMD.엑손 46.20.006	TTCTTTTGTTCTTCTAGCCT	453
Hu.DMD.엑손 46.20.007	TGACAAGATATTCTTTTGTT	454
Hu.DMD.엑손 46.20.008	ATCTCTTTGAAATTCTGACA	455
Hu.DMD.엑손 46.20.009	AACAAATTCATTTAAATCTC	456
Hu.DMD.엑손 46.20.010	TTCCTCCAACCATAAAACAA	457
Hu.DMD.엑손 46.20.011	AGCAATGTTATCTGCTTCCT	458
Hu.DMD.엑손 46.20.012	TTCAAGTGGGATACTAGCAA	459
Hu.DMD.엑손 46.20.013	CTGCTCTTTTCCAGGTTCAA	460
Hu.DMD.엑손 46.20.014	CTTTTCTTTTAGTTGCTGCT	461
Hu.DMD.엑손 46.20.015	CTTGACTTGCTCAAGCTTTT	462
Hu.DMD.엑손 46.20.016	ATTACCTTGACTTGCTCAAG	463
Hu.DMD.엑손 46.20.017	ATAAAATTACCTTGACTTGC	464
Hu.DMD.엑손 46.20.018	AGAAAATAAAATTACCTTGA	465
Hu.DMD.엑손 46.20.019	ATTTGAGAAAATAAAATTAC	466
Hu.DMD.엑손 46.20.020	GGGGGATTTGAGAAAATAAA	467
Hu.DMD.엑손 47.25.001	CTGAAACAGACAAATGCAACAACGT	468
Hu.DMD.엑손 47.25.002	AGTAACTGAAACAGACAAATGCAAC	469
Hu.DMD.엑손 47.25.003	CCACCAGTAACTGAAACAGACAAAT	470
Hu.DMD.엑손 47.25.004	CTCTTCCACCAGTAACTGAAACAGA	471

[0582]

[0583]

Hu.DMD.엑손 47.25.005	GGCAACTCTTCCACCAGTAACTGAA	472
Hu.DMD.엑손 47.25.006	GCAGGGGCAACTCTTCCACCAGTAA	473
Hu.DMD.엑손 47.25.007	CTGGCGCAGGGGCAACTCTTCCACC	474
Hu.DMD.엑손 47.25.008	TTTAATTGTTTGAGAATTCCCTGGC	475
Hu.DMD.엑손 47.25.008.2	TTGTTTGAGAATTCCCTGGCGCAGG	476
Hu.DMD.엑손 47.25.009	GCACGGGTCCTCCAGTTTCATTTAA	477
Hu.DMD.엑손 47.25.009.2	TCCAGTTTCATTTAATTGTTTGAGA	478
Hu.DMD.엑손 47.25.010	GCTTATGGGAGCACTTACAAGCACG	479
Hu.DMD.엑손 47.25.010.2	TACAAGCACGGGTCCTCCAGTTTCA	480
Hu.DMD.엑손 47.25.011	AGTTTATCTTGCTCTTCTGGGCTTA	481
Hu.DMD.엑손 47.25.012	TCTGCTTGAGCTTATTTTCAAGTTT	482
Hu.DMD.엑손 47.25.012.2	ATCTTGCTCTTCTGGGCTTATGGGA	483
Hu.DMD.엑손 47.25.013	CTTTATCCACTGGAGATTTGTCTGC	484
Hu.DMD.엑손 47.25.013.2	CTTATTTTCAAGTTTATCTTGCTCT	485
Hu.DMD.엑손 47.25.014	CTAACCTTTATCCACTGGAGATTTG	486
Hu.DMD.엑손 47.25.014.2	ATTTGTCTGCTTGAGCTTATTTTCA	487
Hu.DMD.엑손 47.25.015	AATGTCTAACCTTTATCCACTGGAG	488
Hu.DMD.엑손 47.25.016	TGGTTAATGTCTAACCTTTATCCAC	489
Hu.DMD.엑손 47.25.017	AGAGATGGTTAATGTCTAACCTTTA	490
Hu.DMD.엑손 47.25.018	ACGGAAGAGATGGTTAATGTCTAAC	491
Hu.DMD.엑손 47.20.001	ACAGACAAATGCAACAACGT	492
Hu.DMD.엑손 47.20.002	CTGAAACAGACAAATGCAAC	493
Hu.DMD.엑손 47.20.003	AGTAACTGAAACAGACAAAT	494
Hu.DMD.엑손 47.20.004	CCACCAGTAACTGAAACAGA	495
Hu.DMD.엑손 47.20.005	CTCTTCCACCAGTAACTGAA	496
Hu.DMD.엑손 47.20.006	GGCAACTCTTCCACCAGTAA	497
Hu.DMD.엑손 47.20.007	CTGGCGCAGGGGCAACTCTT	498
Hu.DMD.엑손 47.20.008	TTGTTTGAGAATTCCCTGGC	499
Hu.DMD.엑손 47.20.009	TCCAGTTTCATTTAATTGTT	500
Hu.DMD.엑손 47.20.010	TACAAGCACGGGTCCTCCAG	501
Hu.DMD.엑손 47.20.011	GCTTATGGGAGCACTTACAA	502
Hu.DMD.엑손 47.20.012	ATCTTGCTCTTCTGGGCTTA	503
Hu.DMD.엑손 47.20.013	CTTATTTTCAAGTTTATCTT	504
Hu.DMD.엑손 47.20.014	ATTTGTCTGCTTGAGCTTAT	505
Hu.DMD.엑손 47.20.015	CTTTATCCACTGGAGATTTG	506
Hu.DMD.엑손 47.20.016	CTAACCTTTATCCACTGGAG	507
Hu.DMD.엑손 47.20.017	AATGTCTAACCTTTATCCAC	508
Hu.DMD.엑손 47.20.018	TGGTTAATGTCTAACCTTTA	509
Hu.DMD.엑손 47.20.019	AGAGATGGTTAATGTCTAAC	510
Hu.DMD.엑손 47.20.020	ACGGAAGAGATGGTTAATGT	511
Hu.DMD.엑손 48.25.001	CTGAAAGGAAAATACATTTTAAAAA	512
Hu.DMD.엑손 48.25.002	CCTGAAAGGAAAATACATTTTAAAA	513
Hu.DMD.엑손 48.25.002.2	GAAACCTGAAAGGAAAATACATTTT	514
Hu.DMD.엑손 48.25.003	GGAAACCTGAAAGGAAAATACATTT	515
Hu.DMD.엑손 48.25.003.2	CTCTGGAAACCTGAAAGGAAAATAC	516
Hu.DMD.엑손 48.25.004	GCTCTGGAAACCTGAAAGGAAAATA	517

Hu.DMD.엑손 48.25.004.2	TAAAGCTCTGGAAACCTGAAAGGAA	518
Hu.DMD.엑손 48.25.005	GTAAAGCTCTGGAAACCTGAAAGGA	519
Hu.DMD.엑손 48.25.005.2	TCAGGTAAAGCTCTGGAAACCTGAA	520
Hu.DMD.엑손 48.25.006	CTCAGGTAAAGCTCTGGAAACCTGA	521
Hu.DMD.엑손 48.25.006.2	GTTTCTCAGGTAAAGCTCTGGAAAC	522
Hu.DMD.엑손 48.25.007	TGTTTCTCAGGTAAAGCTCTGGAAA	523
Hu.DMD.엑손 48.25.007.2	AATTTCTCCTTGTTTCTCAGGTAAA	524
Hu.DMD.엑손 48.25.008	TTTGAGCTTCAATTTCTCCTTGTTT	525
Hu.DMD.엑손 48.25.008	TTTTATTTGAGCTTCAATTTCTCCT	526
Hu.DMD.엑손 48.25.009	AAGCTGCCCAAGGTCTTTTATTTGA	527
Hu.DMD.엑손 48.25.010	AGGTCTTCAAGCTTTTTTTCAAGCT	528
Hu.DMD.엑손 48.25.010.2	TTCAAGCTTTTTTTCAAGCTGCCCA	529
Hu.DMD.엑손 48.25.011	GATGATTTAACTGCTCTTCAAGGTC	530
Hu.DMD.엑손 48.25.011.2	CTGCTCTTCAAGGTCTTCAAGCTTT	531
Hu.DMD.엑손 48.25.012	AGGAGATAACCACAGCAGCAGATGA	532
Hu.DMD.엑손 48.25.012.2	CAGCAGATGATTTAACTGCTCTTCA	533
Hu.DMD.엑손 48.25.013	ATTTCCAACTGATTCCTAATAGGAG	534
Hu.DMD.엑손 48.25.014	CTTGGTTTGGTTGGTTATAAATTTC	535
Hu.DMD.엑손 48.25.014.2	CAACTGATTCCTAATAGGAGATAAC	536
Hu.DMD.엑손 48.25.015	CTTAACGTCAAATGGTCCTTCTTGG	537
Hu.DMD.엑손 48.25.015.2	TTGGTTATAAATTTCCAACTGATTC	538
Hu.DMD.엑손 48.25.016	CCTACCTTAACGTCAAATGGTCCTT	539
Hu.DMD.엑손 48.25.016.2	TCCTTCTTGGTTTGGTTGGTTATAA	540
Hu.DMD.엑손 48.25.017	AGTTCCCTACCTTAACGTCAAATGG	541
Hu.DMD.엑손 48.25.018	CAAAAAGTTCCCTACCTTAACGTCA	542
Hu.DMD.엑손 48.25.019	TAAAGCAAAAAGTTCCCTACCTTAA	543
Hu.DMD.엑손 48.25.020	ATATTTAAAGCAAAAAGTTCCCTAC	544
Hu.DMD.엑손 48.20.001	AGGAAAATACATTTTAAAAA	545
Hu.DMD.엑손 48.20.002	AAGGAAAATACATTTTAAAA	546
Hu.DMD.엑손 48.20.003	CCTGAAAGGAAAATACATTT	547
Hu.DMD.엑손 48.20.004	GGAAACCTGAAAGGAAAATA	548
Hu.DMD.엑손 48.20.005	GCTCTGGAAACCTGAAAGGA	549
Hu.DMD.엑손 48.20.006	GTAAAGCTCTGGAAACCTGA	550
Hu.DMD.엑손 48.20.007	CTCAGGTAAAGCTCTGGAAA	551
Hu.DMD.엑손 48.20.008	AATTTCTCCTTGTTTCTCAG	552
Hu.DMD.엑손 48.20.009	TTTTATTTGAGCTTCAATTT	553
Hu.DMD.엑손 48.20.010	AAGCTGCCCAAGGTCTTTTA	554
Hu.DMD.엑손 48.20.011	TTCAAGCTTTTTTTCAAGCT	555
Hu.DMD.엑손 48.20.012	CTGCTCTTCAAGGTCTTCAA	556
Hu.DMD.엑손 48.20.013	CAGCAGATGATTTAACTGCT	557
Hu.DMD.엑손 48.20.014	AGGAGATAACCACAGCAGCA	558
Hu.DMD.엑손 48.20.015	CAACTGATTCCTAATAGGAG	559
Hu.DMD.엑손 48.20.016	TTGGTTATAAATTTCCAACT	560
Hu.DMD.엑손 48.20.017	TCCTTCTTGGTTTGGTTGGT	561
Hu.DMD.엑손 48.20.018	CTTAACGTCAAATGGTCCTT	562
Hu.DMD.엑손 48.20.019	CCTACCTTAACGTCAAATGG	563

[0584]

Hu.DMD.엑손 48.20.020	AGTTCCCTACCTTAACGTCA	564
Hu.DMD.엑손 48.20.021	CAAAAAGTTCCCTACCTTAA	565
Hu.DMD.엑손 48.20.022	TAAAGCAAAAAGTTCCCTAC	566
Hu.DMD.엑손 48.20.023	ATATTTAAAGCAAAAAGTTC	567
Hu.DMD.엑손 49.25.001	**CTGGGGAAAAGAACCCATATAGTGC**	**568**
Hu.DMD.엑손 49.25.002	**TCCTGGGGAAAAGAACCCATATAGT**	**569**
Hu.DMD.엑손 49.25.002.2	GTTTCCTGGGGAAAAGAACCCATAT	570
Hu.DMD.엑손 49.25.003	CAGTTTCCTGGGGAAAAGAACCCAT	571
Hu.DMD.엑손 49.25.003.2	TTTCAGTTTCCTGGGGAAAAGAACC	572
Hu.DMD.엑손 49.25.004	TATTTCAGTTTCCTGGGGAAAAGAA	573
Hu.DMD.엑손 49.25.004.2	TGCTATTTCAGTTTCCTGGGGAAAA	574
Hu.DMD.엑손 49.25.005	**ACTGCTATTTCAGTTTCCTGGGGAA**	**575**
Hu.DMD.엑손 49.25.005.2	**TGAACTGCTATTTCAGTTTCCTGGG**	**576**
Hu.DMD.엑손 49.25.006	CTTGAACTGCTATTTCAGTTTCCTG	577
Hu.DMD.엑손 49.25.006.2	TAGCTTGAACTGCTATTTCAGTTTC	578
Hu.DMD.엑손 49.25.007	TTTAGCTTGAACTGCTATTTCAGTT	579
Hu.DMD.엑손 49.25.008	TTCCACATCCGGTTGTTTAGCTTGA	580
Hu.DMD.엑손 49.25.009	TGCCCTTTAGACAAAATCTCTTCCA	581
Hu.DMD.엑손 49.25.009.2	**TTTAGACAAAATCTCTTCCACATCC**	**582**
Hu.DMD.엑손 49.25.010	GTTTTTCCTTGTACAAATGCTGCCC	583
Hu.DMD.엑손 49.25.010.2	GTACAAATGCTGCCCTTTAGACAAA	584
Hu.DMD.엑손 49.25.011	CTTCACTGGCTGAGTGGCTGGTTTT	585
Hu.DMD.엑손 49.25.011.2	GGCTGGTTTTTCCTTGTACAAATGC	586
Hu.DMD.엑손 49.25.012	ATTACCTTCACTGGCTGAGTGGCTG	587
Hu.DMD.엑손 49.25.013	**GCTTCATTACCTTCACTGGCTGAGT**	**588**
Hu.DMD.엑손 49.25.014	**AGGTTGCTTCATTACCTTCACTGGC**	**589**
Hu.DMD.엑손 49.25.015	GCTAGAGGTTGCTTCATTACCTTCA	590
Hu.DMD.엑손 49.25.016	ATATTGCTAGAGGTTGCTTCATTAC	591
Hu.DMD.엑손 49.20.001	GAAAAGAACCCATATAGTGC	592
Hu.DMD.엑손 49.20.002	GGGAAAAGAACCCATATAGT	593
Hu.DMD.엑손 49.20.003	TCCTGGGGAAAAGAACCCAT	594
Hu.DMD.엑손 49.20.004	**CAGTTTCCTGGGGAAAAGAA**	**595**
Hu.DMD.엑손 49.20.005	**TATTTCAGTTTCCTGGGGAA**	**596**
Hu.DMD.엑손 49.20.006	ACTGCTATTTCAGTTTCCTG	597
Hu.DMD.엑손 49.20.007	CTTGAACTGCTATTTCAGTT	598
Hu.DMD.엑손 49.20.008	TTTAGCTTGAACTGCTATTT	599
Hu.DMD.엑손 49.20.009	TTCCACATCCGGTTGTTTAG	600
Hu.DMD.엑손 49.20.010	TTTAGACAAAATCTCTTCCA	601
Hu.DMD.엑손 49.20.011	**GTACAAATGCTGCCCTTTAG**	**602**
Hu.DMD.엑손 49.20.012	GGCTGGTTTTTCCTTGTACA	603
Hu.DMD.엑손 49.20.013	CTTCACTGGCTGAGTGGCTG	604
Hu.DMD.엑손 49.20.014	ATTACCTTCACTGGCTGAGT	605
Hu.DMD.엑손 49.20.015	GCTTCATTACCTTCACTGGC	606
Hu.DMD.엑손 49.20.016	AGGTTGCTTCATTACCTTCA	607
Hu.DMD.엑손 49.20.017	**GCTAGAGGTTGCTTCATTAC**	**608**
Hu.DMD.엑손 49.20.018	**ATATTGCTAGAGGTTGCTTC**	**609**

[0585]

Hu.DMD.엑손 50.25.001	CTTTAACAGAAAAGCATACACATTA	610
Hu.DMD.엑손 50.25.002	TCCTCTTTAACAGAAAAGCATACAC	611
Hu.DMD.엑손 50.25.002.2	TTCCTCTTTAACAGAAAAGCATACA	612
Hu.DMD.엑손 50.25.003	TAACTTCCTCTTTAACAGAAAAGCA	613
Hu.DMD.엑손 50.25.003.2	CTAACTTCCTCTTTAACAGAAAAGC	614
Hu.DMD.엑손 50.25.004	TCTTCTAACTTCCTCTTTAACAGAA	615
Hu.DMD.엑손 50.25.004.2	ATCTTCTAACTTCCTCTTTAACAGA	616
Hu.DMD.엑손 50.25.005	TCAGATCTTCTAACTTCCTCTTTAA	617
Hu.DMD.엑손 50.25.005.2	CTCAGATCTTCTAACTTCCTCTTTA	618
Hu.DMD.엑손 50.25.006	AGAGCTCAGATCTTCTAACTTCCTC	619
Hu.DMD.엑손 50.25.006.2 NG-08-0731	CAGAGCTCAGATCTTCTAACTTCCT	620
Hu.DMD.엑손 50.25.007	CACTCAGAGCTCAGATCTTCTACT	621
Hu.DMD.엑손 50.25.007.2	CCTTCCACTCAGAGCTCAGATCTTC	622
Hu.DMD.엑손 50.25.008	GTAAACGGTTTACCGCCTTCCACTC	623
Hu.DMD.엑손 50.25.009	CTTTGCCCTCAGCTCTTGAAGTAAA	624
Hu.DMD.엑손 50.25.009.2	CCCTCAGCTCTTGAAGTAAACGGTT	625
Hu.DMD.엑손 50.25.010	CCAGGAGCTAGGTCAGGCTGCTTTG	626
Hu.DMD.엑손 50.25.010.2	GGTCAGGCTGCTTTGCCCTCAGCTC	627
Hu.DMD.엑손 50.25.011	AGGCTCCAATAGTGGTCAGTCCAGG	628
Hu.DMD.엑손 50.25.011.2	TCAGTCCAGGAGCTAGGTCAGGCTG	629
Hu.DMD.엑손 50.25.012 AVI-5038	CTTACAGGCTCCAATAGTGGTCAGT	630
Hu.DMD.엑손 50.25.013	GTATACTTACAGGCTCCAATAGTGG	631
Hu.DMD.엑손 50.25.014	ATCCAGTATACTTACAGGCTCCAAT	632
Hu.DMD.엑손 50.25.015 NG-08-0741	ATGGGATCCAGTATACTTACAGGCT	633
Hu.DMD.엑손 50.25.016 NG-08-0742	AGAGAATGGGATCCAGTATACTTAC	634
Hu.DMD.엑손 50.20.001	ACAGAAAAGCATACACATTA	635
Hu.DMD.엑손 50.20.002	TTTAACAGAAAAGCATACAC	636
Hu.DMD.엑손 50.20.003	TCCTCTTTAACAGAAAAGCA	637
Hu.DMD.엑손 50.20.004	TAACTTCCTCTTTAACAGAA	638
Hu.DMD.엑손 50.20.005	TCTTCTAACTTCCTCTTTAA	639
Hu.DMD.엑손 50.20.006	TCAGATCTTCTAACTTCCTC	640
Hu.DMD.엑손 50.20.007	CCTTCCACTCAGAGCTCAGA	641
Hu.DMD.엑손 50.20.008	GTAAACGGTTTACCGCCTTC	642
Hu.DMD.엑손 50.20.009	CCCTCAGCTCTTGAAGTAAA	643
Hu.DMD.엑손 50.20.010	GGTCAGGCTGCTTTGCCCTC	644
Hu.DMD.엑손 50.20.011	TCAGTCCAGGAGCTAGGTCA	645
Hu.DMD.엑손 50.20.012	AGGCTCCAATAGTGGTCAGT	646
Hu.DMD.엑손 50.20.013	CTTACAGGCTCCAATAGTGG	647
Hu.DMD.엑손 50.20.014	GTATACTTACAGGCTCCAAT	648
Hu.DMD.엑손 50.20.015	ATCCAGTATACTTACAGGCT	649
Hu.DMD.엑손 50.20.016	ATGGGATCCAGTATACTTAC	650
Hu.DMD.엑손 50.20.017	AGAGAATGGGATCCAGTATA	651

[0586]

Hu.DMD.엑손 51.25.001-44	CTAAAATATTTTGGGTTTTTGCAAAA	652
Hu.DMD.엑손 51.25.002-45	GCTAAAATATTTTGGGTTTTTGCAAA	653
Hu.DMD.엑손 51.25.002.2-46	TAGGAGCTAAAATATTTTGGGTTTTT	654
Hu.DMD.엑손 51.25.003	AGTAGGAGCTAAAATATTTTGGGTT	655
Hu.DMD.엑손 51.25.003.2	TGAGTAGGAGCTAAAATATTTTGGG	656
Hu.DMD.엑손 51.25.004	CTGAGTAGGAGCTAAAATATTTTGGG	657
Hu.DMD.엑손 51.25.004.2	CAGTCTGAGTAGGAGCTAAAATATT	658
Hu.DMD.엑손 51.25.005	ACAGTCTGAGTAGGAGCTAAAATATT	659
Hu.DMD.엑손 51.25.005.2	GAGTAACAGTCTGAGTAGGAGCTAAA	660
Hu.DMD.엑손 51.25.006	CAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAGCT	661
Hu.DMD.엑손 51.25.006.2	CACCAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAG	662
Hu.DMD.엑손 51.25.007	GTCACCAGAGTAACAGTCTGAGTAG	663
Hu.DMD.엑손 51.25.007.2	AACCACAGGTTGTGTCACCAGAGTAA	664
Hu.DMD.엑손 51.25.008	GTTGTGTCACCAGAGTAACAGTCTG	665
Hu.DMD.엑손 51.25.009	TGGCAGTTTCCTTAGTAACCACAGGT	666
Hu.DMD.엑손 51.25.010	ATTTCTAGTTTGGAGATGGCAGTTTC	667
Hu.DMD.엑손 51.25.010.2	GGAAGATGGCATTTCTAGTTTGGAG	668
Hu.DMD.엑손 51.25.011	CATCAAGGAAGATGGCATTTCTAGTT	669
Hu.DMD.엑손 51.25.011.2	GAGCAGGTACCTCCAACATCAAGGAA	670
Hu.DMD.엑손 51.25.012	ATCTGCCAGAGCAGGTACCTCCAAC	671
Hu.DMD.엑손 51.25.013	AAGTTCTGTCCAAGCCCGGTTGAAAT	672
Hu.DMD.엑손 51.25.013.2	CGGTTGAAATCTGCCAGAGCAGGTAC	673
Hu.DMD.엑손 51.25.014	GAGAAAGCCAGTCGGTAAGTTCTGTC	674
Hu.DMD.엑손 51.25.014.2	GTCGGTAAGTTCTGTCCAAGCCCGG	675
Hu.DMD.엑손 51.25.015	ATAACTTGATCAAGCAGAGAAAGCCA	676
Hu.DMD.엑손 51.25.015.2	AAGCAGAGAAAGCCAGTCGGTAAGT	677
Hu.DMD.엑손 51.25.016	CACCCTCTGTGATTTTATAACTTGAT	678
Hu.DMD.엑손 51.25.017	CAAGGTCACCCACCATCACCCTCTGT	679
Hu.DMD.엑손 51.25.017.2	CATCACCCTCTGTGATTTTATAACT	680
Hu.DMD.엑손 51.25.018	CTTCTGCTTGATGATCATCTCGTTGA	681
Hu.DMD.엑손 51.25.019	CCTTCTGCTTGATGATCATCTCGTTG	682
Hu.DMD.엑손 51.25.019.2	ATCTCGTTGATATCCTCAAGGTCACC	683
Hu.DMD.엑손 51.25.020	TCATACCTTCTGCTTGATGATCATCT	684
Hu.DMD.엑손 51.25.020.2	TCATTTTTTCTCATACCTTCTGCTTG	685
Hu.DMD.엑손 51.25.021	TTTTCTCATACCTTCTGCTTGATGAT	686
Hu.DMD.엑손 51.25.022	TTTTATCATTTTTTCTCATACCTTCT	687
Hu.DMD.엑손 51.25.023	CCAACTTTTATCATTTTTTCTCATAC	688
Hu.DMD.엑손 51.20.001	ATATTTTGGGTTTTTGCAAA	689
Hu.DMD.엑손 51.20.002	AAAATATTTTGGGTTTTTGC	690
Hu.DMD.엑손 51.20.003	GAGCTAAAATATTTTGGGTT	691
Hu.DMD.엑손 51.20.004	AGTAGGAGCTAAAATATTTT	692
Hu.DMD.엑손 51.20.005	GTCTGAGTAGGAGCTAAAAT	693
Hu.DMD.엑손 51.20.006	TAACAGTCTGAGTAGGAGCT	694
Hu.DMD.엑손 51.20.007	CAGAGTAACAGTCTGAGTAG	695
Hu.DMD.엑손 51.20.008	CACAGGTTGTGTCACCAGAG	696
Hu.DMD.엑손 51.20.009	AGTTTCCTTAGTAACCACAG	697

[0587]

Hu.DMD.엑손 51.20.010	TAGTTTGGAGATGGCAGTTT	698
Hu.DMD.엑손 51.20.011	**GGAAGATGGCATTTCTAGTT**	**699**
Hu.DMD.엑손 51.20.012	TACCTCCAACATCAAGGAAG	700
Hu.DMD.엑손 51.20.013	ATCTGCCAGAGCAGGTACCT	701
Hu.DMD.엑손 51.20.014	CCAAGCCCGGTTGAAATCTG	702
Hu.DMD.엑손 51.20.015	GTCGGTAAGTTCTGTCCAAG	703
Hu.DMD.엑손 51.20.016	**AAGCAGAGAAAGCCAGTCGG**	**704**
Hu.DMD.엑손 51.20.017	TTTTATAACTTGATCAAGCA	705
Hu.DMD.엑손 51.20.018	CATCACCCTCTGTGATTTTA	706
Hu.DMD.엑손 51.20.019	CTCAAGGTCACCCACCATCA	707
Hu.DMD.엑손 51.20.020	**CATCTCGTTGATATCCTCAA**	**708**
Hu.DMD.엑손 51.20.021	CTTCTGCTTGATGATCATCT	709
Hu.DMD.엑손 51.20.022	CATACCTTCTGCTTGATGAT	710
Hu.DMD.엑손 51.20.023	TTTCTCATACCTTCTGCTTG	711
Hu.DMD.엑손 51.20.024	CATTTTTTCTCATACCTTCT	712
Hu.DMD.엑손 51.20.025	**TTTATCATTTTTTCTCATAC**	**713**
Hu.DMD.엑손 51.20.026	CAACTTTTATCATTTTTTCT	714
Hu.DMD.엑손 52.25.001	CTGTAAGAACAAATATCCCTTAGTA	715
Hu.DMD.엑손 52.25.002	TGCCTGTAAGAACAAATATCCCTTA	716
Hu.DMD.엑손 52.25.002.2	**GTTGCCTGTAAGAACAAATATCCCT**	**717**
Hu.DMD.엑손 52.25.003	ATTGTTGCCTGTAAGAACAAATATC	718
Hu.DMD.엑손 52.25.003.2	GCATTGTTGCCTGTAAGAACAAATA	719
Hu.DMD.엑손 52.25.004	CCTGCATTGTTGCCTGTAAGAACAA	720
Hu.DMD.엑손 52.25.004.2	ATCCTGCATTGTTGCCTGTAAGAAC	721
Hu.DMD.엑손 52.25.005	**CAAATCCTGCATTGTTGCCTGTAAG**	**722**
Hu.DMD.엑손 52.25.005.2	TCCAAATCCTGCATTGTTGCCTGTA	723
Hu.DMD.엑손 52.25.006	TGTTCCAAATCCTGCATTGTTGCCT	724
Hu.DMD.엑손 52.25.006.2	TCTGTTCCAAATCCTGCATTGTTGC	725
Hu.DMD.엑손 52.25.007	**AACTGGGGACGCCTCTGTTCCAAAT**	**726**
Hu.DMD.엑손 52.25.007.2	GCCTCTGTTCCAAATCCTGCATTGT	727
Hu.DMD.엑손 52.25.008	CAGCGGTAATGAGTTCTTCCAACTG	728
Hu.DMD.엑손 52.25.008.2	CTTCCAACTGGGGACGCCTCTGTTC	729
Hu.DMD.엑손 52.25.009	**CTTGTTTTTCAAATTTTGGGCAGCG**	**730**
Hu.DMD.엑손 52.25.010	**CTAGCCTCTTGATTGCTGGTCTTGT**	**731**
Hu.DMD.엑손 52.25.010.2	TTTTCAAATTTTGGGCAGCGGTAAT	732
Hu.DMD.엑손 52.25.011	TTCGATCCGTAATGATTGTTCTAGC	733
Hu.DMD.엑손 52.25.011.2	GATTGCTGGTCTTGTTTTTCAAATT	734
Hu.DMD.엑손 52.25.012	**CTTACTTCGATCCGTAATGATTGTT**	**735**
Hu.DMD.엑손 52.25.012.2	TTGTTCTAGCCTCTTGATTGCTGGT	736
Hu.DMD.엑손 52.25.013	AAAAACTTACTTCGATCCGTAATGA	737
Hu.DMD.엑손 52.25.014	TGTTAAAAAACTTACTTCGATCCGT	738
Hu.DMD.엑손 52.25.015	**ATGCTTGTTAAAAAACTTACTTCGA**	**739**
Hu.DMD.엑손 52.25.016	GTCCCATGCTTGTTAAAAAACTTAC	740
Hu.DMD.엑손 52.20.001	AGAACAAATATCCCTTAGTA	741
Hu.DMD.엑손 52.20.002	GTAAGAACAAATATCCCTTA	742
Hu.DMD.엑손 52.20.003	TGCCTGTAAGAACAAATATC	743

[0588]

Hu.DMD.엑손 52.20.004	ATTGTTGCCTGTAAGAACAA	744
Hu.DMD.엑손 52.20.005	CCTGCATTGTTGCCTGTAAG	745
Hu.DMD.엑손 52.20.006	CAAATCCTGCATTGTTGCCT	746
Hu.DMD.엑손 52.20.007	GCCTCTGTTCCAAATCCTGC	747
Hu.DMD.엑손 52.20.008	CTTCCAACTGGGGACGCCTC	748
Hu.DMD.엑손 52.20.009	CAGCGGTAATGAGTTCTTCC	749
Hu.DMD.엑손 52.20.010	TTTTCAAATTTTGGGCAGCG	750
Hu.DMD.엑손 52.20.011	GATTGCTGGTCTTGTTTTTC	751
Hu.DMD.엑손 52.20.012	TTGTTCTAGCCTCTTGATTG	752
Hu.DMD.엑손 52.20.013	TTCGATCCGTAATGATTGTT	753
Hu.DMD.엑손 52.20.014	CTTACTTCGATCCGTAATGA	754
Hu.DMD.엑손 52.20.015	AAAAACTTACTTCGATCCGT	755
Hu.DMD.엑손 52.20.016	TGTTAAAAAACTTACTTCGA	756
Hu.DMD.엑손 52.20.017	ATGCTTGTTAAAAAACTTAC	757
Hu.DMD.엑손 52.20.018	GTCCCATGCTTGTTAAAAAA	758
Hu.DMD.엑손 53.25.001	CTAGAATAAAAGGAAAAATAAATAT	759
Hu.DMD.엑손 53.25.002	AACTAGAATAAAAGGAAAAATAAAT	760
Hu.DMD.엑손 53.25.002.2	TTCAACTAGAATAAAAGGAAAAATA	761
Hu.DMD.엑손 53.25.003	CTTTCAACTAGAATAAAAGGAAAAA	762
Hu.DMD.엑손 53.25.003.2	ATTCTTTCAACTAGAATAAAAGGAA	763
Hu.DMD.엑손 53.25.004	GAATTCTTTCAACTAGAATAAAAGG	764
Hu.DMD.엑손 53.25.004.2	TCTGAATTCTTTCAACTAGAATAAA	765
Hu.DMD.엑손 53.25.005	ATTCTGAATTCTTTCAACTAGAATA	766
Hu.DMD.엑손 53.25.005.2	CTGATTCTGAATTCTTTCAACTAGA	767
Hu.DMD.엑손 53.25.006	CACTGATTCTGAATTCTTTCAACTA	768
Hu.DMD.엑손 53.25.006.2	TCCCACTGATTCTGAATTCTTTCAA	769
Hu.DMD.엑손 53.25.007	CATCCCACTGATTCTGAATTCTTTC	770
Hu.DMD.엑손 53.25.008	TACTTCATCCCACTGATTCTGAATT	771
Hu.DMD.엑손 53.25.008.2	CTGAAGGTGTTCTTGTACTTCATCC	772
Hu.DMD.엑손 53.25.009	CGGTTCTGAAGGTGTTCTTGTACT	773
Hu.DMD.엑손 53.25.009.2	CTGTTGCCTCCGGTTCTGAAGGTGT	774
Hu.DMD.엑손 53.25.010	TTTCATTCAACTGTTGCCTCCGGTT	775
Hu.DMD.엑손 53.25.010.2	TAACATTTCATTCAACTGTTGCCTC	776
Hu.DMD.엑손 53.25.011	TTGTGTTGAATCCTTTAACATTTCA	777
Hu.DMD.엑손 53.25.012	TCTTCCTTAGCTTCCAGCCATTGTG	778
Hu.DMD.엑손 53.25.012.2	CTTAGCTTCCAGCCATTGTGTTGAA	779
Hu.DMD.엑손 53.25.013	GTCCTAAGACCTGCTCAGCTTCTTC	780
Hu.DMD.엑손 53.25.013.2	CTGCTCAGCTTCTTCCTTAGCTTCC	781
Hu.DMD.엑손 53.25.014	CTCAAGCTTGGCTCTGGCCTGTCCT	782
Hu.DMD.엑손 53.25.014.2	GGCCTGTCCTAAGACCTGCTCAGCT	783
Hu.DMD.엑손 53.25.015	TAGGGACCCTCCTTCCATGACTCAA	784
Hu.DMD.엑손 53.25.016	TTTGGATTGCATCTACTGTATAGGG	785
Hu.DMD.엑손 53.25.016.2	ACCCTCCTTCCATGACTCAAGCTTG	786
Hu.DMD.엑손 53.25.017	CTTGGTTTCTGTGATTTTCTTTTGG	787
Hu.DMD.엑손 53.25.017.2	ATCTACTGTATAGGGACCCTCCTTC	788
Hu.DMD.엑손 53.25.018	CTAACCTTGGTTTCTGTGATTTTCT	789

[0589]

