



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년10월05일

(11) 등록번호 10-2306797

(24) 등록일자 2021년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12N 15/113 (2010.01) A61K 38/17 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/39 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01) A61P 33/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C12N 15/1138 (2013.01)

A61K 38/1709 (2020.05)

(21) 출원번호 10-2018-7026546

(22) 출원일자(국제) 2017년03월14일

심사청구일자 2020년02월11일

(85) 번역문제출일자 2018년09월13일

(65) 공개번호 10-2018-0120702

(43) 공개일자 2018년11월06일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/055925

(87) 국제공개번호 WO 2017/157899

국제공개일자 2017년09월21일

(30) 우선권주장

16160149.7 2016년03월14일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

JP2013523162 A

JP2014210793 A

US20110251259 A1

WO2011127180 A1

(73) 특허권자

에프. 호프만-라 로슈 아게

스위스 체하-4070 바젤 그렌차체스트라쎄 124

(72) 발명자

페테르센 뤼케

덴마크 2970 회르스홀름 프램티스바이 3 로슈 이

노베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

자반마크트 하싼

스위스 4070 바젤 그렌차체스트라쎄 124 에프. 호

프만-라 로슈 아게

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 37 항

심사관 : 문동현

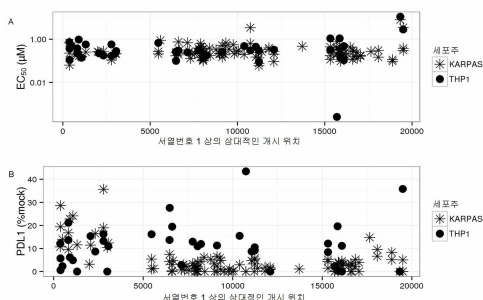
(54) 발명의 명칭 PD-L1 발현의 감소를 위한 올리고뉴클레오타이드

### (57) 요약

본 발명은 표적 세포에서 PD-L1의 발현을 감소시킬 수 있는 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 관한 것이다. 상기 올리고뉴클레오타이드는 PD-L1 mRNA에 혼성화한다. 본 발명은 또한 올리고뉴클레오타이드의 접합체, 및 약학 조성물, 및 상기 올리고뉴클레오타이드를 사용하는, 바이러스성 간 감염, 예컨대 HBV, HCV 및 HDV; 기생충 감염,

(뒷면에 계속)

### 대표도



예컨대 말라리아, 복소플라즈마증, 리슈마니아증 및 트리파노소마증, 또는 간암 또는 간에서의 전이의 치료 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 39/39* (2013.01)

*A61K 39/39558* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 31/12* (2018.01)

*A61P 33/00* (2018.01)

*C07K 16/28* (2013.01)

*C12N 2310/11* (2013.01)

*C12N 2310/315* (2013.01)

*C12N 2310/3231* (2013.01)

(72) 발명자

**야케로트 말레네**

덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노  
베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

**오토센 쇠렌**

덴마크 2970 회르스홀름 프렘티스바이 3 로슈 이노  
베이션 센터 코펜하겐 에이/에스

**루앙세 수팔론**

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호  
프만-라 로슈 아게

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 CCtatttaacatcAGAC의 안티센스 올리고뉴클레오타이드로서,

대문자가 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자가 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C가 5-메틸 사이토신이고, 모든 뉴클레오시드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

#### 청구항 2

제1항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 및 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 공유 결합으로 부착된 접합체 모이어티를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체로서,

연결기가 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드와 상기 접합체 모이어티 사이에 존재하는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 3

제2항에 있어서,

접합체 모이어티가, 3-가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티인 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티를 포함하는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 4

제2항에 있어서,

상기 연결기가 생리학적으로 불안정한 연결기인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

상기 생리학적으로 불안정한 연결기가 뉴클레아제 민감성 연결기인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 6

◆청구항 6은(는) 설정등록료 납부시 포기되었습니다.◆

제2항에 있어서,

화학식 GN2-C6<sub>o</sub>C<sub>o</sub>a<sub>o</sub>CCtatttaacatcAGAC의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체로서,

C6이 6개의 탄소를 갖는 아미노 알킬 기를 나타내고, 대문자가 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자가 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C가 5-메틸 사이토신이고, 아래첨자 o가 포스포다이에스터 뉴클레오시드 연결기를 나타내고, 뉴클레오시드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이고, GN2가 도 3에 도시된 3-가 GalNAc 클러스터를 나타내고, 도 3의 물결선이 C6 아미노 연결기로의 상기 클러스터의 접합 부위를 나타내는, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 7

제1항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염, 항원보강제, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 바이러스에 대한 면역 반응의 회복에 사용하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염, 항원보강제, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 기생충에 대한 면역 반응의 회복에 사용하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염, 항원보강제, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, B형 간염 바이러스(HBV) 감염의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 10

제7항에 있어서,

상기 약학적으로 허용되는 희석제가 멸균 포스페이트-완충된 염수인, 약학 조성물.

#### 청구항 11

제7항에 있어서,

상기 약학적으로 허용되는 염이 나트륨인, 약학 조성물.

#### 청구항 12

제7항에 있어서,

상기 약학적으로 허용되는 염이 칼륨인, 약학 조성물.

#### 청구항 13

제8항에 있어서,

상기 약학적으로 허용되는 희석제가 멸균 포스페이트-완충된 염수인, 약학 조성물.

#### 청구항 14

제8항에 있어서,

상기 약학적으로 허용되는 염이 나트륨인, 약학 조성물.

#### 청구항 15

제8항에 있어서,

상기 약학적으로 허용되는 염이 칼륨인, 약학 조성물.

#### 청구항 16

제9항에 있어서,

상기 약학적으로 허용되는 희석제가 멸균 포스페이트-완충된 염수인, 약학 조성물.

#### 청구항 17

제9항에 있어서,

상기 약학적으로 허용되는 염이 나트륨인, 약학 조성물.

#### 청구항 18

제9항에 있어서,

상기 약학적으로 허용되는 염이 칼륨인, 약학 조성물.

#### 청구항 19



제1항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체, 또는 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 상기 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염, 항원보강제, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 약학 조성물을 효과량으로 프로그래밍된 사멸 리간드-1(PD-L1)을 발현하는 표적 세포에 투여함을 포함하는, 상기 표적 세포에서 PD-L1 발현을 조절하는 시험관내 방법.

#### 청구항 20

제1항에 있어서,  
바이러스에 대한 면역 반응의 회복에 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

#### 청구항 21

제20항에 있어서,  
상기 바이러스가 B형 간염 바이러스(HBV)인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

#### 청구항 22

제1항에 있어서,  
기생충에 대한 면역 반응의 회복에 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

#### 청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  
면역 반응의 회복이, 대조군과 비교될 때, 하나 이상의 HBV 항원에 특이적인 CD8+ T-세포의 간에서의 증가인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

#### 청구항 24

제1항에 있어서,  
약제로서 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

#### 청구항 25

제1항에 있어서,  
HBV 감염의 치료에 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

#### 청구항 26

제2항에 있어서,  
바이러스에 대한 면역 반응의 회복에 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 27

제26항에 있어서,  
상기 바이러스가 HBV인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 28

제2항에 있어서,  
기생충에 대한 면역 반응의 회복에 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역 반응의 회복이, 대조군과 비교될 때, 하나 이상의 HBV 항원에 특이적인 CD8+ T-세포의 간에서의 증가인, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 30

제2항에 있어서,

약제로서 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 31

제2항에 있어서,

HBV 감염의 치료에 사용하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.

#### 청구항 32

제7항에 있어서,

상기 면역 반응의 회복이, 대조군과 비교될 때, 하나 이상의 HBV 항원에 특이적인 CD8+ T-세포의 간에서의 증가인, 약학 조성물.

#### 청구항 33

제7항에 있어서,

약제로서 사용하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 34

제8항에 있어서,

약제로서 사용하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 35

제9항에 있어서,

약제로서 사용하기 위한 약학 조성물.

#### 청구항 36

제1항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체의 약학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 37

제1항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체의 약학적으로 허용되는 나트륨 염.

#### 청구항 38

제1항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체의 약학적으로 허용되는 칼륨 염.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 프로그래밍(programming)된 사멸 리간드-1(PD-L1)에 상보적이고 간에서 PD-L1의 감소를 야기하는 올리고뉴클레오타이드(올리고머)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 간의 감염 또는 간의 암에 의해 야기된 T-세포 배출을 완화시키는 방법에 관한 것이다. 관련된 감염은 만성 B형 간염 바이러스(HBV), C형 간염 바이러스(HCV)

및 D형 간염 바이러스(HDV), 및 기생충 감염, 예컨대 말라리아 및 톡소플라즈마증(예컨대, 플라스모듐(*Plasmodium*)의 원생동물, 특히 중 플라스모듐 비박스(*Plasmodium vivax*), 플라스모듐 말라리아에(*Plasmodium Malariae*) 및 플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*)에 의해 야기됨)이다.

## 배경 기술

- [0002] 프로그래밍된 사멸-1(PD-1) 수용체 및 이의 리간드, PD-L1(또는 B7-H1 또는 CD274)로 이루어진 공자극성 경로는 간의 만성 감염 중에 바이러스 제어의 결핍을 야기하는 T-세포 배출에 직접 기여하는 것으로 공지되어 있다. PD-1 경로는 또한, 이러한 경로가 혼란한 마우스가 자가면역 질병을 발병하므로, 자가면역에서 중요한 역할을 한다.
- [0003] PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 차단하는 항체가 T-세포 반응, 특히 CD8+ 세포독성 T-세포의 반응을 강화시킴이 밝혀졌다(문헌[Barber et al 2006 Nature Vol 439 p682] 및 문헌[Maier et al 2007 J. Immunol. Vol 178 p 2714] 참고).
- [0004] 국제 공개공보 제2006/042237호는 종양에서 PD-L1(B7-H1) 발현을 평가함으로써 암을 진단하는 방법을 기술하고, PD-1/PD-L1 상호작용을 간섭하는 제제를 환자에게 전달함을 시사한다. 간섭제는 항체, 항체 단편, siRNA 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드일 수 있다. 이러한 간섭제에 대한 구체적인 예는 존재하지 않고, 만성 간 감염에 대한 어떠한 언급도 존재하지 않는다.
- [0005] 이중 가닥 RNA(dsRNA, RNAi 또는 siRNA) 분자를 사용하는 PD-L1의 RNA 간섭 매개된 억제제는 또한, 예를 들어 국제 공개공보 제2005/007855호, 국제 공개공보 제2007/084865호 및 미국 특허공보 제8,507,663호에 개시되어 있다. 이들 중 어느 것도 간으로의 표적화된 전달을 기술하지 않는다.
- [0006] 문헌[Dolina et al. 2013 Molecular Therapy-Nucleic Acids, 2 e72]은 MCMV 감염된 마우스에서 NK 및 CD8+ T-세포 청소(clearance)를 강화시키는 쿠퍼(Kupffer) 세포로의 PD-L1 표적화 siRNA 분자의 생체내 전달을 기술한다. 이러한 논문은 간세포로 전달된 PD-L1 표적화 siRNA 분자가 CD8+ T-세포 효과기 기능의 강화와 관련하여 효과적이지 않는 것으로 결론지어진다.
- [0007] siRNA 접근은, 생체분포 및 작용 방식이 아주 상이하므로, 단일 가닥 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접근과 상당히 상이하다. 문헌[Xu et al 2003 Biochem. Biophys. Res. Comm. Vol 306 page 712-717]에 기술된 바와 같이, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및 siRNA는 mRNA 내의 표적 부위에 대한 상이한 선호도를 갖는다.
- [0008] 국제 공개공보 제2016/138278호는 5' 말단에서 연결된 2개 이상의 단일 가닥 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용하는, PD-L1을 비롯한 면역 체크포인트의 억제를 기술한다. 이러한 문헌은 HBV 또는 간으로의 표적화된 전달을 언급하지 않는다.

## 발명의 내용

- [0009] 발명의 목적
- [0010] 본 발명은 간 세포(실질 세포(예컨대, 간세포) 및 비-실질 세포, 예컨대 쿠퍼 세포 및 간 정맥 내피 세포(LSEC) 둘 다)에서 PD-L1 mRNA를 매우 효율적으로 감소시키는 신규한 올리고뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오타이드 접합체를 동정한다. PD-L1을 감소시키거나 침묵화시킴으로써, 올리고뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오타이드 접합체는 PD-1-매개된 억제를 감소시키고, 이에 의해 소실된 T-세포의 면역자극을 촉진한다. 간의 만성 병원성 감염에서 T-세포 배출의 완화는 간의 만성 병원성 감염 중에 혈액 내의 바이러스 항원의 감소된 수준 및 회복된 면역 조절을 야기할 것이다. 자연 살해(NK) 세포 및 자연 살해 T(NKT) 세포는 또한 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 및 올리고뉴클레오타이드 접합체에 의해 활성화될 수 있다.
- [0011] 올리고뉴클레오타이드 접합체는 간 세포 내의 PD-L1의 국소적인 감소를 보장하고, 이에 따라 자가면역 부작용, 예컨대 PD-L1의 전신 고갈과 연관된 대장염, 비-바이러스성 간염 및 폐렴의 위험을 감소시킨다.
- [0012] 발명의 요약
- [0013] 본 발명은 PD-L1의 발현을 조절할 수 있는 핵산을 표적화하는 올리고뉴클레오타이드 또는 접합체, 및 PD-L1의 작용화와 관련된 질병의 치료 또는 예방에 관한 것이다. 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 특히 감염성 제제에 대한 면역 반응이 소실된 질병의 치료에 사용될 수 있다.
- [0014] 따라서, 제1 양상에서, 본 발명은 PD-L1 표적 핵산에 90% 이상 상보적인, 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의

인접한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 제공한다. 올리고뉴클레오타이드는, 바람직하게는 갭머(gapmer) 디자인을 갖는 안티센스 올리고뉴클레오타이드일 수 있다. 바람직하게는, 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 절단에 의해 PD-L1의 발현을 억제할 수 있다. 상기 절단은 바람직하게는 뉴클레아제 모집에 의해 달성된다.

- [0015] 추가 양상에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티, 예컨대 하나 이상의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함하는 접합체 모이어티에 접합된다. 접합 모이어티 및 올리고뉴클레오타이드는 연결기, 특히 생체절단성 연결기에 의해 함께 연결될 수 있다.
- [0016] 추가 양상에서, 본 발명은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체, 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0017] 추가 양상에서, 본 발명은 PD-L1을 발현하는 표적 세포에 올리고뉴클레오타이드 또는 본 발명의 조성물을 효과량으로 투여함으로써, 상기 표적 세포에서 PD-L1 발현의 감소를 위한 생체내 또는 시험관내 방법을 위한 방법을 제공한다.
- [0018] 추가 양상에서, 본 발명은 바이러스 또는 기생충에 대한 면역성의 회복에 사용하기 위한 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물을 제공한다.
- [0019] 추가 양상에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물을 제공한다.
- [0020] 추가 양상에서, 본 발명은 치료 또는 예방 효과량의 본 발명의 올리고뉴클레오타이드를 질병, 질환 또는 기능장애, 특히 특히 바이러스성 간 감염 및 기생충 감염으로부터 선택되는 질병을 앓거나 이에 걸리기 쉬운 대상에게 투여함을 포함하는, 질병, 질환 또는 기능장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0021] 추가 양상에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물은 바이러스성 간 감염, 예컨대 HBV, HCV 및 HDV, 또는 기생충 감염, 예컨대 말라리아, 톡소플라즈마증, 리슈마니아증 및 트리파노소마증, 또는 간암 또는 간에서의 전이의 치료 또는 예방에 사용된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 올리고뉴클레오타이드가 물결선(A 내지 D) 또는 "올리고뉴클레오타이드"(E 내지 H) 또는 T<sub>2</sub>(I)로 표시되고 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티가 3-가 N-아세틸갈락토사민 모이어티인, 예시적인 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체를 도시한다. 화합물 A 내지 D는 다이-리신 분지(brancher) 분자 PEG3 스페이서 및 3개의 말단 GalNAc 탄수화물 모이어티를 포함한다. 화합물 A 및 B에서, 올리고뉴클레오타이드는 연결기 없이 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티에 직접 부착된다. 화합물 C 및 D에서, 올리고뉴클레오타이드는 C6 연결기를 통해 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티에 직접 부착된다. 화합물 E 내지 I는 트레블러 분지 분자(trebler brancher molecule) 및 길이 및 구조가 변하는 스페이서 및 3개의 말단 GalNAc 탄수화물 모이어티를 포함한다.
- 도 2는 표적 핵산 상의 위치를 기준으로, 실시예 2에서 시험된 화합물에 대한 EC50(A) 및 PD-L1 녹다운(knock down)(염수의 %)(B)을 나타내는 그래프이다. 화합물이 시험된 세포주는 THP1(●) 및 카르파스(Karpas)(■)이다.
- 도 3은 3-가 GalNAc 클러스터(GN2)의 화학식을 도시한다. GN2는 본 발명에서 접합 모이어티로서 유용하다. 물결선은, 예컨대 C6 아미노 연결기로의 또는 직접적으로 올리고뉴클레오타이드로의 클러스터의 접합 부위를 나타낸다.
- 도 4는 화합물 번호 766\_2의 화학식을 도시한다.
- 도 5는 화합물 번호 767\_2의 화학식을 도시한다.
- 도 6은 화합물 번호 768\_2의 화학식을 도시한다.
- 도 7은 화합물 번호 769\_2의 화학식을 도시한다.
- 도 8은 화합물 번호 770\_2의 화학식을 도시한다.
- 도 9는 염수 및 표시된 화합물 번호를 사용하는 처리 후, 폴리(IC) 유도된 동물로부터 간에서의 PD-L1 단백질

발현을 검출하는 웨스턴 블롯을 도시한다. 각각의 블롯은 네이키드 올리고뉴클레오타이드 대 동일한 올리고뉴클레오타이드의 GalNAc 접합된 버전을 나타낸다: 블롯 A) 화합물 번호 744\_1 및 755\_2, B) 화합물 번호 747\_1 및 758\_2, C) 화합물 번호 748\_1 및 759\_2, D) 화합물 번호 752\_1 및 763\_2, 및 E) 화합물 번호 753\_1 및 764\_2. 상부 밴드는 빈쿨린 로딩 대조군이고, 하부 밴드는 PD-L1 단백질이다. 각각의 블롯의 첫 번째 선은 폴리(IC) 유도 없이 염수 처리된 마우스를 나타낸다. 이러한 마우스는 매우 적은 PD-L 단백질 발현을 나타낸다.

도 10은 ● 비히클(군 10 및 1), ◆ DNA 백신(군 11 및 2), ○ 항-PD-L1 항체(군 12), ▲ 네이키드 PD-L1 ASO + DNA 백신(군 7) 또는 △ GalNAc 접합된 PD-L1 ASO + DNA 백신(군 8)을 사용하는 처리 후, 간의 단핵 세포 집단을 도시한다(각각의 군을 위하여, 개별 동물이 표시되고, 평균은 각각의 군에 대한 수직선에 의해 표시됨)(표 18 참조). DNA 백신 군과 3개의 처리 군 사이의 통계학적 유의성이 평가되었고, 존재하는 경우 군 사이에 \*로 표시된다(\* =  $P < 0.05$ , \*\*\* =  $P < 0.001$  및 \*\*\*\* =  $P < 0.0001$ ). A는 처리 후 간에서의 T-세포의 수를 나타낸다. B는 CD4+ T-세포의 분율을 나타내고, C는 CD8+ T-세포의 분율을 나타낸다.

도 11은 ● 비히클(군 10 및 1), ◆ DNA 백신(군 11 및 2), ○ 항-PD-L1 항체(군 12), ▲ 네이키드 PD-L1 ASO + DNA 백신(군 7) 또는 △ GalNAc 접합된 PD-L1 ASO + DNA 백신(군 8)을 사용하는 처리 후, 간의 PD-L1 양성 세포의 조절을 도시한다(각각의 군을 위하여, 개별 동물이 표시되고, 평균은 각각의 군에 대한 수직선에 의해 표시됨)(표 19 참조). DNA 백신 군과 3개의 처리 군 사이의 통계학적 유의성이 평가되었고, 존재하는 경우 군 사이에 \*로 표시된다(\* =  $P < 0.05$  및 \*\*\*\* =  $P < 0.0001$ ). A는 치료 후 간에서 PD-L1을 발현하는 CD8+ T-세포의 %를 나타낸다. B는 치료 후 간에서 PD-L1을 발현하는 CD4+ T-세포를 나타내고, C는 치료 후 간에서 PD-L1을 발현하는 B 세포를 나타낸다.

도 12는 ● 비히클(군 10 및 1), ◆ DNA 백신(군 11 및 2), ○ 항-PD-L1 항체(군 12), ▲ 네이키드 PD-L1 ASO + DNA 백신(군 7) 또는 △ GalNAc 접합된 PD-L1 ASO + DNA 백신(군 8)을 사용하는 처리 후, 간 내의 HBV 항원 특이적 CD8+ 사이토킨 분비 세포를 도시한다(각각의 군을 위하여, 개별 동물이 표시되고, 평균은 각각의 군에 대한 수직선에 의해 표시됨)(표 20 참조). DNA 백신 군과 3개의 처리 군 사이의 통계학적 유의성이 평가되었고, 존재하는 경우 군 사이에 \*로 표시된다(\* =  $P < 0.05$ ). A는 치료 후 HBV PreS2+S 항원에 특이적인 간 내의 IFN- $\gamma$  분비 CD8+ T-세포의 %를 나타낸다. B는 치료 후 IHBV 코어 항원에 특이적인 간 내의 IFN- $\gamma$  분비 CD8+ T-세포의 %를 나타내고 C는 치료 후 HBV PreS2+S 항원에 특이적인 간 내의 IFN- $\gamma$  및 TNF- $\alpha$  분비 CD8+ T-세포의 %를 나타낸다.

도 13은 비히클(■)과 비교되는, GalNAc 접합된 PD-L1 안티센스 화합물 번호 759\_2(▼)에 의한 처리 후 AAV/HBV 마우스 내의 HBV-DNA, HBsAg 및 HBeAg를 도시한다. 수직선은 처리의 종료를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 정의

[0024] 올리고뉴클레오타이드

[0025] 본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 2개 이상의 공유 결합으로 연결된 뉴클레오타이드를 포함하는 분자로서 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같이 정의된다. 이러한 공유 결합된 뉴클레오타이드는 또한 핵산 분자 또는 올리고머로서 지칭될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 고체-상 화학 합성 및 정제에 의해 실험실에서 통상적으로 제조된다. 올리고뉴클레오타이드의 서열을 언급하는 경우, 공유 결합으로 연결된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드의 핵염기 모이어티 또는 이의 변형의 서열 또는 순서를 지칭한다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 인공적이고, 화학적으로 합성되고, 전형적으로 정제되거나 분리된다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.

[0026] 안티센스 올리고뉴클레오타이드

[0027] 본원에 사용된 용어 "안티센스 올리고뉴클레오타이드"는 표적 핵산, 특히 표적 핵산 상의 인접한 서열에 혼성화함으로써 표적 유전자의 발현을 조절할 수 있는 올리고뉴클레오타이드로서 정의된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 본질적으로 이중 가닥이 아니고, 이에 따라 siRNA가 아니다. 바람직하게는, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 단일 가닥이다.

[0028] 인접한 뉴클레오타이드 서열

[0029] 용어 "인접한 뉴클레오타이드 서열"은 표적 핵산에 상보적인 올리고뉴클레오타이드의 영역을 지칭한다. 이러한 용

어는 본원에서 용어 "인접한 핵염기 서열" 및 용어 "올리고뉴클레오타이드 모티프 서열"과 상호교환적으로 사용된다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드는 인접한 뉴클레오타이드 서열을 구성한다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 인접한 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 추가의 뉴클레오타이드, 예를 들어 작용기를 인접한 뉴클레오타이드 서열에 부착하는데 사용될 수 있는 뉴클레오타이드 연결기 영역을 임의적으로 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 연결기 영역은 표적 핵산에 상보적이거나 상보적이지 않을 수 있다.

[0030] **뉴클레오타이드**

[0031] 뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드 및 폴리뉴클레오타이드의 빌딩 블록이고, 본 발명의 목적을 위하여 천연 발생 및 비-천연 발생 뉴클레오타이드를 둘 다 포함한다. 천연적으로, 뉴클레오타이드, 예컨대 DNA 및 RNA 뉴클레오타이드는 리보스 당 모이어티, 핵염기 모이어티 및 하나 이상의 포스페이트 기(뉴클레오타이드에는 부재함)를 포함한다. 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드는 또한 "단위" 또는 "단량체"와 상호교환적으로 지칭될 수 있다.

[0032] **변형된 뉴클레오타이드**

[0033] 본원에 사용된 용어 "변형된 뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드 변형"은 당 모이어티 또는 (핵)염기 모이어티의 하나 이상의 변형을 도입함으로써, 균등한 DNA 또는 RNA 뉴클레오타이드와 비교하여 변형된 뉴클레오타이드를 지칭한다. 바람직한 양태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 당 모이어티를 포함한다. 용어 "변형된 뉴클레오타이드"는 또한 본원에서 용어 "뉴클레오타이드 유사체" 또는 변형된 "단위" 또는 변형된 "단량체"와 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0034] **변형된 뉴클레오타이드간 연결기**

[0035] 용어 "변형된 뉴클레오타이드간 연결기"는 2개의 뉴클레오타이드를 함께 공유 결합으로 커플링시키는, 포스포다이에스터(P0) 이외의 연결기로서 당업자에게 일반적으로 이해되는 바와 같이 정의된다. 변형된 뉴클레오타이드간 연결기를 갖는 뉴클레오타이드는 또한 "변형된 뉴클레오타이드"로 지칭된다. 일부 양태에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기와 비교하여, 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레아제 내성을 증가시킨다. 천연 발생 올리고뉴클레오타이드의 경우, 뉴클레오타이드간 연결기는 인접 뉴클레오타이드 사이에 포스포다이에스터 결합을 생산하는 포스페이트 기를 포함한다. 변형된 뉴클레오타이드간 연결기는 생체내 사용을 위해 올리고뉴클레오타이드를 안정화시키는데 특히 유용하고, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 중 DNA 또는 RNA 뉴클레오타이드의 영역에서, 예를 들어 변형된 뉴클레오타이드의 영역뿐만 아니라 갭 올리고뉴클레오타이드의 갭 영역 내에서 뉴클레아제 절단에 대해 보호하는 역할을 할 수 있다.

[0036] 한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 천연 포스포다이에스터로부터, 예를 들어 뉴클레아제 공격에 대해 더욱 내성인 연결기로 변형된 하나 이상의 뉴클레오타이드간 연결기를 포함한다. 뉴클레아제 내성은 혈청 중 올리고뉴클레오타이드를 항온처리함으로써 또는 뉴클레아제 내성 검정(예컨대, 뱀 독액 포스포다이에스터라제(SVPD))(둘 다 당해 분야에 널리 공지됨)을 사용함으로써 측정될 수 있다. 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레아제 내성을 강화시킬 수 있는 뉴클레오타이드간 연결기는 뉴클레아제 내성 뉴클레오타이드간 연결기로 지칭된다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접한 뉴클레오타이드 서열 중 뉴클레오타이드간 연결기의 50% 이상은 변형되고, 예컨대 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접한 뉴클레오타이드 서열 중 뉴클레오타이드간 연결기의 60% 이상, 예컨대 70% 이상, 예컨대 80% 이상, 또는, 예컨대 90% 이상은 변형된다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접한 뉴클레오타이드 서열의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 변형된다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드를 비-뉴클레오타이드 작용기, 예컨대 접합체에 연결하는 뉴클레오타이드가 포스포다이에스터일 수 있음이 인정될 것이다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접한 뉴클레오타이드 서열의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 뉴클레아제 내성 뉴클레오타이드간 연결기이다.

[0037] 변형된 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트, 다이포스포로티오에이트 및 보라노포스페이트를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 양태에서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결기는 본 발명의 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어 포스포로티오에이트, 다이포스포로티오에이트 또는 보라노포스페이트의 RNase H 모집과 상용성이다.

[0038] 일부 양태에서, 뉴클레오타이드간 연결기는 황(S)을 포함한다(예컨대, 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기).

[0039] 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기는 뉴클레아제 내성, 이로인 약동학 및 제조 용이성에 기인하여 특히 유용하다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접한 뉴클레오타이드 서열 중 뉴클레오타이드간 연결기의 50% 이상은 포스포로티오에이트이고, 예컨대 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접한 뉴클레오타이드 서열 중 뉴클레오타이드간 연결기의 60% 이상, 예컨대 70% 이상, 예컨대 80% 이상 또는 90% 이상은 포스포로티오에이트이다.



일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접한 뉴클레오타이드 서열의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포티오에이트이다.

[0040] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 중성 뉴클레오타이드간 연결기, 특히 포스포트라이에스터, 메틸포스포에이트, MMI, 아마이드-3, 폼아세탈 및 티오폴아세탈로부터 선택되는 뉴클레오타이드간 연결기를 포함한다.

[0041] 추가의 뉴클레오타이드간 연결기는 국제 공개공보 제2009/124238호(참고로서 본원에 혼입됨)에 개시되어 있다. 한 양태에서, 뉴클레오타이드간 연결기는 국제 공개공보 제2007/031091호(참고로서 본원에 혼입됨)에 개시된 연결기로부터 선택된다. 특히, 뉴클레오타이드간 연결기는  $-O-P(O)_2-O-$ ,  $-O-P(O,S)-O-$ ,  $-O-P(S)_2-O-$ ,  $-S-P(O)_2-O-$ ,  $-S-P(O,S)-O-$ ,  $-S-P(S)_2-O-$ ,  $-O-P(O)_2-S-$ ,  $-O-P(O,S)-S-$ ,  $-S-P(O)_2-S-$ ,  $-O-PO(R^H)-O-$ ,  $O-PO(OCH_3)-O-$ ,  $-O-PO(NR^H)-O-$ ,  $-O-PO(OCH_2CH_2S-R)-O-$ ,  $-O-PO(BH_3)-O-$ ,  $-O-PO(NHR^H)-O-$ ,  $-O-P(O)_2-NR^H-$ ,  $-NR^H-P(O)_2-O-$ ,  $-NR^H-CO-O-$ ,  $-NR^H-CO-NR^H-$ 로부터 선택될 수 있고/거나 뉴클레오타이드간 연결기는  $O-CO-O-$ ,  $-O-CO-NR^H-$ ,  $-NR^H-CO-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-CO-NR^H-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-NR^H-$ ,  $-CO-NR^H-CH_2-$ ,  $-CH_2-NR^H-CO-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-S-$ ,  $-S-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-S-CH_2-CH_2-S-$ ,  $-CH_2-SO_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CO-NR^H-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-NR^H-CO-$ ,  $-CH_2-NCH_3-O-CH_2-$ (이때,  $R^H$ 는 수소 및  $C_{1-4}$ -알킬로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0042] 뉴클레아제 내성 연결기, 예컨대 포스포티오에이트 연결기는 표적 핵산, 예컨대 캡머에 대한 영역 G, 또는 헤드머(headmer) 및 테일머의 비-변형된 뉴클레오타이드 영역과 함께 듀플렉스(duplex)를 형성할 때 뉴클레아제를 모집할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 영역에 특히 유용하다. 그러나, 포스포티오에이트 연결기는 또한 비-뉴클레아제 모집 영역 및/또는 친화성 강화 영역, 예컨대 캡머에 대한 영역 F 및 F', 또는 헤드머 및 테일머의 변형된 뉴클레오타이드 영역에 유용할 수 있다.

[0043] 그러나, 각각의 디자인 영역은 특히 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 LNA가 뉴클레아제 분해에 대해 연결기를 보호하는 영역에서 포스포티오에이트 이외의 뉴클레오타이드간 연결기, 예컨대 포스포다이에스터 연결기를 포함할 수 있다. 특히 변형된 뉴클레오타이드 단위(전형적으로 비-뉴클레아제 모집 영역에서) 사이 또는 이의 인근의 포스포다이에스터 연결기, 예컨대 1 또는 2개의 연결기를 포함하는 것은 올리고뉴클레오타이드의 생체이용 효능 및/또는 생체분포를 변형시킬 수 있다(참고로서 본원에 혼입된 국제 공개공보 제2008/113832호 참고).

[0044] 한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 내의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포티오에이트 및/또는 보라노스포에이트 연결기이다. 바람직하게는, 올리고뉴클레오타이드 내의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포티오에이트 연결기이다.

# **핵염기**

[0046] 용어 "핵염기"는 핵산 혼성화에서 수소 결합을 형성하는 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드에 존재하는 퓨린(예컨대, 아데닌 및 구아닌) 및 피리미딘(예컨대, 우라실, 티민 및 사이토신) 모이어티를 포함한다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "핵염기"는 또한 천연 발생 핵염기와 상이할 수 있지만 핵산 혼성화 동안 작용성인 변형된 핵염기를 포함한다. 이러한 맥락에서, "핵염기"는 천연 발생 핵염기, 예컨대 아데닌, 구아닌, 사이토신, 티미딘, 우라실, 잔틴 및 하이포잔틴, 및 비-천연 발생 변이체를 둘 다 지칭한다. 이러한 변이체는, 예를 들어 문헌[Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 page 2055] 및 문헌[Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1]에 기술되어 있다.

[0047] 일부 양태에서, 핵염기 모이어티는 퓨린 또는 피리미딘을 변형된 퓨린 또는 피리미딘, 예컨대 치환된 퓨린 또는 치환된 피리미딘, 예컨대 이소사이토신, 슈도이소사이토신, 5-메틸-사이토신, 5-티오줄로-사이토신, 5-프로핀일-사이토신, 5-프로핀일-우라실, 5-브로모-우라실, 5-티아줄로-우라실, 2-티오-우라실, 2'-티오-티민, 이노신, 다이아미노퓨린, 6-아미노퓨린, 2-아미노퓨린, 2,6-다이아미노퓨린 및 2-클로로-6-아미노퓨린으로부터 선택되는 핵염기로 바꿈으로써 변형된다.

[0048] 핵염기 모이어티는 각각의 상응하는 핵염기에 대한 문자 부호, 예컨대 A, T, G, C 또는 U로 표시될 수 있고, 이때 각각의 문자는 임의적으로 균등한 기능의 변형된 핵염기를 포함한다. 예를 들어, 예시적인 올리고뉴클레오타이드에서, 핵염기 모이어티는 A, T, G, C 및 5-메틸-사이토신으로부터 선택된다. 임의적으로, LNA 캡머의 경우, 5-메틸-사이토신 LNA 뉴클레오타이드가 사용될 수 있다.

**[0049] 변형된 올리고뉴클레오타이드**

**[0050]** 용어 "변형된 올리고뉴클레오타이드"는 하나 이상의 당-변형된 뉴클레오타이드 및/또는 변형된 뉴클레오타이드간 연결기를 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 기술한다. 용어 "키메라" 올리고뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 올리고뉴클레오타이드를 기술하기 위해 문헌에서 사용되는 용어이다.

**[0051] 상보성**

**[0052]** 용어 "상보성"은 뉴클레오타이드/뉴클레오타이드의 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기-대합을 위한 자격을 기술한다. 왓슨-크릭 염기 쌍은 구아닌(G)-사이토신(C) 및 아데닌(A)-티민(T)/우라실(U)이다. 올리고뉴클레오타이드가 변형된 핵염기를 갖는 뉴클레오타이드를 포함할 수 있고, 예를 들어 5-메틸 사이토신이 종종 사이토신 대신에 사용되고, 상기 용어 "상보성"은 비-변형된 및 변형된 핵염기 사이의 왓슨-크릭 염기 대합을 포괄함이 이해될 것이다 (예를 들어, 문헌[Hirao et al (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 page 2055] 및 문헌[Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1] 참고).

**[0053]** 본원에 사용된 용어 "% 상보성"은 소정 위치에서, 별개의 핵산 분자(예컨대, 표적 핵산)의 소정 위치의 인접한 뉴클레오타이드 서열에 상보적인(즉, 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성하는) 핵산 분자(예컨대, 올리고뉴클레오타이드) 내의 인접한 뉴클레오타이드 서열의 %인 뉴클레오타이드의 수를 지칭한다. %는 2개의 서열 사이에 쌍을 형성하는 정렬된 염기의 수를 계수하고(표적 서열 5'-3' 및 올리고뉴클레오타이드 서열 3'-5'로 정렬될 때), 올리고뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드의 총 수로 나누고, 100을 곱함으로써 계산된다. 이러한 비교에서, 정렬(염기 쌍을 형성)되지 않는 핵염기/뉴클레오타이드는 미스매치(mismatch)로 지칭된다.

**[0054]** 용어 "완전히 상보성"은 100% 상보성을 지칭한다.

**[0055]** 하기 서열은 표적 핵산(서열번호 772)에 완전히 상보적인 올리고뉴클레오타이드(서열번호 5)의 예이다.

**[0056]** 5'gcagtagagccaatta3'(서열번호 772)

**[0057]** 3'cgatcatctcggttaat5'(서열번호 5)

**[0058] 동일성**

**[0059]** 본원에 사용된 용어 "동일성"은 소정 위치에서, 별개 핵산 분자(예컨대, 표적 핵산)의 소정 위치에서 인접한 뉴클레오타이드 서열과 동일한(즉, 상보성 뉴클레오타이드와 왓슨-크릭 염기 쌍을 형성하는 이들의 능력의 면에서) 핵산 분자(예컨대, 올리고뉴클레오타이드) 내의 인접한 뉴클레오타이드 서열의 %인 뉴클레오타이드의 수를 지칭한다. %는 갭을 비롯하여 2개의 서열 사이에 동일한 정렬된 염기의 수를 계수하고, 올리고뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드의 총 수로 나누고, 100을 곱함으로써 계산된다. % 동일성 = (매치 x 100)/정렬된 영역의 길이(갭을 포함).

**[0060] 혼성화**

**[0061]** 본원에 사용된 용어 "혼성화하는" 또는 "혼성화하다"는 대향하는 가닥 상의 염기 쌍 사이에 수소 결합을 형성하고 이에 의해 듀플렉스를 형성하는 2개의 핵산 가닥(예컨대, 올리고뉴클레오타이드 및 표적 핵산)으로 이해되어야 한다. 2개의 핵산 가닥 사이의 결합의 친화도는 혼성화의 강도이다. 이것은 종종 올리고뉴클레오타이드의 절반이 표적 핵산과 듀플렉싱된 온도로서 정의되는 용융 온도( $T_m$ )에 의하여 기술된다. 생리학적 조건  $T_m$ 은 친화도에 엄격히 비례하지는 않는다(문헌[Mergny and Lacroix, 2003, *Oligonucleotides* 13:515-537]). 표준 상태 깁스(Gibbs) 자유 에너지  $\Delta G^\circ$  는 결합 친화도의 더욱 정확한 표현이고,  $\Delta G^\circ = -RT\ln(K_d)$ (이때, R은 기체 상수이고, T는 절대 온도임)에 의해 반응의 해리 상수( $K_d$ )와 관련된다. 따라서, 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사이의 반응의 매우 낮은  $\Delta G^\circ$  는 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사이의 강한 혼성화를 반영한다.  $\Delta G^\circ$  는 수성 농도가 1 M이고, pH가 7이고, 온도가 37°C인 반응과 연관된 에너지이다. 표적 핵산으로의 올리고뉴클레오타이드의 혼성화는 자발적인 반응이고, 자발적인 반응의 경우,  $\Delta G^\circ$  는 0 미만이다.  $\Delta G^\circ$  는, 예를 들어, 문헌[Hansen et al., 1965, Chem. Comm. 36-38] 및 문헌[Holdgate et al., 2005, Drug Discov Today]에 기술된 등은 적정 열량계(ITC) 방법을 사용함으로써, 실험적으로 측정될 수 있다. 당업자는 시판 중인 장비가  $\Delta G^\circ$  측정에 이용가능함을 알 것이다.  $\Delta G^\circ$  는 또한 문헌[Sugimoto et al., 1995, Biochemistry 34:11211-11216] 및 문헌[McTigue et al., 2004, Biochemistry 43:5388-5405]에 기술된 대략적으로 유도된 열역학 파라미터를 사용하는 문헌[SantaLucia, 1998, Proc Natl Acad Sci USA. 95: 1460-1465]에 기술된 최근접 이웃 모델(nearest neighbor model)을 사용함으로써, 수치적으로 추정될 수 있다. 혼성화에 의해 의도된 핵산 표적을 조



절할 가능성을 갖기 위하여, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이인 올리고뉴클레오타이드에 대해 -10 kcal 미만인 추정된  $\Delta G^\circ$  값을 갖는 표적 핵산에 혼성화한다. 일부 양태에서, 혼성화의 정도 또는 강도는 표준 상태 깃스 자유 에너지  $\Delta G^\circ$  에 의해 측정된다. 올리고뉴클레오타이드는 8 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이인 올리고뉴클레오타이드에 대해 -10 kcal 미만, 예컨대 -15 kcal 미만, 예컨대 -20 kcal 미만, 예컨대 -25 kcal 미만의 추정된  $\Delta G^\circ$  값을 갖는 표적 핵산에 혼성화할 수 있다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 -10 내지 -60 kcal, 예컨대 -12 내지 -40 kcal, 예컨대 -15 내지 -30 kcal 또는 -16 내지 -27 kcal, 예컨대 -18 내지 -25 kcal의 추정된  $\Delta G^\circ$  값을 갖는 표적 핵산에 혼성화한다.

#### [0062] 표적 핵산

[0063] 본 발명에 따라서, 표적 핵산은 포유동물 PD-L1을 코딩하고, 예를 들어 유전자, RNA, mRNA 및 미성숙 mRNA(pre-mRNA), 성숙 mRNA 또는 cDNA 서열일 수 있는 핵산이다. 따라서, 표적은 PD-L1 표적 핵산으로서 지칭될 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는, 예를 들어 포유동물 PD-L1의 표적 엑손 영역일 수 있거나, 예를 들어 PD-L1 미성숙 mRNA의 표적 인트론 영역일 수 있다(표 1 참고).

[0064] [표 1]

[0065] 인간 PD-L1 엑손 및 인트론

인간 PD-L1 pre-mRNA (서열번호 1)의 엑손 영역			인간 PD-L1 pre-mRNA (서열번호 1) 인트론 영역		
ID	개시	종결	ID	개시	종결
e1	1	94	i1	95	5597
e2	5598	5663	i2	5664	6576
e3	6577	6918	i3	6919	12331
e4	12332	12736	i4	12737	14996
e5	14997	15410	i5	15411	16267
e6	16268	16327	i6	16328	17337
e7	17338	20064			

[0066]

[0067] 적합하게는, 표적 핵산은 PD-L1 단백질, 특히 포유동물 PD-L1, 예컨대 인간 PD-L1을 코딩한다(예를 들어, 인간, 원숭이 및 마우스 PD-L1에 대한 RNA 및 미성숙 mRNA 서열에 대한 참고를 제공하는 표 2 및 3 참고). 본 발명의 맥락에서, 미성숙 mRNA는 또한 단백질을 코딩하는 핵산으로 간주된다.

[0068] 일부 양태에서, 표적 핵산은 서열번호 1, 2 및 3 또는 이의 천연 발생 변이체(예컨대, 포유동물 PD-L1 단백질을 코딩하는 서열)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0069] 연구 또는 진단에서 본 발명의 올리고뉴클레오타이드를 사용하는 경우, 표적 핵산은 cDNA, 또는 DNA 또는 RNA로부터 유도된 합성 핵산일 수 있다.

[0070] 생체내 또는 시험관내 적용의 경우, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 전형적으로 PD-L1 표적 핵산을 발현하는 세포에서 PD-L1 표적 핵산의 발현을 억제할 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드의 핵염기의 인접한 서열은 전형적으로 1 또는 2개의 미스매치를 임의적으로 제외하고, 올리고뉴클레오타이드를 임의적인 작용기, 예컨대 접합체, 또는 다른 비-상보성 종결 뉴클레오타이드(예컨대, 영역 D' 또는 D")에 연결할 수 있는 뉴클레오타이드 기반 연결기 영역을 임의적으로 제외하면서 올리고뉴클레오타이드의 길이에 따라 측정된 바와 같이, PD-L1 표적 핵산에 상보성이다. 표적 핵산은, 일부 양태에서, RNA 또는 DNA, 예컨대 메신저 RNA, 예컨대 성숙 mRNA 또는 미성숙 mRNA일 수 있다. 일부 양태에서, 표적 핵산은 포유동물 PD-L1 단백질, 예컨대 인간 PD-L1, 예컨대 인간 PD-L1 미성숙 mRNA 서열, 예컨대 서열번호 1로 개시된 서열 또는 NCBI 참조 번호 NM\_014143을 갖는 인간 mRNA 서열을 코딩하는 RNA 또는 DNA이다. 예시적인 표적 핵산에 대한 추가 정보는 표 2 및 3에 제공된다.

[0071] [표 2]

[0072] PD-L1 어크로스 종에 대한 게놈 및 어셈블리 정보

종	Chr.	가닥	게놈 좌표 개시 종결		어셈블리	mRNA 에 대한 NCBI 기준 서열* 수탁번호
인간	9	fwd	5450503	5470566	GRCh38:CM000671.2	NM_014143
사이노 몰거스 원숭이	15		73560846	73581371	GCF_000364345.1	XM_005581779
마우스	19	fwd	29367455	29388095	GRCm38:CM001012.2	NM_021893

[0073]

[0074] Fwd = 전방 가닥. 게놈 좌표는 미성숙 mRNA 서열(게놈 서열)을 제공한다. NCBI 기준은 mRNA 서열(cDNA 서열)이다.

[0075] \*미국 국립 생물정보센터(The National Center for Biotechnology Information) 기준 서열 데이터베이스는 게놈, 전사체 및 단백질을 비롯한 포괄적이고 통합되고 중복되지 않고 주석이 잘 달린 기준 서열의 집합이다. 이는 웹사이트[www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq]에서 호스팅된다.

[0076] [표 3]

[0077] PD-L1 어크로스 종에 대한 서열 세부사항

종	RNA 유형	길이 (nt)	서열번호
인간	prem-RNA	20064	1
사이노몰거스 원숭이	prem-RNA GCF 기준	20261	2
사이노몰거스 원숭이	prem-RNA 내부	20340	3
마우스	prem-RNA	20641	4

[0078]

[0079] **표적 서열**

[0080] 본원에 사용된 용어 "표적 서열"은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드에 상보적인 핵염기 서열을 포함하는 표적 핵산에 존재하는 뉴클레오타이드의 서열을 지칭한다. 일부 양태에서, 표적 서열은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드의 인접한 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 표적 핵산 상의 영역으로 이루어진다. 일부 양태에서, 표적 서열은 단일 올리고뉴클레오타이드의 상보성 서열보다 길고, 예를 들어 다수의 본 발명의 올리고뉴클레오타이드에 의해 표적화될 수 있는 표적 핵산의 바람직한 영역을 나타낼 수 있다.

[0081] 표적 서열은 표적 핵산의 하위-서열일 수 있다.

[0082] 일부 양태에서, 하위-서열은 a1 내지 a149로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열이다(표 4 참고). 일부 양태에서, 하위-서열은 인간 PD-L1 mRNA 엑손, 예컨대 e1, e2, e3, e4, e5, e6 및 e7로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-L1 인간 mRNA 엑손으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열이다(상기 표 1 참고).

[0083] 일부 양태에서, 하위-서열은 인간 PD-L1 mRNA 인트론, 예컨대 i1, i2, i3, i4, i5 및 i6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PD-L1 인간 mRNA 인트론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열이다(상기 표 1 참고).

[0084] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산, 예컨대 표적 핵산의 하위-서열, 예컨대 본원에 기술된 표적 서열에 상보성이거나 이로 혼성화되는 인접한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0085] 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산 분자에 존재하는 표적 서열에 상보적이거나 이로 혼성화되는 8개 이상의 뉴클레오타이드의 인접한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 인접한 뉴클레오타이드 서열(및, 이에 따라 표적 서열)은 8개 이상의 인접한 뉴클레오타이드, 예컨대 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 인접한 뉴클레오타이드, 예컨대 12 내지 25개, 예컨대 14 내지 18개의 인접한 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0086] **표적 세포**

- [0087] 본원에 사용된 용어 "표적 세포"는 표적 핵산을 발현하는 세포를 지칭한다. 일부 양태에서, 표적 세포는 생체 내 또는 시험관내일 수 있다. 일부 양태에서, 표적 세포는 포유동물 세포, 예컨대 설치류 세포, 예컨대 마우스 세포 또는 래트 세포, 또는 영장류 세포, 예컨대 원숭이 세포 또는 인간 세포이다.
- [0088] 바람직한 양태에서, 표적 세포는 PD-L1 mRNA, 예컨대 PD-L1 미성숙 mRNA 또는 PD-L1 성숙 mRNA를 발현한다. PD-L1 mRNA의 폴리 A 꼬리는 전형적으로 안티센스 올리고뉴클레오타이드 표적화를 위해 분해된다.
- [0089] **천연 발생 변이체**
- [0090] 용어 "천연 발생 변이체"는 표적 핵산과 동일한 유전자 자리로부터 유래하지만, 예를 들어, 동일한 아미노산을 코딩하는 코돈의 다양성을 야기하는 유전자 코드의 퇴화에 기인하여, 또는 미성숙 mRNA의 대체적인 스플라이싱(splicing), 또는 다형태, 예컨대 단일 뉴클레오타이드 다형태, 및 대립형질 변이체의 존재에 기인하여 상이할 수 있는 PD-L1 유전자 또는 전사체의 변이체를 지칭한다. 따라서, 올리고뉴클레오타이드에 대한 충분한 상보성 서열의 존재에 근거하여, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산 및 이의 천연 발생 변이체를 표적화할 수 있다.
- [0091] 일부 양태에서, 천연 발생 변이체는 포유동물 PD-L1 표적 핵산, 예컨대 서열번호 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 표적 핵산에 대해 95% 이상, 예컨대 98% 이상 또는 99% 이상의 상동성을 갖는다.
- [0092] 수많은 단일 뉴클레오타이드 다형태는 PD-L1 유전자, 예를 들어 하기 표에 개시된 것들에서 공지되어 있다(인간 미성숙 mRNA 개시/기준 서열은 서열번호 2임).

변이체 명칭	변이체 대립 유전자	소수 대립 유전자	소수 대립 유전자 빈도	서열번호 1 상의 개시
rs73397192	G/A	A	0.10	2591
rs12342381	A/G	G	0.12	308
rs16923173	G/A	A	0.13	14760
rs2890658	C/A	A	0.16	14628
rs2890657	G/C	C	0.21	2058
rs3780395	A/G	A	0.21	14050
rs147367592	AG/-	-	0.21	13425
rs7023227	T/C	T	0.22	6048
rs2297137	G/A	A	0.23	15230
rs1329946	G/A	A	0.23	2910
rs5896124	-/G	G	0.23	2420
rs61061063	T/C	C	0.23	11709
rs1411263	T/C	C	0.23	8601
rs59906468	A/G	G	0.23	15583
rs6476976	T/C	T	0.24	21012
rs35744625	C/A	A	0.24	3557
rs17804441	T/C	C	0.24	7231
rs148602745	C/T	T	0.25	22548
rs4742099	G/A	A	0.25	20311
rs10815228	T/C	C	0.25	21877
rs58817806	A/G	G	0.26	20769
rs822342	T/C	T	0.27	3471
rs10481593	G/A	A	0.27	7593
rs822339	A/G	A	0.28	2670
rs860290	A/C	A	0.28	2696
rs822340	A/G	A	0.28	2758
rs822341	T/C	T	0.28	2894
rs12002985	C/G	C	0.28	6085
rs822338	C/T	C	0.28	1055
rs866066	C/T	T	0.28	451
rs6651524	A/T	T	0.28	8073
rs6415794	A/T	A	0.28	8200
rs4143815	G/C	C	0.28	17755
rs111423622	G/A	A	0.28	24096
rs6651525	C/A	A	0.29	8345
rs4742098	A/G	G	0.29	19995
rs10975123	C/T	T	0.30	10877
rs2282055	T/G	G	0.30	5230
rs4742100	A/C	C	0.30	20452
rs60520638	-/TC	TC	0.30	9502
rs17742278	T/C	C	0.30	6021
rs7048841	T/C	T	0.30	10299

[0093]

변이체 명칭	변이체 대립 유전자	소수 대립 유전자	소수 대립 유전자 빈도	서열번호 1 상의 개시
rs10815229	T/G	G	0.31	22143
rs10122089	C/T	C	0.32	13278
rs1970000	C/A	C	0.32	14534
rs112071324	AGAGAG/-	AGAGAG	0.33	16701
rs2297136	G/A	G	0.33	17453
rs10815226	A/T	T	0.33	9203
rs10123377	A/G	A	0.36	10892
rs10123444	A/G	A	0.36	11139
rs7042084	G/T	G	0.36	7533
rs10114060	G/A	A	0.36	11227
rs7028894	G/A	G	0.36	10408
rs4742097	C/T	C	0.37	5130
rs1536926	G/T	G	0.37	13486
rs1411262	C/T	T	0.39	8917
rs7041009	G/A	A	0.45	12741

[0094]

[0095]

### 발현의 조절

[0096]

본원에 사용된 용어 "발현의 조절"은 올리고뉴클레오타이드의 투여 전의 PD-L1의 양과 비교될 때 PD-L1의 양을 변화시키는 올리고뉴클레오타이드 능력에 대한 전반적인 용어로서 이해되어야 한다. 발현의 대안적인 조절은 대조군 실험을 참고하여 결정될 수 있다. 대조군이 염수 조성물로 처리된 개체 또는 표적 세포, 또는 비-표적화 올리고뉴클레오타이드(모의군)로 처리된 개체 또는 표적 세포임이 일반적으로 이해된다. 그러나, 이는 또한 관리 기준으로 처리된 개체일 수 있다.

[0097]

조절의 하나의 유형은, 예컨대 mRNA의 분해 또는 전사의 봉쇄에 의해, PD-L1의 발현을 억제하거나, 하향조절하거나, 감소시키거나, 저해시키거나, 제거하거나, 중단시키거나, 차단시키거나, 예방하거나, 줄이거나, 저하시키거나, 회피하거나, 종결하는 올리고뉴클레오타이드의 능력이다. 조절의 다른 유형은, 예컨대 슬라이스 부위의 수선 또는 슬라이싱의 방지, 또는 억제 기전의 제거 또는 봉쇄, 예컨대 마이크로RNA 억제에 의해, PD-L1의 발현을 회복하거나, 증가시키거나, 강화시키는 올리고뉴클레오타이드의 능력이다.

[0098]

### 고친화도 변형된 뉴클레오시드

[0099]

고친화도 변형된 뉴클레오시드는, 예를 들어 용융 온도( $T^m$ )에 의해 측정되는 바와 같이 올리고뉴클레오타이드 내로 혼입될 때, 상보성 표적에 대한 올리고뉴클레오타이드의 친화도를 강화시키는 변형된 뉴클레오타이드이다. 본 발명의 고친화도 변형된 뉴클레오시드는 바람직하게는 변형된 뉴클레오시드 당 +0.5 내지 +12°C, 더욱 바람직하게는 +1.5 내지 +10°C, 가장 바람직하게는 +3 내지 +8°C의 용융 온도 증가를 야기한다. 수많은 고친화도 변형된 뉴클레오시드가 당해 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 많은 2' 치환된 뉴클레오시드 및 잠금 핵산(LNA)을 포함한다(예컨대, 문헌[Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443] 및 문헌[Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213] 참고).

[0100]

### 당 변형

[0101]

본 발명의 올리고머는 변형된 당 모이어티, 즉 DNA 및 RNA에서 발견되는 리보스 당 모이어티와 비교되는 경우 당 모이어티의 변형을 갖는 하나 이상의 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0102]

리보스 당 모이어티의 변형을 갖는 수많은 뉴클레오시드는 주로 올리고뉴클레오타이드의 특정 특성, 예컨대 친화도 및/또는 뉴클레아제 내성을 개선할 목적으로 제조되었다.

[0103]

이러한 변형은, 예컨대, 핵소스 고리(HNA), 리보스 고리 상의 C2와 C4 탄소 사이에 바이라디칼 가교를 전형적으로 갖는 이환형 고리(LNA), 또는 C2와 C3 탄소 사이에 결합이 전형적으로 결핍된 비연결된 리보스 고리(예컨대, UNA)에 의한 치환에 의해, 리보스 고리 구조가 변형된 것들을 포함한다. 다른 당 변형된 뉴클레오시드는, 예를 들어, 바이사이클로핵소스 핵산(국제 공개공보 제2011/017521호) 또는 삼환형 핵산(국제 공개공보 제2013/154798호)을 포함한다. 변형된 뉴클레오시드는 또한, 예를 들어 펩티드 핵산(PNA) 또는 모폴리노 핵산의 경우, 당 모이어티가 비-당 모이어티로 대체되는 뉴클레오시드를 포함한다.

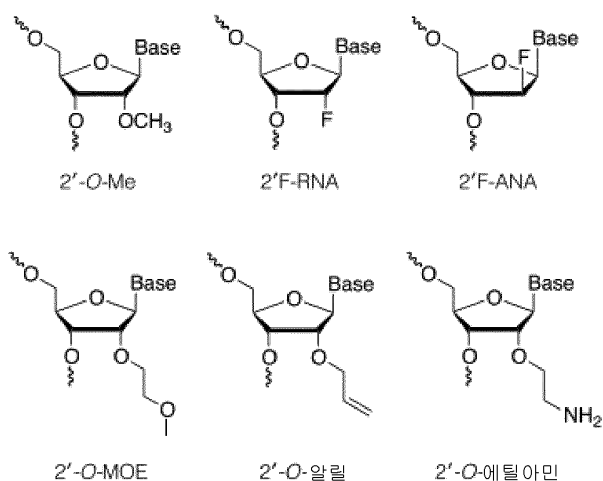
[0104]

당 변형은 또한 리보스 고리 상의 치환기를 수소 이외의 기, 또는 DNA 및 RNA 뉴클레오시드에서 천연 발견되는

2'-OH 기로 변경함으로써 제조된 변형을 포함한다. 치환기는, 예를 들어 2', 3', 4' 또는 5' 위치에서 도입될 수 있다. 변형된 당 모이어티를 갖는 뉴클레오타이드는 또한 2' 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2' 치환된 뉴클레오타이드를 포함한다. 실제로, 2' 치환된 뉴클레오타이드를 개발하는데 많은 초점이 맞춰졌고, 올리고뉴클레오타이드 내로 혼입될 때, 강화된 뉴클레오타이드 내성 및 강화된 친화도를 갖는 수많은 2' 치환된 뉴클레오타이드가 발견되었다.

[0105] **2' 변형된 뉴클레오타이드**

[0106] 2' 당 변형된 뉴클레오타이드는 2' 위치에서 H 또는 -OH 이외의 치환기를 갖거나(2' 치환된 뉴클레오타이드) 2' 연결된 바이라디칼을 포함하는 뉴클레오타이드이고, 2' 치환된 뉴클레오타이드 및 LNA(2'-4' 바이라디칼 가교된) 뉴클레오타이드를 포함한다. 예를 들어, 2' 변형된 당은 강화된 결합 친화도 및/또는 증가된 뉴클레아제 내성을 올리고뉴클레오타이드에 제공할 수 있다. 2' 치환된 변형된 뉴클레오타이드의 예는 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA(MOE), 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-RNA 및 2'-F-ANA 뉴클레오타이드이다. 추가 예의 경우, 문헌[Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443], 문헌[Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213], 및 문헌[Deleavey and Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937]을 참고한다. 일부 2' 치환된 변형된 뉴클레오타이드가 하기 제시된다:



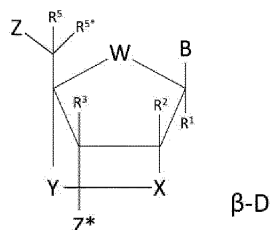
[0107]

[0108] **잠금 핵산(LNA) 뉴클레오타이드**

[0109] LNA 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드의 리보스 당 고리의 C2'와 C4' 사이에 연결기(바이라디칼 또는 가교로서 지칭됨)를 포함하는 변형된 뉴클레오타이드이다. 이러한 뉴클레오타이드는 또한 문헌에서 가교된 핵산 또는 이환형 핵산(BNA)으로 지칭된다.

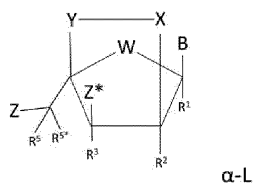
[0110] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고머의 변형된 뉴클레오타이드 또는 LNA 뉴클레오타이드는 하기 화학식 I 또는 II의 일반적인 구조를 갖는다:

[0111] [화학식 I]



[0112]

[0113] [화학식 II]



[0114]

[0115] 상기 식에서,

[0116] W는 -O-, -S-, -N(R<sup>a</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-로부터 선택되고, 예컨대, 일부 양태에서 -O-이고;

[0117] B는 핵염기 또는 변형된 핵염기 모이어티이고;

[0118] Z는 인근 뉴클레오시드, 또는 5'-말단 기로의 뉴클레오시드간 연결기이고;

[0119] Z\*는 인근 뉴클레오시드 또는 3'-말단 기로의 뉴클레오시드간 연결기이고;

[0120] X는 -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=N-, -O-, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이고(일부 양태에서, X는 -O-, -S-, NH-, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CH<sub>2</sub>-, CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -C(=CH<sub>2</sub>)- 및 -C(=CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, X는 -O-이다),

[0121] Y는 -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=N-, -O-, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이거나(일부 양태에서, Y는 -CH<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)- 및 -C(R<sup>a</sup>)=N-으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, Y는 -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sup>a</sup>-, -CHCH<sub>3</sub>- 및 CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-로 이루어진 군으로부터 선택된다),

[0122] -X-Y-는 함께 2가 연결기(또한 라디칼로 지칭됨)이거나, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=C(R<sup>b</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>)=N-, -O-, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>a</sup>)- 및 >C=Z로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 기/원자로 이루어진 2가 연결기이고(일부 양태에서, -X-Y-는 -X-CH<sub>2</sub>-, -X-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, -X-CHR<sup>a</sup>-, -X-C(HCH<sub>3</sub>)-, -O-Y-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -O-CHCH<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH(CH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>)-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -O-NCH<sub>2</sub>-, -C(=CH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>a</sup>-CH<sub>2</sub>-, N-O-CH<sub>2</sub>-, -S-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>- 및 -S-CHR<sup>a</sup>-로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼이다. 일부 양태에서, -X-Y-는 -O-CH<sub>2</sub>- 또는 -O-CH(CH<sub>3</sub>)-이다. 이때 Z는 -O-, -S- 및 -N(R<sup>a</sup>)-로부터 선택된다);

[0123] R<sup>a</sup>, 및 존재하는 경우 R<sup>b</sup>는 각각 수소, 임의적으로 치환된 C<sub>1-6</sub>-알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>2-6</sub>-알켄일, 임의적으로 치환된 C<sub>2-6</sub>-알킨일, 하이드록시, 임의적으로 치환된 C<sub>1-6</sub>-알콕시, C<sub>2-6</sub>-알콕시알킬, C<sub>2-6</sub>-알켄일옥시, 카복시, C<sub>1-6</sub>-알콕시카보닐, C<sub>1-6</sub>-알킬카보닐, 폼일, 아릴, 아릴옥시-카보닐, 아릴옥시, 아릴카보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시-카보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴카보닐, 아미노, 모노- 및 다이(C<sub>1-6</sub>-알킬)아미노, 카바모일, 모노- 및 다이(C<sub>1-6</sub>-알킬)-아미노카보닐, 아미노-C<sub>1-6</sub>-알킬-아미노카보닐, 모노- 및 다이(C<sub>1-6</sub>-알킬)아미노-C<sub>1-6</sub>-알킬-아미노카보닐, C<sub>1-6</sub>-알킬-카보닐아미노, 카브아미도, C<sub>1-6</sub>-알카노일옥시, 설포노, C<sub>1-6</sub>-알킬설포닐옥시, 니트로, 아지도, 설파닐, C<sub>1-6</sub>-알킬티오, 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 아릴 및 헤테로아릴은 임의적으로 치환될 수 있고, 2개의 같은자리 치환기 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 함께 임의적으로 치환된 메틸렌(=CH<sub>2</sub>)을 나타낼 수 있고, 모든 키랄 중심에 대하여, 비대칭 기는 R 또는 S 배향으로 발견될 수 있고;

[0124] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup>는 수소, 임의적으로 치환된 C<sub>1-6</sub>-알킬, 임의적으로 치환된 C<sub>2-6</sub>-알켄일, 임의적으로 치환된



C<sub>2-6</sub>-알킬일, 하이드록시, C<sub>1-6</sub>-알콕시, C<sub>2-6</sub>-알콕시알킬, C<sub>2-6</sub>-알켄일옥시, 카복시, C<sub>1-6</sub>-알콕시카보닐, C<sub>1-6</sub>-알킬카보닐, 폼일, 아릴, 아릴옥시-카보닐, 아릴옥시, 아릴카보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시-카보닐, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴카보닐, 아미노, 모노- 및 다이(C<sub>1-6</sub>-알킬)아미노, 카바모일, 모노- 및 다이(C<sub>1-6</sub>-알킬)-아미노카보닐, 아미노-C<sub>1-6</sub>-알킬-아미노카보닐, 모노- 및 다이(C<sub>1-6</sub>-알킬)아미노-C<sub>1-6</sub>-알킬-아미노카보닐, C<sub>1-6</sub>-알킬-카보닐아미노, 카브아미도, C<sub>1-6</sub>-알카노일옥시, 설포노, C<sub>1-6</sub>-알킬설포닐옥시, 니트로, 아지도, 설파닐, C<sub>1-6</sub>-알킬티오 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 이때 아릴 및 헤테로아릴은 임의적으로 치환될 수 있고, 2개의 같은자리 치환기는 함께 옥소, 티오옥소, 이미노 또는 임의적으로 치환된 메틸렌을 나타낼 수 있다.

- [0125] 일부 양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, 예컨대 메틸 및 수소로부터 독립적으로 선택된다.
- [0126] 일부 양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup>는 모두 수소이다.
- [0127] 일부 양태에서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 모두 수소이고, R<sup>5</sup> 또는 R<sup>5\*</sup>는 또한 수소이고, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup> 중 나머지 하나는 수소가 아닌 것, 예컨대 C<sub>1-6</sub> 알킬, 예컨대 메틸이다.
- [0128] 일부 양태에서, R<sup>a</sup>는 수소 또는 메틸이다. 일부 양태에서, 존재하는 경우, R<sup>b</sup>는 수소 또는 메틸이다.
- [0129] 일부 양태에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup> 중 하나 또는 둘 다는 수소이다.
- [0130] 일부 양태에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup> 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 수소가 아니다.
- [0131] 일부 양태에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup> 중 하나는 메틸이고, 다른 하나는 수소이다.
- [0132] 일부 양태에서, R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup>는 둘 다 메틸이다.
- [0133] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH<sub>2</sub>-이고, W는 O이고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup>는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제99/014226호, 국제 공개공보 제00/66604호, 국제 공개공보 제98/039352호 및 국제 공개공보 제2004/046160호(모두 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있고, 베타-D-옥시 LNA 및 알파-1-옥시 LNA 뉴클레오시드로서 공지된 것들을 포함한다.
- [0134] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -S-CH<sub>2</sub>-이고, W는 O이고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup>는 모두 수소이다. 이러한 티오 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제99/014226호 및 국제 공개공보 제2004/046160호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0135] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -NH-CH<sub>2</sub>-이고, W는 O이고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup>는 모두 수소이다. 이러한 아미노 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제99/014226호 및 국제 공개공보 제2004/046160호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0136] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 또는 -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-이고, W는 O이고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup>는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제00/047599호 및 문헌[Morita et al, Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12 73-76](본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있고, 2'-O-4'C-에틸렌 가교 핵산(ENA)으로 통상적으로 공지된 것들을 포함한다.
- [0137] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CH<sub>2</sub>-이고, W는 O이고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 모두 및 R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup> 중 하나는 수소이고, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup> 중 다른 하나는 수소가 아닌 것, 예컨대 C<sub>1-6</sub> 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 5' 치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제2007/134181호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0138] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-이고, 이때 R<sup>a</sup> 및 R<sup>b</sup> 중 하나 또는 둘 다는 수소가 아닌 것, 예컨대 메틸이고, W는 O이고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 모두 및 R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup> 중 하나는 수소이고, R<sup>5</sup> 및 R<sup>5\*</sup> 중 다른 하나는 수소가 아닌 것, 예컨대 C<sub>1-6</sub> 알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 비스 변형된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제



2010/077578호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.

- [0139] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 2가 연결기  $-O-CH(CH_2OCH_3)-(2' \text{ O-메톡시에틸 이환형 핵산, 문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81]}]$ 을 나타낸다. 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 2가 연결기  $-O-CH(CH_2CH_3)-(2' \text{ O-에틸 이환형 핵산, 문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem. Vol 75(5) pp. 1569-81]}]$ 을 나타낸다. 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-O-CHR^a-$ 이고, W는 O이고,  $R^1, R^2, R^3, R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 6' 치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제10/036698호 및 국제 공개공보 제07/090071호(둘 다 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0140] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-O-CH(CH_2OCH_3)-$ 이고, W는 O이고,  $R^1, R^2, R^3, R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 당해 분야에서 환형 MOE(cMOE)로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제07/090071호에 개시되어 있다.
- [0141] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 2가 연결기  $-O-CH(CH_3)-$ 을 나타낸다(R- 또는 S-배열). 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 함께 2가 연결기  $-O-CH_2-O-CH_2-$ 를 나타낸다(문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem]). 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-O-CH(CH_3)-$ 이고, W는 O이고,  $R^1, R^2, R^3, R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 6' 메틸 LNA 뉴클레오시드는 당해 분야에서 cET 뉴클레오시드로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제07/090071호(베타-D) 및 국제 공개공보 제2010/036698호(알파-L)(둘 다 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시된 바와 같이, (S)cET 또는 (R)cET 입체 이성질체일 수 있다.
- [0142] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-O-CR^aR^b-$ 이고, 이때  $R^a$  및  $R^b$ 는 모두 수소가 아니고, W는 O이고,  $R^1, R^2, R^3, R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 양태에서,  $R^a$  및  $R^b$ 는 둘 다 메틸이다. 이러한 6' 다이-치환된 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제2009/006478호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0143] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-S-CHR^a-$ 이고, W는 O이고,  $R^1, R^2, R^3, R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 이러한 6' 치환된 티오 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제11/156202호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다. 일부 6' 치환된 티오 LNA 양태에서,  $R^a$ 는 메틸이다.
- [0144] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-C(=CH_2)-C(R^aR^b)-$ , 예컨대  $-C(=CH_2)-CH_2-$  또는  $-C(=CH_2)-CH(CH_3)-$ 이고, W는 O이고,  $R^1, R^2, R^3, R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 비닐 카보 LNA 뉴클레오시드는 국제 공개공보 제08/154401호 및 국제 공개공보 제09/067647호(둘 다 본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.
- [0145] 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-N(-OR^a)-$ 이고, W는 O이고,  $R^1, R^2, R^3, R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 양태에서,  $R^a$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 N 치환된 LNA로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제2008/150729호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다. 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는 함께 2가 연결기  $-O-NR^a-CH_3-$ 을 나타낸다(문헌[Seth at al., 2010, J. Org. Chem]). 일부 양태에서, 바이라디칼 -X-Y-는  $-N(R^a)-$ 이고, W는 O이고,  $R^1, R^2, R^3, R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 양태에서,  $R^a$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다.
- [0146] 일부 양태에서,  $R^5$  및  $R^{5*}$  중 하나 또는 둘 다는 수소이고, 치환되는 경우,  $R^5$  및  $R^{5*}$  중 다른 하나는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 양태에서,  $R^1, R^2$  및  $R^3$ 은 모두 수소일 수 있고, 바이라디칼 -X-Y-는  $-O-CH_2-$  및  $-O-C(HCR^3)-$ , 예컨대  $-O-C(HCH_3)-$ 으로부터 선택될 수 있다.
- [0147] 일부 양태에서, 바이라디칼은  $-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ , 예컨대  $CH_2-O-CH_2-$ 이고, W는 O이고,  $R^1, R^2, R^3, R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 양태에서,  $R^a$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 형태적으로 제한

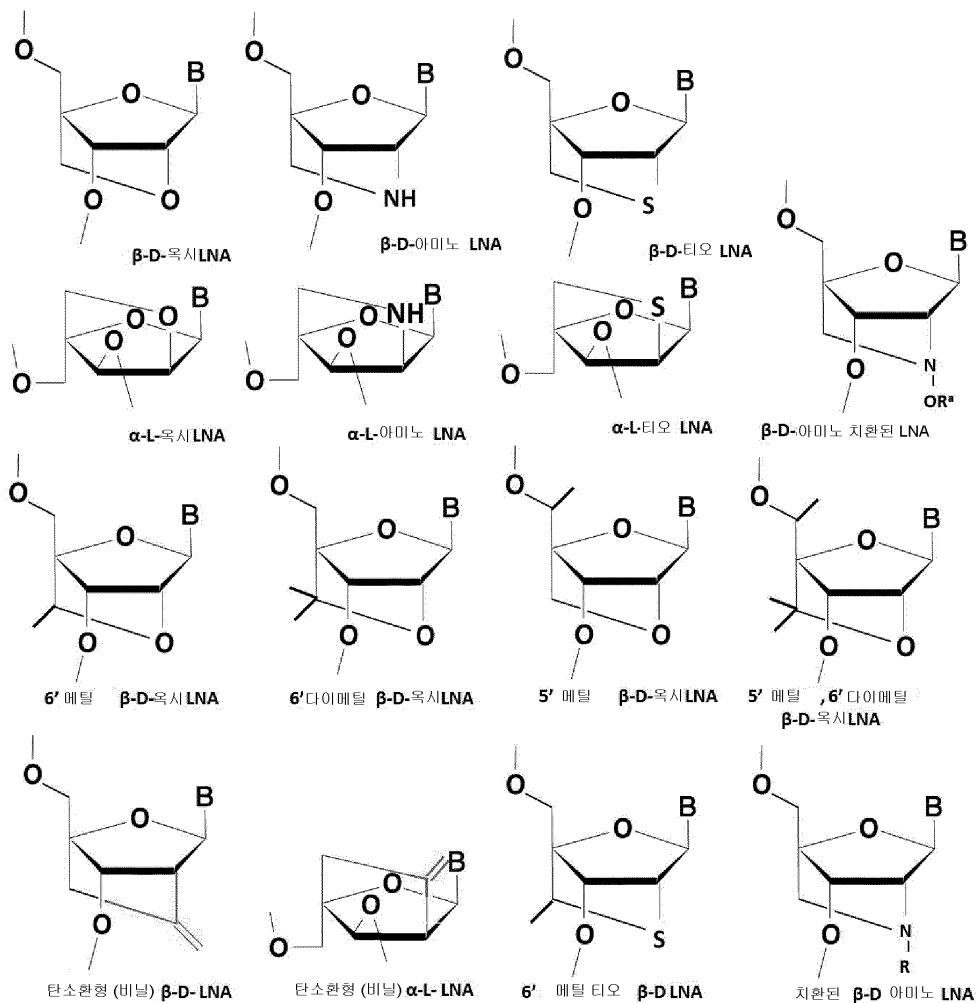
된 뉴클레오타이드(CRN)로 공지되어 있고, 국제 공개공보 제2013/036868호(본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0148] 일부 양태에서, 바이라디칼은  $-O-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ , 예컨대  $O-CH_2-O-CH_2-$ 이고, W는 O이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^{5*}$ 는 모두 수소이다. 일부 양태에서,  $R^a$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 예컨대 메틸이다. 이러한 LNA 뉴클레오시드는 또한 COC 뉴클레오타이드로 공지되어 있고, 문헌[Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009 37(4), 1225-1238](본원에 참고로서 혼입됨)에 개시되어 있다.

[0149] 달리 지시되지 않는 한, LNA 뉴클레오시드가 베타-D 또는 알파-L 입체 이성질형일 수 있음이 인정될 것이다.

[0150] LNA 뉴클레오시드의 특정 예는 하기 도식 1에 지시된다.

[0151] [도식 1]



[0152]

[0153] 상기 예에 예시된 바와 같이, 본 발명의 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 중 LNA 뉴클레오시드는 베타-D-옥시-LNA 뉴클레오시드이다.

[0154] **뉴클레아제 매개된 분해**

[0155] 뉴클레아제 매개된 분해는 상보성 뉴클레오타이드 서열과 듀플렉스를 형성할 때, 상보성 뉴클레오타이드 서열의 분해를 매개할 수 있는 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0156] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 뉴클레아제 매개된 분해를 통해 작용할 수 있고, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 뉴클레아제, 특히 엔도뉴클레아제, 바람직하게는 엔도리보뉴클레아제(RNase), 예컨대 RNase H를 모집할 수 있다. 뉴클레아제 매개된 기전을 통해 작동하는 올리고뉴클레오타이드 디자인의 예는 전형적으로 5 또는 6개 이상의 DNA 뉴클레오시드의 영역을 포함하고 친화성 강화 뉴클레오시드, 예를 들어 겹머, 해

드머 및 테일머에 의해 한 측면 또는 양 측면 상에 접하는 올리고뉴클레오티드이다.

[0157] **RNase H 활성 및 모집**

[0158] 안티센스 올리고뉴클레오티드의 RNase H 활성은 상보성 RNA 분자와의 듀플렉스에서 RNase H를 모집하는 이의 능력을 지칭한다. 국제 공개공보 제01/23613호는 RNase H를 모집하는 능력을 측정하는데 사용될 수 있는 RNase H 활성을 측정하기 위한 시험관내 방법을 제공한다. 전형적으로, 상보성 표적 핵산 서열과 함께 제공될 때, 시험되는 변형된 올리고뉴클레오티드와 동일한 염기 서열을 갖지만, 올리고뉴클레오티드 내의 모든 단량체 사이에 포스포로티오에이트 연결기를 갖는 DNA 단량체만을 함유하는 올리고뉴클레오티드를 사용하고, 국제 공개공보 제01/23613호(본원에 참고에 의해 혼입됨)의 실시예 91 내지 95에 제공된 방법을 사용하여 측정된 초기 속도의 5% 이상, 예컨대 10% 이상 또는 20% 초과와 초기 속도(pmol/L/분으로 측정됨)를 갖는다면, 올리고뉴클레오티드는 RNase H를 모집할 수 있는 것으로 간주된다.

[0159] **갭머**

[0160] 본원에 사용된 용어 "갭머"는 하나 이상의 친화성 강화 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 영역에 의해 5' 및 3' 측면(플랭크 또는 윙)에 위치하는 RNase H 모집 올리고뉴클레오티드의 영역(갭)을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. 다양한 갭머 디자인이 본원에 기술되어 있고, RNase H를 모집하는 이들의 능력에 의해 특징지어진다. 헤드머 및 테일머는 하나의 플랭크가 소실되는, 즉 올리고뉴클레오티드의 단부 중 1개만이 친화성 강화 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 RNase H를 모집할 수 있는 올리고뉴클레오티드이다. 헤드머의 경우, 3' 플랭크가 소실되고(즉, 5' 플랭크는 친화성 강화 변형된 뉴클레오티드를 포함함), 테일머의 경우, 5' 플랭크가 소실된다(즉, 3' 플랭크는 친화성 강화 변형된 뉴클레오티드를 포함함).

[0161] **LNA 갭머**

[0162] 용어 "LNA 갭머"는 하나 이상의 친화성 강화 변형된 뉴클레오티드가 LNA 뉴클레오티드인 갭머 올리고뉴클레오티드이다.

[0163] **혼합된 윙 갭머**

[0164] 용어 "혼합된 윙 갭머" 또는 "혼합된 플랭크 갭머"는 하나 이상의 플랭크 영역이 하나 이상의 LNA 뉴클레오티드 및 하나 이상의 비-LNA 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 하나 이상의 2' 치환된 변형된 뉴클레오티드, 예컨대, 예를 들어, 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA(MOE), 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-RNA 및 2'-F-ANA 뉴클레오티드를 포함하는 LNA 갭머를 지칭한다. 일부 양태에서, 혼합된 윙 갭머는 LNA 뉴클레오티드만을 포함하는 하나의 플랭크(예컨대, 5' 또는 3')를 갖고, 다른 플랭크(각각 3' 또는 5')는 2' 치환된 변형된 뉴클레오티드 및 임의적으로 LNA 뉴클레오티드를 포함한다.

[0165] **갭브레이커(Gapbreaker)**

[0166] 용어 "갭브레이커 올리고뉴클레오티드"는 갭 영역이 5개 미만의 연속적인 DNA 뉴클레오티드를 포함하도록, 갭 영역 비-RNase H 모집 뉴클레오티드(갭브레이커 뉴클레오티드, E)에 의해 파괴되더라도 RNase H 모집을 유지할 수 있는 갭머에 관하여 사용된다. 비-RNase H 모집 뉴클레오티드는, 예를 들어 뉴클레오티드의 리보스 당 고리의 C2'와 C4' 사이의 가교가 베타 형태인 3' 엔도 형태, 예컨대 LNA의 3' 엔도 형태의 뉴클레오티드, 예컨대 베타-D-옥시 LNA 또는 ScET 뉴클레오티드이다. RNase H를 모집하는 갭브레이커 올리고뉴클레오티드의 능력은 전형적으로 서열이거나 심지어 화합물 특이적이다(일부 경우에, 표적 RNA의 더욱 특이적인 절단을 제공하는 RNase H를 모집하는 "갭브레이커" 올리고뉴클레오티드를 개시하는 문헌[Rukov et al. 2015 Nucl. Acids Res. Vol. 43 pp. 8476-8487] 참고).

[0167] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 갭브레이커 올리고뉴클레오티드이다. 일부 양태에서, 갭브레이커 올리고뉴클레오티드는 5'-플랭크(F), 갭(G) 및 3'-플랭크(F')를 포함하고, 이때 갭은 갭이 3 또는 4개의 연속적인 DNA 뉴클레오티드를 함유하도록 비-RNase H 모집 뉴클레오티드(갭브레이커 뉴클레오티드, E)에 의해 분열된다. 일부 양태에서, 갭브레이커 뉴클레오티드(E)는 뉴클레오티드의 리보스 당 고리의 C2'와 C4' 사이의 가교가 베타 형태이고, 갭브레이커 LNA 뉴클레오티드가 적어도 3(5') 및 3(3') 또는 적어도 3(5') 및 4(3') 또는 적어도 4(5') 및 3(3') DNA 뉴클레오티드만큼 5' 및 3' 플랭크에 위치하도록 갭 영역 내에 위치하고, 올리고뉴클레오티드가 RNase H를 모집할 수 있는 LNA 뉴클레오티드이다.

[0168] 갭브레이커 올리고뉴클레오티드는 하기 구조식으로 표시될 수 있다:

- [0169] F-G-E-G-F', 특히  $F_{1-7}-G_{3-4}-E_1-G_{3-4}-F'_{1-7}$
- [0170] D'-F-G-F', 특히  $D'_{1-3}-F_{1-7}-G_{3-4}-E_1-G_{3-4}-F'_{1-7}$
- [0171] F-G-F'-D", 특히  $F_{1-7}-G_{3-4}-E_1-G_{3-4}-F'_{1-7}-D"_{1-3}$
- [0172] D'-F-G-F'-D", 특히  $D'_{1-3}-F_{1-7}-G_{3-4}-E_1-G_{3-4}-F'_{1-7}-D"_{1-3}$
- [0173] 이때, 영역 D' 및 D"는 섹션 "갭머 디자인"에 기술된 바와 같다.
- [0174] 일부 양태에서, 갭브레이커 뉴클레오타이드(E)는 베타-D-옥시 LNA 또는 ScET이거나 도식 1에 제시된 다른 베타-LNA 뉴클레오타이드이다.
- [0175] **접합체**
- [0176] 본원에 사용된 용어 "접합체"는 비-뉴클레오타이드 모이어티(접합체 모이어티 또는 영역 C 또는 제3 영역)에 공유 결합으로 연결되는 올리고뉴클레오타이드를 지칭하고, 올리고뉴클레오타이드 접합체로도 지칭된다.
- [0177] 하나 이상의 비-뉴클레오타이드 모이어티로의 본 발명의 올리고뉴클레오타이드의 접합은, 예컨대, 올리고뉴클레오타이드의 활성, 세포 분포, 세포 흡수 또는 안정성에 영향을 줌으로써, 올리고뉴클레오타이드의 약리학을 개선할 수 있다. 일부 양태에서, 접합체 모이어티는 올리고뉴클레오타이드를 간으로 표적화시킨다. 동시에, 접합체는 비-표적-세포 유형, 조직 또는 기관의 올리고뉴클레오타이드의 활성, 예컨대 비-표적-세포 유형, 조직 또는 기관의 오프 표적(off target) 활성 또는 활성을 감소시키는 역할을 한다. 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 접합체는 비접합된 올리고뉴클레오타이드와 비교하여, 표적 세포에서 PD-L1의 개선된 억제제를 나타낸다. 다른 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 접합체는 비접합된 올리고뉴클레오타이드와 비교될 때, 간과 다른 기관, 예컨대 비장 또는 신장 사이의 세포 분포를 개선하였다(즉, 더욱 접합된 올리고뉴클레오타이드는 비장 또는 신장보다 간을 향함). 다른 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 접합체는 비접합된 올리고뉴클레오타이드와 비교될 때, 접합체 올리고뉴클레오타이드의 간으로의 개선된 세포 흡수를 나타낸다.
- [0178] 국제 공개공보 제93/07883호 및 국제 공개공보 제2013/033230호(본원에 참고로서 혼입됨)는 적합한 접합체 모이어티를 제공한다. 더욱 적합한 접합체 모이어티는 아시알로당단백질 수용체(ASGPr)로 결합할 수 있는 것이다. 특히, 3-가 N-아세틸갈락토사민 접합체 모이어티는 ASGPr로의 결합에 적합하다(예를 들어, 국제 공개공보 제2014/076196호, 국제 공개공보 제2014/207232호 및 국제 공개공보 제2014/179620호(본원에 참고에 의해 혼입됨) 참고). 접합체 모이어티는 본질적으로 핵산으로 구성되지 않는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체의 부분이다.
- [0179] 올리고뉴클레오타이드 접합체 및 합성은 또한 문헌[Manoharan in Antisense Drug Technology, Principles, Strategies, and Applications, S.T. Crooke, ed., Ch. 16, Marcel Dekker, Inc., 2001] 및 문헌[Manoharan, Antisense and Nucleic Acid Drug Development, 2002, 12, 103](이들은 각각 이의 전체 내용이 참고로서 본원에 혼입됨)에 의해 포괄적인 검토로서 보고되었다.
- [0180] 한 양태에서, 비-뉴클레오타이드 모이어티(접합체 모이어티)는 탄수화물, 세포 표면 수용체 리간드, 약물 물질, 호르몬, 친유성 물질, 중합체, 단백질, 펩티드, 독소(예컨대, 세균성 독소), 비타민, 바이러스성 단백질(예컨대, 캡시드) 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0181] **연결기**
- [0182] 연결기 또는 연결자는 하나의 해당 화학적 기 또는 분절을 하나 이상의 공유 결합을 통해 다른 해당 화학적 기 또는 분절로 연결하는 2개의 원자 사이의 결합이다. 접합체 모이어티는 직접적으로 또는 연결 모이어티(예컨대, 연결기 또는 테더)를 통해 올리고뉴클레오타이드에 부착될 수 있다. 연결기는 제3 영역, 예컨대 접합체 모이어티(영역 C)를 제1 영역, 예컨대 올리고뉴클레오타이드 또는 표적 핵산에 상보적인 인접한 뉴클레오타이드 서열(영역 A)에 공유 결합으로 결합시키는 역할을 한다.
- [0183] 본 발명의 일부 양태에서, 본 발명의 접합체 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 올리고뉴클레오타이드 또는 표적 핵산에 상보적인 인접한 뉴클레오타이드 서열(영역 A 또는 제1 영역)과 접합체 모이어티(영역 C 또는 제3 영역) 사이에 위치하는 연결기 영역(제2 영역 또는 영역 B 및/또는 영역 Y)을 임의적으로 포함할 수 있다.
- [0184] 영역 B는 포유동물 신체 내에서 통상적으로 만나거나 통상적으로 만나는 것과 유사한 조건 하에 절단성 생리학

적으로 불안정한 결합을 포함하거나 이로 이루어진 생체절단성 연결기를 지칭한다. 생리학적으로 불안정한 연결기가 화학적 변형(예컨대, 절단)을 겪는 조건은 포유동물 세포에서 발견되거나 포유동물 세포에서 만나는 바와 유사한 pH, 온도, 산화 또는 환원 조건 또는 약품, 및 염 농도와 같은 화학적 조건을 포함한다. 포유동물 세포내 조건은 또한 포유동물 세포에 통상적으로 존재하는 효소적 활성, 예컨대 단백질 분해 효소 또는 가수분해 효소 또는 뉴클레아제로부터의 효소적 활성의 존재를 포함한다. 한 양태에서, 생체절단성 연결기는 S1 뉴클레아제 절단에 민감하다. 바람직한 양태에서, 뉴클레아제 민감성 연결기는 2개 이상의 연속적인 포스포다이에스터 연결기, 예컨대 3개 이상 또는 4 또는 5개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기를 포함하는 1 내지 10개의 뉴클레오시드, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오시드, 더욱 바람직하게는 2 내지 6개의 뉴클레오시드, 가장 바람직하게는 2 내지 4개의 연결된 뉴클레오시드를 포함한다. 바람직하게는, 뉴클레오시드는 DNA 또는 RNA이다. 생체절단성 연결기를 함유하는 포스포다이에스터는 국제 공개공보 제2014/076195호(본원에 참고에 의해 혼입됨)에 더욱 상세히 기술되어 있다.

[0185] 영역 Y는 필수적으로 생체절단성이지는 않지만, 주로 접합체 모이어티(영역 C 또는 제3 영역)를, 표적 핵산에 상보적인 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열(영역 A 또는 제1 영역)에 공유 결합으로 연결하는 역할을 한다. 영역 Y 연결기는 쇠 구조, 또는 에틸렌 글리콜, 아미노산 단위 또는 아미노 알킬 기와 같은 반복 단위의 올리고머를 포함할 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 접합체는 하기 영역 요소로 구성될 수 있다: A-C, A-B-C, A-B-Y-C, A-Y-B-C 또는 A-Y-C. 일부 양태에서, 연결기(영역 Y)는 아미노 알킬, 예컨대 C<sub>2</sub>-C<sub>36</sub> 아미노 알킬 기, 예를 들어 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 아미노 알킬 기를 포함한다. 바람직한 양태에서, 연결기(영역 Y)는 C<sub>6</sub> 아미노 알킬 기이다.

[0186] **치료**

[0187] 본원에 사용된 용어 "치료"는 존재하는 질병(예컨대, 본원에서 질병 또는 질환으로 지칭됨)의 치료, 및 질병의 방지, 즉 예방 둘 다를 지칭한다. 따라서, 본원에 언급된 치료는, 일부 양태에서, 예방적일 수 있다.

[0188] **병원균에 대한 면역 반응의 회복**

[0189] 면역 반응은 내재 및 적응 면역 반응으로 분류된다. 내재 면역계는 즉각적이지만 비-특이적인 반응을 제공한다. 적응 면역 반응은 내재 면역 반응에 의해 활성화되고, 특정 병원균에 고도로 특이적이다. 항원-제시 세포의 표면 상의 병원균-유래 항원의 제시 시, 적응 면역 반응의 면역 세포(즉, T 및 B 림프구)는 이들의 항원-특이적 수용체를 통해 활성화되어 병원성-특이적 면역 반응 및 면역 기억의 발생을 야기한다. 만성 바이러스성 감염, 예컨대 HBV 및 HCV는 바이러스성-특이적 T-세포의 비반응성에 의해 특징지어지는 T-세포 배출과 연관된다. T-세포 배출은 잘 연구되었고, 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Yi et al 2010 Immunology 129, 474-481]을 참고한다. 만성 바이러스성 감염은 또한 내재 면역 세포인 NK 세포의 감소된 기능과 연관된다. 바이러스성 면역 반응의 강화는 만성 감염의 제거를 위해 중요하다. T-세포 및 NK 세포에 의해 매개된 병원균에 대한 면역 반응의 회복은 증식, 사이토킨 분비 및 세포용해 기능의 측정에 의해 평가될 수 있다(문헌[Dolina et al. 2013 Molecular Therapy-Nucleic Acids, 2 e72] 및 본원의 실시예 6).

[0190] **발명의 상세한 설명**

[0191] 본 발명은 동물, 특히 인간을 감염시킨 병원균에 대한 면역 반응을 회복하기 위한, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 및 이의 접합체 및 이들을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체는 간을 감염시킨 병원균, 특히 만성 간 감염, 예컨대 HBV에 대해 특히 유용하다. 접합체는 올리고뉴클레오타이드의 표적화된 분포를 가능하게 하고 표적 핵산의 시스템 녹다운(systemic knockdown)을 방지한다.

[0192] **본 발명의 올리고뉴클레오타이드**

[0193] 본 발명은 PD-L1의 발현을 조절할 수 있는 올리고뉴클레오타이드에 관한 것이다. 조절은 PD-L1을 코딩하거나 PD-L1의 조절과 관련된 표적 핵산으로 혼성화시킴으로써 달성될 수 있다. 표적 핵산은 포유동물 PD-L1 서열, 예컨대 서열번호 1, 서열번호 2 및/또는 서열번호 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열일 수 있다. 표적 핵산은 PD-L1의 발현 또는 조절을 지지하는 포유동물 세포로부터 발현된 미성숙 mRNA, mRNA 또는 임의의 RNA 서열일 수 있다.

[0194] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 PD-L1을 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다.

[0195] 본 발명의 한 양상에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 접합체 모이어티, 특히 아시알로당단백질 수용체 표적



화 접합체 모이어티에 접합된다.

- [0196] 일부 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 표적의 발현을 억제하거나 하향-조절함으로써 이를 조절할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 조절은 표적의 정상 발현 수준과 비교하여 20% 이상의 발현의 억제, 더욱 바람직하게는 표적의 정상 발현 수준과 비교하여 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상의 억제를 제공한다. 바람직하게는, 이러한 조절은 세포 또는 유기체가 감염성 체제에 의해 공격받거나 감염성 체제에 의한 공격을 자극하는 체제(예컨대, 폴리 I:C 또는 LPS)로 처리될 때의 발현 수준과 비교하여 20% 이상의 발현의 억제, 더욱 바람직하게는 세포 또는 유기체가 감염성 체제에 의해 공격받거나 감염성 체제에 의한 공격을 자극하는 체제(예컨대, 폴리 I:C 또는 LPS)로 처리될 때의 발현 수준과 비교하여 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 이상의 억제를 제공한다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 카르파스-299 또는 THP1 세포를 시험관내 사용하여 60 또는 70% 이상만큼 PD-L1 mRNA의 발현 수준을 억제할 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 화합물은 카르파스-299 또는 THP1 세포를 시험관내 사용하여 50% 이상만큼 PD-L1 단백질의 발현 수준을 억제할 수 있다. 적합하게는, 실시예는 PD-L1 RNA를 측정하는데 사용될 수 있는 검정을 제공한다(예컨대, 실시예 1). 표적 조절은 올리고뉴클레오타이드 및 표적 핵산의 인접한 뉴클레오타이드 서열 사이의 혼성화에 의해 유발될 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사이의 미스매치를 포함한다. 미스매치에도 불구하고, 표적 핵산에 대한 혼성화는 PD-L1 발현의 목적 조절을 나타내기에 여전히 충분할 수 있다. 미스매치로부터 야기되는 감소된 결합 친화도는 올리고뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드의 증가된 수 및/또는 표적에 대한 결합 친화도를 증가시킬 수 있는 변형된 뉴클레오타이드(예컨대, 올리고뉴클레오타이드 서열 내에 존재하는 2' 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 LNA)의 증가된 수에 의해 유리하게 보충될 수 있다.
- [0197] 일부 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 병원균-특이적 T-세포를 회복할 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 비처리된 대조군 또는 치료 기준으로 처리된 대조군과 비교될 때 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상만큼 병원균-특이적 T-세포를 증가시킬 수 있다. 한 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 접합체는 비처리된 대조군 또는 치료 기준으로 처리된 대조군과 비교될 때 HBV-특이적 T-세포를 증가시킬 수 있다. 적합하게는, 실시예는 HBV-특이적 T-세포를 측정하는데 사용할 수 있는 검정을 제공한다(예컨대, T-세포 증식, 사이토킨 분비 및 세포용해 활성). 다른 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 접합체는 비처리된 대조군 또는 치료 기준으로 처리된 대조군과 비교될 때 HCV-특이적 T-세포를 증가시킬 수 있다. 다른 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 접합체는 비처리된 대조군 또는 치료 기준으로 처리된 대조군과 비교될 때 HDV-특이적 T-세포를 증가시킬 수 있다.
- [0198] 일부 양태에서, 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 동물 또는 인간에서 HBsAg 수준을 감소시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 치료 전의 수준과 비교할 때 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상, 더욱 바람직하게는 80%, 90% 또는 95% 이상만큼 HBsAg 수준을 감소시킬 수 있다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 HBV에 의해 감염된 동물 또는 인간에서 HBsAg의 혈청전환을 달성할 수 있다.
- [0199] 본 발명의 한 양상은 PD-L1 표적 핵산에 90% 이상 상보적인, 0 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이인 인접한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 관한 것이다.
- [0200] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 표적 핵산의 영역과 90% 이상, 예컨대 91% 이상, 예컨대 92% 이상, 예컨대 93% 이상, 예컨대 94% 이상, 예컨대 95% 이상, 예컨대 96% 이상, 예컨대 97% 이상, 예컨대 98% 이상 또는 100% 상보적인 인접한 서열을 포함한다.
- [0201] 바람직한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 인접한 뉴클레오타이드 서열은 표적 핵산의 영역에 완전히 상보적이거나(100% 상보성), 일부 양태에서 올리고뉴클레오타이드와 표적 핵산 사이에 1 또는 2개의 미스매치를 포함할 수 있다.
- [0202] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 1 또는 서열번호 2에 존재하는 표적 핵산 영역에 대해 90% 이상의 상보성, 예컨대 완전한(또는 100%) 상보성을 갖는, 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 인접한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 서열은 서열번호 1 및 서열번호 2에 존재하는 상응하는 표적 핵산 영역에 대해 100% 상보적이다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 서열은 서열번호 1 및 서열번호 2에 존재하는 상응하는 표적 핵산 영역에 대해 100% 상보적이다.
- [0203] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 상응하는 표적 핵산 영역에 대한 90% 이상의 상보성, 예컨대 100%의 상보성을 갖는, 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 인접한 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 이때 인접한 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 1의 위치 371 내지 3068, 5467 내지 12107 및 15317 내지

19511로 이루어진 군으로부터 선택되는 표적 핵산의 하위-서열에 상보적이다. 추가 양태에서, 표적 핵산의 하위-서열은 서열번호 1의 위치 371 내지 510, 822 내지 1090, 1992 내지 3068, 5467 내지 5606, 6470 내지 12107, 15317 내지 15720, 15317 내지 18083, 18881 내지 19494 및 1881 내지 19494로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 양태에서, 표적 핵산의 하위-서열은 서열번호 1의 위치 7300 내지 7333, 8028 내지 8072, 9812 내지 9859, 11787 내지 11873 및 15690 내지 15735로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0204] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 서열번호 1에 존재하는 상응하는 표적 핵산 영역에 대한 90% 이상의 상보성, 예컨대 100% 상보성을 갖는, 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 인접한 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 표적 핵산 영역은 표 4의 영역 a1 내지 a449로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0205] [표 4]

[0206] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 표적화될 수 있는 서열번호 1의 영역

영역 a	서열번호 1에서의 위치		길이	영역 a	서열번호 1에서의 위치		길이	영역 a	서열번호 1에서의 위치		길이
	개시	종결			개시	종결			개시	종결	
a1	51	82	32	a151	6994	7020	27	a301	13092	13115	24
a2	87	116	30	a152	7033	7048	16	a302	13117	13134	18
a3	118	133	16	a153	7050	7066	17	a303	13136	13169	34
a4	173	206	34	a154	7078	7094	17	a304	13229	13249	21
a5	221	287	67	a155	7106	7122	17	a305	13295	13328	34
a6	304	350	47	a156	7123	7144	22	a306	13330	13372	43
a7	354	387	34	a157	7146	7166	21	a307	13388	13406	19
a8	389	423	35	a158	7173	7193	21	a308	13408	13426	19
a9	425	440	16	a159	7233	7291	59	a309	13437	13453	17
a10	452	468	17	a160	7300	7333	34	a310	13455	13471	17
a11	470	484	15	a161	7336	7351	16	a311	13518	13547	30
a12	486	500	15	a162	7353	7373	21	a312	13565	13597	33
a13	503	529	27	a163	7375	7412	38	a313	13603	13620	18
a14	540	574	35	a164	7414	7429	16	a314	13630	13663	34
a15	576	649	74	a165	7431	7451	21	a315	13665	13679	15
a16	652	698	47	a166	7453	7472	20	a316	13706	13725	20
a17	700	750	51	a167	7474	7497	24	a317	13727	13774	48
a18	744	758	15	a168	7517	7532	16	a318	13784	13821	38
a19	774	801	28	a169	7547	7601	55	a319	13831	13878	48
a20	805	820	16	a170	7603	7617	15	a320	13881	13940	60
a21	827	891	65	a171	7632	7647	16	a321	13959	14013	55
a22	915	943	29	a172	7649	7666	18	a322	14015	14031	17
a23	950	982	33	a173	7668	7729	62	a323	14034	14049	16
a24	984	1000	17	a174	7731	7764	34	a324	14064	14114	51
a25	1002	1054	53	a175	7767	7817	51	a325	14116	14226	111
a26	1060	1118	59	a176	7838	7860	23	a326	14229	14276	48
a27	1124	1205	82	a177	7862	7876	15	a327	14292	14306	15
a28	1207	1255	49	a178	7880	7944	65	a328	14313	14384	72
a29	1334	1349	16	a179	7964	8012	49	a329	14386	14408	23
a30	1399	1425	27	a180	8028	8072	45	a330	14462	14481	20
a31	1437	1458	22	a181	8086	8100	15	a331	14494	14519	26
a32	1460	1504	45	a182	8102	8123	22	a332	14557	14577	21
a33	1548	1567	20	a183	8125	8149	25	a333	14608	14628	21
a34	1569	1586	18	a184	8151	8199	49	a334	14646	14668	23
a35	1608	1662	55	a185	8218	8235	18	a335	14680	14767	88

[0207]

영역 a	서열번호 1에서의 위치		길이	영역 a	서열번호 1에서의 위치		길이	영역 a	서열번호 1에서의 위치		길이
	개시	종결			개시	종결			개시	종결	
a36	1677	1700	24	a186	8237	8276	40	a336	14765	14779	15
a37	1702	1721	20	a187	8299	8344	46	a337	14815	14844	30
a38	1723	1745	23	a188	8346	8436	91	a338	14848	14925	78
a39	1768	1794	27	a189	8438	8470	33	a339	14934	14976	43
a40	1820	1835	16	a190	8472	8499	28	a340	14978	15009	32
a41	1842	1874	33	a191	8505	8529	25	a341	15013	15057	45
a42	1889	1979	91	a192	8538	8559	22	a342	15064	15091	28
a43	1991	2011	21	a193	8562	8579	18	a343	15094	15140	47
a44	2013	2038	26	a194	8581	8685	105	a344	15149	15165	17
a45	2044	2073	30	a195	8688	8729	42	a345	15162	15182	21
a46	2075	2155	81	a196	8730	8751	22	a346	15184	15198	15
a47	2205	2228	24	a197	8777	8800	24	a347	15200	15221	22
a48	2253	2273	21	a198	8825	8865	41	a348	15232	15247	16
a49	2275	2303	29	a199	8862	8894	33	a349	15250	15271	22
a50	2302	2333	32	a200	8896	8911	16	a350	15290	15334	45
a51	2335	2366	32	a201	8938	8982	45	a351	15336	15369	34
a52	2368	2392	25	a202	8996	9045	50	a352	15394	15416	23
a53	2394	2431	38	a203	9048	9070	23	a353	15433	15451	19
a54	2441	2455	15	a204	9072	9139	68	a354	15453	15491	39
a55	2457	2494	38	a205	9150	9168	19	a355	15496	15511	16
a56	2531	2579	49	a206	9170	9186	17	a356	15520	15553	34
a57	2711	2732	22	a207	9188	9202	15	a357	15555	15626	72
a58	2734	2757	24	a208	9204	9236	33	a358	15634	15652	19
a59	2772	2786	15	a209	9252	9283	32	a359	15655	15688	34
a60	2788	2819	32	a210	9300	9331	32	a360	15690	15735	46
a61	2835	2851	17	a211	9339	9354	16	a361	15734	15764	31
a62	2851	2879	29	a212	9370	9398	29	a362	15766	15787	22
a63	2896	2912	17	a213	9400	9488	89	a363	15803	15819	17
a64	2915	2940	26	a214	9490	9537	48	a364	15846	15899	54
a65	2944	2973	30	a215	9611	9695	85	a365	15901	15934	34
a66	2973	2992	20	a216	9706	9721	16	a366	15936	15962	27
a67	2998	3016	19	a217	9723	9746	24	a367	15964	15985	22
a68	3018	3033	16	a218	9748	9765	18	a368	15987	16023	37
a69	3036	3051	16	a219	9767	9788	22	a369	16025	16061	37
a70	3114	3139	26	a220	9794	9808	15	a370	16102	16122	21
a71	3152	3173	22	a221	9812	9859	48	a371	16134	16183	50
a72	3181	3203	23	a222	9880	9913	34	a372	16185	16281	97

[0208]



영역 a	서열번호 1에서의 위치		길이	영역 a	서열번호 1에서의 위치		길이	영역 a	서열번호 1에서의 위치		길이
	개시	종결			개시	종결			개시	종결	
a73	3250	3271	22	a223	9923	9955	33	a373	16283	16298	16
a74	3305	3335	31	a224	9966	10007	42	a374	16305	16323	19
a75	3346	3363	18	a225	10009	10051	43	a375	16325	16356	32
a76	3391	3446	56	a226	10053	10088	36	a376	16362	16404	43
a77	3448	3470	23	a227	10098	10119	22	a377	16406	16456	51
a78	3479	3497	19	a228	10133	10163	31	a378	16494	16523	30
a79	3538	3554	17	a229	10214	10240	27	a379	16536	16562	27
a80	3576	3597	22	a230	10257	10272	16	a380	16564	16580	17
a81	3603	3639	37	a231	10281	10298	18	a381	16582	16637	56
a82	3663	3679	17	a232	10300	10318	19	a382	16631	16649	19
a83	3727	3812	86	a233	10339	10363	25	a383	16655	16701	47
a84	3843	3869	27	a234	10409	10426	18	a384	16737	16781	45
a85	3874	3904	31	a235	10447	10497	51	a385	16783	16804	22
a86	3926	3955	30	a236	10499	10529	31	a386	16832	16907	76
a87	3974	3993	20	a237	10531	10546	16	a387	16934	16965	32
a88	3995	4042	48	a238	10560	10580	21	a388	16972	17035	64
a89	4053	4073	21	a239	10582	10596	15	a389	17039	17069	31
a90	4075	4123	49	a240	10600	10621	22	a390	17072	17109	38
a91	4133	4157	25	a241	10623	10664	42	a391	17135	17150	16
a92	4158	4188	31	a242	10666	10685	20	a392	17167	17209	43
a93	4218	4250	33	a243	10717	10773	57	a393	17211	17242	32
a94	4277	4336	60	a244	10775	10792	18	a394	17244	17299	56
a95	4353	4375	23	a245	10794	10858	65	a395	17304	17344	41
a96	4383	4398	16	a246	10874	10888	15	a396	17346	17400	55
a97	4405	4446	42	a247	10893	10972	80	a397	17447	17466	20
a98	4448	4464	17	a248	10974	10994	21	a398	17474	17539	66
a99	4466	4493	28	a249	10996	11012	17	a399	17561	17604	44
a100	4495	4558	64	a250	11075	11097	23	a400	17610	17663	54
a101	4571	4613	43	a251	11099	11124	26	a401	17681	17763	83
a102	4624	4683	60	a252	11140	11157	18	a402	17793	17810	18
a103	4743	4759	17	a253	11159	11192	34	a403	17812	17852	41
a104	4761	4785	25	a254	11195	11226	32	a404	17854	17928	75
a105	4811	4858	48	a255	11235	11261	27	a405	17941	18005	65
a106	4873	4932	60	a256	11279	11337	59	a406	18007	18035	29
a107	4934	4948	15	a257	11344	11381	38	a407	18041	18077	37
a108	4955	4974	20	a258	11387	11411	25	a408	18085	18146	62
a109	4979	5010	32	a259	11427	11494	68	a409	18163	18177	15

[0209]

영역 a	서열번호 1 에서의 위치		길이	영역 a	서열번호 1 에서의 위치		길이	영역 a	서열번호 1 에서의 위치		길이
	개시	종결			개시	종결			개시	종결	
a110	5012	5052	41	a260	11496	11510	15	a410	18179	18207	29
a111	5055	5115	61	a261	11512	11526	15	a411	18209	18228	20
a112	5138	5166	29	a262	11528	11551	24	a412	18230	18266	37
a113	5168	5198	31	a263	11570	11592	23	a413	18268	18285	18
a114	5200	5222	23	a264	11594	11634	41	a414	18287	18351	65
a115	5224	5284	61	a265	11664	11684	21	a415	18365	18395	31
a116	5286	5302	17	a266	11699	11719	21	a416	18402	18432	31
a117	5317	5332	16	a267	11721	11746	26	a417	18434	18456	23
a118	5349	5436	88	a268	11753	11771	19	a418	18502	18530	29
a119	5460	5512	53	a269	11787	11873	87	a419	18545	18590	46
a120	5514	5534	21	a270	11873	11905	33	a420	18603	18621	19
a121	5548	5563	16	a271	11927	11942	16	a421	18623	18645	23
a122	5565	5579	15	a272	11946	11973	28	a422	18651	18708	58
a123	5581	5597	17	a273	11975	11993	19	a423	18710	18729	20
a124	5600	5639	40	a274	12019	12114	96	a424	18731	18758	28
a125	5644	5661	18	a275	12116	12135	20	a425	18760	18788	29
a126	5663	5735	73	a276	12137	12158	22	a426	18799	18859	61
a127	5737	5770	34	a277	12165	12192	28	a427	18861	18926	66
a128	5778	5801	24	a278	12194	12216	23	a428	18928	18980	53
a129	5852	5958	107	a279	12218	12246	29	a429	19001	19018	18
a130	6007	6041	35	a280	12262	12277	16	a430	19034	19054	21
a131	6049	6063	15	a281	12283	12319	37	a431	19070	19092	23
a132	6065	6084	20	a282	12334	12368	35	a432	19111	19154	44
a133	6086	6101	16	a283	12370	12395	26	a433	19191	19213	23
a134	6119	6186	68	a284	12397	12434	38	a434	19215	19240	26
a135	6189	6234	46	a285	12436	12509	74	a435	19255	19356	102
a136	6236	6278	43	a286	12511	12543	33	a436	19358	19446	89
a137	6291	6312	22	a287	12545	12565	21	a437	19450	19468	19
a138	6314	6373	60	a288	12567	12675	109	a438	19470	19512	43
a139	6404	6447	44	a289	12677	12706	30	a439	19514	19541	28
a140	6449	6482	34	a290	12708	12724	17	a440	19543	19568	26
a141	6533	6555	23	a291	12753	12768	16	a441	19570	19586	17
a142	6562	6622	61	a292	12785	12809	25	a442	19588	19619	32
a143	6624	6674	51	a293	12830	12859	30	a443	19683	19739	57
a144	6679	6762	84	a294	12864	12885	22	a444	19741	19777	37
a145	6764	6780	17	a295	12886	12916	31	a445	19779	19820	42
a146	6782	6822	41	a296	12922	12946	25	a446	19822	19836	15

[0210]

영역 a	서열번호 1 에서의 위치		길이	영역 a	서열번호 1 에서의 위치		길이	영역 a	서열번호 1 에서의 위치		길이
	개시	종결			개시	종결			개시	종결	
a147	6824	6856	33	a297	12948	12970	23	a447	19838	19911	74
a148	6858	6898	41	a298	12983	13003	21	a448	19913	19966	54
a149	6906	6954	49	a299	13018	13051	34	a449	19968	20026	59
a150	6969	6992	24	a300	13070	13090	21				

[0211]

[0212]

일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 표적 핵산의 영역에 상보적이고, 이때 표적 핵산 영역은 a7, a26, a43, a119, a142, a159, a160, a163, a169, a178, a179, a180, a189, a201, a202, a204, a214, a221, a224, a226, a243, a254, a258, a269, a274, a350, a360, a364, a365, a370, a372, a381, a383, a386, a389, a400, a427, a435 및 a438로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0213] 바람직한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 표적 핵산의 영역에 상보적이고, 이때 표적 핵산 영역은 a160, a180, a221, a269 및 a360으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0214] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드는 8 내지 35개의 뉴클레오타이드 길이, 예컨대 9 내지 30개, 예컨대 10 내지 22개, 예컨대 11 내지 20개, 예컨대 12 내지 18개, 예컨대 13 내지 17개 또는 14 내지 16개 길이의 인접한 뉴클레오타이드를 포함하거나 이들로 이루어진다. 바람직한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 16 내지 20개 길이의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 본원에 제공된 임의의 범위는 범위 종말점을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 올리고뉴클레오타이드가 10 내지 30개의 뉴클레오타이드를 포함하는 것으로 언급되면, 10개 및 30개의 뉴클레오타이드가 둘 다 포함된다.
- [0215] 일부 양태에서, 인접한 뉴클레오타이드 서열은 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개 길이의 인접한 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. 바람직한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 16, 17, 18, 19 또는 20개 길이의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0216] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 표 5에 열거된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0217] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 5 내지 743으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대한 90% 이상의 동일성, 바람직하게는 100% 동일성을 갖는 10 내지 30개 길이의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다(표 5에 열거된 모티프 서열).
- [0218] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 5 내지 743 및 771로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대한 90% 이상의 동일성, 바람직하게는 100% 동일성을 갖는 10 내지 30개 길이의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0219] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 6, 8, 9, 13, 41, 42, 58, 77, 92, 111, 128, 151, 164, 166, 169, 171, 222, 233, 245, 246, 250, 251, 252, 256, 272, 273, 287, 292, 303, 314, 318, 320, 324, 336, 342, 343, 344, 345, 346, 349, 359, 360, 374, 408, 409, 415, 417, 424, 429, 430, 458, 464, 466, 474, 490, 493, 512, 519, 519, 529, 533, 534, 547, 566, 567, 578, 582, 601, 619, 620, 636, 637, 638, 640, 645, 650, 651, 652, 653, 658, 659, 660, 665, 678, 679, 680, 682, 683, 684, 687, 694, 706, 716, 728, 733, 734 및 735로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열에 대한 90% 이상의 동일성, 바람직하게는 100% 동일성을 갖는 10 내지 30개 길이의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0220] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 287에 대한 90% 이상의 동일성, 바람직하게는 100% 동일성을 갖는 10 내지 30개 길이의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0221] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 342에 대한 90% 이상의 동일성, 바람직하게는 100% 동일성을 갖는 10 내지 30개 길이의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0222] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 640에 대한 90% 이상의 동일성, 바람직하게는 100% 동일성을 갖는 10 내지 30개 길이의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0223] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 466에 대한 90% 이상의 동일성, 바람직하게는 100% 동일성을 갖는 10 내지 30개 길이의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0224] 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 566에 대한 90% 이상의 동일성, 바람직하게는 100% 동일성을 갖는 10 내지 30개 길이의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0225] 올리고뉴클레오타이드가 인접한 뉴클레오타이드 서열(표적 핵산에 상보적임)보다 긴 양태에서, 표 5의 모티프 서열은 본 발명의 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 인접한 뉴클레오타이드 서열 부분을 형성한다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드의 서열은 인접한 뉴클레오타이드 서열과 동등하다(예컨대, 어떠한 생체절단성 연결기도 첨가되

지 않은 경우).

- [0226] 인접한 핵염기 서열(모티프 서열)이 변형되어, 예를 들어 뉴클레아제 내성 및/또는 표적 핵산에 대한 친화도를 증가시킬 수 있음이 이해된다. 변형은 정의 및 "올리고뉴클레오티드 디자인" 섹션에 기술되어 있다. 표 5는 각각의 모티프 서열의 바람직한 디자인을 열거한다.
- [0227] **올리고뉴클레오티드 디자인**
- [0228] 올리고뉴클레오티드 디자인은 올리고뉴클레오티드 서열에서 뉴클레오티드 당 변형의 패턴을 지칭한다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 당-변형된 뉴클레오티드를 포함하고, DNA 또는 RNA 뉴클레오티드를 또한 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 당-변형된 뉴클레오티드 및 DNA 뉴클레오티드를 포함한다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드로의 변형된 뉴클레오티드의 혼입은 표적 핵산에 대한 올리고뉴클레오티드의 친화도를 강화시킬 수 있다. 이러한 경우, 변형된 뉴클레오티드는 친화성 강화 변형된 뉴클레오티드로 언급될 수 있고, 변형된 뉴클레오티드는 또한 단위로 지칭될 수 있다.
- [0229] 한 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1개 이상의 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 한 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 1 내지 10개의 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 2 내지 8개의 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 3 내지 7개의 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 4 내지 6개의 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 3, 4, 5, 6 또는 7개의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0230] 한 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 당 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 2' 당 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 아라비노 핵산(ANA), 2'-플루오로-ANA 및 LNA 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA)이다.
- [0231] 추가 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드간 연결기를 포함한다. 바람직한 양태에서, 인접한 뉴클레오티드 서열 내의 뉴클레오티드간 연결기는 포스포로티오에이트 또는 보라노포스페이트 뉴클레오티드간 연결기이다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 인접한 서열 내의 모든 뉴클레오티드간 연결기는 포스포로티오에이트 연결기이다.
- [0232] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 LNA 뉴클레오티드, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 LNA 뉴클레오티드, 예컨대 2 내지 6개의 LNA 뉴클레오티드, 예컨대 3 내지 7개의 LNA 뉴클레오티드, 4 내지 6개의 LNA 뉴클레오티드, 또는 3, 4, 5, 6 또는 7개의 LNA 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드 내의 75% 이상의 변형된 뉴클레오티드는 LNA 뉴클레오티드이고, 예컨대 80%, 예컨대 85%, 예컨대 90%의 변형된 뉴클레오티드는 LNA 뉴클레오티드이다. 또 다른 양태에서, 올리고뉴클레오티드 내의 모든 변형된 뉴클레오티드는 LNA 뉴클레오티드이다. 추가 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 베타-D-옥시-LNA, 및 하기 LNA 뉴클레오티드 중 하나 이상을 모두 포함할 수 있다: 티오-LNA, 아미노-LNA, 옥시-LNA, 및/또는 베타-D 또는 알파-L 배열 또는 이들의 조합인 ENA. 추가 양태에서, 모든 LNA 사이토신 단위는 5-메틸-사이토신이다. 바람직한 양태에서, 올리고뉴클레오티드 또는 인접한 뉴클레오티드 서열은 뉴클레오티드 서열의 5' 말단의 1개 이상의 LNA 뉴클레오티드 및 3' 말단의 2개 이상의 LNA 뉴클레오티드를 갖는다.
- [0233] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 2'-MOE-RNA 뉴클레오티드인 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 2'-MOE-RNA 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오티드는 2'-플루오로 DNA, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 2'-플루오로-DNA 뉴클레오티드이다.
- [0234] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 하나 이상의 LNA 뉴클레오티드 및 하나 이상의 2' 치환된 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0235] 본 발명의 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 2' 당 변형된 뉴클레오티드 및 DNA 단위를 둘 다 포함한다. 바람직하게는, 올리고뉴클레오티드는 LNA 및 DNA 뉴클레오티드(단위)를 둘 다 포함한다. 바람직하게는, LNA 및 DNA 단위의 합한 총계는 8 내지 30, 예컨대 10 내지 25, 바람직하게는 12 내지 22, 예컨대 12 내지 18, 더욱 더 바람직하게는 11 내지 16이다. 본 발명의 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열, 예컨대 인접한 뉴클레오티드 서열은 1 또는 2개 이상의 LNA 뉴클레오티드로 이루어지고, 나머지 뉴클레오티드는 DNA 단위

이다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 단지 LNA 뉴클레오타이드 및 천연 발생 뉴클레오타이드(예컨대, RNA 또는 DNA, 가장 바람직하게는 DNA 뉴클레오타이드)를, 임의적으로 변형된 뉴클레오타이드간 연결기, 예컨대 포스포로티오에이트와 함께 포함한다.

[0236] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 RNase H를 모집할 수 있다.

[0237] 본 발명의 올리고뉴클레오티드의 구조 디자인은 잭머, 잭브레이커, 헤드머 및 테일머로부터 선택될 수 있다.

[0238] **잭머 디자인**

[0239] 바람직한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 본원에서 단지 "잭머"로도 지칭되는 잭머 디자인 또는 구조를 갖는다. 잭머 구조에서, 올리고뉴클레오티드는 3개 이상의 별개의 구조 영역 5'-플랭크, 잭 및 3'-플랭크, F-G-F'를 '5 → 3' 방향으로 포함한다. 이러한 디자인에서, 플랭킹 영역 F 및 F'(또한 윙 영역으로 지칭됨)는 PD-L1 표적 핵산에 상보적인 변형된 뉴클레오타이드의 인접한 스트레치를 포함하는 한편, 잭 영역(G)은 뉴클레아제, 바람직하게는 엔도뉴클레아제, 예컨대 RNase, 예를 들어 RNase H를 모집할 수 있는 뉴클레오타이드의 인접한 스트레치를 포함하고, 이때 올리고뉴클레오티드는 표적 핵산과 듀플렉스로 존재한다. 뉴클레아제, 특히 RNase H를 모집할 수 있는 뉴클레오타이드는 DNA, 알파-1-옥시-LNA, 2'-플루오로-ANA 및 UNA로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 영역 G의 5' 및 3' 말단을 플랭킹하는 영역 F 및 F'는, 바람직하게는 비-뉴클레아제 모집 뉴클레오타이드(3' 엔도 구조를 갖는 뉴클레오타이드), 더욱 바람직하게는 하나 이상의 친화성 강화 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 양태에서, 3' 플랭크는 하나 이상의 LNA 뉴클레오타이드, 바람직하게는 2개 이상의 LNA 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 양태에서, 5' 플랭크는 하나 이상의 LNA 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 양태에서, 5' 및 3' 플랭킹 영역 둘 다는 LNA 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 양태에서, 플랭킹 영역 내의 모든 뉴클레오타이드는 LNA 뉴클레오타이드이다. 다른 양태에서, 플랭킹 영역은 LNA 뉴클레오타이드 및 다른 뉴클레오타이드를 둘 다(예컨대, DNA 뉴클레오타이드 및/또는 비-LNA 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2' 치환된 뉴클레오타이드) 포함할 수 있다(혼합된 플랭크). 이러한 경우, 잭은 친화성 강화 변형된 뉴클레오타이드, 바람직하게는 LNA, 예컨대 베타-D-옥시-LNA에 의해 5' 및 3' 말단에서 플랭킹된 5개 이상의 RNase H 모집 뉴클레오타이드(2' 엔도 구조를 갖는 뉴클레오타이드, 바람직하게는 DNA)의 인접한 서열로 정의된다. 결과적으로, 잭 영역의 인근에 존재하는 5' 플랭킹 영역 및 3' 플랭킹 영역의 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 바람직하게는 비-뉴클레아제 모집 뉴클레오타이드이다.

[0240] **영역 F**

[0241] 영역 G의 5' 말단에 부착된 영역 F(5' 플랭크 또는 5' 윙)는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하거나 함유하거나 이로 이루어진다. 한 양태에서, 영역 F는 1 내지 7개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2 내지 6개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2 내지 5개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 2 내지 4개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 1 내지 3개의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진다. F 영역은 영역의 5' 말단 및 3' 말단에 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 가짐으로써 정의된다.

[0242] 일부 양태에서, 영역 F의 변형된 뉴클레오타이드는 3' 엔도 구조를 갖는다.

[0243] 한 양태에서, 영역 F의 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드는 2' 변형된 뉴클레오타이드이다. 한 양태에서, 영역 F의 모든 뉴클레오타이드는 2' 변형된 뉴클레오타이드이다.

[0244] 다른 양태에서, 영역 F는 2' 변형된 뉴클레오타이드 이외에 DNA 및/또는 RNA를 포함한다. DNA 및/또는 RNA를 포함하는 플랭크는 F 영역의 5' 말단 및 3' 말단(G 영역의 인근임)에 2' 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 것으로 특징지어진다. 한 양태에서, 영역 F는 DNA 뉴클레오타이드, 예컨대 1 내지 3개의 인접한 DNA 뉴클레오타이드, 예컨대 1 내지 3개 또는 1 또는 2개의 인접한 DNA 뉴클레오타이드를 포함한다. 플랭크의 DNA 뉴클레오타이드는 바람직하게는 RNase H를 모집할 수 없어야 한다. 일부 양태에서, F 영역의 2' 변형된 뉴클레오타이드 및 DNA 및/또는 RNA 뉴클레오타이드는 1 내지 3개의 2' 변형된 뉴클레오타이드 및 1 내지 3개의 DNA 및/또는 RNA 뉴클레오타이드와 교호한다. 이러한 플랭크는 또한 교호하는 플랭크로 지칭될 수 있다. 교호하는 플랭크를 갖는 올리고뉴클레오티드 내의 5' 플랭크(영역 F)의 길이는 4 내지 10개의 뉴클레오타이드, 예컨대 4 내지 8개, 예컨대 4 내지 6개 뉴클레오타이드, 예컨대 4, 5, 6 또는 7개의 변형된 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 5' 플랭크만이 교호한다. 교호하는 뉴클레오타이드를 갖는 영역 F의 특정 예는 다음과 같다:

[0245] 2'<sub>1-3</sub>-N'<sub>1-4</sub>-2'<sub>1-3</sub>



- [0246]  $2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}$
- [0247] 이때, 2'는 변형된 뉴클레오시드를 나타내고, N'는 RNA 또는 DNA이다. 일부 양태에서, 교호하는 플랭크 내의 모든 변형된 뉴클레오시드는 LNA이고, N'는 DNA이다. 추가 양태에서, 영역 F 내의 하나 이상의 2' 변형된 뉴클레오시드는 2'-O-알킬-RNA 단위, 2'-O-메틸-RNA, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위, 2'-알콕시-RNA, MOE 단위, LNA 단위, 아라비노 핵산(ANA) 단위 및 2'-플루오로-ANA 단위로부터 선택된다.
- [0248] 일부 양태에서, F 영역은 LNA 및 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드를 둘 다 포함한다. 이들은 종종 혼합된 링 또는 혼합된 플랭크 올리고뉴클레오티드로 지칭된다.
- [0249] 본 발명의 한 양태에서, 영역 F 내의 모든 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 추가 양태에서, 영역 F 내의 모든 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 추가 양태에서, 영역 F 내의 LNA 뉴클레오시드는 독립적으로 옥시-LNA, 티오-LNA, 아미노-LNA, cET 및/또는 ENA(베타-D 또는 알파-L 배열 또는 이들의 조합임)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 양태에서, 영역 F는 인접한 서열의 5' 말단에서 1개 이상의 베타-D-옥시 LNA 단위를 포함한다.
- [0250] 영역 G
- [0251] 영역 G(갭 영역)는 바람직하게는 상기 뉴클레아제, 특히 RNase H를 모집할 수 있는 4개 이상, 예컨대 5개 이상, 예컨대 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상, 10개 이상, 11개 이상, 12개 이상, 13개 이상, 14개 이상, 15개 이상 또는 16개 이상의 연속적인 뉴클레오시드를 포함하거나 모집하거나 이로 이루어진다. 추가 양태에서, 영역 G는 상기 뉴클레아제를 모집할 수 있는 5 내지 12개, 또는 6 내지 10개 또는 7 내지 9개, 예컨대 8개의 연속적인 뉴클레오티드 단위를 포함하거나 모집하거나 이로 이루어진다.
- [0252] 뉴클레아제를 모집할 수 있는 영역 G의 뉴클레오시드 단위는 한 양태에서 DNA, 알파-1-LNA, C4' 알킬화된 DNA (국제 특허출원 제PCT/EP2009/050349호 및 문헌[Vester et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18 (2008) 2296 - 2300], 둘 다 참고로서 본원에 혼입됨), 아라비노스 유래 뉴클레오시드, 예컨대 ANA 및 2'-F-ANA(문헌[Mangos et al. 2003 J. AM. CHEM. SOC. 125, 654-661]), UNA(비잠금 핵산)(문헌[Fluiter et al., Mol. Biosyst., 2009, 10, 1039]에 기술됨, 참고로서 본원에 혼입됨)로 이루어진 군으로부터 선택된다. UNA는, 전형적으로 리보스의 C2와 C3 사이의 결합이 제거되어 비잠금 "당" 잔사를 형성하는 비잠금 핵산이다.
- [0253] 또 다른 양태에서, 영역 G 내의 하나 이상의 뉴클레오시드 단위는 DNA 뉴클레오시드 단위, 예컨대 1 내지 18개의 DNA 단위, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 또는 17개의 DNA 단위, 바람직하게는 2 내지 17개의 DNA 단위, 예컨대 3 내지 16개의 DNA 단위, 예컨대 4 내지 15개의 DNA 단위, 예컨대 5 내지 14개의 DNA 단위, 예컨대 6 내지 13개의 DNA 단위, 예컨대 7 내지 12개의 DNA 단위, 예컨대 8 내지 11개의 DNA 단위, 더욱 바람직하게는 8 내지 17개의 DNA 단위, 또는 9 내지 16개의 DNA 단위, 10 내지 15개의 DNA 단위 또는 11 내지 13개의 DNA 단위, 예컨대 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개의 DNA 단위이다. 일부 양태에서, 영역 G는 100% DNA 단위로 이루어진다.
- [0254] 추가 양태에서, 영역 G는 DNA, 및 RNase H 절단을 매개할 수 있는 다른 뉴클레오시드의 혼합물로 이루어질 수 있다. 영역 G는 50% 이상의 DNA, 더욱 바람직하게는 60%, 70% 또는 80%의 DNA, 더욱 더 바람직하게는 90% 또는 95%의 DNA로 이루어질 수 있다.
- [0255] 또 다른 양태에서, 영역 G 내의 하나 이상의 뉴클레오시드 단위는 알파-1-LNA 뉴클레오시드 단위, 예컨대 하나 이상의 알파-1-LNA, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 알파-1-LNA이다. 추가 양태에서, 영역 G는 하나 이상의 알파-1-LNA 또는 알파-1-옥시-LNA를 포함한다. 추가 양태에서, 영역 G는 DNA 및 알파-1-LNA 뉴클레오시드 단위의 조합을 포함한다.
- [0256] 일부 양태에서, 영역 G 내의 뉴클레오시드는 2' 엔도 구조를 갖는다.
- [0257] 일부 양태에서, 영역 G는 갭브레이커 뉴클레오시드를 포함하여, RNase H를 모집할 수 있는 갭브레이커 올리고뉴클레오티드를 야기할 수 있다.
- [0258] 영역 F'
- [0259] 영역 G의 3' 말단에 부착된 영역 F'(3' 플랭크 또는 3' 링)는 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함하거나 함유하거나 이로 이루어진다. 한 양태에서, 영역 F'는 1 내지 7개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2 내지 6개의 변형된 뉴클레

오시드, 예컨대 2 내지 4개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 1 내지 3개의 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 1, 2, 3 또는 4개의 변형된 뉴클레오시드를 포함하거나 이로 이루어진다. F' 영역은 영역의 5' 말단 및 3' 말단에 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드를 갖는 것에 의해 정의된다.