Hu.DMD.엑손 53.25.018.2	TTTCTTTTGGATTGCATCTACTGTA	790
Hu.DMD.엑손 53.25.019	**TGATACTAACCTTGGTTTCTGTGAT**	**791**
Hu.DMD.엑손 53.25.020	ATCTTTGATACTAACCTTGGTTTCT	792
Hu.DMD.엑손 53.25.021	AAGGTATCTTTGATACTAACCTTGG	793
Hu.DMD.엑손 53.25.022	TTAAAAAGGTATCTTTGATACTAAC	794
Hu.DMD.엑손 53.20.001	ATAAAAGGAAAAATAAATAT	795
Hu.DMD.엑손 53.20.002	**GAATAAAAGGAAAAATAAAT**	**796**
Hu.DMD.엑손 53.20.003	AACTAGAATAAAAGGAAAAA	797
Hu.DMD.엑손 53.20.004	CTTTCAACTAGAATAAAAGG	798
Hu.DMD.엑손 53.20.005	GAATTCTTTCAACTAGAATA	799
Hu.DMD.엑손 53.20.006	**ATTCTGAATTCTTTCAACTA**	**800**
Hu.DMD.엑손 53.20.007	TACTTCATCCCACTGATTCT	801
Hu.DMD.엑손 53.20.008	CTGAAGGTGTTCTTGTACT	802
Hu.DMD.엑손 53.20.009	CTGTTGCCTCCGGTTCTGAA	803
Hu.DMD.엑손 53.20.010	TAACATTTCATTCAACTGTT	804
Hu.DMD.엑손 53.20.011	**TTGTGTTGAATCCTTTAACA**	**805**
Hu.DMD.엑손 53.20.012	CTTAGCTTCCAGCCATTGTG	806
Hu.DMD.엑손 53.20.013	CTGCTCAGCTTCTTCCTTAG	807
Hu.DMD.엑손 53.20.014	GGCCTGTCCTAAGACCTGCT	808
Hu.DMD.엑손 53.20.015	**CTCAAGCTTGGCTCTGGCCT**	**809**
Hu.DMD.엑손 53.20.016	ACCCTCCTTCCATGACTCAA	810
Hu.DMD.엑손 53.20.017	ATCTACTGTATAGGGACCCT	811
Hu.DMD.엑손 53.20.018	TTTCTTTTGGATTGCATCTA	812
Hu.DMD.엑손 53.20.019	CTTGGTTTCTGTGATTTTCT	813
Hu.DMD.엑손 53.20.020	**CTAACCTTGGTTTCTGTGAT**	**814**
Hu.DMD.엑손 53.20.021	TGATACTAACCTTGGTTTCT	815
Hu.DMD.엑손 53.20.022	ATCTTTGATACTAACCTTGG	816
Hu.DMD.엑손 53.20.023	AAGGTATCTTTGATACTAAC	817
Hu.DMD.엑손 53.20.024	**TTAAAAAGGTATCTTTGATA**	**818**
Hu.DMD.엑손 54.25.001	CTATAGATTTTTATGAGAAAGAGA	819
Hu.DMD.엑손 54.25.002	AACTGCTATAGATTTTTATGAGAAA	820
Hu.DMD.엑손 54.25.003	TGGCCAACTGCTATAGATTTTTATG	821
Hu.DMD.엑손 54.25.004	**GTCTTTGGCCAACTGCTATAGATTT**	**822**
Hu.DMD.엑손 54.25.005	**CGGAGGTCTTTGGCCAACTGCTATA**	**823**
Hu.DMD.엑손 54.25.006	ACTGGCGGAGGTCTTTGGCCAACTG	824
Hu.DMD.엑손 54.25.007	TTTGTCTGCCACTGGCGGAGGTCTT	825
Hu.DMD.엑손 54.25.008	AGTCATTTGCCACATCTACATTTGT	826
Hu.DMD.엑손 54.25.008.2	**TTTGCCACATCTACATTTGTCTGCC**	**827**
Hu.DMD.엑손 54.25.009	CCGGAGAAGTTTCAGGGCCAAGTCA	828
Hu.DMD.엑손 54.25.010	GTATCATCTGCAGAATAATCCCGGA	829
Hu.DMD.엑손 54.25.010.2	TAATCCCGGAGAAGTTTCAGGGCCA	830
Hu.DMD.엑손 54.25.011	**TTATCATGTGGACTTTTCTGGTATC**	**831**
Hu.DMD.엑손 54.25.012	AGAGGCATTGATATTCTCTGTTATC	832
Hu.DMD.엑손 54.25.012.2	ATGTGGACTTTTCTGGTATCATCTG	833
Hu.DMD.엑손 54.25.013	CTTTTATGAATGCTTCTCCAAGAGG	834
Hu.DMD.엑손 54.25.013.2	ATATTCTCTGTTATCATGTGGACTT	835

[0590]

[0591]

Hu.DMD.엑손 54.25.014	CATACCTTTTATGAATGCTTCTCCA	836
Hu.DMD.엑손 54.25.014.2	CTCCAAGAGGCATTGATATTCTCTG	837
Hu.DMD.엑손 54.25.015	TAATTCATACCTTTTATGAATGCTT	838
Hu.DMD.엑손 54.25.015.2	CTTTTATGAATGCTTCTCCAAGAGG	839
Hu.DMD.엑손 54.25.016	TAATGTAATTCATACCTTTTATGAA	840
Hu.DMD.엑손 54.25.017	AGAAATAATGTAATTCATACCTTTT	841
Hu.DMD.엑손 54.25.018	GTTTTAGAAATAATGTAATTCATAC	842
Hu.DMD.엑손 54.20.001	GATTTTTATGAGAAAGAGA	843
Hu.DMD.엑손 54.20.002	CTATAGATTTTTATGAGAAA	844
Hu.DMD.엑손 54.20.003	AACTGCTATAGATTTTTATG	845
Hu.DMD.엑손 54.20.004	TGGCCAACTGCTATAGATTT	846
Hu.DMD.엑손 54.20.005	GTCTTTGGCCAACTGCTATA	847
Hu.DMD.엑손 54.20.006	CGGAGGTCTTTGGCCAACTG	848
Hu.DMD.엑손 54.20.007	TTTGTCTGCCACTGGCGGAG	849
Hu.DMD.엑손 54.20.008	TTTGCCACATCTACATTTGT	850
Hu.DMD.엑손 54.20.009	TTCAGGGCCAAGTCATTTGC	851
Hu.DMD.엑손 54.20.010	TAATCCCGGAGAAGTTTCAG	852
Hu.DMD.엑손 54.20.011	GTATCATCTGCAGAATAATC	853
Hu.DMD.엑손 54.20.012	ATGTGGACTTTTCTGGTATC	854
Hu.DMD.엑손 54.20.013	ATATTCTCTGTTATCATGTG	855
Hu.DMD.엑손 54.20.014	CTCCAAGAGGCATTGATATT	856
Hu.DMD.엑손 54.20.015	CTTTTATGAATGCTTCTCCA	857
Hu.DMD.엑손 54.20.016	CATACCTTTTATGAATGCTT	858
Hu.DMD.엑손 54.20.017	TAATTCATACCTTTTATGAA	859
Hu.DMD.엑손 54.20.018	TAATGTAATTCATACCTTTT	860
Hu.DMD.엑손 54.20.019	AGAAATAATGTAATTCATAC	861
Hu.DMD.엑손 54.20.020	GTTTTAGAAATAATGTAATT	862
Hu.DMD.엑손 55.25.001	CTGCAAAGGACCAAATGTTCAGATG	863
Hu.DMD.엑손 55.25.002	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTC	864
Hu.DMD.엑손 55.25.003	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAA	865
Hu.DMD.엑손 55.25.004	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	866
Hu.DMD.엑손 55.25.005	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	867
Hu.DMD.엑손 55.25.006	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	868
Hu.DMD.엑손 55.25.007	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	869
Hu.DMD.엑손 55.25.007.2	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	870
Hu.DMD.엑손 55.25.008	GTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTC	871
Hu.DMD.엑손 55.25.008.2	GAACTGTTGCAGTAATCTATGAGTT	872
Hu.DMD.엑손 55.25.009	TTCCAGGTCCAGGGGGAACTGTTGC	873
Hu.DMD.엑손 55.25.010	GTAAGCCAGGCAAGAAACTTTTCCA	874
Hu.DMD.엑손 55.25.010.2	CCAGGCAAGAAACTTTTCCAGGTCC	875
Hu.DMD.엑손 55.25.011	TGGCAGTTGTTTCAGCTTCTGTAAG	876
Hu.DMD.엑손 55.25.011.2	TTCAGCTTCTGTAAGCCAGGCAAGA	877
Hu.DMD.엑손 55.25.012	GGTAGCATCCTGTAGGACATTGGCA	878
Hu.DMD.엑손 55.25.012.2	GACATTGGCAGTTGTTTCAGCTTCT	879
Hu.DMD.엑손 55.25.013	TCTAGGAGCCTTTCCTTACGGGTAG	880
Hu.DMD.엑손 55.25.014	CTTTTACTCCCTTGGAGTCTTCTAG	881

Hu.DMD.엑손 55.25.014.2	GAGCCTTTCCTTACGGGTAGCATCC	882
Hu.DMD.엑손 55.25.015	**TTGCCATTGTTTCATCAGCTCTTTT**	**883**
Hu.DMD.엑손 55.25.015.2	CTTGGAGTCTTCTAGGAGCCTTTCC	884
Hu.DMD.엑손 55.25.016	CTTACTTGCCATTGTTTCATCAGCT	885
Hu.DMD.엑손 55.25.016.2	CAGCTCTTTTACTCCCTTGGAGTCT	886
Hu.DMD.엑손 55.25.017	CCTGACTTACTTGCCATTGTTTCAT	887
Hu.DMD.엑손 55.25.018	**AAATGCCTGACTTACTTGCCATTGT**	**888**
Hu.DMD.엑손 55.25.019	AGCGGAAATGCCTGACTTACTTGCC	889
Hu.DMD.엑손 55.25.020	GCTAAAGCGGAAATGCCTGACTTAC	890
Hu.DMD.엑손 55.20.001	AAGGACCAAATGTTCAGATG	891
Hu.DMD.엑손 55.20.002	**CTGCAAAGGACCAAATGTTC**	**892**
Hu.DMD.엑손 55.20.003	TCACCCTGCAAAGGACCAAA	893
Hu.DMD.엑손 55.20.004	CTCACTCACCCTGCAAAGGA	894
Hu.DMD.엑손 55.20.005	TCTCGCTCACTCACCCTGCA	895
Hu.DMD.엑손 55.20.006	CAGCCTCTCGCTCACTCACC	896
Hu.DMD.엑손 55.20.007	**CAAAGCAGCCTCTCGCTCAC**	**897**
Hu.DMD.엑손 55.20.008	TCTATGAGTTTCTTCCAAAG	898
Hu.DMD.엑손 55.20.009	GAACTGTTGCAGTAATCTAT	899
Hu.DMD.엑손 55.20.010	TTCCAGGTCCAGGGGGAACT	900
Hu.DMD.엑손 55.20.011	**CCAGGCAAGAAACTTTTCCA**	**901**
Hu.DMD.엑손 55.20.012	TTCAGCTTCTGTAAGCCAGG	902
Hu.DMD.엑손 55.20.013	GACATTGGCAGTTGTTTCAG	903
Hu.DMD.엑손 55.20.014	GGTAGCATCCTGTAGGACAT	904
Hu.DMD.엑손 55.20.015	GAGCCTTTCCTTACGGGTAG	905
Hu.DMD.엑손 55.20.016	**CTTGGAGTCTTCTAGGAGCC**	**906**
Hu.DMD.엑손 55.20.017	CAGCTCTTTTACTCCCTTGG	907
Hu.DMD.엑손 55.20.018	TTGCCATTGTTTCATCAGCT	908
Hu.DMD.엑손 55.20.019	CTTACTTGCCATTGTTTCAT	909
Hu.DMD.엑손 55.20.020	**CCTGACTTACTTGCCATTGT**	**910**
Hu.DMD.엑손 55.20.021	AAATGCCTGACTTACTTGCC	911
Hu.DMD.엑손 55.20.022	AGCGGAAATGCCTGACTTAC	912
Hu.DMD.엑손 55.20.023	GCTAAAGCGGAAATGCCTGA	913
H50A(+02+30)-AVI-5656	**CCACTCAGAGCTCAGATCTTCTAACTTCC**	**914**
H50D(+07−18)-AVI-5915	**GGGATCCAGTATACTTACAGGCTCC**	**915**
H50A(+07+33)	CTTCCACTCAGAGCTCAGATCTTCTAA	916
H51A(+61+90)-AVI-4657	ACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAGTTTGG	917
H51A(+66+95)-AVI-4658	CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG	918
H51A(+111+134)	**TTCTGTCCAAGCCCGGTTGAAATC**	**919**
H51A(+175+195)	CACCCACCATCACCCTCYGTG	920
H51A(+199+220)	ATCATCTCGTTGATATCCTCAA	921
H51A(+66+90)	ACATCAAGGAAGATGGCATTTCTAG	922
H51A(−01+25)	ACCAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAGC	923
h51AON1	TCAAGGAAGATGGCATTTCT	924
h51AON2	CCTCTGTGATTTTATAACTTGAT	925
H51D(+08−17)	ATCATTTTTTCTCATACCTTCTGCT	926
H51D(+16−07)	CTCATACCTTCTGCTTGATGATC	927

[0592]

hAON#23	TGGCATTTCTAGTTTGG	928
hAON#24	CCAGAGCAGGTACCTCCAACATC	929
H44A(+61+84)	TGTTCAGCTTCTGTTAGCCACTGA	930
H44A(+85+104)	TTTGTGTCTTTCTGAGAAAC	931
h44AON1	CGCCGCCATTTCTCAACAG	932
H44A(-06+14)	ATCTGTCAAATCGCCTGCAG	933
H45A(+71+90)	TGTTTTTGAGGATTGCTGAA	934
h45AON1	GCTGAATTATTTCTTCCCC	935
h45AON5	GCCCAATGCCATCCTGG	936
H45A(-06+20)	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	937
H53A(+39+69)	CATTCAACTGTTGCCTCCGGTTCTGAAGGTG	938
H53A(+23+47)	CTGAAGGTGTTCTTGTACTTCATCC	939
h53AON1	CTGTTGCCTCCGGTTCTG	940
H53A(-12+10)	ATTCTTTCAACTAGAATAAAAG	941
huEx45.30.66	GCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGATACCAAA	942
huEx45.30.71	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGATA	943
huEx45.30.79	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	944
huEx45.30.83	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	945
huEx45.30.88	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	946
huEx45.30.92	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	947
huEx45.30.96	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	948
huEx45.30.99	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCC	949
huEx45.30.103	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	950
huEx45.30.120	TATTTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	951
huEx45.30.127	GCTGAATTATTTCTTCCCCAGTTGCATTCA	952
huEx45.30.132	GGATTGCTGAATTATTTCTTCCCCAGTTGC	953
huEx45.30.137	TTTGAGGATTGCTGAATTATTTCTTCCCCA	954
huEx53.30.84	GTACTTCATCCCACTGATTCTGAATTCTTT	955
huEx53.30.88	TCTTGTACTTCATCCCACTGATTCTGAATT	956
huEx53.30.91	TGTTCTTGTACTTCATCCCACTGATTCTGA	957
huEx53.30.103	CGGTTCTGAAGGTGTTCTTGTACTTCATCC	958
huEx53.30.106	CTCCGGTTCTGAAGGTGTTCTTGTACTTCA	959
huEx53.30.109	TGCCTCCGGTTCTGAAGGTGTTCTTGTACT	960
huEx53.30.112	TGTTGCCTCCGGTTCTGAAGGTGTTCTTGT	961
huEx53.30.115	AACTGTTGCCTCCGGTTCTGAAGGTGTTCT	962
huEx53.30.118	TTCAACTGTTGCCTCCGGTTCTGAAGGTGT	963

[0593]

[0594] **단계 1: 말레이미드-PEG-NHS, 이어서, siRNA-DMD 접합체와의 항체 접합**

[0595] 항디스트로핀 항체를 1X 포스페이트 완충제(pH 7.4)로 교환하고, 5 mg/ml 농도가 될 때까지 보충한다. 상기 용액에 2 등가량의 SMCC 링커 또는 말레이미드-PEGxkDa-NHS(x = 1, 5, 10, 20)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 회전시킨다. 50 kDa MWCO 아미콘 스핀 필터 및 PBS pH 7.4를 이용하여 스핀 여과하여 비반응 말레이미드-PEG를 제거한다. 항체-PEG-Mal 접합체를 수집하고, 반응 베쓸로 옮긴다. **표 13-17**에 열거된 서열을 이용하여 다양한 siRNA 접합체를 합성한다. RT에서 siRNA-*DMD* 접합체(2 등가량)를 PBS 중 항체-PEG-말레이미드에 첨가하고, 밤새도록 회전시킨다. 반응 혼합물을 분석 SAX 칼럼 크로마토그래피에 의해 분석하고, 비반응 항체 및 siRNA와 함께 접합체가 관찰된다.

[0596] **단계 2: 정제**

[0597] 조 반응 혼합물을 음이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 AKTA 익스플로러 FPLC에 의해 정제한다. 항체-PEG-DMD 접합체를 함유하는 분획을 풀링하고, 농축시키고, PBS, pH 7.4로 완충제를 교환한다. siRNA 로딩에 기초하여 SMCC 링커, PEG1kDa, PEG5kDa 및 PEG10kDa을 갖는 항체 siRNA 접합체가 분리된다.

[0598] **단계 3: 정제된 접합체 분석**

[0599] 단리된 접합체를 질량 분석법 또는 SDS-PAGE에 의해 특징 규명한다. 음이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 분석적 HPLC에 의해 접합체의 순도를 사정한다.

[0600] **실시예 9. 추가 서열**

[0601] 하기 표 18은 본원에 기술된 추가 폴리핵산 분자를 예시한다.

표 18

엑손	AO 명칭 (h, H: 인간; M: 마우스)	수용자 부위로부터의 부위	서열	서열 번호
2	hEx2_Ac12	12	CCA UUU UGU GAA UGU UUU CUU UUG AAC AUC	964
2	hEx2_Ac19	19	CCC AUU UUG UGA AUG UUU UCU UUU	965
2	hEx2_Ac32	32	UUG UGC AUU UAC CCA UUU UGU G	966
2	hEx2_Ac35	35	GAA AAU UGU GCA UUU ACC CAU UUU	967
3	hEx3_Ac20	20	GUA GGU CAC UGA AGA GGU UCU	968
4	hEx4_Ac11	11	UGU UCA GGG CAU GAA CUC UUG UGG AUC CUU	969
5	hEx5_Ac25	25	UCA GUU UAU GAU UUC CAU CUA CGA UGU CAG U	970
6	hEx6_Ac69	69	UAC GAG UUG AUU GUC GGA CCC AG	971
7	hEx_Ac45	45	UGC AUG UUC CAG UCG UUG UGU GG	972
8	hEx8_Ac-6	-6	GAU AGG UGG UAU CAA CAU CUG UAA	973
8	hEx8_Ac26	26	CUU CCU GGA UGG CUU CAA U	974
8	hEx8_Ac84	84	GUA CAU UAA GAU GGA CUU C	975
9	hEx9_Ac-6	-6	CCC UGU GCU AGA CUG ACC GUG AUC UGC AG	976
10	hEx10_Ac-5	-5	CAG GAG CUU CCA AAU GCU GCA	977
10	hEx10_Ac98	98	UCC UCA GCA GAA AGA AGC CAC G	978
11	hEx11_Ac75	75	CAU CUU CUG AUA AUU UUC CUG UU	979
12	hEx12_Ac52	52	UCU UCU GUU UUU GUU AGC CAG UCA	980
13	hEx13_Ac77	77	CAG CAG UUG CGU GAU CUC CAC UAG	981
14	hEx14_Ac32	32	GUA AAA GAA CCC AGC GGU CUU CUG UCC AUC	982
15	hEx15_Ac48	48	UCU UUA AAG CCA GUU GUG UGA AUC	983
16	hEx16_Ac12	12	CUA GAU CCG CUU UUA AAA CCU GUU AAA ACA A	984
16	hEx16_Ac11	11	GAU UGC UUU UUC UUU UCU AGA UCC G	985
17	hEx17_Ac-7	-7	UGA CAG CCU GUG AAA UCU GUG AG	986

[0602]

17	hEx17_Ac36	36	CCA UUA CAG UUG UCU GUG UU	987
17	hEx17_Ac132	132	UAA UCU GCC UCU UCU UUU GG	988
18	hEx18_Ac24	24	CAG CUU CUG AGC GAG UAA UCC AGC UGU GAA	989
19	hEx19_Ac35	35	GCC UGA GCU GAU CUG CUG GCA UCU UGC AGU U	990
19	hEx19_Ac39	39	UCU GCU GGC AUC UUG C	991
20	hEx20_Ac23	23	GUU CAG UUG UUC UGA GGC UUG UUU G	992
20	mEx20_Ac23	23	GUU CAG UUG UUC UGA AGC UUG UCU G	993
20	hEx20_Ac44	44	CUG GCA GAA UUC GAU CCA CCG GCU GUU C	994
20	mEx20_Ac44	44	UUG GCA GAA UUC UGU CCA CCG GCU GUU C	995
20	hEx20_Ac140	140	AGU AGU UGU CAU CUG CUC CAA UUG U	996
20	mEx20_Ac140	140	AGU AGU UGU CAU CUG UUC CAA UUG U	997
20	hEx20_Ac147	147	CAG CAG UAG UUG UCA UCU GCU C	998
20	mEx20_Ac147	147	CGG CAG UAG UUG UCA UCU GUU C	999
21	hEx21_Ac85	85	CUG CAU CCA GGA ACA UGG GUC C	1000
21	mEx21_Ac85	85	CUG CAU CCA GAA ACA UUG GCC C	1001
21	hEx21_Ac86	86	GUC UGC AUC CAG GAA CAU GGG UC	1002
22	mEx22_Ac8	8	AUG UCC ACA GAC CUG UAA UU	1003
22	hEx22_Ac8	8	AUA UUC ACA GAC CUG CAA UU	1004
22	hEx22_Ac125	125	CUG CAA UUC CCC GAG UCU CUG C	1005
22	mEx22_Ac125	125	CUG UAA UUU CCC GAG UCU CUC C	1006
23	mEx23_Ac7	7	GGC CAA ACC UCG GCU UAC CUG AAA U	1007
23	hEx23_Ac7	7	AGU AAA AUC UUG AAU UAC CUG AAU U	1008
23	hEx23_Ac69	69	CGG CUA AUU UCA GAG GGC GCU UUC UUC GAC	1009
23	mEx23_Ac69	69	UGG CAU AUU UCU GAA GGU GCU UUC UUG GCC	1010
24	mEx24_Ac16	16	CAA CUU CAG CCA UCC AUU UCU GUA A	1011
24	hEx24_Ac16	16	CAA CUU CAG CCA UCC AUU UCU UCA G	1012
24	hEx24_Ac51	51	CAA GGG CAG GCC AUU CCU CCU UC	1013
24	mEx24_Ac51	51	CCA GGG CAG GCC AUU CCU CUU UC	1014
24	mEx24_Ac78	78	GAG CUG UUU UUU CAG GAU UUC AGC A	1015
24	hEx24_Ac78	78	CAG CUG CUU UUU UAG AAU UUC UGA A	1016
25	hEx25_Ac95	95	UUG AGU UCU GUC UCA AGU CUC GAA G	1017
25	mEx25_Ac95	95	CUA AGU UCU GUC UCC AGU CUG GAU G	1018
26	hEx26_Ac-7	-7	CCU CCU UUC UGG CAU AGA CCU UCC AC	1019
27	hEx27_Ac82	82	UUA AGG CCU CUU GUG CUA CAG GUG	1020

[0603]

			G	
28	hEx28_Ac99	99	CAG AGA UUU CCU CAG CUC CGC CAG GA	1021
29	hEx29_Ac15	15	UAU CCU CUG AAU GUC GCA UC	1022
29	hEx29_Ac18	18	GGU UAU CCU CUG AAU GUC GC	1023
29	hEx29_Ac45	45	UCU GUG CCA AUA UGC GAA UC	1024
29	hEx29_Ac57	57	UCC GCC AUC UGU UAG GGU CUG UGC C	1025
29	hEx29_Ac59	59	CCA UCU GUU AGG GUC UGU G	1026
29	hEx29_Ac105	105	UUA AAU GUC UCA AGU UCC	1027
29	hEx29_Ac127	127	GUA GUU CCC UCC AAC G	1028
29	hEx29_Ac131	131	CAU GUA GUU CCC UCC	1029
30	hEx30_Ac25	25	UCC UGG GCA GAC UGG AUG CUC UGU UC	1030
31	hEx31_Ac3	3	UAG UUU CUG AAA UAA CAU AUA CCU G	1031
32	hEx32_Ac44	44	CUU GUA GAC GCU GCU CAA AAU UGG CUG GUU	1032
33	hEx33_Ac64	64	CCG UCU GCU UUU UCU GUA CAA UCU G	1033
34	hEx34_Ac46	46	CAU UCA UUU CCU UUC GCA UCU UAC G	1034
34	hEx34_Ac95	95	AUC UCU UUG UCA AUU CCA UAU CUG UA	1035
35	hEx35_Ac24	24	UCU GUG AUA CUC UUC AGG UGC ACC UUC UGU	1036
36	hEx36_Ac22	22	UGU GAU GUG GUC CAC AUU CUG GUC AAA AGU	1037
37	hEx37_Ac134	134	UUC UGU GUG AAA UGG CUG CAA AUC	1038
38	hEx38_Ac88	88	UGA AGU CUU CCU CUU UCA GAU UCA C	1039
39	hEx39_Ac62	62	UUU CCU CUC GCU UUC UCU CAU CUG UGA UUC	1040
40	hEx40_Ac-5	-5	CUU UGA GAC CUC AAA UCC UGU U	1041
40	hEx40_Ac13	13	GAG CCU UUU UUC UUC UUU G	1042
40	hEx40_Ac127	127	UCC UUU CAU CUC UGG GCU C	1043
41	hEx41_Ac44	44	CAA GCC CUC AGC UUG CCU ACG CAC UG	1044
41	hEx41_Ac18	18	CUC CUC UUU CUU CUU CUG C	1045
41	hEx41_Ac145	145	CUU CGA AAC UGA GCA AAU UU	1046
42	hEx42_Ac4	4	AUC GUU UCU UCA CGG ACA GUG UGC UGG	1047
42	hEx42_Ac90	90	CUU GUG AGA CAU GAG UG	1048
42	hEx42_Ac175	175	CAG AGA CUC CUC UUG CUU	1049
43	hEx43_Ac52	52	UGC UGC UGU CUU CUU GCU	1050
43	hEx43_Ac90	90	CUG UAG CUU CAC CCU UUC C	1051
43	hEx43_Ac101	101	GGA GAG AGC UUC CUG UAG CU	1052
43	hEx43_Ac132	132	UGU UAA CUU UUU CCC AUU GG	1053
43	hEx43_Ac134	134	UUG UUA ACU UUU UCC AUU	1054
43	hEx43_Ac137	137	CAU UUU GUU AAC UUU UUC CC	1055
44	hEx44_Ac0	0	CGC CAT TTC TCA ACA GAT CTG TCA	1056

[0604]

			AAT CGC	
44	hEx44_Ac1	1	CCG CCA TTT CTC AAC AGA TCTGTC AAA TCG	1057
44	hEx44_Ac2	2	GCC GCC ATT TCT CAA CAG ATC TGT CAA ATC	1058
44	hEx44_Ac3	3	AGC CGC CAT TTC TCA ACA GAT CTG TCA AAT	1059
44	hEx44_Ac4	4	AAG CCG CCA TTT CTC AAC AGA TCT GTC AAA	1060
44	hEx44_Ac5	5	AAA GCC GCC ATT TCT CAA CAG ATC TGT CAA	1061
44	hEx44_Ac6	6	AAA AGC CGC CAT TTC TCA ACA GAT CTG TCA	1062
44	hEx44_Ac7	7	AAA ACG CCG CCA TTT CTC AAC AGA TCT GTC	1063
44	hEx44_Ac8	8	GAA AAC GCC GCC ATT TCT CAA CAG ATC TGT	1064
44	hEx44_Ac9	9	TGA AAA CGC CGC CAT TTC TCA ACA GAT CTG	1065
44	hEx44_Ac10	10	ATG AAA ACG CCG CCA TTT CTC AAC AGA TCT	1066
44	hEx44_Ac14	14	CAT AAT GAA AAC GCC GCC ATT TCT CAA CAG	1067
44	hEx44_Ac15	15	CGC CGC CAU UUC UCA ACA G	1068
44	hEx44_Ac18	18	ATA TCA TAA TGA AAA CGC CGC CAT TTC TCA	1069
44	hEx44_Ac19	19	TAT ATC ATA ATG AAA ACG CCG CCA TTT CTC	1070
44	hEx44_54	54	TGT TCA GCT TCT GTT AGC CAC TGA TTA AAT	1071
44	hEx44_Ac56	56	ACT GTT CAG CTT CTG TTA GCC ACT GAT TAA	1072
44	hEx44_Ac59	59	GAA ACT GTT CAG CTT CTG TTA GCC ACT GAT	1073
44	hEx44_Ac61	61	UGU UCA GCU UCU GUU AGC CAC UGA	1074
44	hEx44_Ac69	69	GTC TTT CTG AGA AAC TGT TCA GCT TCT GTT	1075
44	hEx44_Ac87	87	UUU GUA UUU AGC AUG UUC CC	1076
45	hEx45_Ac-6	-6	CCA AUG CCA UCC UGG AGU UCC UGU AA	1077
45	hEx45_Ac0	0	TTG CCG CTG CCC AAT GCC ATC CTG GAG TTC	1078
45	hEx45_Ac1	1	TTT GCC GCT GCC CAA TGC CAT CCT GGA GTT	1079
45	hEx45_Ac2	2	GTT TGC CGC TGC CCA ATG CCA TCC TGG AGT	1080
45	hEx45_Ac3	3	AGT TTG CCG CTG CCC AAT GCC ATC CTG GAG	1081
45	hEx45_Ac4	4	CAG TTT GCC GCT GCC CAA TGC CAT CCT GGA	1082
45	hEx45_Ac6	6	GCC CAA UGC CAU CCU GG	1083
45	hEx45_Ac7	7	CAA CAG TTT GCC GCT GCC CAA TGC CAT CCT	1084
45	hEx45_Ac8	8	ACA ACA GTT TGC CGC TGC CCA ATG CCA TCC	1085

[0605]

45	hEx45_Ac9	9	GAC AAC AGT TTG CCG CTG CCC AAT GCC ATC	1086
45	hEx45_Ac10	10	TGA CAA CAG TTT GCC GCT GCC CAA TGC CAT	1087
45	hEx45_Ac11	11	CTG ACA ACA GTT TGC CGC TGC CCA ATG CCA	1088
45	hEx45_Ac12	12	TCT GAC AAC AGT TTG CCG CTG CCC AAT GCC	1089
45	hEx45_Ac58	58	GCU GAA UUA UUU CUU CCC C	1090
45	hEx45_Ac75	75	UCU GUU UUU GAG GAU UGC	1091
45	hEx45_Ac122	122	CCA CCG CAG AUU CAG GC	1092
45	hEx45_Ac137	137	UUU GCA GAC CUC CUG CC	1093
45	hEx45_Ac154	154	UUU UUC UGU CUG ACA GCU G	1094
46	hEx46_Ac14	14	CUG ACA AGA UAU UCU U	1095
46	hEx46_Ac15	15	GAA AUU CUG ACA AGA UAU UCU	1096
46	hEx46_Ac45	45	CTT CCT CCA ACC ATA AAA CAA ATT CAT TTA	1097
46	hEx46_Ac46	46	GCT TCC TCC AAC CAT AAA ACA AAT TCA TTT	1098
46	hEx46_Ac47	47	TGC TTC CTC CAA CCA TAA AAC AAA TTC ATT	1099
46	hEx46_Ac47	47	UAA AAC AAA UUC AUU	1100
46	hEx46_Ac48	48	CTG CTT CCT CCA ACC ATA AAA CAA ATT CAT	1101
46	hEx46_Ac49	49	TCT GCT TCC TCC AAC CAT AAA ACA AAT TCA	1102
46	hEx46_Ac50	50	ATC TGC TTC CTC CAA CCA TAA AAC AAA TTC	1103
46	hEx46_Ac51	51	TAT CTG CTT CCT CCA ACC ATA AAA CAA ATT	1104
46	hEx46_Ac52	52	TTA TCT GCT TCC TCC AAC CAT AAA ACA AAT	1105
46	hEx46_Ac53	53	GTT ATC TGC TTC CTC CAA CCA TAA AAC AAA	1106
46	hEx46_Ac54	54	TGT TAT CTG CTT CCT CCA ACC ATA AAA CAA	1107
46	hEx46_Ac55	55	ATG TTA TCT GCT TCC TCC AAC CAT AAA ACA	1108
46	hEx46_Ac56	56	AAT GTT ATC TGC TTC CTC CAA CCA TAA AAC	1109
46	hEx46_Ac57	57	CAA TGT TAT CTG CTT CCT CCA ACC ATA AAA	1110
46	hEx46_Ac58	58	GCA ATG TTA TCT GCT TCC TCC AAC CAT AAA	1111
46	hEx46_Ac59	59	AGC AAT GTT ATC TGC TTC CTC CAA CCA TAA	1112
46	hEx46_Ac60	60	TAG CAA TGT TAT CTG CTT CCT CCA ACC ATA	1113
46	hEx46_Ac61	61	CTA GCA ATG TTA TCT GCT TCC TCC AAC CAT	1114
46	hEx46_Ac62	62	ACT AGC AAT GTT ATC TGC TTC CTC CAA CCA	1115
46	hEx46_Ac63	63	GUU AUC UGC UUC CUC CAA CC	1116
46	hEx46_Ac88	88	AGG UUC AAG UGG GAU ACU A	1117

[0606]

46	hEx46_Ac90	90	UCC AGG UUC AAG UGG GAU AC	1118
46	hEx46_Ac96	96	UUC CAG GUU CAA GUG	1119
46	hEx46_Ac107	107	CAA GCU UUU CUU UUA GUU GCU GCU CUU UUC C	1120
46	hEx46_Ac111	111	UUA GUU GCU GCU CUU	1121
46	hEx46_Ac115	115	GCU UUU CUU UUA GUU GCU GC	1122
46	hEx46_Ac122	122	UCA AGC UUU UCU UUU AG	1123
47	hEx47_Ac-6	-6	CAG GGG CAA CUC UUC CAC CAG UAA CUG AAA	1124
47	hEx47_Ac39	39	UCC AGU UUC AUU UAA UUG UUU G	1125
47	hEx47_Ac63	63	AGC ACU UAC AAG CAC GGG U	1126
47	hEx47_Ac87	87	UCU UGC UCU UCU GGG CUU	1127
47	hEx47_Ac94	94	UUC AAG UUU AUC UUG CUC UUC	1128
47	hEx47_Ac101	101	CUU GAG CUU AUU UUC AAG UUU	1129
47	hEx47_Ac103	103	CUG CUU GAG CUU AUU UUC AAG UU	1130
48	hEx48_Ac-7	-7	UUC UCA GGU AAA GCU CUG GAA ACC UGA AAG	1131
48	hEx48_Ac2	2	CUU CAA GCU UUU UUU CAA GCU	1132
48	hEx48_Ac19	19	UUU CUC CUU GUU UCU C	1133
48	hEx48_Ac23	23	GCU UCA AUU UCU CCU UGU U	1134
48	hEx48_Ac32	32	UUU AUU UGA GCU UCA AUU U	1135
48	hEx48_Ac37	37	GGU CUU UUA UUU GAG CUU C	1136
48	hEx48_Ac48	48	GCU GCC CAA GGU CUU UU	1137
48	hEx48_Ac71	71	CUU CAA GGU CUU CAA GCU UUU	1138
48	hEx48_Ac79	79	UAA CUG CUC UUC AAG GUC UUC	1139
48	hEx48_Ac133	133	UUA UAA AUU UCC AAC UGA UUC	1140
49	hEx49_Ac-11	-11	CUG CUA UUU CAG UUU CCU GGG GAA AAG	1141
49	hEx49_Ac25	25	CUU CCA CAU CCG GUU GUU U	1142
49	hEx49_Ac60	60	GUG GCU GGU UUU UCC UUG U	1143
50	hEx50_Ac2	2	CCA CUC AGA GCU CAG AUC UUC UAA CUU CC	1144
50	hEx50_Ac11	11	CUC AGA GCU CAG AUC UU	1145
50	hEx50_Ac36	36	GGC UGC UUU GCC CUC	1146
51	hEx51_Ac0	0	GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT GAG TAG GAG	1147
51	hEx51_Ac5	5	AGG TTG TGT CAC CAG AGT AAC AGT CTG AGT	1148
51	hEx51_Ac9	9	CCA CAG GTT GTG TCA CCA GAG TAA CAG TCT	1149
51	hEx51_Ac26	26	GGC AGT TTC CTT AGT AAC CAC AGG TTG TGT	1150
51	hEx51_Ac30	30	AGA TGG CAG TTT CCT TAG TAA CCA CAG GTT	1151
51	hEx51_Ac48	48	ATG GCA TTT CTA GTT TGG AGA TGG CAG TTT	1152
51	hEx51_Ac65	65	CTC CAA CAT CAA GGA AGA TGG CAT TTC TAG	1153
51	hEx51_Ac66	66	ACA UCA AGG AAG AUG GCA UUU CUA G	1154
51	hEx51_Ac67	67	TCA AGG AAG ATG GCA TTT CT	1155

[0607]

51	hEx51_Ac68	68	UCA AGG AAG AUG GCA UUU CU	1156
51	hEx51_Ac132	132	GAA AGC CAG UCG GUA AGU UC	1157
51	hEx51_Ac141	141	TTA TAA CTT GAT CAA GCA GAG AAA GCC AGT	1158
51	hEx51_Ac160	160	CCU CUG UGA UUU UAU AAC UUG AU	1159
51	hEx51_Ac181	181	CAC CCA CCA UCA CCC	1160
51	hEx51_Ac191	191	UGA UAU CCU CAA GGU CAC CC	1161
51	hEx51_Ac207	207	ATA CCT TCT GCT TGA TGA TCA TCT CGT TGA	1162
52	hEx52_Ac12	12	UCC AAC UGG GGA CGC CUC UGU UCC AAA UCC	1163
52	mEx52_Ac12	12	UCC AAU UGG GGG CGU CUC UGU UCC AAA UCU	1164
52	mEx52_Ac17	17	UCC AAU UGG GGG CGU CUC UGU UCC A	1165
52	hEx52_Ac17	17	UCC AAC UGG GGA CGC CUC UGU UCC A	1166
52	hEx52_Ac18	18	UUC CAA CUG GGG ACG CCU CUG UUC C	1167
52	hEx52_Ac24	24	GGT AAT GAG TTC TTC CAA CTG GGG ACG CCT	1168
52	mEx52_Ac42	42	UUC AAA UUC UGG GCA GCA GUA AUG AGU UCU	1169
52	hEx52_Ac42	42	UUC AAA UUU UGG GCA GCG GUA AUG AGU UCU	1170
52	hEx52_Ac69	69	UUG CUG GUC UUG UUU UUC	1171
52	hEx52_Ac97	97	CCG UAA UGA UUG UUC U	1172
53	hEx53_Ac1	1	ACT TCA TCC CAC TGA TTC TGA ATT CTT TCA	1173
53	hEx53_Ac2	2	TAC TTC ATC CCA CTG ATT CTG AAT TCT TTC	1174
53	hEx53_Ac3	3	GTA CTT CAT CCC ACT GAT TCT GAA TTC TTT	1175
53	hEx53_Ac4	4	TGT ACT TCA TCC CAC TGA TTC TGA ATT CTT	1176
53	mEx53_Ac5	5	UUU UAA AGA UAU GCU UGA CAC UAA CCU UGG	1177
53	hEx53_Ac5	5	UUA AAA AGG UAU CUU UGA UAC UAA CCU UGG	1178
53	hEx53_Ac5	5	TTG TAC TTC ATC CCA CTG ATT CTG AAT TCT	1179
53	hEx53_Ac6	6	CTT GTA CTT CAT CCC ACT GAT TCT GAA TTC	1180
53	hEx53_Ac7	7	TCT TGT ACT TCA TCC CAC TGA TTC TGA ATT	1181
53	hEx53_Ac8	8	TTC TTG TAC TTC ATC CCA CTG ATT CTG AAT	1182
53	hEx53_Ac9	9	GTT CTT GTA CTT CAT CCC ACT GAT TCT GAA	1183
53	hEx53_Ac10	10	TGT TCT TGT ACT TCA TCC CAC TGA TTC TGA	1184
53	hEx53_Ac11	11	GTG TTC TTG TAC TTC ATC CCA CTG ATT CTG	1185
53	hEx53_Ac12	12	GGT GTT CTT GTA CTT CAT CCC ACT	1186

[0608]

			GAT TCT	
53	hEx53_Ac13	13	AGG TGT TCT TGT ACT TCA TCC CAC TGA TTC	1187
53	hEx53_Ac14	14	AAG GTG TTC TTG TAC TTC ATC CCA CTG ATT	1188
53	hEx53_Ac15	15	GAA GGT GTT CTT GTA CTT CAT CCC ACT GAT	1189
53	hEx53_Ac16	16	TGA AGG TGT TCT TGT ACT TCA TCC CAC TGA	1190
53	hEx53_Ac17	17	CTG AAG GTG TTC TTG TAC TTC ATC CCA CTG	1191
53	hEx53_Ac18	18	TCT GAA GGT GTT CTT GTA CTT CAT CCC ACT	1192
53	hEx53_Ac19	19	TTC TGA AGG TGT TCT TGT ACT TCA TCC CAC	1193
53	hEx53_Ac20	20	GTT CTG AAG GTG TTC TTG TAC TTC ATC CCA	1194
53	hEx53_Ac21	21	GGT TCT GAA GGT GTT CTT GTA CTT CAT CCC	1195
53	hEx53_Ac22	22	CGG TTC TGA AGG TGT TCT TGT ACT TCA TCC	1196
53	hEx53_Ac23	23	CCG GTT CTG AAG GTG TTC TTG TAC TTC ATC	1197
53	hEx53_Ac24	24	TCC GGT TCT GAA GGT GTT CTT GTA CTT CAT	1198
53	hEx53_Ac25	25	CTC CGG TTC TGA AGG TGT TCT TGT ACT TCA	1199
53	hEx53_Ac26	26	CCT CCG GTT CTG AAG GTG TTC TTG TAC TTC	1200
53	hEx53_Ac27	27	GCC TCC GGT TCT GAA GGT GTT CTT GTA CTT	1201
53	hEx53_Ac28	28	TGC CTC CGG TTC TGA AGG TGT TCT TGT ACT	1202
53	hEx53_Ac20	29	TTG CCT CCG GTT CTG AAG GTG TTC TTG TAC	1203
53	hEx53_Ac30	30	GTT GCC TCC GGT TCT GAA GGT GTT CTT GTA	1204
53	hEx53_Ac39	39	CAU UCA ACU GUU GCC UCC GGU UCU GAA GGU G	1205
53	mEx53_Ac39	39	CAU UCA ACU GUU GUC UCC UGU UCU GCA GCU G	1206
53	hEx53_Ac45	45	CUG UUG CCU CCG GUU CUG	1207
53	hEx53_Ac69	69	CAG CCA UUG UGU UGA AUC CUU UAA CAU UUC	1208
53	hEx53_Ac128	128	UUG GCU CUG GCC UGU CCU	1209
53	mEx53_Ac151	151	CUA CUG UGU GAG GAC CUU CUU UCC AUG AGU	1210
53	mEx53_Ac176	176	UCU GUG AUC UUC UUU UGG AUU GCA UCU ACU	1211
54	hEx54_Ac21	21	UAC AUU UGU CUG CCA CUG G	1212
54	hEx54_Ac42	42	GAG AAG TTT CAG GGC CAA GTC ATT TGC CAC	1213
54	hEx54_Ac58	58	CCC GGA GAA GUU UCA GGG	1214
54	hEx54_Ac67	67	UCU GCA GAA UAA UCC CGG AGA AG	1215

[0609]

55	hEx55_Ac0	0	TCT TCC AAA GCA GCC TCT CGC TCA CTC ACC	1216
55	hEx55_Ac29	29	UGC AGU AAU CUA UGA GUU UC	1217
55	hEx55_Ac33	33	CUG UUG CAG UAA UCU AUG AG	1218
55	hEx55_Ac104	104	UCC UGU AGG ACA UUG GCA GU	1219
55	hEx55_Ac139	139	GAG UCU UCU AGG AGC CUU	1220
55	hEx55_Ac141	141	CUU GGA GUC UUC UAG GAG CC	1221
55	hEx55_Ac167	167	UGC CAU UGU UUC AUC AGC UCU UU	1222
56	hEx56_Ac48	48	UUU UUU GGC UGU UUU CAU CC	1223
56	hEx56_Ac69	69	CCU UCC AGG GAU CUC AGG	1224
56	hEx56_Ac102	102	GUU AUC CAA ACG UCU UUG UAA CAG G	1225
56	hEx56_Ac129	129	GUU CAC UCC ACU UGA AGU UC	1226
57	hEx57_Ac-12	-12	CUG GCU UCC AAA UGG GAC CUG AAA AAG AAC	1227
57	hEx57_Ac64	64	UUC AGC UGU AGC CAC ACC	1228
57	hEx57_Ac97	97	UAG GUG CCU GCC GGC UU	1229
57	hEx57_Ac118	118	CUG AAC UGC UGG AAA GUC GCC	1230
58	hEx58_Ac9	9	UUC UUU AGU UUU CAA UUC CCU C	1231
58	hEx58_Ac21	21	ACU CAU GAU UAC ACG UUC UUU AGU U	1232
58	hEx58_Ac86	86	GAG UUU CUC UAG UCC UUC C	1233
59	hEx59_Ac6	6	UCC UCA GGA GGC AGC UCU AAA U	1234
59	hEx59_Ac66	66	GAG UUU CUC UAG UCC UUC C	1235
59	hEx59_Ac134	134	UUG AAG UUC CUG GAG UCU U	1236
60	hEx60_Ac19	19	GUU CUC UUU CAG AGG CGC	1237
60	hEx60_Ac37	37	CUG GCG AGC AAG GUC CUU GAC GUG GCU CAC	1238
60	hEx60_Ac92	92	GUG CUG AGG UUA UAC GGU G	1239
61	hEx61_Ac10	10	GGG CUU CAU GCA GCU GCC UGA CUC GGU CCU C	1240
61	hEx61_Ac31	31	GUC CCU GUG GGC UUC AUG	1241
61	hEx61_Ac51	51	GUG CUG AGA UGC UGG ACC	1242
62	hEx62_Ac8	8	GAG AUG GCU CUC UCC CAG GGA CCC UGG	1243
62	hEx62_Ac15	15	UGG CUC UCU CCC AGG G	1244
62	hEx62_Ac37	37	GGG CAC UUU GUU UGG CG	1245
63	hEx63_Ac11	11	UGG GAU GGU CCC AGC AAG UUG UUU G	1246
63	hEx63_Ac11	11	GGU CCC AGC AAG UUG UUU G	1247
63	hEx63_Ac33	33	GUA GAG CUC UGU CAU UUU GGG	1248
64	hEx64_Ac47	47	GCA AAG GGC CUU CUG CAG UCU UCG GAG	1249
65	hEx65_Ac-11	-11	GCU CAA GAG AUC CAC UGC AAA AAA C	1250
65	mEx65_Ac-11	–11	GCU CAA GAG AUC CAC UGC AAA AAA G	1251
65	hEx65_Ac15	15	GCC AUA CGU ACG UAU CAU AAA CAU UC	1252
65	hEx65_Ac26	26	GUU GUG CUG GUC CAA GGC AUC ACA U	1253

[0610]

65	mEx65_Ac26	26	GUU GUG CUG GUC CAG GGC AUC ACA U	1254
65	hEx65_Ac63	63	UCU GCA GGA UAU CCA UGG GCU GGU C	1255
65	hEx65_Ac63	63	UCU GCA GGA UAU CCA UGG GCU GGU C	1256
66	hEx66_Ac-8	-8	GAU CCU CCC UGU UCG UCC CCU AUU AUG	1257
67	hEx67_Ac22	22	GCG CUG GUC ACA AAA UCC UGU UGA AC	1258
68	hEx68_Ac22	22	CAU CCA GUC UAG GAA GAG GGC CGC UUC	1259
69	hEx69_Ac-6	-6	UGC UUU AGA CUC CUG UAC CUG AUA	1260
70	hEx70_Ac98	98	CCU CUA AGA CAG UCU GCA CUG GCA	1261
71	hEx71_Ac-3	-3	AAG UUG AUC AGA GUA ACG GGA CUG	1262
71	hEx71_Ac8	8	GCC AGA AGU UGA UCA GAG U	1263
71	hEx71_Ac16	16	UCU ACU GGC CAG AAG UUG	1264
72	hEx72_Ac2	2	GUG UGA AAG CUG AGG GGA CGA GGC AGG	1265
72	hEx72_Ac20	20	UGA GUA UCA UCG UGU GAA AG	1266
72	hEx72_Ac42	42	GCA UAA UGU UCA AUG CGU G	1267
73	hEx73_Ac6	6	GAU CCA UUG CUG UUU UCC AUU UCU G	1268
73	hEx73_Ac13	13	GAU CCA UUG CUG UUU UCC	1269
73	hEx73_Ac31	31	GAG AUG CUA UCA UUU AGA UAA	1270
74	hEx74_Ac48	48	CGA GGC UGG CUC AGG GGG GAG UCC U	1271
74	hEx74_Ac51	51	CUG GCU CAG GGG GGA GU	1272
74	hEx74_Ac72	72	UCC CCU CUU UCC UCA CUC U	1273
75	hEx75_Ac34	34	GGA CAG GCC UUU AUG UUC GUG CUG C	1274
75	hEx75_Ac33	33	CCU UUA UGU UCG UGC UGC U	1275
75	hEx75_Ac144	144	GGC GGC CUU UGU GUU GAC	1276
76	hEx76_Ac53	53	GCU GAC UGC UGU CGG ACC UCU GUA GAG	1277
76	hEx76_Ac37	37	GAG AGG UAG AAG GAG AGG A	1278
76	hEx76_Ac65	65	AUA GGC UGA CUG CUG UCG G	1279
77	hEx77_Ac16	16	CUG UGC UUG UGU CCU GGG GAG GAC UGA	1280
77	hEx77_Ac20	20	UUG UGU CCU GGG GAG GA	1281
77	hEx77_A47	47	UGC UCC AUC ACC UCC UCU	1282
78	hEx78_Ac4	4	UCU CAU UGG CUU UCC AGG GGU AUU UC	1283
78	hEx78_Ac4	4	GCU UUC CAG GGG UAU UUC	1284
78	hEx78_Ac10	10	CAU UGG CUU UCC AGG GG	1285

[0611]

[0612] **실시예 9. 형질감염된 1차 인간 골격근 세포에서의 DMD 엑손 44 및 45 스키핑 PMO의 스크리닝**

[0613] 1차, 전분화된 인간 골격근 세포(Gibco, #A11440)를 제조사의 설명서에 따라 2% 말 혈청 및 1x ITS(Gibco, #1933286)로 보충된 DMEM 중에서 콜라겐 타입 1 코팅된 24 웰 플레이트(Gibco, #1970788) 상에 플레이팅하였다. 세포를 2일 동안 37℃ + 5% CO_2에서 성장시켜 근관을 확립시켰다. 이어서, 상기 세포를 물 및 2 uM 엔도-포터(Endo-Porter)(Gene Tools, #EP6P1-1) 중 정의된 농도의 PMO로 처리하여 PMO의 세포 내로의 흡수를 촉진시켰다. 처리 후 48시간 경과시에 배양 배지를 흡인하고, 웰당 300 ul TRIZOL을 첨가하여 세포를 수확하였다. 세포를 -80℃에서 냉동시킨 후, 다이렉트-졸(Direct-zol)™-96 RNA 키트(Zymo Research, #R2056)를 이용하여 RNA를 준비하였다. 분광기에 의해 전체 RNA 농도를 정량화하였다. 하이 캐퍼시티 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems, #4368813)를 이용하여 100-200 ng의 전체 RNA를 역전사시켰다. RT PCR 반응물을 25℃에서 10 min 동안, 37℃에서 120 min 동안, 85℃에서 5 min 동안 인큐베이션시킨 후, 4℃에서 유지시켰다. 반응물을 물로 1:1로 희석시켰다. 겔 전기영동에 의해 엑손 스키핑을 정량화하기 위해, 전체 mRNA(비스키핑된 것 + 스키핑된 것) 및 스키핑된 mRNA를 나타내는 DNA 단편을 택맨 패스트 어드밴스드 마스터 믹스(Taqman Fast Advanced Master mix)(Applied Biosystems, #4444558) 및 특이적인 프라이머 쌍(상기 표 19 참조)을 이용하여 qPCR에 의해 증폭시켰다. qPCR 반응물을 콴트스튜디오 7 플렉스(Applied Biosystems)를 이용하여 95℃에서 20 sec 동안 인큐베이션시킨 후, 이어서, 95℃에서 1 sec 동안 및 60℃에서 20 sec 동안 32 사이클로 인큐베이션시켰다. PCR 생성물을 TAE 로딩 완충제로 4:1로 희석시키고, 겔그린(GelGreen)을 함유하는 24 웰 4% TAE 겔(Embi Tec, #GG3807) 상에 로딩하였다. 전기영동(2 hr 동안 50 V)에 의해 PCR 생성물을 분리하였다. 케미독

(ChemiDoc)™ XRS+(Bio-Rad)를 이용하여 밀도측정에 의해 전체 DMD 생성물 및 스키핑된 DMD 생성물에 상응하는 밴드의 강도를 정량화하였다.

[0614] 택맨 qPCR 프라이머 및 프로브가 표 19에 예시되어 있다.

표 19

[0615]

스키핑된 hDMD Ex44	정방향:	5'-CTGTGGAAAGGGTGAAGCTA-3'
	역방향:	5'-GACAAGGGAACTCCAGGATG-3
	프로브:	5'-AGCTCTCTCCCAGCTTGATTTCCA-3'
스키핑된 hDMD Ex45	정방향:	5'-CAGTGGCTAACAGAAGCTGA-3'
	역방향:	5'-CAAATGGTATCTTAAGGCTAGAAGAAC-3'
	프로브:	5'-ACACAAATTCCTGAGAATTGGGAACATGC-3'

[0616] hDMD 전체 Hs01049401_m1, 인간 DMD VIC-MGB, 360 rxns (Thermo Fisher Scientific).

[0617] 하기 표 20a에는 형질감염된 1차 인간 골격근 세포에서 DMD 엑손 45를 표적화하는 PMO(30 mer)의 엑손 스키핑 활성이 예시되어 있다.

[0618] <표 20a>

	PMO 농도	스키핑률(%) (스키핑된 것/전체)	
	uM	AVG	STDEV
hEx45_Ac1	10.0	43.5	6.4
	3.0	38.5	9.2
	1.0	29.5	3.5
hEx45_Ac2	10.0	67.0	14.1
	3.0	71.5	14.8
	1.0	38.0	7.8
	0.1	10.0	
hEx45_Ac3	10.0	69.5	2.1
	3.0	56.5	10.6
	1.0	34.0	8.5
hEx45_Ac4	10.0	51.7	10.4
	3.0	49.0	1.4
	1.0	34.0	5.3
	0.1	18.0	
hEx45_Ac7	10.0	72.0	11.4
	3.0	62.5	2.1
	1.0	43.3	4.9
	0.1	18.0	
hEx45_Ac8	10.0	76.0	8.5
	3.0	69.5	12.0
	1.0	43.5	19.1
hEx45_Ac9	10.0	73.7	6.0
	3.0	62.5	9.2
	1.0	47.3	8.3
	0.1	20.0	
hEx45_Ac10	10.0	53.0	0.0
	3.0	56.5	10.6
	1.0	35.5	0.7
hEx45_Ac11	10.0	54.5	2.1
	3.0	53.0	1.4
	1.0	34.0	4.2
hEx45_Ac12	10.0	52.0	21.2
	3.0	40.0	14.1
	1.0	26.5	10.6
PMO 부재	0	10.5	6.4

[0619]

[0620] 하기 표 20b에는 형질감염된 1차 인간 골격근 세포에서 DMD 엑손 44를 표적화하는 PMO(30 mer)의 엑손 스키핑 활성이 예시되어 있다.

[0621] <표 20b>

	PMO 농도	스키핑률(%)(스키핑된 것/전체)	
	uM	AVG	STDEV
hEx44_Ac0	10	83.8	11.3
	3	79.7	3.5
	1	67.5	7.8
	0.1	31.5	0.7
hEx44_Ac1	10	77.7	8.3
	3	79.5	0.7
	1	68.3	8.5
	0.1	32.0	
hEx44_Ac2	10	88.7	4.5
	3	96.0	7.1
	1	70.0	13.2
	0.1	31.0	
hEx44_Ac3	10	75.0	14.1
	3	89.0	
	1	62.0	8.5
	0.1	26.0	
hEx44_Ac4	10	84.0	17.0
	3	88.0	
	1	67.0	15.6
	0.1	23.0	
hEx44_Ac5	10	63.0	0.0
	3	68.0	
	1	54.0	8.5
	0.1	18.0	
hEx44_Ac6	10	74.0	12.7
	3	81.0	
	1	58.5	17.7
	0.1	20.0	
hEx44_Ac7	10	84.3	19.5
	3	85.0	4.2
	1	59.3	13.0
	0.1	23.0	
hEx44_Ac8	10	76.0	0.0
	3	70.0	
	1	53.5	2.1
	0.1	27.0	
hEx44_Ac9	10	76.5	2.1
	3	73.0	
	1	59.0	15.6
	0.1	32.0	
hEx44_Ac10	10	85.0	18.4
	3	79.0	
	1	45.5	6.4
	0.1	23.0	
hEx44_Ac14	10	86.5	19.1
	3	80.0	11.8
	1	62.0	9.0
	0.1	31.5	0.7
PMO 부재		8.3	3.8

[0622]

[0623] 도 15는 형질감염된 1차 인간 골격근 세포에서의 상이한 길이의 hEx45_Ac9 PMO의 엑손 스키핑 활성을 도시한 것이다.

[0624] **실시예 10. 인간 TfR1 PMO 접합체의 합성 및 정제**

[0625] 항인간 트랜스페린 수용체 항체를 제조하였다. 진툴즈(GeneTools)에 의해 PMO(28-mers)를 합성하였다. 물 중 4 등가량의 트리스(2-카복시에틸)포스핀(TCEP)을 첨가하고, 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션시킴으로써 보레이트 완충제(25 mM 소듐 테트라보레이트, 25 mM NaCl, 1 mM 디에틸렌 트리아민 펜타아세트산, pH 8.0) 중 항체(10 mg/ml)를 환원시켰다. 1시간 동안 DMSO 중 10 등가량의 SMCC(10 mg/ml)와 함께 DMSO 중 PMO(50 mg/ml)를 인큐베이션시킴으로써 4(N-말레이미도메틸)사이클로헥산카복실산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(SMCC)를 PMO의 3' 말단 상의 1급 아민에 커플링시켰다. MWCO가 3 kDa인 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 사용하여 한외여과에 의해 비접합 SMCC를 제거하였다. PMO-SMCC를 아세테이트 완충제(10 mM 아세트산나트륨, pH 6.0)로 3회에 걸쳐 세척하고, 바로 사용하였다. 환원된 항체를 2.25 등가량의 PMO-SMCC와 혼합하고, 4℃에서 밤새도록 인큐베이션시켰다. 이어서, 반응 혼합물의 pH를 7.5로 강하시키고, 8 등가량의 N-에틸말레이미드를 실온에서 30분 동안 혼합물에 첨가하여 비반응 시스테인을 켄칭시켰다. 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 2에 의한

반응 혼합물 분석 결과, 비반응 항체 및 PMO와 함께 항체-PMO 접합체가 나타났다

[0626] 반응 혼합물을 HIC 방법 1을 이용하여 AKTA 익스플로러 FPLC로 정제하였다. 에 의존하여, 약물 대 항체 비가 1(DAR 1), 2(DAR 2) 및 3(DAR 3)인 접합체, 또는 약물 대 항체 비가 3+(DAR 3+), 또는 4+(DAR 4+)인 접합체를 함유하는 분획을 조합하고, MWCO가 50 kDa인 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 사용하여 농축시켰다. 농축된 접합체를 분석 전에 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유니트를 사용하여 PBS(pH 7.4)로 완충제를 교환하였다.

[0627] 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 1.

[0628] 1. 칼럼: GE, 하이스크린 부틸 HP, 4.7 ml

[0629] 2. 용매 A: 50 mM 포스페이트 완충제, 0.7 M 황산암모늄, pH 7.0; 용매 B: 80% 50 mM 포스페이트 완충제, 20% IPA, pH 7.0; 유속: 1.0 ml/min

[0630] 3. 구배:

[0631]

	%A	%B	칼럼 부피
a.			
b.	100	0	1
c.	70	30	25
d.	0	100	1
e.	0	100	2

[0632] **hTfR1.mAb-PMO 접합체의 인간 트랜스페린 수용체에의 결합**

[0633] ELISA에 의해 항체 접합체(AOC) 결합을 측정하였다. 재조합 인간 트랜스페린 수용체(Sino Biological 11020-H07H)를 밤새도록 PBS 중에 1 ng/uL로 고 결합 플레이트(Costar 3690) 상에 코팅하였다. 플레이트를 세척하고, AOC 및 mAb 샘플을 최대 10 nM의 농도로 첨가하였다. HRP 접합된 2차 항체(Jackson Immunoresearch 109-035-006) 및 TMB 기질(ThermoFisher 34028)을 통해 발색시키고, 2 N 황산으로 정지시켰다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)을 이용하여 Kd를 측정하였다.

[0634] 도 16은 시험관내에서의 인간 트랜스페린 수용체에의 hTfR1.mAb-PMO 접합체의 결합을 도시한 것이다.

[0635] **1차 인간 골격근 세포에서의 TfR1 mAb-PMO 접합체의 활성**

[0636] 1차, 전분화된 인간 골격근 세포(Gibco, #A11440)를 제조사의 설명서에 따라 2% 말 혈청 및 1x ITS(Gibco, #1933286)로 보충된 DMEM 중에서 콜라겐 타입 1 코팅된 24 웰 플레이트(Gibco, #1970788) 상에 플레이팅하였다. 세포를 2일 동안 37℃ + 5% CO_2에서 성장시켜 근관을 확립시켰다. 건강한 기증자로부터의 무한증식 인간 골격근 세포(Myology Institute Paris)를 5% FBS로 보충된 골격근 세포 성장 배지(Promocell, C-23160) 중에서 콜라겐 타입 1 코팅된 24 웰 플레이트(Gibco, #1970788) 상에 플레이팅하였다. 근아세포가 전면 생장에 도달한 후, 젠타마이신(50 ug/ml)(Invitrogen, 15750-045) 및 인슐린(10 ug/ml)(sigma, 91077)으로 보충된 DMEM을 함유하는 분화 배지 중에서 근관 형성을 유도하였다. 이어서, 각 배지 중에서 정의된 농도의 AOC로 근관을 처리하였다. 처리 후 48시간 경과시에 배양 배지를 흡인하고, 웰당 300 ul TRIZOL을 첨가하여 세포를 수확하였다. RNA 단리 및 DMD 엑손 스키핑의 정량화는 실시예 9에 설명된 바와 같이 수행하였다.

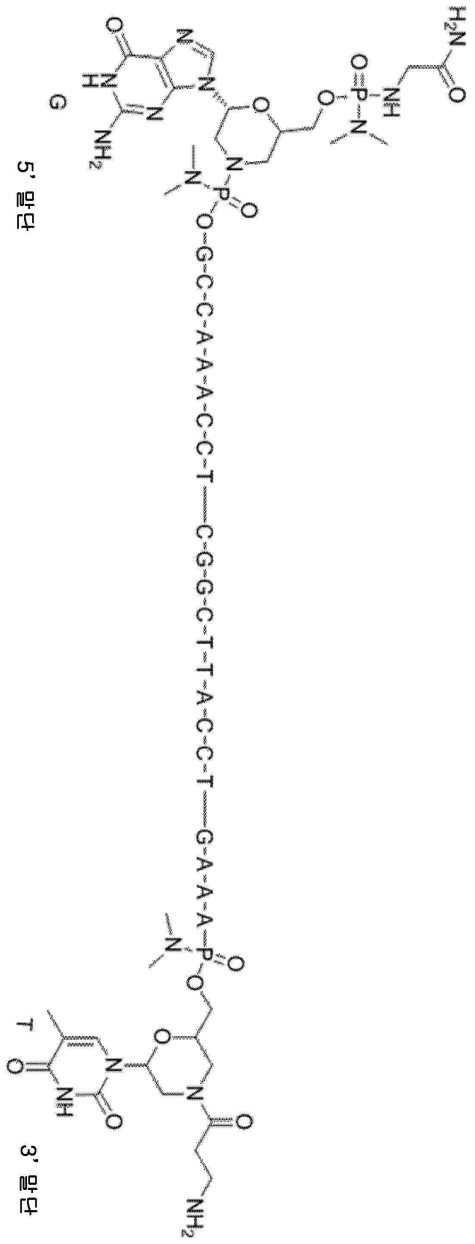
[0637] 도 17은 1차 인간 골격근 세포에서의 hTfR1.mAb-PMO(28-mer) 접합체의 엑손 스키핑 활성을 도시한 것이다.

[0638] 도 18은 1차 및 무한증식 인간 골격근 세포의 근관에서의 hTfR1.mAb-PMO 접합체의 엑손 스키핑 활성을 도시한 것이다.

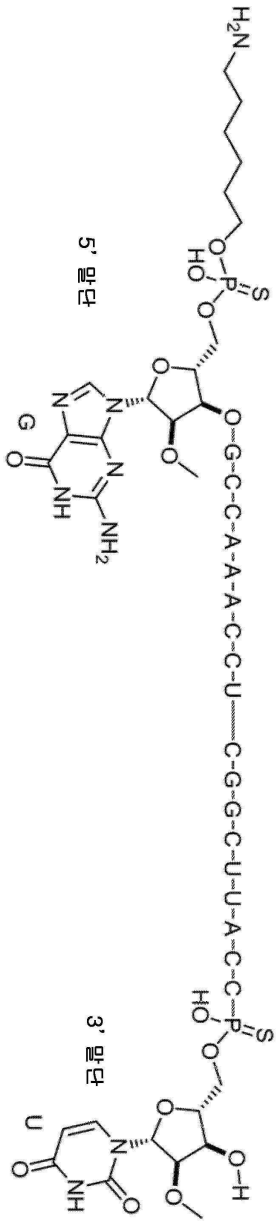
[0639] 본 개시내용의 바람직한 실시양태가 본원에서 제시되고, 기술되었지만, 상기 실시양태는 단지 예로서 제공된 것이라는 것이 당업자에게는 자명할 것이다. 이에, 당업자는 상기 개시내용으로부터 벗어남 없이, 다양한 변형, 변경, 및 치환을 떠올릴 수 있을 것이다. 본원에 기술된 개시내용의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 개시내용을 실시하는 데 사용될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 하기 청구범위가 본 개시내용의 범주를 정의하고, 이러한 청구범위의 범주 내주 내에 있는 방법 및 구조, 및 그의 등가물이 그에 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