[0260] 일부 양태에서, 영역 F' 내의 변형된 뉴클레오시드는 3' 엔도 구조를 갖는다.

[0261] 한 양태에서, 영역 F' 내의 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드는 2' 변형된 뉴클레오시드이다. 한 양태에서, 영역 F' 내의 모든 뉴클레오시드는 2' 변형된 뉴클레오시드이다.

[0262] 한 양태에서, 영역 F' 내의 하나 이상의 변형된 뉴클레오시드는 2' 변형된 뉴클레오시드이다.

[0263] 한 양태에서, 영역 F' 내의 모든 뉴클레오시드는 2' 변형된 뉴클레오시드이다. 다른 양태에서, 영역 F'는 2' 변형된 뉴클레오시드 이외에 DNA 또는 RNA를 포함한다. DNA 또는 RNA를 포함하는 플랭크는 F' 영역의 5' 말단 (G 영역의 인근) 및 3' 말단 내의 2' 변형된 뉴클레오시드를 갖는 것에 의해 특징지어질 수 있다. 한 양태에서, 영역 F'는 DNA 뉴클레오시드, 예컨대 1 내지 4개의 인접한 DNA 뉴클레오시드, 예컨대 1 내지 3개 또는 1 또는 2개의 인접한 DNA 뉴클레오시드를 포함한다. 플랭크 내의 DNA 뉴클레오시드는 바람직하게는 RNase H를 모집할 수 없어야 한다. 일부 양태에서, F' 영역 내의 2' 변형된 뉴클레오시드 및 DNA 및/또는 RNA 뉴클레오시드는 1 내지 3개의 2' 변형된 뉴클레오시드 및 1 내지 3개의 DNA 및/또는 RNA 뉴클레오시드와 교호하고, 이러한 플랭크는 또한 교호하는 플랭크로 지칭될 수 있다. 교호하는 플랭크를 갖는 올리고뉴클레오티드 내의 3' 플랭크(영역 F')의 길이는 4 내지 10개의 뉴클레오시드, 예컨대 4 내지 8개, 예컨대 4 내지 6개 뉴클레오시드, 예컨대 4, 5, 6 또는 7개의 변형된 뉴클레오시드일 수 있다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드의 3' 플랭크만이 교호한다. 교호하는 뉴클레오시드를 갖는 영역 F'의 특정 예는 다음과 같다:

[0264]  $2'_{1-2}-N'_{1-4}-2'_{1-4}$

[0265]  $2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}$

[0266] 이때, 2'는 변형된 뉴클레오시드를 나타내고, N'는 RNA 또는 DNA이다. 일부 양태에서, 교호하는 플랭크 내의 모든 변형된 뉴클레오시드는 LNA이고, N'는 DNA이다. 추가 양태에서, 영역 F' 내의 변형된 뉴클레오시드는 2'-O-알킬-RNA 단위, 2'-O-메틸-RNA, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위, 2'-알콕시-RNA, MOE 단위, LNA 단위, 아라비노 핵산(ANA) 단위 및 2'-플루오로-ANA 단위로부터 선택된다.

[0267] 일부 양태에서, F' 영역은 LNA 및 2' 치환된 변형된 뉴클레오시드를 둘 다 포함한다. 이들은 종종 혼합된 링 또는 혼합된 플랭크 올리고뉴클레오티드로 지칭된다.

[0268] 본 발명의 한 양태에서, 영역 F' 내의 모든 변형된 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 추가 양태에서, 영역 F' 내의 모든 뉴클레오시드는 LNA 뉴클레오시드이다. 추가 양태에서, 영역 F' 내의 LNA 뉴클레오시드는 독립적으로 옥시-LNA, 티오-LNA, 아미노-LNA, cET 및/또는 ENA(베타-D 또는 알파-L 배열 또는 이들의 조합)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 양태에서, 영역 F'는 인접한 서열의 3' 말단에서 2개 이상의 베타-D-옥시 LNA 단위를 갖는다.

[0269] 영역 D' 및 D"

[0270] 영역 D' 및 D"는 각각 영역 F의 5' 말단 또는 영역 F'의 3' 말단에 부착될 수 있다. 영역 D' 또는 D"는 임의적이다.

[0271] 영역 D' 또는 D"는 독립적으로 표적 핵산에 상보적이거나 비-상보적일 수 있는 0 내지 5개, 예컨대 1 내지 5개, 예컨대 2 내지 4개, 예컨대 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 추가적인 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 이러한 관점에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 일부 양태에서 추가적인 뉴클레오티드에 의해 5' 및/또는 3' 말단에서 플랭킹된 표적을 조절할 수 있는 인접한 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 이러한 추가적인 뉴클레오티드는 생체절단성 연결기에 민감한 뉴클레아제로서 역할을 할 수 있다(연결기의 정의 참고). 일부 양태에서, 추가적인 5' 및/또는 3' 말단 뉴클레오시드는 포스포다이에스터 연결기와 연결되고, DNA 또는 RNA일 수 있다. 다른 양태에서, 추가적인 5' 및/또는 3' 말단 뉴클레오시드는, 예를 들어 뉴클레아제 안정성을 강화시키기 위해 또는 합성의 용이함을 위해 포함될 수 있는 변형된 뉴클레오시드이다. 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 인접한 뉴클레오티드 서열의 5' 또는 3' 말단에서 영역 D' 및/또는 D"를 포함한다. 추가 양태에서, D' 및/또는 D" 영역은 표적 핵산에 상보적이지 않은 1 내지 5개의 포스포다이에스터 연결된 DNA 또는 RNA 뉴클레오시드로 구성된다.

- [0272] 본 발명의 갭머 올리고뉴클레오타이드는 하기 구조식으로 표시될 수 있다:
- [0273]  $5'-F-G-F'-3'$ , 특히  $F_{1-7}-G_{4-12}-F'_{1-7}$
- [0274]  $5'-D'-F-G-F'-3'$ , 특히  $D'_{1-3}-F_{1-7}-G_{4-12}-F'_{1-7}$
- [0275]  $5'-F-G-F'-D''-3'$ , 특히  $F_{1-7}-G_{4-12}-F'_{1-7}-D''_{1-3}$
- [0276]  $5'-D'-F-G-F'-D''-3'$ , 특히  $D'_{1-3}-F_{1-7}-G_{4-12}-F'_{1-7}-D''_{1-3}$
- [0277] 영역 F, G 및 F', D' 및 D'' 내의 바람직한 수 및 유형은 상기 기술되어 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 접합체는 올리고뉴클레오타이드, 특히 상기 제시된 갭머 올리고뉴클레오타이드의 5' 또는 3' 말단에 공유 결합으로 부착된 영역 C를 갖는다.
- [0278] 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 접합체는 구조식  $5'-D'-F-G-F'-3'$  또는  $5'-F-G-F'-D''-3'$ (이때, 영역 F 및 F'는 독립적으로 1 내지 7개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하고, G는 RNase H를 모집할 수 있는 6 내지 16개의 뉴클레오타이드의 영역이고, 영역 D' 또는 D''는 1 내지 5개의 포스포다이에스터 연결된 뉴클레오타이드를 포함함)의 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 바람직하게는, 영역 D' 또는 D''는 접합체 모이어티로의 접합이 고려되는 올리고뉴클레오타이드의 말단에 존재한다.
- [0279] 교호하는 플랭크를 갖는 올리고뉴클레오타이드의 예는 하기 구조식에 의해 표시될 수 있다:
- [0280]  $2'_{1-3}-N'_{1-4}-2'_{1-3}-G_{6-12}-2'_{1-2}-N'_{1-4}-2'_{1-4}$
- [0281]  $2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}-G_{6-12}-2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}$
- [0282]  $F-G_{6-12}-2'_{1-2}-N'_{1-4}-2'_{1-4}$
- [0283]  $F-G_{6-12}-2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}$
- [0284]  $2'_{1-3}-N'_{1-4}-2'_{1-3}-G_{6-12}-F'$
- [0285]  $2'_{1-2}-N'_{1-2}-2'_{1-2}-N_{1-2}-2'_{1-2}-G_{6-12}-F'$
- [0286] 이때, 플랭크는 F 또는 F'에 의해 표시되고, 단지 2' 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 LNA 뉴클레오타이드를 함유한다. 교호하는 영역, 및 영역 F, G 및 F', D' 및 D'' 내의 뉴클레오타이드의 바람직한 수 및 유형은 상기 기술되어 있다.
- [0287] 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22개 길이의 뉴클레오타이드로 이루어진 갭머이고, 이때 각각의 영역 F 및 F'는 독립적으로 PD-L1 표적 핵산에 상보적인 1, 2, 3 또는 4개의 변형된 뉴클레오타이드 단위로 이루어지고, 영역 G는 PD-L1 표적 핵산과의 듀플렉스일 때 뉴클레아제를 모집할 수 있는 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17개의 뉴클레오타이드 단위로 이루어지고, 영역 D'는 2개의 포스포다이에스터 연결된 DNA로 이루어진다.
- [0288] 추가 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 각각의 영역 F 및 F'가 독립적으로 3, 4, 5 또는 6개의 변형된 뉴클레오타이드 단위, 예컨대 2'-O-메톡시에틸-리보스 당을 함유하는 뉴클레오타이드 단위(2'-MOE) 또는 2'-플루오로-데옥시리보스 당 및/또는 LNA 단위를 함유하는 뉴클레오타이드 단위로 이루어지고, 영역 G가 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 또는 17개의 뉴클레오타이드 단위, 예컨대 DNA 단위 또는 다른 뉴클레아제 모집 뉴클레오타이드, 예컨대 알파-1-LNA 또는 DNA 및 뉴클레아제 모집 뉴클레오타이드의 혼합물로 이루어진 갭머이다.
- [0289] 추가의 특이적 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 각각의 영역 F 및 F' 영역이 각각 2개의 LNA 단위로 이루어지고, 영역 G가 12, 13, 14개의 뉴클레오타이드 단위, 바람직하게는 DNA 단위로 이루어진 갭머이다. 이러한 성질의 특이적 갭머 디자인은 2-12-2, 2-13-2 및 2-14-2를 포함한다.
- [0290] 추가의 특이적 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 각각의 영역 F 및 F'가 독립적으로 3개의 LNA 단위로 이루어지고, 영역 G가 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14개의 뉴클레오타이드 단위, 바람직하게는 DNA 단위로 이루어진 갭머이다. 이러한 성질의 특이적 갭머 디자인은 3-8-3, 3-9-3, 3-10-3, 3-11-3, 3-12-3, 3-13-3 및 3-14-3을 포함한다.



- [0291] 추가의 특이적 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 각각의 영역 F 및 F'가 각각 4개의 LNA 단위로 이루어지고, 영역 G가 8, 9, 10, 11 또는 12개의 뉴클레오타이드 단위, 바람직하게는 DNA 단위로 이루어진 잭머이다. 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 4-8-4, 4-9-4, 4-10-4, 4-11-4 및 4-12-4를 포함한다.
- [0292] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 웅 내에서 6개의 뉴클레오타이드 및 독립적으로 1 내지 4개의 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-6-1, 1-6-2, 2-6-1, 1-6-3, 3-6-1, 1-6-4, 4-6-1, 2-6-2, 2-6-3, 3-6-2, 2-6-4, 4-6-2, 3-6-3, 3-6-4 및 4-6-3 잭머를 포함한다.
- [0293] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 웅 내에서 7개의 뉴클레오타이드 및 독립적으로 1 내지 4개의 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-7-1, 2-7-1, 1-7-2, 1-7-3, 3-7-1, 1-7-4, 4-7-1, 2-7-2, 2-7-3, 3-7-2, 2-7-4, 4-7-2, 3-7-3, 3-7-4, 4-7-3 및 4-7-4 잭머를 포함한다.
- [0294] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 웅 내에서 8개의 뉴클레오타이드 및 독립적으로 1 내지 4개의 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-8-1, 1-8-2, 1-8-3, 3-8-1, 1-8-4, 4-8-1, 2-8-1, 2-8-2, 2-8-3, 3-8-2, 2-8-4, 4-8-2, 3-8-3, 3-8-4, 4-8-3 및 4-8-4 잭머를 포함한다.
- [0295] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 웅 내에서 9개의 뉴클레오타이드 및 독립적으로 1 내지 4개의 변형된 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-9-1, 2-9-1, 1-9-2, 1-9-3, 3-9-1, 1-9-4, 4-9-1, 2-9-2, 2-9-3, 3-9-2, 2-9-4, 4-9-2, 3-9-3, 3-9-4, 4-9-3 및 4-9-4 잭머를 포함한다.
- [0296] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 10개의 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-10-1, 2-10-1, 1-10-2, 1-10-3, 3-10-1, 1-10-4, 4-10-1, 2-10-2, 2-10-3, 3-10-2, 2-10-4, 4-10-2, 3-10-3, 3-10-4, 4-10-3 및 4-10-4 잭머를 포함한다.
- [0297] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 11개의 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-11-1, 2-11-1, 1-11-2, 1-11-3, 3-11-1, 1-11-4, 4-11-1, 2-11-2, 2-11-3, 3-11-2, 2-11-4, 4-11-2, 3-11-3, 3-11-4, 4-11-3 및 4-11-4 잭머를 포함한다.
- [0298] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 12개의 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-12-1, 2-12-1, 1-12-2, 1-12-3, 3-12-1, 1-12-4, 4-12-1, 2-12-2, 2-12-3, 3-12-2, 2-12-4, 4-12-2, 3-12-3, 3-12-4, 4-12-3 및 4-12-4 잭머를 포함한다.
- [0299] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 13개의 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-13-1, 2-13-1, 1-13-2, 1-13-3, 3-13-1, 1-13-4, 4-13-1, 2-13-2, 2-13-3, 3-13-2, 2-13-4, 4-13-2, 3-13-3, 3-13-4, 4-13-3 및 4-13-4 잭머를 포함한다.
- [0300] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 14개의 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-14-1, 2-14-1, 1-14-2, 1-14-3, 3-14-1, 1-14-4, 4-14-1, 2-14-2, 2-14-3, 3-14-2, 2-14-4, 4-14-2, 3-14-3, 3-14-4, 4-14-3 및 4-14-4 잭머를 포함한다.
- [0301] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 15개의 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-15-1, 2-15-1, 1-15-2, 1-15-3, 3-15-1, 1-15-4, 4-15-1, 2-15-2, 2-15-3, 3-15-2, 2-15-4, 4-15-2 및 3-15-3 잭머를 포함한다.
- [0302] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 16개의 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-16-1, 2-16-1, 1-16-2, 1-16-3, 3-16-1, 1-16-4, 4-16-1, 2-16-2, 2-16-3, 3-16-2, 2-16-4, 4-16-2 및 3-16-3 잭머를 포함한다.
- [0303] 이러한 성질의 특이적 잭머 디자인은 17개의 뉴클레오타이드를 갖는 잭머로 이루어진 군으로부터 선택되는 F-G-F' 디자인, 예컨대 1-17-1, 2-17-1, 1-17-2, 1-17-3, 3-17-1, 1-17-4, 4-17-1, 2-17-2, 2-17-3 및 3-17-2 잭머를 포함한다.
- [0304] 모든 경우에, F-G-F' 디자인은 1, 2 또는 3개의 뉴클레오타이드 단위, 예컨대 DNA 단위, 예컨대 2 포스포다이에스터 연결된 DNA 단위를 가질 수 있는 영역 D' 및/또는 D''를 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 영역 F 및 F' 내의 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드인 반면, 영역 G 내의 뉴클레오타이드는 비변형된 뉴클레오타이드이다.
- [0305] 각각의 디자인에서, 바람직한 변형된 뉴클레오타이드는 LNA이다.

- [0306] 다른 양태에서, 갭머 내의 갭 내의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트 및/또는 보라노포스페이트 연결기이다. 다른 양태에서, 갭머 내의 플랭크(F 및 F' 영역) 내의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트 및/또는 보라노포스페이트 연결기이다. 다른 바람직한 양태에서, 갭머 내의 D' 및 D'' 영역 내의 모든 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기이다.
- [0307] 본원에 개시된 특정 갭머의 경우, 사이토신(C) 잔사가 5-메틸-사이토신으로 주석이 달릴 때, 다양한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드에 존재하는 하나 이상의 Cs는 비변형된 C 잔사일 수 있다.
- [0308] 특정 양태에서, 갭머는 소위 국제 공개공보 제2008/113832호(참고로서 본원에 혼입됨)에 기술된 소위 쇼트머(shortmer)이다.
- [0309] 추가 갭머 디자인은 국제 공개공보 제2004/046160호, 국제 공개공보 제2007/146511호에 개시되어 있고 참고로서 혼입된다.
- [0310] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 5\_1 내지 743\_1 및 771\_1을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물의 군으로부터 선택된다.
- [0311] 본 발명의 특정 양태의 경우, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 6\_1, 8\_1, 9\_1, 13\_1, 41\_1, 42\_1, 58\_1, 77\_1, 92\_1, 111\_1, 128\_1, 151\_1, 164\_1, 166\_1, 169\_1, 171\_1, 222\_1, 233\_1, 245\_1, 246\_1, 250\_1, 251\_1, 252\_1, 256\_1, 272\_1, 273\_1, 287\_1, 292\_1, 303\_1, 314\_1, 318\_1, 320\_1, 324\_1, 336\_1, 342\_1, 343\_1, 344\_1, 345\_1, 346\_1, 349\_1, 359\_1, 360\_1, 374\_1, 408\_1, 409\_1, 415\_1, 417\_1, 424\_1, 429\_1, 430\_1, 458\_1, 464\_1, 466\_1, 474\_1, 490\_1, 493\_1, 512\_1, 519\_1, 519\_1, 529\_1, 533\_1, 534\_1, 547\_1, 566\_1, 567\_1, 578\_1, 582\_1, 601\_1, 619\_1, 620\_1, 636\_1, 637\_1, 638\_1, 640\_1, 645\_1, 650\_1, 651\_1, 652\_1, 653\_1, 658\_1, 659\_1, 660\_1, 665\_1, 678\_1, 679\_1, 680\_1, 682\_1, 683\_1, 684\_1, 687\_1, 694\_1, 706\_1, 716\_1, 728\_1, 733\_1, 734\_1 및 735\_1을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물의 군으로부터 선택된다.
- [0312] 본 발명의 한 바람직한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 287\_1이다.
- [0313] 본 발명의 다른 바람직한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 342\_1이다.
- [0314] 본 발명의 다른 바람직한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 640\_1이다.
- [0315] 본 발명의 다른 바람직한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 466\_1이다.
- [0316] 본 발명의 다른 바람직한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 566\_1이다.
- [0317] 본 발명의 추가 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 모티프 및 올리고뉴클레오타이드 화합물의 인접한 뉴클레오타이드 서열은 인접한 뉴클레오타이드 서열(예컨대, 영역 D')의 5' 말단에 2 내지 4개의 추가적인 포스포다이에스터 연결된 뉴클레오타이드를 포함한다. 한 양태에서, 뉴클레오타이드는 생체절단성 연결기로서 역할을 한다(생체절단성 연결기에 대한 섹션 참고). 바람직한 양태에서, ca(시티딘-아데노신) 다이뉴클레오타이드는 포스포다이에스터 연결기를 통해 인접한 뉴클레오타이드 서열(즉, 표 5에 열거된 어느 한 모티프 서열 또는 올리고뉴클레오타이드 화합물)의 5' 말단에 연결된다. 바람직한 양태에서, ca 다이뉴클레오타이드는 인접한 뉴클레오타이드의 나머지가 상보적인 위치에서 표적 서열에 상보적이지 않다.
- [0318] 본 발명의 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 766, 767, 768, 769 및 770을 갖는 뉴클레오타이드 모티프 서열로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0319] 본 발명의 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 화합물 번호 766\_1, 767\_1, 768\_1, 769\_1 및 770\_1을 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0320] **탄수화물 접합체 모이어티**
- [0321] 탄수화물 접합체 모이어티는 비제한적으로 갈락토스, 락토스, n-아세틸갈락토사민, 만노스 및 만노스-6-포스페이트를 포함한다. 탄수화물 접합체는 조직, 예컨대 간 및/또는 근육의 범위 내의 전달 또는 활성을 강화시키는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 유럽 특허공보 제1495769호, 국제 공개공보 제99/65925호, 문헌[Yang et al., Bioconjug Chem (2009) 20(2): 213-21] 및 문헌[Zatsepin & Oretskaya Chem Biodivers. (2004) 1(10): 1401-17] 참고).
- [0322] 일부 양태에서, 탄수화물 접합체 모이어티는 다가이고, 예컨대, 예를 들어 2, 3 또는 4개의 동일한 또는 비-동일한 탄수화물 모이어티는, 임의적으로 연결기를 통해 올리고뉴클레오타이드에 공유 결합으로 결합될 수 있다.

일부 양태에서, 본 발명은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 및 탄수화물 접합체 모이어티를 포함하는 접합체를 제공한다.

- [0323] 일부 양태에서, 접합체 모이어티는 만노스 또는 만노스-6-포스페이트이거나 이를 포함할 수 있다. 이는 표적화 근육 세포를 표적화하는데 특히 유용하다(예를 들어, 미국 출원공개공보 제2012/122801호 참고).
- [0324] 아시알로당단백질 수용체(ASGPr)에 결합할 수 있는 접합체 모이어티는 간 내의 간세포를 표적화하는데 특히 유용하다. 일부 양태에서, 본 발명은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 및 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티를 포함하는 올리고뉴클레오타이드 접합체를 제공한다. 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티는 갈락토스의 친화도 이상의 친화도를 갖고 아시알로당단백질 수용체에 결합할 수 있는 하나 이상의 탄수화물 모이어티(ASGPr 결합 탄수화물 모이어티)를 포함한다. 아시알로당단백질 수용체에 대한 수많은 갈락토스 유도체의 친화도는 연구되어 있거나(예를 들어, 문헌[Jobst, S.T. and Drickamer, K. JB.C. 1996, 271, 6686] 참고), 당해 분야에 전형적인 방법을 사용하여 즉시 측정된다.
- [0325] 본 발명의 한 양상은 PD-L1 표적 핵산에 대해 90% 이상의 상보성을 갖고 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 인접한 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드(영역 A); 및 b) a)의 올리고뉴클레오타이드에 공유 결합으로 부착된 하나 이상의 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티(영역 C)를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체이다. 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열은 섹션 "본 발명의 올리고뉴클레오타이드", "올리고뉴클레오타이드 디자인" 및 "갭머 디자인" 중 어느 하나에 기술될 수 있다.
- [0326] 일부 양태에서, 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티는 갈락토스, 갈락토사민, N-폴일-갈락토사민, N-아세틸갈락토사민, N-프로피오닐-갈락토사민, N-n-부타노일-갈락토사민 및 N-이소부타노일갈락토사민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 ASGPr 결합 탄수화물 모이어티를 포함한다. 일부 양태에서, 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티는 1-가, 2-가, 3-가 또는 4-가이다(즉, 아시알로당단백질 수용체에 결합할 수 있는 1, 2, 3 또는 4개의 말단 탄수화물 모이어티를 함유한다). 바람직하게는, 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티는 2-가이고, 더욱 더 바람직하게는 3-가이다. 바람직한 양태에서, 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티는 1 내지 3개의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티(또한 GalNAc 접합체로 지칭됨)를 포함한다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 접합체는 3-가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티인 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티를 포함한다. GalNAc 접합체는 포스포다이에스테르, 메틸포스폰에이트 및 PNA 안티센스 올리고뉴클레오타이드(예컨대, 미국 특허공보 제5,994,517호 및 문헌[Hangeland et al., Bioconjug Chem. 1995 Nov-Dec;6(6):695-701], 문헌[Biessen et al 1999 Biochem J. 340, 783-792] 및 문헌[Maier et al 2003 Bioconjug Chem 14, 18-29]) 및 siRNAs(예컨대, 국제 공개공보 제2009/126933호, 국제 공개공보 제2012/089352호 및 국제 공개공보 제2012/083046호) 및 LNA 및 2'-MOE 변형된 뉴클레오타이드(국제 공개공보 제2014/076196호, 국제 공개공보 제2014/207232호 및 국제 공개공보 제2014/179620호, 본원에 참고에 의해 혼입됨)와 함께 사용되었다.
- [0327] 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티를 생산하기 위하여, ASGPr 결합 탄수화물 모이어티(바람직하게는 GalNAc)는 당류의 C-1 탄소를 통해 분지 분자에 부착된다. ASGPr 결합 탄수화물 모이어티는 바람직하게는 스페이서를 통해 분지 분자에 연결된다. 바람직한 스페이서는 가요성 친수성 스페이서이다(미국 특허공보 제 5,885,968호; 문헌[Biessen et al. J. Med. Chem. 1995 Vol. 39 p. 1538-1546]). 바람직한 가요성 친수성 스페이서는 PEG 스페이서이다. 바람직한 PEG 스페이서는 PEG3 스페이서(3개의 에틸렌 단위)이다. 분지 분자는 2 또는 3개의 말단 ASGPr 결합 탄수화물 모이어티의 부착을 가능하게 하고 또한 올리고뉴클레오타이드로의 분지점의 부착을 가능하게 하는 임의의 작은 분자일 수 있다. 예시적인 분지 분자는 다이-리신이다. 다이-리신 분자는 3개의 ASGPr 결합 탄수화물 모이어티를 부착할 수 있는 3개의 아민 기 및 다이-리신을 올리고뉴클레오타이드에 부착할 수 있는 카복실 반응기를 함유한다. 대안적인 분지 분자는 글렌 리서치(Glen Research)에 의해 공급되는 더블러(doubler) 또는 트레블러(trebler)일 수 있다. 일부 양태에서, 분지는 1,3-비스-[5-(4,4'-다이메톡시트라이틸옥시)펜틸아미도]프로필-2-[(2-시아노에틸)-(N,N-다이이소프로필)] 포스포라미다이트(글렌 리서치 카탈로그 번호 10-1920-xx), 트리스-2,2,2-[3-(4,4'-다이메톡시트라이틸옥시)프로필옥시메틸]에틸-[(2-시아노에틸)-(N,N-다이이소프로필)]-포스포라미다이트(글렌 리서치 카탈로그 번호 10-1922-xx), 트리스-2,2,2-[3-(4,4'-다이메톡시트라이틸옥시)프로필옥시메틸]메틸렌옥시프로필-[(2-시아노에틸)-(N,N-다이이소프로필)]-포스포라미다이트 및 1-[5-(4,4'-다이메톡시-트라이틸옥시)펜틸아미도]-3-[5-플루오레노메톡시-카보닐-옥시-펜틸아미도]-프로필-2-[(2-시아노에틸)-(N,N-다이이소프로필)]-포스포라미다이트(글렌 리서치 카탈로그 번호 10-1925-xx)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 국제 공개공보 제2014/179620호 및 국제 출원번호 제PCT/EP2015/073331호는 다양한 GalNAc 접합체 모이어티의 생산을 기술한다(본원에 참고에 의해 혼입됨). 하나 이상의 연결기는 분지

분자와 올리고뉴클레오타이드 사이에 삽입될 수 있다. 바람직한 양태에서, 연결기는 생체절단성 연결기이다. 연결기는 섹션 "연결기" 및 이의 하위섹션에 기술된 연결기로부터 선택될 수 있다.

[0328] 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티, 특히 GalNAc 접합체 모이어티는 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 올리고뉴클레오타이드의 3'- 또는 5'-말단에 부착될 수 있다. 바람직한 양태에서, 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티는 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에 연결된다.

[0329] siRNA 전달에 관한 약동학 조절자는 국제 공개공보 제2012/083046호에 기술되어 있다(본원에 참고에 의해 혼입 됨). 일부 양태에서, 탄수화물 접합체 모이어티는 16개의 이상의 탄소 원자를 갖는 소수성 기, 16 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 소수성 기, 팔미토일, 헥사데크-8-에노일, 올레일, (9E,12E)-옥타데카-9,12-다이에노일, 다이 옥타노일 및 C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub> 아실 및 콜레스테롤로 이루어진 군으로부터 선택되는 약동학 조절자를 포함한다. 바람직한 양태에서, 탄수화물 접합체 모이어티를 함유하는 약동학 조절자는 GalNAc 접합체이다.

[0330] 바람직한 탄수화물 접합체 모이어티는 1 내지 3개의 말단 ASPGr 결합 탄수화물 모이어티, 바람직하게는 N-아세틸갈락토사민 모이어티를 포함한다. 일부 양태에서, 탄수화물 접합체 모이어티는 스페이서를 통해 분지 분자에 연결된 3개의 ASPGr 결합 탄수화물 모이어티, 바람직하게는 N-아세틸갈락토사민 모이어티를 포함한다. 스페이서 분자는 8 내지 30개 원자의 길이일 수 있다. 바람직한 탄수화물 접합체 모이어티는 PEG 스페이서를 통해 다이-리신 분지 분자에 연결된 3개의 말단 GalNAc 모이어티를 포함한다. 바람직하게는, PEG 스페이서는 3PEG 스페이서이다. 적합한 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티는 도 1에 제시된다. 바람직한 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티는 도 3에 제시된다.

[0331] 다른 GalNAc 접합체 모이어티는, 예를 들어, 부착된 GalNAc 모이어티를 갖는 작은 펩티드, 예컨대 Tyr-Glu-Glu-(아미노헥실 GalNAc)<sub>3</sub>(YEE(ahGalNAc)<sub>3</sub>; 간세포 상의 아시알로당단백질 수용체에 결합하는 글리코트라이펩티드, 예컨대, 문헌[Duff, et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297] 참고); 리신-기반 갈락토스 클러스터(예컨대, L3G4; 문헌[Biessen, et al., Cardovasc. Med., 1999, 214]); 및 콜란-기반 갈락토스 클러스터(예컨대, 아시알로당단백질 수용체에 대한 탄수화물 인식 모티프)를 포함할 수 있다.

[0332] 본 발명의 일부 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체는 화합물 번호 766\_2, 767\_2, 768\_2, 769\_2 및 770\_2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0333] 바람직한 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체는 도 4에 제시된 화합물에 상응하다.

[0334] 다른 바람직한 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체는 도 5에 제시된 화합물에 상응하다.

[0335] 다른 바람직한 양태에서 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체는 도 6에 제시된 화합물에 상응하다.

[0336] 다른 바람직한 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체는 도 7에 제시된 화합물에 상응하다.

[0337] 다른 바람직한 양태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체는 도 8에 제시된 화합물에 상응하다.

[0338] **연결기**

[0339] **생체절단성 연결기(영역 B)**

[0340] 접합체의 사용은 종종 강화된 약동학 또는 약동학적 동적 특성과 연관된다. 그러나, 접합체 모이어티의 존재는 목적 표적에 대한 올리고뉴클레오타이드의 활성을, 예를 들어 혼성화 또는 뉴클레아제 모집(예컨대, RNAse H)을 방해하는 입체 장애를 통해 방해할 수 있다. 올리고뉴클레오타이드(영역 A 또는 제1 영역)와 접합체 모이어티(영역 C 또는 제3 영역) 사이의 생리학적으로 불안정한 결합(생체절단성 연결기)의 사용은 접합체 모이어티의 존재에 기인한 개선된 특성을 가능하게 하는 반면, 표적 조직에서는 접합체 기가 올리고뉴클레오타이드의 효과적인 활성을 방해하지 않도록 한다.

[0341] 생리학적으로 불안정한 결합의 절단은 불안정한 결합을 함유하는 분자가 적절한 세포내 및/또는 세포외 환경에 도달할 때 자발적으로 발생한다. 예를 들어, pH 불안정한 결합은 분자가 산성화 엔도솜에 도입될 때 절단될 수 있다. 따라서, pH 불안정한 결합은 엔도솜 절단성 결합인 것으로 간주될 수 있다. 효소 절단성 결합은 엔도솜 또는 리소솜 또는 세포질에 존재하는 효소에 노출될 때 절단될 수 있다. 다이설파이드 결합은 분자가 세포 세포질의 더욱 환원적인 환경에 도입될 때 절단될 수 있다. 따라서, 다이설파이드는 세포질 절단성 결합으로 간주될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, pH-불안정한 결합은 산성 조건(pH 7 미만) 하에 선택적으로 파괴되는 불안정한 결합이다. 이러한 결합은 또한 세포 엔도솜 및 리소솜이 7 미만의 pH를 가지므로, 엔도솜 불안정한



결합으로 지칭될 수 있다.

- [0342] 표적화된 전달을 위해 접합체 모이어티에 연관된 생체절단성 연결기의 경우, 표적 조직(예를 들어 근육, 간, 신장 또는 종양)에서 보여지는 절단 속도는 혈청에서 발견되는 것보다 크다. 표적 조직 내 혈청의 절단 또는 S1 뉴클레아제에 의한 절단의 수준(%)을 측정하기 위한 적합한 방법은 "재료 및 방법" 섹션에 기술되어 있다. 일부 양태에서, 생체절단성 연결기(또한 생리학적으로 불안정한 연결기, 또는 뉴클레아제 민감성 연결기 또는 영역 B로 지칭됨)는, 본 발명의 접합체에서, 표준에 대해 비교될 때, 약 20% 이상, 예컨대 약 30% 이상, 예컨대 약 40% 이상, 예컨대 약 50% 이상, 예컨대 약 60% 이상, 예컨대 약 70% 이상, 예컨대 약 75% 이상 절단된다.
- [0343] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 접합체는 하기 3개의 영역을 포함한다: i) 표적 핵산에 상보적인 10 내지 25개의 인접한 뉴클레오타이드를 포함하는 제1 영역(영역 A); ii) 생체절단성 연결기를 포함하는 제2 영역(영역 B); 및 iii) 접합체 모이어티, 예컨대 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티를 포함하는 제3 영역(영역 C)(이때, 제3 영역은 제1 영역에 공유 결합으로 연결된 제2 영역에 공유 결합으로 연결됨).
- [0344] 본 발명의 한 양태에서, 올리고뉴클레오타이드 접합체는 인접한 뉴클레오타이드 서열(영역 A)과 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티(영역 C) 사이에 생체절단성 연결기(영역 B)를 포함한다.
- [0345] 일부 양태에서, 생체절단성 연결기는 표적 핵산에 상보적인 인접한 뉴클레오타이드의 5'-말단 및/또는 3'-말단(영역 A)에 적합할 수 있다. 바람직한 양태에서, 생체절단성 연결기는 5'-말단에 존재한다.
- [0346] 일부 양태에서, 절단성 연결기는, 예를 들어 표적 세포에서 발현될 수 있는 뉴클레아제에 민감하다. 일부 양태에서, 생체절단성 연결기는 2 내지 5개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기로 구성된다. 연결기는 짧은 영역(예컨대, 연결기의 정의에서 상술된 바와 같이 1 내지 10개) 포스포다이에스터 연결된 뉴클레오타이드일 수 있다. 일부 양태에서, 생체절단성 연결기 영역 B 내의 뉴클레오타이드는 (임의적으로 독립적으로) 뉴클레아제 절단을 방해하지 않는 DNA 및 RNA 또는 이들의 변형으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 뉴클레아제 절단을 방해하지 않는 DNA 및 RNA 뉴클레오타이드의 변형은 비-천연 발생 핵염기일 수 있다. 특정 당-변형된 뉴클레오타이드는 또한 알파-1-옥시-LNA와 같은 뉴클레아제 절단을 가능하게 할 수 있다. 일부 양태에서, 영역 B의 모든 뉴클레오타이드는 (임의적으로 독립적으로) 2'-OH 리보스 당(RNA) 또는 2'-H 당(즉, RNA 또는 DNA)을 포함한다. 바람직한 양태에서, 영역 B의 2개 이상의 연속적인 뉴클레오타이드는 DNA 또는 RNA 뉴클레오타이드(예컨대, 3, 4 또는 5개 이상의 연속적인 DNA 또는 RNA 뉴클레오타이드)이다. 더욱 더 바람직한 양태에서, 영역 B의 뉴클레오타이드는 DNA 뉴클레오타이드이고, 바람직하게는 영역 B는 1 내지 5개, 또는 1 내지 4개, 예컨대 2, 3, 4개의 연속적인 포스포다이에스터 연결된 DNA 뉴클레오타이드로 이루어진다. 바람직한 양태에서, 영역 B는 작아서 RNase H를 모집하지 않는다. 일부 양태에서, 영역 B는 3개 이하 또는 4개 이하의 연속적인 포스포다이에스터 연결된 DNA 및/또는 RNA 뉴클레오타이드(예컨대, DNA 뉴클레오타이드)를 포함한다.
- [0347] 영역 B가 포스포다이에스터 연결된 뉴클레오타이드로 구성되는 경우, 영역 A 및 B는 영역 C에 연결된 올리고뉴클레오타이드를 형성할 수 있다. 이러한 맥락에서, 영역 A는 영역 B로부터 분화될 수 있고, 이때 영역 A는 표적 핵산에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는 하나 이상, 바람직하게는 2개 이상의 변형된 뉴클레오타이드(예컨대, 2' 치환된 당 모이어티를 갖는 LNA 또는 뉴클레오타이드)에 의해 개시되고, 영역 A는 스스로 관련 세포주에서 표적 핵산의 발현을 조절할 수 있다. 또한, 영역 A가 DNA 또는 RNA 뉴클레오타이드를 포함하는 경우, 이들은 뉴클레아제 내성 뉴클레오타이드간 연결기, 예컨대 포스포로티오에이트 또는 보라노포스페이트와 연결된다. 한편, 영역 B는 DNA 또는 RNA 뉴클레오타이드 사이에 포스포다이에스터 연결기를 포함한다. 일부 양태에서, 영역 B는 표적 핵산에 상보적이지 않거나, 이에 대한 50% 이상의 미스매치를 포함한다.
- [0348] 일부 양태에서, 영역 B는 표적 핵산 서열, 또는 영역 A의 표적 핵산에 상보적인 인접한 뉴클레오타이드에 상보적이지 않다.
- [0349] 일부 양태에서, 영역 B는 표적 핵산 서열에 상보적이다. 이에 관하여, 영역 A 및 B는 함께 표적 서열에 상보적인 단일의 인접한 서열을 형성할 수 있다.
- [0350] 본 발명의 일부 양태에서, 제1 영역(영역 A)과 제2 영역(영역 B) 사이의 뉴클레오타이드간 연결기는 제2 영역의 일부로 간주될 수 있다.
- [0351] 일부 양태에서, 영역 B 내의 염기의 서열은 표적 조직 또는 세포 또는 하위-세포 구획에 존재하는 우세한 엔도뉴클레아제 절단 효소에 근거하여, 최적 엔도뉴클레아제 절단 부위를 제공하도록 선택된다. 이에 관하여, 표적 조직 및 비-표적 조직으로부터 세포 추출물을 분리함으로써, 영역 B에 사용하기 위한 엔도뉴클레아제 절단 서열은 비-표적 세포(예컨대, 신장)와 비교되는 목적 표적 세포(예컨대, 간/간세포)의 바람직한 절단 활성에 근거하

여 선택될 수 있다. 이에 관하여, 표적 하향-조절을 위한 화합물의 효능은 목적 조직/세포를 위해 최적화될 수 있다.

[0352] 일부 양태에서, 영역 B는 서열 AA, AT, AC, AG, TA, TT, TC, TG, CA, CT, CC, CG, GA, GT, GC 또는 GG의 다이뉴클레오티드를 포함하고, 이때 C는 5-메틸사이토신일 수 있고/거나 T는 U로 대체될 수 있다. 바람직하게는, 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기이다. 일부 양태에서, 영역 B는 서열 AAA, AAT, AAC, AAG, ATA, ATT, ATC, ATG, ACA, ACT, ACC, ACG, AGA, AGT, AGC, AGG, TAA, TAT, TAC, TAG, TTA, TTT, TTC, TAG, TCA, TCT, TCC, TCG, TGA, TGT, TGC, TGG, CAA, CAT, CAC, CAG, CTA, CTG, CTC, CTT, CCA, CCT, CCC, CCG, CGA, CGT, CGC, CGG, GAA, GAT, GAC, CAG, GTA, GTT, GTC, GTG, GCA, GCT, GCC, GCG, GGA, GGT, GGC 및 GGG의 트라이뉴클레오티드를 포함하고, 이때 C는 5-메틸사이토신일 수 있고/거나 T는 U로 대체될 수 있다. 바람직하게는, 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기이다. 일부 양태에서, 영역 B는 서열 AAAX, AATX, AACX, AAGX, ATAX, ATTX, ATCX, ATGX, ACAX, ACTX, ACCX, ACGX, AGAX, AGTX, AGCX, AGGX, TAAX, TATX, TACX, TAGX, TTAX, TTTX, TTCX, TAGX, TCAX, TCTX, TCCX, TCGX, TGAX, TGTX, TGCX, TGGX, CAAX, CATX, CACX, CAGX, CTAX, CTGX, CTCX, CTTX, CCAX, CCTX, CCCX, CCGX, CGAX, CGTX, CGCX, CCGX, GAAX, GATX, GACX, CAGX, GTAX, GTTX, GTCX, GTGX, GCAX, GCTX, GCCX, GCGX, GGAX, GGTX, GGCX 및 GGGX의 트라이뉴클레오티드를 포함하고, 이때 X는 A, T, U, G, C 및 이들의 유사체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, C는 5-메틸사이토신일 수 있고/거나 T는 U로 대체될 수 있다. 바람직하게는, 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포다이에스터 연결기이다. (천연 발생) 핵염기 A, T, U, G, C를 지칭할 때, 이들이 균등한 천연 핵염기로서 작용하는 핵염기 유사체(예컨대, 상보성 뉴클레오타이드와의 염기 쌍)로 치환될 수 있음이 인정될 것이다.

#### [0353] 다른 연결기(영역 Y)

[0354] 연결기는 2개 이상의 작용기(올리고뉴클레오타이드에 부착하기 위한 하나 및 접합체 모이어티에 부착하기 위한 다른 하나)를 가질 수 있다. 예시적인 연결기 작용기는 올리고뉴클레오타이드 또는 접합체 모이어티 상의 친핵성 기와의 반응을 위해 친전자성일 수 있거나, 친전자성 기와의 반응을 위해 친핵성일 수 있다. 일부 양태에서, 연결기 작용기는 아미노, 하이드록실, 카복실산, 티올, 포스포라미데이트, 포스포로티오에이트, 포스페이트, 포스파이트, 불포화(예컨대, 이중 또는 삼중 결합) 등을 포함한다. 일부 예시적인 연결기(영역 Y)는 8-아미노-3,6-다이옥사옥탄산(ADO), 석신이미딜 4-(N-말레이미도페닐)사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC), 6-아미노헥산산(AHEX 또는 AHA), 6-아미노헥실옥시, 4-아미노부티르산, 4-아미노사이클로헥실카복실산, 석신이미딜 4-(N-말레이미도페닐)사이클로헥산-1-카복시-(6-아미도-카프로에이트)(LCSMCC), 석신이미딜 m-말레이미도-벤조일레이트(MBS), 석신이미딜 N-e-말레이미도-카프로일레이트(EMCS), 석신이미딜 6-(베타-말레이미도-프로피온아미도)헥사노에이트(SMPH), 석신이미딜 N-(a-말레이미도 아세테이트)(AMAS), 석신이미딜 4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(SMPB), 베타-알라닌(베타-ALA), 페닐글리신(PHG), 4-아미노사이클로헥산산(ACHC), 베타-(사이클로프로필)알라닌(베타-CYPR), 아미노 도데칸산(ADC), 알릴렌 다이올, 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 등을 포함한다. 일부 양태에서, 연결기(영역 Y)는 아미노 알킬, 예컨대 C<sub>2</sub>-C<sub>36</sub> 아미노 알킬 기, 예컨대, 예를 들어 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 아미노 알킬 기이다. 바람직한 양태에서, 연결기(영역 Y)는 C<sub>6</sub> 아미노 알킬 기이다. 아미노 알킬 기는, 예를 들어 (예컨대, 보호된) 아미노 알킬 포스포라미다이트를 사용하는 표준 올리고뉴클레오타이드 합성의 일부로서 올리고뉴클레오타이드(영역 A 또는 영역 A-B)에 첨가될 수 있다. 아미노 알킬과 올리고뉴클레오타이드 사이의 연결기는, 예를 들어 포스포로티오에이트 또는 포스포다이에스터, 또는 본원에 언급된 다른 뉴클레오타이드 연결기 중 하나일 수 있다. 아미노 알킬 기는 올리고뉴클레오타이드의 5'- 또는 3'-말단에 공유 결합으로 연결된다. 시판 중인 아미노 알킬 연결기는, 예를 들어 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단에서의 연결기를 위한 3'-아미노-변형자 시약이고, 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단에서의 연결기의 경우, 5'-아미노-변형자 C6이 이용가능하다. 이러한 시약은 글렌 리서치 코퍼레이션(미국 버지니아주 스틸링 소재)로부터 이용가능하다. 이러한 화합물 또는 유사한 화합물은 플루오레세인을 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단으로 연결하기 위해 문헌[Krieg, et al, Antisense Research and Development 1991, 1, 161]에 의해 이용된다. 광범위한 추가 연결기가 당해 분야에 공지되어 있고, 올리고뉴클레오타이드로의 접합체 모이어티의 부착에 유용할 수 있다. 많은 유용한 연결기의 검토는, 예를 들어, 문헌[Antisense Research and Applications, S. T. Crooke and B. Lebleu, Eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1993, p. 303-350]에서 발견될 수 있다. 아크리딘과 같은 다른 화합물은 폴리메틸렌 연결기를 통해 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단 포스페이트 기에 부착되었다(문헌[Asseline, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 3297]). 임의의 상기 기는 단일 연결기(영역 Y)로서 또는 하나 이상의 추가 연결기와의 조합(영역 Y-Y' 또는 영역 Y-B 또는 B-Y)으로 사용될 수 있다.

[0355] 연결기 및 올리고뉴클레오타이드의 접합체의 제조에서 이의 용도는 국제 공개공보 제96/11205호 및 국제 공개공보



제98/52614호 및 미국 특허공보 제4,948,882호; 제5,525,465호; 제5,541,313호; 제5,545,730호; 제5,552,538호; 제5,580,731호; 제5,486,603호; 제5,608,046호; 제4,587,044호; 제4,667,025호; 제5,254,469호; 제5,245,022호; 제5,112,963호; 제5,391,723호; 제5,510,475호; 제5,512,667호; 제5,574,142호; 제5,684,142호; 제5,770,716호; 제6,096,875호; 제6,335,432호; 및 제6,335,437호, 국제 공개 공보 제2012/083046호(이들 각각은 이의 전체내용이 참고로서 혼입됨)와 같은 당해 분야 전반에 걸쳐 제공된다.

#### [0356] 제조 방법

추가 양상에서, 본 발명은 뉴클레오타이드 단위를 반응시키고, 이에 의해 올리고뉴클레오타이드에 포함된 공유 결합으로 연결된 인접한 뉴클레오타이드 단위를 형성하는 단계를 포함하는 본 발명의 올리고뉴클레오타이드의 제조 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 방법은 포스포라미다이트 화학을 사용한다(예를 들어, 문헌[Caruthers et al, 1987, Methods in Enzymology vol. 154, pages 287-313]). 추가 양태에서, 상기 방법은 인접한 뉴클레오타이드 서열을 접합 모이어티(리간드)와 반응시키는 단계를 추가로 포함한다. 추가 양상에서, 상기 방법은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 접합된 올리고뉴클레오타이드와 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 혼합하는 단계를 포함하는 본 발명의 조성물의 제조를 위해 제공된다.

#### [0358] 약학 조성물

추가 양상에서, 본 발명은 임의의 상기 올리고뉴클레오타이드 및/또는 올리고뉴클레오타이드 접합체 및 약학적으로 허용되는 희석제, 용매, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 약학적으로 허용되는 희석제는 포스페이트-완충된 염수(PBS)를 포함하고, 약학적으로 허용되는 염은, 비제한적으로, 나트륨 및 칼륨 염을 포함한다. 일부 양태에서, 약학적으로 허용되는 희석제는 멸균 포스페이트 완충된 염수이다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오타이드는 약학적으로 허용되는 희석제에 50 내지 300  $\mu$ M 용액의 농도로 사용된다.

본 발명에 사용하는데 적합한 제형은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed., 1985]에서 발견된다. 약물 전달을 위한 방법은 간단한 검토를 위해, 예컨대 문헌[Langer, Science 249:1527-1533, 1990]을 참고한다. 국제 공개공보 제2007/031091호는 약학적으로 허용되는 희석제, 담체 및 항원보강제의 더욱 적합하고 바람직한 예를 제공한다(본원에 참고에 의해 혼입됨). 적합한 투여량, 제형, 투여 경로, 조성물, 투여 형태, 다른 치료제와의 조합, 전구약물 제형은 또한 국제 공개공보 제2007/031091호에 제공된다.

본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 약학 조성물 또는 제형의 제조를 위한 약학적으로 허용되는 활성 또는 불활성 물질과 혼합될 수 있다. 약학 조성물의 제형화를 위한 조성물 및 방법은, 비제한적으로 투여 경로, 질병의 정도 또는 투여되는 투여량을 비롯한 기준의 수에 따라 변한다.

이러한 조성물은 통상적인 멸균화 기술에 의해 멸균화될 수 있거나, 멸균 여과될 수 있다. 생산된 수용액은 그대로 사용하기 위해 포장되거나 동결건조될 수 있고, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더욱 바람직하게는 5 내지 9 또는 6 내지 8, 가장 바람직하게는 7 내지 8, 예컨대 7 내지 7.5일 수 있다. 고체 형태의 생산된 조성물은, 예컨대 각각 정제 또는 캡슐의 밀봉된 포장 중에 고정된 양의 상기 약제를 함유하는 다수의 단일 투여량 단위로 포장될 수 있다. 고체 형태의 조성물은 또한 가요성 양을 위한 용기, 예컨대 국소 적용가능한 크림 또는 연고용으로 디자인된 압착가능한 튜브로 포장될 수 있다.

일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 전구약물이다. 특히, 올리고뉴클레오타이드 접합체에 관하여, 접합체 모이어티는 전구약물이 작용 부위, 예컨대 표적 세포에 전달되면 올리고뉴클레오타이드로 절단된다.

#### [0364] 적용례

본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는, 예를 들어 진단, 치료 및 예방을 위한 연구 시약으로서 이용될 수 있다.

연구에서, 이러한 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 세포(예컨대, 시험관내 세포 배양물) 및 실험 동물에서 PD-L1 단백질의 합성을 특이적으로 조절하는데 사용될 수 있고, 이에 의해 표적의 기능적 분석 또는 치료 중재를 위한 표적으로서의 유용성의 사정을 용이하게 한다. 전형적으로, 표적 조절은 단백질을 생산하는 mRNA를 분해시키거나 억제하고, 이에 의해 단백질 형성을 방지함으로써, 또는 단백질을 생산하는 유전자 또는 mRNA의 조절자를 분해시키거나 억제함으로써 달성된다.

- [0367] 연구 또는 진단에서 본 발명의 올리고뉴클레오타이드를 사용하는 경우, 표적 핵산은 cDNA, 또는 DNA 또는 RNA로부터 유래하는 합성 핵산일 수 있다.
- [0368] 본 발명은 PD-L1을 발현하는 표적 세포에서 PD-L1 발현을 조절하는 생체내 또는 시험관내 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체를 상기 세포에 효과량으로 투여함을 포함한다.
- [0369] 일부 양태에서, 표적 세포는 포유동물 세포, 특히 인간 세포이다. 표적 세포는 포유동물 조직의 시험관내 세포 배양물 또는 생체내 세포 형성 부분일 수 있다. 바람직한 양태에서, 표적 세포는 간에 존재한다. 간 표적 세포는 실질 세포(예컨대, 간세포) 및 비-실질 세포, 예컨대 쿠퍼 세포, LSEC, 성상 세포(또는 Ito 세포), 담관세포 및 간-연관된 백혈구(예컨대, T-세포 및 NK 세포)로부터 선택될 수 있다. 일부 양태에서, 표적 세포는 항원-제시 세포이다. 항원-제시 세포는 이의 표면 상에서 주조직적합성 복합체(MHC) 클래스 I 또는 클래스 II와 복합체화된 외래 항원을 나타낸다. 일부 양태에서, 항원-제시 세포는 MHC 클래스 II(즉, 전문 항원-제시 세포, 예컨대 수지상 세포, 대식세포 및 B 세포)를 발현한다.
- [0370] 진단에서, 올리고뉴클레오타이드는 노턴 블로팅, 제자리 혼성화 또는 유사한 기술에 의해 세포 및 조직에서 PD-L1 발현을 검출하고 정량화시키는데 사용될 수 있다.
- [0371] 치료를 위해, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 이의 약학 조성물은 PD-L1의 발현의 감소, 특히 간 표적-세포에서 PD-L1의 발현의 감소에 의해 완화되거나 치료될 수 있는 질병 또는 질환을 갖는 것으로 의심되는 동물 또는 인간에게 투여될 수 있다.
- [0372] 본 발명은 치료적 또는 예방적 효과량의 본 발명의 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물을 질병을 앓거나 앓기 쉬운 대상에게 투여함을 포함하는, 질병의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0373] 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0374] 본 발명에 따른 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물은 전형적으로 효과량으로 투여된다.
- [0375] 본 발명은 또한 본원에 언급된 질병 또는 질환의 치료용 약제의 제조에 기술된 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물의 용도를 제공한다. 한 양태에서, 질병은 a) 바이러스성 간 감염, 예컨대 HBV, HCV 및 HDV; b) 기생충 감염, 예컨대 말라리아, 톡소플라즈마증, 리슈마니아증 및 트리파노소마증; 및 c) 간암 또는 간에서의 전이로부터 선택된다.
- [0376] 한 양태에서, 본 발명은 바이러스성 또는 기생충 감염으로부터 선택되는 질병 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물에 관한 것이다. 추가 양태에서, 질병은 a) 바이러스성 간 감염, 예컨대 HBV, HCV 및 HDV; b) 기생충 감염, 예컨대 말라리아, 톡소플라즈마증, 리슈마니아증 및 트리파노소마증; 및 c) 간암 또는 간에서의 전이로부터 선택된다.
- [0377] 본원에 언급된 질병 또는 질환은 면역 소실과 연관된다. 특히, 질병 또는 질환은 바이러스-특이적 T-세포 반응의 소실과 연관된다. 일부 양태에서, 질병 또는 질환은 PD-L1 발현의 감소에 의해 완화되거나 치료될 수 있다.
- [0378] 본 발명의 방법은 바람직하게는 면역 소실과 연관된 질병에 대한 치료 또는 예방에 사용된다.
- [0379] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물은 간암 또는 간에서의 전이에 대한 면역 반응의 회복에 사용된다.
- [0380] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물은 병원균에 대한 면역 반응의 회복에 사용된다. 일부 양태에서, 병원균은 간에서 발견될 수 있다. 병원균은 바이러스 또는 기생충, 특히 본원에 기술된 것들일 수 있다. 바람직한 양태에서, 병원균은 HBV이다.
- [0381] 본 발명은 또한 본원에 언급된 바이러스성 또는 기생충 감염의 회복용 약제의 제조를 위한, 본원에 정의된 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0382] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물은 바이러스성 감염, 특히 PD-1 경로가 영향을 받는 간에서의 바이러스성 감염의 치료에 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kapoor and Kottitilil 2014 Future Virol Vol. 9 pp. 565-585] 및 문헌[Salem and El-Badawy 2015 World J Hepatol Vol. 7

pp. 2449-2458] 참고). 바이러스성 간 감염은 간염 바이러스, 특히 HBV, HCV 및 HDV, 특히 이러한 감염의 만성 형태로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물은 HBV, 특히 만성 HBV를 치료하는데 사용된다. 만성 HBV 감염의 지시자는 순환되는 높은 수준의 바이러스성 로드(load)(HBV DNA) 및 더욱 높은 수준의 빈 HBsAg 입자(100-배 초과와 과량의 비리온)이다.

[0383] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 또한 HIV와의 동시감염으로 발생하는 바이러스성 간 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물로 치료될 수 있는 다른 바이러스성 감염은 1cmv(림프구성 맥락수막염 바이러스), 및 단일 감염으로서 HIV, HSV-1 및 -2, 및 다른 헤르페스바이러스이다. 이러한 바이러스는 간전화성이 아니지만, 이들은 PD-L1 하향-조절에 민감할 수 있다.

[0384] 일부 양태에서, 면역성 또는 면역 반응의 회복은 T-세포 및/또는 NK 세포 반응의 개선 및/또는 T-세포 소실의 완화와 관련되고, 특히 HBV-특이적 T-세포 반응, HCV-특이적 T-세포 반응 및/또는 HDV-특이적 T-세포 반응이 회복된다. T-세포 반응의 개선은, 예를 들어 간에서의 T-세포의 증가, 특히 대조군(예컨대, 치료 전의 수준 또는 비히클 처리된 대상에서의 수준)과 비교될 때 CD8+ 및/또는 CD4+ T-세포의 증가로서 평가될 수 있다. 추가 양태에서, 이것은 대조군과 비교될 때 회복되거나 증가되는 바이러스 특이적 CD8+ T-세포이고, 특히 HBV 특이적 CD8+ T-세포 또는 HCV 특이적 CD8+ T-세포 또는 HDV 특이적 CD8+ T-세포는 대조군과 비교될 때 회복되거나 증가된다. 바람직한 양태에서, HBV s 항원(HBsAg)에 특이적인 CD8+ T-세포 및/또는 HBV e 항원(HBeAg)에 특이적인 CD8+ T-세포 및/또는 HBV 코어 항원(HBcAg)에 특이적인 CD8+ T-세포는 대조군에 비해 본 발명의 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물로 처리된 대상에서 증가된다. 바람직하게는, HBV 항원 특이적 CD8+ T-세포는 하나 이상의 사이토킨, 예컨대 인터페론-감마(IFN- $\gamma$ ) 또는 종양 괴사 인자 알파(TNF- $\alpha$ )를 생산한다. 상기 CD8+ T-세포의 증가는 특히 간에서 관찰된다. 본원에 기술된 증가는 대조군과 비교될 때 통계학적으로 유의하여야 한다. 바람직하게는, 증가는 대조군과 비교될 때, 적어도 20%, 예컨대 25%, 예컨대 50%, 예컨대 75%이다. 다른 양태에서, 자연 살해(NK) 세포 및/또는 자연 살해 T(NKT) 세포는 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체에 의해 활성화된다.

[0385] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물은 치료 기생충 감염, 특히 PD-1 경로가 영향을 받는 기생충 감염의 치료에 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Bhadra et al. 2012 J Infect Dis vol 206 pp. 125-134]; 문헌[Bhadra et al. 2011 Proc Natl Acad Sci U S A Vol. 108 pp. 9196-9201]; 문헌[Esch et al. J Immunol vol 191 pp 5542-5550]; 문헌[Freeman and Sharpe 2012 Nat Immunol Vol 13 pp. 113-115]; 문헌[Gutierrez et al. 2011 Infect Immun Vol 79 pp. 1873-1881]; 문헌[Joshi et al. 2009 PLoS Pathog Vol 5 e1000431]; 문헌[Liang et al. 2006 Eur J Immunol Vol. 36 pp 58-64]; 문헌[Wykes et al. 2014 Front Microbiol Vol 5 pp 249] 참고). 기생충 감염은 말라리아, 톡소플라즈마증, 리슈마니아증 및 트리파노소마증으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 말라리아 감염은 플라스모듐(*Plasmodium*) 속, 특히 플라스모듐 비박스(*Plasmodium vivax*), 플라스모듐 말라리아에(*Plasmodium Malariae*) 및 플라스모듐 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*) 종의 원생동물에 의해 유발된다. 톡소플라즈마증은 톡소플라즈마 곤디(*Toxoplasma gondii*)에 의해 유발된 기생충 질병이다. 리슈마니아증은 리슈마니아(*Leishmania*) 속의 원생동물 기생충에 의해 유발된 질병이다. 트리파노소마증은 트리파노소마(*Trypanosoma*) 속의 원생동물에 의해 유발된다. 샤카스병은 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*) 종에 의해 유발된 열대 형태이고, 수면병은 트리파노소마 브루세이(*Trypanosoma brucei*) 종에 의해 유발된다.

[0386] 일부 양태에서, 면역성의 회복은 기생충-특이적 T-세포 및 NK 세포 반응, 특히 플라스모듐-특이적 T-세포 반응, 톡소플라즈마 곤디-특이적 T-세포 및 NK 세포 반응, 리슈마니아-특이적 T-세포 및 NK 세포 반응, 트리파노소마 크루지-특이적 T-세포 및 NK 세포 반응 또는 트리파노소마 브루세이-특이적 T-세포 및 NK 세포 반응의 회복과 관련된다. 추가 양태에서, 이것은 회복되는 기생충-특이적 CD8+ T-세포 및 NK 세포 반응이다.

[0387] 투여

[0388] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 약학 조성물은 국소(예컨대, 피부, 흡입, 안구 또는 귀) 또는 장(예컨대, 경구 또는 위장관) 또는 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내, 대뇌내, 뇌실내 또는 척추강내) 투여될 수 있다.

[0389] 바람직한 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입, 척추강내 또는 두개골내, 예컨대 대뇌내 또는 뇌실내, 유리체내 투여를 비롯한 비경구 경

로에 의해 투여된다. 한 양태에서, 활성 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 정맥내 투여된다. 다른 양태에서, 활성 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 피하 투여된다.

[0390] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물은 0.1 내지 15 mg/kg, 예컨대 0.1 내지 10 mg/kg, 예컨대 0.2 내지 10 mg/kg, 예컨대 0.25 내지 10 mg/kg, 예컨대 0.1 내지 5 mg/kg, 예컨대 0.2 내지 5 mg/kg, 예컨대 0.25 내지 5 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 투여는 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 1개월에 1회 수행될 수 있다.

#### [0391] 병용 요법

[0392] 일부 양태에서, 본 발명의 올리고뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드 접합체 또는 약학 조성물은 다른 치료제와의 병용 치료에 사용하기 위한 것이다. 치료제는, 예를 들어 상기 질병 또는 질환을 위한 치료 표준일 수 있다.

[0393] 만성 HBV 감염의 치료의 경우, 항바이러스성 약물 및 면역 시스템 조절자의 병용이 치료 표준으로서 추천된다. HBV에 효과적인 항바이러스성 약물은, 예를 들어 뉴클레오시(티)드 유사체이다. HBV의 치료법에 대해 승인된 5개의 뉴클레오시(티)드 유사체, 즉 라미부딘(에피비르(Epivir)), 아데포비르(헵세라(Hepsera)), 테노포비르(비리드(Viread)), 텔비부딘(타이제카(Tyzeka)), 엔테카비르(바라클루드(Baraclude))(이들은 바이러스성 복제(HBV DNA)를 억제하는데 효과적이지만, HBsAg 수준에 대한 효과가 없음)가 존재한다. 다른 항바이러스성 약물은 리바비린 및 HBV 항체 치료법(단클론성 또는 다클론성)을 포함한다. 면역 시스템 조절자는, 예를 들어 인터페론 알파-2a 및 PEG화된 인터페론 알파-2a(페가시스(Pegasys)) 또는 TLR7 작용제(예컨대, GS-9620) 또는 치료적 백신일 수 있다. IFN- $\alpha$  치료는 바이러스성 로드를 감소시키는데 매우 알맞은 효과만을 나타내지만, 매우 비효율적임에도 불구하고 약간은 HBsAg 감소를 야기한다(48주 치료 후 10% 미만).

[0394] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체는 또한 HBV에 대해 효과적인 다른 항바이러스성 약물, 예컨대 국제 공개공보 제2012/145697호 및 국제 공개공보 제2014/179629호에 기술된 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 또는 국제 공개공보 제2005/014806호, 국제 공개공보 제2012/024170호, 국제 공개공보 제2012/2055362호, 국제 공개공보 제2013/003520호 및 국제 공개공보 제2013/159109호에 기술된 siRNA 분자와 병용될 수 있다.