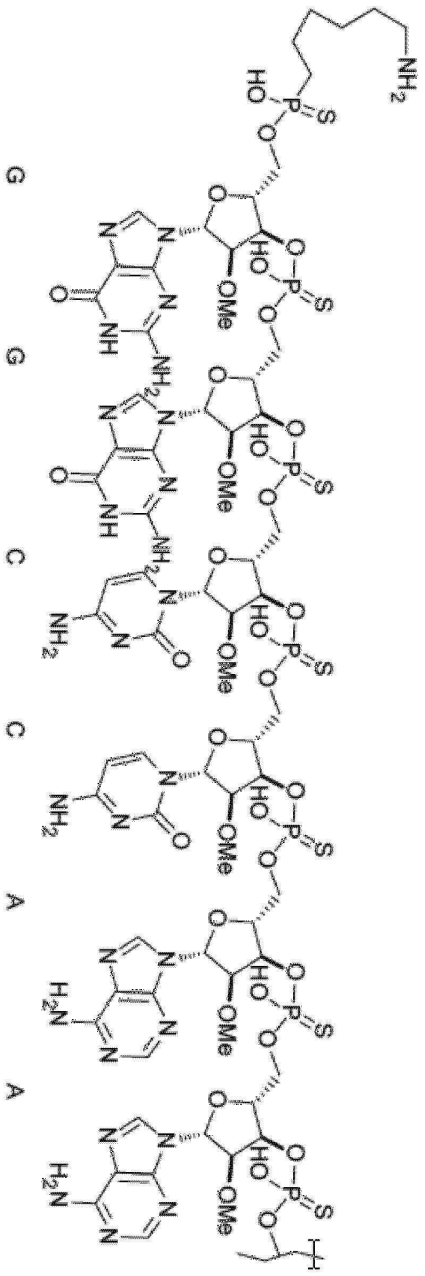
도면1



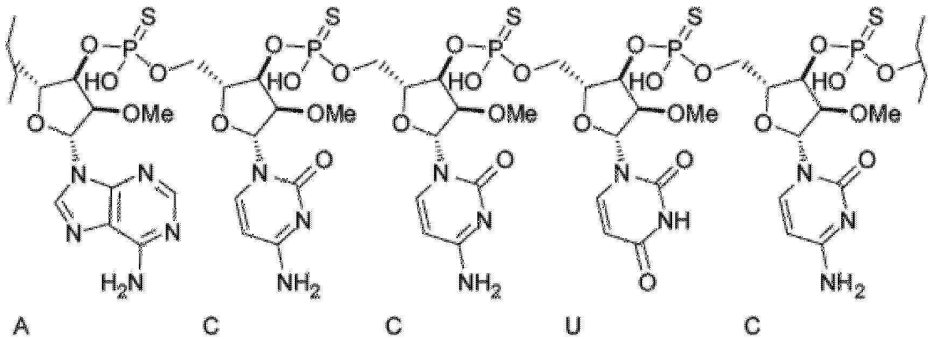
도면2a



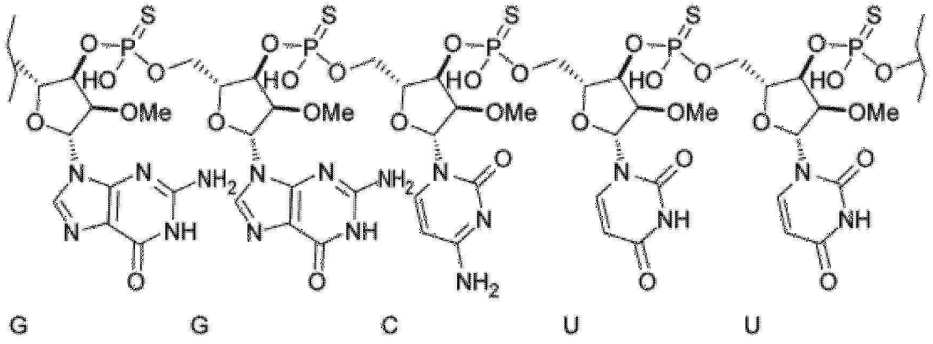
도면2ba



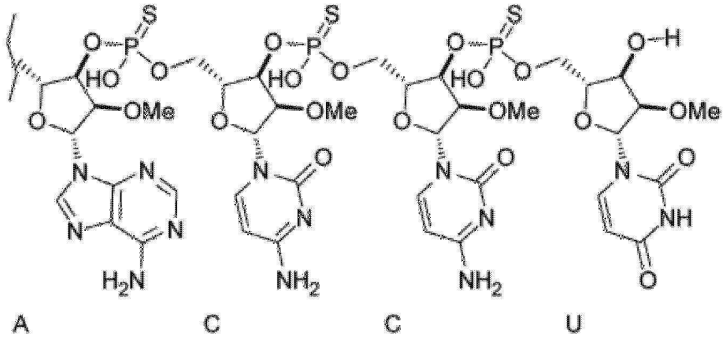
도면2bb



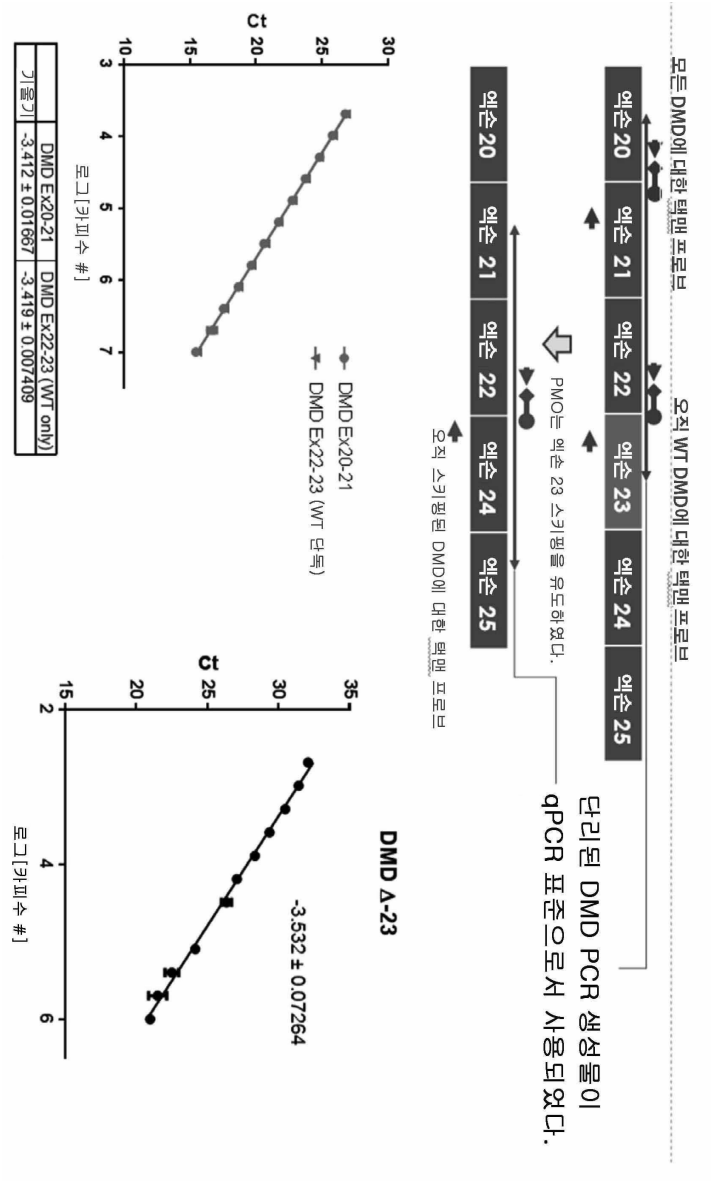
도면2bc



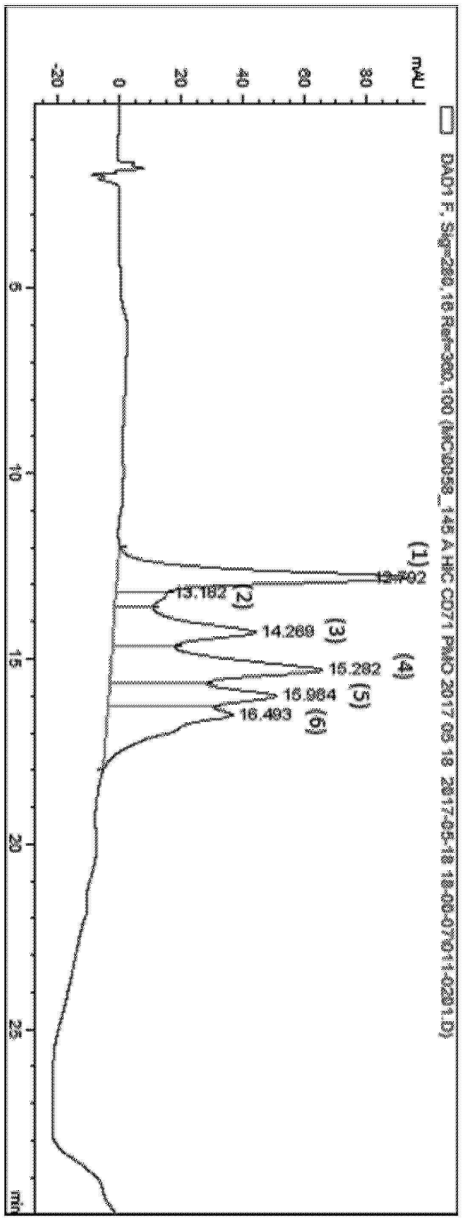
도면2bd



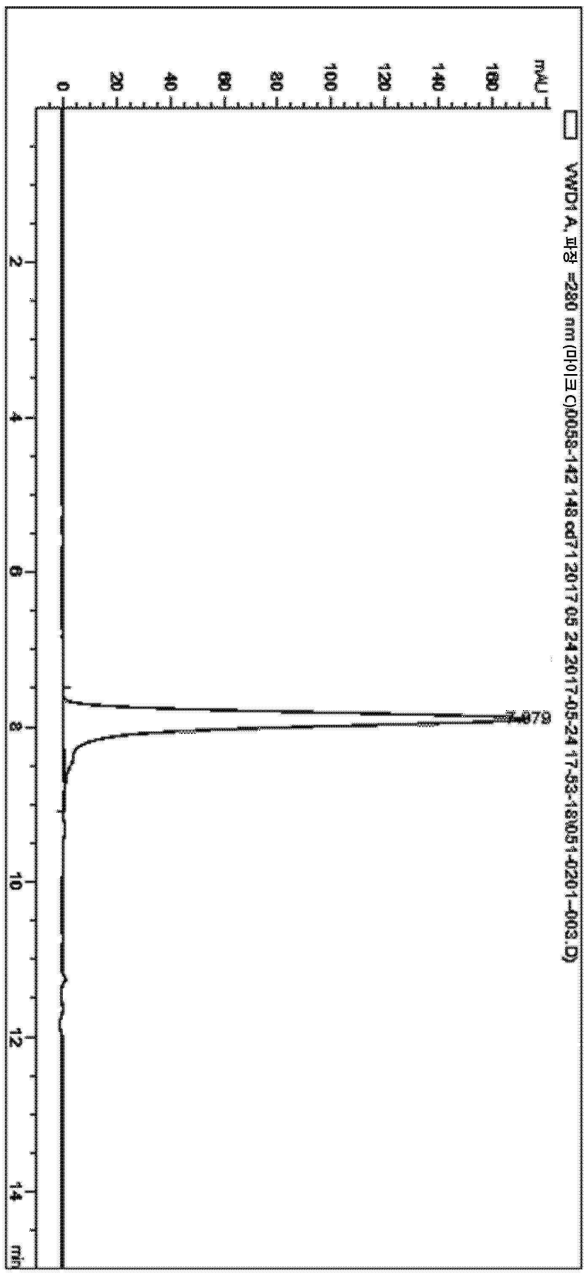
도면3


모든 DMD에 대한 택맨 프로브
엑손 20
엑손 21
엑손 22
엑손 23
엑손 24
엑손 25
오직 WT DMD에 대한 택맨 프로브
엑손 20
엑손 21
엑손 22
엑손 24
엑손 25
PMO는 엑손 23 스키핑을 유도하였다.
오직 스키핑된 DMD에 대한 택맨 프로브
단리된 DMD PCR 생성물이
qPCR 표준으로서 사용되었다.
DMD Ex20-21
DMD Ex22-23 (WT 단독)
Ct
로그[카피수 #]
DMD Δ-23
-3.532 ± 0.07264
Ct
로그[카피수 #]
기울기
DMD Ex20-21
-3.412 ± 0.01667
DMD Ex22-23 (WT only)
-3.419 ± 0.007409

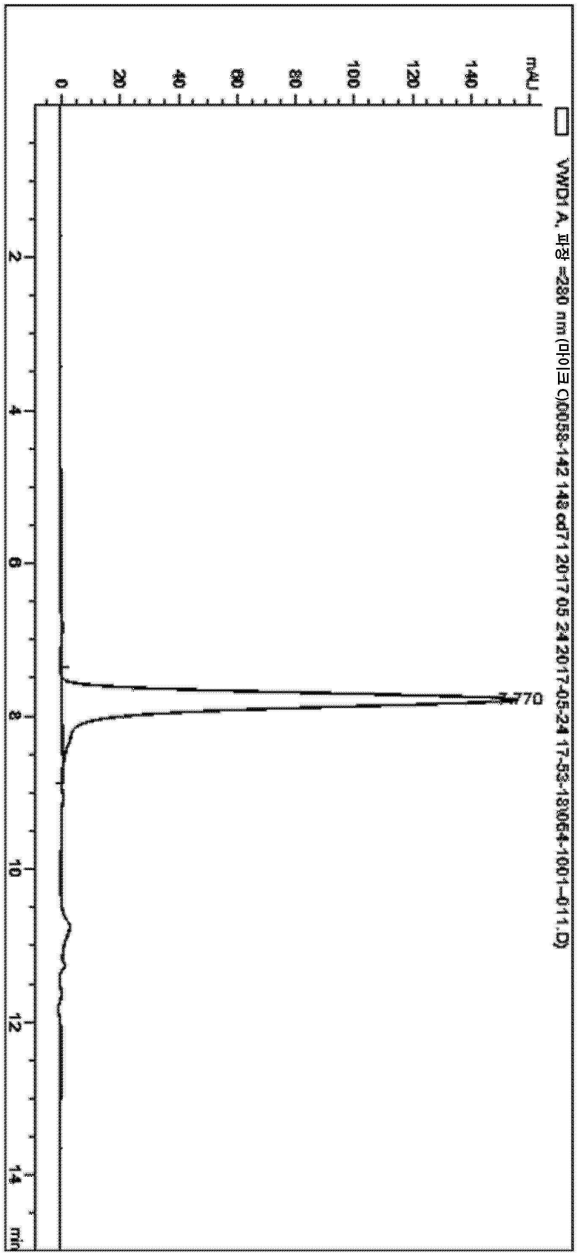
도면4


mAU
-20
0
20
40
60
80
min
5
10
15
20
25
(1) 12.792
(2) 13.182
(3) 14.268
(4) 15.282
(5) 15.984
(6) 16.493

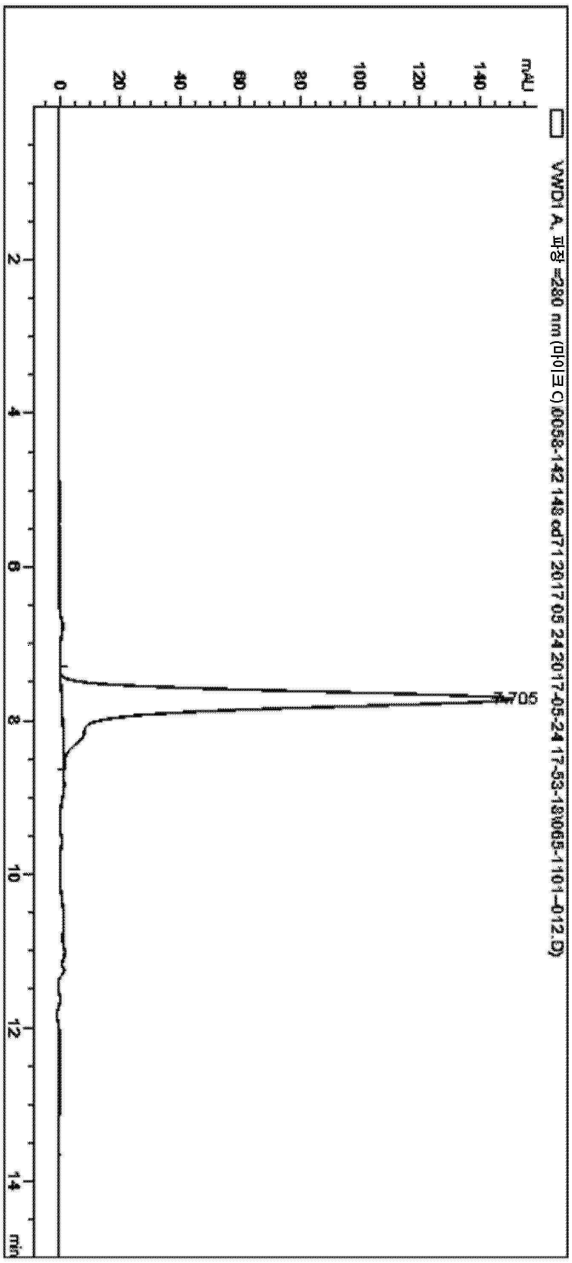
도면5a


mAU
0
20
40
60
80
100
120
140
160
2
4
6
8
10
12
14
min
7.879
VWD1 A, 파장 =280 nm (마이크)0058-142 148 cd71 2017 05 24 2017-05-24 17-53-18\051-0201-003.D)

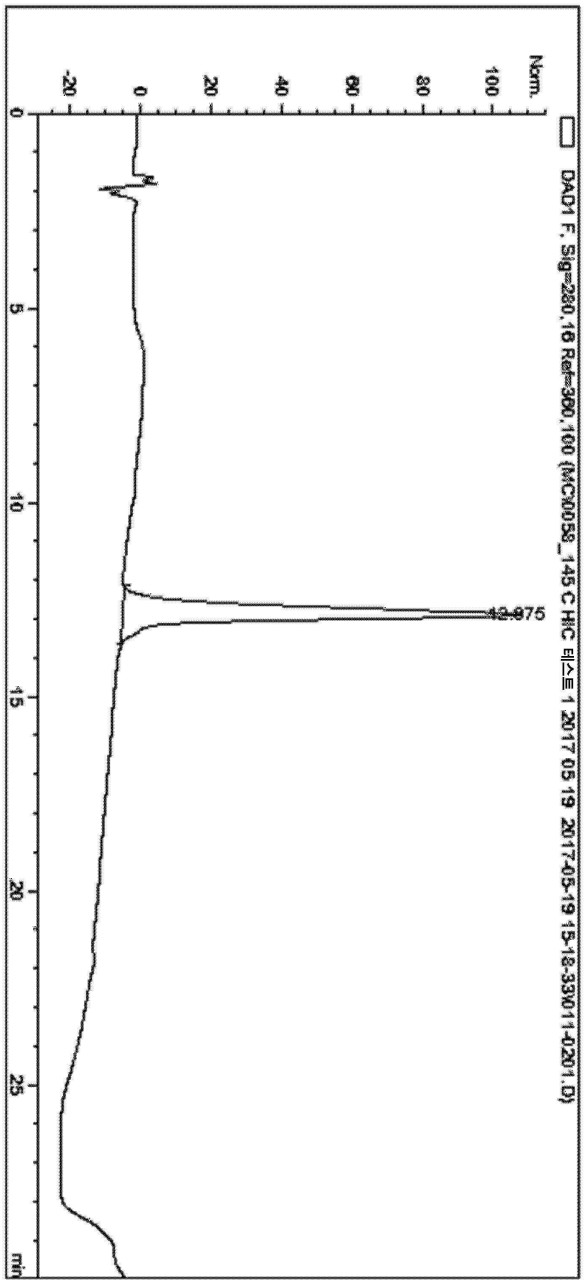
도면5b


mAU
0
20
40
60
80
100
120
140
min
2
4
6
8
10
12
14
7.770
VWD1 A, 파장 =280 nm (마이크 C)\0058-142 148 cd71 20-17 05 24 2017-05-24 17-53-18\064-1001-011.D)

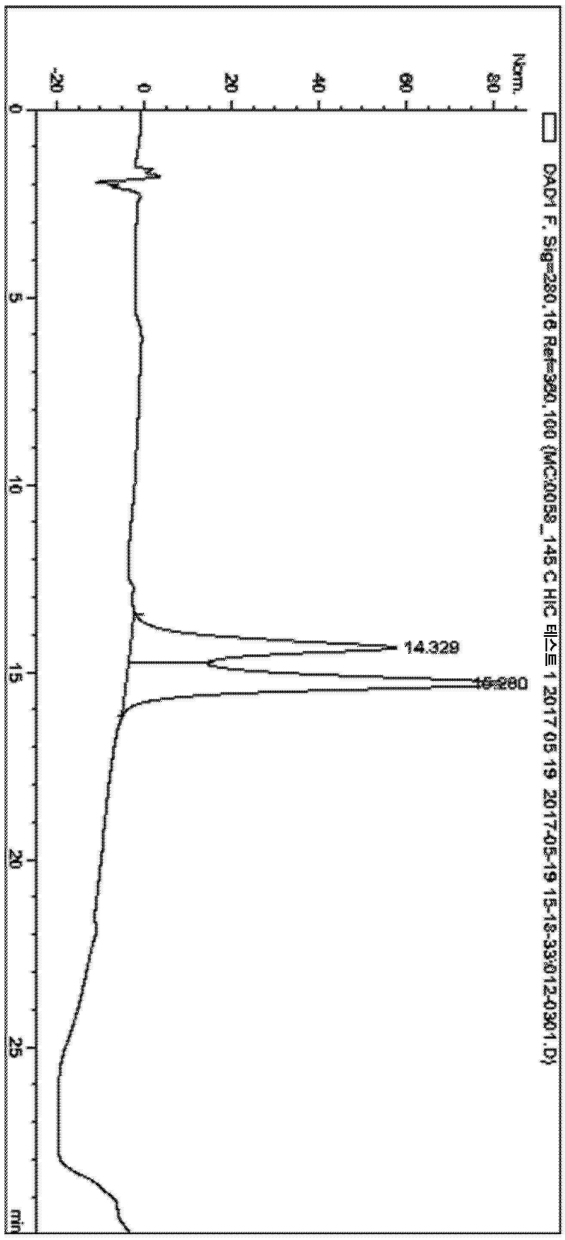
도면5c


mAU
0
20
40
60
80
100
120
140
VWD1 A, 파장=280 nm (미이크C)0058-142 148 cd71 2017 05 24 2017-05-24 17-53-18(065-1101-012.D)
7.705
2
4
6
8
10
12
14
min

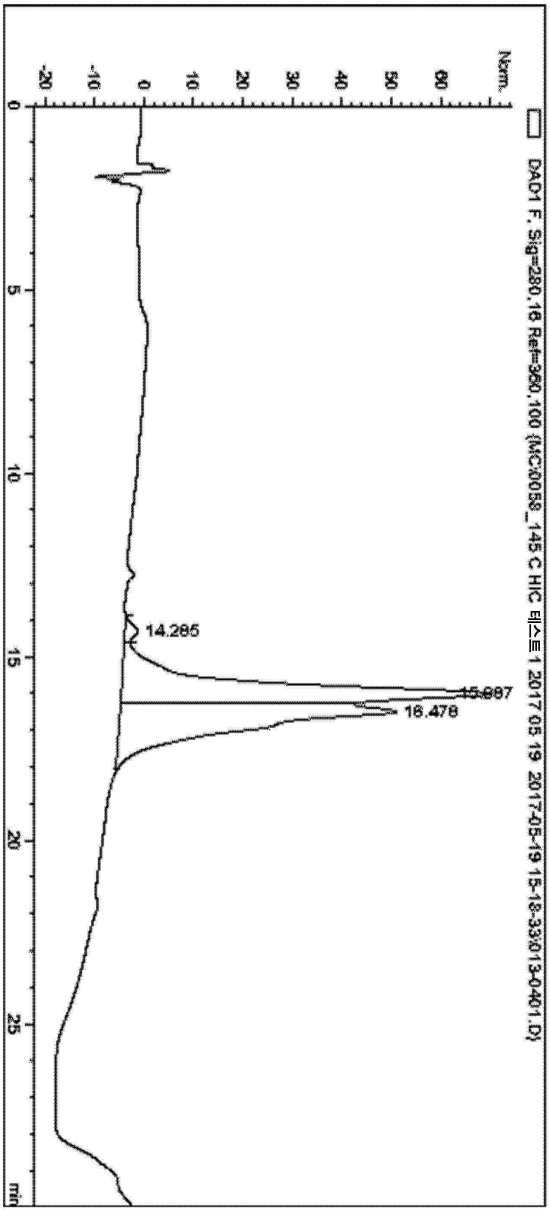
도면6a


Norm.
-20
0
20
40
60
80
100
0
5
10
15
20
25
min
DAD1 F, Sig=280,16 Ref=360,100 (MC\0058_145 C HIC 테스트 1 2017 05 19 2017-05-19 15-18-33\011-0201.D)
12.975

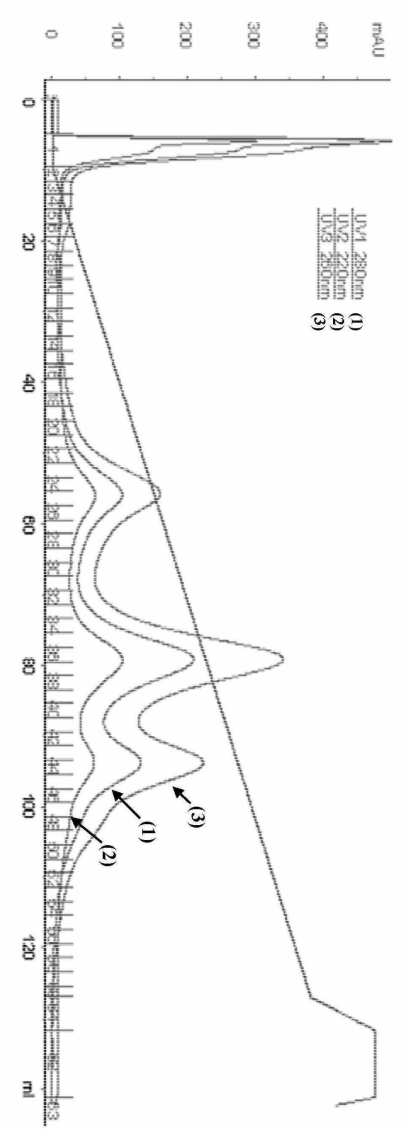
도면6b


Norm.
-20
0
20
40
60
80
min
0
5
10
15
20
25
14.329
15.280
DAD1 F, Sig=280,16 Ref=360,100 (MC\0058_145 C HIC 테스트 1 2017 05 19 2017-05-19 15-18-33\012-0301.D)

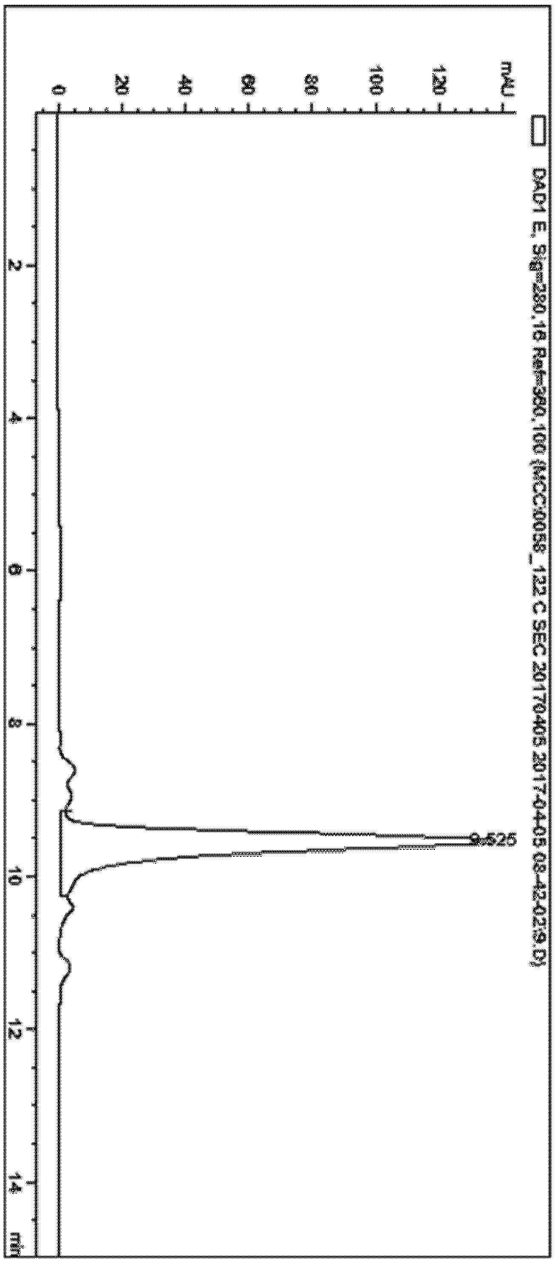
도면6c


Norm.
-20
-10
0
10
20
30
40
50
60
0
5
10
15
20
25
min
DAD1 F, Sig=280,16 Ref=360,100 (MC\0058_145 C HIC 테스트 1 2017-05-19 2017-05-19 15-18-33\013-0401.D)
14.285
15.887
16.478

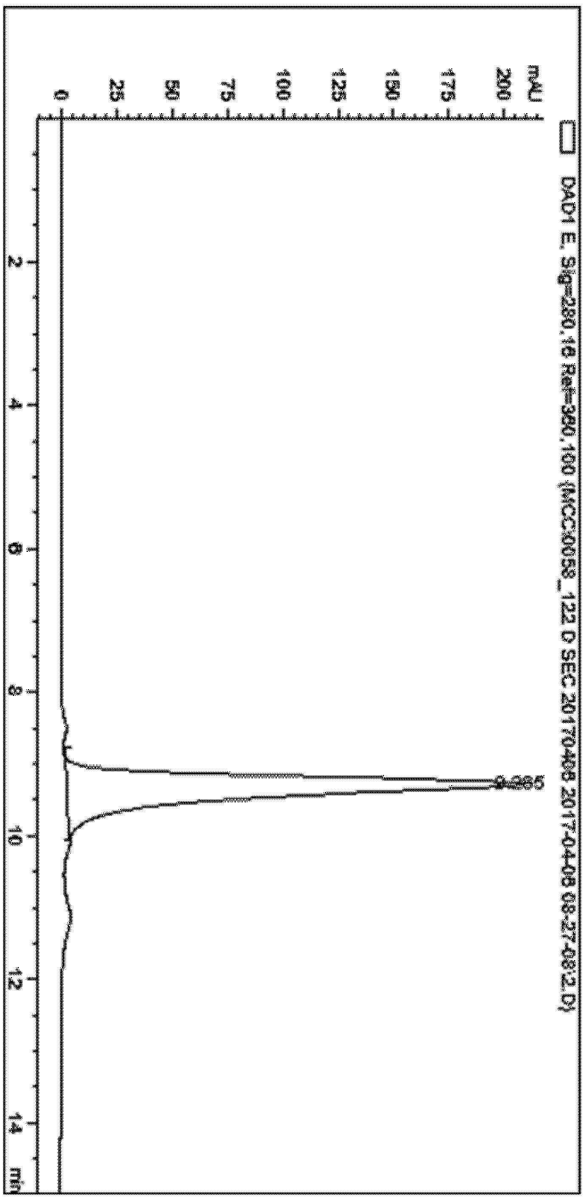
도면7a


mAU
0
100
200
300
400
ml
0
20
40
60
80
100
120
UV1 280nm
UV2 220nm
UV3 260nm
(1)
(2)
(3)

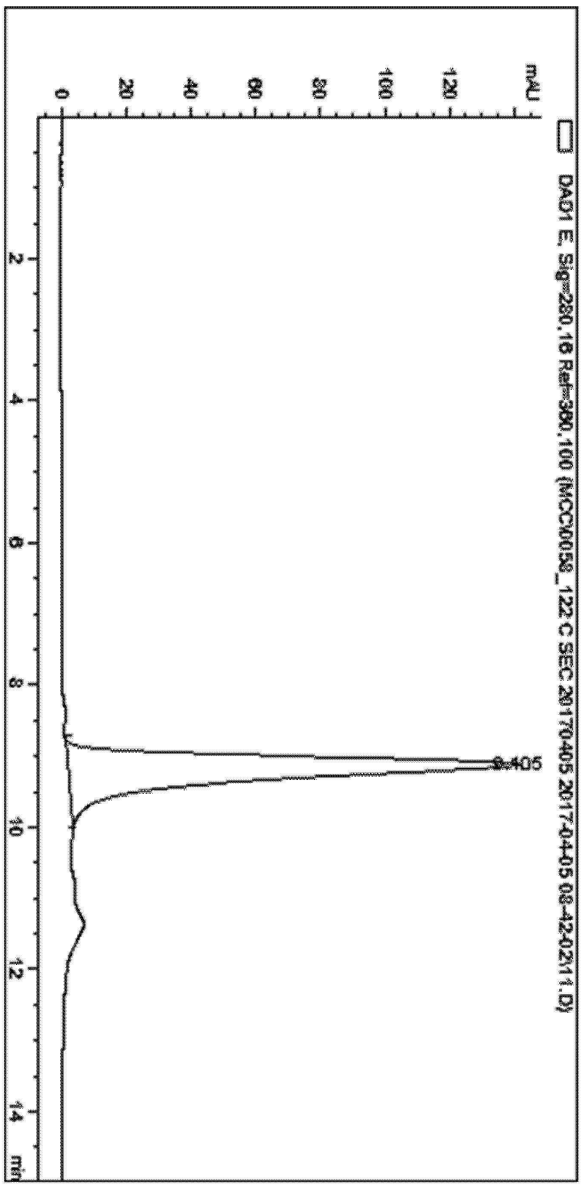
도면7b


mAU
0
20
40
60
80
100
120
DAD1 E, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC:0058_122 C SEC 20170405 2017-04-05 08-42-02\9.D)
9.525
2
4
6
8
10
12
14
min

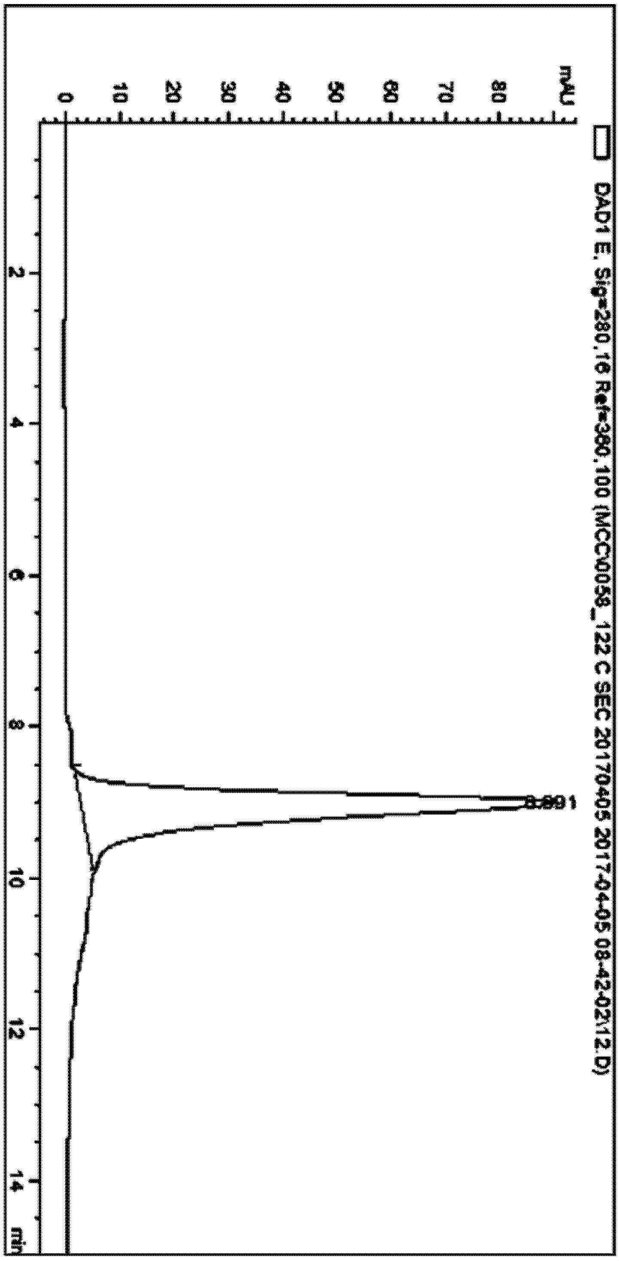
도면7c


mAU
200
175
150
125
100
75
50
25
0
2
4
6
8
10
12
14
min
9.285
DAD1 E, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC\0058_122 D SEC 20170408 2017-04-08 08-27-08\2.D)

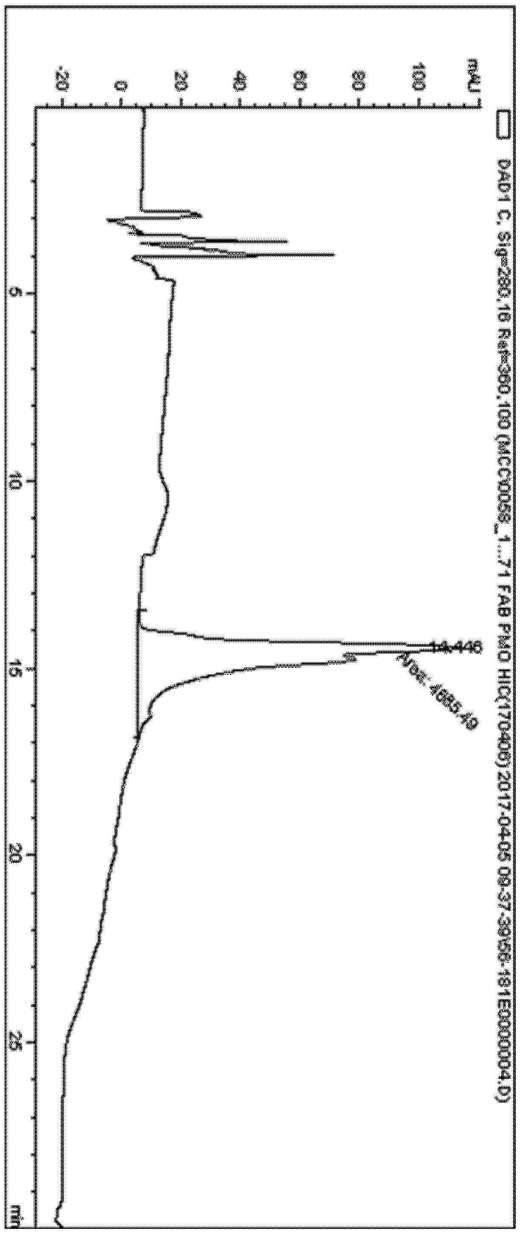
도면7d


mAU
0
20
40
60
80
100
120
2
4
6
8
10
12
14
min
DAD1 E, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC\0058_122 C SEC 20170405 2017-04-05 08-42-02\11.D)
9.405

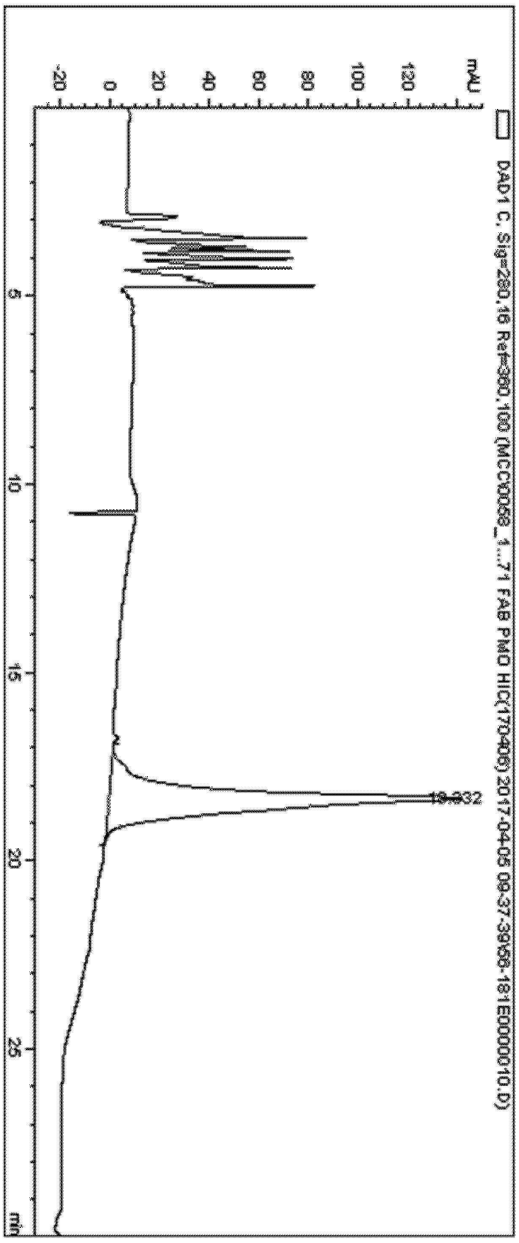
도면7e


mAU
0
10
20
30
40
50
60
70
80
DAD1 E, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC0058_122 C SEC 20170405 2017-04-05 08-42-02\12.D)
8.891
2
4
6
8
10
12
14
min