[0395] 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체가 다른 약제와의 병용 요법으로 투여될 때, 이들은 순차적으로 또는 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 다르게는, 본 발명에 따른 약학 조성물은 본원에 기술된 약학적으로 허용되는 부형제와 결합된 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 접합체, 및 당해 분야에 공지된 다른 치료제 또는 예방제의 조합으로 구성될 수 있다.

#### [0396] 양태

[0397] 본 발명의 하기 양태는 본원에 기술된 임의의 다른 양태와 조합으로 사용될 수 있다.

[0398] 1. PD-L1의 발현을 감소시킬 수 있고 10 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 인접한 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 이로 이루어진 안티센스 올리고뉴클레오타이드.

[0399] 2. 양태 1에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 PD-L1 표적 핵산에 90% 이상 상보적인, 올리고뉴클레오타이드.

[0400] 3. 양태 1 또는 2에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 1, 서열번호 2 및/또는 서열번호 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 표적 핵산에 상보적인, 올리고뉴클레오타이드.

[0401] 4. 양태 1 내지 3 중 어느 한 양태에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 1의 위치 1 및 15720 내의 영역에 상보적인, 올리고뉴클레오타이드.

[0402] 5. 양태 1 내지 4 중 어느 한 양태에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 -10 kcal 미만의  $\Delta G^\circ$  를 갖고, 서열번호 1, 서열번호 2 및/또는 서열번호 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 표적 핵산으로 혼성화될 수 있는, 올리고뉴클레오타이드.

[0403] 6. 양태 1 내지 5 중 어느 한 양태에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 표적 핵산의 하위-서열에 상보적이고, 하위-서열이 서열번호 1의 위치 371 내지 3068, 5467 내지 12107, 15317 내지 15720, 15317 내지 18083, 15317 내지 19511 및 18881 내지 19494로 이루어진 군으로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.

[0404] 7. 양태 6에 있어서, 하위-서열이 서열번호 1의 위치 7300 내지 7333, 8028 내지 8072, 9812 내지 9859,



11787 내지 11873 및 15690 내지 15735로 이루어진 군으로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.

- [0405] 8. 양태 2 내지 7 중 어느 한 양태에 있어서, 표적 핵산이 RNA인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0406] 9. 양태 8에 있어서, RNA가 mRNA인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0407] 10. 양태 9에 있어서, mRNA가 미성숙 mRNA 또는 성숙 mRNA인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0408] 11. 양태 1 내지 10 중 어느 한 양태에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 14개 이상의 인접한 뉴클레오타이드, 특히 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24개의 인접한 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드.
- [0409] 12. 양태 1 내지 10 중 어느 한 양태에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 16 내지 20개의 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드.
- [0410] 13. 양태 1 내지 10 중 어느 한 양태에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 14 내지 35개의 뉴클레오타이드(길이)를 포함하거나 이로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드.
- [0411] 14. 양태 13에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 18 내지 22개의 뉴클레오타이드(길이)를 포함하거나 이로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드.
- [0412] 15. 양태 1 내지 14 중 어느 한 양태에 있어서, 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 뉴클레오타이드 서열이 단일 가닥인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0413] 16. 양태 1 내지 15 중 어느 한 양태에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 표적 핵산의 하위-서열에 상보적 이고, 하위-서열이 A7, A26, A43, A119, A142, A159, A160, A163, A169, A178, A179, A180, A189, A201, A202, A204, A214, A221, A224, A226, A243, A254, A258, 269, A274, A350, A360, A364, A365, A370, A372, A381, A383, A386, A389, A400, A427, A435 및 A438로 이루어진 군으로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0414] 17. 양태 16에 있어서, 하위-서열이 A221, A360, A180, A160 및 A269로 이루어진 군으로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0415] 18. 양태 1 내지 17 중 어느 한 양태에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 siRNA가 아니고 자가-상보적이지 않은, 올리고뉴클레오타이드.
- [0416] 19. 양태 1 내지 18 중 어느 한 양태에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 5 내지 743 및 771로부터 선택되는 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드.
- [0417] 20. 양태 1 내지 19 중 어느 한 양태에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 6, 8, 9, 13, 41, 42, 58, 77, 92, 111, 128, 151, 164, 166, 169, 171, 222, 233, 245, 246, 250, 251, 252, 256, 272, 273, 287, 292, 303, 314, 318, 320, 324, 336, 342, 343, 344, 345, 346, 349, 359, 360, 374, 408, 409, 415, 417, 424, 429, 430, 458, 464, 466, 474, 490, 493, 512, 519, 519, 529, 533, 534, 547, 566, 567, 578, 582, 601, 619, 620, 636, 637, 638, 640, 645, 650, 651, 652, 653, 658, 659, 660, 665, 678, 679, 680, 682, 683, 684, 687, 694, 706, 716, 728, 733, 734 및 735로부터 선택되는 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드.
- [0418] 21. 양태 1 내지 20 중 어느 한 양태에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 서열번호 466, 640, 342, 287 및 566으로부터 선택되는 서열을 포함하거나 이로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드.
- [0419] 22. 양태 1 내지 21 중 어느 한 양태에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 상보적인 표적 핵산과 비교하여 0 내지 3개의 미스매치를 갖는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0420] 23. 양태 22에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 표적 핵산과 비교되는 하나의 미스매치를 갖는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0421] 24. 양태 22에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 표적 핵산과 비교되는 2개의 미스매치를 갖는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0422] 25. 양태 22에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열이 표적 핵산 서열에 완전히 상보적인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0423] 26. 양태 1 내지 25 중 어느 한 양태에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 올리고뉴클레오타이드.

- [0424] 27. 양태 26에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드가 고-친화도 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0425] 28. 양태 26 또는 27에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드가 2' 당 변형된 뉴클레오타이드인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0426] 29. 양태 28에 있어서, 하나 이상의 2' 당 변형된 뉴클레오타이드가 독립적으로 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 2'-플루오로-ANA 및 LNA 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0427] 30. 양태 28에 있어서, 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드가 LNA 뉴클레오타이드인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0428] 31. 양태 30에 있어서, 변형된 LNA 뉴클레오타이드가 옥시-LNA인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0429] 32. 양태 31에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드가 베타-D-옥시-LNA인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0430] 33. 양태 30에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드가 티오-LNA인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0431] 34. 양태 30에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드가 아미노-LNA인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0432] 35. 양태 30에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드가 cET인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0433] 36. 양태 30에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드가 ENA인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0434] 37. 양태 30에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드가 베타-D-옥시-LNA, 알파-1-옥시-LNA, 베타-D-아미노-LNA, 알파-1-아미노-LNA, 베타-D-티오-LNA, 알파-1-티오-LNA, (S)cET, (R)cET 베타-D-ENA 및 알파-1-ENA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0435] 38. 양태 30 내지 37 중 어느 한 양태에 있어서, 변형된 LNA 뉴클레오타이드 이외에 하나 이상의 2' 치환된 변형된 뉴클레오타이드가 존재하는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0436] 39. 양태 38에 있어서, 2' 치환된 변형된 뉴클레오타이드가 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA(MOE), 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 2'-플루오로-ANA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0437] 40. 양태 1 내지 39 중 어느 한 양태에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 연결기를 포함하는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0438] 41. 양태 40에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드간 연결기가 뉴클레아제 내성인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0439] 42. 양태 40 또는 41에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열 내의 뉴클레오타이드간 연결기의 50% 이상이 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기 또는 보라노포스페이트 뉴클레오타이드간 연결기인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0440] 43. 양태 40 또는 41에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열 내의 모든 뉴클레오타이드간 연결기가 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0441] 44. 양태 1 내지 43 중 어느 한 양태에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 RNase H를 모집할 수 있는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0442] 45. 양태 44에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 캡머인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0443] 46. 양태 44 또는 45에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 구조식 5'-F-G-F'-3'의 캡머이고, 이때 영역 F 및 F'가 독립적으로 1 내지 7개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 이루어지고, G가 RNase H를 모집할 수 있는 6 내지 16개의 뉴클레오타이드의 영역인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0444] 47. 양태 44 또는 45에 있어서, 캡머가 구조식 5'-D'-F-G-F'-3' 또는 5'-F-G-F'-D"-3'를 갖고, 이때 영역 F 및 F'가 독립적으로 1 내지 7개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하고, G가 RNase H를 모집할 수 있는 6 내지 16개의 뉴클레오타이드의 영역이고, 영역 D' 또는 D"가 1 내지 5개의 포스포다이에스터 연결된 뉴클레오타이드를 포함하는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0445] 48. 양태 47에 있어서, D' 또는 D"가 임의적인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0446] 49. 양태 47에 있어서, 영역 D'가 2개의 포스포다이에스터 연결된 뉴클레오타이드로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드



드.

- [0447] 50. 양태 49에 있어서, 포스포다이에스터 연결된 뉴클레오타이드가 ca(시티딘-아데노신)인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0448] 51. 양태 46 또는 47에 있어서, 변형된 뉴클레오타이드가 독립적으로 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA, 2'-플루오로-DNA, 아라비노 핵산(ANA), 2'-플루오로-ANA 및 LNA 뉴클레오타이드로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 2' 당 변형된 뉴클레오타이드인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0449] 52. 양태 46 내지 51 중 어느 한 양태에 있어서, 영역 F 및 F' 내의 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드가 LNA 뉴클레오타이드인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0450] 53. 양태 52에 있어서, 영역 F 및 F' 내의 모든 변형된 뉴클레오타이드가 LNA 뉴클레오타이드인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0451] 54. 양태 53에 있어서, 영역 F 및 F'가 LNA 뉴클레오타이드로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드.
- [0452] 55. 양태 52 내지 54 중 어느 한 양태에 있어서, 영역 F 및 F' 내의 변형된 뉴클레오타이드가 옥시-LNA 뉴클레오타이드인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0453] 56. 양태 52에 있어서, 하나 이상의 영역 F 또는 F'가 2'-O-알킬-RNA, 2'-O-메틸-RNA, 2'-알콕시-RNA, 2'-O-메톡시에틸-RNA, 2'-아미노-DNA 및 2'-플루오로-DNA로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 2' 치환된 변형된 뉴클레오타이드를 추가로 포함하는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0454] 57. 양태 46 내지 56 중 어느 한 양태에 있어서, 영역 G 내의 RNase H 모집 뉴클레오타이드가 DNA, 알파-1-LNA, C4' 알킬화된 DNA, ANA, 2'-F-ANA 및 UNA로부터 독립적으로 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0455] 58. 양태 57에 있어서, 영역 G 내의 뉴클레오타이드가 DNA 및/또는 알파-1-LNA 뉴클레오타이드인, 올리고뉴클레오타이드.
- [0456] 59. 양태 57 또는 58에 있어서, 영역 G가 75% 이상의 DNA 뉴클레오타이드로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드.
- [0457] 60. 양태 1 내지 59 중 어느 한 양태에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 5\_1 내지 743\_1 및 771\_1 (표 5) 중 어느 하나로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0458] 61. 양태 1 내지 60 중 어느 한 양태에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 6\_1, 8\_1, 9\_1, 13\_1, 41\_1, 42\_1, 58\_1, 77\_1, 92\_1, 111\_1, 128\_1, 151\_1, 164\_1, 166\_1, 169\_1, 171\_1, 222\_1, 233\_1, 245\_1, 246\_1, 250\_1, 251\_1, 252\_1, 256\_1, 272\_1, 273\_1, 287\_1, 292\_1, 303\_1, 314\_1, 318\_1, 320\_1, 324\_1, 336\_1, 342\_1, 343\_1, 344\_1, 345\_1, 346\_1, 349\_1, 359\_1, 360\_1, 374\_1, 408\_1, 409\_1, 415\_1, 417\_1, 424\_1, 429\_1, 430\_1, 458\_1, 464\_1, 466\_1, 474\_1, 490\_1, 493\_1, 512\_1, 519\_1, 519\_1, 529\_1, 533\_1, 534\_1, 547\_1, 566\_1, 567\_1, 578\_1, 582\_1, 601\_1, 619\_1, 620\_1, 636\_1, 637\_1, 638\_1, 640\_1, 645\_1, 650\_1, 651\_1, 652\_1, 653\_1, 658\_1, 659\_1, 660\_1, 665\_1, 678\_1, 679\_1, 680\_1, 682\_1, 683\_1, 684\_1, 687\_1, 694\_1, 706\_1, 716\_1, 728\_1, 733\_1, 734\_1 및 735\_1로 이루어진 군으로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0459] 62. 양태 1 내지 60 중 어느 한 양태에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 화합물 번호 287\_1, 342\_1, 466\_1, 640\_1, 566\_1, 766\_1, 767\_1, 768\_1, 769\_1 및 770\_1로 이루어진 군으로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드.
- [0460] 63. 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드(영역 A); 및 상기 올리고뉴클레오타이드에 공유 결합으로 부착되는 하나 이상의 접합체 모이어티(영역 C)를 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0461] 64. 양태 63에 있어서, 접합체 모이어티가 탄수화물, 세포 표면 수용체 리간드, 약물 물질, 호르몬, 친유성 물질, 중합체, 단백질, 펩티드, 독소, 비타민, 바이러스성 단백질 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0462] 65. 양태 63 또는 64에 있어서, 접합체 모이어티가 탄수화물 함유 모이어티인, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0463] 66. 양태 65에 있어서, 탄수화물 접합체 모이어티가 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드에 공유 결합으로 부착된 하나 이상의 아시알로당단백질 수용체 표적화 모이어티를 포함하는, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0464] 67. 양태 66에 있어서, 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티가 갈락토스, 갈락토사민, N-폼일-갈

락토사민, N-아세틸갈락토사민, N-프로피오닐-갈락토사민, N-n-부타노일-갈락토사민 및 N-이소부타노일갈락토사민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 탄수화물 모이어티를 포함하는, 올리고뉴클레오타이드 접합체.

- [0465] 68. 양태 66 또는 67에 있어서, 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티가 1-가, 2-가, 3-가 또는 4-가인, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0466] 69. 양태 68에 있어서, 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티가 2 내지 4개의 말단 GalNAc 모이어티, 각각의 GalNAc 모이어티를 분지 분자에 연결하는 PEG 스페이서로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0467] 70. 양태 66 내지 69 중 어느 한 양태에 있어서, 아시알로당단백질 수용체 표적화 접합체 모이어티가 3-가 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티인, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0468] 71. 양태 1 내지 70 중 어느 한 양태에 있어서, 접합체 모이어티가 도 1의 하나의 3-가 GalNAc 모이어티로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0469] 72. 양태 71에 있어서, 접합체 모이어티가 도 3의 3-가 GalNAc 모이어티인, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0470] 73. 양태 63 내지 72 중 어느 한 양태에 있어서, 연결기가 올리고뉴클레오타이드 또는 인접한 올리고뉴클레오타이드 서열과 접합체 모이어티 사이에 존재하는, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0471] 74. 양태 73에 있어서, 연결기가 생리학적으로 불안정한 연결기(영역 B)인, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0472] 75. 양태 74에 있어서, 생리학적으로 불안정한 연결기가 뉴클레아제 민감성 연결기인, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0473] 76. 양태 74 또는 75에 있어서, 생리학적으로 불안정한 연결기가 2 내지 5개의 연속적인 포스포다이에스터 연결기로 이루어진, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0474] 77. 양태 76에 있어서, 생리학적으로 불안정한 연결기가 양태 47 내지 50에 존재하는 영역 D' 또는 D"와 동등한, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0475] 78. 양태 63 내지 77 중 어느 한 양태에 있어서, 올리고뉴클레오타이드 접합체가 화합물 번호 766\_2, 767\_2, 768\_2, 769\_2 및 770\_2로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0476] 79. 양태 78에 있어서, 올리고뉴클레오타이드 접합체가 도 4, 5, 6, 7 및 8에 표시된 올리고뉴클레오타이드 접합체로부터 선택되는, 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0477] 80. 양태 63 내지 76 중 어느 한 양태에 있어서, 비접합된 올리고뉴클레오타이드와 비교하여, 표적 세포 내의 PD-L1의 개선된 억제, 또는 간과 비장 사이의 개선된 세포 분포 또는 접합체 올리고뉴클레오타이드의 간으로의 개선된 세포 흡수를 나타내는 올리고뉴클레오타이드 접합체.
- [0478] 81. 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드 또는 양태 63 내지 80 중 어느 한 양태에 따른 접합체 및 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 항원보강제를 포함하는 약학 조성물.
- [0479] 82. 뉴클레오타이드 단위를 반응시켜 올리고뉴클레오타이드 내에 포함된 공유 결합으로 연결된 인접한 뉴클레오타이드 단위를 형성하는, 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드의 제조 방법.
- [0480] 83. 양태 82에 있어서, 인접한 뉴클레오타이드 서열을 비-뉴클레오타이드 접합 모이어티와 반응시킴을 추가로 포함하는, 제조 방법.
- [0481] 84. 올리고뉴클레오타이드를 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 염 및/또는 항원보강제와 혼합함을 포함하는, 양태 81에 따른 약학 조성물의 제조 방법.
- [0482] 85. PD-L1을 발현하는 표적 세포에서 PD-L1 발현을 조절하는 생체내 또는 시험관내 방법으로서, 효과량의 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드, 양태 63 내지 80 중 어느 한 양태에 따른 접합체 또는 양태 81에 따른 약학 조성물을 상기 세포에 투여함을 포함하는 방법.
- [0483] 86. 치료 또는 예방 효과량의 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드, 양태 63 내지 80 중 어느 한 양태에 따른 접합체 또는 양태 81에 따른 약학 조성물을 질병을 앓고 있거나 질병에 걸리기 쉬운 대상에게 투여함을 포함하는, 질병의 치료 또는 예방 방법.
- [0484] 87. 치료 또는 예방 효과량의 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드, 양태 63 내지 80

중 어느 한 양태에 따른 접합체 또는 양태 81에 따른 약학 조성물을 바이러스 또는 기생충에 감염된 대상에게 투여함을 포함하는, 바이러스 또는 기생충에 대한 면역성을 회복하는 방법.

- [0485] 88. 양태 87에 있어서, 면역성의 회복이, 대조군과 비교될 때, 하나 이상의 HBV 항원에 특이적인 CD8<sup>+</sup> T-세포의 간에서의 증가인, 방법.
- [0486] 89. 대상에서 질병의 치료 또는 예방용 약제로서 사용하기 위한 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드, 양태 63 내지 80 중 어느 한 양태에 따른 접합체 또는 양태 81에 따른 약학 조성물.
- [0487] 90. 대상에서 질병의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드 또는 양태 63 내지 80 중 어느 한 양태에 따른 접합체 중 올리고뉴클레오타이드의 용도.
- [0488] 91. 바이러스 또는 기생충에 대한 면역성의 회복에 있어서, 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드, 양태 63 내지 80 중 어느 한 양태에 따른 접합체 또는 양태 81에 따른 약학 조성물의 용도.
- [0489] 92. 양태 91에 있어서, 면역성의 회복이, 대조군과 비교될 때, 하나 이상의 HBV 항원에 특이적인 CD8<sup>+</sup> T-세포의 간에서의 증가인, 용도.
- [0490] 93. 양태 92에 있어서, HBV 항원이 HBsAg인, 용도.
- [0491] 94. 양태 86 내지 93 중 어느 한 양태에 있어서, 질병이 PD-L1의 생체내 활성과 연관된, 방법, 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.
- [0492] 95. 양태 86 내지 93 중 어느 한 양태에 있어서, 질병이 항원-제시 세포에서 PD-L1의 증가된 발현과 연관된, 방법, 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.
- [0493] 96. 양태 95에 있어서, PD-L1이, 양태 1 내지 62 중 어느 한 양태에 따른 올리고뉴클레오타이드, 양태 63 내지 80 중 어느 한 양태에 따른 접합체 또는 양태 81에 따른 약학 조성물에 의한 치료 부재 하의 또는 치료 전의 발현과 비교하여 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상만큼 감소하는, 방법, 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.
- [0494] 97. 양태 86 내지 95 중 어느 한 양태에 있어서, 질병이 바이러스성 간 감염 및 기생충 감염로부터 선택되는, 방법, 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.
- [0495] 98. 양태 97에 있어서, 바이러스성 감염이 HBV, HCV 또는 HDV인, 방법, 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.
- [0496] 99. 양태 86 내지 95 중 어느 한 양태에 있어서, 질병이 만성 HBV인, 방법, 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.
- [0497] 100. 양태 98에 있어서, 기생충 감염이 말라리아, 톡소플라즈마증, 리슈마니아증 또는 트리파노소마증인, 방법, 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.
- [0498] 101. 양태 86 내지 95 중 어느 한 양태에 있어서, 대상이 포유동물인, 방법, 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.
- [0499] 102. 양태 101에 있어서, 포유동물이 인간인, 방법, 올리고뉴클레오타이드 또는 용도.

[0500] **실시예**

[0501] **재료 및 방법**

[0502] **모티프 서열 및 올리고뉴클레오타이드 화합물**

[0503] [표 5]

[0504] 인간 PD-L1 전사체(서열번호 1)를 표적으로 하는 올리고뉴클레오타이드 모티프 서열(서열번호로 표시됨), 이들의 디자인, 및 모티프 서열을 기준으로 디자인된 특이적 안티센스 올리고뉴클레오타이드 화합물(화합물 번호로 표시됨)의 목록.

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열변 호 1 상의 개시	dG
5	taattggtctctactgc	2-11-3	TAattggtctctacTGC	5_1	236	-20
6	tcgcataagaatgact	4-10-2	TCGCataagaatgaCT	6_1	371	-19
7	tgaacacacagtcgca	2-12-2	TGaacacacagtcgCA	7_1	382	-19
8	ctgaacacacagtcgc	3-10-3	CTGaacacacagtcGC	8_1	383	-22
9	tctgaacacacagtcg	3-11-2	TCTgaacacacagtcG	9_1	384	-19
10	ttctgaacacacagtc	3-11-2	TTCTgaacacacagtc	10_1	385	-17
11	acaagtcattgttacta	2-11-3	ACaagtcattgttactA	11_1	463	-16
12	acacaagtcattgttac	2-12-2	ACacaagtcattgttac	12_1	465	-14
13	cttacttagatgctgc	2-11-3	CTtacttagatgctGC	13_1	495	-20
14	acttacttagatgctg	2-11-3	ACTtacttagatgctG	14_1	496	-18
15	gacttacttagatgct	3-11-2	GACTtacttagatgct	15_1	497	-19
16	agacttacttagatgc	2-11-3	AGacttacttagatgc	16_1	498	-18
17	gcaggaagagacttac	3-10-3	GCAggaagagactTAC	17_1	506	-20
18	aataaattccgttcagg	4-9-4	AATAaattccgttcAGG	18_1	541	-22
19	gcaaaataaattccgtt	3-10-3	GCAaaataaattccGTT	19_2	545	-18
19	gcaaaataaattccgtt	4-8-4	GCAAataaattccGTT	19_1	545	-20
20	agcaaaataaattccgt	4-9-3	AGCAaaataaattccGT	20_1	546	-20
21	cagagcaaaataaattcc	4-10-3	CAGAgcaaaataaattCC	21_1	548	-21
22	tggacagagcaaaataa	4-11-3	TGGAcagagcaaaataA	22_1	551	-19
23	atggacagagcaaaata	4-8-4	ATGGacagagcaaaATA	23_1	554	-20
24	cagaatggacagagca	2-11-3	CAgaatggacagagCA	24_1	558	-21
25	ttctcagaatggacag	3-11-2	TTCTcagaatggacAG	25_1	562	-17
26	ctgaactttgacatag	4-8-4	CTGAactttgacATAG	26_1	663	-20
27	aagacaaaccagactga	2-13-3	AAGacaaaccagactGA	27_1	675	-21
28	tataagacaaaccagac	4-10-4	TATAagacaaaccAGAC	28_1	678	-22
29	ttataagacaaaccagaga	4-10-4	TTATAagacaaaccAGAGA	29_1	679	-23
30	tgttataagacaaacc	4-10-3	TGTTataagacaaaCCC	30_1	682	-22
31	tagaacaatggtacttt	4-9-4	TAGAacaatggtactTTT	31_1	708	-20
32	gtagaacaatggtact	4-10-2	GTAGaacaatggtact	32_1	710	-19
33	aggtagaacaatggtta	3-10-3	AGGtagaacaatggtTA	33_1	712	-19
34	aagaggtagaacaatgg	4-9-4	AAGAggtagaacaATGG	34_1	714	-21
35	gcattccacagtaaat	2-12-2	GCAttccacagtaaat	35_1	749	-17
36	gaagggtattttaattc	2-11-3	GAagggtattttaattC	36_1	773	-13
37	ctaatacgatgcagca	4-9-3	CTAatacgatgcagCA	37_1	805	-22
38	tacccaatctaatacga	3-10-3	TACccaatctaataCGA	38_1	813	-20
39	tagttacccaatctaa	3-10-3	TAGttacccaatctTAA	39_1	817	-19
40	catttagttacccaat	3-10-3	CATttagttacccaAAT	40_1	821	-18

[0505]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
41	tcatttagttacccaa	3-10-3	TCAtttagttaccCAA	41_1	822	-19
42	ttcatttagttaccca	2-10-4	TTcatttagttaCCCA	42_1	823	-22
43	gaattaatttcatttagt	4-10-4	GAATtaatttcattTAGT	43_1	829	-19
44	cagtgaggaattaattt	4-9-4	CAGTgaggaattaATTT	44_1	837	-20
45	ccaacagtgaggaatt	4-8-4	CCAacagtgaggAATT	45_1	842	-21
46	cccaacagtgaggaat	3-10-3	CCCaacagtgaggAAT	46_1	843	-22
47	tatacccaacagtgagg	2-12-3	TAtaccaacagtgAGG	47_1	846	-21
48	ttatacccaacagtgag	2-11-4	TTatacccaacagTGAG	48_1	847	-21
49	tttatacccaacagtga	3-11-3	TTTatacccaacagTGA	49_1	848	-21
50	cctttatacccaacag	3-10-3	CCTttatacccaaCAG	50_1	851	-23
51	taacctttatacccaa	4-8-4	TAACctttatacCCA	51_1	854	-22
52	aataacctttataccca	3-10-4	AATaacctttataCCCA	52_1	855	-23
53	gtaataacctttata	3-11-2	GTAaataacctttaTA	53_1	859	-14
54	actgtaataacctttat	4-10-4	ACTGtaataacctTTAT	54_1	860	-20
55	atatatatgcaatgag	3-11-2	ATAtatatgcaatgAG	55_1	903	-14
56	agatatatatgcaatg	2-12-2	AGatatatatgcaatG	56_1	905	-12
57	gagatatatatgcaat	3-10-3	GAGatatatatgcAAT	57_1	906	-15
58	ccagagatatatatgc	2-11-3	CCagagatatataTGC	58_1	909	-19
59	caatatccagagatat	4-9-4	CAATattccagagATAT	59_1	915	-20
60	gcaatatccagagata	4-10-3	GCAATattccagagATA	60_1	916	-22
61	agcaatatccagagat	3-11-3	AGCaatatccagaGAT	61_1	917	-22
62	cagcaatatccagag	3-9-4	CAGcaatatccAGAG	62_1	919	-22
63	aatcagcaatatccag	4-9-4	AATCagcaatatCCAG	63_1	921	-23
64	acaatcagcaatatcc	4-9-4	ACAAtcagcaataTCC	64_1	923	-21
65	actaagtagttacacttct	2-14-3	ActaagtagttacactTCT	65_1	957	-20
66	ctaagtagttacacttc	4-11-2	CTAAgtagttacactTC	66_1	958	-18
67	gactaagtagttacactt	3-12-3	GACtaagtagttacaCTT	67_1	959	-20
68	tgactaagtagttaca	3-9-4	TGActaagtagtTACA	68_1	962	-19
69	ctttgactaagtagtta	4-10-3	CTTTgactaagtagTTA	69_1	964	-19
70	ctctttgactaagtag	3-10-3	CTCtttgactaagTAG	70_1	967	-19
71	gctctttgactaagta	4-10-2	GCTCtttgactaagTA	71_1	968	-21
72	ccttaaatactgttgac	2-11-4	CCttaaatactgtTGAC	72_1	1060	-20
73	cttaaatactgttgac	2-12-2	CTtaaatactgttgAC	73_1	1060	-13
74	tccttaaatactgttg	3-10-3	TCcttaaatactgTTG	74_1	1062	-18
75	tctccttaaatactggt	4-11-2	TCTCcttaaatactgTT	75_1	1063	-19
76	tatcatagttctcctt	2-10-4	TAtcatagttctCCTT	76_1	1073	-21
77	agtatcatagttctcc	3-10-3	AGTatcatagttcTCC	77_1	1075	-22
78	gagtatcatagttctc	2-11-3	GAGtatcatagttCTC	78_1	1076	-18
79	agagtatcatagttct	2-10-4	AGagtatcatagTTCT	79_1	1077	-18
79	agagtatcatagttct	3-10-3	AGAgtatcatagtTCT	79_2	1077	-19

[0506]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
80	cagagtatcatagttc	3-10-3	CAGagtatcatagTTC	80_1	1078	-18
81	ttcagagtatcatagt	4-10-2	TTCAgagtatcataGT	81_1	1080	-18
82	cttcagagtatcatag	3-9-4	CTTCagagtatcATAG	82_1	1081	-19
83	ttcttcagagtatcata	4-11-2	TTCTtcagagtatcaTA	83_1	1082	-19
84	tttcttcagagtatcat	3-10-4	TTTcttcagagtaTCAT	84_1	1083	-20
85	gagaaaggctaagttt	4-9-3	GAGAAaggctaagTTT	85_1	1099	-19
86	gacactcttgtacatt	2-10-4	GAcactcttgtacATT	86_1	1213	-19
87	tgagacactcttgtaca	2-13-2	TGagacactcttgtaca	87_1	1215	-18
88	tgagacactcttgtac	2-11-3	TGagacactcttgtTAC	88_1	1216	-18
89	ctttattaaactccat	2-10-4	CTttattaaactCCAT	89_1	1266	-18
90	accaaacttttattaaa	4-10-2	ACCAaacttttattAA	90_1	1272	-14
91	aaacctctactaagtg	4-10-2	AAACctctactaagTG	91_1	1288	-16
92	agattaagacagt tga	2-11-3	AGattaagacagtTGA	92_1	1310	-16
93	aagtaggagcaagaggc	2-12-3	AAgtaggagcaagaGGC	93_1	1475	-22
94	aaagtaggagcaagagg	4-10-3	AAAGtaggagcaagAGG	94_1	1476	-20
95	gttaagcagccaggag	2-12-2	GTtaagcagccaggAG	95_1	1806	-20
96	agggtaggatgggtag	2-12-2	AGggtaggatgggtAG	96_1	1842	-20
97	aagggtaggatgggt a	3-11-2	AAGggtaggatgggtTA	97_1	1843	-20
98	caagggtaggatgggt	2-12-2	CAagggtaggatggGT	98_2	1844	-20
98	caagggtaggatgggt	3-11-2	CAAgggtaggatggGT	98_1	1844	-21
99	ccaagggtaggatggg	2-12-2	CCAagggtaggatgGG	99_1	1845	-22
100	tccaagggtaggatgg	2-12-2	TCcaagggtaggatGG	100_1	1846	-20
101	cttccaagggtaggat	4-10-2	CTTCaagggtaggAT	101_1	1848	-21
102	atcttccaagggtagga	3-12-2	ATCttccaagggtagGA	102_1	1849	-22
103	agaagtgatggctcatt	2-11-4	AGaagtgatggctCATT	103_1	1936	-21
104	aagaagtgatggctcat	3-10-4	AAGaagtgatggcTCAT	104_1	1937	-21
105	gaagaagtgatggctca	3-11-3	GAGaagtgatggcTCA	105_1	1938	-21
106	atgaaatgtaaactggg	4-9-4	ATGAaatgtaaactGGG	106_1	1955	-21
107	caatgaaatgtaaactgg	4-10-4	CAATgaaatgtaaactGG	107_1	1956	-20
108	gcaatgaaatgtaaactg	4-10-4	GCAAtgaaatgtaaactG	108_1	1957	-20
109	agcaatgaaatgtaaact	4-10-4	AGCAatgaaatgtaaact	109_1	1958	-20
110	gagcaatgaaatgtaaac	4-10-4	GAGCaatgaaatgtAAAC	110_1	1959	-19
111	tgaattcccatatccga	2-12-3	TGaattcccatatcCGA	111_1	1992	-22
112	agaattatgaccatat	2-11-3	AGaattatgaccaTAT	112_1	2010	-15
113	aggtaagaattatgacc	3-10-4	AGGtaagaattatGACC	113_1	2014	-21
114	tcaggtaagaattatgac	4-10-4	TCAGgtaagaattatGAC	114_1	2015	-22
115	cttcaggtaagaattatg	4-10-4	CTTCaggtaagaattatG	115_1	2017	-21
116	tcttcaggtaagaatta	4-9-4	TCTTcaggtaagaATTA	116_1	2019	-20
117	cttcttcaggtaagaat	4-9-4	CTTCttcaggtaaGAAT	117_1	2021	-21
118	tcttcttcaggtaagaa	4-10-3	TCTTcttcaggtaaGAA	118_1	2022	-20

[0507]



서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
119	tcttcttcaggtaaga	3-10-3	TCTtcttcaggtaAGA	119_1	2023	-20
120	tggtctaagagaagaag	3-10-4	TGGtctaagagaaGAAG	120_1	2046	-20
121	gttggtctaagagaag	4-9-3	GTTGgtctaagagAAG	121_1	2049	-19
123	cagttggtctaagagaa	2-11-4	CAGttggtctaagAGAA	123_1	2050	-20
124	gcagttggtctaagagaa	3-13-2	GCAgttggtctaagagAA	124_1	2050	-22
122	agttggtctaagagaa	3-9-4	AGTtggtctaagAGAA	122_1	2050	-20
126	gcagttggtctaagaga	2-13-2	GCagttggtctaagaGA	126_1	2051	-21
125	cagttggtctaagaga	4-10-2	CAGTtggtctaagaGA	125_1	2051	-21
127	gcagttggtctaagag	2-11-3	GCagttggtctaagAG	127_1	2052	-21
128	ctcatatcagggcagt	2-10-4	CTcatatcagggcAGT	128_1	2063	-24
129	cacacatgttctttaac	4-11-2	CACAcatgttctttaAC	129_1	2087	-18
130	taaatcacacacatgttct	3-11-4	TAAatacacacatgTTCT	130_1	2092	-19
131	gtaaatacacacatgttc	4-11-3	GTAAatacacacatgTTC	131_1	2093	-19
132	tgtaatacacacatgtt	4-10-4	TGTAatacacacaTGTT	132_1	2094	-22
133	gatcatgtaaatacacac	4-10-4	GATCatgtaaatacACAC	133_1	2099	-20
134	agatcatgtaaatacaca	4-10-4	AGATcatgtaaataCACA	134_1	2100	-21
135	caaagatcatgtaaataca c	4-12-4	CAAagatcatgtaaatACAC	135_1	2101	-19
136	acaagatcatgtaaatac a	4-12-4	ACAagatcatgtaaaTACA	136_1	2102	-20
137	gaatacaaaagatcatgta	4-10-4	GAATacaaaagatcaTGTA	137_1	2108	-20
138	agaatacaaaagatcatgt	4-10-4	AGAAatacaaaagatcATGT	138_1	2109	-20
139	cagaatacaaaagatcatg	4-10-4	CAGAatacaaaagatCATG	139_1	2110	-21
140	gcagaatacaaaagatca	4-9-4	GCAGAatacaaaagATCA	140_1	2112	-22
141	aggcagaatacaaaagat	4-11-2	AGGCagaatacaaaagAT	141_1	2114	-19
142	aaggcagaatacaaaaga	4-10-3	AAGGcagaatacaaaAGA	142_1	2115	-19
143	attagtgaggacgaa	3-10-3	ATTagtgaggacGAA	143_1	2132	-18
144	cattagtgaggacga	2-11-3	CAttagtgaggacGA	144_1	2133	-20
145	gagggtgatggattag	2-11-3	GAgggtgatggatTAG	145_1	2218	-19
146	ttaggagtaataaagg	2-10-4	TTaggagtaataAAGG	146_1	2241	-14
147	ttaatgaatttggttg	3-11-2	TTAatgaatttggtTG	147_1	2263	-13
148	ctttaatgaatttggt	2-12-2	CTttaatgaatttgGT	148_1	2265	-14
149	catggattacaactaa	4-10-2	CATGgattacaactAA	149_1	2322	-16
150	tcatggattacaacta	2-11-3	TCatggattacaactA	150_1	2323	-16
151	gtcatggattacaact	3-11-2	GTCatggattacaact	151_1	2324	-18
152	cattaaatctagtcac	2-10-4	CAttaaatctagTCAT	152_1	2335	-16
153	gacattaaatctagtca	4-10-3	GACAttaaatctagTCA	153_1	2336	-19
154	agggacattaaatcta	4-10-2	AGGGacattaaatcTA	154_1	2340	-18
155	caaagcattataacca	4-9-3	CAAAgcattataaCCA	155_1	2372	-18
156	acttactaggcagaag	2-10-4	ACTtactaggcaGAAG	156_1	2415	-19

[0508]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
157	cagagttaactgtaca	4-10-2	CAGAgtttaactgtaCA	157_1	2545	-20
158	ccagagttaactgtac	4-10-2	CCAGAgtttaactgtAC	158_1	2546	-20
159	gccagagttaactgta	2-12-2	GCcagagttaactgTA	159_1	2547	-20
160	tgggccagagttaact	2-12-2	TGggccagagttaaCT	160_1	2550	-21
161	cagcatctatcagact	2-12-2	CAGcatctatcagaCT	161_1	2576	-19
162	tgaaataacatgagtcac	3-11-4	TGAaataacatgagTCAT	162_1	2711	-19
163	gtgaaataacatgagtc	3-10-4	GTGaaataacatgAGTC	163_1	2713	-19
164	tctgtttatgtcactg	4-10-2	TCTGtttatgtcacTG	164_1	2781	-20
165	gtctgtttatgtcact	4-10-2	GTCTgtttatgtcaCT	165_1	2782	-22
166	tggctctgtttatgtca	2-10-4	TGgtctgtttatGTCA	166_1	2784	-21
167	ttggctctgtttatgtc	4-10-2	TTGGtctgtttatgTC	167_1	2785	-20
168	tcacccattgtttaaa	2-12-2	TCacccattgtttAA	168_1	2842	-15
169	ttcagcaaatattcgt	2-10-4	TTcagcaaatatTCGT	169_1	2995	-17
170	gtgtgttcagcaaatat	3-10-4	GTGgttccagcaaATAT	170_1	2999	-21
171	tctattgttaggtatc	3-10-3	TCTattgttaggtATC	171_1	3053	-18
172	attgcccatttactg	2-12-2	ATtcccatttactTG	172_1	3118	-19
173	tattgcccatttact	3-11-2	TATtcccatttactCT	173_1	3119	-21
174	aaatattgcccattt	2-11-3	AAatattgcccattCTT	174_1	3122	-17
175	ataaccttatcataca	3-11-2	ATAaccttatcataCA	175_1	3174	-16
176	tataaccttatcat	2-11-3	TATAaccttatcaTAC	176_1	3175	-14
177	ttataaccttatcata	3-11-2	TTATAaccttatcaTA	177_1	3176	-14
178	tttataaccttatcat	3-10-3	TTTataaccttatCAT	178_1	3177	-16
179	actgctattgctatct	2-11-3	ACTgctattgctaTCT	179_1	3375	-19
180	aggactgctattgcta	2-11-3	AGgactgctattgCTA	180_1	3378	-21
181	gaggactgctattgct	3-11-2	GAGgactgctattgCT	181_1	3379	-22
182	acgtagaataataaca	2-12-2	ACgtagaataataaCA	182_1	3561	-11
183	ccaagtgatataatgg	2-10-4	CCaagtgatataATGG	183_1	3613	-19
184	ttagcagaccaagtga	2-10-4	TTagcagaccaaaGTGA	184_1	3621	-21
185	gtttagcagaccaagt	2-12-2	GTttagcagaccaagGT	185_1	3623	-19
186	tgacagtgatttatatt	2-12-2	TGacagtgatttataTT	186_1	3856	-13
187	tgtccaagatattgac	4-10-2	TGTCcaagatattgAC	187_1	3868	-18
188	gaatatcctagatttgt	3-10-3	GAAatcctagattTGT	188_1	4066	-18
189	caaaactgagaatatcc	2-11-3	CAaaactgagaataTCC	189_1	4074	-16
190	gcaaaactgagaatatc	3-11-2	GCAaaactgagaataTC	190_1	4075	-16
191	tcctattacaatcgta	3-11-2	TCctattacaatcgTA	191_1	4214	-19
192	ttcctattacaatcgt	4-10-2	TTCCtattacaatcGT	192_1	4215	-19
193	actaatgggaggatttt	2-12-2	ACTaatgggaggattTT	193_1	4256	-15
194	tagttcagagaataag	2-12-2	TAgttcagagaataAG	194_1	4429	-13
195	taacatatagttcaga	2-11-3	TAacatatagttcAGA	195_1	4436	-15
196	ataacatatagttcag	3-11-2	ATAacatatagttcAG	196_1	4437	-14

[0509]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
197	cataacatatagttca	2-12-2	CAtaacatatagttCA	197_1	4438	-13
198	tcataacatatagttc	2-12-2	TCataacatatagttTC	198_1	4439	-12
199	tagctcctaacaatca	4-10-2	TAGCtctcaacaatCA	199_1	4507	-22
200	ctccaatctttgtata	4-10-2	CTCCaatctttgtATA	200_1	4602	-20
201	tctccaatctttgtat	4-10-2	TCTCcaatctttgtAT	201_1	4603	-19
202	tctatttcagccaatc	2-12-2	TCtatttcagccaaTC	202_1	4708	-17
203	cggaagtcagagtga	3-10-3	CGGaagtcagagtGAA	203_1	4782	-19
204	ttaagcatgaggaaata	4-10-2	TTAagcatgaggaaATA	204_1	4798	-16
205	tgattgagcacctctt	3-10-3	TGAttgagcacctCTT	205_1	4831	-22
206	gactaattatttcggt	3-11-2	GACtaattatttcgTT	206_1	4857	-15
207	tgactaattatttcgt	3-10-3	TGActaattatttcGT	207_1	4858	-17
208	gtgactaattatttcg	3-10-3	GTGactaattattTCG	208_1	4859	-17
209	ctgcttgaaatgtgac	4-10-2	CTGcttgaaatgtAC	209_1	4870	-20
210	cctgcttgaaatgtga	2-11-3	CCtgcttgaaatGTGA	210_1	4871	-21
211	atcctgcttgaaatgt	2-10-4	ATcctgcttgaaATGT	211_1	4873	-20
212	attataaatctattct	3-10-3	ATTataaatctatTCT	212_1	5027	-13
213	gctaaatactttcatc	2-11-3	GCtaaatactttcATC	213_1	5151	-16
214	catttgtaacataccta	2-10-4	CAtttgtaacataCCTA	214_1	5251	-19
215	gcatttgtaacatacct	2-12-2	GcAtttgtaacatacCT	215_1	5252	-18
216	taatattgcaccaaata	2-12-2	TAatattgcaccaaAT	216_1	5295	-13
217	gataaatattgcaccaa	2-11-3	GAtaatattgcacCAA	217_1	5297	-16
218	agataaatattgcacca	2-12-2	AGataaatattgcacCA	218_1	5298	-16
219	gccagaagataaatat	2-10-4	GCcaagaagataATAT	219_1	5305	-17
220	cacagccacataaaact	4-10-2	CACAgccacataaaCT	220_1	5406	-21
221	ttgtaattgtggaaac	2-12-2	TTgtaattgtggaaAC	221_1	5463	-12
222	tgacttgtaattgtgg	2-11-3	TGacttgtaattgtGG	222_1	5467	-18
223	tctaactgaaatagtc	2-12-2	TCtaactgaaatagTC	223_1	5503	-13
224	gtggttctaactgaaa	3-11-2	GTGgttctaactgAAA	224_1	5508	-16
225	caatatgggacttggt	2-12-2	CAatatgggacttgGT	225_1	5522	-18
226	atgacaatatgggact	3-11-2	ATGacaatatgggaCT	226_1	5526	-17
227	tatgacaatatgggac	4-10-2	TATGacaatatgggAC	227_1	5527	-17
228	atatgacaatatggga	4-10-2	ATATgacaatatggGA	228_1	5528	-17
229	cttcacttaataatta	2-11-3	CTtcacttaataaTTA	229_1	5552	-13
230	ctgcttcacttaataa	4-10-2	CTGcttcacttaataAA	230_1	5555	-18
231	aagactgcttcactta	2-11-3	AAgactgcttcacTTA	231_1	5559	-17
232	gaatgccctaattatg	4-10-2	GAATgccctaattATG	232_1	5589	-19
233	tggaatgccctaatta	3-11-2	TGGaatgccctaataTA	233_1	5591	-19
234	gcaaatgccagtaggt	3-11-2	GCAaatgccagtagGT	234_1	5642	-23
235	ctaataatggaagatttg	3-11-2	CTAataatggaagattTG	235_1	5673	-15
236	aatatagaacctaatag	2-12-2	AATatagaacctaataTG	236_1	5683	-10

[0510]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
237	gaaagaatagaatgtt	3-10-3	GAAagaatagaatGTT	237_1	5769	-12
238	atgggtaatagattat	3-11-2	ATGggtaatagattAT	238_1	5893	-15
239	gaaagagcacagggtg	2-12-2	GAAagagcacaggGTG	239_1	6103	-18
240	ctacatagagggaatg	4-10-2	CTACatagagggaATG	240_1	6202	-18
241	gcttcctacatagagg	2-10-4	GCttcctacataGAGG	241_1	6207	-24
242	tgcttcctacatagag	4-10-2	TGCTtcctacatagAG	242_1	6208	-22
243	tgggcttgaaatatgt	2-11-3	TGggcttgaaataTGT	243_1	6417	-19
244	cattatatttaagaac	3-11-2	CATtatatttaagaAC	244_1	6457	-11
245	tcggttatgttatcat	2-10-4	TCggttatgttaTCAT	245_1	6470	-19
246	cactttatctggtcgg	2-10-4	CActttatctggTCGG	246_1	6482	-22
247	aaattggcacagcggt	3-10-3	AAAtggcacagcGTT	247_1	6505	-18
248	accgtgacagtaaatg	4-9-3	ACCGtgacagtaaATG	248_1	6577	-20
249	tgggaaccgtgacagta	2-13-2	TGggaaccgtgacagTA	249_1	6581	-22
250	ccacatataggtcctt	2-11-3	CCacatataggtcCTT	250_1	6597	-21
251	catattgctaccatac	2-11-3	CATattgctaccaTAC	251_1	6617	-18
252	tcatattgctaccata	3-10-3	TCAattgctaccATA	252_1	6618	-19
253	caattgtcatattgct	4-8-4	CAATgtcatatTGCT	253_1	6624	-21
254	cattcaattgtcatattg	3-12-3	CATtcaattgtcataTTG	254_1	6626	-18
255	tttctactgggaatttg	4-9-4	TTTctactgggaaTTTG	255_1	6644	-20
256	caattagtcgagccag	3-10-3	CAAttagtcgagcCAG	256_1	6672	-21
257	gaataatgttcttatcc	4-10-3	GAATaatgttcttaTCC	257_1	6704	-20
258	cacaaattgaataatgttc t	4-13-3	CACAaatgaataatgtTCT	258_1	6709	-20
259	catgcacaaattgaataat	4-11-4	CATGcacaaattgaaTAAT	259_1	6714	-20
260	atcctgcaatttcacat	3-11-3	ATCctgcaatttcaCAT	260_1	6832	-22
261	ccaccatagctgatca	2-12-2	CCaccatagctgatCA	261_1	6868	-22
262	accaccatagctgatca	2-12-3	ACcaccatagctgaTCA	262_1	6868	-23
263	caccaccatagctgatc	2-13-2	CACCaccatagctgaTC	263_1	6869	-21
264	tagtcggcaccaccat	2-12-2	TAGtcggcaccaccAT	264_1	6877	-22
265	cttgtagtcggcaccac	1-14-2	CttgtagtcggcaccAC	265_1	6880	-21
266	cttgtagtcggcacca	1-13-2	CttgtagtcggcacCA	266_1	6881	-21
267	cgcttgtagtcggcac	2-12-2	CGcttgtagtcggcAC	267_1	6883	-21
268	tcaataaagatcaggc	3-11-2	TCAataaagatcagGC	268_1	6942	-17
269	tggacttacaagaatg	2-12-2	TGgacttacaagaaTG	269_1	6986	-14
270	atggacttacaagaat	3-11-2	ATGgacttacaagaAT	270_1	6987	-15
271	gctcaagaaattggat	4-10-2	GCTCaagaaattggAT	271_1	7073	-19
272	tactgtagaacatggc	4-10-2	TACTgtagaacatgGC	272_1	7133	-21
273	gcaattcatttgaatct	4-9-3	GCAAttcatttgaTCT	273_1	7239	-20
274	tgaaggaggaggaggacac	2-14-2	TGaaggaggaggaggacAC	274_1	7259	-20
275	agtggtgaaggaggaggag	2-13-2	AGtggtgaaggaggAG	275_1	7265	-21

[0511]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
276	tagtgggtaagggaggag	2-14-2	TAgtgggtaagggaggAG	276_1	7265	-21
277	atagtgggtaagggaggag	1-16-2	AtagtgggtaagggaggAG	277_1	7265	-20
278	tagtgggtaagggagga	2-13-2	TAgtgggtaagggagGA	278_1	7266	-21
279	atagtgggtaagggagga	2-14-2	ATagtgggtaagggagGA	279_1	7266	-21
280	tagtgggtaagggagg	3-11-2	TAGtgggtaaggggaGG	280_1	7267	-21
281	atagtgggtaagggagg	3-12-2	ATAgtgggtaaggggaGG	281_1	7267	-22
282	gatatgggtaagggagg	2-14-2	GAtagtgggtaaggggaGG	282_1	7267	-21
283	atagtgggtaaggggag	4-10-2	ATAGtgggtaaggggAG	283_1	7268	-20
284	gatatgggtaagggag	2-12-3	GAtagtgggtaagggGAG	284_1	7268	-21
285	gagataggtggtgaagg	2-10-4	GAgatagtggtgAAGG	285_1	7271	-20
286	catgggagatagtggt	4-10-2	CATGggagatagtgGT	286_1	7276	-22
287	acaaataatggttactct	4-10-4	ACAAaatatggttactCTCT	287_1	7302	-20
288	acacacaaataatggtta	4-10-4	ACACacaaataatgGTTA	288_1	7306	-20
289	gagggacacacaaataat	3-11-4	GAGggacacacaaaTAAT	289_1	7311	-21
290	atatagagaggctcaa	4-8-4	ATATagagaggctCAA	290_1	7390	-21
291	ttgatatagagaggct	2-10-4	TTgatatagagaGGCT	291_1	7393	-20
292	gcatttgatatagaga	4-9-3	GCATTtgatatagAGA	292_1	7397	-20
293	tttgcatttgatatag	2-11-3	TTtgcatttgataTAG	293_1	7400	-15
294	ctggaagaataggttc	3-11-2	CTGgaagaataggtTC	294_1	7512	-17
295	actggaagaataggtt	4-10-2	ACTGgaagaataggTT	295_1	7513	-18
296	tactggaagaataggt	4-10-2	TACTggaagaatagGT	296_1	7514	-18
297	tggcttatcctgtact	4-10-2	TGGcttatcctgtact	297_1	7526	-25
298	atggcttatcctgtac	2-10-4	ATggcttatcctGTAC	298_1	7527	-22
299	tatggcttatcctgta	4-10-2	TATGgcttatcctgTA	299_1	7528	-22
300	gtatggcttatcctgt	3-10-3	GTatggcttatccTGT	300_1	7529	-23
301	atgaatatatgccagct	2-11-4	ATgaatatatgccCAGT	301_1	7547	-22
302	gatgaatatatgccc	2-10-4	GATgaatatatgCCCA	302_1	7549	-22
303	caagatgaatatatgcc	3-10-4	CAAgatgaatataTGCC	303_1	7551	-21
304	gacacaatcagtataga	4-9-4	GACAacatcagtaTAGA	304_1	7572	-22
305	caagacaatcagta	4-8-4	CAAGacaatcagTA	305_1	7576	-20
306	cactcctagttccttt	3-10-3	CACtctagttccTTT	306_1	7601	-22
307	aacactcctagttcct	3-10-3	AACactcctagttCCT	307_1	7603	-22
308	taacactcctagttcc	2-11-3	TAacactcctagttTCC	308_1	7604	-20
309	ctaacactcctagttc	2-12-2	CTaacactcctagttTC	309_1	7605	-18
310	tgataaacataactgtg	2-12-2	TGataaacataactGTG	310_1	7637	-13
311	ctgataaacataactgt	2-10-4	CTgataaacataactGTG	311_1	7638	-18
312	tttgaactcaagtgac	4-10-2	TTTgaactcaagtgAC	312_1	7654	-16
313	tcctttacttagctag	4-9-3	TCCTttacttagcTAG	313_1	7684	-23
314	gagtttggattagctg	2-11-3	GAgtttggattagCTG	314_1	7764	-20
315	tgggatgacagggga	2-11-3	TGggatgacagGGA	315_1	7838	-21

[0512]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
316	tgtgggatatgacagg	4-10-2	TGTGggatatgacaGG	316_1	7840	-22
317	atatggaaggatatac	4-10-2	ATATggaaggatataTC	317_1	7875	-17
318	acaggatatggaaggg	3-10-3	ACAggatatggaagGG	318_1	7880	-21
319	atttcaacaggatatgg	4-9-4	ATTTcaacaggatATGG	319_1	7885	-20
320	gagtaatttcaacagg	2-11-3	GAgtaatttcaacAGG	320_1	7891	-17
321	agggagtaatttcaaca	4-9-4	AGGGagtaatttcaACA	321_1	7893	-22
322	attaggagtaatttca	4-9-4	ATTaggagtaattTCA	322_1	7896	-21
323	cttactattaggaggt	2-10-4	CTtactattaggGAGT	323_1	7903	-20
324	cagcttactattagg	2-11-3	CAGcttactattaGGG	324_1	7906	-20
326	atttcagcttactattag	3-11-4	ATTtcagcttactaTTAG	326_1	7908	-20
325	tcagcttactattagg	3-10-3	TCAgcttactattAGG	325_1	7907	-20
327	ttcagcttactattag	2-10-4	TTcagcttactaTTAG	327_1	7908	-17
328	cagatttcagcttact	4-10-2	CAGAtttcagcttaCT	328_1	7913	-21
329	gactacaactagaggg	3-11-2	GACTacaactagagGG	329_1	7930	-19
330	agactacaactagagg	4-10-2	AGACTacaactagaGG	330_1	7931	-19
331	aagactacaactagag	2-12-2	AAGactacaactagAG	331_1	7932	-13
332	atgatttaattctagtcaa a	4-12-4	ATGAtttaattctagtCAAA	332_1	7982	-20
333	tttaattctagtcaaaa	3-10-3	TTTaattctagtcAAA	333_1	7982	-12
334	gatttaattctagtca	4-8-4	GATTtaattctaGTCA	334_1	7984	-20
771	tgatttaattctagtca	3-10-4	TGAtttaattctaGTCA	771_1	7984	-20
335	atgatttaattctagtca	4-11-3	ATGAtttaattctagTCA	335_1	7984	-20
336	gatgatttaattctagtca	4-13-2	GATGatttaattctagtCA	336_1	7984	-20
337	gatttaattctagtca	2-10-4	GAtttaattctaGTCA	337_1	7984	-18
338	gatgatttaattctagtc	4-11-3	GATGatttaattctaGTC	338_1	7985	-20
339	tgatttaattctagtc	2-12-2	TGatttaattctagTC	339_1	7985	-13
340	gagatgatttaattcta	4-9-4	GAGAtgatttaatTCTA	340_1	7988	-20
341	gagatgatttaattct	3-10-3	GAGatgatttaatTCT	341_1	7989	-16
342	cagattgatggtagtt	4-10-2	CAGAttgatggtagTT	342_1	8030	-19
343	ctcagattgatggtag	2-10-4	CTcagattgatgGTAG	343_1	8032	-20
344	gttagccctcagattg	3-10-3	GTTagccctcagaTTG	344_1	8039	-23
345	tgtattgttagccctc	2-10-4	TGtattgttagcCCTC	345_1	8045	-24
346	acttgtattgttagcc	2-10-4	ACttgtattgttAGCC	346_1	8048	-22
347	agccagtatcaggac	3-11-2	AGCcagtatcaggAC	347_1	8191	-23
348	ttgacaatagtggcat	2-10-4	TTgacaatagtGCAT	348_1	8213	-20
349	acaagtggatatcttct	3-10-3	ACAagtggatatctTCT	349_1	8228	-19
350	aatctactttacaagt	4-10-2	AATCtactttacaaGT	350_1	8238	-16
351	cacagtagatgcctgata	2-12-4	CACagtagatgcctGATA	351_1	8351	-24
352	gaacacagtagatgcc	2-11-3	GAacacagtagatGCC	352_1	8356	-21
353	cttggaacacagtagat	4-11-2	CTTGgaacacagtagAT	353_1	8359	-20

[0513]



서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
354	atatcttggacacag	3-10-3	ATAtcttggacaCAG	354_1	8364	-18
355	tctttaatatcttggac	3-11-4	TCttaatatcttGAAc	355_1	8368	-19
356	tgatttctttaatatcttg	2-13-4	TGatttctttaatatCTTG	356_1	8372	-19
357	tgatgatttctttaatatc	2-13-4	TGatgatttctttaaTATC	357_1	8375	-18
358	aggctaagtcacatgatg	3-11-2	AGGctaagtcacgaTG	358_1	8389	-19
359	ttgatgaggctaagtc	4-10-2	TTGAtgaggctaagTC	359_1	8395	-19
360	ccaggattatactctt	3-11-2	CCaggattatactcTT	360_1	8439	-20
361	gccaggattatactct	2-10-4	GCcaggattataCTCT	361_1	8440	-23
362	ctgccaggattatact	3-11-2	CTGccaggattataCT	362_1	8442	-21
363	cagaacttatactttatg	4-13-2	CAGaacttatactttaTG	363_1	8473	-19
364	aagcagaaacttatact	4-9-4	AAGCagaaacttaTACT	364_1	8478	-20
365	gaagcagaaacttatact	3-11-4	GAGcagaaacttaTACT	365_1	8478	-20
366	tggaagcagaaacttatac t	3-15-2	TGGaagcagaaacttataCT	366_1	8478	-21
367	tggaagcagaaacttatac	3-13-3	TGGaagcagaaacttaTAC	367_1	8479	-20
368	aagcagaaacttatac	2-11-3	AAGcagaaacttaTAC	368_1	8479	-13
369	tggaagcagaaacttata	3-11-4	TGGaagcagaaactTATA	369_1	8480	-21
370	aagggatattatggag	4-10-2	AAGGgatattatggAG	370_1	8587	-18
371	tgccggaagatttcct	2-12-2	TGccggaagatttcCT	371_1	8641	-21
372	atggattgggagtaga	4-10-2	ATGGattgggagtagA	372_1	8772	-21
373	agatggattgggagta	2-12-2	AGatggattgggagTA	373_1	8774	-18
374	aagatggattgggagtl	3-11-2	AAGatggattgggaGT	374_1	8775	-18
375	acaagatggattggga	2-10-4	ACaagatggattGGGA	375_1	8777	-20
375	acaagatggattggga	2-12-2	ACaagatggattggGA	375_2	8777	-17
376	agaaggttcagacttt	3-9-4	AGAaggttcagaCTTT	376_1	8835	-20
377	gcagaaggttcagact	2-11-3	GCagaaggttcagACT	377_1	8837	-21
377	gcagaaggttcagact	3-11-2	GCAGAaggttcagaCT	377_2	8837	-22
378	tgcaagaaggttcagac	4-10-2	TGCAagaaggttcagAC	378_1	8838	-22
379	agtgcaagaaggttcag	2-11-3	AGtgcaagaaggttcAG	379_1	8840	-20
379	agtgcaagaaggttcag	4-10-2	AGTGcaagaaggttcAG	379_2	8840	-21
380	aagtgcaagaaggttca	4-10-2	AAGTgcaagaaggttCA	380_1	8841	-20
381	taagtgcaagaaggttc	2-10-4	TAagtgcaagaagGTTC	381_1	8842	-19
382	tctaagtgcaagaaggt	2-10-4	TCtaagtgcaagaAGGT	382_1	8844	-21
383	ctcaggagttctacttc	3-12-2	CTCaggagttctactTC	383_1	8948	-20
384	ctcaggagttctacttt	3-10-3	CTCaggagttctactCTT	384_1	8949	-21
385	atggaggtgactcaggag	1-15-2	AtggaggtgactcaggAG	385_1	8957	-20
386	atggaggtgactcagga	2-13-2	ATggaggtgactcagGA	386_1	8958	-21
387	atggaggtgactcagg	2-11-3	ATggaggtgactcAGG	387_1	8959	-21
388	tatggaggtgactcagg	2-12-3	TATggaggtgactcAGG	388_1	8959	-21
389	atatggaggtgactcagg	2-14-2	ATatggaggtgactcaGG	389_1	8959	-21

[0514]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
390	tatggagggtgactcag	4-10-2	TATGgagggtgactcAG	390_1	8960	-21
391	atatggagggtgactcag	2-11-4	ATatggagggtgacTCAG	391_1	8960	-22
392	catatggagggtgactcag	2-14-2	CAtatggagggtgactcAG	392_1	8960	-20
393	atatggagggtgactca	3-10-3	ATAtggagggtgacTCA	393_1	8961	-20
394	catatggagggtgactca	2-12-3	CAtatggagggtgacTCA	394_1	8961	-21
395	catatggagggtgactc	2-10-4	CAtatggagggtgACTC	395_1	8962	-20
396	gcatatggagggtgactc	2-13-2	GCatatggagggtgacTC	396_1	8962	-21
397	tgcatatggagggtgactc	2-14-2	TGcatatggagggtgacTC	397_1	8962	-21
398	ttgcatatggagggtgactc	1-16-2	TtgcatatggagggtgacTC	398_1	8962	-20
399	tttgcatatggagggtgact c	1-17-2	TttgcatatggagggtgacTC	399_1	8962	-21
400	gcatatggagggtgact	2-12-2	GCatatggagggtgaCT	400_1	8963	-20
401	tgcatatggagggtgact	2-13-2	TGcatatggagggtgaCT	401_1	8963	-20
402	ttgcatatggagggtgact	3-13-2	TTGcatatggagggtgaCT	402_1	8963	-22
403	tttgcatatggagggtgact	1-16-2	TttgcatatggagggtgaCT	403_1	8963	-20
404	tgcatatggagggtgac	3-11-2	TGcatatggagggtGAC	404_1	8964	-20
405	ttgcatatggagggtgac	3-11-3	TTGcatatggagggtGAC	405_1	8964	-21
406	tttgcatatggagggtgac	4-12-2	TTTGcatatggagggtGAC	406_1	8964	-21
407	tttgcatatggagggtga	4-11-2	TTTGcatatggagggtGA	407_1	8965	-21
408	tttgcatatggagggtg	2-10-4	TTtgcatatggaGGTG	408_1	8966	-21
409	aagtgaagttcaacagc	2-11-4	AAgtgaagttcaaCAGC	409_1	8997	-20
410	tggaagtgaaagttca	2-10-4	TGgaagtgaaagTTCA	410_1	9002	-20
411	atgggaagtgaaagttc	2-11-3	ATgggaagtgaaagTTC	411_1	9003	-17
412	gatgggaagtgaaagtt	4-9-3	GATGgaagtgaaGTT	412_1	9004	-21
413	ctgtgatgggaagtgaa	3-11-3	CTGtgatgggaagtGAA	413_1	9007	-20
414	attgagtgaaatccaaa	3-10-3	ATTgagtgaaatccAAA	414_1	9119	-14
415	aattgagtgaaatccaa	2-10-4	AAttgagtgaaatCCAA	415_1	9120	-16
416	gataattgagtgaaatcc	4-10-3	GATAattgagtgaaTCC	416_1	9122	-20
417	gtgataattgagtgaa	3-10-3	GTGataattgagtgAA	417_1	9125	-16
418	aagaaagggtgcaataa	3-10-3	AAGaaagggtgcaaTAA	418_1	9155	-14
419	caagaaagggtgcaata	2-10-4	CAagaaagggtgcAATA	419_1	9156	-15
420	acaagaaagggtgcaat	4-10-2	ACAagaaagggtgcaAT	420_1	9157	-16
421	atttaaactcacaac	2-12-2	ATttaaactcacaAC	421_1	9171	-10
422	ctgttaggttcagcga	2-10-4	CTgttaggttcacGCGA	422_1	9235	-24
423	tctgaatgaacatttcg	4-9-4	TCTGaatgaacatTTCG	423_1	9260	-20
424	ctcattgaaggttctg	2-10-4	CTcattgaaggtTCTG	424_1	9281	-20
425	ctaactctcattgaagg	3-11-2	CTAactctcattgaaGG	425_1	9286	-17
426	cctaactctcattgaag	2-12-2	CCtaactctcattgaAG	426_1	9287	-16
427	actttgatctttcagc	3-10-3	ACTttgatctttcAGC	427_1	9305	-20
428	actatgcaacacttttg	2-12-2	ACtatgcaacacttTG	428_1	9315	-15