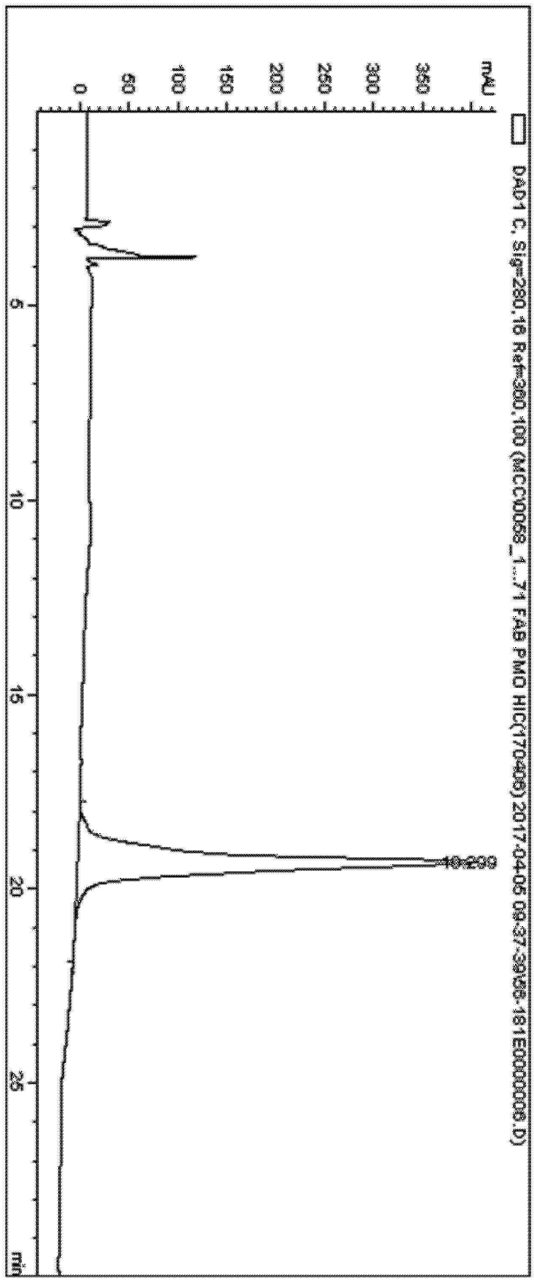
도면7f


mAU
-20
0
20
40
60
80
100
min
5
10
15
20
25
DAD1 C, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC\0058_1...71 FAB PMO HIC(170406) 2017-04-05 09-37-39\58-181E0000004.D)
14.446
Area: 4685.49

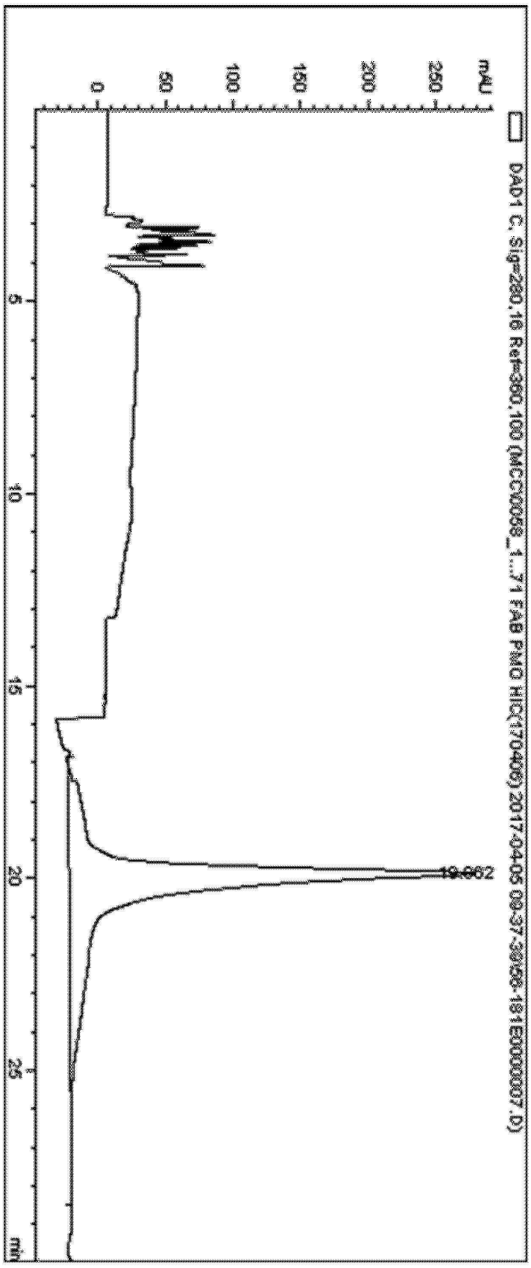
도면7g


mAU
-20
0
20
40
60
80
100
120
5
10
15
20
25
min
DAD1 C, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC\0058_1...71 FAB PMO HIC(170406) 2017-04-05 09-37-39\58-181E0000010.D)
19.232

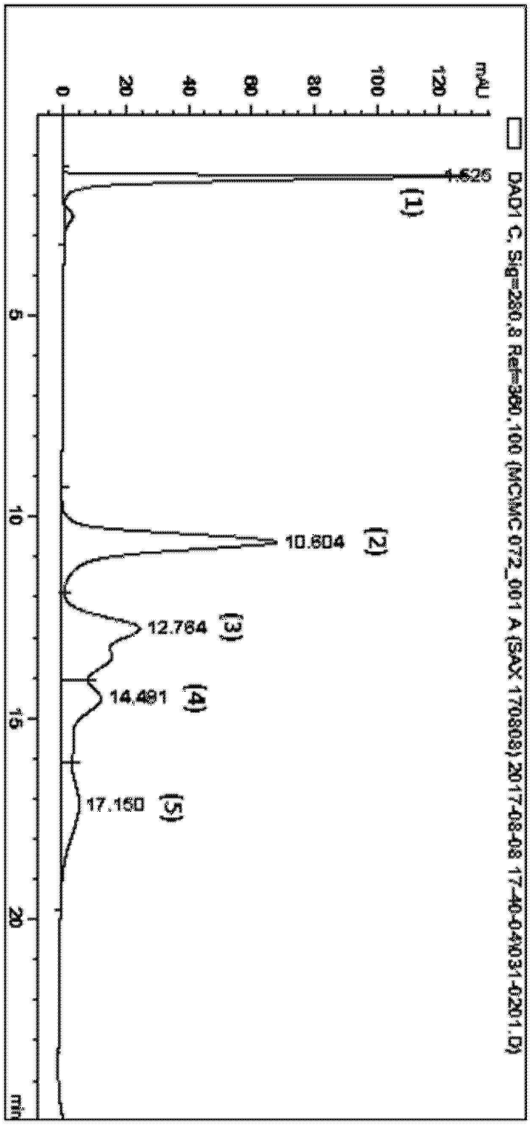
도면7h


mAU
0
50
100
150
200
250
300
350
DAD1 C, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC\0058_1...71 FAB PMO HIC(170406) 2017-04-06 09-37-39\58-181E0000006.D)
10.299
5
10
15
20
25
min

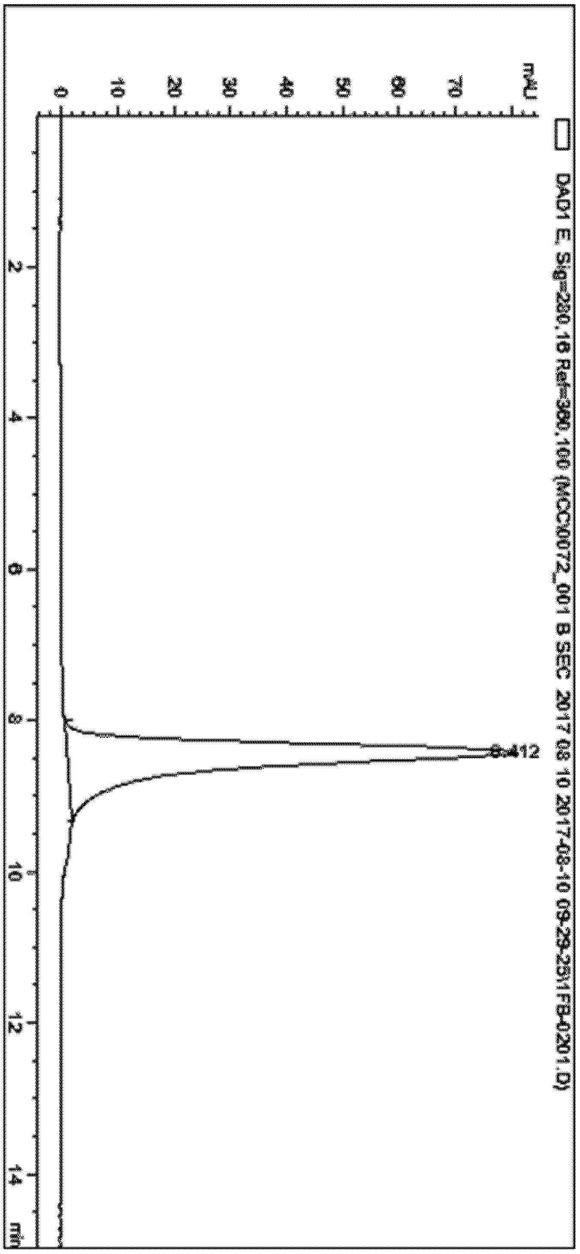
도면7i


mAU
0
50
100
150
200
250
min
5
10
15
20
25
19.662
DAD1 C, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC0058_1...71 FAB PMG HIC(170406) 2017-04-05 09-37-39\58-181E0000007.D)

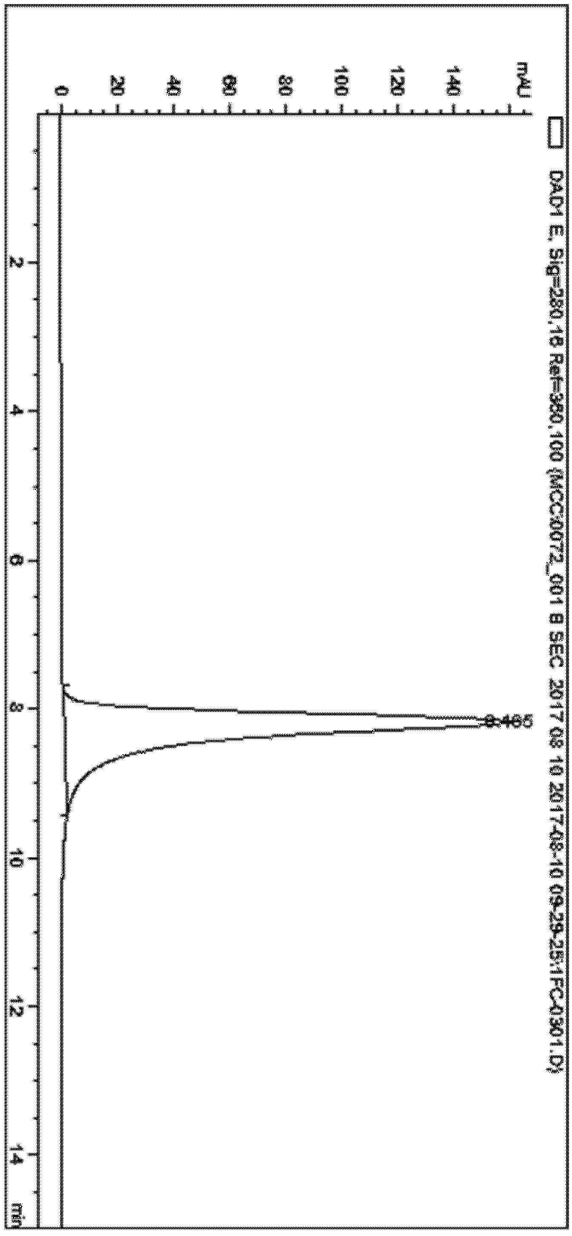
도면8a


mAU
0
20
40
60
80
100
120
DAD1 C, Sig=280,8 Ref=360,100 (MC\MC 072_001 A (SAX 170808) 2017-08-08 17-40-04\031-0201.D)
1.625
(1)
10.604
(2)
12.764
(3)
14.491
(4)
17.150
(5)
5
10
15
20
min

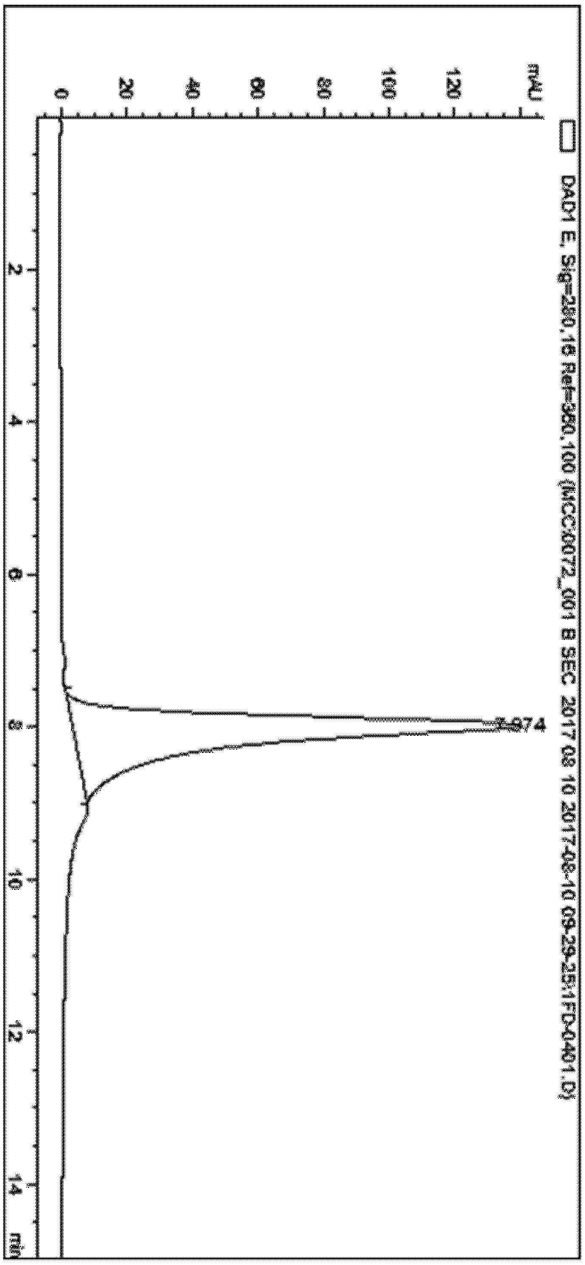
도면8b


mAU
0
10
20
30
40
50
60
70
min
2
4
6
8
10
12
14
8.412
DAD1 E, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC\0072_001 B SEC 2017 08 10 2017-08-10 09-29-25\1FB-0201.D)

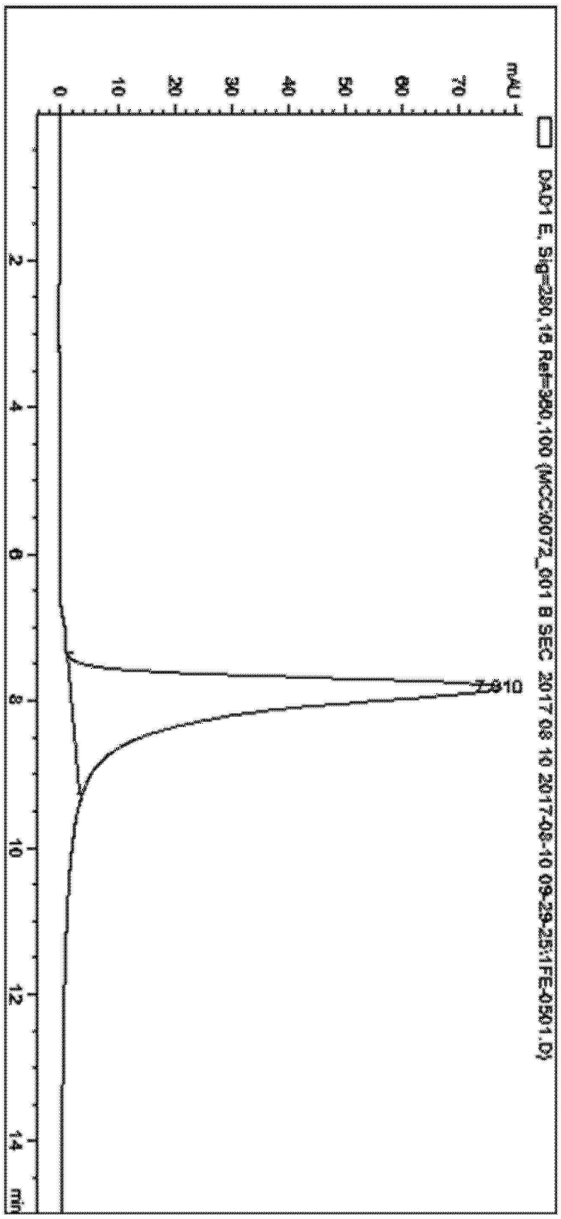
도면8c


mAU
0
20
40
60
80
100
120
140
DAD1 E, Sig=280,18 Ref=360,100 (MCC\0072_001 B SEC 2017 08 10 2017-08-10 09-29-25\FC-0301.D)
8.485
2
4
6
8
10
12
14
min

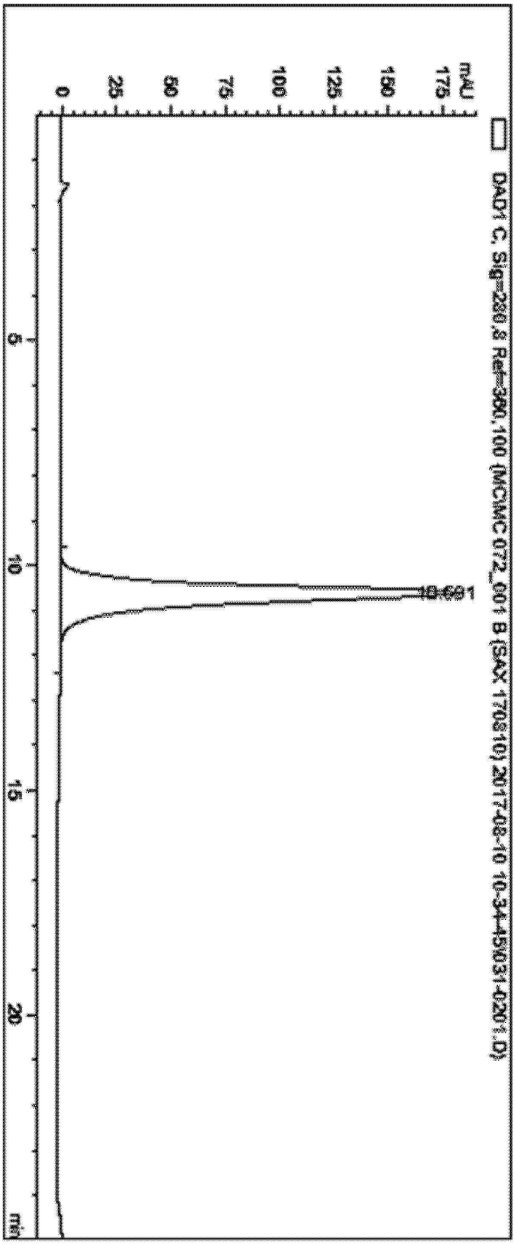
도면8d


mAU
0
20
40
60
80
100
120
7.974
DAD1 E, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC0072_001 B SEC 2017 08 10 2017-08-10 09-29-25\1FD-0401.D)
2
4
6
8
10
12
14
min

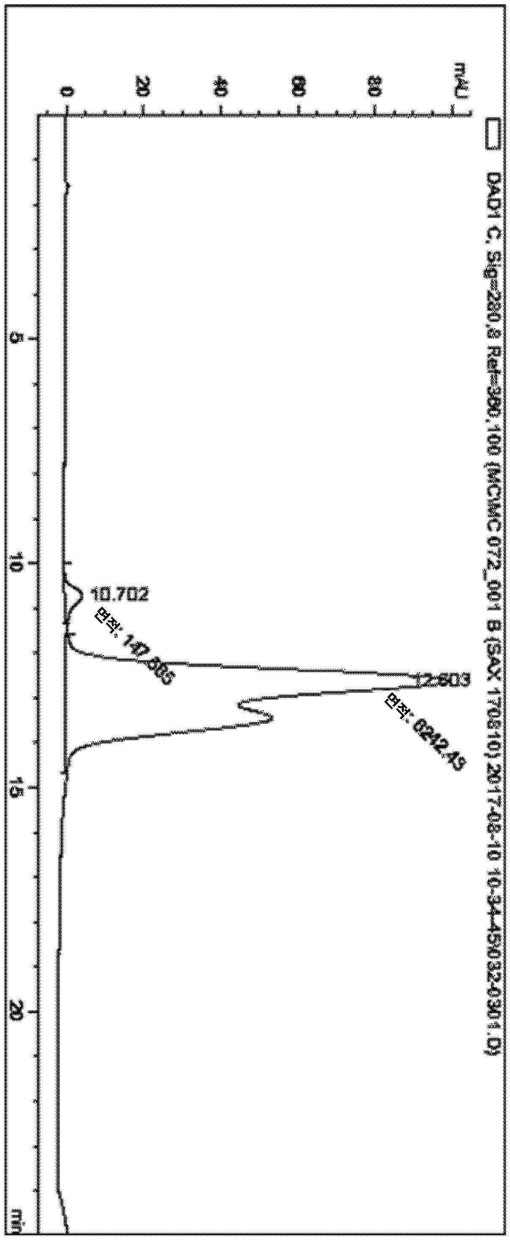
도면8e


mAU
0
10
20
30
40
50
60
70
DAD1 E, Sig=280,16 Ref=360,100 (MCC-0072_001 B SEC 2017 08 10 2017-08-10 09-29-25\1FE-0501.D)
7.810
2
4
6
8
10
12
14
min

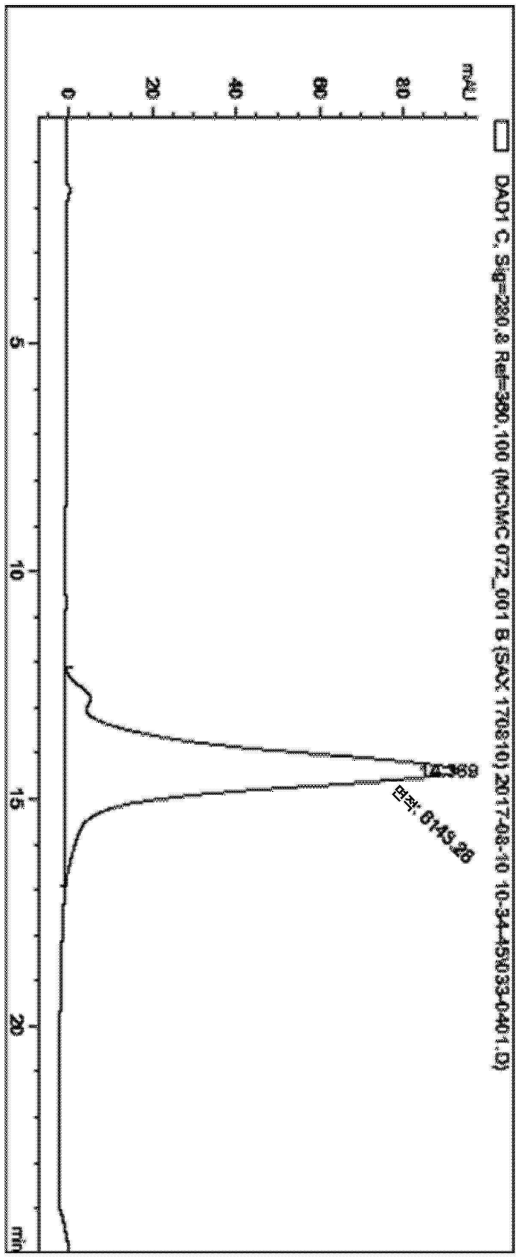
도면8f


DAD1 C, Sig=280,8 Ref=360,100 (MCMC 072_001 B (SAX 170810) 2017-08-10 10-34-45\031-0201.D)
mAU
min
10.691

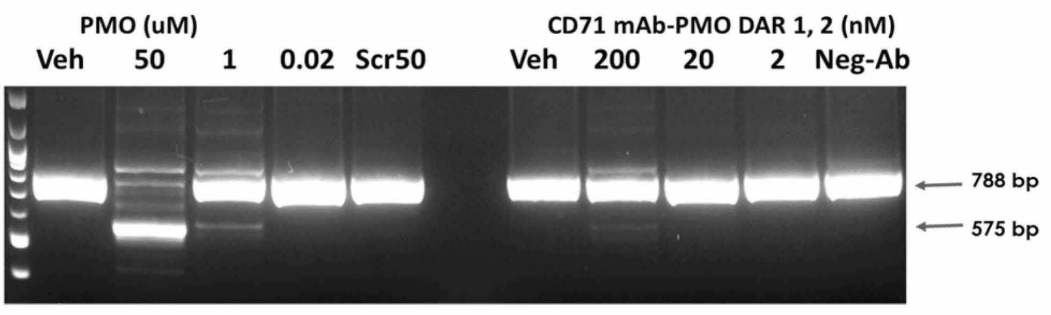
도면8g


mAU
0
20
40
60
80
DAD1 C, Sig=280,8 Ref=360,100 (MCMC 072_001 B (SAX 170810) 2017-08-10 10-34-45\032-0301.D)
5
10
15
20
min
10.702
면적: 147.865
12.603
면적: 6242.49

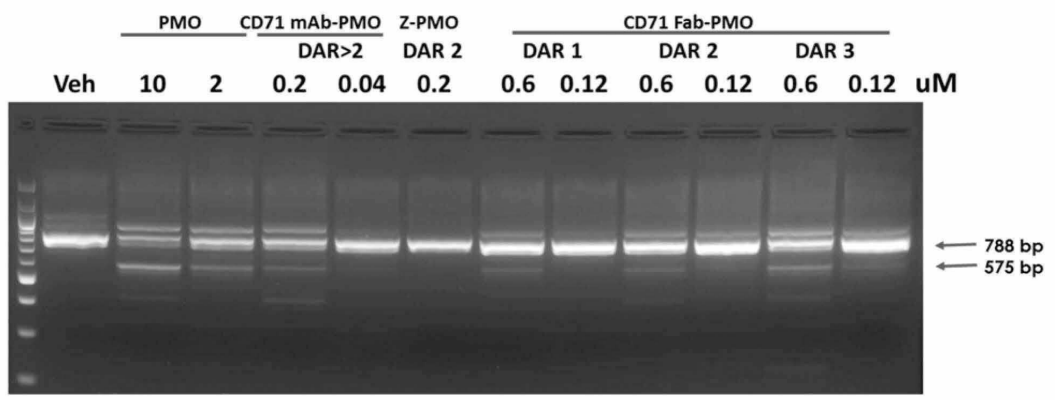
도면8h


mAU
0
20
40
60
80
DAD1 C, Sig=280,8 Ref=360,100 (MCMC 072_001 B (SAX 170810) 2017-08-10 10-34-45\033-040 1.D)
14.369
면적: 8145.26
5
10
15
20
min

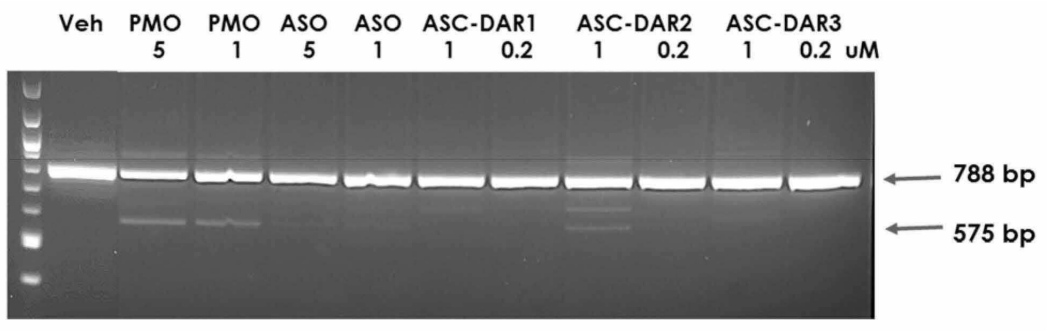
도면9


PMO (uM)
Veh
50
1
0.02
Scr50
CD71 mAb-PMO DAR 1, 2 (nM)
Veh
200
20
2
Neg-Ab
788 bp
575 bp

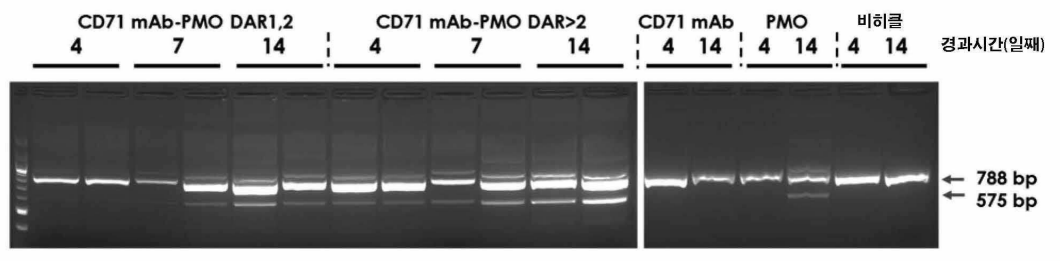
도면10



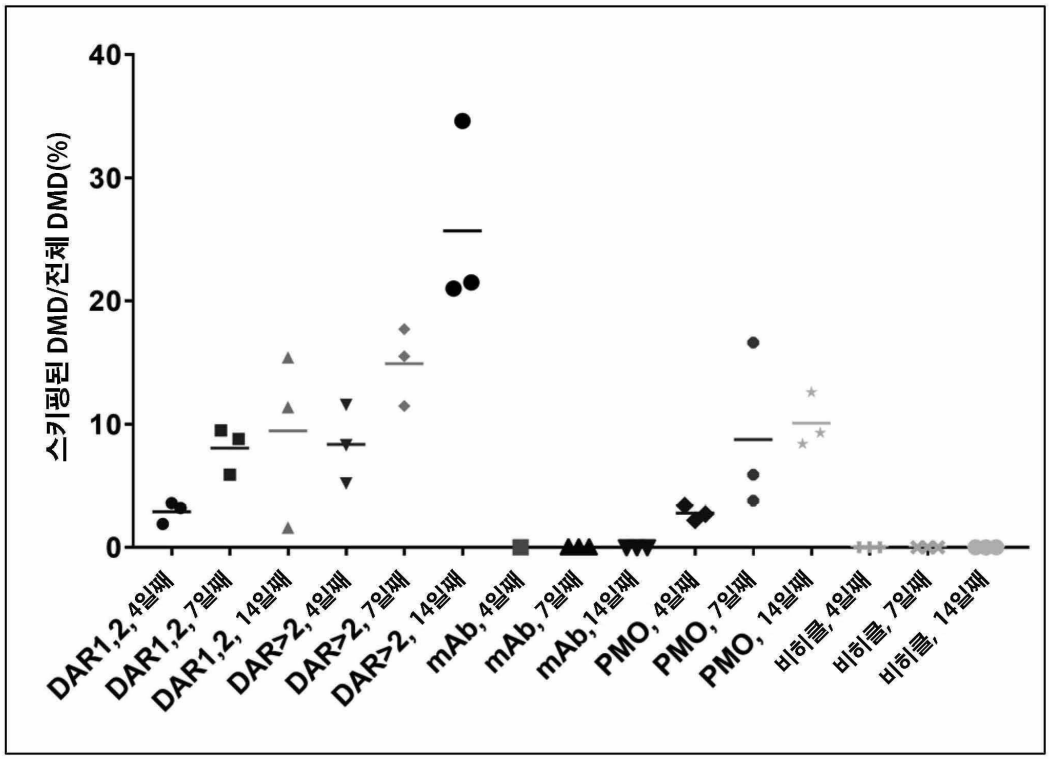
도면11



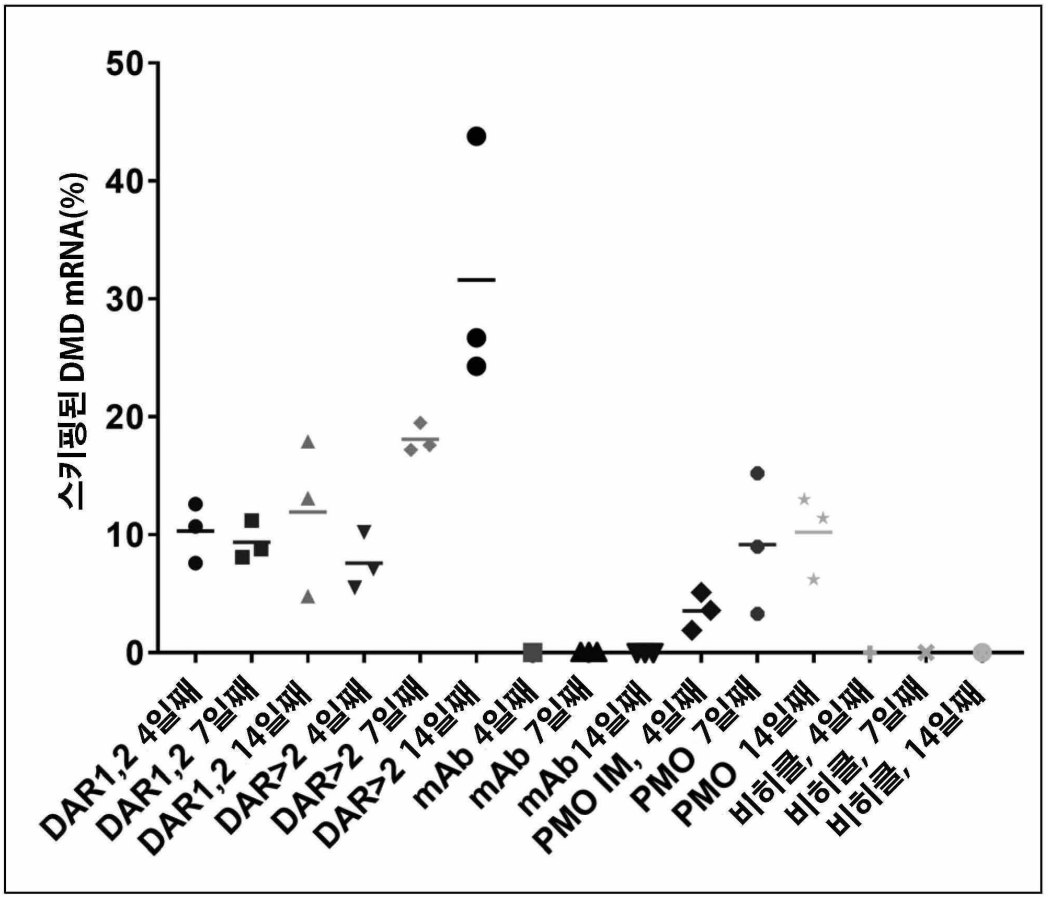
도면12a



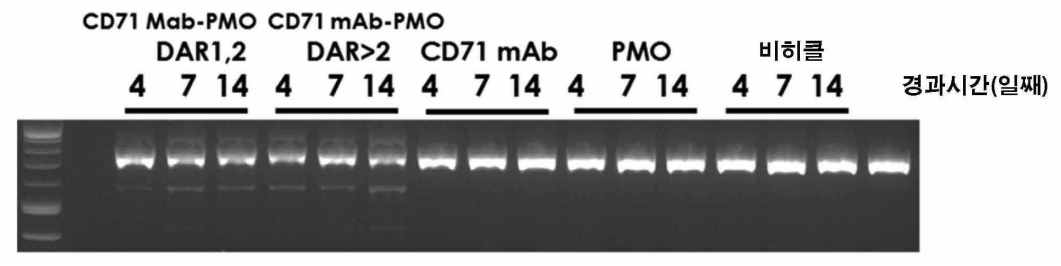
도면12b


스키핑된 DMD/전체 DMD(%)
40
30
20
10
0
DAR1,2, 4일째
DAR1,2, 7일째
DAR1,2, 14일째
DAR>2, 4일째
DAR>2, 7일째
DAR>2, 14일째
mAb, 4일째
mAb, 7일째
mAb,14일째
PMO, 4일째
PMO, 7일째
PMO, 14일째
비히클, 4일째
비히클, 7일째
비히클, 14일째

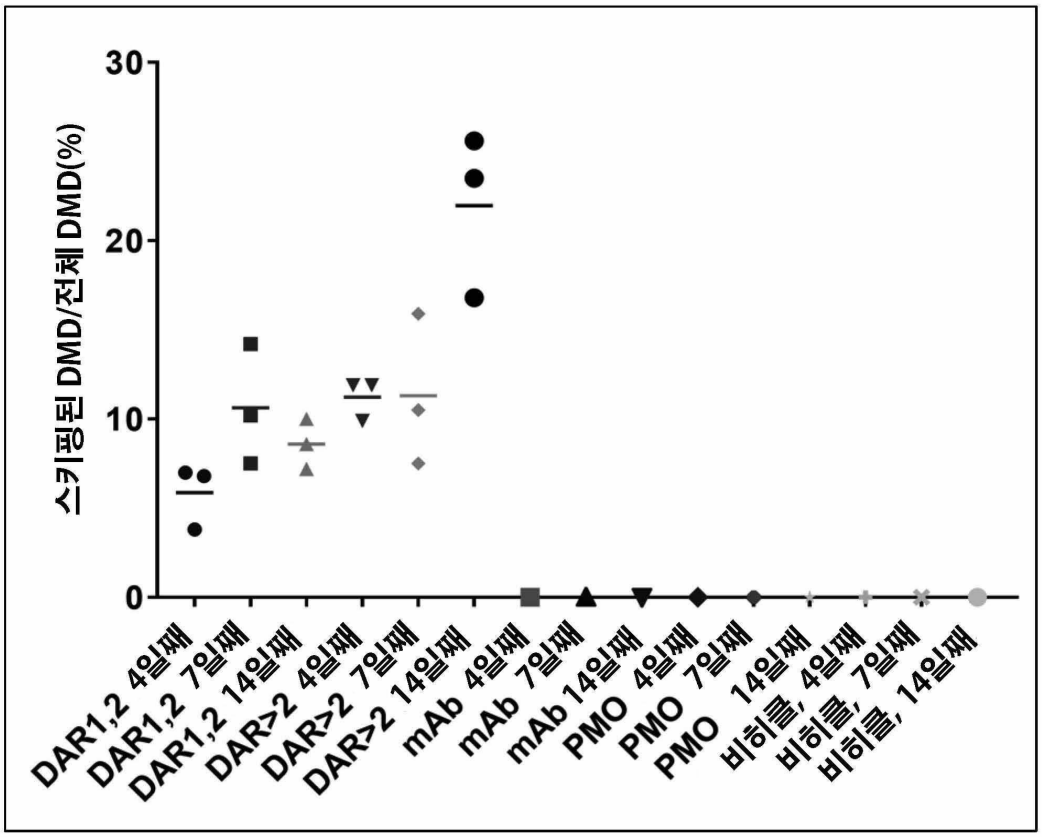
도면12c


스키핑된 DMD mRNA(%)
50
40
30
20
10
0
DAR1,2 4일째
DAR1,2 7일째
DAR1,2 14일째
DAR>2 4일째
DAR>2 7일째
DAR>2 14일째
mAb 4일째
mAb 7일째
mAb14일째
PMO IM, 4일째
PMO 7일째
PMO 14일째
비히클, 4일째
비히클, 7일째
비히클, 14일째

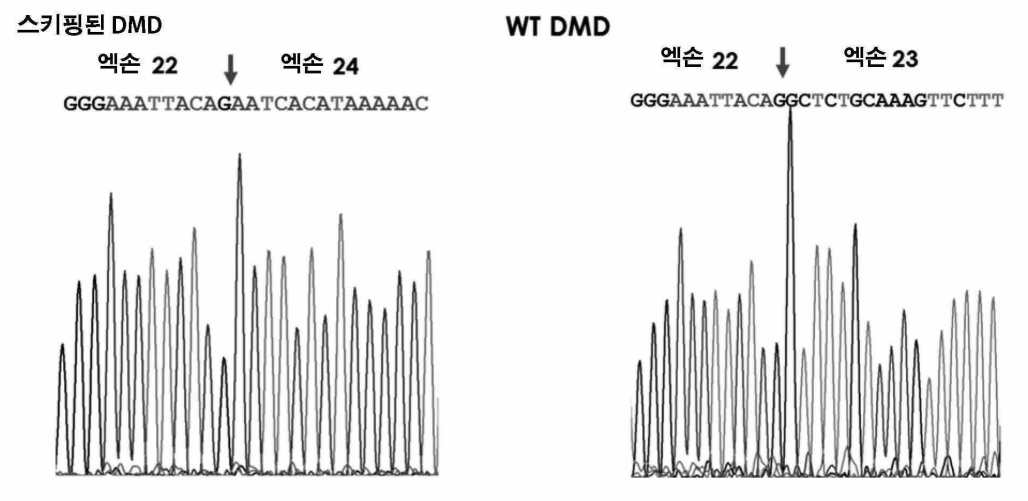
도면13a


CD71 Mab-PMO
CD71 mAb-PMO
DAR1,2
DAR>2
CD71 mAb
PMO
비히클
4 7 14 4 7 14 4 7 14 4 7 14 4 7 14
경과시간(일째)

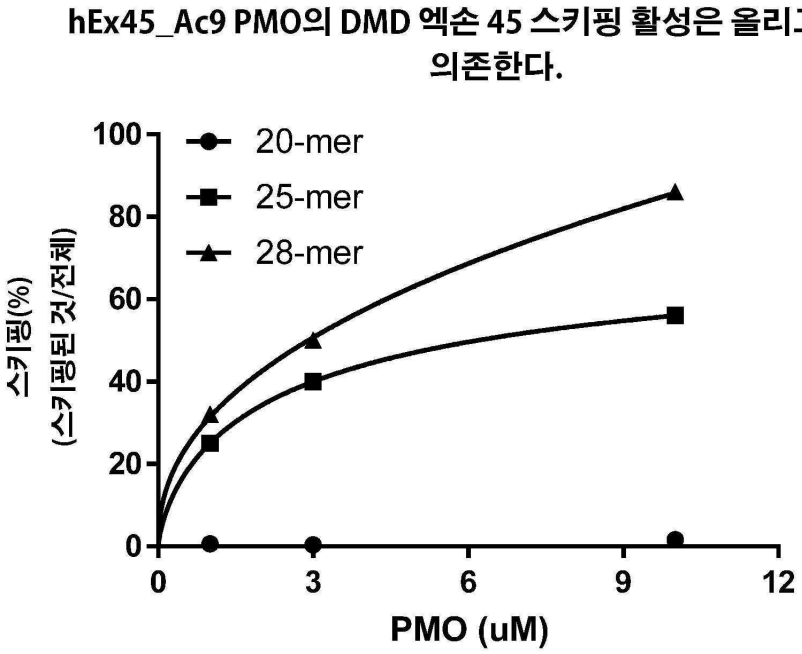
도면13b


스키핑된 DMD/전체 DMD(%)
30
20
10
0
DAR1,2 4일째
DAR1,2 7일째
DAR1,2 14일째
DAR>2 4일째
DAR>2 7일째
DAR>2 14일째
mAb 4일째
mAb 7일째
mAb 14일째
PMO 4일째
PMO 7일째
PMO 14일째
비히클, 4일째
비히클, 7일째
비히클, 14일째

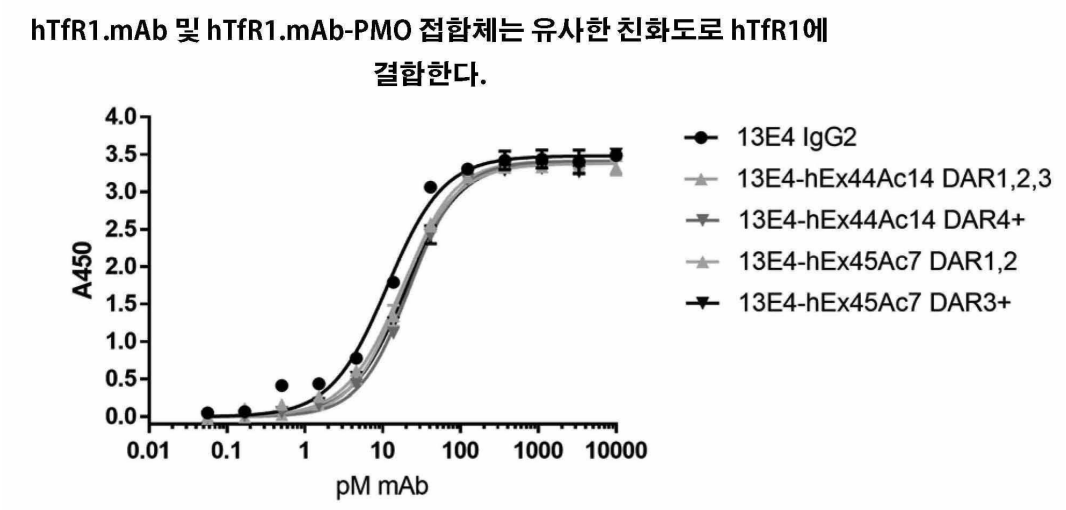
도면14


스키핑된 DMD
엑손 22
엑손 24
GGGAAATTACAGAATCACATAAAAAC
WT DMD
엑손 22
엑손 23
GGGAAATTACAGGCTCTGCAAAGTTCTTT

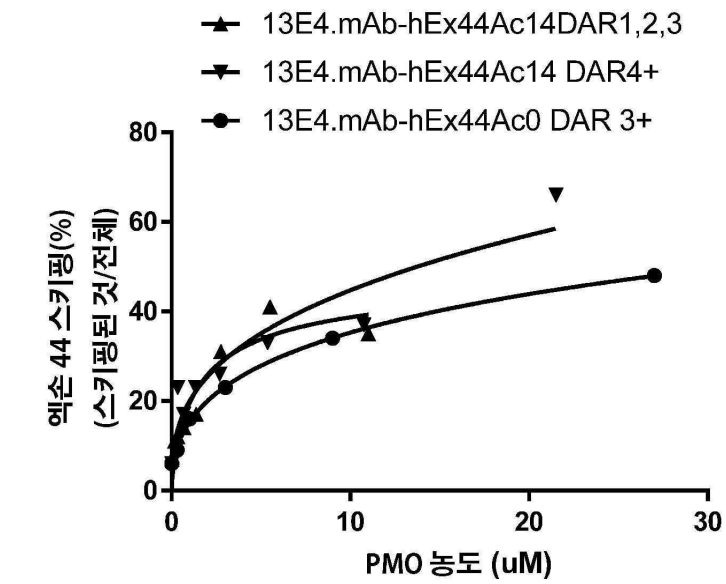
도면15


hEx45_Ac9 PMO의 DMD 엑손 45 스키핑 활성은 올리고 길이에 의존한다.
20-mer
25-mer
28-mer
스키핑(%)
(스키핑된 것/전체)
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
PMO (uM)

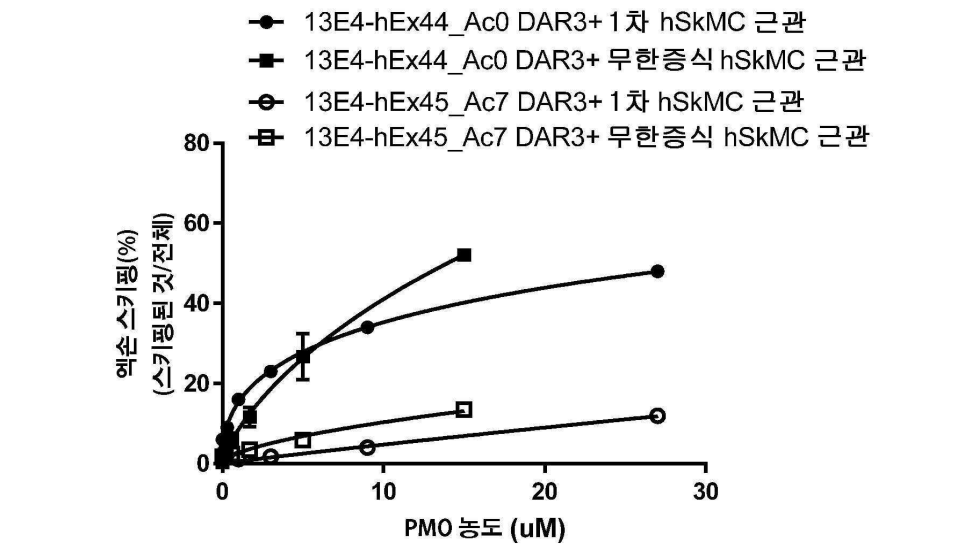
도면16


hTfR1.mAb 및 hTfR1.mAb-PMO 접합체는 유사한 친화도로 hTfR1에 결합한다.
A450
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
pM mAb
13E4 IgG2
13E4-hEx44Ac14 DAR1,2,3
13E4-hEx44Ac14 DAR4+
13E4-hEx45Ac7 DAR1,2
13E4-hEx45Ac7 DAR3+

도면17


1차 인간 골격근 세포에서 hTfR1.mAb-PMO 접합체는 DMD 엑손 44 스키핑을 매개한다.
13E4.mAb-hEx44Ac14DAR1,2,3
13E4.mAb-hEx44Ac14 DAR4+
13E4.mAb-hEx44Ac0 DAR 3+
엑손 44 스키핑(%)
(스키핑된 것/전체)
80
60
40
20
0
0
10
20
30
PMO 농도 (uM)

도면18



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AVIDITY BIOSCIENCES LLC

<120> NUCLEIC ACID-POLYPEPTIDE COMPOSITIONS AND METHODS OF INDUCING EXON SKIPPING

<130> 45532-715.602

<140> PCT/US2018/052289

<141> 2018-09-21

<150> 62/696,766

<151> 2018-07-11

<150> 62/561,939

<151> 2017-09-22

<160> 1296

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

Cys Gly Ile Phe Gly Glu Ile Glu Glu Leu Ile Glu Glu Gly Leu Glu

1 5 10 15

Asn Leu Ile Asp Trp Gly Asn Ala

20

<210> 2

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 2

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 Cys

20

<210> 3

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 3

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Trp Asp Tyr Gly Ser Gly Ser Cys Gly

20 25

<210> 4

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 4

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

20

<210> 5

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Trp Asp Tyr Gly Ser Gly Ser Cys Lys

20 25

<210> 6

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

Cys Leu Ile Gly Ala Ile Leu Lys Val Leu Ala Thr Gly Leu Pro Thr

1 5 10 15

Leu Ile Ser Trp Ile Lys Asn Lys Arg Lys Gln

20 25

<210> 7

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu

1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln

20 25

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 8

Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Leu Leu Lys Asn Ile Phe

1 5 10

<210> 9

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 9

Phe Phe Gly His Leu Phe Lys Leu Ala Thr Lys Ile Ile Pro Ser Leu

1 5 10 15

Phe Gln

<210> 10

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 10

Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys

1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val

20

<210> 11

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 11

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala

1 5 10 15

His Ser Lys

<210> 12

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 12

Asp Pro Lys Gly Asp Pro Lys Gly Val Thr Val Thr Val Thr Val Thr

1 5 10 15

Val Thr Gly Lys Gly Asp Pro Lys Pro Asp

20 25

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 13

Cys Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys Pro Phe Val Tyr Leu

1 5 10 15

Ile

<210> 14

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 14

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu

1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu

20 25

<210> 15

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu

1 5 10 15

Ala Lys Lys Ile Leu

20

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly

1 5 10 15

Ala

<210> 17

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 17

His Gly Leu Ala Ser Thr Leu Thr Arg Trp Ala His Tyr Asn Ala Leu

1 5 10 15

Ile Arg Ala Phe

20

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 18

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Leu Leu Arg Ser Leu Trp Arg Leu

1 5 10 15

Leu Trp Arg Ala

20

<210> 19

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 19

Trp Glu Ala Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu His

1 5 10 15

Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala

20 25 30

<210> 20

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 20

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 Cys

20

<210> 21

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 21

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly

20

<210> 22

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 22

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Trp Lys Lys

35

<210> 23

<211> 26

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 23

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Ser Ser Lys Lys Lys Lys

20 25

<210> 24

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 24

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Gly Gly Tyr Cys

20

<210> 25

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 25

Gly Leu Phe His Ala Ile Ala His Phe Ile His Gly Gly Trp His Gly
1 5 10 15
Leu Ile His Gly Trp Tyr Gly
20

<210> 26

<211> 30

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

<400> 26

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly
1 5 10 15
Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala
20 25 30

<210> 27

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

Lys Trp Lys Leu Phe Lys Lys Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr
1 5 10 15
Thr Gly Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20 25

<210> 28

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

ggccaaacct cggcttacct gaaat 25

<210> 29

<211> 20

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 29

ggccaaaccu cggcuuaccu 20

<210> 30

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 30

cagaattctg ccaattgctg ag 22

<210> 31

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 31

ttcttcagct tgtgtcatcc 20

<210> 32

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 32

acccagtcta ccaccctatc 20

<210> 33

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 33

ctctttatct tctgcccacc tt 22

<210> 34

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 34

gcgctatcag gagacaatga g 21

<210> 35

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 35

gtttttatgt gattctgtaa tttccc 26

<210> 36

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

probe

<400> 36

ctctctgtac cttatcttag tgtt 24

<210> 37

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

tggaggagag actcgggaaa 20

<210> 38

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 38

ttgaagccat tttgttgctc ttt 23

<210> 39

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 39

acaggctctg caaagt 16

<210> 40

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

aacagatgac aactactgcc gaaa 24

<210> 41

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 41

ttggctctga tagggtggta gac 23

<210> 42

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

probe

<400> 42

cttgttgaaa accc 14

<210> 43

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 43

tgagggtgtt aatgctgaaa gta 23

<210> 44

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 44

caccaactgg gaggaaagtt 20

<210> 45

<211> 31

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

gccugagcug aucugcuggc aucuugcagu u 31

<210> 46

<211> 57

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

gcagaauucg auccaccggc uguucaagcc ugagcugauc ugcucgcauc uugcagu 57

<210> 47

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

cagcaguagu ugucaucugc uc 22

<210> 48

<211> 29

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

cacaaagucu gcauccagga acauggguc 29

<210> 49

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

cugcaauucc ccgagucucu gc 22

<210> 50

<211> 23

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

cucauaccuu cugcuugaug auc 23

<210> 51

<211> 30

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

uccaacuggg gacgccucug uuccaaaucc 30

<210> 52

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

gauagguggu aucaacaucu guaa 24

<210> 53

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

gauagguggu aucaacaucu g 21

<210> 54

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

gauagguggu aucaacaucu guaag 25

<210> 55

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

ggugguauca acaucuguaa 20

<210> 56

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

guaucaacau cuguaagcac 20

<210> 57

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

ugcauguucc agucguugug ugg 23

<210> 58

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 58

cacuauucca gucaaauagg ucugg 25

<210> 59

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

auuuaccaac cuucaggauc gagua 25

<210> 60

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

ggccuaaaac acauacacau a 21

<210> 61

<211> 20

<212> RNA

<213> Canis sp.

<400> 61

cauuuuugac cuacaugugg 20

<210> 62

<211> 20

<212> RNA

<213> Canis sp.

<400> 62

uuugaccuac auguggaaag 20

<210> 63

<211> 26

<212> RNA

<213> Canis sp.

<400> 63

uacauuuuug accuacaugu ggaaag 26

<210> 64

<211> 22

<212> RNA

<213> Canis sp.

<400> 64

auuuuugacc uacaugggaa ag 22

<210> 65

<211> 23

<212> RNA

<213> Canis sp.

<400> 65

uacgaguuga uugucggacc cag 23

<210> 66

<211> 25

<212> RNA

<213> Canis sp.

<400> 66

guggucuccu uaccuaugac ugugg 25

<210> 67

<211> 17

<212> RNA

<213> Canis sp.

<400> 67

ggucuccuua ccuauga 17

<210> 68

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

ugucucagua aucuucuuac cuau 24

<210> 69

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

ucuuaccuau gacuauggau gaga 24

<210> 70

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

gcaugaacuc uuguggaucc 20

<210> 71

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

ccaggguacu acuuacauua 20

<210> 72

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

aucgugugc acagcaucca g 21

<210> 73

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

uguucagggc augaacucuu guggauccuu 30

<210> 74

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

uaggaggcgc cucccauccu guaggucacu g 31

<210> 75

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 75

aggucuagga ggcgccuccc auccuguagg u 31

<210> 76

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

gcgccuccca uccuguaggu cacug 25

<210> 77

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

cuucgaggag gucuaggagg cgccuc 26

<210> 78

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

cucccauccu guaggucacu g 21

<210> 79

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 79

uaccaguuuu ugcccuguca gg 22

<210> 80

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

ucaauaugcu gcuucccaaa cugaaa 26

<210> 81

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

cuaggaggcg ccucccaucc uguag 25

<210> 82

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 82

uuaugauuuc caucuacgau gucaguacuu c 31

<210> 83

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

cuuaccugcc aguggaggau uauauuccaa a 31

<210> 84

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 84

caucaggauu cuuaccugcc agugg 25

<210> 85

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 85

cgaugucagu acuuccaaua uucac 25

<210> 86

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

accauucauc aggauucu 18

<210> 87

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 87

accugccagu ggaggauu 18

<210> 88

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

ccaauauuca cuaaaucaac cuguuaa 27

<210> 89

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 89

caggauuguu accugccagu ggaggauuau 30

<210> 90

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

acgaugucag uacuuccaau auucacuaaa u 31

<210> 91

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

auuuccaucu acgaugucag uacuuccaau a 31

<210> 92

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

caggagcuuc caaaugcugc a 21

<210> 93

<211> 29

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 93

cuugucuuca ggagcuucca aaugcugca 29

<210> 94

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

uccucagcag aaagaagcca cg 22

<210> 95

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

uuagaaaucu cuccuugugc 20

<210> 96

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

uaaauugggu guuacacaau 20

<210> 97

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

cccugaggca uucccaucuu gaau 24

<210> 98

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 98

aggacuuacu ugcuuuguuu 20

<210> 99

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 99

cuugaauuua ggagauucau cug 23

<210> 100

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

caucuucuga uaauuuuccu guu 23

<210> 101

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 101

ucuucuguuu uuguuagcca guca 24

<210> 102

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

ucuauguaaa cugaaaauuu 20

<210> 103

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

uucuggagau ccauuaaaac 20

<210> 104

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

cagcaguugc gugaucucca cuag 24

<210> 105

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 105

uucaucaacu accaccacca u 21

<210> 106

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

cuaagcaaaa uaaucugacc uuaag 25

<210> 107

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 107

cuuguaaaag aacccagcgg ucuucugu 28

<210> 108

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 108

caucuacaga uguuugccca uc 22

<210> 109

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 109

gaaggauguc uuguaaaaga acc 23

<210> 110

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 110

accuguucuu caguaagacg 20

<210> 111

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 111

caugacacac cuguucuuca guaa 24

<210> 112

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 112

cauuugagaa ggaugucuug 20

<210> 113

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 113

aucucccaau accuggagaa gaga 24

<210> 114

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 114

gccaugcacu aaaaaggcac ugcaagacau u 31

<210> 115

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 115

ucuuuaaagc caguugugug aauc 24

<210> 116

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

uuucugaaag ccaugcacua a 21

<210> 117

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 117

guacauacgg ccaguuuuug aagac 25

<210> 118

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 118

cuagauccgc uuuuaaaacc uguuaaaaca a 31

<210> 119

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 119

ucuuuucuag auccgcuuuu aaaaccuguu a 31

<210> 120

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 120

cuagauccgc uuuuaaaacc uguua 25

<210> 121

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 121

ccgucuucug ggucacugac uua 23

<210> 122

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 122

cuagauccgc uuuuaaaacc uguuaa 26

<210> 123

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 123

ccgcuuuuaa aaccuguuaa 20

<210> 124

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 124

uggauugcuu uuucuuuucu agaucc 26

<210> 125

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 125

caugcuuccg ucuucugggu cacug 25

<210> 126

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 126

gaucuuguuu gagugaauac agu 23

<210> 127

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 127

guuauccagc caugcuuccg uc 22

<210> 128

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 128

ugauaauugg uaucacuaac cugug 25

<210> 129

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 129

guaucacuaa ccugugcugu ac 22

<210> 130

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 130

cugcuggcau cuugcaguu 19

<210> 131

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 131

gccugagcug aucugcuggc aucuugcagu u 31

<210> 132

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 132

cuggcagaau ucgauccacc ggcuguuc 28

<210> 133

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 133

cagcaguagu ugucaucugc uc 22

<210> 134

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 134

ugaugggugg guggguugg 19

<210> 135

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 135

aucugcauua acacccucua gaaag 25

<210> 136

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

ccggcuguuc aguuguucug aggc 24

<210> 137

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 137

aucugcauua acacccucua gaaagaaa 28

<210> 138

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 138

gaaggagaag agauucuuac cuuacaaa 28

<210> 139

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 139

auucgaucca ccggcuguuc 20

<210> 140

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 140

cagcaguagu ugucaucugc 20

<210> 141

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 141

gccgguugac uucauccugu gc 22

<210> 142

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 142

cugcauccag gaacaugggu cc 22

<210> 143

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 143

gucugcaucc aggaacaugg guc 23

<210> 144

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 144

guugaagauc ugauagccgg uuga 24

<210> 145

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 145

uacuuacugu cuguagcucu uucu 24

<210> 146

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 146

cacucauggu cuccugauag cgca 24

<210> 147

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 147

cugcaauucc ccgagucucu gc 22

<210> 148

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 148

acugcuggac ccauguccug aug 23

<210> 149

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 149

cuaaguugag guauggagag u 21

<210> 150

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 150

uauucacaga ccugcaauuc ccc 23

<210> 151

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 151

acaguggugc ugagauagua uaggcc 26

<210> 152

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 152

uaggccacuu uguugcucuu gc 22

<210> 153

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 153

uucagagggc gcuuucuuc 19

<210> 154

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 154

gggcaggcca uuccuccuuc aga 23

<210> 155

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 155

ucuucagggu uuguauguga uucu 24

<210> 156

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

cugggcugaa uugucugaau aucacug 27

<210> 157

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 157

cuguuggcac augugauccc acugag 26

<210> 158

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 158

gucuauaccu guuggcacau guga 24

<210> 159

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 159

ugcuuucugu aauucaucug gaguu 25

<210> 160

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 160

ccuccuuucu ggcauagacc uuccac 26

<210> 161

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 161

ugugucaucc auucgugcau cucug 25

<210> 162

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 162

uuaaggccuc uugugcuaca ggugg 25

<210> 163

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 163

ggggcucuuc uuuagcucuc uga 23

<210> 164

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 164

gacuuccaaa gucuugcauu uc 22

<210> 165

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 165

gccaacaugc ccaaacuucc uaag 24

<210> 166

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 166

cagagauuuc cucagcuccg ccagga 26

<210> 167

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 167

cuuacaucua gcaccucaga g 21

<210> 168

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 168

uccgccaucu guuagggucu gugcc 25

<210> 169

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 169

auuuggguua uccucugaau gucgc 25

<210> 170

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 170

cauaccucuu cauguaguuc cc 22

<210> 171

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 171

cauuugagcu gcguccaccu ugucug 26

<210> 172

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 172

uccugggcag acuggaugcu cuguuc 26

<210> 173

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 173

uugccugggc uuccugaggc auu 23

<210> 174

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 174

uucugaaaua acauauaccu gugc 24

<210> 175

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 175

uaguuucuga aauaacauau accug 25

<210> 176

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 176

gacuugucaa aucagauugg a 21

<210> 177

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 177

guuucugaaa uaacauauac cugu 24

<210> 178

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 178

caccagaaau acauaccaca 20

<210> 179

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 179

caaugauuua gcugugacug 20

<210> 180

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 180

cgaaacuuca uggagacauc uug 23

<210> 181

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 181

cuuguagacg cugcucaaaa uuggc 25

<210> 182

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 182

caugcacaca ccuuugcucc 20

<210> 183

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 183

ucuguacaau cugacgucca gucu 24

<210> 184

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 184

gucuuuauca ccauuuccac uucagac 27

<210> 185

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 185

ccgucugcuu uuucuguaca aucug 25

<210> 186

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 186

uccauaucug uagcugccag cc 22

<210> 187

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 187

ccaggcaacu ucagaaucca aau 23

<210> 188

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 188

uuucuguuac cugaaaagaa uuauaaugaa 30

<210> 189

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 189

cauucauuuc cuuucgcauc uuacg 25

<210> 190

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 190

ugaucucuuu gucaauucca uaucug 26

<210> 191

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 191

uucagugaua uagguuuuac cuuuccccag 30

<210> 192

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 192

cuguagcugc cagccauucu gucaag 26

<210> 193

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 193

ucuucugcuc gggaggugac a 21

<210> 194

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 194

ccaguuacua uucagaagac 20

<210> 195

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 195

ucuucaggug caccuucugu 20

<210> 196

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 196

ugugaugugg uccacauucu gguca 25

<210> 197

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 197

ccauguguuu cugguauucc 20

<210> 198

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 198

cguguagagu ccaccuuugg gcgua 25

<210> 199

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 199

uacuaauuuc cugcaguggu cacc 24

<210> 200

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

uucuguguga aauggcugca aauc 24

<210> 201

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

ccuucaaagg aauggaggcc 20

<210> 202

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

ugcugaauuu cagccuccag ugguu 25

<210> 203

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 203

ugaagucuuc cucuuucaga uucac 25

<210> 204

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 204

cuggcuuucu cucaucugug auuc 24

<210> 205

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 205

guuguaaguu gucuccucuu 20

<210> 206

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 206

uugucuguaa cagcugcugu 20

<210> 207

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 207

gcucuaauac cuugagagca 20

<210> 208

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 208

cuuugagacc ucaaauccug uu 22

<210> 209

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 209

cuuuauuuuc cuuucaucuc ugggc 25

<210> 210

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

aucguuucuu cacggacagu gugcugg 27

<210> 211

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 211

gggcuuguga gacaugagug auuu 24

<210> 212

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

accuucagag gacuccucuu gc 22

<210> 213

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 213

uauguguuac cuacccuugu cgguc 25

<210> 214

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

ggagagagcu uccuguagcu 20

<210> 215

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 215

ucacccuuuc cacaggcguu gca 23

<210> 216

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

uuugugucuu ucugagaaac 20

<210> 217

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 217

aaagacuuac cuuaagauac 20

<210> 218

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 218

aucugucaaa ucgccugcag 20

<210> 219

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 219

uuaccuugac uugcucaagc 20

<210> 220

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 220

uccagguuca agugggauac 20

<210> 221

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 221

gcucuucugg gcuuauggga gcacu 25

<210> 222

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 222

accuuuaucc acuggagauu ugucugc 27

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 223

uuccaccagu aacugaaaca g 21

<210> 224

<211> 29

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 224

ccacucagag cucagaucuu cuaacuucc 29

<210> 225

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 225

cuuccacuca gagcucagau cuucuaa 27

<210> 226

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 226

gggauccagu auacuuacag gcucc 25

<210> 227

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 227

accagaguaa cagucugagu aggagc 26

<210> 228

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

cucauaccuu cugcuugaug auc 23

<210> 229

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 229

uucuguccaa gcccgguuga aauc 24

<210> 230

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

acaucaagga agauggcauu ucuaguuugg 30

<210> 231

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 231

acaucaagga agauggcauu ucuag 25

<210> 232

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 232

cuccaacauc aaggaagaug gcauuucuag 30

<210> 233

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 233

aucauuuuuu cucauaccuu cugcu 25

<210> 234

<211> 36

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

aucauuuuuu cucauaccuu cugcuaggag cuaaaa 36

<210> 235

<400> 235

000

<210> 236

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 236

cacccaccau cacccucugu g 21

<210> 237

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 237

aucaucucgu ugauauccuc aa 22

<210> 238

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 238

uccugcauug uugccuguaa g 21

<210> 239

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 239

uccaacuggg gacgccucug uuccaaaucc 30

<210> 240

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 240

acuggggacg ccucuguucc a 21

<210> 241

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 241

ccguaaugau uguucuagcc 20

<210> 242

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 242

uguuaaaaaa cuuacuucga 20

<210> 243

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 243

cauucaacug uugccuccgg uucug 25

<210> 244

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 244

cuguugccuc cgguucugaa ggug 24

<210> 245

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 245

cauucaacug uugccuccgg uucugaaggu g 31

<210> 246

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 246

uacuaaccuu gguuucugug a 21

<210> 247

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 247

cugaaggugu ucuuguacuu caucc 25

<210> 248

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 248

uguauaggga cccuccuucc augacuc 27

<210> 249

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 249

cuaaccuugg uuucugugau uuucu 25

<210> 250

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 250

gguaucuuug auacuaaccu ugguuuc 27

<210> 251

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 251

auucuuucaa cuagaauaaa ag 22

<210> 252

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 252

gauucugaau ucuuucaacu agaau 25

<210> 253

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 253

aucccacuga uucugaauuc 20

<210> 254

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 254

uuggcucugg ccuguccuaa ga 22

<210> 255

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 255

cucuuuucca gguucaagug ggauacuagc 30

<210> 256

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 256

caagcuuuuc uuuuaguugc ugcucuuuuc c 31

<210> 257

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

uauucuuuug uucuucuagc cuggagaaag 30

<210> 258

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 258

cugcuuccuc caaccauaaa acaaauuc 28

<210> 259

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 259

ccaaugccau ccuggaguuc cuguaa 26

<210> 260

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 260

uccuguagaa uacuggcauc 20

<210> 261

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

ugcagaccuc cugccaccgc agauuca 27

<210> 262

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 262

cuaccucuuu uuucugucug 20

<210> 263

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 263

uguuuuugag gauugcugaa 20

<210> 264

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 264

tggttcttac ccagccgccg 20

<210> 265

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 265

gttattcttt agaatggtgc 20

<210> 266

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 266

tgctattacc ttaacccaga 20

<210> 267

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 267

ctgtgcttac cgggttttcc acctccc 27

<210> 268

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 268

atcgtcgtga ctgtctgttg gaggg 25

<210> 269

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 269

gctcacgttg aggggcatcg 20

<210> 270

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 270

acgttgaggg gcatcgtcgc 20

<210> 271

<211> 30

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 271

ggggcaucgu cgugacuguc uguuggaggg 30

<210> 272

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 272

cgucgugacu gucuguugga gg 22

<210> 273

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 273

cgtcgtgact gtctgttgga gg 22

<210> 274

<211> 28

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 274

ggcaucgucg cgggaggcug cuggagcg 28

<210> 275

<211> 28

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 275

ccgcgacaua ggacggagag cagagccc 28

<210> 276

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 276

actgtgaggg cgatcgctgc 20

<210> 277

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 277

acgatgagtg gcatagtcgc 20

<210> 278

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 278

ggcatcgtcg cgggaggctg 20

<210> 279

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

gggcatcgtc gcgggaggct 20

<210> 280

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

ggggcatcgt cgcgggaggc 20

<210> 281

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

aggggcatcg tcgcgggagg 20

<210> 282

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

gaggggcatc gtcgcgggag 20

<210> 283

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

tgaggggcat cgtcgcggga 20

<210> 284

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

ttgaggggca tcgtcgcggg 20

<210> 285

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 285

gttgaggggc atcgtcgcgg 20

<210> 286

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 286

cgttgagggg catcgtcgcg 20

<210> 287

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 287

acgttgaggg gcatcgtcgc 20

<210> 288

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 288

aacgttgagg ggcatcgtcg 20

<210> 289

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 289

taacgttgag gggcatcgtc 20

<210> 290

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 290

ctaacgttga ggggcatcgt 20

<210> 291

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

gctaacgttg aggggcatcg 20

<210> 292

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

agctaacgtt gaggggcatc 20

<210> 293

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 293

aagctaacgt tgaggggcat 20

<210> 294

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

gaagctaacg ttgaggggca 20

<210> 295

<211> 20

<212> DNA

<213> Rattus sp.

<400> 295

ctccgcaatg ctgaaaggtg 20

<210> 296

<211> 24

<212> RNA

<213> Rattus sp.

<400> 296

ggcgugccuc aaacauggug gcgg 24

<210> 297

<211> 27

<212> DNA

<213> Rattus sp.

<400> 297

ctgtgcttac cgggttttcc acctccc 27

<210> 298

<211> 25

<212> DNA

<213> Rattus sp.

<400> 298

atcgtcgtga ctgtctgttg gaggg 25

<210> 299

<211> 20

<212> DNA

<213> Rattus sp.

<400> 299

gctcacgttg aggggcatcg 20

<210> 300

<211> 20

<212> DNA

<213> Rattus sp.

<400> 300

ggtcactcac cggtagagaa 20

<210> 301

<211> 20

<212> DNA

<213> Rattus sp.