[0515]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
429	caaatagctttatcgg	3-10-3	CAAatagctttatCGG	429_1	9335	-17
430	ccaaatagctttatcg	2-10-4	CCaaatagctttATCG	430_1	9336	-19
431	tccaaatagctttatc	4-10-2	TCCAAatagctttatC	431_1	9337	-18
432	gatccaaatagcttta	4-10-2	GATCcaaatagcttTA	432_1	9339	-18
433	atgatccaaatagctt	2-10-4	ATgatccaaataGCTT	433_1	9341	-19
434	tatgatccaaatagct	4-10-2	TATGatccaaatagCT	434_1	9342	-18
435	taaacagggtctgggaat	4-9-4	TAAAcagggtctggGAAT	435_1	9408	-22
436	acttaaacagggtctgg	2-10-4	ACttaaacagggtCTGG	436_1	9412	-21
437	acacttaaacagggtct	2-10-4	ACacttaaacaggGCT	437_1	9414	-22
438	gaacacttaaacagggt	4-8-4	GAACacttaaacAGGG	438_1	9416	-20
439	agagaacacttaaacag	4-9-4	AGAGaacacttaacACAG	439_1	9418	-20
440	ctacagagaacactta	4-8-4	CTACagagaacaCTTA	440_1	9423	-20
441	atgctacagagaacact	3-10-4	ATGctacagagaacACT	441_1	9425	-22
442	ataaatgctacagagaaca	4-11-4	ATAaatgctacagagAACAA	442_1	9427	-20
443	agataaatgctacagaga	2-12-4	AGataaatgctacaGAGA	443_1	9430	-20
444	tagagataaatgctaca	4-9-4	TAGAgataaatgcTACA	444_1	9434	-21
445	tagatagagataaatgct	4-11-3	TAGAtagagataaatGCT	445_1	9437	-20
446	caatatactagatagaga	4-10-4	CAATatactagataGAGA	446_1	9445	-21
447	tacacaatatactagatag	4-11-4	TACAcataatactagATAG	447_1	9448	-21
448	ctacacaatatactag	3-10-3	CTAcacaatatacTAG	448_1	9452	-16
449	gctacacaatatacta	4-8-4	GCTAcacaatataCTA	449_1	9453	-21
450	atatgctacacaatatac	4-10-4	ATATgctacacaatATAC	450_1	9455	-20
451	tgatatgctacacaat	4-8-4	TGATatgctacaCAAT	451_1	9459	-20
452	atgatatgatatgctac	4-9-4	ATGAtatgatatgCTAC	452_1	9464	-21
453	gaggagagagacaataaa	4-10-4	GAGGagagagacaaTAAA	453_1	9495	-20
454	ctaggaggagagagaca	3-11-3	CTAggaggagagagACA	454_1	9500	-22
455	tattctaggaggagaga	4-10-3	TATTctaggaggagAGA	455_1	9504	-21
456	ttatatctaggaggag	4-10-3	TTATattctaggagGAG	456_1	9507	-21
457	gtttatatctaggag	3-9-4	GTTtatattctaGGAG	457_1	9510	-20
458	tggagtttatatctagg	2-12-4	TGgagtttatatctTAGG	458_1	9512	-22
459	cgtaccaccactctgc	2-11-3	CGtaccaccactcTGC	459_1	9590	-25
460	tgaggaaatcattcattc	4-10-4	TGAGgaaatcattcATTC	460_1	9641	-22
461	tttgaggaaatcattcat	4-10-4	TTTGaggaaatcatTCAT	461_1	9643	-20
462	aggctaatacctatttg	4-10-2	AGGCtaatacctattTG	462_1	9657	-22
463	tttaggctaatacctat	4-8-4	TTTAggctaatacCTAT	463_1	9660	-22
464	tgctccagtgtaacct	3-11-2	TGctccagtgtaaccCT	464_1	9755	-27
465	tagtagtactcgatag	2-10-4	TAgtagtactcgATAG	465_1	9813	-18
466	ctaattgtagtagtactc	3-12-3	CTAattgtagtagtaCTC	466_1	9818	-20
467	tgctaattgtagtagt	2-10-4	TGctaattgtagTAGT	467_1	9822	-19
468	agtgctaattgtagta	4-10-2	AGTGctaattgtagTA	468_1	9824	-19

[0516]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
469	gcaagtgctaattgta	4-10-2	GCAAgctgctaattgTA	469_1	9827	-20
470	gaggaaatgaactaattta	4-13-2	GAGGaaatgaactaattTA	470_1	9881	-18
471	caggaggaaatgaacta	4-11-2	CAGGaggaaatgaacTA	471_1	9886	-19
472	ccctagagtcattttcc	2-11-3	CCctagagtcattTCC	472_1	9902	-24
473	atcttacatgatgaagc	3-11-3	ATCttacatgatgaAGC	473_1	9925	-20
475	agacacactcagatttcag	2-15-2	AGacacactcagatttcAG	475_1	9967	-20
474	gacacactcagatttcag	3-13-2	GACacactcagatttcAG	474_1	9967	-20
476	aagacacactcagatttcag	3-15-2	AAGacacactcagatttcAG	476_1	9967	-21
477	agacacactcagatttcag	2-13-3	AGacacactcagattTCA	477_1	9968	-20
478	aagacacactcagatttcag	3-13-3	AAGacacactcagattTCA	478_1	9968	-21
479	aaagacacactcagatttcag	2-14-4	AAagacacactcagatTTCA	479_1	9968	-20
480	gaaagacacactcagatttcag	3-14-3	GAAagacacactcagatTTC	480_1	9969	-20
481	aagacacactcagatttcag	4-11-3	AAGAcacactcagatTTC	481_1	9969	-21
482	aaagacacactcagatttcag	4-11-4	AAAGacacactcagaTTTC	482_1	9969	-20
483	tgaagacacactcagatttcag	4-14-2	TGAaagacacactcagatTT	483_1	9970	-20
484	tgaagacacactcagatttcag	2-13-4	TGaaagacacactcaGATT	484_1	9971	-21
485	tgaagacacactcagatttcag	3-12-3	TGAaagacacactcaGAT	485_1	9972	-20
486	attgaaagacacactca	4-10-3	ATTGaaagacacacTCA	486_1	9975	-19
487	tcattgaaagacacactca	2-11-4	TCattgaaagacaCACT	487_1	9977	-18
488	ttccatcattgaaaga	3-9-4	TTccatcattgaAAGA	488_1	9983	-18
489	ataataccacttatcat	4-9-4	ATAataccacttaTCAT	489_1	10010	-20
490	ttacttaatttctttgga	2-12-4	TTacttaatttcttTGGa	490_1	10055	-20
491	ttagaactagctttatca	3-12-3	TTAgaactagctttaTCA	491_1	10101	-20
492	gaggtacaaatatagg	3-10-3	GAGgtacaaatatAGG	492_1	10171	-18
493	cttatgatacaactta	3-10-3	CTtatgatacaacTTA	493_1	10384	-15
494	tccttatgatacaactt	2-11-3	TCcttatgatacaacCTT	494_1	10385	-15
495	ttcttatgatacaact	3-11-2	TTcttatgatacaacCT	495_1	10386	-15
496	cagtttcttatgatac	2-11-3	CAGtttcttatgaTAC	496_1	10390	-16
497	gcagtttcttatgata	3-11-2	GCAgttttcttatgaTA	497_1	10391	-19
498	tacaaatgtctattaggtt	4-12-3	TACAaatgtctattagGTT	498_1	10457	-21
499	tgtacaaatgtctattag	4-11-3	TGTAc aaatgtctatTAG	499_1	10460	-20
500	agcatcacaaattagta	3-11-2	AGC atcacaaattagTA	500_1	10535	-18
501	ctaatgatagtgaagc	3-11-2	CTAaatgatagtgaGC	501_1	10548	-17
502	agctaagtatagtga	3-11-2	AGCtaagtatagtgaAA	502_1	10550	-16
503	atgccttgacatatata	4-10-2	ATGCcttgacatatTA	503_1	10565	-20
504	ctcaagattattgacac	4-9-4	CTCAagattattgACAC	504_1	10623	-20
505	acctcaagattattgga	2-10-4	ACctcaagattatTGA	505_2	10626	-18

[0517]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
505	acctcaagattattga	3-9-4	ACctcaagattaTTGA	505_1	10626	-20
506	aacctcaagattattg	4-10-2	AACctcaagattatTG	506_1	10627	-17
507	cacaaacctcaagattatt	4-13-2	CACAacctcaagattaTT	507_1	10628	-20
508	gtactttaattagacct	3-9-4	GTActtaatttagACCT	508_1	10667	-21
509	agtacttaattagacc	4-9-3	AGTActtaatttagACC	509_1	10668	-20
510	gtatgaggtggtaaac	4-10-2	GTATgaggtggtaaAC	510_1	10688	-18
511	aggaacacagcagaagtg	2-11-4	AGgaacacagcagaAGTG	511_1	10723	-21
512	gcacaacccagaggaa	2-12-2	GCacaacccagaggAA	512_1	10735	-20
513	caagcacacccagag	3-11-2	CAAgcacacccagAG	513_1	10738	-20
514	ttcaagcacacccag	3-10-3	TTCaagcacacccCAG	514_1	10740	-21
515	aattcaagcacacccc	2-10-4	AAttcaagcacacCCC	515_1	10742	-20
516	taataattcaagcacaccc	4-13-2	TAATaattcaagcacacCC	516_1	10743	-20
517	actaataattcaagcac	4-9-4	ACTAataattcaaGCAC	517_1	10747	-20
518	ataataactaataattcaag c	4-12-4	ATAAtactaataattcAAGC	518_1	10749	-19
519	tagatttgtgaggttaa	2-10-4	TAgatttgtgagGTAA	519_1	11055	-18
520	agccttaattctccat	4-10-2	AGCCttaattctccAT	520_1	11091	-24
521	aatgatctagagcctta	4-9-4	AATGatctagagcCTTA	521_1	11100	-22
522	ctaatgatctagagcc	3-10-3	CTAatgatctagaGCC	522_1	11103	-22
523	actaatgatctagagc	3-9-4	ACTaatgatctaGAGC	523_1	11104	-21
524	cattaacatgttcttatt	3-11-4	CATtaacatgttctTATT	524_1	11165	-19
525	acaagtacattaacatggt c	4-12-4	ACAAGtacattaacatGTTC	525_1	11170	-22
526	ttacaagtacattaacatg	4-11-4	TTACaagtacattaaCATG	526_1	11173	-20
527	gctttattcatgtttat	4-9-4	GCTTtattcatgtTTAT	527_1	11195	-22
528	gctttattcatgttta	3-11-2	GCTtattcatgttiTA	528_1	11196	-18
529	agagctttattcatgttt	3-13-2	AGAgctttattcatgtTT	529_1	11197	-20
530	ataagagctttattcatg	4-10-4	ATAAgagctttattCATG	530_1	11200	-21
531	cataagagctttattcca	4-9-4	CATAagagctttaTTCA	531_1	11202	-21
532	agcataagagcttttat	4-8-4	AGCAtaagagctTTAT	532_1	11205	-22
533	tagattgttttagtgca	3-10-3	TAGattgttttagTGCA	533_1	11228	-20
534	gtagattgttttagtgc	2-10-4	GTagattgtttaGTGC	534_1	11229	-21
535	gacaattctagtagatt	4-9-4	GACAattctagtaGATT	535_1	11238	-21
536	ctgacaattctagtag	3-9-4	CTGacaattctaGTAG	536_1	11241	-20
537	gctgacaattctagta	4-10-2	GCTGacaattctagTA	537_1	11242	-21
538	aggattaaagatacgt	2-12-2	AGgattaaagatacGT	538_1	11262	-15
539	caggattaaagatacgt	2-11-3	CAggattaaagataCGT	539_1	11263	-17
540	tcaggattaaagatacg	3-11-2	TCAggattaaagataCG	540_1	11264	-16
541	ttcaggattaaagatac	2-10-4	TTcaggattaaagATAC	541_1	11265	-15
542	aggaagaaagtttgattc	4-10-4	AGGAagaaagtttgATTc	542_1	11308	-21

[0518]



서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
543	tcaaggaagaaagtttga	4-10-4	TCAAggaagaaagtTTGA	543_1	11311	-20
544	ctcaaggaagaaagtttg	4-10-4	CTCAaggaagaaagtTTTG	544_1	11312	-20
545	tgctcaaggaagaaagt	3-10-4	TGCTcaaggaagaAAGT	545_1	11315	-21
546	aattatgctcaaggaaga	4-11-3	AATTatgctcaaggaAGA	546_1	11319	-20
547	taggataccacattatga	4-12-2	TAGGataccacattatGA	547_1	11389	-22
548	cataattttattccattcct c	2-15-3	CAtaattttattccattcCTC	548_1	11449	-22
549	tgcataattttattccat	4-10-3	TGCAtaattttattcCAT	549_1	11454	-22
550	actgcataattttattcc	4-10-3	ACTGcataattttatTCC	550_1	11456	-21
551	ctaaactgcataattttatt	4-11-4	CTAAactgcataattTATT	551_1	11458	-20
552	ataactaaactgcata	2-10-4	ATaactaaactgCATA	552_1	11465	-16
553	ttattaataactaaactgc	3-12-4	TTAttaataactaaaCTGC	553_1	11468	-19
554	tagtacattttaataact	4-13-2	TAGTactattttaataaCT	554_1	11475	-18
555	cataactaaggacgtt	4-10-2	CATAactaaggacgTT	555_1	11493	-17
556	tcataactaaggacgt	2-11-3	TCataactaaggacGT	556_1	11494	-16
557	cgtcataactaaggac	4-10-2	CGTCataactaaggAC	557_1	11496	-17
558	tcgtcataactaagga	2-12-2	TCgtcataactaagGA	558_1	11497	-16
559	atcgtcataactaagg	2-10-4	ATcgtcataactAAGG	559_1	11498	-17
560	gttagtatcttacatt	2-11-3	GTtagtatcttacATT	560_1	11525	-15
561	ctctattgttagtatc	3-10-3	CTCtattgttagtATC	561_1	11532	-17
562	agtatagagttactgt	3-10-3	AGTatagagttacTGT	562_1	11567	-19
563	ttcctgggtgatacttt	4-10-2	TTCCtgggtgatactTT	563_1	11644	-21
564	gttcctgggtgatactt	4-10-2	GTTcctgggtgatacTT	564_1	11645	-21
565	tgttcctgggtgatact	2-12-2	TGttcctgggtgataCT	565_1	11646	-20
566	ataaacatgaatctctcc	2-12-4	ATaaacatgaatctCTCC	566_1	11801	-20
567	ctttataaacatgaatctc	3-12-4	CTTtataaacatgaaTCTC	567_1	11804	-19
568	ctgtctttataaacatg	3-10-4	CTGtctttataaaaCATG	568_1	11810	-19
569	ttgttataaatctgtctt	2-12-4	TTgttataaatctgTCTT	569_1	11820	-18
570	ttaaatttattcttggata	3-12-4	TTAaatttattcttGATA	570_1	11849	-19
571	cttaaatttattcttggga	2-12-4	CTtaaatttattctTGGA	571_1	11851	-19
572	cttcttaaatttattcttg	4-13-2	CTTcttaaatttattctTG	572_1	11853	-18
573	tatgtttctcagtaaag	4-9-4	TATGtttctcagtAAAG	573_1	11877	-19
574	gaattatctttaaacca	3-10-4	GAAttatctttaaACCA	574_1	11947	-18
575	cccttaaatttctaca	3-11-2	CCcttaaatttctaCA	575_1	11980	-20
576	acactgctcttgtaacc	4-10-2	ACACtgctcttgtaACC	576_1	11995	-23
577	tgacaacactgctctt	3-10-3	TGAcaacactgctCTT	577_1	12000	-21
578	tacatttattgggctc	4-10-2	TACAttatttgggcTC	578_1	12081	-19
579	gtacatttattgggct	2-10-4	GTacatttattgGGCT	579_1	12082	-23
580	ttgggtacatttattgg	3-10-3	TTGgtacatttatTGG	580_1	12085	-18
581	catgttggtacatttat	4-10-3	CATGttggtacattTAT	581_1	12088	-21

[0519]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
582	aatcatgttggtagat	4-10-2	AATCatgttggtagAT	582_1	12092	-16
583	aaatcatgttggtaga	2-12-2	AAatcatgttggtagA	583_1	12093	-14
584	gacaagtttggattaa	3-11-2	GACaagtttggattAA	584_1	12132	-14
585	aatgttcagatgcctc	2-10-4	AAtgttcagatgCCTC	585_1	12197	-21
586	gcttaatgttcagatg	2-12-2	GCttaatgttcagaTG	586_1	12201	-17
587	cgtacatagcttgatg	4-10-2	CGTAcatagcttgaTG	587_1	12267	-20
588	gtgaggaattaggata	3-11-2	GTGaggaattaggATA	588_1	12753	-17
589	gtaacaatatggtttg	3-11-2	GTAacaatatggttTG	589_1	12780	-15
590	gaaatatgttagacta	2-11-3	GAAatatgttagaCTA	590_1	13151	-14
591	ttgaaatatgttagac	3-11-2	TTGaaatatgttagAC	591_1	13153	-12
592	aagtctagtaatttgc	2-10-4	AAgtctagtaatTTGC	592_1	13217	-17
593	gctcagtagattataa	4-10-2	GCTCagtagattataAA	593_1	13259	-17
594	catacactgttgctaa	3-10-3	CATacactgttgctTAA	594_1	13296	-19
595	atggctctcaaatcatt	3-10-3	ATGgtctcaaatcATT	595_1	13314	-17
596	caatgggtctcaaatca	4-10-2	CAATgggtctcaaatCA	596_1	13316	-18
597	ttcctattgttgact	4-10-2	TTCCtattgttgact	597_1	13568	-20
598	tttctgttcacaacac	4-10-2	TTTCtgttcacaacAC	598_1	13600	-17
599	aggaacccactaatct	2-11-3	AGgaacccactaaTCT	599_1	13702	-20
600	taaatggcaggaaccc	3-11-2	TAAatggcaggaacCC	600_1	13710	-19
601	gtaaatggcaggaacc	4-10-2	GTAAatggcaggaacCC	601_1	13711	-20
602	ttgtaaatggcaggaa	2-11-3	TTgtaaatggcagGAA	602_1	13713	-16
603	ttatgagttaggcatg	2-10-4	TTatgagttaggCATG	603_1	13835	-19
604	ccaggtgaaactttaa	3-11-2	CCAggtgaaacttTAA	604_1	13935	-17
605	cccttagtcagctcct	3-10-3	CCcttagtcagctCCT	605_1	13997	-30
606	acccttagtcagctcc	2-10-4	ACccttagtcagCTCC	606_1	13998	-27
607	cacccttagtcagctc	2-11-3	CACccttagtcagCTC	607_1	13999	-24
608	tctcttactaggctcc	3-10-3	TCTcttactaggcTCC	608_1	14091	-24
609	cctatctgtcatcatg	2-11-3	CCtatctgtcatcATG	609_1	14178	-20
610	tcctatctgtcatcat	3-11-2	TCCtatctgtcatcAT	610_1	14179	-20
611	gagaagtgtgagaagc	3-11-2	GAGaagtgtgagaGC	611_1	14808	-19
612	catccttgaagtttag	4-10-2	CATCcttgaagtttAG	612_1	14908	-19
613	taataagatggctccc	3-10-3	TAAtaagatggctCCC	613_1	15046	-21
614	caaggcataataagat	3-11-2	CAAggcataataagAT	614_1	15053	-14
615	ccaaggcataataaga	2-10-4	CCaaggcataaatAGA	615_1	15054	-18
616	tgatccaattctcacc	2-12-2	TGatccaattctcaCC	616_1	15151	-19
617	atgatccaattctcac	3-10-3	ATGatccaattctCAC	617_1	15152	-19
618	cgcttcaccttcaccc	3-11-2	CGcttcaccttcacCC	618_1	15260	-26
619	tatgacactgcacttt	2-10-4	TAtgacactgcaTCTT	619_1	15317	-19
620	gtatgacactgcactct	3-10-3	GTAtgacactgcaTCT	620_1	15318	-21
621	tgtatgacactgcactc	2-10-4	TGtatgacactgCATC	621_1	15319	-20

[0520]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
622	ttctcttctgtaagtc	4-10-2	TTCTcttctgtaagTC	622_1	15363	-19
623	ttctacagaggaaacta	2-10-4	TTctacagaggaaCTA	623_1	15467	-17
624	actacagttctacaga	3-10-3	ACTacagttctacAGA	624_1	15474	-19
625	ttccacaggtaaatg	4-10-2	TTCCcacaggtaaaTG	625_1	15561	-21
626	attatttgaatatactcat t	4-12-4	ATTAtttgaatatactCATT	626_1	15594	-20
627	tgggaggaaattatttg	4-10-3	TGGGaggaaattatTTG	627_1	15606	-20
628	tgactcatcttaaatg	4-10-2	TGACtcatcttaaaTG	628_1	15621	-17
629	ctgactcatcttaaat	3-11-2	CTGactcatcttaaAT	629_1	15622	-16
630	tttactctgactcatc	3-10-3	TTtactctgactcATC	630_1	15628	-17
631	tattggaggaaattatt	3-11-2	TATtggaggaaattAT	631_1	15642	-14
632	gtattggaggaaattat	3-11-2	GTAAttggaggaaattAT	632_1	15643	-16
633	tggataacttctctaagta t	2-15-3	TGgtataacttctctaagTAT	633_1	15655	-22
634	gatctcttggatatact	4-10-2	GATCtcttggatataCT	634_1	15666	-20
635	cagacaactctataacc	2-12-2	CAGacaactctataCC	635_1	15689	-18
636	aacatcagacaactcta	4-9-4	AACAtcagacaacTCTA	636_1	15693	-21
637	taacatcagacaactc	4-10-2	TAACatcagacaacTC	637_1	15695	-16
638	tttaacatcagacaactc	4-10-4	TTTAacatcagacaACTC	638_1	15695	-20
639	atttaacatcagacaa	2-12-2	ATttaacatcagacAA	639_1	15698	-11
640	cctatttaacatcagac	2-11-4	CCtatttaacatcAGAC	640_1	15700	-20
641	tcctatttaacatca	3-10-3	TCCtatttaacaTCA	641_1	15703	-21
642	tcaagactatttgaat	4-9-4	TCAAgactatttGAAT	642_1	15737	-20
643	cttatattctggctat	4-9-3	CTTAtattctggcTAT	643_1	15850	-20
644	atccttatattctggc	4-10-2	ATCCttatattctgGC	644_1	15853	-23
645	gatccttatattctgg	2-10-4	GAtccttatattCTGG	645_1	15854	-21
646	tgatecttatattctg	3-10-3	TGAtccttatattCTG	646_1	15855	-19
647	attgaaacttgatcct	4-8-4	ATTGaaacttgaTCCT	647_1	15864	-21
648	actgtcattgaaactt	2-10-4	ACtgtcattgaaACTT	648_1	15870	-16
649	tcttactgtcattgaa	3-11-2	TCTtactgtcattgAA	649_1	15874	-16
650	aggatcttactgtcatt	2-11-4	AGgatcttactgtCATT	650_1	15877	-21
651	gcaaatcaactccatc	3-10-3	GCAaatcaactccATC	651_1	15896	-20
652	gtgcaaatcaactcca	3-10-3	GTGcaaatcaactCCA	652_1	15898	-22
653	caattatttctttgtgc	4-10-3	CAATtatttctttgTGC	653_1	15910	-21
654	tggcaacaattatttctt	3-11-4	TGGcaacaattattTCTT	654_1	15915	-21
655	gtggcaacaattatt	3-9-4	GCTggcaacaattATT	655_1	15919	-21
656	atccatttctactgcc	4-10-2	ATCCatttctactgCC	656_1	15973	-24
657	taatatctattgatttcta	4-11-4	TAATatctattgattTCTA	657_1	15988	-20
658	tcaatagtgtagggca	2-12-2	TCaatagtgtagggCA	658_1	16093	-18
659	ttcaatagtgtagggc	3-11-2	TTCaatagtgtaggGC	659_1	16094	-19

[0521]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
660	aggTtaattaattcaatag	4-11-4	AGGTtaattaattcaATAG	660_1	16102	-21
661	catttgtaatccctag	3-10-3	CATttgtaatcccTAG	661_2	16163	-20
661	catttgtaatccctag	3-9-4	CATttgtaatccCTAG	661_1	16163	-22
662	acatttgtaatcccta	3-10-3	ACAtttgtaatccCTA	662_1	16164	-20
663	aacatttgtaatccct	2-10-4	AAcatttgtaatCCCT	663_2	16165	-21
663	aacatttgtaatccct	3-9-4	AACatttgtaatCCCT	663_1	16165	-22
664	taaatttcaagttctg	2-11-3	TAaatttcaagttCTG	664_1	16184	-14
665	gtttaaatttcaagttct	3-11-4	GTTtaaatttcaagTTCT	665_1	16185	-19
666	ccaagtttaaatttcaag	4-10-4	CCAAGtttaaatttCAAG	666_1	16189	-21
667	accaagtttaaatttct	4-9-4	ACCAagttttaaTTTC	667_1	16192	-22
668	catacagtgaccaagttt	2-14-3	CAtacagtgaccaagTTT	668_1	16199	-23
669	acatccatacagtg	2-11-3	ACatccatacagTGA	669_1	16208	-21
670	agcacagctctacatc	2-10-4	AGcacagctctCATC	670_1	16219	-22
671	atatagcacagctcta	3-9-4	ATAtagcacagctCTA	671_1	16223	-21
672	tccatatacagcagct	3-11-2	TCCatatacagcagCT	672_1	16226	-22
673	atttccatatagcaca	3-9-4	ATTtccatatagcACA	673_1	16229	-20
674	tttatttccatatagca	4-9-4	TTTatttccatataGCA	674_1	16231	-22
675	tttatttccatatagc	3-10-3	TTTatttccatataGC	675_1	16232	-18
676	aaggagaggagattatg	4-9-4	AAGGagaggagatTATG	676_1	16409	-21
677	agttcttgtgttagct	3-11-2	AGTtcttgtgttagCT	677_1	16456	-21
678	gagttcttgtgttagc	2-12-2	GAgttcttgtgttagc	678_1	16457	-20
679	attaattatccatccac	3-10-4	ATTaattatccatCCAC	679_1	16590	-21
680	atcaattaattatccatc	3-11-4	ATCaattaattatcCATC	680_1	16593	-19
681	agaatcaattaattatcc	3-12-3	AGAatcaattaattatTCC	681_1	16596	-18
682	tgagataccgtgcatg	2-12-2	TGagataccgtgcaTG	682_1	16656	-18
683	aatgagataccgtgca	2-10-4	AAtgagataccgTGCA	683_1	16658	-21
684	ctgtggttaggcta	3-11-2	CTGtggttaggctaAT	684_1	16834	-19
685	aagagtaagggtctgtggt t	1-17-2	AagagtaagggtctgtggTT	685_1	16842	-21
686	gatgggttaagagtaa	4-9-3	GATGggttaagagTAA	686_1	16854	-19
687	agcagatgggttaaga	3-11-2	AGCagatgggttaaGA	687_1	16858	-20
688	tgtaaacattttagc	2-10-4	TGtaaacatttgTAGC	688_1	16886	-19
689	cctgcttataaatgta	3-11-2	CCTgcttataaatgTA	689_1	16898	-19
690	tgcctgcttataaat	4-10-2	TGCCctgcttataaAT	690_1	16901	-23
691	tcttcttagttcaata	2-12-2	TCttcttagttcaaTA	691_1	16935	-15
692	tggtttctaactacat	2-10-4	TGgtttctaactACAT	692_1	16980	-18
693	agtttggtttctaacta	2-12-3	AGtttggtttctaactaCTA	693_1	16983	-19
694	gaatgaaacttgcctg	3-10-3	GAAtgaaacttgcCTG	694_1	17047	-18
695	attatccttacatgat	3-10-3	ATTatccttacatGAT	695_1	17173	-17
696	gtaccaattatcctt	2-11-3	GTaccaattatcCTT	696_1	17180	-21

[0522]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
697	tgtaccaattatcct	3-10-3	TGTaccaattatCCT	697_1	17181	-24
698	ttgtaccaattatcc	2-11-3	TTgtaccaattatTCC	698_1	17182	-20
699	tttgtaccaattatc	3-11-2	TTTgtaccaattatC	699_1	17183	-17
700	agcagcaggttatatt	4-10-2	AGCagcaggttatATT	700_1	17197	-22
701	tgggaagtggctggg	3-10-3	TGGgaagtggctGGG	701_1	17292	-25
702	ctggagagtataata	3-11-2	CTGgagagtataATA	702_1	17322	-17
703	aatgctggattacgtc	4-10-2	AATGctggattacgTC	703_1	17354	-19
704	caatgctggattacgt	2-11-3	CAatgctggattacGT	704_1	17355	-19
705	ttgttcagaagtatcc	2-10-4	TTgttcagaagtATCC	705_1	17625	-19
706	gatgatttgcctggag	2-10-4	GAtgatttgcctGGAG	706_1	17646	-21
707	gaaatcattcacaacc	3-10-3	GAAatcattcacaACC	707_1	17860	-17
708	ttgtaacatctactac	3-10-3	TTGtaacatctacTAC	708_1	17891	-16
709	cattaagcagcaagtt	3-11-2	CATtaagcagcaagTT	709_1	17923	-17
710	ttactagatgtgagca	3-11-2	TTActagatgtgagCA	710_1	17942	-18
711	tttactagatgtgagc	2-11-3	TTtactagatgtgAGC	711_1	17943	-18
712	gaccaagcaccttaca	3-11-2	GACcaagcaccttaCA	712_1	17971	-22
713	agaccaagcaccttac	3-10-3	AGAccaagcacctTAC	713_1	17972	-22
714	atgggttaaataaagg	2-10-4	ATgggttaaataAAGG	714_1	18052	-15
715	tcaaccagagtattaa	2-12-2	TCaaccagagtattAA	715_1	18067	-13
716	gtcaaccagagtattta	3-11-2	GTCaaccagagtattTA	716_1	18068	-18
717	attgtaaaagctgatat	2-11-3	ATtgtaaaagctgaTAT	717_1	18135	-14
718	cacataattgtaaaagc	2-10-4	CACataattgtaAAGC	718_1	18141	-16
719	gaggctctgctatttac	2-11-3	GAGgtctgctattTAC	719_1	18274	-19
720	tgtagattcaatgcct	2-11-3	TGtagattcaatgCCT	720_1	18404	-20
721	cctcattatactatga	2-11-3	CCtcattatactaTGA	721_1	18456	-19
722	ccttatgctatgacac	2-12-2	CCttatgctatgacAC	722_1	18509	-18
723	tccttatgctatgaca	4-10-2	TCCTtatgctatgaCA	723_1	18510	-22
724	aagatgtttaagtata	3-10-3	AAGatgtttaagtATA	724_1	18598	-13
725	ctgattattaagatgt	2-10-4	CTgattattaagATGT	725_1	18607	-17
726	tggaaaggtatgaatt	2-12-2	TGgaaaggtatgaaTT	726_1	18808	-13
727	acttgaatggcttgga	2-12-2	ACttgaatggcttgGA	727_1	18880	-18
728	aacttgaatggcttgg	3-10-3	AACttgaatggctTGG	728_1	18881	-19
729	caatgtgttactattt	4-10-2	CAATgtgttactatTT	729_1	19004	-16
730	acaatgtgttactatt	3-10-3	ACAatgtgttactATT	730_1	19005	-15
731	catctgctatataaga	4-10-2	CATCtgctatataaGA	731_1	19063	-18
732	cctagagcaaatactt	4-10-2	CCTAgagcaaatacTT	732_1	19223	-20
733	cagagttaataataag	3-10-3	CAGagttaataatAAG	733_1	19327	-13
734	gttcaagcacacgaa	4-10-2	GTTCaagcacacgAA	734_1	19493	-18
735	agggttcaagcacaac	2-11-3	AGggttcaagcacAAC	735_1	19496	-18
736	tgttggagacactgtt	2-12-2	TGttggagacactgTT	736_1	19677	-17

[0523]

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오타이드 화합물	화합 물 번호	서열번 호 1 상의 개시	dG
737	aaggaggagttaggac	3-11-2	AAGgaggagttaggAC	737_1	19821	-18
738	ctatgccatttacgat	4-10-2	CTATgccatttacgAT	738_1	19884	-21
739	tcaaatgcagaatttag	2-12-2	TCaaatgcagaattTAG	739_1	19913	-12
740	agtgacaatcaaatgc	2-10-4	AGtgacaatcaaATGC	740_1	19921	-18
741	aagtgacaatcaaatg	2-11-3	AAgtgacaatcaaATG	741_1	19922	-12
742	gtgtaccaagtaacaa	3-11-2	GTGtaccaagtaacAA	742_1	19978	-16
743	tgggatgttaaacatga	3-10-3	TGGgatgttaaacTGA	743_1	20037	-20

[0524]

[0525]

모티프 서열은 올리고뉴클레오타이드에 존재하는 핵염기의 인접한 서열을 나타낸다.

[0526]

디자인은 갭머 디자인 F-G-F'를 나타내고, 이때 각각의 수는, 임의적으로 표적 핵산에 상보적인 인접한 서열의 필수적인 부분이 아닌 DNA 및 LNA의 추가 반복 영역을 선행하거나 후행하는, 연속적인 변형된 뉴클레오타이드, 예

컨대 2' 변형된 뉴클레오시드의 수(첫 번째 수 = 5' 플랭크), 이어서 DNA 뉴클레오시드의 수(두 번째 수 = 겹 영역), 이어서 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2' 변형된 뉴클레오시드의 수(세 번째 수 = 3' 플랭크).

[0527] 올리고뉴클레오티드 화합물은 모티프 서열의 특정 디자인을 나타낸다. 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 사이토신이고, 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기이다.

[0528] [표 6]

[0529] 마우스 PD-L1 전사체(서열번호 4)를 표적으로 하는 올리고뉴클레오티드, 이의 디자인, 및 모티프 서열을 기준으로 디자인된 특정 올리고뉴클레오티드 화합물(화합물 번호로 표시됨).

서열 번호	모티프 서열	디자인	올리고뉴클레오티드 화합물	화합 물 번호	서열번호 4 상의 개시	dG
744	agttttacattttctgc	3-10-3	AGTttacattttcTGC	744_1	4189	-20
745	tatgtgaaggaggagag	3-10-3	TATgtgaaggaggGAG	745_1	7797	-19
746	cacctttaaaacccca	3-10-3	CACctttaaaaccCCA	746_1	9221	-23
747	tcctttataatcacac	3-10-3	TCCttttataatcaCAC	747_1	10386	-19
748	acggtattttcacagg	3-10-3	ACGgtattttcacAGG	748_1	12389	-21
749	gacactacaatgagga	3-10-3	GACactacaatgaGGA	749_1	15088	-20
750	tggtttttaggactgt	3-10-3	TGGtttttaggacTGT	750_1	16410	-21
751	cgacaaattctatcct	3-10-3	CGAcaaattctatCCT	751_1	18688	-20
752	tgatatacaatgctac	3-10-3	TGAtatacaatgcTAC	752_1	18735	-16
753	tcgttgggtaaattta	3-10-3	TCGttgggtaaatTTA	753_1	19495	-17
754	tgctttataaatggtg	3-10-3	TGCtttataaatgGTG	754_1	19880	-19

[0530]

[0531] 모티프 서열은 올리고뉴클레오티드에 존재하는 핵염기의 인접한 서열을 나타낸다.

[0532] 디자인은 겹머 디자인 F-G-F'를 지칭하고, 이때 각각의 수는, 임의적으로 표적 핵산에 상보적인 인접한 서열의 필수적인 부분이 아닌 DNA 및 LNA의 추가 반복 영역을 선행하거나 후행하는 연속적인 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2' 변형된 뉴클레오시드의 수(첫 번째 수 = 5' 플랭크), 이어서 DNA 뉴클레오시드의 수(두 번째 수= 겹 영역), 이어서 변형된 뉴클레오시드, 예컨대 2' 변형된 뉴클레오시드의 수(세 번째 수=3' 플랭크)를 나타낸다.

[0533] 올리고뉴클레오티드 화합물은 모티프 서열의 특정 디자인을 나타낸다. 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오시드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오시드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 사이토신이고, 모든 뉴클레오시드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결기를 나타낸다.

[0534] [표 7]



[0535] 5' ca 생체절단성 연결기를 갖는 올리고뉴클레오타이드 모티프 서열 및 안티센스 화합물

서열번호	모티프 서열	ca 연결기를 갖는 올리고뉴클레오타이드 화합물	화합물 번호
755	caagtttacattttctgc	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> AGTttacattttcTGC	755_1
756	catatgtgaaggagag	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TATgtgaaggagGAG	756_1
757	cacctttaaaaccca	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CACctttaaaaccCCA	757_1
758	catcctttataatcacac	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TCCtttataatcaCAC	758_1
759	caacggtatttcacagg	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> ACGgtatttcacAGG	759_1
760	cagacactacaatgagga	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> GACactacaatgaGGA	760_1
761	catggtttttaggactgt	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TGGtttttaggacTGT	761_1
762	cacgacaaattctatcct	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CGAcaaattctatCCT	762_1
763	catgatatacaatgctac	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TGAtatacaatgcTAC	763_1
764	catcggtgggtaaattta	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TCGtggggtaaattTA	764_1
765	catgctttataaatggtg	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> TGCtttataaatgGTG	765_1
766	caacaataatggttactct	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> ACAAataatggttacTCT	766_1
767	cacagattgatggtagtt	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CAGAttgatggtagTT	767_1
768	cacctatttaacatcagac	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CCtatttaacatcAGAC	768_1
769	cactaattgtagtagtactc	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> CTAattgtagtagtaCTC	769_1
770	caataaacatgaatctctcc	c <sub>o</sub> a <sub>o</sub> ATaaacatgaatctCTCC	770_1

[0536]

[0537] 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오타이드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오타이드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 사이토신이고, 아래첨자 o는 포스포다이에스터 뉴클레오타이드간 연결기를 나타내고, 달리 지시되지 않는 한, 다른 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기이다.

[0538] [표 8]

[0539] GalNAc 접합된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 화합물.

안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체	화합물 번호
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> AGTttacattttcTGC	755_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> TATgtgaagaggaGAG	756_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> CACcttttaaaccCCA	757_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> TCCtttataatcaCAC	758_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> ACGgtattttcacAGG	759_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> GACactacaatgaGGA	760_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> TGGtttttaggacTGT	761_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> CGAcaaattctatCCT	762_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> TGAtataacaatgcTAC	763_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> TCGttgggtaaTAA	764_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> TGCtttataaatgGTG	765_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> ACAAataatggttaCTCT	766_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> CAGAttgatgtagTT	767_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> CCtatttaacatcAGAC	768_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> CTAattgtagtagtaCTC	769_2
GN2-C6 <sub>0</sub> c <sub>0</sub> a <sub>0</sub> ATAaacaatgaatctCTCC	770_2

[0540]

[0541] GN2는 도 3에 제시된 3-가 GalNAc 클러스터를 나타내고, C6은 6개의 탄소를 갖는 아미노 알킬 기를 나타내고, 대문자는 베타-D-옥시 LNA 뉴클레오타이드를 나타내고, 소문자는 DNA 뉴클레오타이드를 나타내고, 모든 LNA C는 5-메틸 사이토신이고, 아래첨자 o는 포스포다이에스터 뉴클레오타이드 연결기를 나타내고, 달리 지시되지 않는 한, 뉴클레오타이드간 연결기는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결기이다. 일부 분자를 나타내는 화학 도면은 도 4 내지 8에 제시된다.

[0542] **AAV/HBV 마우스 모델**

[0543] 파스퇴르 모델:

[0544] HLA-A2.1-/HLA-DR1-유전자이식 H-2 클래스 I-/클래스 II-녹아웃(본원에 hHLA-A2/DR1로 언급됨) 마우스를 생산하고, 인스티튜트 파스퇴르(Institut Pasteur)에서 사육하였다. 이러한 마우스는 마우스 MHC 반응에 의한 어떠한 간섭 없이 인간 면역 기능 연구를 위한 생체내 실험 모델을 나타낸다(문헌[Pajot et al 2004 Eur J Immunol. 34(11):3060-9]).

[0545] 아데노-연관된 바이러스(AAV) 벡터, 복제 경쟁적인 HBV DNA 게놈을 갖는 AAV 혈청형 2/8을 본 연구에 사용하였다. AAV-HBV 벡터(배치 GVPN #6163)를 멸균 포스포에이트-완충된 염수(PBS)에서 희석하여  $5 \times 10^{11}$  vg/mL의 역가에 도달하였다. 100  $\mu$ L의 이러한 희석 용액(투여량/마우스:  $5 \times 10^{10}$  vg)을 마우스의 꼬리 정맥에 정맥내(i.v.) 주사하였다. HBV DNA를 함유하는 완전한 바이러스성 입자를 HBV-담체 마우스의 혈액에서 검출하였다. HBcAg는 혈액 내의 HBV 순환 단백질 HBeAg 및 HBsAg와 함께 간에서 1년 이하 동안 검출되었다. 모든 AAV2/8-HBV-형질도입된 마우스에서, HBsAg, HBeAg 및 HBV DNA는 1년 이상 동안 혈청 내에서 지속되었다(문헌[Dion et al 2013 J Virol 87:5554-5563]).

[0546] 상하이 모델:

[0547] 이러한 모델에서, IHBV 게놈(AAV/HBV)을 갖는 재조합 아데노-연관된 바이러스(AAV)에 감염된 마우스는 30주 초과 동안 안정한 바이러스혈증 및 항원혈증을 유지한다(문헌[Dan Yang, et al. 2014 Cellular & Molecular Immunology 11, 71-78]).

- [0548] 수컷 C57BL/6 마우스(4 내지 6주령)(특정 병원균 부재)를 SLAC(Shanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences; 중국 과학원의 상하이 실험 동물 센터)로부터 구입하였고, 동물 관리 시설에서 개별적으로 환기되는 우리에서 사육하였다. 우시(WuXi) IACUC(Institutional Animal Care and Use Committee; 협회 동물 관리 및 사용 위원회, 우시 IACUC 프로토콜 번호 R20131126-마우스)에 의해 지시된 바와 같은 동물의 관리 및 사용을 위한 지침을 따랐다. 3일 동안 마우스가 새로운 환경에 익숙하게 하고, 실험 디자인에 따라 분류하였다.
- [0549] 재조합 AAV-HBV를 PBS(주사 당 200  $\mu$ L)에서 희석하였다. 이러한 재조합 바이러스는 1.3 카피의 HBV 게놈(유전자형 D, 혈청형 ayw)을 갖는다.
- [0550] 0일 켜에, 모든 마우스에 200  $\mu$ L AAV-HBV를 꼬리 정맥을 통해 주사하였다. AAV 주사 후 6, 13 및 20일 켜에, 모든 마우스를 혈청 수집을 위해 하악하 채혈하였다(0.1 mL 혈액/마우스). 주사 후 22일 켜에, 안정한 바이러스혈증을 갖는 마우스가 올리고뉴클레오티드 치료를 위해 준비되었다. 올리고뉴클레오티드는 비접합되거나 GalNAc 접합될 수 있다.
- [0551] **DNA 백신**
- [0552] 플라스미드 DNA는 내독소-부재였고, 플라스미드-팩토리(Plasmid-Factory, 독일)에 의해 제조되었다. pCMV-S2.S ayw는 HBsAg(유전자형 D)의 preS2 및 S 도메인을 코딩하고, 이의 발현은 사이토메갈로바이러스 전초기 유전자 프로모터에 의해 조절된다(문헌[Michel et al 1995 Proc Natl Acad Sci U S A 92:5307-5311]). pCMV-HBc는 간염 코어(HBc) Ag를 갖는 HBV 캡시드를 코딩한다(문헌[Dion et al 2013 J Virol 87:5554-5563]).
- [0553] DNA 백신에 의한 치료를 본원에 기술된 바와 같이 수행하였다. 백신접종 5일 전에, 심장독(CaTx, 라톡산(Latoxan) refL81-02, 50  $\mu$ L/ 근육)을 마우스의 근육 내에 주사하였다. CaTx는 근육 섬유를 감극시켜 세포 퇴화를 유도하고, 주사 5일 후, 신규한 근육 섬유가 나타나고 형질감염에 대한 양호한 효능을 위해 DNA 백신을 수용할 것이다. 각각 1 mg/mL의 pCMV-S2.S ayw 및 pCMV코어를 동량으로 혼합하고, 각각의 마우스는 마취(100  $\mu$ L의 12.5 mg/mL 케타민, 1.25 mg/mL 자일라진) 하에 문헌[Michel et al 1995 Proc Natl Acad Sci U S A 92:5307-5311]에 종래 기술된 바와 같이, 심장독-처리된 전경골근으로의 양측 근육내 주사에 의해 총 100  $\mu$ g을 수용하였다.
- [0554] **항-PD-L1 항체**
- [0555] 이것은 제넨테크(Genentech)에서 내부 생산된 마우스 항-마우스 PD-L1 IgG1 항체 클론 6E11이다. 이것은 아테졸리주맵을 크로스 블로킹(cross blocking)하고 로슈(Roche)에서 내부 생산된 아테졸리주맵의 유사한 시험관내 블로킹 활성을 갖는 대용 항체이다. 항체는 12.5  $\mu$ g/g의 투여량으로 복강내(i.p.) 주사에 의해 투여된다.
- [0556] **올리고뉴클레오티드 합성**
- [0557] 올리고뉴클레오티드 합성은 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다. 적용될 수 있는 프로토콜이 후술된다. 본 발명의 올리고뉴클레오티드는 사용된 장치, 지지체 및 농도의 면에서 방법을 약간 바꿈으로써 생산될 수 있다.
- [0558] 올리고뉴클레오티드는 올리고메이커(Oligomaker) 48에 대한 포스포라미다이트 접근법을 1  $\mu$ mol 스케일로 사용하여 우리딘 유니버설 지지체 상에서 합성된다. 합성의 종료시, 올리고뉴클레오티드는 60°C에서 5 내지 16시간 동안 수성 암모니아를 사용하여 고체 지지체로부터 절단된다. 올리고뉴클레오티드는 역상 HPLC(RP-HPLC) 또는 고체 상 추출에 의해 정제되고, UPLC에 의해 특징구명되고, 분자 질량은 또한 ESI-MS에 의해 확인된다.
- [0559] **올리고뉴클레오티드의 신장:**
- [0560]  $\beta$ -시아노에틸-포스포라미다이트(DNA-A(Bz), DNA-G(ibu), DNA-C(Bz), DNA-T, LNA-5-메틸-C(Bz), LNA-A(Bz), LNA-G(dmf) 또는 LNA-T)의 커플링은 활성화제로서 아세토니트릴 중 DCI(4,5-다이시아노이미다졸)(0.25 M) 및 아세토니트릴 중 5'-O-DMT-보호된 아미다이트(0.1 M)의 용액을 사용하여 수행된다. 최종 사이클을 위하여, 목적 변형을 갖는 포스포라미다이트, 예컨대 접합체 기를 부착하기 위한 C<sub>6</sub> 연결기 또는 접합체 기 자체가 사용될 수 있다. 포스포르티오에이트 연결기의 도입을 위한 티올화가 잔탄 하이드라이드(아세토니트릴/피리딘 9:1 중 0.01 M)를 사용함으로써 수행된다. 포스포르다이에스터 연결기는 THF/피리딘/물 7:2:1 중 0.02 M 요오드를 사용하여 도입될 수 있다. 나머지 시약은 올리고뉴클레오티드 합성에 전형적으로 사용되는 것들이다.
- [0561] 고체 상 합성 후 접합을 위하여, 시판 중인 C<sub>6</sub> 아미노 연결기 포스포라미다이트가 고체 상 합성의 마지막 사이클에 사용될 수 있고, 탈보호 및 고체 지지체로부터의 절단 후, 아미노연결되고 탈보호된 올리고뉴클레오티드가

단리된다. 접합체는 표준 합성 방법을 사용하는 작용기의 활성화에 의해 도입된다.

[0562] 다르게는, 접합체 모이어티는, 국제 특허출원 제PCT/EP2015/073331호 또는 유럽 특허출원 제15194811.4호에 기술된 GalNAc- 또는 GalNAc-클러스터 포스포라미다이트를 사용함으로써, 고체 지지체 상에 고정하면서 올리고뉴클레오타이드에 첨가될 수 있다.

[0563] *RP-HPLC에 의한 정제:*

[0564] 조질 화합물을 페노메닉스 주피터(Phenomenex Jupiter) C18 10  $\mu$  150 x 10 mm 컬럼 상에서 제조용 RP-HPLC에 의해 정제한다. 0.1 M 암모늄 아세테이트 pH 8 및 아세토니트릴을 완충액으로서 5 mL/분의 유량으로 사용한다. 수집된 분획을 동결건조하여 정제된 화합물을 전형적으로 백색 고체로서 수득한다.

[0565] *약어:*

[0566] DCI: 4,5-다이시아노이미다졸

[0567] DCM: 다이클로로메탄

[0568] DMF: 다이메틸포름아미드

[0569] DMT: 4,4'-다이메톡시트라이틸

[0570] THF: 테트라하이드로퓨란

[0571] Bz: 벤조일

[0572] Ibu: 이소부티릴

[0573] RP-HPLC: 역상 고성능 액체 크로마토그래피

[0574] *T<sub>m</sub> 결정*

[0575] 올리고뉴클레오타이드 및 RNA 표적(포스페이트 연결된, PO) 듀플렉스를 500 mL RNase-부재 물 중에서 3 mM까지 희석하고, 500 mL 2x T<sub>m</sub>-완충액(200 mM NaCl, 0.2 mM EDTA, 20 mM Na 포스페이트, pH 7.0)과 혼합한다. 용액을 3분 동안 95°C까지 가열하고, 이어서 30분 동안 실온에서 어닐링(annealing)하였다. 듀플렉스 용융 온도(T<sub>m</sub>)를, 펠티어(Peltier) 온도 프로그래머 PTP6이 장착된 람다(Lambda) 40 UV/VIS 분광광도계 상에서 PE 템프랩(Templab) 소프트웨어(펄킨 엘머(Perkin Elmer))를 사용하여 측정하였다. 온도는 20°C에서 95°C까지 상승하고, 이어서 25°C까지 하락한다(260 nm에서 흡광도를 기록한다). 용융 및 어닐링 둘 다의 제1 미분계수 및 국소 최대치를 사용하여 듀플렉스 T<sub>m</sub>을 평가하였다.

[0576] *조직 특이적 시험관내 연결기 절단 결정*

[0577] 시험될 생체절단성 연결기(예컨대, DNA 포스포다이에스터 연결기(PO 연결기))를 갖는 FAM-표지된 올리고뉴클레오타이드에 관련 조직(예컨대, 간 또는 신장) 및 혈청의 균질 현탁액을 사용하는 시험관내 절단을 수행하였다.

[0578] 조직 및 혈청 샘플을 적합한 동물(예컨대, 마우스, 원숭이, 돼지 또는 래트)로부터 수집하고, 균질화 완충액(0.5% 이게팔(Igepal) CA-630, 25 mM 트리스(Tris) pH 8.0, 100 mM NaCl, pH 8.0(1 N NaOH로 조정됨) 중에서 균질화시킨다. 조직 균질 현탁액 및 혈청 올리고뉴클레오타이드로 하여 200  $\mu$ g/g 조직의 농도까지 스파이킹(spiking)한다. 샘플을 37°C에서 24시간 동안 항온처리하고, 이어서 샘플을 페놀-클로로폼으로 추출한다. 다이오넥스(Dionex) DNApac p-100 컬럼 및 10 mM로부터 1 M까지의 나트륨 퍼클로레이트(pH 7.5) 구배를 사용하는 다이오넥스 얼티메이트(Ultimate) 3000 상에서 AIE HPLC 분석을 상기 용액에 수행하였다. 615 nm에서의 형광 검출기 및 260 nm에서의 uv 검출기를 둘 다 사용하여 절단되거나 비-절단된 올리고뉴클레오타이드의 함량을 표준에 대해 측정하였다.

[0579] *S1 뉴클레아제 절단 결정*

[0580] S1 뉴클레아제 민감성 연결기(예컨대, DNA 포스포다이에스터 연결기(PO 연결기))를 갖는 FAM-표지된 올리고뉴클레오타이드에 S1 뉴클레아제 추출물 또는 혈청 중에서 시험관내 절단을 수행하였다.

[0581] 100  $\mu$ M의 올리고뉴클레오타이드에 뉴클레아제 완충액 중 S1 뉴클레아제(100  $\mu$ L 당 60 U)를 사용하여 20 및 120 분 동안 시험관내 절단을 수행하였다. EDTA를 완충액 용액에 첨가함으로써, 효소적 활성화를 중단시킨다. 다

이오넥스 얼티메이트 3000 상에서 다이오넥스 DNApac p-100 컬럼 및 10 mM로부터 1 M까지의 나트륨 퍼클로레이트(pH 7.5)의 구배를 사용하여 상기 용액에 AIE HPLC 분석을 수행하였다. 615 nm에서의 형광 검출기 및 260 nm에서의 uv 검출기를 둘 다 사용하여 절단되거나 비-절단된 올리고뉴클레오타이드의 함량을 표준에 대해 측정하였다.

[0582] **간 단핵 세포의 제조**

[0583] AAV/HBV 마우스로부터 간 세포를 문헌[Tupin et al 2006 Methods Enzymol 417:185-201]에 기술된 방법에 따라 (작은 변형을 가짐) 후술된 바와 같이 준비하였다. 마우스 안락사 후, G25 바늘을 갖는 주사기를 사용하여 간 문맥을 통해 10 mL의 멸균 PBS를 간에 관류하였다. 기관이 없어질 때, 기관을 헝크 균형 염 용액(HBSS)(깁코(GIBCO: 등록상표) HBSS, 24020) + 5% 보체제거된 우태 혈청(FCS)에서 수확하였다. 수확된 간을 100  $\mu$ m 세포-여과기(cell-strainer)(비디 팔콘(BD Falcon), 352360)에 천천히 통과시키고, 세포를 30 mL의 HBSS + 5 % FCS에 현탁하였다. 세포 현탁액을 50 g로 5분 동안 원심분리하였다. 이어서, 상청액을 289 g로 4°C에서 10분 동안 원심분리하였다. 원심분리 후, 상청액을 폐기하고, 펠렛을 실온에서 15 mL의 35% 등장성 퍼콜(퍼콜) 용액(RPMI 1640(깁코, 31870)으로 희석된 지이 헬스케어(GE Healthcare) 퍼콜 #17-0891-01)에 재현탁하고, 15 mL 튜브에 옮겼다. 세포를 1,360 g로 실온에서 25분 동안 더욱 원심분리하였다. 상청액을 흡기에 의해 폐기하고, 간핵 세포를 함유하는 펠렛을 HBSS + 5% FCS로 2회 세척하였다.

[0584] 세포를 완전 매질(10% FCS(하이클론(Hyclon), # SH30066, 로트 APG21570), 100 U/mL 페니실린 + 100  $\mu$ g/mL 스트렙토마이신 + 0.3 mg/mL L-글루타민(깁코, 10378), 1X 비-필수 아미노산(깁코, 11140), 10 mM 헤페스(Hepes)(깁코, 15630), 1 mM 나트륨 피루베이트(깁코, 11360) 및 50  $\mu$ M  $\beta$ -머캅토에탄올(LKB, 1830)이 보충된  $\alpha$ -최소 필수 매질(깁코, 22571))에서 배양하였다.

[0585] **세포의 표면 표지**

[0586] 세포를 U-저부 96-웰 플레이트에 시딩하고, PBS FACS(1% 소 혈청 알부민 및 0.01% 나트륨 아자이드를 함유하는 PBS)로 세척하였다. 래트 항-마우스 CD16/CD32 항체 및 생존력 마커 LD 픽서블 옐로우(fixable yellow), 써모피셔, L34959를 함유하는 5  $\mu$ L의 PBS FACS와 함께 세포를 4°C에서 어둠 하에 10분 동안 항온처리하였다. 이어서, 세포를 어둠에서 4°C에서 20분 동안 NK P46 BV421에 대한 단클론성 항체(Mab)(래트 Mab 항-마우스 NK P46, 바이오레전드(Biolegend), 137612) 및 F4/80(래트 Mab 항-마우스 F4/80 FITC, 비디 바이오레전드, 123108)을 함유하는 25  $\mu$ L의 PBS FACS로 염색하고, 2개의 추가적인 표면 마커 PD1(래트 Mab 항-마우스 PD1 PE, 비디 바이오사이언시스(BD Biosciences), 551892) 및 PD-L1(래트 Mab 항-마우스 PD-L1 BV711, 바이오레전드, 124319)을 또한 첨가하였다.

[0587] **세포내 사이토킨 염색(ICS) 검증**

[0588] ICS 검정을 비장세포 및 간 단핵 세포 둘 다 상에서 수행하였다. 세포를 U-저부 96-웰 플레이트에 시딩하였다. 세포를 갖는 플레이트를 음성 대조군으로 완전한 매질 단독에서, 또는 2  $\mu$ g/mL의 농도로 표 9에 기술된 펩티드를 갖는 매질에서 37°C에서 밤새 항온처리하였다. 2  $\mu$ g/mL의 브레펠딘(Brefeldin A)(시그마(Sigma), B6542)를 항온처리 1시간 후에 첨가하였다.

[0589] 밤새 배양 후, 세포를 PBS FACS로 세척하고, 래트 항-마우스 CD16/CD32 항체 및 생존력 마커 LD 픽서블 옐로우, 써모피셔, L34959를 함유하는 5  $\mu$ L의 PBS FACS와 함께 4°C에서 어둠에서 10분 동안 항온처리하였다. 이어서, Mab를 함유하는 25  $\mu$ L의 PBS FACS로 세포를 4°C에서 어둠에서 20분 동안 염색하였다. 혼합물은 CD3에 대한 단클론성 항체(햄스터 Mab 항-마우스 CD3-PerCP, 비디 바이오사이언시스, 553067), CD8(래트 Mab 항-마우스 CD8-APC-H7, 비디 바이오사이언시스, 560182), CD4(래트 Mab 항-마우스 CD4-PE-Cy7, 비디 바이오사이언시스, 552775) 및 NK 세포(래트 Mab 항-마우스 NK P46 BV421, 바이오레전드, 137612)로 구성된다. 세포를 수차례 세척한 후에 고정하고, 사이토폭스/사이토펜(Cytofix/Cytoperm)으로 실온에서 어둠에서 20분 동안 투과시키고, 4°C의 펄/워시(Perm/Wash) 용액(비디 바이오사이언시스, 554714)으로 세척하였다.

[0590] IFN  $\gamma$ 에 대한 항체(래트 Mab 항-마우스 IFN  $\gamma$ -APC, 클론 XMGI.2, 비디 바이오사이언시스, 554413) 및 종양 괴사 인자 알파(TNF  $\alpha$ )(래트 Mab 항-마우스 TNF  $\alpha$ -FITC, 클론 MP6-XT22; 1/250(비디 바이오사이언시스 554418))에 의한 세포내 사이토킨 염색을 4°C에서 어둠에서 30분 동안 수행하였다. MACSQuant 분석기를 사용하는 유동 세포분석에 의한 분석 전에, 세포를 펄/워시로 세척하고, 1% 폼알데하이드를 함유하는 PBS FACS에서 재현탁하였다.

[0591] 살아있는 CD3+CD8+CD4- 및 세포 CD3+CD8-CD4+를 게이팅(gating)하고, 점 도표 상에 제시한다. 2개의 영역은

각각의 사이토킨에 대한 양성 세포를 위한 게이트로 정의된다. 이러한 게이트에서 발견되는 경우의 수를 모집단 내의 경우의 총 수로 나누어 반응하는 T-세포의 백분율을 산출한다. 각각의 마우스의 경우, 단독의 매질에서 수득되는 백분율은 배경으로서 간주되었고, 펩티드 자극에 의해 수득된 백분율에서 차감되었다.

가능성의 역치를 실험 배경에 따라 정의하였다(즉, 매질 단독 조건에서 각각의 군으로부터 수득된 염색된 세포의 평균 백분율 + 2의 표준 편차). 5개 이상의 경우에 나타난 사이토킨의 백분율만이 양성으로서 간주되었다.

[표 9]

HBsAg(S2+S)의 HBV 코어 단백질 및 외피 도메인(Envelope domain)에 함유된 HLA-A2/DR1 제한된 에피토프.

단백질	개시 위치	종결 위치	서열	HLA 제한	참고문헌
코어	18	27	FLPSDFFPSV (서열번호 773)	A2	Bertoletti et al Gastroenterology 1997;112:193-199
	111	125	GRETVLEYLVSGVW (서열번호 774)	DR1	(Bertoletti et al Gastroenterology 1997;112:193-199
외피 (S2+S)	114	128	TTFHQTLQDPRVRL (서열번호 775)	DR1	Pajot et al Microbes Infect 2006;8:2783-2790.
	179	194	QAGFFLLTRILTI PQS (서열번호 776)	A2 + DR1	Pajot et al Microbes Infect 2006;8:2783-2790.
	183	191	FLLTRILTI (서열번호 777)	A2	Sette et al J Immunol 1994;153:5586- 5592.
	200	214	TSLNFLGGTTVCLGQ (서열번호 778)	A2 + DR1	Pajot et al Microbes Infect 2006;8:2783-2790.
	204	212	FLGGTTVCL (서열번호 779)	A2	Rehermann et al J Exp Med 1995;181: 1047-1058.
	335	343	WLSLLVPFV (서열번호 780)	A2	Nayersina et al J Immunol 1993;150: 4659-4671.
	337	357	SLLVPFVQWFVGLSPTVWLSV (서열번호 781)	A2 + DR1	Loirat et al J Immunol 2000;165: 4748-4755
	348	357	GLSPTVWLSV (서열번호 782)	A2	Loirat et al J Immunol 2000;165: 4748-4755
	370	379	SILSPFLPLL (서열번호 783)	A2	Mizukoshi et al J Immunol 2004;173: 5863-5871.

#### 실시예 1 - 시험관내 효능 시험

유전자 워크(gene walk)를 주로 16 내지 20량체 캡머를 사용하는 인간 PD-L1 전사체를 가로질러 수행하였다. 효능 시험을 인간 백혈병 단핵구 세포주 THP1 및 인간 비-호지킨 K 림프종 세포주(카르파스-299)에서 시험관내 실험으로 수행하였다.

#### 세포주

THP1 및 카르파스(Karpas)-299 세포주를 인증된 세포 배양을 위한 유럽 컬렉션(European Collection of Authenticated Cell Cultures: ECACC)으로부터 원래 구입하였고, 5% CO<sub>2</sub>를 갖는 37°C의 가습된 인큐베이터에서 공급자에 의해 추천된 바와 같이 유지하였다.

#### 올리고뉴클레오타이드 효능

THP-1 세포(RPMI-글루타맥스(GLutamax) 중 3.104, 10% FBS, 1% 펜-스트랩(Pen-Strep)(써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))를 96-웰 환저 플레이트 내로 올리고뉴클레오타이드(4 내지 5 μL)에 첨가하고, 100



$\mu\text{L}$ /웰의 최종 부피로 6일 동안 배양하였다. 올리고뉴클레오타이드를 하나의 단일 농도( $20\ \mu\text{M}$ ) 및 25 내지  $0.004\ \mu\text{M}$ (물 중 1:3 희석)의 투여량-범위 농도에서 선별하였다. 제조사의 지시에 따라 MagNA 퓨어(Pure) 96 시스템(로슈 다이아그노스틱스(Roche Diagnostics)) 상에서 MagNA 퓨어 96 세포 RNA 대용량 키트를 사용하여 전체 mRNA를 추출하였다. 유전자 발현 분석을 위하여, 표적화 내생 대조군으로서 사용된 인간 PD-L1 및 ACTB를 표적화하는 사전-디자인된 타크만(Taqman) 프라이머(썬모 피셔 사이언티픽)를 갖는 콰트스튜디오(QuantStudio) 머신(어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems)) 상에서 타크만 RNA-to-ct 1-단계 키트(썬모 피셔 사이언티픽)를 사용하여 RT-qPCR을 수행하였다.  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  방법 및 대조군 샘플(비-처리된 세포)과 비교되는 %인 억제율을 사용하여 상대적인 PD-L1 mRNA 발현 수준을 계산하였다.

[0602] 카르파스-299 세포를 RPMI 1640, 2 mM 글루타민 및 20% FBS(시그마)에서 배양하였다. PBS에 용해된 올리고뉴클레오타이드 접합체의 첨가 전에 24시간 동안 항온처리된 96 웰 플레이트 중에서 세포를 10,000 세포/웰로 평판배양하였다. 올리고뉴클레오타이드의 최종 농도는  $100\ \mu\text{L}$ /웰의 최종 부피에서  $5\ \mu\text{M}$ 의 단일 투여량이거나,  $100\ \mu\text{L}$  배양 부피에서  $50\ \mu\text{M}$ ,  $15.8\ \mu\text{M}$ ,  $5.0\ \mu\text{M}$ ,  $1.58\ \mu\text{M}$ ,  $0.5\ \mu\text{M}$ ,  $0.158\ \mu\text{M}$ ,  $0.05\ \mu\text{M}$ 로부터  $0.0158\ \mu\text{M}$ 까지의 범위의 투여 반응으로 첨가되었다. 올리고뉴클레오타이드 화합물의 첨가 후 3일에 세포를 수확하였고, 제조사의 지시에 따라 퓨어링크 프로(PureLink Pro) 96 RNA 정제 키트(암바이온(Ambion))를 사용하여 RNA를 추출하였다. 제조사의 지시에 따라 M-MLT 역전사효소, 랜덤 10량체 레트로스크립트(RETROscript), RNase 억제제(암바이온) 및 100 mM dNTP 세트(인비트로젠(Invitrogen), PCR 등급)를 사용하여 cDNA를 합성하였다. 유전자 발현 분석을 위하여, PD-L1(어플라이드 바이오시스템스; Hs01125299\_m1) 및 TBP(어플라이드 바이오시스템스; 4325803)를 위한 타크만 프라이머 검정으로 설정된 듀플렉스에서 타크만 패스트 어드밴스드 마스터 믹스(Taqman Fast Advanced Master Mix)(2X)(암바이온)를 사용하여 qPCR을 수행하였다. 상대적인 PD-L1 mRNA 발현 수준은 대조군 샘플(PBS-처리된 세포)의 %로서 표 10에 제시된다.

[표 10]

[0604] THP1 및 카르파스-299 세포주에서 항-PD-L1 화합물의 시험관내 효능( $n=3$  실험으로부터의 평균). PD-L1 mRNA 수준은 카르파스-299 세포 중 TBP 또는 THP1 세포 중 ACTB로 정규화되고, 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로서 제시된다.

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
4_1	50	1	32	11	TAattggctctacTGC	236
5_1	25	5	9	6	TCGCataagaatgaCT	371
6_1	29	2	15	5	TGaacacacagtcgCA	382
7_1	27	7	3	1	CTGaacacacagtCGC	383
8_1	23	4	11	3	TCTgaacacacagtCG	384
9_1	32	3	19	6	TTCTgaacacacagTC	385
10_1	57	5	39	16	ACaagtcattgttaCTA	463
11_1	75	5	37	12	ACacaagtcattgttAC	465
12_1	22	2	10	3	CTtacttagatgcTGC	495
13_1	33	4	23	11	ACTtacttagatgCTG	496
14_1	33	7	21	6	GACTtacttagatgCT	497
15_1	41	6	18	10	AGacttacttagaTGC	498
16_1	96	14	40	7	GCAggaagagactTAC	506
17_1	22	2	9	3	AATAaattccgttCAGG	541
18_1	34	6	21	9	GCAAataaattccGTT	545
18_2	51	4	27	11	GCAaataaattccGTT	545
19_1	38	5	23	7	AGCAaataaattccGT	546
20_1	73	8	56	15	CAGAgcaataaattTCC	548
21_1	83	8	65	10	TGGAcagagcaataAAT	551
22_1	86	6	80	8	ATGGacagagcaAATA	554
23_1	44	4	30	2	CAgaatggacagaGCA	558
24_1	63	10	40	11	TTCTcagaatggacAG	562
25_1	31	1	39	5	CTGAacttttgacATAG	663
26_1	60	4	56	19	AagacaaaccagacTGA	675
27_1	36	4	34	10	TATAagacaaaccAGAC	678
28_1	40	4	28	13	TTATAagacaaaccAGA	679
29_1	30	2	18	6	TGTTataagacaaaCCC	682
30_1	77	3	67	10	TAGAacaatggtaCTTT	708
31_1	81	17	20	14	GTAGaacaatggtaCT	710
32_1	29	5	14	8	AGGtagaacaatgGTA	712
33_1	32	1	43	20	AAGAggtagaacaATGG	714
34_1	70	4	35	13	GCatccacagtaaaTT	749
35_1	83	2	66	21	GAaggttatttaaTTC	773
36_1	18	2	15	5	CTAAtcgaatgcaGCA	805
37_1	64	7	35	10	TACccaatctaataCGA	813
38_1	69	1	49	13	TAGttaccaatacTAA	817
39_1	49	5	26	9	CATttagttacccAAT	821

[0605]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
40_1	23	7	8	2	TCAtttagttaccCAA	822
41_1	24	6	12	3	TTcatttagttaCCCA	823
42_1	51	7	40	5	GAATtaatttcattTAGT	829
43_1	71	9	45	3	CAGTgaggaattaATTT	837
44_1	60	5	45	17	CCAAcagtgaggAATT	842
45_1	63	1	37	15	CCCaacagtgaggAAT	843
46_1	31	3	29	12	TAtaccaacagtgAGG	846
47_1	44	3	27	0	TTatacccaacagTGAG	847
48_1	38	3	26	6	TTTatacccaacagTGA	848
49_1	20	4	7	1	CCTttatacccaaCAG	851
50_1	22	3	6	2	TAACctttatacCCAA	854
51_1	28	1	29	16	AATAacctttataCCCA	855
52_1	80	11	48	10	GTAaataacctttaTA	859
53_1	54	4	37	14	ACTGtaaataacctTTAT	860
54_1	81	4	53	15	ATAtatatgcaatgAG	903
55_1	86	12	70	15	AGatatatatgcaaTG	905
56_1	56	8	27	7	GAGatatatatgcAAT	906
57_1	28	7	13	5	CCagagatatataTGC	909
58_1	88	13	69	23	CAATattccagagATAT	915
59_1	29	3	14	6	GCAATattccagagATA	916
60_1	25	3	14	3	AGCaatatccagaGAT	917
61_1	29	4	17	2	CAGcaatatccAGAG	919
62_1	27	3	14	3	AATCagcaatatCCAG	921
63_1	23	6	12	6	ACAAtcagcaataTCC	923
64_1	53	9	43	15	ACTaagtagttacactTCT	957
65_1	32	5	14	6	CTAAgtagttacactTC	958
66_1	35	4	31	6	GACTaagtagttacaCTT	959
67_1	64	10	55	14	TGActaagtagtTACA	962
68_1	62	11	57	16	CTTTgactaagtagTTA	964
69_1	42	9	59	13	CTCtttgactaagTAG	967
70_1	81	6	56	12	GCTCtttgactaagTA	968
71_1	27	3	39	9	CCttaaatactgtTGAC	1060
72_1	75	5	36	7	CTtaaatactgttgAC	1060
73_1	35	6	43	13	TCCttaaatactgTTG	1062
74_1	57	4	79	25	TCTCcttaaatactgTT	1063
75_1	53	6	28	6	TAtcatagttctCCTT	1073
76_1	26	4	9	2	AGTatcatagttcTCC	1075
77_1	74	5	39	12	GAgatcatagttCTC	1076
78_1	49	5	35	6	AGagtatcatagTTCT	1077
78_2	74	6	36	8	AGAgatcatagttTCT	1077

[0606]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
79_1	19	2	19	13	CAGagtatcatagTTC	1078
80_1	23	2	26	2	TTCAgagtatcataGT	1080
81_1	35	3	36	11	CTTcagagtatcATAG	1081
82_1	24	6	20	7	TTCTtcagagtatcaTA	1082
83_1	20	2	16	2	TTTcttcagagtaTCAT	1083
84_1	33	4	37	10	GAGAAaggctaagTTT	1099
85_1	42	2	35	18	GAcactcttgtaCATT	1213
86_1	50	4	54	8	TGagacactcttgtaCA	1215
87_1	50	8	28	8	TGagacactcttgTAC	1216
88_1	61	4	33	6	CTttattaaactCCAT	1266
89_1	71	8	43	12	ACCAaactttattaAA	1272
90_1	62	5	42	9	AAACctctactaagTG	1288
91_1	22	3	12	5	AGattaagacagtTGA	1310
92_1	46	3	ND	ND	AAgtaggagcaagaGGC	1475
93_1	42	4	60	24	AAAGtaggagcaagAGG	1476
94_1	86	15	46	10	GTtaagcagccaggAG	1806
95_1	66	6	82	27	AGggtaggatgggtAG	1842
96_1	83	19	62	36	AAGggtaggatgggTA	1843
97_1	60	9	69	5	CAAgggtaggatggGT	1844
97_2	76	13	34	7	CAagggtaggatggGT	1844
98_1	65	8	76	28	CCaagggtaggatgGG	1845
99_1	61	2	75	17	TCcaagggtaggatGG	1846
100_1	83	4	82	13	CTTCcaagggtaggAT	1848
101_1	45	3	52	14	ATCttccaagggtagGA	1849
102_1	29	2	17	7	AGaagtgatggctCATT	1936
103_1	26	3	22	1	AAGaagtgatggcTCAT	1937
104_1	34	6	22	2	GAGaagtgatggcTCA	1938
105_1	41	5	21	5	ATGAaatgtaaacTGGG	1955
106_1	40	8	29	6	CAATgaaatgtaaaCTGG	1956
107_1	24	3	16	4	GCAATgaaatgtaaACTG	1957
108_1	30	4	20	6	AGCAatgaaatgtAACT	1958
109_1	44	4	34	14	GAGCaatgaaatgtAAAC	1959
110_1	18	1	13	3	TGaattcccatatcCGA	1992
111_1	69	8	35	8	AGaattatgaccaTAT	2010
112_1	77	7	38	10	AGGtaagaattatGACC	2014
113_1	97	10	56	13	TCAGgtaagaattatGAC	2015
114_1	69	8	54	21	CTTCaggtaagaatTATG	2017
115_1	91	7	115	42	TCTTcaggtaagaATTA	2019
116_1	88	6	104	36	CTTcttcaggtaaGAAT	2021
117_1	85	6	118	17	TCTTcttcaggtaaGAA	2022

[0607]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
118_1	105	14	102	9	TCTcttccaggtaAGA	2023
119_1	37	2	76	18	TGGtctaagagaaGAAG	2046
120_1	46	6	81	11	GTTGgtctaagagAAG	2049
121_1	74	11	64	4	AGTtgggtctaagAGAA	2050
122_1	74	9	55	21	CAGttgggtctaagAGAA	2050
123_1	65	9	95	21	GCAGttgggtctaagagAA	2050
124_1	63	7	ND	ND	CAGTtgggtctaagaGA	2051
125_1	65	6	ND	ND	GCagttgggtctaagaGA	2051
126_1	67	14	104	34	GCagttgggtctaagGAG	2052
127_1	22	6	10	3	CTcatatcagggtCAGT	2063
128_1	50	4	46	9	CACAcagtgtctttaAC	2087
129_1	22	4	12	12	TAAatacacacatgTTCT	2092
130_1	24	2	43	28	GTAAtacacacatgTTC	2093
131_1	33	3	20	12	TGTAatacacacaTGTT	2094
132_1	73	17	57	21	GATCatgtaatacACAC	2099
133_1	47	5	28	14	AGATcatgtaataCACA	2100
134_1	35	6	26	11	CAAagatcatgtaaatACAC	2101
135_1	30	2	14	3	ACAAagatcatgtaaaTACA	2102
136_1	52	6	24	18	GAATacaaagatcaTGTA	2108
137_1	33	5	20	6	AGAAatacaaagatCATGT	2109
138_1	37	1	22	15	CAGAAatacaaagatCATG	2110
139_1	85	6	53	8	GCAGaatacaaagATCA	2112
140_1	79	4	40	6	AGGCagaatacaaagAT	2114
141_1	56	2	53	20	AAGGcagaatacaaAGA	2115
142_1	28	5	20	5	ATTagtgagggaGAA	2132
143_1	26	2	22	10	CATTagtgagggaCGA	2133
144_1	29	6	16	4	GAgggtgatggatTAG	2218
145_1	45	6	22	5	TTaggagtaataAAGG	2241
146_1	65	7	44	9	TTAatgaatttggtTG	2263
147_1	84	8	43	10	CTttaatgaatttgGT	2265
148_1	32	0	15	3	CATGgattacaactAA	2322
149_1	33	2	20	4	TCatggattacaaCTA	2323
150_1	29	1	11	3	GTCatggattacaaCT	2324
151_1	64	2	40	9	CAttaaatctagTCAT	2335
152_1	97	8	63	22	GACAttaaatctagTCA	2336
153_1	92	7	ND	ND	AGGGacattaaatcTA	2340
154_1	35	4	25	15	CAAagcattataaCCA	2372
155_1	34	3	24	6	ACttactaggcaGAAG	2415
156_1	102	6	113	18	CAGAgttactgtACA	2545
157_1	102	10	103	15	CCAGagttactgtAC	2546

[0608]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
158_1	88	7	95	18	GCcagagttaactgTA	2547
159_1	78	10	ND	ND	TGggccagagttaaCT	2550
160_1	59	5	26	5	CAGcatctatcagaCT	2576
161_1	78	8	42	10	TGAaataacatgagTCAT	2711
162_1	31	6	ND	ND	GTGaaataacatgAGTC	2713
163_1	18	2	11	3	TCTGttttatgtcacTG	2781
164_1	56	5	29	9	GTCTgtttatgtcaCT	2782
165_1	37	8	12	5	TGgtctgtttatGTCA	2784
166_1	39	1	19	3	TTGGtctgtttatgTC	2785
167_1	41	3	35	14	TCaccattgttttAA	2842
168_1	18	3	14	4	TTcagcaaatatTCGT	2995
169_1	36	8	13	2	GTGgtttcagcaaATAT	2999
170_1	18	2	11	4	TCTattgttaggtATC	3053
171_1	67	4	26	12	ATtgcccatcttacTG	3118
172_1	71	2	33	9	TATtgcccatcttaCT	3119
173_1	47	4	20	5	AAatattgcccatCTT	3122
174_1	74	4	34	7	ATAacctatcataCA	3174
175_1	98	19	44	12	TAtaaccttatcaTAC	3175
176_1	100	10	64	11	TTAtaaccttatcaTA	3176
177_1	72	38	28	5	TTTataaccttatCAT	3177
178_1	47	6	34	6	ACTgctattgctaTCT	3375
179_1	41	3	23	6	AGgactgctattgCTA	3378
180_1	32	6	27	7	GAGgactgctattgCT	3379
181_1	83	1	46	20	ACgtagaataataaCA	3561
182_1	94	4	52	9	CCaagtgatataATGG	3613
183_1	49	2	16	3	TTagcagaccaaGTGA	3621
184_1	96	3	26	5	GTttagcagaccaaGT	3623
185_1	78	3	46	10	TGacagtgattataTT	3856
186_1	88	5	45	21	TGTCcaagatattgAC	3868
187_1	46	6	23	6	GAAtatcctagatTGT	4066
188_1	79	3	45	14	CAaactgagaataTCC	4074
189_1	63	5	27	8	GCAaactgagaataTC	4075
190_1	77	9	37	11	TCCtattacaatcgTA	4214
191_1	74	10	36	9	TTCCtattacaatcGT	4215
192_1	91	8	51	28	ACTaatgggaggatTT	4256
193_1	95	14	67	24	TAgttcagagaataAG	4429
194_1	86	5	47	16	TAacatatagttcAGA	4436
195_1	87	4	81	20	ATAacatatagttcAG	4437
196_1	101	6	67	20	CAtaacatatagttCA	4438
197_1	91	6	60	13	TCataacatatagttTC	4439

[0609]



화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
198_1	61	3	31	10	TAGCtcctaacaatCA	4507
199_1	79	12	49	11	CTCCaatcttttgtaTA	4602
200_1	74	2	58	13	TCTCcaatctttgtAT	4603
201_1	53	3	33	10	TCtat ttcagccaaTC	4708
202_1	25	4	30	9	CGGaagtcagagtGAA	4782
203_1	32	5	21	7	TTAAgcatgaggaaTA	4798
204_1	34	10	26	11	TGAttgagcacctCTT	4831
205_1	81	12	62	12	GACtaattatttcgTT	4857
206_1	57	7	37	7	TGActaattatttCGT	4858
207_1	26	5	21	6	GTGactaattattTCG	4859
208_1	48	3	33	13	CTGcttgaaatgtgAC	4870
209_1	32	1	34	13	CCtgcttgaaatgTGA	4871
210_1	60	5	50	19	ATcctgcttgaaATGT	4873
211_1	111	8	110	26	ATTataaatctatTCT	5027
212_1	107	1	67	12	GctaataactttcATC	5151
213_1	26	3	19	6	CattgtaacataCCTA	5251
214_1	33	2	20	4	GcattgtaacatacCT	5252
215_1	89	8	53	16	TAatattgcaccaaAT	5295
216_1	25	2	29	9	GAtaataatgcacCAA	5297
217_1	27	1	27	6	AGataataatgcacCA	5298
218_1	79	6	45	11	GCcaagaagataATAT	5305
219_1	159	16	68	14	CACAgccacataaaCT	5406
220_1	90	2	72	12	TTgtaattgtggaaAC	5463
221_1	10	2	11	5	TGacttgttaattgTGG	5467
222_1	82	1	67	18	TCtaactgaaatagTC	5503
223_1	30	1	32	9	GTGgttcttaactgaAA	5508
224_1	53	7	53	15	CAatatgggacttgGT	5522
225_1	44	1	33	10	ATGacaatatgggaCT	5526
226_1	49	1	41	14	TATGacaatatgggAC	5527
227_1	77	1	54	15	ATATgacaatatggGA	5528
228_1	100	3	98	29	CTtcacttaataaTTA	5552
229_1	90	12	80	19	CTGcttcacttaataAA	5555
230_1	91	0	79	23	AAgactgcttcacTTA	5559
231_1	49	8	77	34	GAATgccttaattaTG	5589
232_1	17	7	88	33	TGGaatgccctaatTA	5591
233_1	40	5	35	10	GCAaatgccagtagGT	5642
234_1	81	6	72	25	CTAatggaaggattTG	5673
235_1	97	17	87	25	AAtatagaacctaaTG	5683
236_1	98	4	83	21	GAAagaatagaatGTT	5769
237_1	93	2	102	26	ATGggtaatagattAT	5893

[0610]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
238_1	110	24	44	14	GAaagagcacaggTG	6103
239_1	66	5	36	10	CTACatagagggaATG	6202
240_1	70	4	34	8	GcttcctacataGAGG	6207
241_1	64	NA	33	6	TGCTtcctacatagAG	6208
242_1	30	NA	19	7	TGggcttgaaataTGT	6417
243_1	88	6	69	15	CATtatatttaagaAC	6457
244_1	8	2	5	2	TCggttatgttaTCAT	6470
245_1	18	9	12	4	CActttatctggTCGG	6482
246_1	37	2	19	5	AAAttggcacagcGTT	6505
247_1	46	12	29	8	ACCGtgacagtaaATG	6577
248_1	31	2	25	2	TGggaaccgtgacagTA	6581
249_1	17	2	23	9	CCacatataggtcCTT	6597
250_1	15	6	23	7	CatattgtaccaTAC	6617
251_1	4	2	9	2	TCAattgtaccATA	6618
252_1	65	12	85	14	CAATgtcatatTGCT	6624
253_1	20	2	51	7	CATtcaattgtcataTTG	6626
254_1	48	8	91	41	TTTctactgggaaTTG	6644
255_1	11	5	23	8	CAAtttagtcagcCAG	6672
256_1	43	7	62	13	GAATaatgttcttaTCC	6704
257_1	28	2	36	19	CACAaattgaataatgtTCT	6709
258_1	64	4	78	22	CATGcacaattgaaTAAT	6714
259_1	53	8	104	73	ATCctgcaatttcaCAT	6832
260_1	54	5	59	14	CCaccatagctgatCA	6868
261_1	42	8	52	22	ACcaccatagctgaTCA	6868
262_1	68	5	118	66	CaccaccatagctgaTC	6869
263_1	40	2	73	20	TAgtcggcaccaccAT	6877
264_1	64	6	72	35	CttgtagtcggcaccAC	6880
265_1	56	4	82	35	CttgtagtcggcacCA	6881
266_1	41	5	46	21	CGcttgtagtcggcAC	6883
267_1	51	4	33	14	TCAataaagatcagGC	6942
268_1	61	2	49	10	TGgacttacaagaATG	6986
269_1	45	7	40	9	ATGgacttacaagaAT	6987
270_1	51	12	36	12	GCTCaagaaattggAT	7073
271_1	17	0	14	5	TACTgtagaacatgGC	7133
272_1	15	3	11	3	GCAAttcatTTgaTCT	7239
273_1	64	11	ND	ND	TGaaggaggaggacAC	7259
274_1	52	6	50	28	AGtggtgaaggaggAG	7265
275_1	79	7	ND	ND	TAgtggtgaaggaggAG	7265
276_1	81	6	ND	ND	At agtggtgaaggaggAG	7265
277_1	70	9	ND	ND	TAgtggtgaaggaggGA	7266

[0611]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
278_1	84	9	ND	ND	ATagtgggtgaaggagGA	7266
279_1	40	6	64	53	TAGtggtgaagggaGG	7267
280_1	42	10	ND	ND	ATAgtggtgaagggaGG	7267
281_1	63	7	ND	ND	GAtagtgggtgaagggaGG	7267
282_1	27	7	38	11	ATAGtggtgaagggaGG	7268
283_1	60	22	ND	ND	GAtagtgggtgaaggGAG	7268
284_1	23	3	97	54	GAgatagtgggtgAAGG	7271
285_1	51	6	72	19	CATGggagatagtGT	7276
286_1	7	1	21	9	ACAAataatggttaCTCT	7302
287_1	66	8	48	20	ACACacaaataatgGTTA	7306
288_1	67	6	58	20	GAGggacacacaaaTAAT	7311
289_1	46	2	50	21	ATATagagaggcTCAA	7390
290_1	22	6	ND	ND	TTgatatagagaGGCT	7393
291_1	11	2	17	3	GCATttgatatagAGA	7397
292_1	70	18	44	8	TTtgcatttgataTAG	7400
293_1	30	1	30	9	CTGgaagaataggtTC	7512
294_1	53	5	42	10	ACTGgaagaataggTT	7513
295_1	56	2	41	15	TACTggaagaatagGT	7514
296_1	80	8	53	13	TGGCttatcctgtACT	7526
297_1	73	6	52	14	ATggcttatectGTAC	7527
298_1	75	7	89	25	TATGgcttatectgTA	7528
299_1	52	5	50	11	GTAtggcttatccTGT	7529
300_1	27	3	31	6	ATgaatatatgccCAGT	7547
301_1	41	8	33	9	GAtgaatatatgCCCA	7549
302_1	8	2	ND	ND	CAAgatgaatataTGCC	7551
303_1	32	5	37	14	GACAacatcagtaTAGA	7572
304_1	28	5	30	23	CAAGacaacatcAGTA	7576
305_1	47	5	41	9	CACtctagttccTTT	7601
306_1	39	6	33	7	AACactcctagttCCT	7603
307_1	68	3	42	14	TAacactcctagtTCC	7604
308_1	115	5	69	22	CTaacactcctagtTC	7605
309_1	97	16	57	14	TGataacataacttTG	7637
310_1	36	1	23	10	CTgataacataaaCTGT	7638
311_1	38	5	24	5	TTTGaactcaagtGAC	7654
312_1	42	3	39	5	TCCTttacttagcTAG	7684
313_1	15	2	14	3	GAgtttggattagCTG	7764
314_1	49	28	ND	ND	TGggatatgacagGGA	7838
315_1	34	6	ND	ND	TGTGggatatgacaGG	7840
316_1	47	3	37	8	ATATggaaggataTC	7875
317_1	11	3	ND	ND	ACAggatatggaaGGG	7880

[0612]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
318_1	48	4	ND	ND	ATTTcaacaggatATGG	7885
319_1	18	2	16	4	GAGtaatttcaacAGG	7891
320_1	74	6	44	5	AGGGagtaatttcAACA	7893
321_1	38	5	56	28	ATTAgggagtaatTTCA	7896
322_1	66	9	32	11	CTtactattaggGAGT	7903
323_1	13	1	15	5	CAGcttactattaGGG	7906
324_1	26	4	20	9	TCAgcttactattAGG	7907
325_1	43	4	17	2	ATTtcagcttactaTTAG	7908
326_1	54	5	57	16	TTcagcttactaTTAG	7908
327_1	28	3	8	2	CAGAtttcagcttaCT	7913
328_1	43	4	37	16	GACTacaactagagGG	7930
329_1	45	12	36	10	AGACTacaactagaGG	7931
330_1	99	8	94	32	AAgactacaactagAG	7932
331_1	59	4	52	19	ATGAtttaattctagtCAAA	7982
332_1	100	2	84	23	TTTaattctagtCAAA	7982
333_1	91	9	60	19	GATTtaattctaGTCA	7984
771_1	74	6	50	5	TGAtttaattctaGTCA	7984
334_1	73	5	54	12	ATGAtttaattctagTCA	7984
335_1	15	1	26	3	GATGatttaattctagtCA	7984
336_1	71	22	49	16	GatttaattctaGTCA	7984
337_1	43	5	30	11	GATGatttaattctaGTC	7985
338_1	98	5	90	27	TGatttaattctagTC	7985
339_1	87	21	86	2	GAGAtgatttaatTCTA	7988
340_1	92	5	85	27	GAGatgatttaatTCT	7989
341_1	7	1	7	1	CAGAttgatgtagTT	8030
342_1	7	2	24	11	CTcagattgatgGTAG	8032
343_1	3	1	14	9	GTTagccctcagaTTG	8039
344_1	14	5	20	7	TGtattgtttagcCCTC	8045
345_1	10	2	11	5	ACttgtattgttAGCC	8048
346_1	52	4	52	17	AGCcagtatcagggAC	8191
347_1	33	3	18	8	TTgacaatagtGCAT	8213
348_1	7	2	13	5	ACAagtggtatctTCT	8228
349_1	63	8	44	15	AATCtactttacaaGT	8238
350_1	36	2	ND	ND	CAcagtagatgcctGATA	8351
351_1	24	2	30	9	GAacacagtagatGCC	8356
352_1	23	4	103	14	CTTGgaacacagtagAT	8359
353_1	20	2	45	2	ATAtcttggacaCAG	8364
354_1	25	3	24	6	TCTttaatatcttgGAAC	8368
355_1	39	2	41	10	TGatttctttaatatCTTG	8372
356_1	54	5	88	43	TGatgatttctttaTATC	8375

[0613]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
357_1	31	4	45	27	AGGctaagtcatgaTG	8389
358_1	18	3	43	20	TTGAtgaggctaagTC	8395
359_1	6	2	11	2	CCAggattatactcTT	8439
360_1	43	5	40	14	GCcaggattataCTCT	8440
361_1	56	8	73	13	CTGccaggattataCT	8442
362_1	23	1	33	7	CAGAAacttatactttaTG	8473
363_1	49	8	45	14	AAGCagaaacttaTACT	8478
364_1	39	6	37	4	GAAgcagaaacttaTACT	8478
365_1	26	4	45	13	TGGAagcagaaacttataCT	8478
366_1	21	4	44	5	TGGAagcagaaacttaTAC	8479
367_1	97	4	70	22	AAgcagaaacttaTAC	8479
368_1	34	3	32	11	TGGAagcagaaactTATA	8480
369_1	71	7	46	19	AAGGgatattatggAG	8587
370_1	51	9	79	38	TGccggaagatttcCT	8641
371_1	45	6	52	25	ATGGattgggagtaGA	8772
372_1	27	7	30	8	AGatggattgggagTA	8774
373_1	13	3	28	6	AAGatggattgggaGT	8775
374_1	42	10	44	11	ACaagatggattGGGA	8777
374_2	41	3	45	14	ACaagatggattggGA	8777
375_1	83	9	88	32	AGAaggttcagaCTTT	8835
376_1	40	5	33	3	GCAGAaggttcagaCT	8837
376_2	28	5	20	4	GCagaaggttcagACT	8837
377_1	70	2	43	8	TGCAGAaggttcagAC	8838
378_1	23	3	55	17	AGTgcagaaggttcAG	8840
378_2	51	6	41	8	AGTGcagaaggttcAG	8840
379_1	34	6	35	7	AAGTgcagaaggttCA	8841
380_1	44	11	24	6	TAagtgcaagGTTC	8842
381_1	37	5	45	9	TCtaagtgcaagAGGT	8844
382_1	75	5	147	26	CTCaggagttctactTC	8948
383_1	90	10	141	55	CTCaggagttctaCTT	8949
384_1	73	8	234	116	AtggaggtgactcaggAG	8957
385_1	33	4	42	7	ATggaggtgactcagGA	8958
386_1	24	3	29	14	ATggaggtgactcAGG	8959
387_1	37	2	65	15	TAtggaggtgactcAGG	8959
388_1	50	10	81	19	ATatggaggtgactcaGG	8959
389_1	42	5	61	10	TATGgaggtgactcAG	8960
390_1	36	2	76	50	ATatggaggtgacTCAG	8960
391_1	52	6	64	6	CAtatggaggtgactcAG	8960
392_1	63	5	57	6	ATAtggaggtgacTCA	8961
393_1	53	7	64	12	CAtatggaggtgacTCA	8961

[0614]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
394_1	51	5	56	24	CAtatggaggtgACTC	8962
395_1	23	3	41	34	GCatatggaggtgacTC	8962
396_1	34	3	54	10	TGcatatggaggtgacTC	8962
397_1	54	5	71	24	TtgcatatggaggtgacTC	8962
398_1	61	11	59	13	TttgcatatggaggtgacTC	8962
399_1	25	2	30	6	GCatatggaggtgaCT	8963
400_1	34	4	25	9	TGcatatggaggtgaCT	8963
401_1	25	4	31	20	TTGcatatggaggtgaCT	8963
402_1	51	6	37	11	TttgcatatggaggtgaCT	8963
403_1	26	1	33	5	TGcatatggaggtgAC	8964
404_1	25	2	69	19	TTGcatatggaggtGAC	8964
405_1	26	4	24	4	TTTGcatatggaggtgAC	8964
406_1	19	3	20	7	TTTGcatatggaggtGA	8965
407_1	16	5	46	16	TTtgcatatggaGGTG	8966
408_1	9	2	9	6	AAgtgaagttcaaCAGC	8997
409_1	26	8	109	52	TGggaagtgaagTTCA	9002
410_1	31	5	24	5	ATgggaagtgaagTTC	9003
411_1	49	9	19	10	GATGggaagtgaagTGT	9004
412_1	28	10	17	9	CTGtgatgggaagtGAA	9007
413_1	54	4	34	8	ATTgagtgaatccAAA	9119
414_1	11	1	14	2	AattgagtgaatCCAA	9120
415_1	58	6	14	2	GATAattgagtgaTCC	9122
416_1	5	1	16	3	GTGataattgagtGAA	9125
417_1	73	5	61	14	AAGaaaggtgcaATA	9155
418_1	86	6	64	13	CAagaaaggtgcATA	9156
419_1	75	19	64	14	ACAagaaaggtgcaAT	9157
420_1	75	8	50	13	ATttaactcaciaAC	9171
421_1	21	8	23	6	CTgttaggttcaGCGA	9235
422_1	54	10	30	5	TCTGaatgaacatTTCG	9260
423_1	11	4	15	5	CTcattgaaggtTCTG	9281
424_1	87	3	52	8	CTAatctcattgaaGG	9286
425_1	95	1	85	13	CCtaatctcattgaAG	9287
426_1	31	7	22	7	ACTttgatctttcAGC	9305
427_1	64	7	49	16	ActatgcaacacttTG	9315
428_1	18	6	21	3	CAAtagctttatCGG	9335
429_1	19	6	17	4	CCaaatagctttATCG	9336
430_1	35	4	27	8	TCCAaatagctttATC	9337
431_1	75	8	43	7	GATCcaaatagcttTA	9339
432_1	67	11	32	8	ATgatccaaataGCTT	9341
433_1	53	5	43	6	TATGatccaaatagCT	9342

[0615]



화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
434_1	97	9	66	29	TAAAcagggctggGAAT	9408
435_1	58	12	44	17	ACttaaacagggCTGG	9412
436_1	58	10	30	12	ACacttaaacagGGCT	9414
437_1	87	38	41	3	GAACacttaaacAGGG	9416
438_1	70	4	59	33	AGAGaacacttaaACAG	9418
439_1	83	17	28	9	CTACagagaacaCTTA	9423
440_1	49	12	27	4	ATGctacagagaaCACT	9425
441_1	53	10	24	13	ATAAatgctacagagAACAA	9427
442_1	23	6	20	10	AGataaatgctacaGAGA	9430
443_1	48	6	27	7	TAGAgataaatgcTACA	9434
444_1	51	3	32	8	TAGAtagagataaatGCT	9437
445_1	38	5	ND	ND	CAATatactagataGAGA	9445
446_1	52	3	31	1	TACACaatatactagATAG	9448
447_1	65	6	48	11	CTAcacaatatacTAG	9452
448_1	67	9	29	2	GCTAcacaatataCTA	9453
449_1	103	17	65	15	ATATgctacacaatATAC	9455
450_1	71	13	129	22	TGATatgctacaCAAT	9459
451_1	19	4	9	1	ATGAtatgatatgCTAC	9464
452_1	75	10	45	21	GAGGagagagacaaTAAA	9495
453_1	68	6	43	10	CTAggaggagagagACA	9500
454_1	72	7	79	25	TATTctaggaggagAGA	9504
455_1	31	3	29	9	TTATattctaggagGAG	9507
456_1	38	5	62	17	GTTtatattctaGGAG	9510
457_1	15	6	15	8	TGgagtttatattcTAGG	9512
458_1	34	3	21	3	CGtaccaccactcTGC	9590
459_1	41	5	55	22	TGAGgaaatcattcATTC	9641
460_1	81	8	47	22	TTTGaggaaatcatTCAT	9643
461_1	76	8	39	5	AGGCtaatectattTG	9657
462_1	93	12	216	12	TTTAggctaatecCTAT	9660
463_1	15	6	30	9	TGctccagtgtagcCT	9755
464_1	27	3	25	6	TAgtagtactcgATAG	9813
465_1	9	2	7	3	CTAattgtagtagtaCTC	9818
466_1	52	3	32	6	TGctaattgtagTAGT	9822
467_1	68	11	36	16	AGTGctaattgtagTA	9824
468_1	35	6	32	3	GCAAgtgctaattgTA	9827
469_1	91	9	ND	ND	GAGGaaatgaactaattTA	9881
470_1	92	5	ND	ND	CAGGaggaaatgaacTA	9886
471_1	67	5	42	6	CCctagagtcattTCC	9902
472_1	35	5	20	8	ATCttacatgatgaAGC	9925
473_1	13	1	20	5	GACacactcagatttcAG	9967

[0616]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
474_1	24	4	20	2	AGacacactcagatttcAG	9967
475_1	25	4	24	7	AAGacacactcagatttcAG	9967
476_1	26	6	19	4	AGacacactcagattTCA	9968
477_1	28	4	32	13	AAGacacactcagattTCA	9968
478_1	31	8	37	6	AAagacacactcagattTCA	9968
479_1	63	7	51	26	GAAagacacactcagattTC	9969
480_1	37	10	ND	ND	AAGAcacactcagattTC	9969
481_1	41	4	ND	ND	AAAGacacactcagaTTTC	9969
482_1	19	5	48	14	TGAAagacacactcagattTT	9970
483_1	60	8	68	10	TGaaagacacactcaGATT	9971
484_1	42	8	63	22	TGaaagacacactcaGAT	9972
485_1	48	9	41	20	ATTGaaagacacacTCA	9975
486_1	27	6	27	12	TCattgaaagacaCACT	9977
487_1	88	13	121	33	TTccatcattgaAGA	9983
488_1	80	12	ND	ND	ATAAtaccacttaTCAT	10010
489_1	13	4	27	15	TTacttaatttcttTGGA	10055
490_1	32	5	60	24	TTAgaactagcttttaTCA	10101
491_1	58	10	55	17	GAGgtacaaatatAGG	10171
492_1	4	1	12	3	CTTatgatacaacTTA	10384
493_1	37	6	35	5	TCttatgatacaaCTT	10385
494_1	30	0	27	6	TTCttatgatacaaCT	10386
495_1	27	8	18	3	CAGtttcttatgaTAC	10390
496_1	25	10	25	6	GCAgtttcttatgaTA	10391
497_1	77	6	72	29	TACAaatgtctattagGTT	10457
498_1	66	5	69	17	TGTAcaaatgtctatTAG	10460
499_1	27	10	20	4	AGCatcacaattagTA	10535
500_1	31	10	25	5	CTAatgatagtgaGC	10548
501_1	21	7	30	8	AGCtaatgatagtGAA	10550
502_1	35	5	39	8	ATGCcttgacatatTA	10565
503_1	64	11	79	26	CTCAagattattgACAC	10623
504_2	25	4	83	32	ACctcaagattatTTGA	10626
504_1	94	7	22	6	ACCtcaagattatTTGA	10626
505_1	31	6	34	10	AACctcaagattatTG	10627
506_1	55	6	62	17	CACAaacctcaagattatTT	10628
507_1	66	12	40	4	GTActtaattagACCT	10667
508_1	78	5	80	10	AGTActtaattagACC	10668
509_1	36	5	42	15	GTATgagtggttaaAC	10688
510_1	40	4	48	22	AGgaaacagcagaAGTG	10723
511_1	27	7	13	6	GCacaaccagaggAA	10735
512_1	54	5	ND	ND	CAAgcacaaccagAG	10738

[0617]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
513_1	35	7	ND	ND	TTCaagcacaaccCAG	10740
514_1	49	6	52	15	AattcaagcacaACCC	10742
515_1	72	4	106	49	TAATAattcaagcacaCC	10743
516_1	43	4	57	21	ACTAataattcaaGCAC	10747
517_1	37	3	60	12	ATAAactaataattcAAGC	10749
518_1	9	3	6	1	TAgatttgtagGTAA	11055
519_1	59	10	31	5	AGCCttaattctccAT	11091
520_1	41	4	34	9	AATGatctagagcCTTA	11100
521_1	34	6	34	7	CTAatgatctagaGCC	11103
522_1	52	6	52	17	ACTaatgatctaGAGC	11104
523_1	60	4	54	10	CATtaacatgttctTATT	11165
524_1	57	4	55	8	ACAAGtacattaacatGTTT	11170
525_1	53	6	44	5	TTACAagtacattaaCATG	11173
526_1	54	11	49	17	GCTTtattcatgtTTAT	11195
527_1	34	7	17	5	GCTtattcatgttTA	11196
528_1	11	2	21	4	AGAgcttattcatgtTT	11197
529_1	22	4	33	7	ATAAgagcttattCATG	11200
530_1	30	5	32	15	CATAagagctttaTTCA	11202
531_1	77	8	24	4	AGCAtaagagctTTAT	11205
532_1	8	3	15	6	TAGattgtttagTGCA	11228
533_1	4	2	10	2	GTagattgtttaGTGC	11229
534_1	41	6	33	11	GACAattctagtaGATT	11238
535_1	50	1	37	7	CTGacaattctaGTAG	11241
536_1	49	7	36	6	GCTGacaattctagTA	11242
537_1	59	2	42	11	AGgattaaagatacgTA	11262
538_1	28	11	28	4	CAGgattaaagataCGT	11263
539_1	96	5	20	6	TCAGgattaaagataCG	11264
540_1	70	11	59	11	TTcaggattaaagATAC	11265
541_1	53	5	28	4	AGGAagaaagtttgATTG	11308
542_1	92	13	59	12	TCAAggaagaaagtTTGA	11311
543_1	44	3	67	7	CTCAaggaagaaagtTTG	11312
544_1	43	4	32	4	TGctcaaggaagaAAGT	11315
545_1	41	7	44	20	AATTatgctcaaggaAGA	11319
546_1	11	4	26	8	TAGGataccacattatGA	11389
547_1	25	4	26	12	CAtaatttattccattcCTC	11449
548_1	64	6	ND	ND	TGCAtaatttattcCAT	11454
549_1	48	17	49	7	ACTGcataatttatTCC	11456
550_1	91	10	92	15	CTAAactgcataattTATT	11458
551_1	85	8	38	9	ATAactaaactgCATA	11465
552_1	86	4	ND	ND	TTAttataaactaaaCTGC	11468

[0618]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
553_1	91	13	92	21	TAGTaccattattaataaCT	11475
554_1	50	4	37	7	CATAactaaggacgTT	11493
555_1	41	5	30	7	TCataactaaggacGT	11494
556_1	80	7	55	13	CGTCataactaaggAC	11496
557_1	86	3	59	11	TCgtcataactaagGA	11497
558_1	51	9	33	12	ATcgtcataactAAGG	11498
559_1	91	6	65	26	GTtagtatcttacATT	11525
560_1	30	3	41	8	CTCtattgttagtATC	11532
561_1	59	8	18	6	AGTatagagttacTGT	11567
562_1	65	11	41	11	TTCctggtgatactTT	11644
563_1	57	13	45	13	GTTcctggtgatacTT	11645
564_1	57	15	30	7	TGttcctggtgataCT	11646
565_1	17	4	35	4	ATAaacatgaatctCTCC	11801
566_1	16	3	30	4	CTTataaacatgaaTCTC	11804
567_1	60	5	45	11	CTGtctttataaaCATG	11810
568_1	20	2	19	5	TTgttataaaactgTCTT	11820
569_1	68	9	44	4	TTAaatttatcttgGATA	11849
570_1	76	8	48	12	CTaaatttatctTGGA	11851
571_1	62	5	66	5	CTTctaaatttattctTG	11853
572_1	28	4	44	10	TATGtttctcagtAAAG	11877
573_1	29	6	36	11	GAAttatctttaaACCA	11947
574_1	74	6	34	7	CCCttaaatcttaCA	11980
575_1	37	8	30	9	ACACtgctcttgtaCC	11995
576_1	45	14	27	6	TGAcaacactgctCTT	12000
577_1	2	1	12	5	TACAtttatgggcTC	12081
578_1	65	14	39	9	GTacatttatggGCT	12082
579_1	34	4	53	12	TTGgtacatttatTGG	12085
580_1	41	7	35	6	CATGttggtacattTAT	12088
581_1	11	4	12	5	AATCatgttggtacAT	12092
582_1	96	16	48	9	AAatcatgttggtacCA	12093
583_1	71	15	42	13	GACaagtttggaTTAA	12132
584_1	46	34	39	6	AatgttcagatgCCTC	12197
585_1	37	26	28	12	GCttaatgttcagaTG	12201
586_1	75	8	43	12	CGTAcatagcttgaTG	12267
587_1	41	10	28	5	GTGaggaattaggaTA	12753
588_1	41	5	27	9	GTAacaatatggttTG	12780
589_1	67	10	37	7	GAAatatgtagaCTA	13151
590_1	97	10	80	12	TTGaaatatgtagAC	13153
591_1	64	10	47	9	AAgtctagtaatTTGC	13217
592_1	84	7	60	9	GCTCagtagattatAA	13259

[0619]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 게시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
593_1	42	8	32	9	CATacactgttgcTAA	13296
594_1	101	6	79	17	ATGgtctcaaatcATT	13314
595_1	53	14	46	7	CAAtggtctcaaatCA	13316
596_1	47	6	36	6	TTCCtatgtattgaCT	13568
597_1	97	12	41	6	TTTctgttcacaacAC	13600
598_1	85	1	49	11	AGgaaccactaaTCT	13702
599_1	56	3	34	7	TAAatggcaggaacCC	13710
600_1	15	4	24	8	GTAatggcaggaacCC	13711
601_1	40	6	26	8	TTgtaaatggcagGAA	13713
602_1	59	12	26	6	TTatgagttaggCATG	13835
603_1	62	2	42	10	CCAgtgaaactttAA	13935
604_1	77	9	55	18	CCCttagtcagctCCT	13997
605_1	82	13	42	11	ACccttagtcagCTCC	13998
606_1	74	1	39	10	CACccttagtcagCTC	13999
607_1	76	9	30	8	TCTcttactaggeTCC	14091
608_1	82	5	50	13	CCtatctgtcateATG	14178
609_1	82	1	48	12	TCCtatctgtcatcAT	14179
610_1	41	6	50	13	GAGaagtgtagaaGC	14808
611_1	70	5	84	19	CATCcttgaagtttAG	14908
612_1	64	14	61	16	TAAtaagatggctCCC	15046
613_1	85	2	51	14	CAAggcataataagAT	15053
614_1	47	1	35	10	CCAaggcataatAAGA	15054
615_1	74	8	53	11	TGatccaattctcaCC	15151
616_1	63	4	41	11	ATGatccaattctCAC	15152
617_1	46	7	42	9	CGCttcatcttcacCC	15260
618_1	104	4	15	4	TAtgacactgcaTCTT	15317
619_1	8	3	8	5	GTAtgacactgcaTCT	15318
620_1	21	3	27	10	TGtatgacactgCATC	15319
621_1	37	7	38	11	TTCTcttctgtaagTC	15363
622_1	49	7	36	11	TTctacagaggaACTA	15467
623_1	47	1	32	10	ACTacagttctacAGA	15474
624_1	78	8	69	6	TTCCcacaggtaaaTG	15561
625_1	70	7	ND	ND	ATTAttgaaataactCATT	15594
626_1	73	7	49	25	TGGGaggaaattatTTG	15606
627_1	80	5	64	11	TGACtcatcttaaaTG	15621
628_1	71	6	66	19	CTGactcatcttaaAT	15622
629_1	31	6	41	6	TTTactctgactcATC	15628
630_1	88	2	68	18	TATtggaggaattatTT	15642
631_1	53	2	27	6	GTAttggaggaattAT	15643
632_1	23	3	39	7	TGgtatacttctctaagTAT	15655

[0620]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
633_1	42	9	33	3	GATCtcttggtataCT	15666
634_1	38	1	30	16	CAgacaactctataCC	15689
635_1	10	2	19	3	AACAtcagacaacTCTA	15693
636_1	13	1	11	3	TAACatcagacaacTC	15695
637_1	14	2	27	2	TTTAacatcagacaACTC	15695
638_1	101	14	81	16	ATttaacatcagacAA	15698
639_1	14	1	17	1	CCtatttaacatcAGAC	15700
640_1	65	2	ND	ND	TCCctattttaacaTCA	15703
641_1	41	6	42	12	TCAAcgactatttgAAT	15737
642_1	37	2	29	5	CTTAtattctggcTAT	15850
643_1	31	7	35	4	ATCCttatattctgGC	15853
644_1	13	3	8	1	GAtccttatattCTGG	15854
645_1	25	5	20	4	TGAtccttatattCTG	15855
646_1	33	6	54	10	ATTGaaacttgaTCCT	15864
647_1	43	3	27	6	ACtgtcattgaaACTT	15870
648_1	54	7	32	12	TCTtactgtcattgAA	15874
649_1	12	1	25	2	AGgatcttactgtCATT	15877
650_1	13	4	11	3	GCAaatcaactccATC	15896
651_1	10	5	16	3	GTGcaaatcaactCCA	15898
652_1	7	0	36	18	CAATtatttctttgTGC	15910
653_1	21	3	31	7	TGGcaacaattattTCTT	15915
654_1	75	9	73	24	GCTggcaacaatTATT	15919
655_1	21	6	39	6	ATCCatttctactgCC	15973
656_1	25	3	38	8	TAATatctattgattTCTA	15988
657_1	14	2	11	5	TCaatagtgtaggCA	16093
658_1	11	4	10	3	TTCaatagtgtaggGC	16094
659_1	18	1	32	12	AGGTtaattaattcaATAG	16102
660_1	33	7	25	10	CATttgtaatccCTAG	16163
660_2	64	14	31	8	CATttgtaatcccTAG	16163
661_1	48	6	34	6	ACAtttgtaatccCTA	16164
662_2	29	6	23	5	AAcatttgtaatCCCT	16165
662_1	30	6	18	6	AACatttgtaatCCCT	16165
663_1	49	1	26	6	TAaatttcaagttCTG	16184
664_1	17	3	30	10	GTTtaaatttcaagTTCT	16185
665_1	22	7	40	9	CCAAGtttaaatTTCAAG	16189
666_1	89	11	ND	ND	ACCCaagtttaaaTTTC	16192
667_1	60	16	87	8	CATacagtgacccaagTTT	16199
668_1	65	9	50	12	ACatcccatcacagTGA	16208
669_1	83	8	103	4	AGcacagctctaCATC	16219
670_1	80	9	150	36	ATAtagcacagcTCTA	16223

[0621]



화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	시열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
671_1	57	14	ND	ND	TCCatatagcacagCT	16226
672_1	53	10	106	8	ATTtccatatagCACA	16229
673_1	78	3	96	14	TTTatttccatatAGCA	16231
674_1	77	9	31	7	TTTatttccatatAGC	16232
675_1	32	6	ND	ND	AAGGagaggagatTATG	16409
676_1	32	5	24	6	AGTtcttgtgttagCT	16456
677_1	19	4	17	4	GAGtcttgtgttaGC	16457
678_1	14	3	25	3	ATTaattatccatCCAC	16590
679_1	11	2	20	6	ATCaattaatatcCATC	16593
680_1	31	5	40	11	AGAatcaattaatatTCC	16596
681_1	8	3	30	10	TGagataccgtgcaTG	16656
682_1	11	3	ND	ND	AatgagataccgTGCA	16658
683_1	15	3	33	10	CTGtggttaggctaAT	16834
684_1	45	7	38	7	AagagtaagggtctgtggTT	16842
685_1	24	5	ND	ND	GATGggttaagagTAA	16854
686_1	11	2	ND	ND	AGCagatgggttaaGA	16858
687_1	ND	ND	51	7	TGtaaacatttgTAGC	16886
688_1	83	1	54	11	CCTgcttataaatgTA	16898
689_1	103	4	73	14	TGCCctgcttataaAT	16901
690_1	104	2	64	22	TCttcttagttcaaTA	16935
691_1	ND	ND	60	9	TGgtttctaactACAT	16980
692_1	ND	ND	94	22	AGtttggtttctaaCTA	16983
693_1	8	2	17	5	GAAtgaaacttgcCTG	17047
694_1	98	6	51	9	ATTatccttacatGAT	17173
695_1	48	4	18	4	GTaccaattatcCTT	17180
696_1	94	2	48	9	TGTaccaattatCCT	17181
697_1	31	5	42	13	TTgtaccaattatCC	17182
698_1	41	4	39	6	TTTgtaccaattatC	17183
699_1	63	0	28	12	AGCAgcaggttataTT	17197
700_1	99	6	43	12	TGGgaagtgggtctGGG	17292
701_1	103	2	28	5	CTGgagagtgaataTA	17322
702_1	52	6	27	9	AATGctggattacgTC	17354
703_1	67	3	37	7	CAatgctggattaCGT	17355
704_1	36	10	80	12	TTgttcagaagtATCC	17625
705_1	19	9	47	9	GatgatttgcttGGAG	17646
706_1	44	NA	60	9	GAAatcattcacaACC	17860
707_1	46	9	32	9	TTGtaacatctactAC	17891
708_1	56	0	79	17	CATtaagcagcaagTT	17923
709_1	30	9	46	7	TTActagatgtgagCA	17942
710_1	29	4	36	6	TTtactagatgtgAGC	17943

[0622]

화합물 번호	KARPAS-299 세포 5 $\mu$ M CMP		THP1 세포 20 $\mu$ M CMP		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	대조군의 % mRNA	sd	대조군의 % mRNA	sd		
711_1	41	13	41	6	GACcaagcaccttaCA	17971
712_1	36	19	49	11	AGAccaagcacctTAC	17972
713_1	30	6	34	7	ATgggttaaataAAGG	18052
714_1	70	2	24	8	TCaaccagagtattAA	18067
715_1	11	4	26	8	GTCaaccagagtatTA	18068
716_1	126	56	26	6	ATtgtaaagctgaTAT	18135
717_1	73	1	42	10	CAcataattgtaAAGC	18141
718_1	23	9	55	18	GAggtctgctattTAC	18274
719_1	50	1	42	11	TGtagattcaatgCCT	18404
720_1	79	3	39	10	CCtcattatactaTGA	18456
721_1	27	6	30	8	CCttatgctatgacAC	18509
722_1	26	7	50	13	TCCTtatgctatgaCA	18510
723_1	59	1	48	12	AAGatgtttaagtATA	18598
724_1	54	2	50	13	CTgattattaagATGT	18607
725_1	92	10	84	19	TGgaaaggtatgaaTT	18808
726_1	24	8	61	16	ACttgaatggcttgGA	18880
727_1	8	4	51	14	AACttgaatggctTGG	18881
728_1	35	4	35	10	CAATgtgttactatTT	19004
729_1	36	9	53	11	ACAatgtgttactATT	19005
730_1	70	2	41	11	CATCtgctatataaGA	19063
731_1	38	NA	42	9	CCTAgacaaatacTT	19223
732_1	102	15	15	4	CAGagttaataatAAG	19327
733_1	37	10	8	5	GTTCaagcacacgAA	19493
734_1	13	1	38	11	AGggttcaagcacAAC	19496
735_1	49	NA	36	11	TGttgggagacactgTT	19677
736_1	48	NA	32	10	AAGgaggagttaggAC	19821
737_1	36	NA	64	11	CTATgccatttacgAT	19884
738_1	105	19	66	19	TCaatgcagaattAG	19913
739_1	44	NA	41	6	AGtgacaatcaaATGC	19921
740_1	107	NA	68	18	AAgtgacaatcaaATG	19922
741_1	102	4	27	6	GTGtaccaagtaacAA	19978
742_1	110	10	30	16	TGGgatgttaaacTGA	20037

[0623]

[0624]

## 실시예 2 - 투여량 반응 곡선에서 시험관내 효능 시험

[0625]

표 10으로부터의 올리고뉴클레오티드의 선택을 실시예 1에 기술된 시험관내 효능 검정에서 PBS 중 반-로그 연속 희석(50  $\mu$ M, 15.8  $\mu$ M, 5.0  $\mu$ M, 1.58  $\mu$ M, 0.5  $\mu$ M, 0.158  $\mu$ M, 0.05  $\mu$ M로부터 0.0158  $\mu$ M까지의 올리고뉴클레오티드)을 사용하여 카르파스-299 세포에서 시험하였다. IC<sub>50</sub> 및 최대 억제(% 잔류 PD-L1 발현)를 올리고뉴클레오티드에 대해 평가하였다.

[0626]

EC<sub>50</sub> 계산을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 6에서 수행하였다. IC<sub>50</sub> 및 최대 PD-L1 녹다운 수준은 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로서 표 11에 제시된다.

[0627]

[표 11]

[0628] 염수의 %인 최대 억제 및 카르팜스-299 세포주에서의 EC50.

화합물 번호	최대 억제 (% 잔류 PD-L1 발현; % 처리된 염수)		EC50 (μM)		화합물 (CMP)	서열번 호 1 상의 개시
	Avg	SD	Avg	SD		
6_1	11	3.3	0.69	0.11	TCGCataagaatgaCT	371
8_1	29	1.7	0.06	0.01	CTGaacacacagTCGC	383
9_1	19	1.7	0.23	0.02	TCTgaacacacagTCG	384
13_1	14	4.7	0.45	0.12	CTtacttagatgcTGC	495
41_1	10	1.8	0.19	0.02	TCAtttagttaccCAA	822
42_1	17	1.3	0.19	0.02	TTcatttagtttaCCCA	823
58_1	23	1.5	0.17	0.01	CCagagatatataTGC	909
77_1	24	2.4	0.16	0.02	AGTatcatagtTTC	1075
92_1	12	2.4	0.25	0.03	AGattagacagTGA	1310
111_1	3	2.0	0.27	0.03	TGaatcccatatcCGA	1992
128_1	11	1.8	0.25	0.03	CTcatatcagggCAGT	2063
151_1	16	2.7	0.28	0.05	GTCatggattacaaCT	2324
164_1	19	1.6	0.15	0.01	TCTGtttatgtcacTG	2781
166_1	36	1.7	0.11	0.02	TGgtctgtttatGTCA	2784
169_1	10	1.6	0.22	0.02	TTcagcaaatatTCGT	2995
171_1	12	2.0	0.21	0.02	TCTattgttaggtATC	3053
222_1	1	2.0	0.21	0.02	TGacttgaattgTGG	5467
233_1	1	4.3	0.89	0.17	TGGaatgccctaataTA	5591
245_1	4	2.0	0.17	0.02	TCggttatgttaTCAT	6470
246_1	7	2.1	0.25	0.03	CActttatctggTCGG	6482
250_1	0	2.5	0.23	0.03	CCacatataggtcCTT	6597
251_1	0	2.8	0.75	0.10	CAtattgctaccaTAC	6617
252_1	3	2.2	0.19	0.02	TCAtattgctaccATA	6618
256_1	5	2.2	0.32	0.03	CAAtttagtgcagcCAG	6672
272_1	1	3.2	0.69	0.10	TACTgtagaacatgGC	7133
273_1	3	2.8	0.28	0.04	GCAAttcatttgaTCT	7239
287_1	1	1.4	0.13	0.01	ACAAtaatgggttaCTCT	7302
292_1	2	2.1	0.21	0.02	GCATttgatatagAGA	7397
303_1	0	1.2	0.21	0.01	CAAgatgaatataTGCC	7551
314_1	3	2.1	0.39	0.04	GAGtttggatttagCTG	7764
318_1	3	1.4	0.14	0.01	ACAggatatggaaGGG	7880
320_1	2	2.4	0.22	0.03	GAGtaatttcaacAGG	7891
324_1	0	2.4	0.44	0.05	CAGcttactattaGGG	7906
336_1	0	2.5	0.21	0.03	GATGatttaatttctagtC A	7984
342_1	1	2.2	0.12	0.01	CAGAttgatggttagTT	8030
343_1	4	1.8	0.11	0.01	CTcagattgatgGTAG	8032
344_1	0	0.9	0.12	0.01	GTTagccctcagaTTG	8039

[0629]

화합물 번호	최대 억제 (% 잔류 PD-L1 발현; % 처리된 염수)		EC50 (μM)		화합물 (CMP)	서열번 호 1 상의 개시
	Avg	SD	Avg	SD		
345_1	0	2.3	0.36	0.04	TGtattgttagcCCTC	8045
346_1	1	2.1	0.22	0.02	ACTgtattgtTAGCC	8048
349_1	4	2.9	0.21	0.03	ACAagtggtatctTCT	8228
359_1	6	2.9	0.39	0.05	TTGAtgaggctaagTC	8395
360_1	0	1.7	0.18	0.02	CCAggattatactcTT	8439
374_1	5	1.7	0.33	0.03	AAGatggattgggaGT	8775
408_1	3	1.8	0.21	0.02	TTtgcatatggaGGTG	8966
409_1	0	1.8	0.21	0.02	AAGtgaagttcaaCAGC	8997
415_1	0	1.4	0.23	0.02	AAttgagtgaatCCAA	9120
417_1	7	0.9	0.15	0.01	GTGataattgagtGAA	9125
424_1	6	3.2	0.19	0.03	CTcattgaaggtTCTG	9281
429_1	5	2.5	0.48	0.05	CAAtagctttatCGG	9335
430_1	1	2.7	0.68	0.09	CCaaatagctttATCG	9336
458_1	0	4.1	0.35	0.07	TGgagtttatattcTAGG	9512
464_1	0	4.1	0.56	0.10	TGtccagtgtagcCT	9755
466_1	1	2.1	0.21	0.02	CTAattgttagtagtCTC	9818
474_1	0	2.4	0.27	0.03	GACacactcagatttcAG	9967
490_1	0	1.9	0.29	0.03	TTacttaatttcttTGGA	10055
493_1	3	1.8	0.20	0.02	CTTatgatacaacTTA	10384
512_1	0	3.3	0.63	0.10	GCacaaccagaggAA	10735
519_1	5	1.5	0.15	0.01	TAgatttgtgagGTAA	11055
529_1	0	2.7	0.24	0.03	AGAgctttattcatgtTT	11197
533_1	6	1.5	0.14	0.01	TAGattgtttagtGCA	11228
534_1	5	0.9	0.06	0.00	GTagattgttttaGTGC	11229
547_1	1	1.6	0.26	0.02	TAGGataccacattatGA	11389
566_1	0	3.0	0.40	0.06	ATAaacatgaatctCTCC	11801
567_1	2	2.5	0.34	0.04	CTTtataaacatgaatCTC	11804
578_1	2	1.3	0.09	0.01	TACAttatttgggcTC	12081
582_1	1	1.6	0.20	0.02	AATCatgttggtacAT	12092
601_1	1	2.1	0.47	0.05	GTAAatggcaggaaCC	13711
619_1	4	3.4	0.44	0.08	TAtgacactgcaTCTT	15317
620_1	1	1.2	0.12	0.01	GTAtgacactgcaTCT	15318
636_1	0	1.3	0.19	0.01	AACAtcagacaacTCTA	15693
638_1	0	2.2	0.36	0.04	TAACatcagacaacTC	15695
637_1	0	2.1	0.21	0.02	TTTAacatcagacaACTC	15695
640_1	2	3.3	0.42	0.06	CCtatttaacatcAGAC	15700
645_1	1	2.9	0.34	0.04	GAtccttatattCTGG	15854
650_1	0	2.4	0.24	0.03	AGgatcttactgtCATT	15877
651_1	4	3.4	0.33	0.05	GCAaatcaactccATC	15896

[0630]

화합물 번호	최대 억제 (% 잔류 PD-L1 발현; % 처리된 염수)		EC50 (μM)		화합물 (CMP)	서열번 호 1 상의 개시
	Avg	SD	Avg	SD		
652_1	0	1.3	0.16	0.01	GTGcaaatcaactCCA	15898
653_1	4	2.0	0.09	0.01	CAATtatttctttgTGC	15910
658_1	3	1.6	0.32	0.02	TCaatagtgtaggGCA	16093
659_1	5	1.4	0.20	0.01	TTCaatagtgtaggGC	16094
660_1	4	2.1	0.22	0.02	AGGTtaattaattcaATAG	16102
665_1	3	1.8	0.18	0.02	GTTtaaatttcaagTTCT	16185
678_1	3	2.1	0.43	0.04	GAgttcttgtgttaGC	16457
679_1	0	3.5	0.31	0.05	ATTaattatccatCCAC	16590
680_1	4	1.6	0.12	0.01	ATCaattaattatcCATC	16593
682_1	3	2.4	0.27	0.03	TGagataccgtgcaTG	16656
683_1	0	3.2	0.16	0.03	AAtgagataccgTGCA	16658
684_1	2	2.3	0.25	0.03	CTGtggttaggctaAT	16834
687_1	5	1.3	0.13	0.01	AGCagatgggttaaGA	16858
694_1	0	1.7	0.16	0.02	GAAtgaaacttgcCTG	17047
706_1	15	3.6	0.27	0.06	GAtgatttgcctGGAG	17646
716_1	10	2.1	0.15	0.02	GTCaaccagagtatTA	18068
728_1	5	1.2	0.09	0.01	AACttgaatggctTGG	18881
733_1	0	12.7	8.01	3.62	CAGagttaataatAAG	19327
734_1	0	14.6	3.49	2.39	GTTCaagcacaacgAA	19493
735_1	0	2.5	0.30	0.04	AGggttcaagcacAAC	19496

[0631]

[0632]

실시예 1에 기술된 시험관내 효능 검증에서 25 μM로부터 0.004 μM까지의 1:3 연속물을 사용하여 표 6으로부터의 올리고뉴클레오티드의 선택을 THP-1 세포에서 시험하였다. IC50 및 최대 억제(% 잔류 PD-L1 발현)를 올리고뉴클레오티드에 대해 평가하였다.

[0633]

EC50 계산을 그래프패드 프리즘 6에서 수행하였다. IC50 및 최대 PD-L1 녹다운 수준은 대조군(PBS-처리된 세포)의 %로서 표 12에 제시된다.

[0634]

[표 12]

[0635] 염수의 %인 최대 억제 및 THP1 세포주에서의 EC50.

화합물 번호	최대 억제 (% 잔류 PD-L1 발현; % 염수)		EC50 ( $\mu$ M)		화합물 (CMP)	서열번호 1 상의 개시
	Avg	SD	Avg	SD		
6_1	12	11.5	0.73	0.38	TCGCataagaatgaCT	371
8_1	6	5.6	0.11	0.04	CTGaacacacagtCGC	383
9_1	1	14.3	0.36	0.27	TCTgaacacacagtCG	384
13_1	2	12.4	0.49	0.31	CTtacttagatgcTGC	495
41_1	14	14.6	0.38	0.27	TCAttttagttaccCAA	822
42_1	21	10.4	0.22	0.10	TTcatttagtttaCCCA	823
58_1	6	19.8	0.97	0.81	CCagagatatataTGC	909
77_1	5	4.8	0.14	0.04	AGTatcatagtTTC	1075
92_1	0	12.9	0.57	0.39	AGattaagacagtTGA	1310
128_1	15	10.1	0.23	0.13	CTcatatcaggcCAGT	2063
151_1	9	14.4	0.18	0.15	GTCatggtattacaCT	2324
164_1	16	22.0	0.57	0.60	TCTGtttatgtcacTG	2781
166_1	13	11.9	0.17	0.11	TGgtctgtttatGTCA	2784
169_1	0	9.3	0.22	0.11	TTcagcaaatatTCGT	2995
171_1	11	12.9	0.28	0.20	TCTattgttaggtATC	3053
222_1	16	19.7	0.68	0.64	TGacttgttaattTGG	5467
245_1	14	6.1	0.26	0.08	TCggttatgttTTCAT	6470
246_1	28	7.3	0.10	0.20	CActttatctgtTCGG	6482
252_1	19	8.0	0.29	0.12	TCAatattgctaccATA	6618
272_1	3	9.7	0.25	0.14	TACTgtagaacatgGC	7133
314_1	13	9.6	0.31	0.15	GAgtttggatttagCTG	7764
344_1	11	8.0	0.14	0.06	GTTagccctcagaTTG	8039
349_1	12	12.5	0.18	0.14	ACAagtggtatctTCT	8228
415_1	11	9.6	0.26	0.12	AAttgagtgaatCCAA	9120
493_1	15	16.5	0.48	0.34	CTTatgatacaacTTA	10384
512_1	43	14.1	0.31	0.68	GCacaaccagaggAA	10735
519_1	9	12.2	0.45	0.26	TAgatttgtgagGTAA	11055
533_1	11	13.6	0.29	0.21	TAgattgttttagtGCA	11228
534_1	9	6.5	0.09	0.03	GTagattgtttatGTGC	11229
582_1	0	12.3	0.33	0.23	AATCatgttggtacAT	12092
619_1	8	10.4	0.32	0.18	TAtgacactgcaTCTT	15317
620_1	12	24.6	1.10	1.08	GTAAtgacactgcaTCT	15318
638_1	2	5.4	0.00	0.00	TAAcatcagacaacTC	15695
645_1	20	29.6	1.10	1.50	GATccttatattCTGG	15854
651_1	0	11.2	0.14	0.09	GCAaatcaactccATC	15896
658_1	11	13.8	0.48	0.32	TCaatagtgtaggCA	16093
659_1	0	8.2	0.11	0.06	TTCaatagtgtaggGC	16094
733_1	0	69.6	11.03	26.95	CAGagttaataatAAG	19327
734_1	36	16.8	2.84	2.12	GTTCaagcacaacgAA	19493

[0636]

[0637] 표 7 및 8의 결과는 또한 서열번호 1의 PD-L1 미성숙 mRNA를 표적으로 하는 이들의 위치에 관하여 도 2에 도시된다.