<400> 301

gggttccaag tctataaagg 20

<210> 302

<211> 14

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 302

tgtgtctttt ccag 14

<210> 303

<211> 23

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 303

tttggagact gccagggacc atg 23

<210> 304

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 304

catggtccct ggcagtctcc 20

<210> 305

<211> 36

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 305

tcaatgggca aaacatggtc cctggcagtc tccaaa 36

<210> 306

<211> 15

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 306

tttgtgttct cccag 15

<210> 307

<211> 23

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 307

ggaaacagaa gtacctgtgc gcc 23

<210> 308

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 308

ggcgcacagg tacttctg 18

<210> 309

<211> 36

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

aatcatttct gctggcgcac aggtacttct gtttcc 36

<210> 310

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 310

cccctgcagc acgcgggt 18

<210> 311

<211> 37

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 311

gaggcagggc cggcaggacc ccctgcagca cgcgggt 37

<210> 312

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 312

ggcatcgtcg cgggaggctg 20

<210> 313

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 313

gggcatcgtc gcgggaggct 20

<210> 314

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 314

ggggcatcgt cgcgggaggc 20

<210> 315

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 315

aggggcatcg tcgcgggagg 20

<210> 316

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 316

gaggggcatc gtcgcgggag 20

<210> 317

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 317

tgaggggcat cgtcgcggga 20

<210> 318

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 318

ttgaggggca tcgtcgcggg 20

<210> 319

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 319

gttgaggggc atcgtcgcgg 20

<210> 320

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 320

cgttgagggg catcgtcgcg 20

<210> 321

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 321

acgttgaggg gcatcgtcgc 20

<210> 322

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 322

aacgttgagg ggcatcgtcg 20

<210> 323

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 323

taacgttgag gggcatcgtc 20

<210> 324

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 324

ctaacgttga ggggcatcgt 20

<210> 325

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 325

gctaacgttg aggggcatcg 20

<210> 326

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 326

agctaacgtt gaggggcatc 20

<210> 327

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 327

aagctaacgt tgaggggcat 20

<210> 328

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 328

gaagctaacg ttgaggggca 20

<210> 329

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 329

tcctcatctt cttgttcctc 20

<210> 330

<211> 36

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 330

aacaacatcg atttcttcct catcttcttg ttcctc 36

<210> 331

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 331

cccggaaggc agtctggc 18

<210> 332

<211> 36

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 332

tcctccatgg cagtgacccg gaaggcagtc tggctg 36

<210> 333

<211> 19

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 333

ctactggccg ctgaagggc 19

<210> 334

<211> 36

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 334

gctcaaagtc agatgctact ggccgctgaa gggctt 36

<210> 335

<211> 27

<212> DNA

<213> Human immunodeficiency virus type 1

<400> 335

tcgtcggtct ctccgcttct tcttgcc 27

<210> 336

<211> 20

<212> DNA

<213> Human immunodeficiency virus type 1

<400> 336

ctctggtggt gggtaagggt 20

<210> 337

<211> 37

<212> DNA

<213> Human immunodeficiency virus type 1

<400> 337

cgggtctgtc gggttccctc tggtggtggg taagggt 37

<210> 338

<211> 30

<212> RNA

<213> Rattus sp.

<400> 338

ggggcaucgu cgugacuguc uguuggaggg 30

<210> 339

<211> 22

<212> RNA

<213> Rattus sp.

<400> 339

cgucgugacu gucuguugga gg 22

<210> 340

<211> 22

<212> DNA

<213> Rattus sp.

<400> 340

cgtcgtgact gtctgttgga gg 22

<210> 341

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 341

ggcaucgucg cgggaggcug cuggagcg 28

<210> 342

<211> 28

<212> RNA

<213> Rattus sp.

<400> 342

ccgcgacaua ggacggagag cagagccc 28

<210> 343

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

ctgcaggtaa aagcatatgg atcaa 25

<210> 344

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 344

atcgcctgca ggtaaaagca tatgg 25

<210> 345

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 345

gtcaaatcgc ctgcaggtaa aagca 25

<210> 346

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 346

gatctgtcaa atcgcctgca ggtaa 25

<210> 347

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 347

caacagatct gtcaaatcgc ctgca 25

<210> 348

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 348

tttctcaaca gatctgtcaa atcgc 25

<210> 349

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 349

ccatttctca acagatctgt caaat 25

<210> 350

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 350

ataatgaaaa cgccgccatt tctca 25

<210> 351

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 351

aaatatcttt atatcataat gaaaa 25

<210> 352

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 352

tgttagccac tgattaaata tcttt 25

<210> 353

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 353

aaactgttca gcttctgtta gccac 25

<210> 354

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

ttgtgtcttt ctgagaaact gttca 25

<210> 355

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 355

ccaattctca ggaatttgtg tcttt 25

<210> 356

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 356

gtatttagca tgttcccaat tctca 25

<210> 357

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 357

cttaagatac catttgtatt tagca 25

<210> 358

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 358

cttaccttaa gataccattt gtatt 25

<210> 359

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 359

aaagacttac cttaagatac cattt 25

<210> 360

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 360

aaatcaaaga cttaccttaa gatac 25

<210> 361

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 361

aaaacaaatc aaagacttac cttaa 25

<210> 362

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 362

tcgaaaaaac aaatcaaaga cttac 25

<210> 363

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 363

ctgtaagata ccaaaaaggc aaaac 25

<210> 364

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 364

cctgtaagat accaaaaagg caaaa 25

<210> 365

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 365

agttcctgta agataccaaa aaggc 25

<210> 366

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 366

gagttcctgt aagataccaa aaagg 25

<210> 367

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 367

cctggagttc ctgtaagata ccaaa 25

<210> 368

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 368

tcctggagtt cctgtaagat accaa 25

<210> 369

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 369

gccatcctgg agttcctgta agata 25

<210> 370

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 370

tgccatcctg gagttcctgt aagat 25

<210> 371

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 371

ccaatgccat cctggagttc ctgta 25

<210> 372

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 372

cccaatgcca tcctggagtt cctgt 25

<210> 373

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373

gctgcccaat gccatcctgg agttc 25

<210> 374

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 374

cgctgcccaa tgccatcctg gagtt 25

<210> 375

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 375

aacagtttgc cgctgcccaa tgcca 25

<210> 376

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 376

ctgacaacag tttgccgctg cccaa 25

<210> 377

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 377

gttgcattca atgttctgac aacag 25

<210> 378

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 378

gctgaattat ttcttcccca gttgc 25

<210> 379

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 379

attatttctt ccccagttgc attca 25

<210> 380

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 380

ggcatctgtt tttgaggatt gctga 25

<210> 381

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 381

tttgaggatt gctgaattat ttctt 25

<210> 382

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 382

aatttttcct gtagaatact ggcat 25

<210> 383

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 383

atactggcat ctgtttttga ggatt 25

<210> 384

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 384

accgcagatt caggcttccc aattt 25

<210> 385

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 385

aatttttcct gtagaatact ggcat 25

<210> 386

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 386

ctgtttgcag acctcctgcc accgc 25

<210> 387

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 387

agattcaggc ttcccaattt ttcct 25

<210> 388

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

ctctttttc tgtctgacag ctgtt 25

<210> 389

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 389

acctcctgcc accgcagatt caggc 25

<210> 390

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 390

cctacctctt ttttctgtct gacag 25

<210> 391

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 391

gacagctgtt tgcagacctc ctgcc 25

<210> 392

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 392

gtcgccctac ctcttttttc tgtct 25

<210> 393

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 393

gatctgtcgc cctacctctt ttttc 25

<210> 394

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 394

tattagatct gtcgccctac ctctt 25

<210> 395

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

attcctatta gatctgtcgc cctac 25

<210> 396

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 396

agataccaaa aaggcaaaac 20

<210> 397

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

aagataccaa aaaggcaaaa 20

<210> 398

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 398

cctgtaagat accaaaaagg 20

<210> 399

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 399

gagttcctgt aagataccaa 20

<210> 400

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 400

tcctggagtt cctgtaagat 20

<210> 401

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 401

tgccatcctg gagttcctgt 20

<210> 402

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 402

cccaatgcca tcctggagtt 20

<210> 403

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 403

cgctgcccaa tgccatcctg 20

<210> 404

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 404

ctgacaacag tttgccgctg 20

<210> 405

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 405

gttgcattca atgttctgac 20

<210> 406

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 406

attatttctt ccccagttgc 20

<210> 407

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 407

tttgaggatt gctgaattat 20

<210> 408

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 408

atactggcat ctgtttttga 20

<210> 409

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 409

aatttttcct gtagaatact 20

<210> 410

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 410

agattcaggc ttcccaattt 20

<210> 411

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 411

acctcctgcc accgcagatt 20

<210> 412

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 412

gacagctgtt tgcagacctc 20

<210> 413

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 413

ctctttttc tgtctgacag 20

<210> 414

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 414

cctacctctt ttttctgtct 20

<210> 415

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 415

gtcgccctac ctctttttc 20

<210> 416

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 416

gatctgtcgc cctacctctt 20

<210> 417

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 417

tattagatct gtcgccctac 20

<210> 418

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 418

attcctatta gatctgtcgc 20

<210> 419

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 419

gggggatttg agaaaataaa attac 25

<210> 420

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 420

atttgagaaa ataaaattac cttga 25

<210> 421

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 421

ctagcctgga gaaagaagaa taaaa 25

<210> 422

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 422

agaaaataaa attaccttga cttgc 25

<210> 423

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 423

ttcttctagc ctggagaaag aagaa 25

<210> 424

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 424

ataaaattac cttgacttgc tcaag 25

<210> 425

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 425

ttttgttctt ctagcctgga gaaag 25

<210> 426

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 426

attaccttga cttgctcaag ctttt 25

<210> 427

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 427

tattcttttg ttcttctagc ctgga 25

<210> 428

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 428

cttgacttgc tcaagctttt ctttt 25

<210> 429

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 429

caagatattc ttttgttctt ctagc 25

<210> 430

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 430

cttttagttg ctgctctttt ccagg 25

<210> 431

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 431

ccaggttcaa gtgggatact agcaa 25

<210> 432

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 432

atctctttga aattctgaca agata 25

<210> 433

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 433

agcaatgtta tctgcttcct ccaac 25

<210> 434

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 434

aacaaattca tttaaatctc tttga 25

<210> 435

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 435

ccaaccataa aacaaattca tttaa 25

<210> 436

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 436

ttcctccaac cataaaacaa attca 25

<210> 437

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 437

tttaaatctc tttgaaattc tgaca 25

<210> 438

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 438

tgacaagata ttcttttgtt cttct 25

<210> 439

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 439

ttcaagtggg atactagcaa tgtta 25

<210> 440

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 440

agatattctt ttgttcttct agcct 25

<210> 441

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 441

ctgctctttt ccaggttcaa gtggg 25

<210> 442

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 442

ttcttttgtt cttctagcct ggaga 25

<210> 443

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 443

cttttctttt agttgctgct ctttt 25

<210> 444

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 444

ttgttcttct agcctggaga aagaa 25

<210> 445

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 445

cttctagcct ggagaaagaa gaata 25

<210> 446

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 446

agcctggaga aagaagaata aaatt 25

<210> 447

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 447

ctggagaaag aagaataaaa ttgtt 25

<210> 448

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 448

gaaagaagaa taaaattgtt 20

<210> 449

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 449

ggagaaagaa gaataaaatt 20

<210> 450

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 450

agcctggaga aagaagaata 20

<210> 451

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 451

cttctagcct ggagaaagaa 20

<210> 452

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 452

ttgttcttct agcctggaga 20

<210> 453

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 453

ttcttttgtt cttctagcct 20

<210> 454

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 454

tgacaagata ttcttttgtt 20

<210> 455

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 455

atctctttga aattctgaca 20

<210> 456

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 456

aacaaattca tttaaatctc 20

<210> 457

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 457

ttcctccaac cataaaacaa 20

<210> 458

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 458

agcaatgtta tctgcttcct 20

<210> 459

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 459

ttcaagtggg atactagcaa 20

<210> 460

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 460

ctgctctttt ccaggttcaa 20

<210> 461

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 461

cttttctttt agttgctgct 20

<210> 462

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 462

cttgacttgc tcaagctttt 20

<210> 463

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 463

attaccttga cttgctcaag 20

<210> 464

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 464

ataaaattac cttgacttgc 20

<210> 465

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 465

agaaaataaa attaccttga 20

<210> 466
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 466
atttgagaaa ataaaattac 20
<210> 467
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 467
gggggatttg agaaaataaa 20
<210> 468
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 468
ctgaaacaga caaatgcaac aacgt 25
<210> 469
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 469
agtaactgaa acagacaaat gcaac 25

<210> 470

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 470

ccaccagtaa ctgaaacaga caaat 25

<210> 471

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 471

ctcttccacc agtaactgaa acaga 25

<210> 472

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 472

ggcaactctt ccaccagtaa ctgaa 25

<210> 473

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 473

gcaggggcaa ctcttccacc agtaa 25

<210> 474

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 474

ctggcgcagg ggcaactctt ccacc 25

<210> 475

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 475

tttaattgtt tgagaattcc ctggc 25

<210> 476

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 476

ttgtttgaga attccctggc gcagg 25

<210> 477

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 477

gcacgggtcc tccagtttca tttaa 25

<210> 478

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 478

tccagtttca tttaattgtt tgaga 25

<210> 479

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 479

gcttatggga gcacttacaa gcacg 25

<210> 480

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 480

tacaagcacg ggtcctccag tttca 25

<210> 481

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 481

agtttatctt gctcttctgg gctta 25

<210> 482

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 482

tctgcttgag cttattttca agttt 25

<210> 483

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 483

atcttgctct tctgggctta tggga 25

<210> 484

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 484

ctttatccac tggagatttg tctgc 25

<210> 485

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 485

cttattttca agtttatctt gctct 25

<210> 486

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 486

ctaaccttta tccactggag atttg 25

<210> 487

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 487

atttgtctgc ttgagcttat tttca 25

<210> 488

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 488

aatgtctaac ctttatccac tggag 25

<210> 489

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 489

tggttaatgt ctaaccttta tccac 25

<210> 490

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 490

agagatggtt aatgtctaac cttta 25

<210> 491

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 491

acggaagaga tggttaatgt ctaac 25

<210> 492

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 492

acagacaaat gcaacaacgt 20

<210> 493

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 493

ctgaaacaga caaatgcaac 20

<210> 494

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 494

agtaactgaa acagacaaat 20

<210> 495

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 495

ccaccagtaa ctgaaacaga 20

<210> 496

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 496

ctcttccacc agtaactgaa 20

<210> 497

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 497

ggcaactctt ccaccagtaa 20

<210> 498

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 498

ctggcgcagg ggcaactctt 20

<210> 499

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 499

ttgtttgaga attccctggc 20

<210> 500

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 500

tccagtttca tttaattgtt 20

<210> 501

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 501

tacaagcacg ggtcctccag 20

<210> 502

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 502

gcttatggga gcacttacaa 20

<210> 503

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 503

atcttgctct tctgggctta 20

<210> 504

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 504

cttattttca agtttatctt 20

<210> 505

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 505

atttgtctgc ttgagcttat 20

<210> 506

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 506

ctttatccac tggagatttg 20

<210> 507

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 507

ctaaccttta tccactggag 20

<210> 508

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 508

aatgtctaac ctttatccac 20

<210> 509

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 509

tggttaatgt ctaaccttta 20

<210> 510

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 510

agagatggtt aatgtctaac 20

<210> 511

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 511

acggaagaga tggttaatgt 20

<210> 512

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 512

ctgaaaggaa aatacatttt aaaaa 25

<210> 513

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 513

cctgaaagga aaatacattt taaaa 25

<210> 514

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 514

gaaacctgaa aggaaaatac atttt 25

<210> 515

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 515

ggaaacctga aaggaaaata cattt 25

<210> 516

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 516

ctctggaaac ctgaaaggaa aatac 25

<210> 517

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 517

gctctggaaa cctgaaagga aaata 25

<210> 518

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 518

taaagctctg gaaacctgaa aggaa 25

<210> 519

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 519

gtaaagctct ggaaacctga aagga 25

<210> 520

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 520

tcaggtaaag ctctggaaac ctgaa 25

<210> 521

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 521

ctcaggtaaa gctctggaaa cctga 25

<210> 522

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 522

gtttctcagg taaagctctg gaaac 25

<210> 523

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 523

tgtttctcag gtaaagctct ggaaa 25

<210> 524

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 524

aatttctcct tgtttctcag gtaaa 25

<210> 525

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 525

tttgagcttc aatttctcct tgttt 25

<210> 526

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 526

ttttatttga gcttcaattt ctcct 25

<210> 527

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 527

aagctgccca aggtctttta tttga 25

<210> 528

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 528

aggtcttcaa gctttttttc aagct 25

<210> 529

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 529

ttcaagcttt ttttcaagct gccca 25

<210> 530

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 530

gatgatttaa ctgctcttca aggtc 25

<210> 531

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 531

ctgctcttca aggtcttcaa gcttt 25

<210> 532

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 532

aggagataac cacagcagca gatga 25

<210> 533

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 533

cagcagatga tttaactgct cttca 25

<210> 534

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 534

atttccaact gattcctaat aggag 25

<210> 535

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 535

cttggtttgg ttggttataa atttc 25

<210> 536

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 536

caactgattc ctaataggag ataac 25

<210> 537

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 537

cttaacgtca aatggtcctt cttgg 25

<210> 538

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 538

ttggttataa atttccaact gattc 25

<210> 539

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 539

cctaccttaa cgtcaaatgg tcctt 25

<210> 540

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 540

tccttcttgg tttggttggt tataa 25

<210> 541

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 541

agttccctac cttaacgtca aatgg 25

<210> 542

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 542

caaaaagttc cctaccttaa cgtca 25

<210> 543

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 543

taaagcaaaa agttccctac cttaa 25

<210> 544

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 544

atatttaaag caaaaagttc cctac 25

<210> 545

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 545

aggaaaatac attttaaaaa 20

<210> 546

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 546

aaggaaaata cattttaaaa 20

<210> 547

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 547

cctgaaagga aaatacattt 20

<210> 548

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 548

ggaaacctga aaggaaaata 20

<210> 549

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 549

gctctggaaa cctgaaagga 20

<210> 550

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 550

gtaaagctct ggaaacctga 20

<210> 551

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 551

ctcaggtaaa gctctggaaa 20

<210> 552

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 552

aatttctcct tgtttctcag 20

<210> 553

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 553

ttttatttga gcttcaattt 20

<210> 554

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 554

aagctgccca aggtctttta 20

<210> 555

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 555

ttcaagcttt ttttcaagct 20

<210> 556

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 556

ctgctcttca aggtcttcaa 20

<210> 557

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 557

cagcagatga tttaactgct 20

<210> 558

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 558

aggagataac cacagcagca 20

<210> 559

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 559

caactgattc ctaataggag 20

<210> 560

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 560

ttggttataa atttccaact 20

<210> 561

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 561

tccttcttgg tttggttggt 20

<210> 562

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 562

cttaacgtca aatggtcctt 20

<210> 563

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 563

cctaccttaa cgtcaaatgg 20

<210> 564

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 564

agttccctac cttaacgtca 20

<210> 565

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 565

caaaaagttc cctaccttaa 20

<210> 566

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 566

taaagcaaaa agttccctac 20

<210> 567

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 567

atatttaaag caaaaagttc 20

<210> 568

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 568

ctggggaaaa gaacccatat agtgc 25

<210> 569

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 569

tcctggggaa aagaacccat atagt 25

<210> 570

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 570

gtttcctggg gaaaagaacc catat 25

<210> 571

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 571

cagtttcctg gggaaaagaa cccat 25

<210> 572

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 572

tttcagtttc ctggggaaaa gaacc 25

<210> 573

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 573

tatttcagtt tcctggggaa aagaa 25

<210> 574

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 574

tgctatttca gtttcctggg gaaaa 25

<210> 575

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 575

actgctattt cagtttcctg gggaa 25

<210> 576

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 576

tgaactgcta tttcagtttc ctggg 25

<210> 577

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 577

cttgaactgc tatttcagtt tcctg 25

<210> 578

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 578

tagcttgaac tgctatttca gtttc 25

<210> 579

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 579

tttagcttga actgctattt cagtt 25

<210> 580

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 580

ttccacatcc ggttgtttag cttga 25

<210> 581

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 581

tgcccttag acaaaatctc ttcca 25

<210> 582

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 582

tttagacaaa atctcttcca catcc 25

<210> 583

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 583

gtttttcctt gtacaaatgc tgccc 25

<210> 584

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 584

gtacaaatgc tgccctttag acaaa 25

<210> 585

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 585

cttcactggc tgagtggctg gtttt 25

<210> 586

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 586

ggctggtttt tccttgtaca aatgc 25

<210> 587

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 587

attaccttca ctggctgagt ggctg 25

<210> 588

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 588

gcttcattac cttcactggc tgagt 25

<210> 589

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 589

aggttgcttc attaccttca ctggc 25

<210> 590

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 590

gctagaggtt gcttcattac cttca 25

<210> 591

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 591

atattgctag aggttgcttc attac 25

<210> 592

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 592

gaaaagaacc catatagtgc 20

<210> 593

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 593

gggaaaagaa cccatatagt 20

<210> 594

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 594

tcctggggaa aagaacccat 20

<210> 595

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 595

cagtttcctg gggaaaagaa 20

<210> 596

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 596

tatttcagtt tcctggggaa 20

<210> 597

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 597

actgctattt cagtttcctg 20

<210> 598

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 598

cttgaactgc tatttcagtt 20

<210> 599

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 599

tttagcttga actgctattt 20

<210> 600

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 600

ttccacatcc ggttgtttag 20

<210> 601

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 601

tttagacaaa atctcttcca 20

<210> 602

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 602

gtacaaatgc tgccctttag 20

<210> 603

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 603

ggctggtttt tccttgtaca 20

<210> 604

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 604

cttcactggc tgagtggctg 20

<210> 605

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 605

attaccttca ctggctgagt 20

<210> 606

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 606

gcttcattac cttcactggc 20

<210> 607

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 607

aggttgcttc attaccttca 20

<210> 608

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 608

gctagaggtt gcttcattac 20

<210> 609

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 609

atattgctag aggttgcttc 20

<210> 610

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 610

ctttaacaga aaagcataca catta 25

<210> 611

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 611

tcctctttaa cagaaaagca tacac 25

<210> 612

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 612

ttcctcttta acagaaaagc ataca 25

<210> 613

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 613

taacttcctc tttaacagaa aagca 25

<210> 614

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 614

ctaacttcct ctttaacaga aaagc 25

<210> 615

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 615

tcttctaact tcctctttaa cagaa 25

<210> 616

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 616

atcttctaac ttcctcttta acaga 25

<210> 617

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 617

tcagatcttc taacttcctc tttaa 25

<210> 618

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 618

ctcagatctt ctaacttcct cttta 25

<210> 619

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 619

agagctcaga tcttctaact tcctc 25

<210> 620

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 620

cagagctcag atcttctaac ttcct 25

<210> 621

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 621

cactcagagc tcagatcttc tact 24

<210> 622

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 622

ccttccactc agagctcaga tcttc 25

<210> 623

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 623

gtaaacggtt taccgccttc cactc 25

<210> 624

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 624

ctttgccctc agctcttgaa gtaaa 25

<210> 625

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 625

ccctcagctc ttgaagtaaa cggtt 25

<210> 626

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 626

ccaggagcta ggtcaggctg ctttg 25

<210> 627

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 627

ggtcaggctg ctttgccctc agctc 25

<210> 628

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 628

aggctccaat agtggtcagt ccagg 25

<210> 629

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 629

tcagtccagg agctaggtca ggctg 25

<210> 630

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 630

cttacaggct ccaatagtgg tcagt 25

<210> 631

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 631

gtatacttac aggctccaat agtgg 25

<210> 632

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 632

atccagtata cttacaggct ccaat 25

<210> 633

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 633

atgggatcca gtatacttac aggct 25

<210> 634

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 634

agagaatggg atccagtata cttac 25

<210> 635

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 635

acagaaaagc atacacatta 20

<210> 636

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 636

tttaacagaa aagcatacac 20

<210> 637

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 637

tcctctttaa cagaaaagca 20

<210> 638

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 638

taacttcctc tttaacagaa 20

<210> 639

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 639

tcttctaact tcctctttaa 20

<210> 640

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 640

tcagatcttc taacttcctc 20

<210> 641

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 641

ccttccactc agagctcaga 20

<210> 642

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 642

gtaaacggtt taccgccttc 20

<210> 643

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 643

ccctcagctc ttgaagtaaa 20

<210> 644

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 644

ggtcaggctg ctttgccctc 20

<210> 645

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 645

tcagtccagg agctaggtca 20

<210> 646

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 646

aggctccaat agtggtcagt 20

<210> 647

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 647

cttacaggct ccaatagtgg 20

<210> 648

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 648

gtatacttac aggctccaat 20

<210> 649

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 649

atccagtata cttacaggct 20

<210> 650

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 650

atgggatcca gtatacttac 20

<210> 651

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 651

agagaatggg atccagtata 20

<210> 652

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 652

ctaaaatatt ttgggttttt gcaaaa 26

<210> 653

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 653

gctaaaatat tttgggtttt tgcaaa 26

<210> 654

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 654

taggagctaa aatattttgg gttttt 26

<210> 655

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 655

agtaggagct aaaatatttt gggtt 25

<210> 656

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 656

tgagtaggag ctaaaatatt ttggg 25

<210> 657

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 657

ctgagtagga gctaaaatat tttggg 26

<210> 658

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 658

cagtctgagt aggagctaaa atatt 25

<210> 659

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 659

acagtctgag taggagctaa aatatt 26

<210> 660

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 660

gagtaacagt ctgagtagga gctaaa 26

<210> 661

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 661

cagagtaaca gtctgagtag gagct 25

<210> 662

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 662

caccagagta acagtctgag taggag 26

<210> 663

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 663

gtcaccagag taacagtctg agtag 25

<210> 664

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 664

aaccacaggt tgtgtcacca gagtaa 26

<210> 665

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 665

gttgtgtcac cagagtaaca gtctg 25

<210> 666

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 666

tggcagtttc cttagtaacc acaggt 26

<210> 667

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 667

atttctagtt tggagatggc agtttc 26

<210> 668

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 668

ggaagatggc atttctagtt tggag 25

<210> 669

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 669

catcaaggaa gatggcattt ctagtt 26

<210> 670

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 670

gagcaggtac ctccaacatc aaggaa 26

<210> 671

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 671

atctgccaga gcaggtacct ccaac 25

<210> 672

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 672

aagttctgtc caagcccggt tgaaat 26

<210> 673

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 673

cggttgaaat ctgccagagc aggtac 26

<210> 674

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 674

gagaaagcca gtcggtaagt tctgtc 26

<210> 675

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 675

gtcggtaagt tctgtccaag cccgg 25

<210> 676

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 676

ataacttgat caagcagaga aagcca 26

<210> 677

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 677

aagcagagaa agccagtcgg taagt 25

<210> 678

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 678

caccctctgt gattttataa cttgat 26

<210> 679

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 679

caaggtcacc caccatcacc ctctgt 26

<210> 680

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 680

catcaccctc tgtgatttta taact 25

<210> 681

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 681

cttctgcttg atgatcatct cgttga 26

<210> 682

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 682

ccttctgctt gatgatcatc tcgttg 26

<210> 683

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 683

atctcgttga tatcctcaag gtcacc 26

<210> 684

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 684

tcataccttc tgcttgatga tcatct 26

<210> 685

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 685

tcatttttc tcataccttc tgcttg 26

<210> 686

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 686

ttttctcata ccttctgctt gatgat 26

<210> 687

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 687

ttttatcatt ttttctcata ccttct 26

<210> 688

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 688

ccaactttta tcatttttc tcatac 26

<210> 689

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 689

atattttggg tttttgcaaa 20

<210> 690
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 690
aaaatatttt gggtttttgc 20
<210> 691
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 691
gagctaaaat attttgggtt 20
<210> 692
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 692
agtaggagct aaaatatttt 20
<210> 693
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 693
gtctgagtag gagctaaaat 20