[0638] 이것으로부터, 거의 모든 화합물이 1  $\mu$ M 미만의 EC50 값 및 대조군 세포(염수로 처리됨)에서 PD-L1 발현 수준의 25% 미만의 표적 녹다운을 가짐이 보여질 수 있다.

[0639] 실시예 3 - 네이키드 및 GalNAc 접합된 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용하는 폴리(I:C) 유도된 마우스에서 시험관내 효력 및 효능 및 생체내 PD-L1 감소.

[0640] 표 6의 올리고뉴클레오타이드 접합체를 사용하는 MCP-11 세포에서의 투여량-반응 연구에서 효능 및 효력 시험을 시험관내 실험으로 수행하였다. 동일한 올리고뉴클레오타이드 및 GalNAc 접합된 버전(표 8 화합물 번호 755\_2 내지 765\_2)을 PD-L1 mRNA 및 단백질 발현을 감소시키는 이들의 능력에 대해 폴리(I:C) 유도된 C57BL/6J 암컷 마우스에서 생체내 시험하였다.



- [0641] 시험관내 검증
- [0642] 10% 말 혈청, 2 mM L-글루타민, 0.025 mg/mL 젠타미신 및 1 mM 나트륨 피루베이트가 보충된 DMEM(시그마 카탈로그 번호 D0819)에 현탁된 MCP-11 세포(원래 ATCC로부터 구입함)를 8,000 세포/웰의 밀도로 96-웰 환자 플레이트 내의 올리고뉴클레오타이드(10  $\mu$ L)에 첨가하였고, 5% CO<sub>2</sub>를 갖는 37°C의 가습된 인큐베이터에서 200  $\mu$ L/웰의 최종 부피로 3일 동안 배양하였다. 올리고뉴클레오타이드는 투여량-범위 농도(50  $\mu$ M, 15.8  $\mu$ M, 5.0  $\mu$ M, 1.58  $\mu$ M, 0.5  $\mu$ M, 0.158  $\mu$ M, 0.05  $\mu$ M 및 0.0158  $\mu$ M)로 선별되었다.
- [0643] 제조사의 지시에 따라 퓨어링크 프로 96 RNA 정제 키트(암바이온)를 사용하여 전체 mRNA를 추출하였다. 제조사의 지시에 따라서 M-MLT 역전사효소, 랜덤 10량체 레트로스크립트, RNase 억제제(암바이온) 및 100 mM dNTP 세트(인비트로젠, PCR 등급)를 사용하여 cDNA를 합성하였다. 유전자 발현 분석을 위하여, PD-L1(썬모 피셔 사이언티픽; FAM-MGB Mm00452054-m1) 및 Gusb(썬모 피셔 사이언티픽; VIC-MGB-PL Mm01197698-m1)에 대한 타크만 프라이머 검정으로 설정된 듀플렉스에서 타크만 패스트 어드밴스드 마스터 믹스(2X)(암바이온)를 사용하여 qPCR을 수행하였다. 상대적인 PD-L1 mRNA 발현 수준은 PBS 대조군 샘플(PBS-처리된 세포)의 %에서 잔류 PD-L1 발현의 %로서 표 9에 제시된다. EC50 계산을 그래프패드 프리즘 6에서 수행하였다. EC50 및 최대 PD-L1 녹다운 수준은 대조군(PBS) 세포의 %로서 표 13에 제시된다.
- [0644] 생체내 검증
- [0645] C57BL/6J 암컷 마우스(20 내지 23 g; 군 당 5 마리 마우스)에 마우스 PD-L1에 대한 5 mg/kg 비접합된 올리고뉴클레오타이드 또는 마우스 PD-L1에 대한 2.8 mg/kg GalNAc-접합된 올리고뉴클레오타이드를 s.c. 주사하였다. 3일 후, 마우스에 10 mg/kg 폴리(I:C)(LWM, 인비보젠)를 i.v. 주사하였다. 마우스를 폴리(I:C) 주사 후 5시간에 희생시켰고, 간 샘플을 RNA 추출 동안 RNAlater(썬모 피셔 사이언티픽)에 위치시키거나 단백질 추출 동안 드라이아이스에 냉동하였다.
- [0646] 전체 mRNA를 제조사의 지시에 따라 퓨어링크 프로 96 RNA 정제 키트(암바이온)를 사용하여 균질화된 간 샘플로부터 추출하였다. cDNA를, 제조사의 지시에 따라 M-MLT 역전사효소, 랜덤 10량체 레트로스크립트, RNase 억제제(암바이온) 및 100 mM dNTP 세트(인비트로젠, PCR 등급)를 사용하여 합성하였다. 유전자 발현 분석을 위해, PD-L1 mRNA(썬모 피셔 사이언티픽; FAM-MGB Mm00452054-m1) 및 TBP(썬모 피셔 사이언티픽; VIC-MGB-PL Mm00446971-m1)에 대한 타크만 프라이머 검정으로 설정된 듀플렉스에서 타크만(등록상표) 패스트 어드밴스드 마스터 믹스 타크만 패스트 어드밴스드 마스터 믹스(2X)(암바이온)를 사용하여 qPCR을 수행하였다. 상대적인 PD-L1 mRNA 발현 수준은 염수 및 폴리(I:C)가 주사된 마우스로부터의 대조군 샘플의 %로서 표 13에 제시된다.
- [0647] 1x 홀트(Halt) 프로테아제 억제제 카테일(EDTA-부재)(썬모 피셔 사이언티픽)과 혼합된 100 mg 조직 T-PER(등록상표) 조직 단백질 추출 시약(썬모 피셔 사이언티픽)에 대해 2 mL로 간 샘플을 균질화시킴으로써 간 균질 현탁액을 제조하였다. 제조사의 지시에 따라 쿠마시 플러스(Coomassie Plus)(브래드포드(Bradford)) 검정 시약(썬모 피셔 사이언티픽(Thermo Scientific))을 사용하여 간 균질 현탁액 중 단백질 농도를 측정하였다. 간 균질 현탁액(40  $\mu$ g 단백질)을 1x MOPS 실행 완충액 중에서 4 내지 12% 비스-트리스 플러스 폴리아크릴아미드 겔(썬모 피셔 사이언티픽) 상에서 분리하고, 제조사의 지시에 따라 아디블롯 드라이(iBLOT Dry) 블로팅 시스템(썬모 피셔 사이언티픽)을 사용하여 니트로셀룰로스 막으로 옮겼다. 각각의 블롯을 64 kDa 밴드에 수평적으로 2개의 부분으로 절단하였다. 5% 탈지유 및 0.05% 트윈(Tween)20을 함유하는 TBS 중에서 차단한 후, 5% 탈지유 및 0.05% 트윈20을 함유하는 TBS 중에서 1:10,000 희석된 토끼 단클론성 항-빈쿨린(앱캠(Abcam) 카탈로그 번호 ab129002)(상부 막) 또는 1:1,000 희석된 염소 다클론성 항-mPD-L1(알앤디 시스템스(R&D Systems) 카탈로그 번호 AF1019)과 함께 막을 4°C에서 밤새 항온처리하였다. 0.05% 트윈20을 함유하는 TBS에서 세척하였고, 5% 탈지유 및 0.05% 트윈20을 함유하는 TBS 중에서 1:3,000 희석된 HRP-접합된 돼지 항-토끼 IgG(다코(DAKO))(상부 막) 또는 1:2,000 희석된 HRP-접합된 토끼 항-염소 IgG(다코)에 실온에서 1시간 동안 노출시켰다. 막의 세척 후, ECL 신택트(select)(아머샴(Amersham) 지이 헬스케어)를 사용하여 반응성을 검출하였다. 올리고뉴클레오타이드로 처리된 각각의 마우스 군의 경우, 빈쿨린 밴드에 관한 PD-L1 밴드의 강도를 염수 및 폴리(I:C)(대조군)가 주사된 마우스의 PD-L1/빈쿨린 밴드 강도와 비교함으로써 평가하였다. 결과를 표 13에 제시하고, 네이키드 및 접합된 올리고뉴클레오타이드의 쌍에 의한 웨스턴블롯을 도 9의 A 내지 E에 도시한다.
- [0648] [표 13]

[0649] 마우스 PD-L1에 대한 올리고뉴클레오타이드 접합체의 시험관내 및 생체내 효능.

화합물 번호	화합물 (CMP)	최대 억제 (PBS 의 %)	EC50 ( $\mu$ M)	PD-L1 mRNA (대조군의 %)	PD-L1 단백질 (대조군을 기준으로)
744_1	AGTttacattttcTGC	9.1	0.56	86	++
746_1	CACctttaaaaccCCA	5.0	0.46	181	nd
747_1	TCCtttataatcaCAC	4.4	0.52	104	++
748_1	ACGgtattttcacAGG	1.8	0.26	102	+++
749_1	GACactacaatgaGGA	7.6	1.21	104	nd
750_1	TGGtttttaggacTGT	12.4	0.74	84	nd
751_1	CGAcaaattctatCCT	9.9	0.69	112	nd
752_1	TGAtatacaatgcTAC	10.5	1.11	142	+++
753_1	TCGttgggtaaatTTA	5.7	0.53	116	+++
754_1	TGCtttataaatgGTG	5.2	0.35	98	nd
755_2	5'-GN2-C6-caAGTttacattttcTGC	nd	nd	58	+
757_2	5'-GN2-C6-caCACctttaaaaccCCA	nd	nd	62	nd
758_2	5'-GN2-C6-caTCCtttataatcaCAC	nd	nd	53	+
759_2	5'-GN2-C6-caACGgtattttcacAGG	nd	nd	66	+
760_2	5'-GN2-C6-caGACactacaatgaGGA	nd	nd	101	nd
761_2	5'-GN2-C6-caTGGtttttaggacTGT	nd	nd	99	nd
762_2	5'-GN2-C6-caCGAcaaattctatCCT	nd	nd	84	nd
763_2	5'-GN2-C6-caTGAtatacaatgcTAC	nd	nd	93	+++
764_2	5'-GN2-C6-caTCGttgggtaaatTTA	nd	nd	53	+
765_2	5'-GN2-C6-caTGCtttataaatgGTG	nd	nd	106	nd

[0650]

[0651] +++: 대조군의 PD-L1/빈쿨린 밴드 강도와 유사함; ++: 대조군의 PD-L1/빈쿨린 밴드 강도보다 약함; +: 대조군의 PD-L1/빈쿨린 밴드 강도보다 훨씬 약함; nd = 측정되지 않음.

[0652] 표 13의 데이터로부터, 올리고뉴클레오타이드의 GalNAc 접합이 생체내 PD-L1 감소를 명백히 개선함을 알 수 있다. mRNA의 감소는 일반적으로 PD-L1 단백질의 감소와 관련된다. 화합물 번호 754\_1을 제외하고는, 낮은 시험관내 EC50 값은 일반적으로 올리고뉴클레오타이드가 GalNAc에 접합되는 경우 양호한 생체내 PD-L1 mRNA 감소를 반영한다.

[0653] 실시예 4 - 폴리(I:C) 유도된 마우스로부터 분류된 간세포 및 비-실질 세포에서의 생체내 PK/PD

[0654] 네이키드 및 GalNAc 접합된 올리고뉴클레오타이드의 분포 및 PD-L1 mRNA 감소를 폴리(I:C) 유도된 마우스로부터 분리된 간세포 및 비-실질 세포에서 조사하였다.

[0655] C57BL/6J 암컷 마우스(군 당 n = 3)에 마우스 PD-L1 mRNA를 표적으로 하는 5 mg/kg 비접합된 올리고뉴클레오타이드(748\_1) 또는 7 mg/kg GalNAc-접합된 올리고뉴클레오타이드(759\_2)를 s.c. 주사하였다. 2일 후, 마우스에 15 mg/kg 폴리(I:C)(LWM, 인비보젠)를 i.p. 주사하였다. 폴리(I:C) 주사 후 18 내지 20시간에 마우스를 마취하였고, 5분 동안 15 mM 헤페스 및 0.38 mM EGTA를 함유하는 헹크 균형 염 용액 및 이어서 12분 동안 콜라게나제 용액(0.17 mg/mL 콜라게나제 유형 2(워딩톤(Worthington) 4176), 0.03% BSA, 3.2 mM CaCl<sub>2</sub> 및 1.6 g/L NaHCO<sub>3</sub>을 함유하는 헹크 균형 염 용액)을 사용하여 대정맥을 통해 1분 당 7 mL의 유량으로 간을 관류하였다. 관류 후, 간을 제거하고, 간 캡슐을 개봉하고, 간 현탁액을, 윌리엄(William) E 매질을 사용하여 70  $\mu$ m 세포-여과기를 통해 여과하였고, 세포 현탁액의 분획(혼합된 간 세포)을 추후 분석을 위해 제거하였다. 세포 현탁액의 나머지를 50 xg로 3분 동안 원심분리하였다. 상청액을 비-실질 세포의 추후 정제를 위해 수집하였다. 펠렛을 25 mL 윌리엄 E 매질(1x 펜/스트렙(Pen/Strep), 2 mM L-글루타민 및 10% FBS(ATCC #30-2030)가 보충된 시그마 카탈로그 번호 W1878)에 재현탁하였고, 90% 퍼콜을 함유하는 25 mL 윌리엄 E 매질과 혼합하였고, 간세포를 10분 동안 50 xg의 원심분리에 의해 침전시켰다. 윌리엄 E 매질 중에서의 2회 세척에 이어서, 침전된 간세포를 윌리엄 E 매질에 재현탁하였다. 비-실질 세포를 함유하는 상청액을 7분 동안 500 xg로 원심분리하고, 세포를 4 mL RPMI 매질에 재현탁하였고, 1,800 xg로 30분 동안 퍼콜의 2개의 층(25% 및 50% 퍼콜)을 통해 원심분리하였다. 2개의 퍼콜 층 사이의 비-실질 세포의 수집 후, 세포를 세척하고, RPMI 매질에 재현탁하였다.

[0656] 전체 mRNA를, 제조사의 지시에 따라 퓨어링 프로 96 RNA 정제 키트(암바이온)를 사용하여 정제된 간세포, 비-실질 세포 및 전체 간 현탁액(비-분별된 간 세포)으로부터 추출하였다. M-MLT 역전사효소, 랜덤 10량체 레트로

스크립트, RNase 억제제(암바이온) 및 100 mM dNTP 세트(인비트로젠, PCR 등급)를 사용하여 cDNA를 합성하였다. 유전자 발현 분석을 위해, PD-L1(썬모 피셔 사이언티픽; FAM-MGB Mm00452054-m1) 및 TBP(썬모 피셔 사이언티픽; VIC-MGB-PL Mm00446971-m1)에 대한 타크만 프라이머 검정으로 설정된 듀플렉스에서 타크만 패스트 어드밴스드 마스터 믹스(2X)(암바이온)를 사용하여 qPCR을 수행하였다. 상대적인 PD-L1 mRNA 발현 수준을 염수 및 폴리(I:C)가 주사된 마우스로부터의 대조군 샘플의 %로서 표 10에 제시한다.

[0657] 서열 5'-TACCGT-s-Bio-3'를 갖는 바이오티닐화된 캡처 프로브 및 서열 5'-DIG-C12-S1-CCTGTG-3'를 갖는 다이코 시제닌 접합된 검출 프로브를 사용하는 ELISA를 사용하여 올리고뉴클레오타이드 함량 분석을 수행하였다. 상기 프로브는 포스포다이에스터 골격을 갖는 LNA만으로 이루어졌다. 간 샘플(약 50 mg)을, 1개의 5 mm 스테인레스 강 비드를 함유하는 2 mL 에펜도르프(Eppendorf) 튜브 중에서 1.4 mL MagNa 순수한 용해 완충액(로슈 카탈로그 번호 03604721001)에서 균질화시켰다. 균질한 용해물이 수득될 때까지, 샘플을 레취(Retsch) MM400 균질화기(메르크 유로랩(Merck Eurolab)) 상에서 균질화시켰다. 샘플을 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 정의된 농도의 비접합된 안티센스 올리고뉴클레오타이드 화합물(화합물 번호 748\_1)을 비처리된 간으로 스파이킹하고, 이들을 샘플로서 가공함으로써, 표준을 생산하였다. 기대되는 샘플 올리고 함량(약 10배 이내)에 부합하도록 스파이크(Spike-in) 농도를 선택한다.

[0658] 균질화된 샘플을 5 x SSCT 완충액(0.05%(v/v) 트윈-20을 함유하는 750 mM NaCl 및 75 mM 나트륨 시트레이트, pH 7.0) 중에서 최소 10배로 희석하였고, 캡처-검출 용액(5x SSCT 완충액 중 35 nM 캡처 프로브 및 35 nM 검출 프로브)을 사용하는 6회 2배 희석의 희석 시리즈를 수행하였고, 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 각각의 웰에 100  $\mu$ L를 갖는 96 웰 스트렙타비딘 코팅된 플레이트(넉(Nunc) 카탈로그 번호 436014)에 샘플을 옮겼다. 플레이트를 천천히 교반하면서 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 2x SSCT 완충액으로 3회 세척하고, PBST(0.05%(v/v) 트윈-20을 함유하는 포스페이트 완충된 염수, pH 7.2, 새로이 제조됨)에 1:4,000으로 희석된 100  $\mu$ L 항-DIG-AP Fab 단편(로슈 어플라이드 사이언스(Roche Applied Science), 카탈로그 번호 11 093 274 910)을 각각의 웰에 첨가하였고, 천천히 교반하면서 실온에서 1시간 동안 항온처리하였다. 2x SSCT 완충액으로 3회 세척하고, 100  $\mu$ L의 알칼리성 포스파타제(AP) 기질 용액(블루 포스(Blue Phos) 기질, KPL 제품 코드 50-88-00, 새로이 제조됨)을 첨가하였다. 색 강도를 천천히 교반하면서 30분 동안 항온처리한 후 615 nm에서 분광 광도계로 측정하였다. 원 데이터를 판독기(Gen5 2.0 소프트웨어)로부터 엑셀 형식으로 보내고, 엑셀에서 추가로 분석하였다. 그래프패드 프리즘 6 소프트웨어를 사용하여 표준 곡선 및 로지스틱 4PL 회귀 모델을 생산하였다.

[0659] [표 14]

[0660] 비접합된 및 GalNAc-접합된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 폴리(I:C) 마우스로부터의 전체 간 현탁액, 간세포 및 비-실질 세포에서의 PD-L1 발현 및 올리고 함량, n=3.

세포 유형	화합물 번호	PD-L1 발현 (염수-폴리(I:C)의 %)		올리고 함량 (ng/10 <sup>5</sup> 세포)	
		Avg	SD	Avg	SD
간 전체	748_1	31	12.4	2.3	0.3
	759_2	28	5.3	8.3	1.1
간세포	748_1	33	8.0	5.1	3.7
	759_2	7	1.0	43.8	18.9
비-실질 세포	748_1	31	10.1	2.2	0.7
	759_2	66	1.6	1.7	0.9

[0661]

[0662] 상기 결과는 네이키드(화합물 번호 748\_1) 및 접합된(화합물 번호 759\_2) 올리고뉴클레오타이드가 전체 간 세포에서 PD-L1 mRNA를 동등하게 잘 감소시킴을 나타낸다. 단리된 간세포에서, 접합된 올리고뉴클레오타이드의 효과는 네이키드 올리고뉴클레오타이드의 효과보다 거의 5배 강하지만, 네이키드 올리고뉴클레오타이드는 비-실질 세포에서 GalNAc-접합된 올리고뉴클레오타이드보다 2배 강한 효과를 나타냈다. 간세포 및 비-실질 세포에서, PD-L1 mRNA 발현의 감소는 이러한 세포 유형에서 올리고뉴클레오타이드 함량과 일부 정도까지 관련된다.

[0663] 실시예 5 - 네이키드 및 GalNAc 접합된 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용하는 AAV/HBV 마우스에서의 생체내 PD-L1 녹다운

[0664] 본 연구에서, AAV/HBV 마우스를 네이키드로 처리하거나 GalNAc PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 접합하고,

PD-L1 mRNA 발현 및 HBV 유전자 발현을 간에서 평가하였다.

- [0665] 암컷 HLA-A2/DR1 마우스(5 내지 8주령)(군 당 5 마리의 동물)를 -1주에 비히클(염수), 네이키드 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드(5 mg/kg s.c.로 화합물 번호 752\_1) 및 GalNAc PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드(7 mg/kg s.c.로 화합물 번호 763\_2)로 사전처리하였고, 이러한 투여량은 동물 농도의 올리고뉴클레오타이드에 상응한다. 마우스에  $5 \times 10^{10}$  vg AAV-HBV를 0주에 형질도입하였다(더욱 상세한 내용에 대하여 재료 및 방법 섹션의 AAV/HBV 마우스 모델의 기재내용을 참고함). AAV-HBV 형질 도입 후 W1부터 W4까지, 마우스는 1주 떨어져 제공된 PD-L1 올리고뉴클레오타이드 또는 비히클(염수 용액)의 4회의 부가적인 s.c. 주사를 수용하였다.
- [0666] 혈액 샘플을 형질도입 전 1주 및 각각의 주사 후 1주에 채취하였다.
- [0667] 마지막 주사 후 1주에 마우스를 희생시키고, 이의 간을 PBS 관류에 따라서 제거하였다. 간을 더욱 작은 조각으로 절단하였고, 바로 냉동시켰다.
- [0668] HBV 유전자 발현을 측정하기 위하여, 모든 핵산 키트 카탈로그 번호 965672에 대하여 키아앰프 원(QIAamp One)을 사용하여 키아젠 바이오로봇(Qiagen Biorobot)으로 DNA를 혈청으로부터 추출하였고, 혈청을 PBS에서 1:20 희석으로 희석하였고, 총 100  $\mu$ L를 200  $\mu$ L 완충액 AL에 용해시켰다. DNA를 키트로부터 100  $\mu$ L로 용리하였다.
- [0669] 실시간 qPCR을 위하여 타크만 유전자 발현 마스터 믹스(카탈로그 번호 4369016, 어플라이드 바이오시스템스)를 1:1:0.5의 하기 프라이머 F3\_코어, R3\_코어, P3\_코어(인테그레이티드 디엔에이 테크놀로지스(Integrated DNA Technologies), 모두 각각 100  $\mu$ M로 재구성됨)를 첨가함으로써 제조된 프라이머 믹스와 함께 사용하였다:
- [0670] 정방향 (F3\_코어): CTG TGC CTT GGG TGG CTT T(서열번호 784)
- [0671] 역방향 (R3\_코어): AAG GAA AGA AGT CAG AAG GCA AAA(서열번호 785)
- [0672] 프로브 (P3\_코어): 56-FAM-AGC TCC AAA/ZEN/TTC TTT ATA AGG GTC GAT GTC CAT G-3IABkFQ(서열번호 786)
- [0673] HBV 플라스미드(유전자형 D, GTD)를 사용하는 표준 곡선을  $1 \times 10^9$  카피/ $\mu$ L에서 개시하여 1 카피/ $\mu$ L로 하향되는 10배 희석을 사용하여 준비하였고, 반응 당 5  $\mu$ L로 사용하였다.
- [0674] 각각의 반응을 위하여, 10  $\mu$ L 유전자 발현 마스터 믹스, 4.5  $\mu$ L 물, 0.5  $\mu$ L 프라이머 믹스 및 5  $\mu$ L 샘플 또는 표준을 첨가하였고, qPCR을 실행시켰다.
- [0675] 분석을 위하여, 표준 곡선을 사용하여 카피 수/mL/웰을 계산하였다. 결과는 표 15에 제시된다.
- [0676] qPCR을 사용하여 PD-L1 mRNA 발현을 측정하였다.
- [0677] 세라믹 비드 및 1 mL의 트라이졸을 함유하는 2 mL 튜브(라이징 매트릭스(Lysing Matrix) D 튜브, 116913500, 엠포바이오(mpbio))에 첨가된 냉동된 간 조각으로부터 mRNA를 추출하였다.
- [0678] 프리셀리스 티슈 디스rupter(Precellys Tissue Disruptor)를 사용하여 간 조각을 균질화시켰다. 200  $\mu$ L 클로로폼을 균질화물에 첨가하였고, 와동시켰고, 10,000 rpm으로 4°C에서 20분 동안 원심분리시켰다. RNA 함유 투명상(약 500  $\mu$ L)을 새로운 튜브에 옮겼고, 동일한 부피의 70% EtOH를 첨가하였다. 잘 혼합한 후, 용액을 RNeasy 스핀 컬럼 상으로 옮겼고, RNeasy 키트 매뉴얼 RNeasy 미니 카탈로그 번호 74104(키아젠)(RNA 분해 RNase-부재 DNase 세트, 카탈로그 번호 79254를 포함함)에 따라 RNA를 추가로 추출하였다. 50  $\mu$ L H<sub>2</sub>O에서 용리하였다. 최종 RNA 농도를 측정하였고, 모든 샘플에 대해 100 ng/ $\mu$ L로 조정하였다.
- [0679] 제조사의 지시에 따라서 타크만 RNA-to-ct 1-단계 키트(카탈로그 번호 4392938, 씨모 피서)를 사용하여 7.5  $\mu$ L RNA 상에서 qPCR을 수행하였다. 혼합된 프라이머는 함유된 PD-L1\_1-3(프라이머 번호 Mm00452054\_m1, Mm03048247\_m1 및 Mm03048248\_m1) 및 내인성 대조군(ATCB Mm00607939\_s1, CANX Mm00500330\_m1, YWHAZ Mm03950126\_s1 및 GUSB Mm01197698\_m1)을 사용하였다.
- [0680] 2<sup>-ddct</sup> 방법을 사용하여 데이터를 분석하였다. 4개의 모든 내인성 대조군의 평균을 사용하여 dct 값을 계산하였다. PD-L1 발현은 내인성 대조군의 평균 및 염수의 %와 관련된다.
- [0681] [표 15]
- [0682] 비접합된 및 GalNAc-접합된 올리고뉴클레오타이드로 처리된 AAV/HBV 마우스에서의 PD-L1 mRNA 발현 및 HBV DNA, n=5.



	화합물 번호	PD-L1 mRNA 발현 (염수의 %)		HBV DNA 발현 (염수의 %)	
		Avg	SD	Avg	SD
네이키드	752_1	55	35	72	16
GaINAc 접합된	763_2	34	3	79	9

[0683]

[0684]

이러한 결과로부터, 네이키드 및 GaINAc 접합된 올리고뉴클레오타이드가 둘 다 AAV/HBV 마우스의 간에서 PD-L1 mRNA 발현을 감소시킬 수 있고, GaINAc 접합된 올리고뉴클레오타이드가 약간 양호함을 알 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 둘 다 또한 혈청에서 HBV DNA의 약간의 감소를 야기하였다.

[0685]

#### 실시예 6 - AAV/HBV 마우스에서 T-세포 반응의 생체내 효과

[0686]

본 연구에서, 파스퇴르로부터의 AAV/HBV 마우스를, PD-L1을 표적으로 하는 항체 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 처리하였다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 네이키드이거나 GaINAc에 접합되었다. 치료 중에, 동물을 HBs 및 HBc 항원에 대한 DNA 백신으로 면역화시켜(재료 및 방법 섹션 참고) 항원 제시 세포에 의한 효율적인 T-세포 프라이밍을 보장하였다. 치료가 간 및 비장에서의 세포 집단 및 이러한 집단에 대한 PD-L1 발현에 영향을 주는 법, 및 HBV 특이적 T-세포 반응이 확인될 수 있는지 여부를 평가하였다.

[0687]

치료 프로토콜:

[0688]

암컷 HLA-A2/DR1 마우스를 하기 프로토콜에 따라 처리하였다. 연구를, 하기 표 16 및 17에 나타난 바와 같이 투여 섭생법에 약간의 차이를 갖는 2개의 별개의 하위-연구로 수행하였다.

[0689]

DNA 백신 및 항-PD-L1 항체를 재료 및 방법 섹션에 기술된 바와 같이 투여하였다. 사용된 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 5 mg/kg의 화합물 번호 748\_1(네이키드) 및 7 mg/kg의 화합물 번호 759\_2(GaINAc 접합된)였고, 둘 다 피하 주사(s.c.)로서 투여되었다.

[0690]

[표 16]

[0691]

DNA 백신, 및 DNA 백신 + 항-PD-L1 항체에 의한 AAV/HBV 마우스 치료 프로토콜, 각각의 군 당 6 마리의 마우스.

일	비히클 (그룹 10)	DNA 백신 (그룹 11)	DNA 백신 + 항-PDL-1 Ab (그룹 13)
0	AAV/HBV		
29*	동물 무작위화		
34	염수+이소타입	-	Ab
41	염수+이소타입	-	Ab
48	염수+이소타입	-	Ab
50	-	CaTx	CaTx
55*	PBS+이소타입	DNA	DNA+Ab
62	염수+이소타입	-	Ab
69	PBS+이소타입	DNA	DNA+Ab
76*	염수+이소타입	-	Ab
83	염수+이소타입	-	Ab
97*	희생		

[0692]

[0693]

이소타입 = 마우스 IgG 대조군 Ab, CaTx = 심장독, DNA = DNA 백신, Ab = 항-PD-L1 Ab, 및 \* = 혈청 수집

[0694]

[표 17]

[0695]

DNA 백신 및 DNA 백신 + 네이키드 또는 접합된 PD-L1 올리고뉴클레오타이드(ASO)에 의한 AAV/HBV 마우스 치료 프로토콜, 각각의 군 당 7 마리의 마우스.

Day	비히클 (그룹 1)	DNA 백신 (그룹 2)	DNA 백신 + PDL-1 ASO (그룹 7)	DNA 백신 + GN-PDL-1 ASO (그룹 8)
0	AAV/HBV			
29*	동물 무작위화			
39	염수	염수		
41		염수	ASO	GN-ASO
46	염수	염수		
49		염수	ASO	GN-ASO
53	염수	염수		
55	CaTx	CaTx	CaTx	CaTx
56		염수	ASO	GN-ASO
59	PBS+ 염수	DNA+PBS	DNA	DNA
62*		염수	ASO	GN-ASO
67	염수	염수		
70		염수	ASO	GN-ASO
74	PBS+ 염수	DNA+PBS	DNA	DNA
77		염수	ASO	GN-ASO
81	염수	염수		
84*		염수	ASO	GN-ASO
88	염수	염수		
91		염수	ASO	GN-ASO
102	희생			

[0696]

[0697]

DNA = DNA 백신, CaTx = 심장독, Ab = 항-PD-L1 Ab, ASO = 네이키드 PD-L1 올리고뉴클레오티드, GN-ASO = GalNAc-PDL-1 올리고뉴클레오티드, 및 \* = 혈청 수집

[0698]

희생 시, 각각의 군으로부터의 각각의 마우스의 혈액, 비장 및 간 단핵 세포를 수집하고, 적혈구를 고갈시켰다 (용해 완충액, 비디 바이오사이언시스, 555899). 간 단핵 세포는 재료 및 방법 섹션에 기술된 바와 같은 특정 제법을 요구하였다.

[0699]

세포 집단:

[0700]

간에서, 세포계수를 사용하는 간 단핵 세포 상의 표면 표지(재료 및 방법 참고)에 의해 세포 집단을 분석하였다.

[0701]

대조군(즉, 비히클 및 DNA-면역화된 군)과 비교하여 처리된 마우스의 비장 및 간에서의 NK 세포의 빈도에서 어떠한 유의한 변화도 나타나지 않았다. 표 18은, 네이키드 PD-L1 올리고뉴클레오티드(화합물 번호 748\_1) 및 GalNAc 접합된 PD-L1 올리고뉴클레오티드(화합물 번호 759\_2)로 처리된 군이 도 10A에 또한 제시된 각각의 대조군(즉, 비히클 및 DNA-면역화된 군)과 비교하여 T-세포에서의 유의한 증가를 가짐을 나타낸다. 이러한 증가는 CD4+ 및 CD8+ T-세포 집단(각각 표 18 및 도 10B 및 10C) 둘 다의 증가에 기인하였다.

[0702]

[표 18]



[0703] 백만의 세포에서 치료에 따른 간의 T-세포.

	T-세포 (백만)		CD4+ T-세포 (백만)		CD8+ T-세포 (백만)	
	Avg	Std	Avg	Std	Avg	Std
비히클 (그룹 1)	0.77	0.44	0.51	0.35	0.11	0.05
DNA 백신 (그룹 2)	0.90	0.24	0.58	0.16	0.16	0.08
DNA 백신 + 항-PD-L1 Ab (그룹 13)	1.98	0.90	1.40	0.81	0.41	0.23
비히클 (그룹 10)	1.73	0.87	1.13	0.55	0.40	0.25
DNA 백신 (그룹 11)	1.27	0.97	0.79	0.58	0.32	0.32
DNA 백신 + PD-L1 ASO (그룹 7)	3.78	1.31	2.46	0.72	0.79	0.39
DNA 백신 + GN-PD-L1 ASO (그룹 8)	3.33	0.66	2.18	0.40	0.67	0.17

[0704]

[0705] PD-L1 발현:

[0706] PD-L1 단백질의 발현을 희생 시 비장 및 간으로부터의 대식세포, B 및 T-세포 상에서 평가하였다. 표면 표지 항체 믹스(재료 및 방법 참고)에서 PD-L1 항체의 존재는 세포계수에 의한 PD-L1 발현 세포의 정량화를 가능하게 하였다.

[0707] 비장에서, PD-L1을 발현하는 대식세포, B 세포 및 CD4+ T-세포의 %에서, 치료 사이에 어떠한 유의적인 차이도 관찰되지 않았다. PD-L1을 발현하는 CD8+ T-세포의 %는, 다른 치료(데이터는 제시되지 않음)와 비교될 때, 네 이키트 PD-L1 올리고뉴클레오티드(화합물 번호 748\_1) 및 GalNAc 접합된 PD-L1 올리고뉴클레오티드(화합물 번호 759\_2)로 처리된 마우스에서 더욱 낮았다.

[0708] 간에서, PD-L1은 주로 대조군(각각 조합된 2개의 비히클 및 DNA 백신접종 군, 도 11A)에서 32% 및 41%의 평균 빈도를 갖는 CD8+ T-세포 상에서 발현되었다. 네이키트 PD-L1 올리고뉴클레오티드 또는 GalNAc PD-L1 올리고뉴클레오티드에 의한 처리는 PD-L1을 발현하는 CD8+ T-세포의 빈도의 감소를 야기하였다(표 19 및 도 11A 참고). PD-L1을 발현하는 세포의 %의 유의한 차이는 또한, 이들 세포 유형이 CD8+ T-세포보다 PD-L1을 상당히 덜 발현 하지만, ASO 치료 후 B 세포 및 CD4+ T-세포에 대해 나타났다(표 19 및 도 11B 및 11C 참고). 항-PD-L1 Ab에 의한 처리는 또한, 모든 세포 유형에서 PD-L1 발현의 명백한 감소를 야기하였다. 그러나, 이러한 감소가 치료에 사용된 항-PD-L1 항체에 의한 PD-L1 에피토프의 부분적인 봉쇄에 기인하여 표면 표지 항체 믹스 내의 PD-L1 검출 항체가 PD-L1에 결합하는 것을 방해하는 것이 가능하다. 따라서, 치료에 사용된 항-PD-L1 항체에 의한 PD-L1 하향 조절인 것으로 나타나는 것은 치료 항체와 검출 항체 사이의 에피토프 경쟁의 결과일 수 있다.

[0709] [표 19]

[0710] PD-L1 발현을 갖는 간 세포 집단의 %.

	CD8+ T-세포의 %		CD4+ T-세포의 %		B-세포의 %	
	Avg	Std	Avg	Std	Avg	Std
비히클 (그룹 10)	35.5	4.7	0.75	0.52	5.9	1.5
DNA 백신 (그룹 11)	36.8	7.7	0.61	0.08	5.5	1.1
DNA 백신 + 항-PD-L1 Ab (그룹 13)	18.6	12.3	0.33	0.10	2.9	1.7
비히클 (그룹 1)	28.5	11.5	0.64	0.21	5.9	1.7
DNA 백신 (그룹 2)	44.9	14.4	1.43	0.69	8.7	3.1
DNA 백신 + PD-L1 ASO (그룹 7)	9.6	2.4	0.37	0.21	2.9	0.8
DNA 백신 + GN-PD-L1 ASO (그룹 8)	14.6	3.3	0.31	0.11	2.8	0.8

[0711]

[0712] HBV 특이적 T-세포 반응:

[0713] 전염증성 사이토킨을 생산하는 CD4+ 및 CD8+ T-세포 및 NK 세포를, IFN  $\gamma$  및 TNF  $\alpha$  생산을 검출하는 세포내 사이토킨 염색 검정(재료 및 방법 섹션 참고)을 사용하여 검출하였다.

[0714] 비장에서, 희생 시 어떠한 NK 세포도 검출가능하지 않았고, IFN  $\gamma$  및 TNF  $\alpha$ 를 분비하는 소수의 CD4+ T-세포가 검출가능하였다(빈도 < 0.1%). 2개의 HBV 항원을 표적으로 하는 IFN  $\gamma$ -생산 CD8+ T-세포는 네이키드 PD-L1 올리고뉴클레오타이드 또는 GalNAc PD-L1 올리고뉴클레오타이드로 처리된 마우스 및 DNA 백신만을 수용하는 본 연구로부터의 마우스(데이터는 제시되지 않음)에서 검출되었다.

[0715] DNA-면역화된 HBV-담체 마우스의 간에서, 희생 시 어떠한 IFN  $\gamma$ -생산 NK 세포도 검출되지 않은 반면, 코어 또는 S2+S에 특이적인 IFN  $\gamma$ -분비 CD4+ T-세포는 소수의 DNA-면역화된 마우스의 간에서 낮은 빈도로 검출되었다(0.4% 미만, 데이터는 제시되지 않음). IFN  $\gamma$ 를 생산하는 HBV S2+S-특이적 CD8+ T-세포는 다수의 DNA-면역화된 마우스에서 검출되었다. IFN  $\gamma$ -분비 CD8+ T-세포의 빈도는 DNA 백신 및 네이키드 PD-L1 올리고뉴클레오타이드 또는 GalNAc PD-L1 올리고뉴클레오타이드의 조합으로 처리된 마우스에서 증가한 반면, 항-PD-L1 항체에 의한 처리는 DNA 백신접종에 어떠한 명백한 추가적인 효과도 부가하지 않았다(도 12). 외피 및 코어 항원을 표적으로 하는 IFN  $\gamma$ -생산 CD8+ T-세포는 대부분의 DNA-면역화된 군(항-PD-L1 항체를 제외함)에서 검출되었다(도 12B). 대부분의 S2-S 특이적 T-세포는 IFN  $\gamma$  및 TNF  $\alpha$ 를 둘 다 생산하였다(도 12C). 결과는 또한 표 20에 제시된다.

[0716] [표 20]

[0717] 전체 IFN  $\gamma$  또는 IFN  $\gamma$  + TNF  $\alpha$  세포 집단으로부터의 HBV 항원(S2-S 또는 코어) 특이적 CD8+ T-세포의 %.

	PreS2-S 특이적 T-세포 (IFN $\gamma$ 세포의 %)		코어 특이적 T-세포 (IFN $\gamma$ 세포의 %)		S2-S 특이적 T-세포 (IFN $\gamma$ + TNF $\alpha$ 의 %)	
	Avg	Std	Avg	Std	Avg	Std
비히클 (그룹 10)	0.15	0.37	0.18	0.43	0.00	0.00
DNA 백신 (그룹 11)	1.48	1.10	0.47	0.53	0.42	1.02
DNA 백신 + 항-PDL-1 Ab	1.18	0.95	0	0	0.38	0.49
비히클 (그룹 1)	0.17	0.45	0.11	0.28	0.00	0.00
DNA 백신 (그룹 2)	1.70	1.02	0.27	0.51	0.98	0.90
DNA 백신 + PDL-1 ASO	2.56	1.60	0.78	0.80	1.44	1.55
DNA 백신 + GN-PDL-1 ASO	3.83	2.18	0.68	1.16	2.62	1.62

[0718]

[0719] **실시예 7 - AAV/HBV 마우스의 혈청에서 HBV 항원 및 HBV DNA에 대한 생체내 효과**

[0720] 본 연구에서, 상하이로부터의 AAV/HBV 마우스(재료 및 방법 섹션 참고)를 GalNAc 접합된 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드 화합물 번호 759\_2로 처리하였다.

[0721] 치료가 비히클 처리된 동물과 비교하여 혈청내 HBe 및 HBs 항원 및 HBV DNA 수준에 영향을 주는 방법이 평가되었다.

[0722] 치료 프로토콜:

[0723] 재료 및 방법 섹션의 상하이 모델 하에 기술된 HBV 게놈(AAV/HBV)을 갖는 재조합 아데노-연관된 바이러스(AAV)로 감염된 수컷 C57BL/6 마우스를 본 연구에 사용하였다. 마우스(군 당 6 마리의 마우스)에 5 mg/kg의 안티센스 올리고뉴클레오타이드 화합물 번호 759\_2 또는 비히클(염수)(둘 다 피하 주사(s.c.)에 의해 투여됨)을 8주 동안 1주에 1회 주사하였다. 혈액 샘플을 치료 동안 매주 및 치료 후 6주에 수집하였다. HBV DNA, HBsAg 및 HBeAg 수준을 하기 기술된 혈청 샘플에서 측정하였다. 첫 번째 10주 동안의 결과를 표 21 및 도 13에 제시한다. 연구는 본원의 출원 시에 여전히 진행 중이었고, 이에 따라 남아있는 4주 동안의 데이터는 수득되지 않았다.

[0724] HBsAg 및 HBeAg 검출:

[0725] 혈청 HBsAg 및 HBeAg 수준을 제조사의 프로토콜에 따라 HBsAg 화학발광 면역검정(CLIA) 및 HBeAg 클리아 키트(CLIA kit)(오토바이오 다이아그노스틱스 컴파니 리미티드, 중국 정저우 소재, 각각 카탈로그 번호 CL0310-2 및 CL0312-2)를 사용하여 감염된 AAV-HBV 마우스의 혈청에서 측정하였다. 간략하게, 50 mL의 혈청을 각각의 항체 코팅된 마이크로티터 플레이트로 옮겼고, 50 mL의 효소 접합체 시약을 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 진탕기 상에서 60분 동안 항온처리한 후, 모든 웰을 자동 세척기를 사용하여 세척 완충액으로 6회 세척하였다. 25 mL의 기질 A 및 이어서 25 mL의 기질 B를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 항온처리한 후, 엔비전(Envision) 발광 판독기를 사용하여 발광을 측정하였다. HBsAg는 단위 IU/mL로 제공되고; 이때 1 ng HBsAg = 1.14 IU이다. HBeAg는 단위 NCU/mL 혈청으로 제공된다.

[0726] HBV DNA 추출 및 qPCR:

[0727] 초기에, 마우스 혈청을 포스페이트-완충된 염수(PBS)로 10(1:10)의 인자만큼 희석하였다. MagNA 퓨어 96(로슈) 로봇을 사용하여 DNA를 추출하였다. 50 mL의 희석된 혈청을 200 µL MagNA 퓨어 96 외부 용해 완충액(로슈, 카탈로그 번호 06374913001)을 갖는 가공 카트리지에서 혼합하였고, 10분 동안 항온처리하였다. 이어서, "MagNA 퓨어 96 DNA 및 바이러스성 핵산 소용량 키트"(로슈, 카탈로그 번호 06543588001) 및 "바이러스성 NA 플라스마 SV 외부 용해 2.0" 프로토콜을 사용하여 DNA를 추출하였다. DNA 용리 부피는 50 mL였다.

[0728] 타크만 qPCR 머신(ViiA7, 라이프 테크놀로지스(life technologies))를 사용하여 추출된 HBV DNA의 정량화를 수행하였다. 각각의 DNA 샘플을 PCR에서 2회 시험하였다. 5 mL의 DNA 샘플을 384 웰 플레이트에 10 mL 타크만 유전자 발현 마스터 믹스(어플라이드 바이오시스템스, 카탈로그 번호 4369016), 0.5 mL 프라임타임(PrimeTime) XL qPCR 프라이머/프로브(IDT) 및 4.5 mL 증류수를 함유하는 15 mL의 PCR 마스터 믹스에 첨가하였고, 하기 설정을 사용하여 PCR을 수행하였다: UDG 항온처리(2분, 50°C), 효소 활성화(10분, 95°C) 및 PCR(변성을 위한 15초, 95°C 및 어닐링 및 신장을 위한 1분, 60°C를 갖는 40회 사이클). DNA 카피 수를, ViiA7 소프트웨어에 의한 HBV 플라스미드 DNA 표준 곡선을 기준으로  $C_t$  값으로부터 계산하였다.

[0729] 타크만 프라이머 및 프로브에 대한 서열(IDT):

[0730] 정방향 코어 프라이머 (F3\_코어): CTG TGC CTT GGG TGG CTT T(서열번호 784)

[0731] 역방향 프라이머 (R3\_코어): AAG GAA AGA AGT CAG AAG GCA AAA(서열번호 785)

[0732] 타크만 프로브 (P3\_코어): 56-FAM/AGC TCC AAA/ZEN/TTC TTT ATA AGG GTC GAT GTC CAT G/3IABkFQ 서열번호 786).

[0733] [표 21]

[0734] GalNAc 접합된 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리 후 AAV/HBV 마우스로부터의 혈청 내 HBV-DNA, HBsAg 및 HBeAg 수준.

	염수						화합물 번호 759_2 (5 mg/kg)					
	HBV-DNA		HBsAg		HBeAg		HBV-DNA		HBsAg		HBeAg	
일	Avg	Std	Avg	Std	Avg	Std	Avg	Std	Avg	Std	Avg	Std
0	7.46	0.35	3.96	0.48	3.23	0.14	7.44	0.29	3.87	0.40	3.17	0.13
7	7.53	0.23	4.17	0.45	3.35	0.10	7.53	0.20	3.91	0.42	3.19	0.18
14	7.57	0.24	4.12	0.49	3.19	0.11	7.45	0.22	3.90	0.50	2.99	0.27
21	7.47	0.27	3.93	0.51	3.12	0.05	7.33	0.47	3.71	0.76	2.78	0.26
28	7.68	0.26	3.88	0.67	3.18	0.13	7.45	0.46	3.65	0.93	2.67	0.38
35	7.69	0.21	4.03	0.54	2.95	0.08	7.13	0.75	2.98	1.05	2.04	0.38
42	7.58	0.23	3.89	0.65	3.34	0.10	6.69	0.89	2.60	1.05	1.98	0.45
49	7.77	0.17	3.54	1.06	3.08	0.26	6.56	1.26	2.19	0.70	1.47	0.37
56	7.71	0.24	3.99	0.86	3.28	0.05	6.21	1.48	2.28	0.84	1.38	0.30
63	7.59	0.28	3.67	1.07	3.25	0.13	6.08	1.39	2.08	0.71	1.35	0.30

[0735]

[0736] 본 연구로부터, GalNAc 접합된 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드 화합물 번호 759\_2가 6주의 치료 후 혈청내 HBV-DNA, HBsAg 및 HBeAg 수준의 감소에 대한 상당한 효과 및 치료가 종료된 후 2주 이상 동안 지속되는 효과를 가짐을 알 수 있다.

- [0737] 실시예 8 - GalNAc 접합된 PD-L1 올리고뉴클레오타이드를 사용하는 인간 1차 간세포에서의 시험관내 PD-L1 녹다운
- [0738] 계놈을 사용하여 1차 인간 간세포에서 PD-L1 전사체를 감소시키는 GalNAc 접합된 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드 화합물의 능력을 조사하였다.
- [0739] 세포 배양물
- [0740] 저온보존된 인간 간세포를 10% 우태 혈청, 페니실린(100 U/mL), 스트렙토마이신(0.1 mg/mL) 및 L-글루타민(0.292 mg/mL)이 보충된 WME에 약  $5 \times 10^6$  세포/mL의 밀도로 현탁하고, 콜라겐-코팅된 24-웰 플레이트(백톤 디킨슨 아게(Becton Dickinson AG), 스위스 알슈빌 소재)로  $2 \times 10^5$  세포/웰의 밀도로 시딩하였다. 세포를 4시간 동안 사전-배양하여 세포 배양물 플레이트로의 부착을 가능하게 한 후, 100  $\mu$ M의 최종 농도의 올리고뉴클레오타이드에 의한 처리를 개시하였다. 사용된 올리고뉴클레오타이드는 표 21 및 표 8에 제시되고, 비히클은 PBS였다. 시딩 매질을 315  $\mu$ L의 혈청 부재 WME(페니실린(100 U/mL), 스트렙토마이신(0.1 mg/mL), L-글루타민(0.292 mg/mL)이 보충됨)로 대체하였고, PBS 중 35  $\mu$ L의 1 mM 올리고뉴클레오타이드 저장 용액을 세포 배양물에 첨가하였고, 세포 상에 24 또는 66시간 동안 방치하였다.
- [0741] 라이브러리 준비
- [0742] 전사체 발현 프로파일링을, 2 x 51 bp 페어링된 엔드 리드(paired end read) 및 건본 당 30 M의 최소 리드 깊이(Q 스퀘어드(squared) EA)를 갖는 시퀀싱 전량을 사용하는 일루미나(Illumina) 시퀀싱 플랫폼 상에서의 일루미나 가닥 mRNA 화합을 사용하여 수행하였다. 350  $\mu$ L의 쿼아젠 RLT 완충액을 첨가함으로써 세포를 용해시키고, 무작위화 계획으로 기재하였다.
- [0743] 쿼아젠 RNeasy 미니 키트를 사용하여 mRNA를 정제하였다. mRNA를 정량화시키고, 아길런트 바이오애널라이저(Agilent Bioanalyzer)를 사용하여 완전성을 평가하였다. 단리된 RNA의 초기량 평가 시, 모든 샘플이 7.0 초과 RIN 점수를 갖고 100 ng의 입력 품질 메트릭을 충족시킴을 관찰하였다.
- [0744] 시퀀싱 라이브러리를 100 ng의 전체 RNA로 시작하는 일루미나 TruSeq 가닥 mRNA 라이브러리 준비를 사용하여 모든 샘플에 대해 생성하였다. 최종 cDNA 라이브러리를 크기 분포에 대해 아길런트 바이오애널라이저(DNA 1000 키트)를 사용하여 분석하였고, qPCR(카파 라이브러리 콰نت 키트(KAPA Library Quant Kit))에 의해 정량화시키고, 시퀀싱을 위한 준비에서 2 nM로 정규화시켰다. 표준 클러스터 생성 키트 v5를 사용하여 cDNA 라이브러리를 유동 세포 표면 및 cBot에 등온적으로 결합시켜 부착된 cDNA 구축물을 각각 약 1,000 카피의 클론성 클러스터까지 증폭시켰다. TruSeq SBS 키트를 사용하는 시퀀싱-바이-신테시스(sequencing-by-synthesis) 방법에 의해 DNA 서열을 측정하였다.
- [0745] 데이터 가공
- [0746] 길이 2 x 51 bp의 일루미나 페어링된-말단 시퀀싱 리드를, GSNAP 짧은 리드 정렬 프로그램(short read alignment program)을 사용하여 인간 기준 게놈 hg19 상에 매핑하였다. samtools(SAMTOOLS) 프로그램을 사용하여 SAM-포맷 정렬을 분류된 정렬 BAM-포맷 파일로 전환하였다. hg19에 대한 상응하는 GTF 파일에 의해 특정된 NCBI RefSeq로부터의 엑손 주석에 근거하여 유전자 리드 수를 PD-L1에 대해 추정하였다. 각각의 샘플의 상이한 라이브러리 크기를 설명하는 정규화 단계를 DESeq2 R 패키지를 사용하여 적용하였다.
- [0747] GalNAc 접합된 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드 화합물과의 항온처리 후 PD-L1 전사체의 감소를 표 22에 제시한다.
- [0748] [표 22]

[0749] GalNAc 접합된 올리고뉴클레오타이드와의 치료에 따른 인간 1차 간세포에서의 PD-L1 전사체 감소, n=4.

화합물	PD-L1 발현 수준 24 시간 (라이브러리 크기 조정된 수)	PD-L1 발현 수준 66 시간 (라이브러리 크기 조정된 수)
비히클	259	156
	159	168
	192	136
	202	211
767_2	7	7
	11	14
	22	9
	28	15
766_2	16	13
	15	10
	17	11
	29	13
769_2	15	21
	18	18
	25	18
	26	25
768_2	41	25
	27	48
	31	25
	34	22
770_2	21	16
	44	62
	67	51
	38	63

[0750]

[0751] 모든 5개의 GalNAc 접합된 안티센스 화합물은 비히클로 처리된 샘플과 비교될 때, 24 및 66시간 항온처리 후 유의한 PD-L1 전사체 감소를 나타냈다.

[0752] **실시예 9 - HBV 감염된 ASGPR-HepaRG 세포에서 접합된 및 네이키드 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 EC50**

[0753] 2개의 네이키드 및 균등한 GalNAc 접합된 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 효력을 HBV 감염된 ASGPR-HepaRG 세포와 비교하였다.

[0754] 세포주

[0755] HepaRG 세포(바이오프레딕 인터내셔널(Biopredic International), 프랑스 생-그레고리 소재)를 윌리엄 E 매질 (10% HepaRG 성장 보충제(바이오프레딕)가 보충됨)에서 배양하였다. 이러한 세포주로부터 인간 ASGPR1 및 ASGPR2를 안정적으로 과발현하는 HepaRG 세포주를, 렌티바이러스성 방법을 사용하여 생성하였다. 증식하는 HepaRG 세포를 CMV 프로모터 및 퓨로마이신 내성 유전자의 제어 하에 인간 ASGPR1 및 2를 코딩하는, 시리온 바이오텍(Sirion biotech)에 의해 주문 생산된 렌티바이러스(CLV-CMV-ASGPR1-T2a-ASGPR2-IRES-Puro)와 함께 MOI 300에서 형질도입하였다. 형질도입된 세포를 1 µg/mL 퓨로마이신과 함께 11일 동안 선택하였고, 이어서 이식 유전자의 안정한 발현을 보장하기 위해 동일한 농도의 항생제에서 유지하였다. ASGPR1/2 과발현을 RT-qPCR에 의해 mRNA 수준에서(ASGPR1: 8,560배 대 비-형질도입된, ASGPR2: 2,389 배 대 비-형질도입된) 및 유동 세포분석 분석에 의해 단백질 수준에서 모두 확인하였다.

[0756] 감염 전에 2주 이상 동안 1.8% DMSO를 사용하여 세포를 분화시켰다. HBV 유전자형 D를 HepG2.2.15 세포 배양물 상청액으로부터 유도하였고, PEG 침전을 사용하여 농축시켰다. HBV에 대한 시험 화합물의 활성을 평가하기 위하여, 96 웰 플레이트에서 분화된 ASGPR-HepaRG 세포를 20 내지 30의 MOI로 20시간 동안 HBV로 감염시킨 후, 세포를 PBS로 4회 세척하여 HBV 집중원을 제거하였다.

[0757] 올리고뉴클레오타이드 효력

[0758] 하기 올리고뉴클레오타이드를 25 µM로부터 0.4 nM(PBS 중 1:4 희석)까지의 연속적인 희석을 사용하여, 감염 후 7 및 10일에 HBV 감염된 ASGPR-HepaRG 세포에 첨가하였다. 세포를 감염 후 31일에 수확하였다:



네이키드 PD-L1 ASO	균등한 GalNAc 접합된 PD-L1 ASO
화합물 번호 640_1	화합물 번호 768_2
화합물 번호 466_1	화합물 번호 769_2

[0759]

[0760]

제조사의 지시에 따라 MagNA 퓨어 96 시스템 상에서 MagNA 퓨어 96 세포 RNA 대용량 키트(로슈 다이아그노스틱스)를 사용하여 전체 mRNA를 추출하였다. 유전자 발현 분석을 위하여, RT-qPCR을 실시예 5에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[0761]

2<sup>-ddct</sup> 방법을 사용하여 데이터를 분석하였다. 액틴B를 내인성 대조군으로서 사용하여 dct 값을 계산하였다. PD-L1 발현은 내인성 대조군 및 염수 비히클과 관련된다.

[0762]

EC50 계산을 그래프패드 프리즘 6에서 수행하고, 표 23에 제시한다.

[0763]

[표 23]

[0764]

ASGPR-HepaRG HBV 감염된 세포에서의 EC50, n=4.

화합물 번호	EC50 (μM)
640_1	2.25
768_2	0.10
466_1	5.82
769_2	0.13

[0765]

[0766]

이러한 데이터는 PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 GalNAc 접합이 EC50 값을 상당히 개선함을 명백히 나타낸다.

[0767]

**실시예 10 - 만성 HBV 환자로부터 유래하는 PBMC에서의 자극 T-세포 기능**

[0768]

네이키드 PD-L1 안티센스 화합물이 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)의 생체외 HBV 항원 자극 후에 만성적으로 감염된 HBV(CHB) 환자의 T-세포 기능을 증가시킬 수 있는지 여부를 조사하였다.

[0769]

3명의 만성 HBV 감염된 환자로부터의 냉동된 PBMC를 해동하고, 100 μL 매질(RPMI1640 + 글루타맥스 + 8% 인간 혈청 + 25 mM 헤페스 + 1% 펜스트랩) 중 200,000 세포/웰의 밀도로 시딩하였다. 다음날, 세포를, 100 pg/mL IL-12 및 5 ng/mL IL-7을 함유하는 100 μL 매질 중 5 μM의 화합물 번호 466\_1 또는 화합물 번호 640\_1의 존재 또는 부재 하에 1 μM 펩믹스(PepMix) HBV 라지 외피 단백질 또는 1 μM 펩믹스 HBV 코어 단백질(표 9 참고)로 자극하였다(콘카나발린 자극을 단지 8일에 적용하였음). 4일 후, PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드 처리를 50 IU IL-2를 함유하는 매질로 새롭게 하였다. 첫 번째 자극 후 8일에, 세포를 펩믹스 또는 5 μg/mL 콘카발린 A + PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드로 24시간 동안 재자극하였다. 자극의 마지막 5시간 동안, 0.1 μL 브레펠딘 A, 0.1 μL 모넨신 및 3 μL 항-인간 CD-107(APC)을 첨가하였다.

[0770]

24시간 후, 세포를 염색 완충액(PBS + 1% BSA + 0.09% 나트륨 아자이드 + EDTA)으로 세척하고, 표면 염색을 4℃에서 30분 동안 적용하였다[항-인간 CD3(BV 605), 항-인간 CD4(FITC), 항-인간 CD8(BV711), 항-인간 PD-L1(BV421), 항-인간 PD1(PerCP-Cy5.5) 및 라이브 앤 데드(Live and Dead) 염색(BV510)(비디 바이오사이언시스)]. 세포를 4℃에서 15분 동안 비디 고정 완충액에 고정하였다. 다음날 아침, 세포에 비디 펄/위쉬 완충액을 4℃에서 15분 동안 투과시키고, 세포내 염색을 4℃에서 30분 동안 수행하였다[항-인간 INFg(PE)]. 펄/위쉬 완충액에서 세척 후, 세포를 250 μL 염색 완충액에 용해시켰다.

[0771]

FACS 측정을 비디 포테샤(BD Fortessa, 비디 바이오사이언시스) 상에서 수행하였다. 분석을 위하여, 전체 세포 집단을 먼저 살아있는 세포 상에서 염색하고(라이브 앤 데스(Live and Death) 염색, BV510), 이어서 CD3+(BV605) 세포 상에서 염색하였다. 이어서, CD3+ 세포를 CD107a+(APC) 대 INFg+(PE)로서 도표화하였다.

[0772]

결과는 표 24에 제시된다.

[0773]

[표 24]



[0774] 3명의 만성적으로 HBV 감염된 환자로부터 단리된 PBMC로부터의 CD3+ T-세포 상에서 PD-L1 ASO 치료의 효과.