<210> 694

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 694

taacagtctg agtaggagct 20

<210> 695

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 695

cagagtaaca gtctgagtag 20

<210> 696

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 696

cacaggttgt gtcaccagag 20

<210> 697

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 697

agtttcctta gtaaccacag 20

<210> 698

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 698

tagtttggag atggcagttt 20

<210> 699

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 699

ggaagatggc atttctagtt 20

<210> 700

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 700

tacctccaac atcaaggaag 20

<210> 701

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 701

atctgccaga gcaggtacct 20

<210> 702

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 702

ccaagcccgg ttgaaatctg 20

<210> 703

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 703

gtcggtaagt tctgtccaag 20

<210> 704

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 704

aagcagagaa agccagtcgg 20

<210> 705

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 705

ttttataact tgatcaagca 20

<210> 706

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 706

catcaccctc tgtgatttta 20

<210> 707

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 707

ctcaaggtca cccaccatca 20

<210> 708

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 708

catctcgttg atatcctcaa 20

<210> 709

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 709

cttctgcttg atgatcatct 20

<210> 710

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 710

cataccttct gcttgatgat 20

<210> 711

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 711

tttctcatac cttctgcttg 20

<210> 712

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 712

catttttct cataccttct 20

<210> 713

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 713

tttatcattt tttctcatac 20

<210> 714

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 714

caacttttat catttttct 20

<210> 715

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 715

ctgtaagaac aaatatccct tagta 25

<210> 716

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 716

tgcctgtaag aacaaatatc cctta 25

<210> 717

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 717

gttgcctgta agaacaaata tccct 25

<210> 718

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 718

attgttgcct gtaagaacaa atatc 25

<210> 719

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 719

gcattgttgc ctgtaagaac aaata 25

<210> 720

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 720

cctgcattgt tgcctgtaag aacaa 25

<210> 721

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 721

atcctgcatt gttgcctgta agaac 25

<210> 722

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 722

caaatcctgc attgttgcct gtaag 25

<210> 723

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 723

tccaaatcct gcattgttgc ctgta 25

<210> 724

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 724

tgttccaaat cctgcattgt tgcct 25

<210> 725

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 725

tctgttccaa atcctgcatt gttgc 25

<210> 726

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 726

aactggggac gcctctgttc caaat 25

<210> 727

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 727

gcctctgttc caaatcctgc attgt 25

<210> 728

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 728

cagcggtaat gagttcttcc aactg 25

<210> 729

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 729

cttccaactg gggacgcctc tgttc 25

<210> 730

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 730

cttgtttttc aaattttggg cagcg 25

<210> 731

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 731

ctagcctctt gattgctggt cttgt 25

<210> 732

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 732

ttttcaaatt ttgggcagcg gtaat 25

<210> 733

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 733

ttcgatccgt aatgattgtt ctagc 25

<210> 734

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 734

gattgctggt cttgtttttc aaatt 25

<210> 735

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 735

cttacttcga tccgtaatga ttgtt 25

<210> 736

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 736

ttgttctagc ctcttgattg ctggt 25

<210> 737

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 737

aaaaacttac ttcgatccgt aatga 25

<210> 738

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 738

tgttaaaaaa cttacttcga tccgt 25

<210> 739

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 739

atgcttgtta aaaaacttac ttcga 25

<210> 740

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 740

gtcccatgct tgttaaaaaa cttac 25

<210> 741

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 741

agaacaaata tcccttagta 20

<210> 742

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 742

gtaagaacaa atatccctta 20

<210> 743

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 743

tgcctgtaag aacaaatatc 20

<210> 744

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 744

attgttgcct gtaagaacaa 20

<210> 745

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 745

cctgcattgt tgcctgtaag 20

<210> 746

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 746

caaatcctgc attgttgcct 20

<210> 747

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 747

gcctctgttc caaatcctgc 20

<210> 748

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 748

cttccaactg gggacgcctc 20

<210> 749

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 749

cagcggtaat gagttcttcc 20

<210> 750

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 750

ttttcaaatt ttgggcagcg 20

<210> 751

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 751

gattgctggt cttgtttttc 20

<210> 752

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 752

ttgttctagc ctcttgattg 20

<210> 753

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 753

ttcgatccgt aatgattgtt 20

<210> 754

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 754

cttacttcga tccgtaatga 20

<210> 755

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 755

aaaaacttac ttcgatccgt 20

<210> 756

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 756

tgttaaaaaa cttacttcga 20

<210> 757

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 757

atgcttgtta aaaaacttac 20

<210> 758

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 758

gtcccatgct tgttaaaaaa 20

<210> 759

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 759

ctagaataaa aggaaaaata aatat 25

<210> 760

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 760

aactagaata aaaggaaaaa taaat 25

<210> 761

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 761

ttcaactaga ataaaaggaa aaata 25

<210> 762

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 762

ctttcaacta gaataaaagg aaaaa 25

<210> 763

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 763

attctttcaa ctagaataaa aggaa 25

<210> 764

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 764

gaattctttc aactagaata aaagg 25

<210> 765

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 765

tctgaattct ttcaactaga ataaa 25

<210> 766

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 766

attctgaatt ctttcaacta gaata 25

<210> 767

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 767

ctgattctga attctttcaa ctaga 25

<210> 768

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 768

cactgattct gaattctttc aacta 25

<210> 769

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 769

tcccactgat tctgaattct ttcaa 25

<210> 770

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 770

catcccactg attctgaatt ctttc 25

<210> 771

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 771

tacttcatcc cactgattct gaatt 25

<210> 772

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 772

ctgaaggtgt tcttgtactt catcc 25

<210> 773

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 773

cggttctgaa ggtgttcttg tact 24

<210> 774

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 774

ctgttgcctc cggttctgaa ggtgt 25

<210> 775

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 775

tttcattcaa ctgttgcctc cggtt 25

<210> 776

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 776

taacatttca ttcaactgtt gcctc 25

<210> 777

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 777

ttgtgttgaa tcctttaaca tttca 25

<210> 778

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 778

tcttccttag cttccagcca ttgtg 25

<210> 779

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 779

cttagcttcc agccattgtg ttgaa 25

<210> 780

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 780

gtcctaagac ctgctcagct tcttc 25

<210> 781

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 781

ctgctcagct tcttccttag cttcc 25

<210> 782

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 782

ctcaagcttg gctctggcct gtcct 25

<210> 783

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 783

ggcctgtcct aagacctgct cagct 25

<210> 784

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 784

tagggaccct ccttccatga ctcaa 25

<210> 785

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 785

tttggattgc atctactgta taggg 25

<210> 786

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 786

accctccttc catgactcaa gcttg 25

<210> 787

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 787

cttggtttct gtgattttct tttgg 25

<210> 788

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 788

atctactgta tagggaccct ccttc 25

<210> 789

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 789

ctaaccttgg tttctgtgat tttct 25

<210> 790

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 790

tttcttttgg attgcatcta ctgta 25

<210> 791

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 791

tgatactaac cttggtttct gtgat 25

<210> 792

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 792

atctttgata ctaaccttgg tttct 25

<210> 793

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 793

aaggtatctt tgatactaac cttgg 25

<210> 794

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 794

ttaaaaaggt atctttgata ctaac 25

<210> 795

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 795

ataaaaggaa aaataaatat 20

<210> 796

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 796

gaataaaagg aaaaataaat 20

<210> 797

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 797

aactagaata aaaggaaaaa 20

<210> 798

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 798

ctttcaacta gataaaagg 20

<210> 799

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 799

gaattctttc aactagaata 20

<210> 800

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 800

attctgaatt ctttcaacta 20

<210> 801

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 801

tacttcatcc cactgattct 20

<210> 802

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 802

ctgaaggtgt tcttgtact 19

<210> 803

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 803

ctgttgcctc cggttctgaa 20

<210> 804

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 804

taacatttca ttcaactgtt 20

<210> 805

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 805

ttgtgttgaa tcctttaaca 20

<210> 806

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 806

cttagcttcc agccattgtg 20

<210> 807

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 807

ctgctcagct tcttccttag 20

<210> 808

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 808

ggcctgtcct aagacctgct 20

<210> 809

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 809

ctcaagcttg gctctggcct 20

<210> 810

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 810

accctccttc catgactcaa 20

<210> 811

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 811

atctactgta tagggaccct 20

<210> 812

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 812

tttcttttgg attgcatcta 20

<210> 813

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 813

cttggtttct gtgattttct 20

<210> 814

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 814

ctaaccttgg tttctgtgat 20

<210> 815

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 815

tgatactaac cttggtttct 20

<210> 816

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 816

atctttgata ctaaccttgg 20

<210> 817

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 817

aaggtatctt tgatactaac 20

<210> 818

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 818

ttaaaaaggt atctttgata 20

<210> 819

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 819

ctatagattt ttatgagaaa gaga 24

<210> 820

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 820

aactgctata gatttttatg agaaa 25

<210> 821

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 821

tggccaactg ctatagattt ttatg 25

<210> 822

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 822

gtctttggcc aactgctata gattt 25

<210> 823

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 823

cggaggtctt tggccaactg ctata 25

<210> 824

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 824

actggcggag gtctttggcc aactg 25

<210> 825

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 825

tttgtctgcc actggcggag gtctt 25

<210> 826

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 826

agtcatttgc cacatctaca tttgt 25

<210> 827

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 827

tttgccacat ctacatttgt ctgcc 25

<210> 828

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 828

ccggagaagt ttcagggcca agtca 25

<210> 829

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 829

gtatcatctg cagaataatc ccgga 25

<210> 830

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 830

taatcccgga gaagtttcag ggcca 25

<210> 831

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 831

ttatcatgtg gacttttctg gtatc 25

<210> 832

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 832

agaggcattg atattctctg ttatc 25

<210> 833

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 833

atgtggactt ttctggtatc atctg 25

<210> 834

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 834

cttttatgaa tgcttctcca agagg 25

<210> 835

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 835

atattctctg ttatcatgtg gactt 25

<210> 836

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 836

catacctttt atgaatgctt ctcca 25

<210> 837

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 837

ctccaagagg cattgatatt ctctg 25

<210> 838

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 838

taattcatac cttttatgaa tgctt 25

<210> 839

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 839

cttttatgaa tgcttctcca agagg 25

<210> 840

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 840

taatgtaatt catacctttt atgaa 25

<210> 841

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 841

agaaataatg taattcatac ctttt 25

<210> 842

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 842

gttttagaaa taatgtaatt catac 25

<210> 843

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 843

gatttttatg agaaagaga 19

<210> 844

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 844

ctatagattt ttatgagaaa 20

<210> 845

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 845

aactgctata gattttatg 20

<210> 846

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 846

tggccaactg ctatagattt 20

<210> 847

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 847

gtctttggcc aactgctata 20

<210> 848

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 848

cggaggtctt tggccaactg 20

<210> 849

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 849

tttgtctgcc actggcggag 20

<210> 850

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 850

tttgccacat ctacatttgt 20

<210> 851

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 851

ttcagggcca agtcatttgc 20

<210> 852

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 852

taatcccgga gaagtttcag 20

<210> 853

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 853

gtatcatctg cagaataatc 20

<210> 854

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 854

atgtggactt ttctggtatc 20

<210> 855

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 855

atattctctg ttatcatgtg 20

<210> 856

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 856

ctccaagagg cattgatatt 20

<210> 857

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 857

cttttatgaa tgcttctcca 20

<210> 858

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 858

catacctttt atgaatgctt 20

<210> 859

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 859

taattcatac cttttatgaa 20

<210> 860

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 860

taatgtaatt catacctttt 20

<210> 861

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 861

agaaataatg taattcatac 20

<210> 862

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 862

gttttagaaa taatgtaatt 20

<210> 863

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 863

ctgcaaagga ccaaatgttc agatg 25

<210> 864

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 864

tcaccctgca aaggaccaaa tgttc 25

<210> 865

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 865

ctcactcacc ctgcaaagga ccaaa 25

<210> 866

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 866

tctcgctcac tcaccctgca aagga 25

<210> 867

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 867

cagcctctcg ctcactcacc ctgca 25

<210> 868

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 868

caaagcagcc tctcgctcac tcacc 25

<210> 869

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 869

tcttccaaag cagcctctcg ctcac 25

<210> 870

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 870

tctatgagtt tcttccaaag cagcc 25

<210> 871

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 871

gttgcagtaa tctatgagtt tcttc 25

<210> 872

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 872

gaactgttgc agtaatctat gagtt 25

<210> 873

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 873

ttccaggtcc agggggaact gttgc 25

<210> 874

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 874

gtaagccagg caagaaactt ttcca 25

<210> 875

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 875

ccaggcaaga aacttttcca ggtcc 25

<210> 876

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 876

tggcagttgt ttcagcttct gtaag 25

<210> 877

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 877

ttcagcttct gtaagccagg caaga 25

<210> 878

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 878

ggtagcatcc tgtaggacat tggca 25

<210> 879

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 879

gacattggca gttgtttcag cttct 25

<210> 880

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 880

tctaggagcc tttccttacg ggtag 25

<210> 881

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 881

cttttactcc cttggagtct tctag 25

<210> 882

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 882

gagcctttcc ttacgggtag catcc 25

<210> 883

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 883

ttgccattgt ttcatcagct ctttt 25

<210> 884

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 884

cttggagtct tctaggagcc tttcc 25

<210> 885

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 885

cttacttgcc attgtttcat cagct 25

<210> 886

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 886

cagctctttt actcccttgg agtct 25

<210> 887

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 887

cctgacttac ttgccattgt ttcat 25

<210> 888

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 888

aaatgcctga cttacttgcc attgt 25

<210> 889

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 889

agcggaaatg cctgacttac ttgcc 25

<210> 890

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 890

gctaaagcgg aaatgcctga cttac 25

<210> 891

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 891

aaggaccaaa tgttcagatg 20

<210> 892

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 892

ctgcaaagga ccaaatgttc 20

<210> 893

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 893

tcaccctgca aaggaccaaa 20

<210> 894

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 894

ctcactcacc ctgcaaagga 20

<210> 895

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 895

tctcgctcac tcaccctgca 20

<210> 896

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 896

cagcctctcg ctcactcacc 20

<210> 897

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 897

caaagcagcc tctcgctcac 20

<210> 898

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 898

tctatgagtt tcttccaaag 20

<210> 899

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 899

gaactgttgc agtaatctat 20

<210> 900

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 900

ttccaggtcc agggggaact 20

<210> 901

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 901

ccaggcaaga aacttttcca 20

<210> 902

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 902

ttcagcttct gtaagccagg 20

<210> 903

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 903

gacattggca gttgtttcag 20

<210> 904

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 904

ggtagcatcc tgtaggacat 20

<210> 905

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 905

gagcctttcc ttacgggtag 20

<210> 906

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 906

cttggagtct tctaggagcc 20

<210> 907

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 907

cagctctttt actcccttgg 20

<210> 908

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 908

ttgccattgt ttcatcagct 20

<210> 909

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 909

cttacttgcc attgtttcat 20

<210> 910

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 910

cctgacttac ttgccattgt 20

<210> 911

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 911

aaatgcctga cttacttgcc 20

<210> 912

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 912

agcggaaatg cctgacttac 20

<210> 913

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 913

gctaaagcgg aaatgcctga 20

<210> 914

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 914

ccactcagag ctcagatctt ctaacttcc 29

<210> 915

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 915

gggatccagt atacttacag gctcc 25

<210> 916

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 916

cttccactca gagctcagat cttctaa 27

<210> 917

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 917

acatcaagga agatggcatt tctagtttgg 30

<210> 918

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 918

ctccaacatc aaggaagatg gcatttctag 30

<210> 919

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 919

ttctgtccaa gcccggttga aatc 24

<210> 920

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 920

cacccaccat caccctcygt g 21

<210> 921

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 921

atcatctcgt tgatatcctc aa 22

<210> 922

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 922

acatcaagga agatggcatt tctag 25

<210> 923

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 923

accagagtaa cagtctgagt aggagc 26

<210> 924

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 924

tcaaggaaga tggcatttct 20

<210> 925

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 925

cctctgtgat tttataactt gat 23

<210> 926

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 926

atcatttttt ctcatacctt ctgct 25

<210> 927

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 927

ctcatacctt ctgcttgatg atc 23

<210> 928

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 928

tggcatttct agtttgg 17

<210> 929

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 929

ccagagcagg tacctccaac atc 23

<210> 930

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 930

tgttcagctt ctgttagcca ctga 24

<210> 931

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 931

tttgtgtctt tctgagaaac 20

<210> 932

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 932

cgccgccatt tctcaacag 19

<210> 933

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 933

atctgtcaaa tcgcctgcag 20

<210> 934

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 934

tgtttttgag gattgctgaa 20

<210> 935

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 935

gctgaattat ttcttcccc 19

<210> 936

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 936

gcccaatgcc atcctgg 17

<210> 937

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 937

ccaatgccat cctggagttc ctgtaa 26

<210> 938

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 938

cattcaactg ttgcctccgg ttctgaaggt g 31

<210> 939

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 939

ctgaaggtgt tcttgtactt catcc 25

<210> 940

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 940

ctgttgcctc cggttctg 18

<210> 941

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 941

attctttcaa ctagaataaa ag 22

<210> 942

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 942

gccatcctgg agttcctgta agataccaaa 30

<210> 943

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 943

ccaatgccat cctggagttc ctgtaagata 30

<210> 944

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 944

gccgctgccc aatgccatcc tggagttcct 30

<210> 945

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 945

gtttgccgct gcccaatgcc atcctggagt 30

<210> 946

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 946

caacagtttg ccgctgccca atgccatcct 30

<210> 947

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 947

ctgacaacag tttgccgctg cccaatgcca 30

<210> 948

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 948

tgttctgaca acagtttgcc gctgcccaat 30

<210> 949

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 949

caatgttctg acaacagttt gccgctgccc 30

<210> 950

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 950

cattcaatgt tctgacaaca gtttgccgct 30

<210> 951

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 951

tatttcttcc ccagttgcat tcaatgttct 30

<210> 952

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 952

gctgaattat ttcttcccca gttgcattca 30

<210> 953

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 953

ggattgctga attatttctt ccccagttgc 30

<210> 954

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 954

tttgaggatt gctgaattat ttcttcccca 30

<210> 955

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 955

gtacttcatc ccactgattc tgaattcttt 30

<210> 956

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 956

tcttgtactt catcccactg attctgaatt 30

<210> 957

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 957

tgttcttgta cttcatccca ctgattctga 30

<210> 958

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 958

cggttctgaa ggtgttcttg tacttcatcc 30

<210> 959

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 959

ctccggttct gaaggtgttc ttgtacttca 30

<210> 960

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 960

tgcctccggt tctgaaggtg ttcttgtact 30

<210> 961

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 961

tgttgcctcc ggttctgaag gtgttcttgt 30

<210> 962

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 962

aactgttgcc tccggttctg aaggtgttct 30

<210> 963

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 963

ttcaactgtt gcctccggtt ctgaaggtgt 30

<210> 964

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 964

ccauuuugug aauguuuucu uuugaacauc 30

<210> 965

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 965

cccauuuugu gaauguuuuc uuuu 24

<210> 966

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 966

uugugcauuu acccauuuug ug 22

<210> 967

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 967

gaaaauugug cauuuaccca uuuu 24

<210> 968

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 968

guaggucacu gaagagguuc u 21

<210> 969

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 969

uguucagggc augaacucuu guggauccuu 30

<210> 970

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 970

ucaguuuaug auuuccaucu acgaugucag u 31

<210> 971

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 971

uacgaguuga uugucggacc cag 23

<210> 972

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 972

ugcauguucc agucguugug ugg 23

<210> 973

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 973

gauagguggu aucaacaucu guaa 24

<210> 974

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 974

cuuccuggau ggcuucaau 19

<210> 975

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 975

guacauuaag auggacuuc 19

<210> 976

<211> 29

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 976

cccugugcua gacugaccgu gaucugcag 29

<210> 977

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 977

caggagcuuc caaaugcugc a 21

<210> 978

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 978

uccucagcag aaagaagcca cg 22

<210> 979

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 979

caucuucuga uaauuuuccu guu 23

<210> 980

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 980

ucuucuguuu uuguuagcca guca 24

<210> 981

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 981

cagcaguugc gugaucucca cuag 24

<210> 982

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 982

guaaaagaac ccagcggucu ucuguccauc 30

<210> 983

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 983

ucuuuaaagc caguugugug aauc 24

<210> 984

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 984

cuagauccgc uuuuaaaacc uguuaaaaca a 31

<210> 985

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 985

gauugcuuuu ucuuuucuag auccg 25

<210> 986

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 986

ugacagccug ugaaaucugu gag 23

<210> 987

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 987

ccauuacagu ugucuguguu 20

<210> 988

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 988

uaaucugccu cuucuuuugg 20

<210> 989

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 989

cagcuucuga gcgaguaauc cagcugugaa 30

<210> 990

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 990

gccugagcug aucugcuggc aucuugcagu u 31

<210> 991

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 991

ucugcuggca ucuugc 16

<210> 992

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 992

guucaguugu ucugaggcuu guuug 25

<210> 993

<211> 25

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 993

guucaguugu ucugaagcuu gucug 25

<210> 994

<211> 28

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 994

cuggcagaau ucgauccacc ggcuguuc 28

<210> 995

<211> 28

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 995

uuggcagaau ucuguccacc ggcuguuc 28

<210> 996

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 996

aguaguuguc aucugcucca auugu 25

<210> 997

<211> 25

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 997

aguaguuguc aucuguucca auugu 25

<210> 998

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 998

cagcaguagu ugucaucugc uc 22

<210> 999

<211> 22

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 999

cggcaguagu ugucaucugu uc 22

<210> 1000

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1000

cugcauccag gaacaugggu cc 22

<210> 1001

<211> 22

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1001

cugcauccag aaacauuggc cc 22

<210> 1002

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1002

gucugcaucc aggaacaugg guc 23

<210> 1003

<211> 20

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1003

auguccacag accuguaauu 20

<210> 1004

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1004

auauucacag accugcaauu 20

<210> 1005

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1005

cugcaauucc ccgagucucu gc 22

<210> 1006

<211> 22

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1006

cuguaauuuc ccgagucucu cc 22

<210> 1007

<211> 25

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1007

ggccaaaccu cggcuuaccu gaaau 25

<210> 1008

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1008

aguaaaaucu ugaauuaccu gaauu 25

<210> 1009

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1009

cggcuaauuu cagagggcgc uuucuucgac 30

<210> 1010

<211> 30

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1010

uggcauauuu cugaaggugc uuucuuggcc 30

<210> 1011

<211> 25

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1011

caacuucagc cauccauuuc uguaa 25

<210> 1012

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1012

caacuucagc cauccauuuc uucag 25

<210> 1013

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1013

caagggcagg ccauuccucc uuc 23

<210> 1014

<211> 23

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1014

ccagggcagg ccauuccucu uuc 23

<210> 1015

<211> 25

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1015

gagcuguuuu uucaggauuu cagca 25

<210> 1016

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1016

cagcugcuuu uuuagaauuu cugaa 25

<210> 1017

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1017

uugaguucug ucucaagucu cgaag 25

<210> 1018

<211> 25

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1018

cuaaguucug ucuccagucu ggaug 25

<210> 1019

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1019

ccuccuuucu ggcauagacc uuccac 26

<210> 1020

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1020

uuaaggccuc uugugcuaca ggugg 25

<210> 1021

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1021

cagagauuuc cucagcuccg ccagga 26

<210> 1022

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1022

uauccucuga augucgcauc 20

<210> 1023

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1023

gguuauccuc ugaaugucgc 20

<210> 1024

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1024

ucugugccaa uaugcgaauc 20

<210> 1025

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1025

uccgccaucu guuagggucu gugcc 25

<210> 1026

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1026

ccaucuguua gggucugug 19

<210> 1027

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1027

uuaaaugucu caaguucc 18

<210> 1028

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1028

guaguucccu ccaacg 16

<210> 1029

<211> 15

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1029

cauguaguuc ccucc 15

<210> 1030

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1030

uccugggcag acuggaugcu cuguuc 26

<210> 1031

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1031

uaguuucuga aauaacauau accug 25

<210> 1032

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1032

cuuguagacg cugcucaaaa uuggcugguu 30

<210> 1033

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1033

ccgucugcuu uuucuguaca aucug 25

<210> 1034

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1034

cauucauuuc cuuucgcauc uuacg 25

<210> 1035

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1035

aucucuuugu caauuccaua ucugua 26

<210> 1036

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1036

ucugugauac ucuucaggug caccuucugu 30

<210> 1037

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1037

ugugaugugg uccacauucu ggucaaaagu 30

<210> 1038

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1038

uucuguguga aauggcugca aauc 24

<210> 1039

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1039

ugaagucuuc cucuuucaga uucac 25

<210> 1040

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1040

uuuccucucg cuuucucuca ucugugauuc 30

<210> 1041

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1041

cuuugagacc ucaaauccug uu 22

<210> 1042

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1042

gagccuuuuu ucuucuuug 19

<210> 1043

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1043

uccuuucauc ucugggcuc 19

<210> 1044

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1044

caagcccuca gcuugccuac gcacug 26

<210> 1045

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1045

cuccucuuuc uucuucugc 19

<210> 1046

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1046

cuucgaaacu gagcaaauuu 20

<210> 1047

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1047

aucguuucuu cacggacagu gugcugg 27

<210> 1048

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1048

cuugugagac augagug 17

<210> 1049

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1049

cagagacucc ucuugcuu 18

<210> 1050

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1050

ugcugcuguc uucuugcu 18

<210> 1051

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1051

cuguagcuuc acccuuucc 19

<210> 1052

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1052

ggagagagcu uccuguagcu 20

<210> 1053

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1053

uguuaacuuu uucccauugg 20

<210> 1054

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1054

uuguuaacuu uuuccauu 18

<210> 1055

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1055

cauuuuguua acuuuuuccc 20

<210> 1056

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1056

cgccatttct caacagatct gtcaaatcgc 30

<210> 1057

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1057

ccgccatttc tcaacagatc tgtcaaatcg 30

<210> 1058

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1058

gccgccattt ctcaacagat ctgtcaaatc 30

<210> 1059

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1059

agccgccatt tctcaacaga tctgtcaaat 30

<210> 1060

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1060

aagccgccat ttctcaacag atctgtcaaa 30

<210> 1061

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1061

aaagccgcca tttctcaaca gatctgtcaa 30

<210> 1062

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1062

aaaagccgcc atttctcaac agatctgtca 30

<210> 1063

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1063

aaaacgccgc catttctcaa cagatctgtc 30

<210> 1064

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1064

gaaaacgccg ccatttctca acagatctgt 30

<210> 1065

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1065

tgaaaacgcc gccatttctc aacagatctg 30

<210> 1066

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1066

atgaaaacgc cgccatttct caacagatct 30

<210> 1067

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1067

cataatgaaa acgccgccat ttctcaacag 30

<210> 1068

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1068

cgccgccauu ucucaacag 19

<210> 1069

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1069

atatcataat gaaaacgccg ccatttctca 30

<210> 1070

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1070

tatatcataa tgaaaacgcc gccatttctc 30

<210> 1071

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1071

tgttcagctt ctgttagcca ctgattaaat 30

<210> 1072

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1072

actgttcagc ttctgttagc cactgattaa 30

<210> 1073

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1073

gaaactgttc agcttctgtt agccactgat 30

<210> 1074

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1074

uguucagcuu cuguuagcca cuga 24

<210> 1075

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1075

gtctttctga gaaactgttc agcttctgtt 30

<210> 1076

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1076

uuuguauuua gcauguuccc 20

<210> 1077

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1077

ccaaugccau ccuggaguuc cuguaa 26

<210> 1078

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1078

ttgccgctgc ccaatgccat cctggagttc 30

<210> 1079

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1079

tttgccgctg cccaatgcca tcctggagtt 30

<210> 1080

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1080

gtttgccgct gcccaatgcc atcctggagt 30

<210> 1081

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1081

agtttgccgc tgcccaatgc catcctggag 30

<210> 1082

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1082

cagtttgccg ctgcccaatg ccatcctgga 30

<210> 1083

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1083

gcccaaugcc auccugg 17

<210> 1084

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1084

caacagtttg ccgctgccca atgccatcct 30

<210> 1085

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1085

acaacagttt gccgctgccc aatgccatcc 30

<210> 1086

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1086

gacaacagtt tgccgctgcc caatgccatc 30

<210> 1087

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1087

tgacaacagt ttgccgctgc ccaatgccat 30

<210> 1088

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1088

ctgacaacag tttgccgctg cccaatgcca 30

<210> 1089

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1089

tctgacaaca gtttgccgct gcccaatgcc 30

<210> 1090

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1090

gcugaauuau uucuucccc 19

<210> 1091

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1091

ucuguuuuug aggauugc 18

<210> 1092

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1092

ccaccgcaga uucaggc 17

<210> 1093

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1093

uuugcagacc uccugcc 17

<210> 1094

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1094

uuuuucuguc ugacagcug 19

<210> 1095

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1095

cugacaagau auucuu 16

<210> 1096

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1096

gaaauucuga caagauauuc u 21

<210> 1097

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1097

cttcctccaa ccataaaaca aattcattta 30

<210> 1098

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1098

gcttcctcca accataaaac aaattcattt 30

<210> 1099

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1099

tgcttcctcc aaccataaaa caaattcatt 30

<210> 1100

<211> 15

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1100

uaaaacaaau ucauu 15

<210> 1101

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1101

ctgcttcctc caaccataaa acaaattcat 30

<210> 1102

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1102

tctgcttcct ccaaccataa aacaaattca 30

<210> 1103

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1103

atctgcttcc tccaaccata aaacaaattc 30

<210> 1104

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1104

tatctgcttc ctccaaccat aaaacaaatt 30

<210> 1105

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1105

ttatctgctt cctccaacca taaaacaaat 30

<210> 1106

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1106

gttatctgct tcctccaacc ataaaacaaa 30

<210> 1107

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1107

tgttatctgc ttcctccaac cataaaacaa 30

<210> 1108

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1108

atgttatctg cttcctccaa ccataaaaca 30

<210> 1109

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1109

aatgttatct gcttcctcca accataaaac 30

<210> 1110

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1110

caatgttatc tgcttcctcc aaccataaaa 30

<210> 1111

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1111

gcaatgttat ctgcttcctc caaccataaa 30

<210> 1112

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1112

agcaatgtta tctgcttcct ccaaccataa 30

<210> 1113

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1113

tagcaatgtt atctgcttcc tccaaccata 30

<210> 1114

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1114

ctagcaatgt tatctgcttc ctccaaccat 30

<210> 1115

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1115

actagcaatg ttatctgctt cctccaacca 30

<210> 1116

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1116

guuaucugcu uccuccaacc 20

<210> 1117

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1117

agguucaagu gggauacua 19

<210> 1118

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1118

uccagguuca agugggauac 20

<210> 1119

<211> 15

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1119

uuccagguuc aagug 15

<210> 1120

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1120

caagcuuuuc uuuuaguugc ugcucuuuuc c 31

<210> 1121

<211> 15

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1121

uuaguugcug cucuu 15

<210> 1122

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1122

gcuuuucuuu uaguugcugc 20

<210> 1123

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1123

ucaagcuuuu cuuuuag 17

<210> 1124

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1124

caggggcaac ucuuccacca guaacugaaa 30

<210> 1125

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1125

uccaguuuca uuuaauuguu ug 22

<210> 1126

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1126

agcacuuaca agcacgggu 19

<210> 1127

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1127

ucuugcucuu cugggcuu 18

<210> 1128

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1128

uucaaguuua ucuugcucuu c 21

<210> 1129

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1129

cuugagcuua uuuucaaguu u 21

<210> 1130

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1130

cugcuugagc uuauuuucaa guu 23

<210> 1131

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1131

uucucaggua aagcucugga aaccugaaag 30

<210> 1132

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1132

cuucaagcuu uuuuucaagc u 21

<210> 1133

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1133

uuucuccuug uuucuc 16

<210> 1134

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1134

gcuucaauuu cuccuuguu 19

<210> 1135

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1135

uuuauuugag cuucaauuu 19

<210> 1136

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1136

ggucuuuuau uugagcuuc 19

<210> 1137

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1137

gcugcccaag gucuuuu 17

<210> 1138

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1138

cuucaagguc uucaagcuuu u 21

<210> 1139

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1139

uaacugcucu ucaaggucuu c 21

<210> 1140

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1140

uuauaaauuu ccaacugauu c 21

<210> 1141

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1141

cugcuauuuc aguuuccugg ggaaaag 27

<210> 1142

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1142

cuuccacauc cgguuguuu 19

<210> 1143

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1143

guggcugguu uuuccuugu 19

<210> 1144

<211> 29

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1144

ccacucagag cucagaucuu cuaacuucc 29

<210> 1145

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1145

cucagagcuc agaucuu 17

<210> 1146

<211> 15

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1146

ggcugcuuug cccuc 15

<210> 1147

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1147

gtgtcaccag agtaacagtc tgagtaggag 30

<210> 1148

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1148

aggttgtgtc accagagtaa cagtctgagt 30

<210> 1149

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1149

ccacaggttg tgtcaccaga gtaacagtct 30

<210> 1150

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1150

ggcagtttcc ttagtaacca caggttgtgt 30

<210> 1151

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1151

agatggcagt ttccttagta accacaggtt 30

<210> 1152

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1152

atggcatttc tagtttggag atggcagttt 30

<210> 1153

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1153

ctccaacatc aaggaagatg gcatttctag 30

<210> 1154

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1154

acaucaagga agauggcauu ucuag 25

<210> 1155

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1155

tcaaggaaga tggcatttct 20

<210> 1156

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1156

ucaaggaaga uggcauuucu 20

<210> 1157

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1157

gaaagccagu cgguaaguuc 20

<210> 1158

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1158

ttataacttg atcaagcaga gaaagccagt 30

<210> 1159

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1159

ccucugugau uuuauaacuu gau 23

<210> 1160

<211> 15

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1160

cacccaccau caccc 15

<210> 1161

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1161

ugauauccuc aaggucaccc 20

<210> 1162

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1162

ataccttctg cttgatgatc atctcgttga 30

<210> 1163

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1163

uccaacuggg gacgccucug uuccaaaucc 30

<210> 1164

<211> 30

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1164

uccaauuggg ggcgucucug uuccaaaucu 30

<210> 1165

<211> 25

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1165

uccaauuggg ggcgucucug uucca 25

<210> 1166

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1166

uccaacuggg gacgccucug uucca 25

<210> 1167

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1167

uuccaacugg ggacgccucu guucc 25

<210> 1168

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1168

ggtaatgagt tcttccaact ggggacgcct 30

<210> 1169

<211> 30

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1169

uucaaauucu gggcagcagu aaugaguucu 30

<210> 1170

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1170

uucaaauuuu gggcagcggu aaugaguucu 30

<210> 1171

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1171

uugcuggucu uguuuuuc 18

<210> 1172

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1172

ccguaaugau uguucu 16

<210> 1173

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1173

acttcatccc actgattctg aattctttca 30

<210> 1174

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1174

tacttcatcc cactgattct gaattctttc 30

<210> 1175

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1175

gtacttcatc ccactgattc tgaattcttt 30

<210> 1176

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1176

tgtacttcat cccactgatt ctgaattctt 30

<210> 1177

<211> 30

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1177

uuuuaaagau augcuugaca cuaaccuugg 30

<210> 1178

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1178

uuaaaaaggu aucuuugaua cuaaccuugg 30

<210> 1179

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1179

ttgtacttca tcccactgat tctgaattct 30

<210> 1180

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1180

cttgtacttc atcccactga ttctgaattc 30

<210> 1181

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1181

tcttgtactt catcccactg attctgaatt 30

<210> 1182

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1182

ttcttgtact tcatcccact gattctgaat 30

<210> 1183

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1183

gttcttgtac ttcatcccac tgattctgaa 30

<210> 1184

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1184

tgttcttgta cttcatccca ctgattctga 30

<210> 1185

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1185

gtgttcttgt acttcatccc actgattctg 30

<210> 1186

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1186

ggtgttcttg tacttcatcc cactgattct 30

<210> 1187

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1187

aggtgttctt gtacttcatc ccactgattc 30

<210> 1188

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1188

aaggtgttct tgtacttcat cccactgatt 30

<210> 1189

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1189

gaaggtgttc ttgtacttca tcccactgat 30

<210> 1190

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1190

tgaaggtgtt cttgtacttc atcccactga 30

<210> 1191

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1191

ctgaaggtgt tcttgtactt catcccactg 30

<210> 1192

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1192

tctgaaggtg ttcttgtact tcatcccact 30

<210> 1193

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1193

ttctgaaggt gttcttgtac ttcatcccac 30

<210> 1194

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1194

gttctgaagg tgttcttgta cttcatccca 30

<210> 1195

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1195

ggttctgaag gtgttcttgt acttcatccc 30

<210> 1196

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1196

cggttctgaa ggtgttcttg tacttcatcc 30

<210> 1197

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1197

ccggttctga aggtgttctt gtacttcatc 30

<210> 1198

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1198

tccggttctg aaggtgttct tgtacttcat 30

<210> 1199

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1199

ctccggttct gaaggtgttc ttgtacttca 30

<210> 1200

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1200

cctccggttc tgaaggtgtt cttgtacttc 30

<210> 1201

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1201

gcctccggtt ctgaaggtgt tcttgtactt 30

<210> 1202

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1202

tgcctccggt tctgaaggtg ttcttgtact 30

<210> 1203

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1203

ttgcctccgg ttctgaaggt gttcttgtac 30

<210> 1204

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1204

gttgcctccg gttctgaagg tgttcttgta 30

<210> 1205

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1205

cauucaacug uugccuccgg uucugaaggu g 31

<210> 1206

<211> 31

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1206

cauucaacug uugucuccug uucugcagcu g 31

<210> 1207

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1207

cuguugccuc cgguucug 18

<210> 1208

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1208

cagccauugu guugaauccu uuaacauuuc 30

<210> 1209

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1209

uuggcucugg ccuguccu 18

<210> 1210

<211> 30

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1210

cuacugugug aggaccuucu uuccaugagu 30

<210> 1211

<211> 30

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1211

ucugugaucu ucuuuuggau ugcaucuacu 30

<210> 1212

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1212

uacauuuguc ugccacugg 19

<210> 1213

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1213

gagaagtttc agggccaagt catttgccac 30

<210> 1214

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1214

cccggagaag uuucaggg 18

<210> 1215

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1215

ucugcagaau aaucccggag aag 23

<210> 1216

<211> 30

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1216

tcttccaaag cagcctctcg ctcactcacc 30

<210> 1217

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1217

ugcaguaauc uaugaguuuc 20

<210> 1218

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1218

cuguugcagu aaucuaugag 20

<210> 1219

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1219

uccuguagga cauuggcagu 20

<210> 1220

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1220

gagucuucua ggagccuu 18

<210> 1221

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1221

cuuggagucu ucuaggagcc 20

<210> 1222

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1222

ugccauuguu ucaucagcuc uuu 23

<210> 1223

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1223

uuuuuuggcu guuuucaucc 20

<210> 1224

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1224

ccuuccaggg aucucagg 18

<210> 1225

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1225

guuauccaaa cgucuuugua acagg 25

<210> 1226

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1226

guucacucca cuugaaguuc 20

<210> 1227

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1227

cuggcuucca aaugggaccu gaaaaagaac 30

<210> 1228

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1228

uucagcugua gccacacc 18

<210> 1229

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1229

uaggugccug ccggcuu 17

<210> 1230

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1230

cugaacugcu ggaaagucgc c 21

<210> 1231

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1231

uucuuuaguu uucaauuccc uc 22

<210> 1232

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1232

acucaugauu acacguucuu uaguu 25

<210> 1233

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1233

gaguuucucu aguccuucc 19

<210> 1234

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1234

uccucaggag gcagcucuaa au 22

<210> 1235

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1235

gaguuucucu aguccuucc 19

<210> 1236

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1236

uugaaguucc uggagucuu 19

<210> 1237

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1237

guucucuuuc agaggcgc 18

<210> 1238

<211> 30

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1238

cuggcgagca agguccuuga cguggcucac 30

<210> 1239

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1239

gugcugaggu uauacggug 19

<210> 1240

<211> 31

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1240

gggcuucaug cagcugccug acucgguccu c 31

<210> 1241

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1241

gucccugugg gcuucaug 18

<210> 1242

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1242

gugcugagau gcuggacc 18

<210> 1243

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1243

gagauggcuc ucucccaggg acccugg 27

<210> 1244

<211> 16

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1244

uggcucucuc ccaggg 16

<210> 1245

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1245

gggcacuuug uuuggcg 17

<210> 1246

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1246

ugggaugguc ccagcaaguu guuug 25

<210> 1247

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1247

ggucccagca aguuguuug 19

<210> 1248

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1248

guagagcucu gucauuuugg g 21

<210> 1249

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1249

gcaaagggcc uucugcaguc uucggag 27

<210> 1250

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1250

gcucaagaga uccacugcaa aaaac 25

<210> 1251

<211> 25

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1251

gcucaagaga uccacugcaa aaaag 25

<210> 1252

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1252

gccauacgua cguaucauaa acauuc 26

<210> 1253

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1253

guugugcugg uccaaggcau cacau 25

<210> 1254

<211> 25

<212> RNA

<213> Mus sp.

<400> 1254

guugugcugg uccagggcau cacau 25

<210> 1255

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1255

ucugcaggau auccaugggc ugguc 25

<210> 1256

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1256

ucugcaggau auccaugggc ugguc 25

<210> 1257

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1257

gauccucccu guucgucccc uauuaug 27

<210> 1258

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1258

gcgcugguca caaaauccug uugaac 26

<210> 1259

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1259

cauccagucu aggaagaggg ccgcuuc 27

<210> 1260

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1260

ugcuuuagac uccuguaccu gaua 24

<210> 1261

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1261

ccucuaagac agucugcacu ggca 24

<210> 1262

<211> 24

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1262

aaguugauca gaguaacggg acug 24

<210> 1263

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1263

gccagaaguu gaucagagu 19

<210> 1264

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1264

ucuacuggcc agaaguug 18

<210> 1265

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1265

gugugaaagc ugaggggacg aggcagg 27

<210> 1266

<211> 20

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1266

ugaguaucau cgugugaaag 20

<210> 1267

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1267

gcauaauguu caaugcgug 19

<210> 1268

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1268

gauccauugc uguuuuccau uucug 25

<210> 1269

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1269

gauccauugc uguuuucc 18

<210> 1270

<211> 21

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1270

gagaugcuau cauuuagaua a 21

<210> 1271

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1271

cgaggcuggc ucaggggga guccu 25

<210> 1272

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1272

cuggcucagg ggggagu 17

<210> 1273

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1273

uccccucuuu ccucacucu 19

<210> 1274

<211> 25

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1274

ggacaggccu uuauguucgu gcugc 25

<210> 1275

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1275

ccuuuauguu cgugcugcu 19

<210> 1276

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1276

ggcggccuuu guguugac 18

<210> 1277

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1277

gcugacugcu gucggaccuc uguagag 27

<210> 1278

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1278

gagagguaga aggagagga 19

<210> 1279

<211> 19

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1279

auaggcugac ugcugucgg 19

<210> 1280

<211> 27

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1280

cugugcuugu guccugggga ggacuga 27

<210> 1281

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1281

uuguguccug gggagga 17

<210> 1282

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1282

ugcuccauca ccuccucu 18

<210> 1283

<211> 26

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1283

ucucauuggc uuuccagggg uauuuc 26

<210> 1284

<211> 18

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1284

gcuuuccagg gguauuuc 18

<210> 1285

<211> 17

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1285

cauuggcuuu ccagggg 17

<210> 1286

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1286

Gly Gly Phe Gly

1

<210> 1287

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1287

Ala Leu Ala Leu

1

<210> 1288

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1288

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 1289

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1289

ctgtggaaag ggtgaagcta 20

<210> 1290

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1290

gacaagggaa ctccaggatg 20

<210> 1291

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1291

agctctctcc cagcttgatt tcca 24

<210> 1292

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1292

cagtggctaa cagaagctga 20

<210> 1293

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1293

caaatggtat cttaaggcta gaagaac 27

<210> 1294

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1294

acacaaattc ctgagaattg ggaacatgc 29

<210> 1295

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1295

gggaaattac agaatcacat aaaaac 26

<210> 1296

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1296

gggaaattac aggctctgca aagttcttt 29