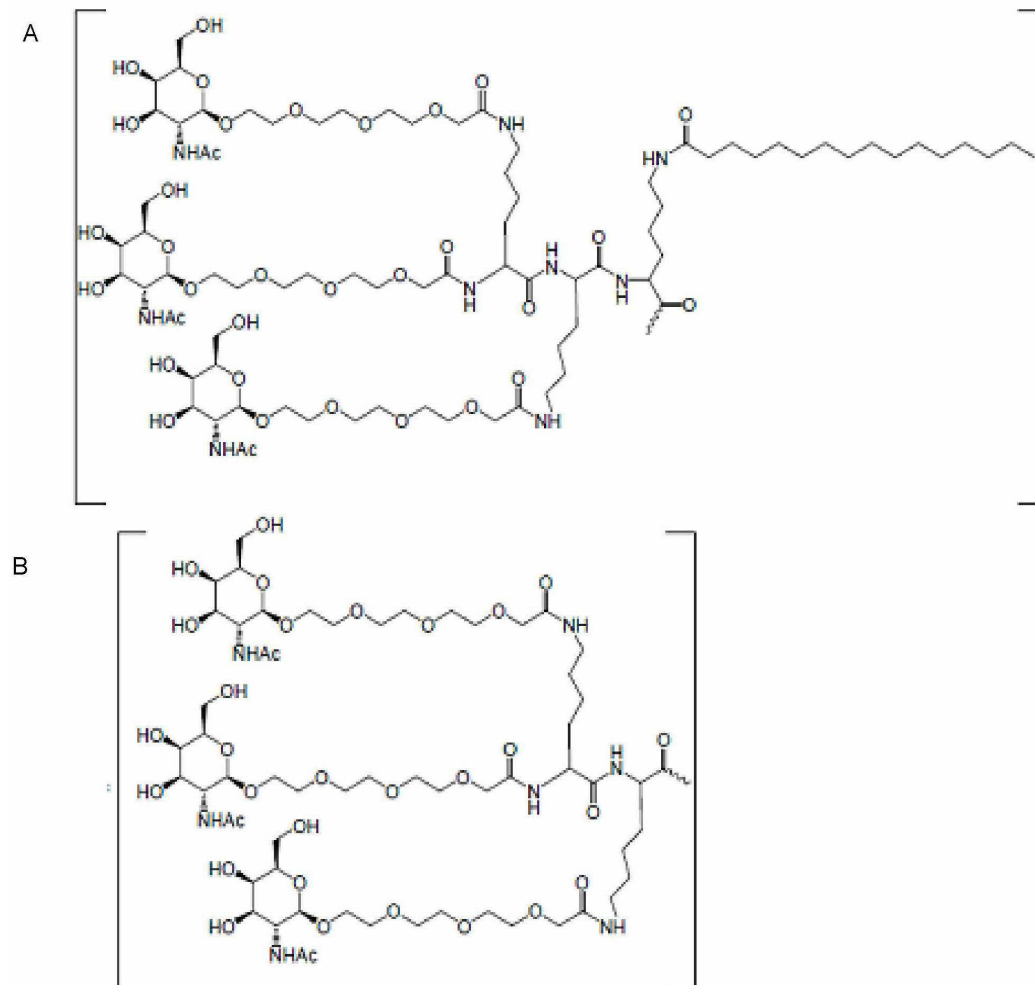
	항원 자극			외피 항원			코어 항원		
	염수	CMP 466_1	CMP 640_1	염수	CMP 466_1	CMP 640_1	염수	CMP 466_1	CMP 640_1
INF $\gamma$ -/ CD107+	1.16	4.95	4.81	4.7	9.12	8.62	3.84	9.66	7.31
	2.7	3.59	2.74	2.57	3.69	3.2	3.25	3.34	2.92
	3	3.87	3.98	4.59	12.5	10.9	9.23	6.11	6.88
INF $\gamma$ +/ CD107+	0.12	1.03	1.15	3.19	17.3	18.9	2.38	15.1	5.75
	0.49	3.12	1.75	2.73	7	5.34	1.63	2.35	1.9
	0.24	1.13	1.5	1.6	8.16	3.06	1.68	1.9	1.91
INF $\gamma$ +/ CD107-	0.33	1.43	1.08	5.11	7.74	9.47	3.14	7.76	2.83
	0.61	2.9	2.26	7.84	5.79	5.78	2.33	2.82	2.95
	0.17	1.57	1.72	1.22	2.58	0.99	0.1	0.61	1.04

[0775]

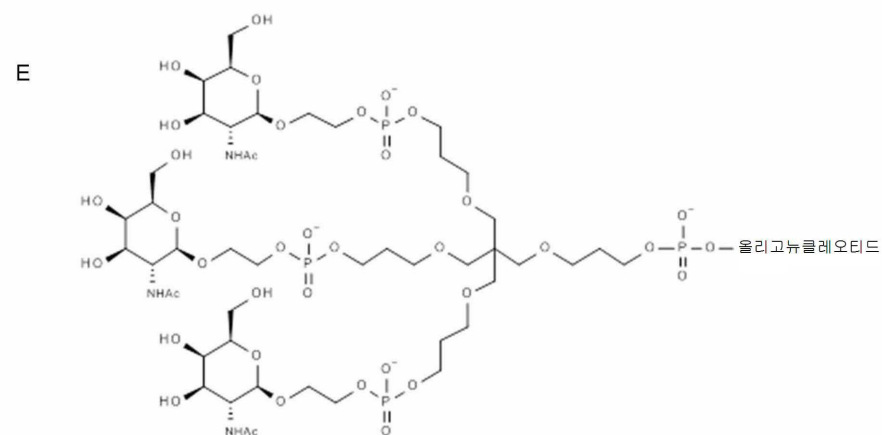
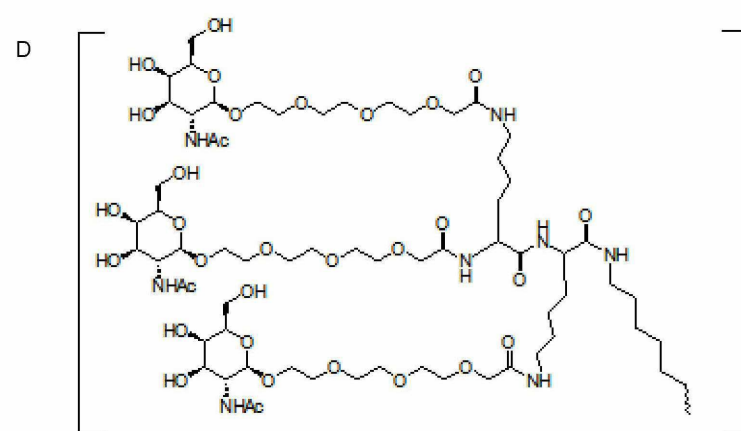
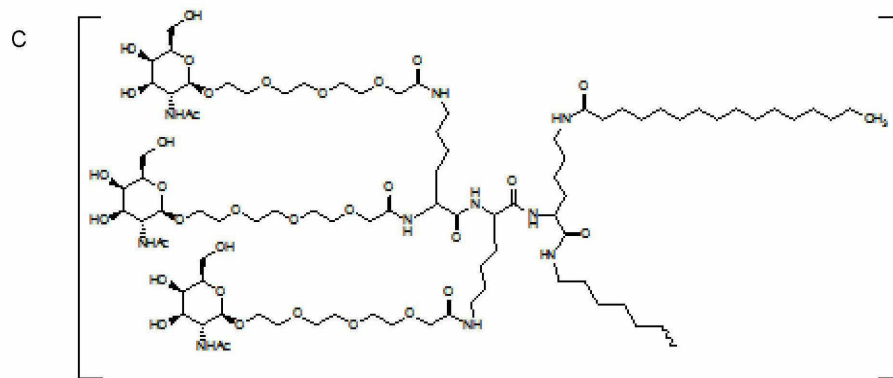
[0776] 이러한 데이터로부터, 항원 자극 자체가 CHB 환자(n=3)의 PBMC에서 T-세포 활성화(INFg 및/또는 CD107a를 발현하는 CD3+ 세포의 증가 %)를 유도할 수 있음을 알 수 있다. PD-L1 안티센스 올리고뉴클레오타이드 CMP 466\_1 또는 640\_1의 첨가는 CD3+ T-세포 반응의 추가적인 증가를 야기하였다. 이러한 증가는 주로 HBV 외피 자극된 군에서 관찰되었다.

## 도면

### 도면1a

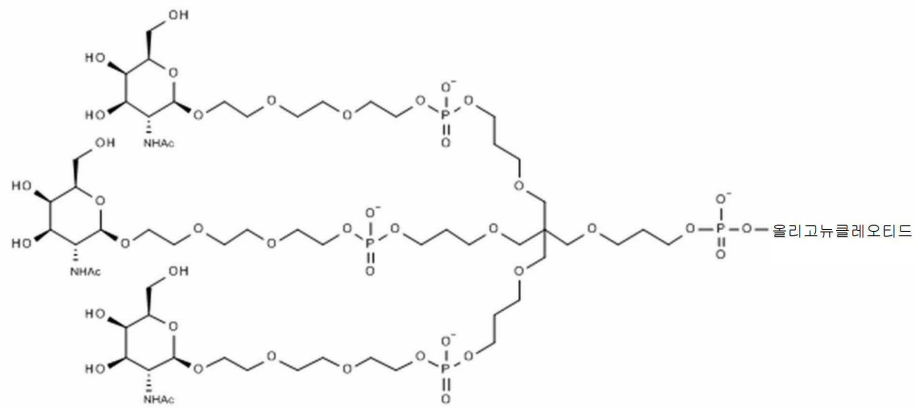


도면1b

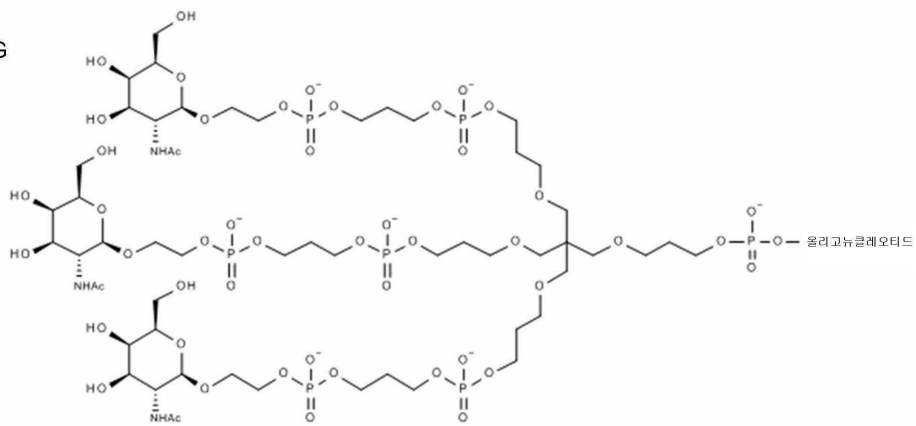


도면1c

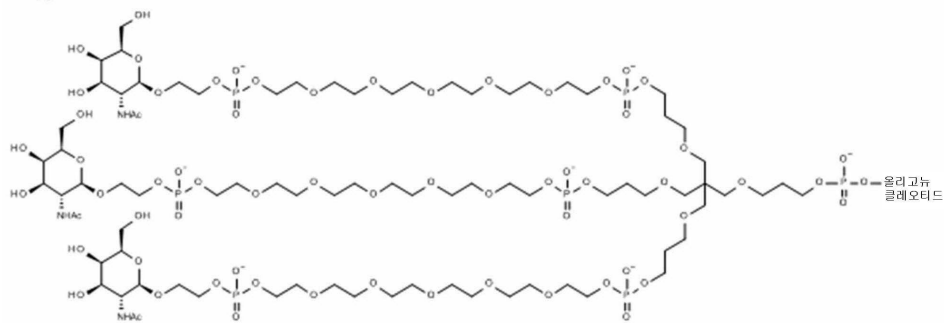
F



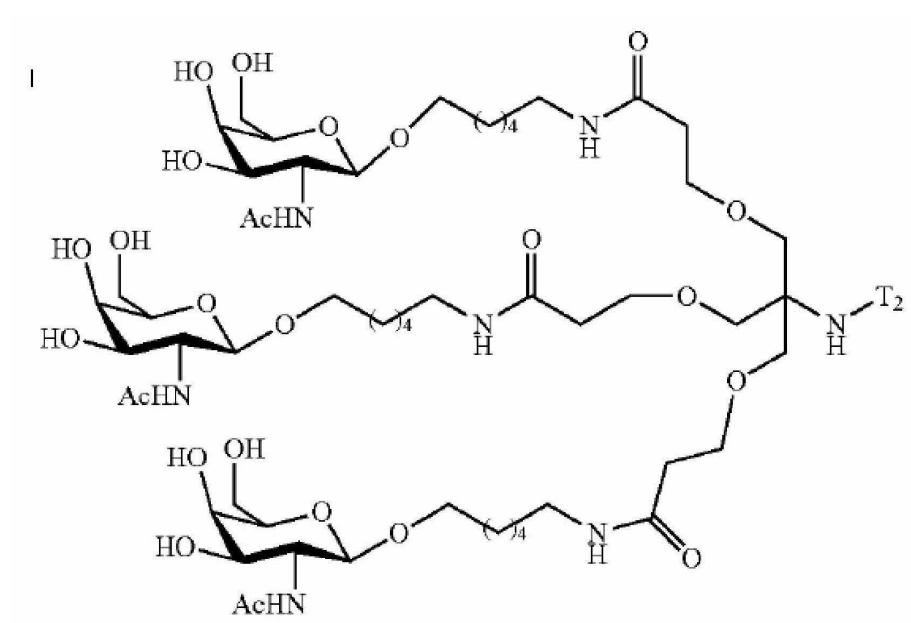
G



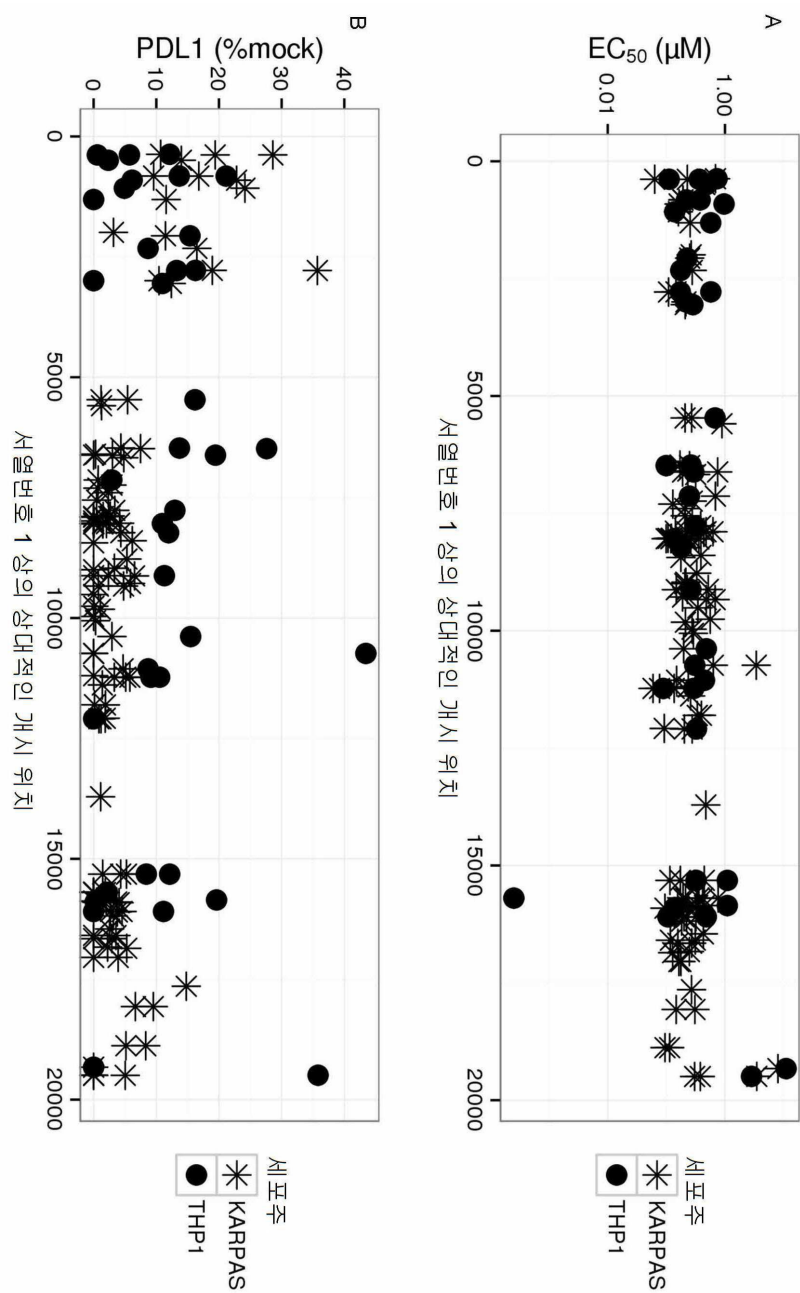
H



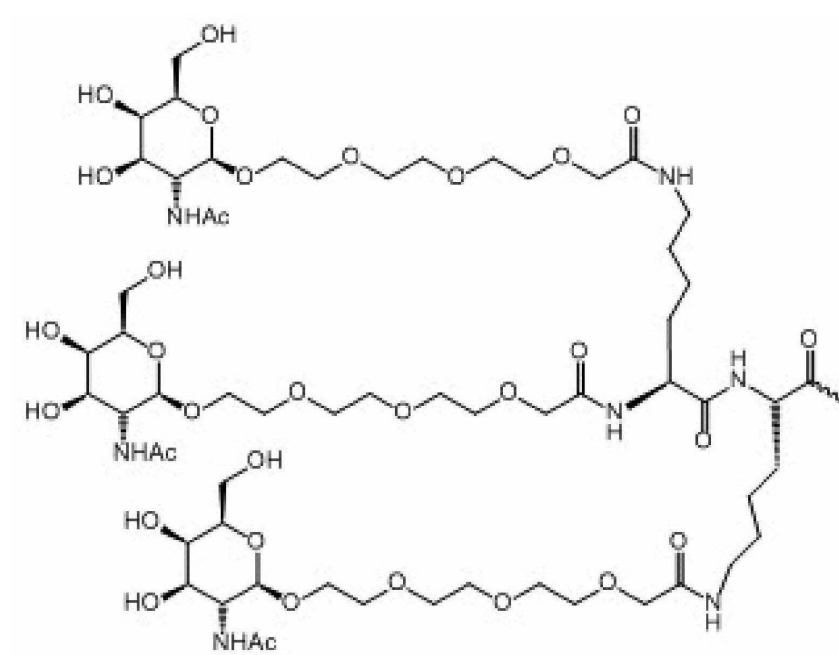
도면1d



도면2



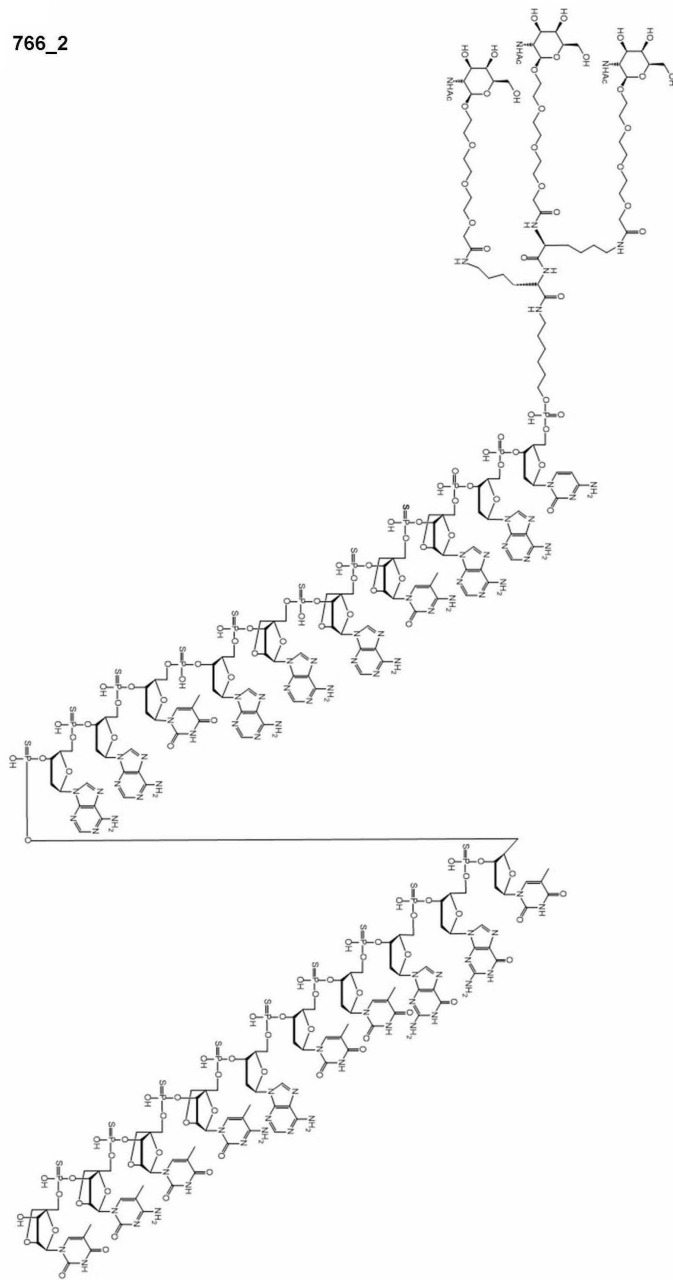
도면3





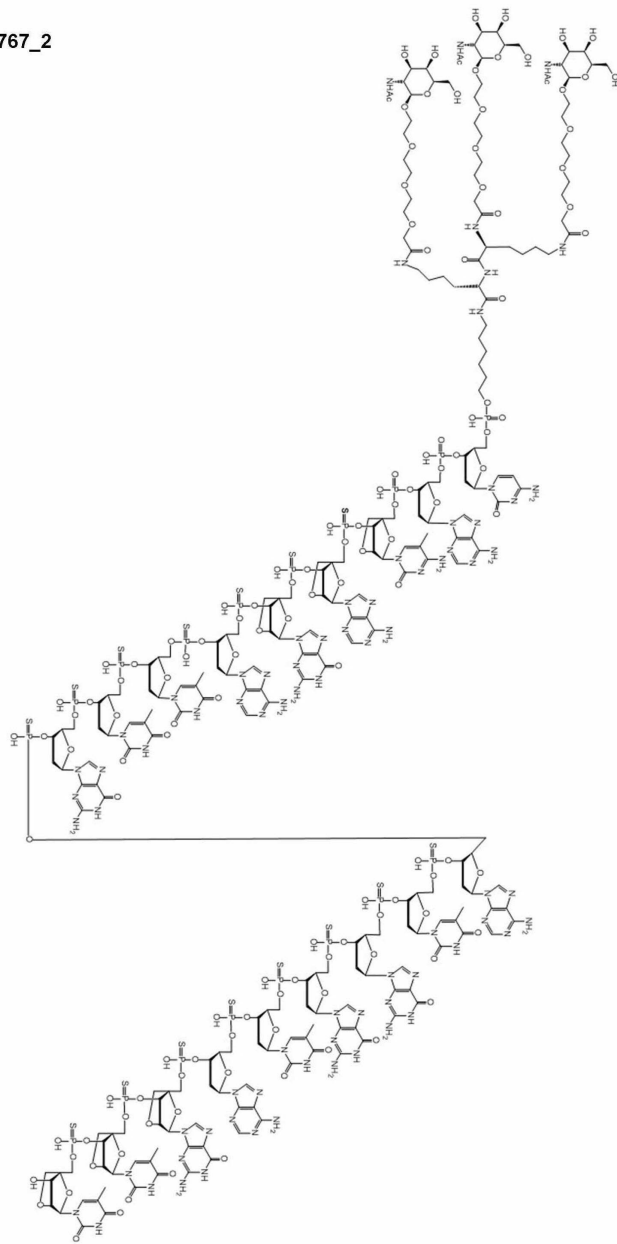
도면4

화학구조식 766\_2



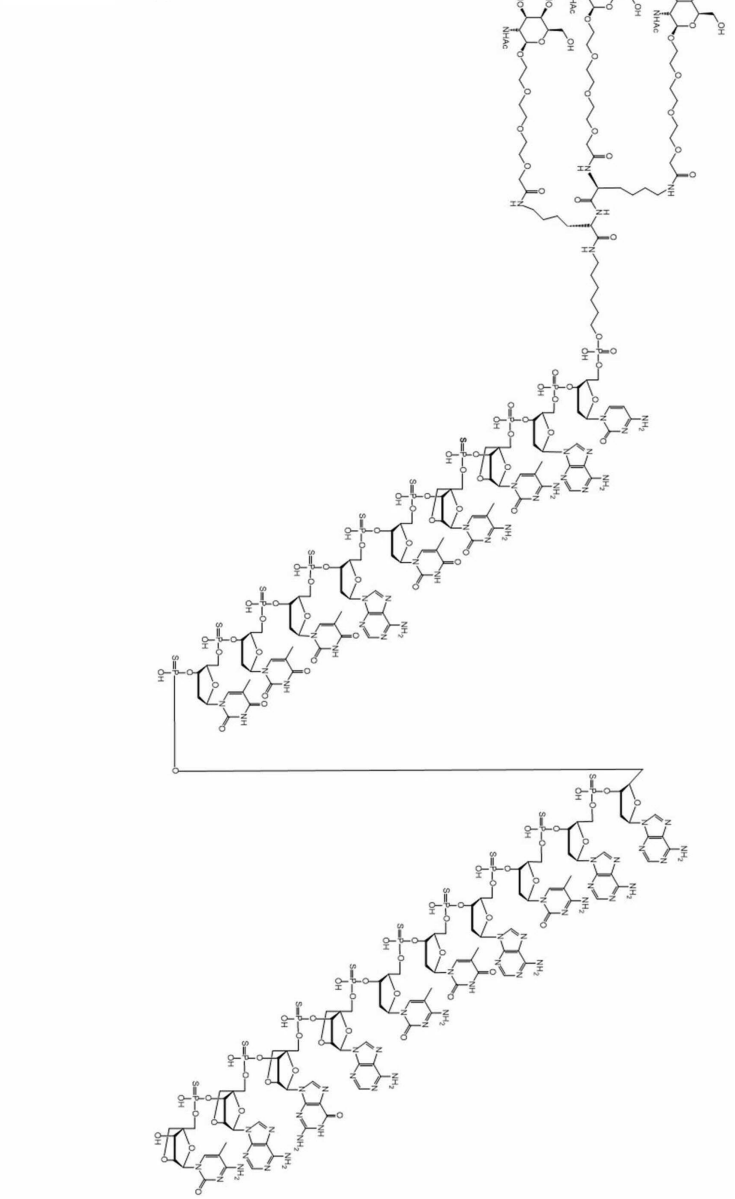
도면5

화학구조 767\_2



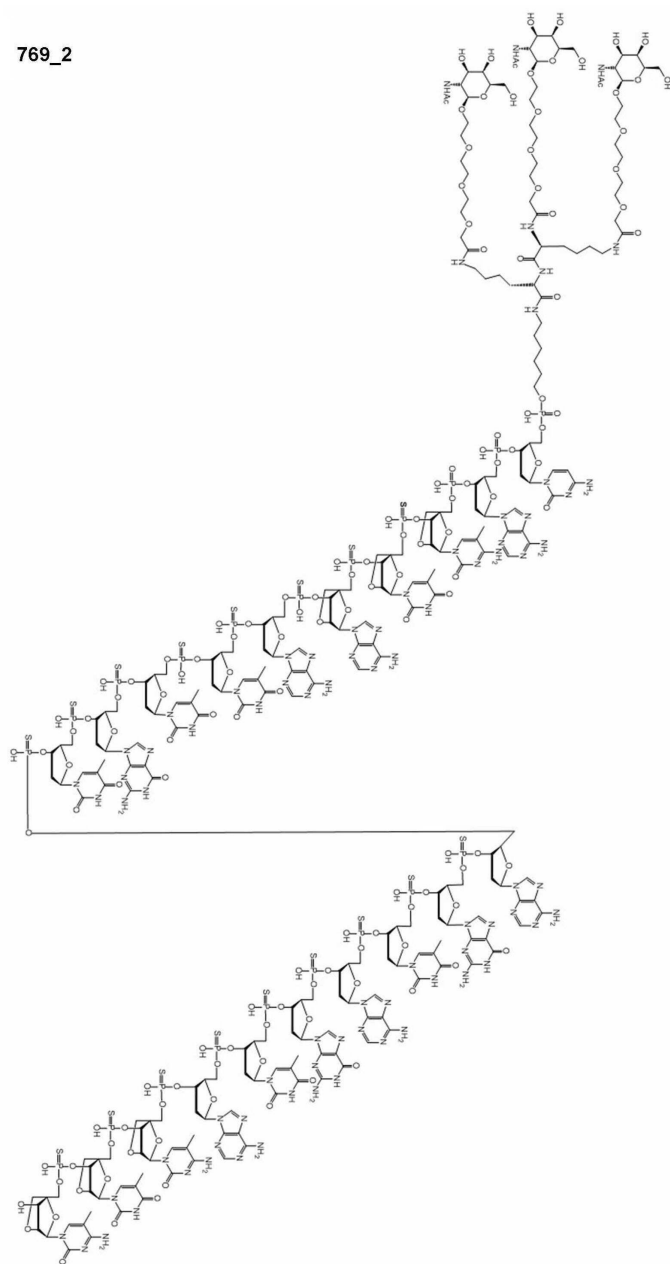
도면6

화학구조도면 768\_2



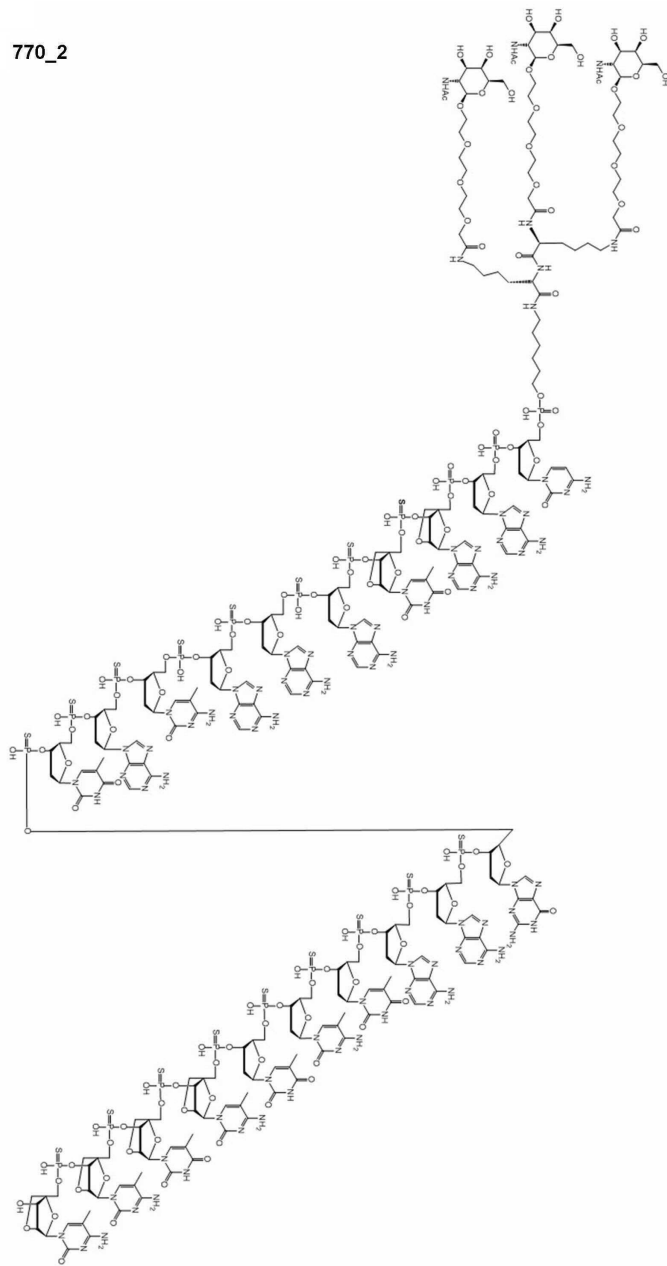
도면7

화학물 번호 769\_2

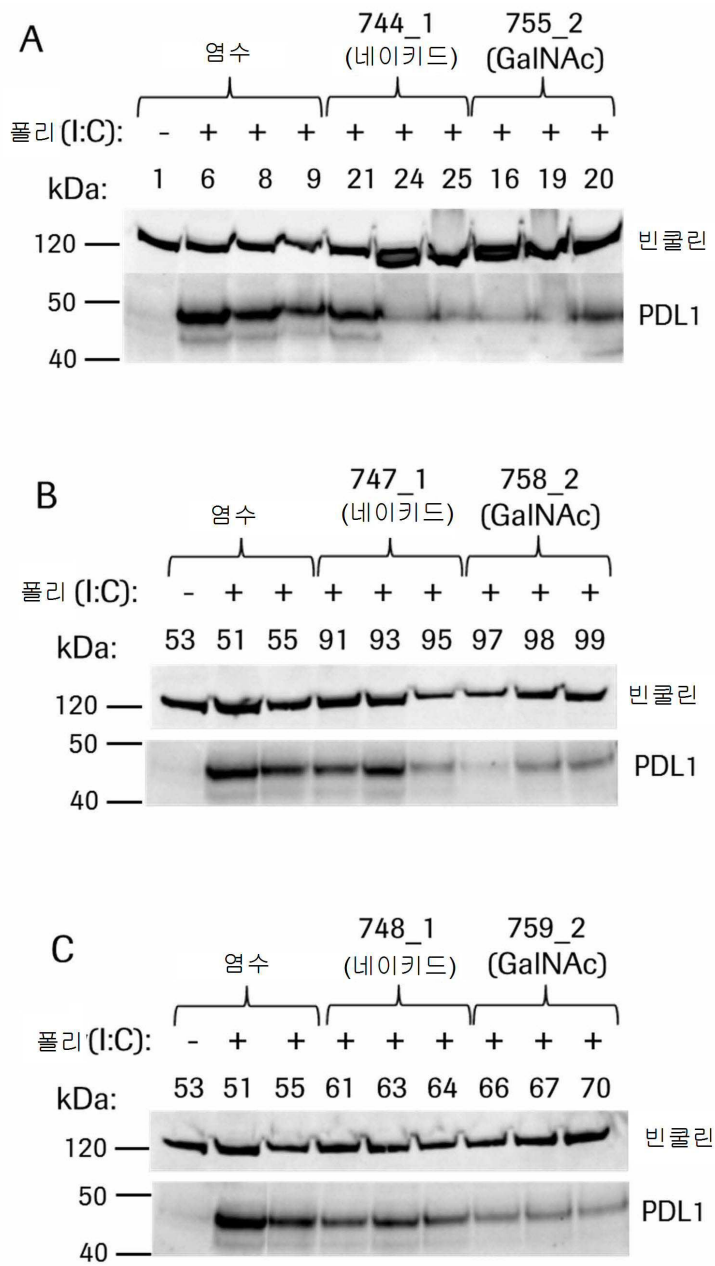


도면8

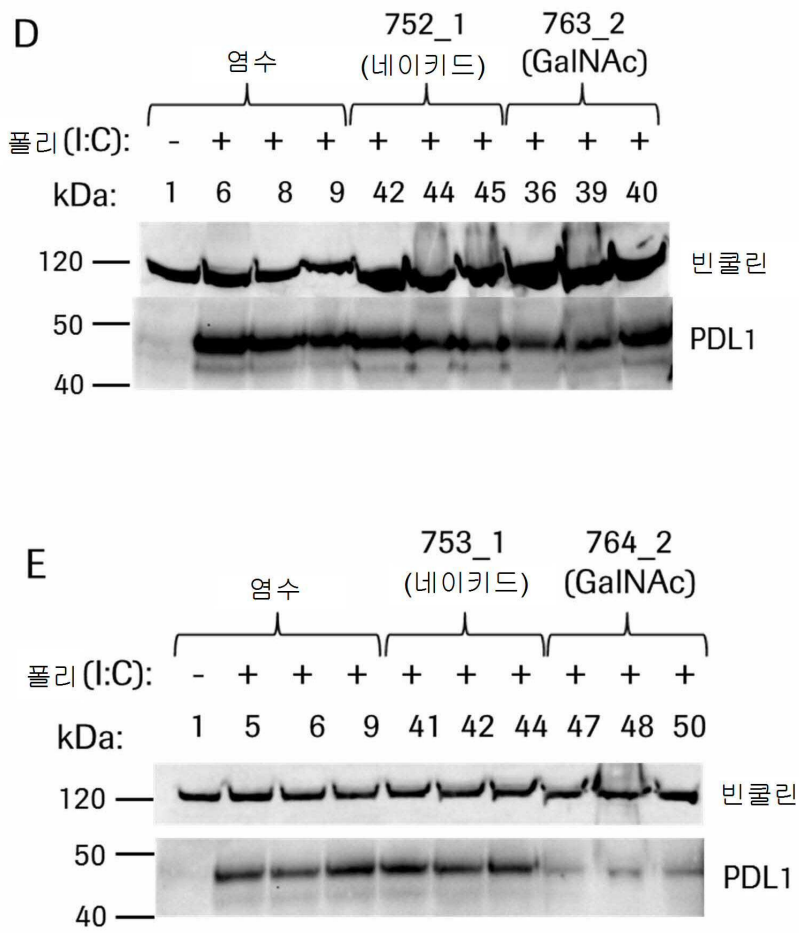
화합물 770\_2



도면9a

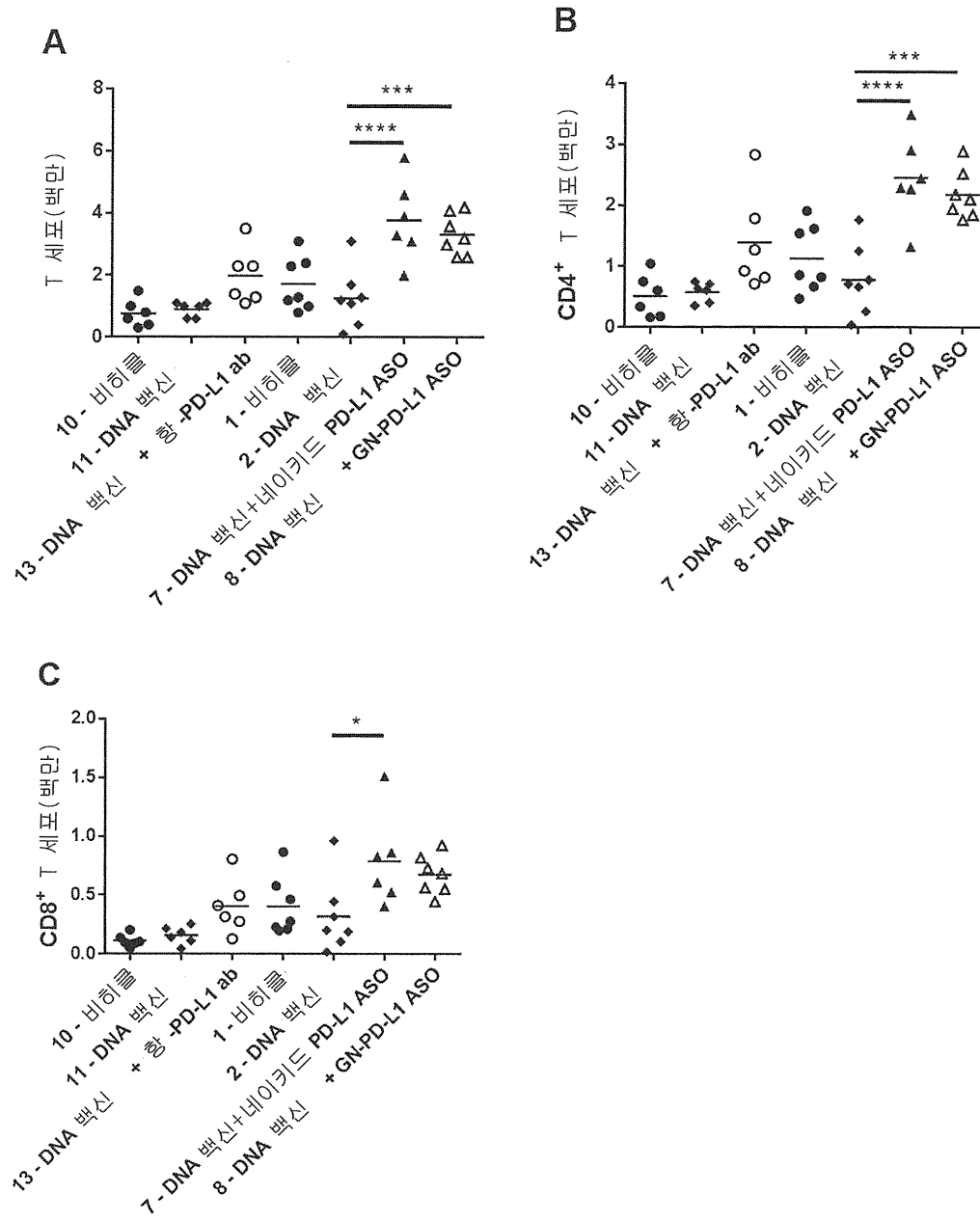


도면9b

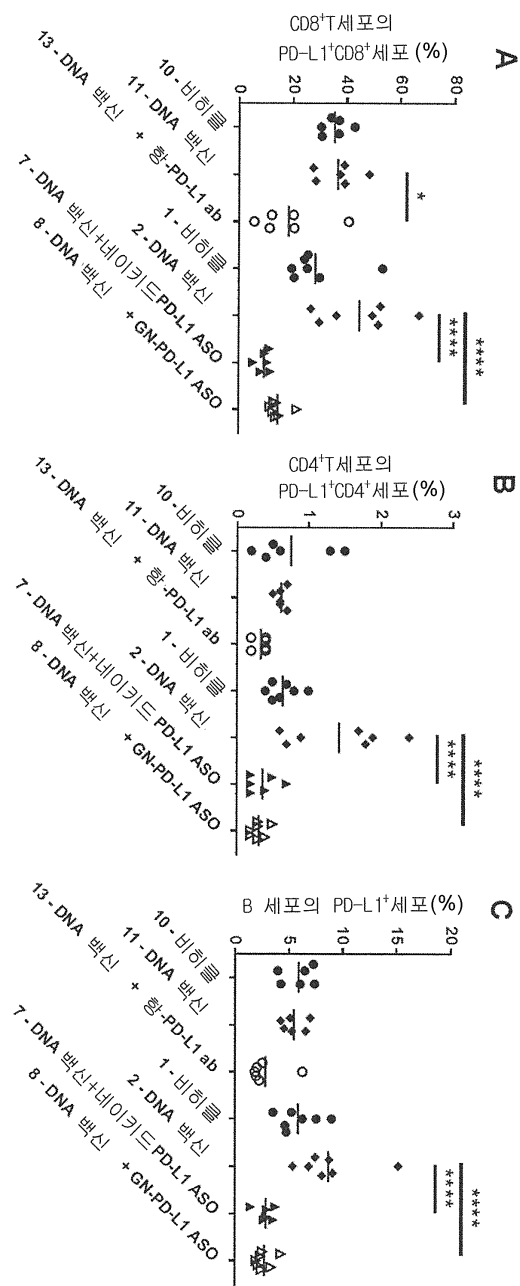




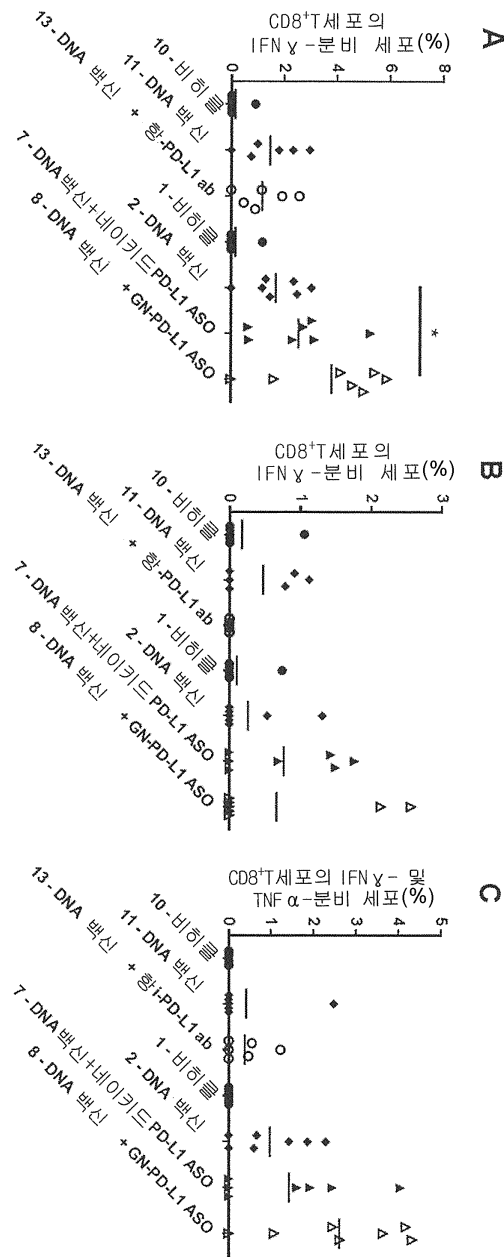
도면10



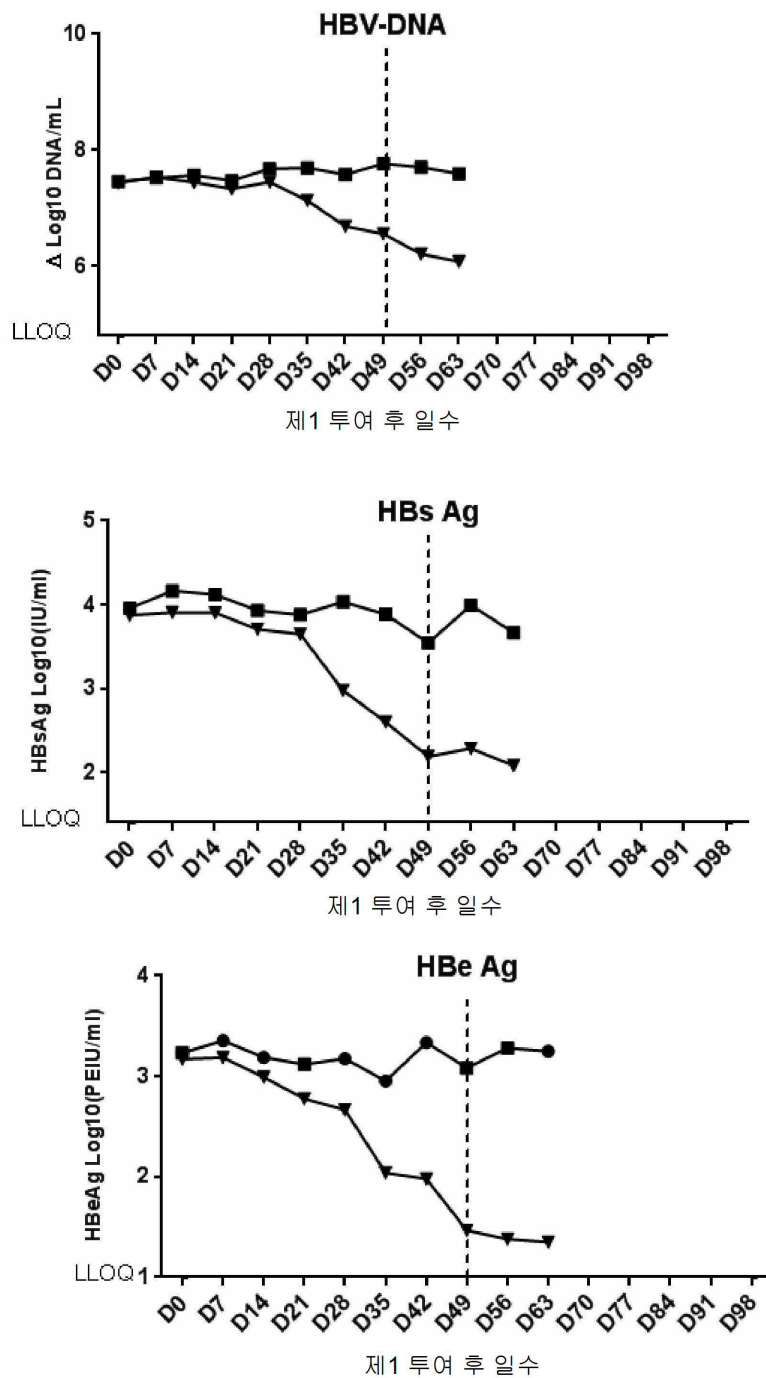
도면11



도면12



도면13



## 서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> F. Hoffmann-La Roche AG

<120> OLIGONUCLEOTIDES FOR REDUCTION OF PD-L1 EXPRESSION

<130> P33358-WO

<140> PCT/EP2017/055925

<141> 2017-03-14

<150> EP 16160149.7

<151> 2016-03-14

<160> 786

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20064

<212> DNA

<213> homo sapiens

<400> 1

```

ggcgcaacgc tgagcagctg gcgcgtcccg cgcggcccca gttctgcgca gcttcccag      60
gtccgcacc agccgcgctt ctgtccgcct gcaggtaggg agcgttgttc ctccgcgggt      120
gcccacggcc cagtatctct ggctagctcg ctgggcactt taggacggag ggtctctaca      180

ccctttcttt gggatggaga gaggagaagg gaaagggaac gcgatggtct agggggcagt      240
agagccaatt acctgttggg gtttaataaga acaggcaatg catctggcct tcctccaggc      300
gcgattcagt ttigtcttaa aaataattta tacctctaaa aataaataag ataggtagta      360
taggataggt agtcattctt atgcgactgt gtgttcagaa tatagtctctg atgctaggct      420
ggaggctctg acacgggtcc aagtcaccgc ccagctgctt gctagtaaca tgacttgtgt      480
aagttatccc agctgcagca tctaagtaag tctcttcttg cgctaagcag gtccaggatc      540
cctgaacgga atttatttgc tctgtccatt ctgagaaccc aaaggagtcc taaaagagga      600

atggaggagc ctaagaataa aaatagtata ataaaacatt tcttagacac attgaccttg      660
gcctatgtca aagttcagtc tgggtttgtc ttataacaca aggagtaaaa gtaccattgt      720
tctacctctt tttttaatac ttgaaaaaaa ttactgtgg atgcttttct atgaattaaa      780
taaccttcta aaaaatgttt tcatgtctgc attcgattag attgggtaac taaatgaaat      840
taattcctca ctgttgggta taaaggttat ttacagtggg tctgtcttag ccattcactg      900
aactcattgc atatatactt ctggaatatt gctgattgtt tccttcaagt aaacttagaa      960
gtgtaactac ttagtcaaag agcctgaata ttttaaaggc ctttgaaga aaactgaaaa      1020

tgctttccag aaaggatgta tcagttgaca atgacagtcg tcaacagtat ttaaggagaa      1080
ctatgatact ctgaagaaaa acctagcctt tctcagtaaa agtaggtagg cagaggccac      1140
atgacagcag ttagagtgtg gtcttcaagg aagtcacaga aatactgtgg ggaattgaaa      1200
ccccatgtgg aaaaatgtaca agagtgtctc agtgtgactg agaaggaggt tgggcatggg      1260
gtttcatgga gtttaataaa gtttggtcac ttagtagagg ttttaataat caactgtctt      1320
aatctttgat cctacttaag aatttttttt ttgtttttgt agagatgggg ctcttgttat      1380

```

gttgcaccagg ctgttctcga actcctagcc tcaggcgatc ctccctctc aggctccaga	1440
agtcctggga ttactggcgg gagccacat gcaggcctct tgctcctact tttgagaaag	1500
gaagtttaac cggttttttt tgtctttttt tttttttttt tgagacagag tctcactctg	1560
ttgcccatgc tggagtgcag tgggtcaatc tcagctcact gcctcccggg ttcaagtgat	1620
tctctgcct cagcctcccg agtagctggg actacaggca cctgccacca cggccagcta	1680
atTTTTgtat ttttagtaga aatgggggtt caccatattg gccaggctga tctcgaactc	1740
ctgacctcag gtgatccgc tgcctcgcc tcccaaagtg ctgggattac aggcatgagc	1800
cactgctcct ggctgcttaa ctttttctct atctcactct cctacccatc ctacccttgg	1860
aagatagaga agtagtatta gttccatagt gttatactgg gcttccccca gggacaaacc	1920
cacttcccc acctgaatga gccatcactt ctccccagt ttacatttca ttgctcttta	1980
aatgtctcca ttcgatatg ggaattcaca tatggtcata attcttacct gaagaagatg	2040
tcagtcttct tctcttagac caactgcct gatatgaggt ttagaggtta aagaacatgt	2100
gtgtatttac atgacttttg tattctgcct ttctgtcct cactaatgac agctgcaccc	2160
caaggaaatg gagctgtgga agagagggtt tgataagaaa ttaagtaaat attggatcta	2220
atccatcacc ctccaggaag cttttattac tcctaaaaat ttcaacaaa ttcattaaag	2280
gacaagaact ccaccagagt aggccataaa catlggcaaa attagtgtga atccatgact	2340
agatttaatg tccctttgtt ttattcccat atgggtataa tgctttgctt ggcattaggg	2400
gtattttaag ttttctctg cctagtaagt gaatttgtgt ttataataca ataataca	2460
aatatcacat taatatttta taactgtaca gttataaaat attttataag taatatttat	2520
attttataag taatatttta taactgtaca gtttaactctg gccaaggaa aagatagtct	2580
gatagatgct gcagcccat ttagcaaat gtgacctcac aggctgaat gccatcgcta	2640
ttccacatct acaggataga cggaaaggaa agaaataaaa aaataggtac ctaacactgg	2700
caagaggatg atgactcatg ttatttcact taacctttt atcttttaac atgaaggact	2760
catacaggtt gataagaaac cagtacata aacagaccaa aaaatgatca gatctttcaa	2820
attagcaaaa aaataatatt ttttaacaa tgggtgaaaa tacagtgtaa cagtaccaat	2880
tatcaacatg tgttgagaac cagaaaaatg ttcttttct ttgatcagca acactatttg	2940
ggaaaatcta tctcagggc ctagctggg gccttggcac acagtaggca ctcaacgaat	3000
atgtgtgaa cacacaata cttatgatat tttaaaaat tggcaacaat ctgataccta	3060
acaatagagg gattaaatat tatggaactg ttaaataaga tgcttatgaa taccatgcag	3120

taagatgggc aatatttatg ccataagcct taatgaaaca aatgggtatt aaatgtatga	3180
taaggttata aattactttt taaaagatta cagggaaaaa aattgaaaga tatacactga	3240
aatgtttttt gctcacagtg gtgacaaggt ttctcagcac tggcactgtt gacgttttag	3300
gctgtatgtc ttigtgtgg gaggtggcc tgtgactgc aggggtgttg gcagcactct	3360
tggcctctgc ccctagatag caatagcagt cctccctcaa ccagcccaat ttgacaacc	3420
aaaaatgttt ccaggcatca ccagatgtc cctgggtgag agtgatgaaa tagtagggga	3480
tttccctt cttttctat ttctgtaat tcattatat tactttaata ataaagaaaa	3540
aaacataaaa aataaacgaa tgttattatt ctacgtcagt ttggatgttt ggactccatt	3600
ttgggttct ttccattata tcacttggc tgctaaacat tctacggttt ggtaaggatga	3660
agtgattcat gaaattttgg tttttttt ttctgatac taaaaataaa acattctttc	3720
acttggaat ttggacacag aacacaaaaa aaaatccata atctcatctc tctttttctg	3780
tcttttctt cttttttcc ctttaaaaac aataaagagt gaaacctacc tgttctcct	3840
ctaatttaat tcctaaatat aatcactgtc aatatcttg acatttctg tgtctaaaca	3900
cacacacaca ctttttttt tcagcaaaag tggatttctg ctacatgtag tgttctgcaa	3960
cttactttct atgtgtttac aaaatcagta catgtacata tgctgaattc agtccttaat	4020
ggtattatat ttgtgaata taccaaaatt tgttaacca cttagacaat ctaggatatt	4080
ctcagtttg tgttatgagc aatgctctt cttacatat acagacatat atatatatat	4140
gtgtgtgtgt gtgtttttgt tttagtagga tagatttcta ggagagggtg aaaggtctta	4200
tgacatccgc atttacgatt gtaataggaa gtatcaaagt gccccctaaa gaaaaaaatc	4260
ctcccattag tgggtaagaa agcctatttg ttcatatctt cacaacact aaatattaga	4320
aatatttaca attgttgtca agctcataag tgaaaatggg atttcatac ttatatTTTT	4380
tattgtgaga ttgaacatct ttcatatgtt tacatgtcac ctgtatttct tattctctga	4440
actatatgtt atgaccttc acttttttc ctcatgggtt atgtgtagtt tgtatagttg	4500
tcttattgat tgttaggagc tatttatata ttaggaacat taatctctg tcttatatat	4560
acgtggcatc gattagtga tcatttgtga gttcatgtct gtatacaaag attggagagg	4620
cactaagagg gaaaacttac ctctttctta tcaaagtgtg taaatatatg tataacagaa	4680
gaggagaaaa atattaataa atgcacagat tggctgaaat agagtataaa tcttttactc	4740
ccctacttca acataaactg caaaaggaga gtgacttttc ttctactctg acttccgtat	4800
tcctcatgct taaaatagtg cctagcacag aagagggtgt caatcagtgt ttgctaaacg	4860
aaataattag tcacatttca agcaggatga ctaaatgaag aatagaatct aggcagatac	4920
tctggaagag tggctgtgag tcattcataat cttagtatga attagtcaa tccaactctc	4980



tccccctccc aciccccaact gttagtagaa gaatctgttt attgagagaa tagatttata	5040
atttagaata agtgagaggg gcagaagagg agattttgaa ggatggcacc tgaaggagga	5100
ctagcatggc tgagacagtg aagtgggaagc cttgaatagc taaagggtaa gatgaaagta	5160
tttagctgta gggggaaaaa gcattgacag gttggaaaag taaaagtcag attctccttg	5220
ctctgaaatt ttgtacaggg caggttctac taggtatgtt acaatgcaga aaaaacatga	5280
aataattgag aggaatttgg tgcaatatta tcttcttggc ttcttttgag tgggcagatt	5340
tttttcacgg ccgttaacta taataaattt gaaacttctc atcttttagt aacttttttc	5400
acttaagttt atgtggctgt gggcaatgga atgaagatat tgaacttcca attccctgtt	5460
gggtttccac aattacaagt caatcatgac tggttattag aagactattt cagttagaac	5520
caccaagtcc catattgtca tattgtatgt ttaattatta agtgaagcag tcttcttttc	5580
gtgttttcca taattagggc attccagaaa gatgaggata ttgtctgtct ttatattcat	5640
gacctactgg catttgctga acggtaagac accaaatcct tccattaggt tctatatttt	5700
aaatatatta accatgagtt taaaactaaa atgatcattt aaaatgcatg caattttctt	5760
atagagagaa cattctattc ttcttcttac ttacacaaat ggcaaagtct tctttctact	5820
ttacgcaatg ataaagttac ctgtgtcatt ttgtaaaaat atagagaata tagacaaatt	5880
gaaagacaca aaataatcta ttaccattt cccagggtta actactgaaa atatctgggg	5940
aatggcctg tatgtataca ttattttgtt tgctttcaac aaggccaaga tcctttgatc	6000
tttcagtctt ggttgctctg tgacatgcct ttcttgatga ggatacttta aggaagaatt	6060
gtaagataca tggaaaatgt caggctaaca cagtactggc atcacctgt gctctttcct	6120
gaactccata ccaatgtact tcttgccaga aaactgatca aaagtttagg gaagtaaaaa	6180
gagatgactg ttagaatcta ccattccctc tatgtaggaa gcaaataggt gtctgtcaa	6240
aggacattct ggggatgtct acatgaaacc aagtctccct ggttgtaagg actccatctc	6300
catataatat ttatacagta atatatgttt ataaattgtg ggggcaactt gtttagctaa	6360
ttttattatt ctgctattgg gacactgtgt ctgagcatga gatatagtgt cccaaaacat	6420
atttcaagcc cattggataa aatatgtgtt tagcaagttc ttaaataata tgataacata	6480
accgaccaga taaagtgatt tataaacgct gtgccaattt tgtaaatgtt tcgaggaatt	6540
ttcccttttc tgaagattgt cttcttttct ttttagcatt tactgtcacg gtteccaagg	6600
acctatatgt ggiagagtat ggtagcaata tgacaattga atgcaaattc ccagtagaaa	6660
aacaattaga cctggctgca ctaattgtct attgggaaat ggaggataag aacattattc	6720
aattttgtga tggagaggaa gacctgaagg ttgagcatag tagctacaga cagaggggccc	6780
ggctgttgaa ggaccagctc tccctgggaa atgctgcact tcagatcaca gatgtgaaat	6840

tgccagatgc aggggtgtac cgctgcatga tcagctatgg tggcgccgac tacaagcgaa	6900
ttactgtgaa agtcaatggt aagaattatt atagatgaga ggcctgatct ttattgaaaa	6960
catattccaa gtgttgaaga cttttcattc ttgtaagtcc ataactatct tcaaacagaa	7020
cagcatagtc tgttcattca ttcatccaat tcatgaattc attcacataa ttatccaatt	7080
tcttgagcac ctatttgata gtcactggaa atccagagac aaacaacaca gagccatgtt	7140
ctacagtatg tacagttttc caaaaagaat ttctagtctt tactttttta ttacaaatgg	7200
aatacgtata ctgtcaaata attcagatac tgtggaagag atcaaatgaa ttgcaaaagt	7260
gtccctctc cttccaccac tatctcccat ggcatgcaga gagagtaacc attatttgtg	7320
gtccctccca gaaatTTTTT tattcaacta ctattTTTTT attttattag gtccgtcagt	7380
tttctTTTT tgagcctctc tataatcaat gcaataaat atattcagaa caaacccac	7440
tgtgaagttc acattaaaa agacttgaag tcaccctatg aagacaaaa ataatacat	7500
taagtgtgaa agaacctatt cttccagtac aggataagcc ataactactg ggcatatatt	7560
catcttgaaa atctatactg atgttgtctt ggggaattga aaaggaacta ggagtgttag	7620
ttctcggtg ttgaccaca gttatgttat caggtcactt gagttcaaag ttttgtgttg	7680
gcactagcta agtaaaggaa aacacctctg ctttcattgt tgagtttcac agaattgaga	7740
gctgaaagga tcccaggcag gagcagctaa tccaaactcc cacaagaac aaaaatcccc	7800
cagaggatct tcgtttctta tatttcctgc aatggcgtcc ctgcatatc ccacaatggc	7860
ctccctgcca ttggtatate cttccatat cctgttgaaa ttactcccta atagtaagct	7920
gaaatctgcc cctctagtig tagtcttggg attatttcat ttacatgatg accttttaat	7980
atttgactag aattaaatca tctcccttig gtctttccat tccctgggcta actaccatca	8040
atctgagggc taacaatata agtagaaaa gtatacatct gtcactgac actgatcaat	8100
tattaatcaa tgatcactga taactataaa ctcaaaaaca aaatcatgtg gggattaaga	8160
gaaatgtatc agttttatgt tgtatttctg gtccctgata ctggctcagg taatgccact	8220
attgtcaaga agataccact tgtaaagtag atttaatttt cattatattt taccatatgc	8280
ttctccattc atgacatctc ttgagatgtt gtggtttata ctttcagttt ttctccagtc	8340
catccgcaa tatcaggcat ctactgtgtt ccaagatatt aaagaaatca tcatgactta	8400
gcctcatcaa cagcattgct agatctggga tggaaaggaa gagtataatc ctggcagtca	8460
ggaagaaggc agcataaagt ataagtttct gcttccaaaa aaggctcttc atcagcctgt	8520
aggagagtgt tagggaaggg acagctgtcc ttgtagtagg gaagggtttt attcaggtcg	8580

tctgggctcc ataatatccc ttgtgtatct gcagtctcct ttgccatgga tcaacacaat	8640
aggaaatctt ccggcactga tggtttttcc aagggggagt tcttcctgga gcaaagcaaa	8700
tgaccaacca ggtttgagga cctgatttgt ttgacaattc cattttgtat tgtaaattac	8760
ttaattggca ttctactccc aatccatctt gtcatttgca tacagtgggt ttgggattga	8820
gttcagctat accaaaagtc tgaaccttct gcacttagaa caaggcaacc accaagcttc	8880
acttgactg aggccgtgtc tccaatggaa atgaggcagc tggttgcag gagcttccca	8940
actcaggga gtagaactcc tgagtcacct ccatatgcaa atgatttcac agtaatgctg	9000
ttgaacttca cttcccatca cagcaaatgt gtggtaacat agcttccca caggagtta	9060
ctcaccatgg tattttaaag gtgaaacatt tcaaaactga aatttgaaag aatttagttt	9120
tggattcact caattatcac tatcatttcg ggtgttattg cacctttctt gtttgtgagt	9180
ttaaatgcca gactctcagg ccactaactt tcaattaaaa gtgtttttct ttaatcgctg	9240
aacctaacag cagggaacac gaaatgttca ttcagacttt cagaaccttc aatgagatta	9300
ggcagctgaa agatcaaagt gttgcatagt tgtcccgata aagctatttg gatcatatgg	9360
accaaatega ctgctgtcat tccccacaa ccccatctct ccccaaat cccagccctg	9420
ttaagtgtt ctctgtagca tttatctcia tctagtatat tgtgtagcat atcatatcat	9480
acttttctgt ttgttttatt gtctctctcc tcctagaata taaactccac aagcacaaag	9540
atttgggcct gttttataat attgttgcat cccaggggc tgatatacag cagagtgggtg	9600
gtacgaaaag agcacacaaa aaaatatttg ttgagtcaat gaatgaatga tttcctcaa	9660
taggattagc ctaaaatttt ggaaacatga acagatttgg atatgtgaaa atttatttcc	9720
agactgttca tcaggaaactg ttagcagctt ctaaaaggta cactggagca gcagtagtaa	9780
aaggaggaag aggagcagct ctgctactgc tactatcgag tactactaca attagcactt	9840
gcttattctg tgtgttaggc cctgtactga acactctgtc taaattagtt catctctec	9900
tggaaatgac tctagggggt aagtgcctca tcatgtaaga tgagtatttt tcacattttg	9960
ttgtgtctga aatctgagtg tgtctttcaa tgatggaatc ttgtattcca tgataagtgg	10020
tattattccc attttaagga tgaggaaact gaggtccaaa gaaattaagt aatttgccca	10080
aattcaccca gcctagaaaa tgataaagct agttctaac ccaagcagat tagctctgaa	10140
gtctgggccc ttaataacca ctttttattg cctatatattg tacctctggt gtacgtatca	10200
agttatatgt tgacttcaaa actatcatga ccttttcttg gttttgattg tccaacatta	10260
gtatagtgtt ctgggtctgc aaaaattttg attactcatc tcatctgtaa aacattttga	10320
actcgtgtgt ttgtgcatgc acatttgtgt gtaattataa aaattttact ttctgttaat	10380
atataagttg tatcataaga aactgccgtt ttgaagagc aaaaaaggt tgaatgttac	10440

cagttacatc tggttcaacc taatagacat ttgtacaaaa acagacattt taagaggttg	10500
aaataaaaaat ttaataaaca atattttcag tttttactaa ttgtgatgct tcactatcat	10560
tagctaatat gtcaaggcat aatatacctt aggggtgaact ttatcattaa caaagggtga	10620
tgggtgtcaat aatcttgagg tttgtgtttt tttatataac actgcgaggt ctaattaagt	10680
acttactgtt taccacctca tacagtggcc gataaaaaagt gtcacttctg ctgtttcctc	10740
tgggttgtgc ttgaattatt agtattatct tcagtcctca gtttctttgt gggaaacttt	10800
ttaattagtt gttaattttt gtaagatggt tagtttagtc aaaattagat aagagaattt	10860
gaaaaaccgt agctacccca aagcaaccta cacataagaa ctattatttt tgtgttttga	10920
aatcataatt ttattgattt ccagtgtttc cactggtagt ggtttcattg atataggagt	10980
atcaaaacat cactcattat ttatttcagt ttcatattgat cctagccgtt ttgtattaac	11040
tctctgtgaa gaaattacct cacaaatcta ttgctgtcct tggtaaagga atggagaatt	11100
aaggctctag atcatttagt gttacactat agtattagaa gtaaaaaaa gattatacca	11160
acaaaataag aacatgttaa tgtacttgta atgaataaac atgaataaag ctcttatgct	11220
atatagggtc actaaacaat ctactagaat tgcagcaaaa ctacgtatct taatcctgaa	11280
agggtcccaa accaatgata taaaattgaa tcaaactttc ttccttgagc ataattactt	11340
aatgatatta ttaaaatagc cagcatttaa aagcttaaaa tgtaaatatc ataattgtgt	11400
atcctagata gcatccaga acagaaaaag gatattaggg aaaaactgga ggaatggaat	11460
aaattatgca gtttagttat taataatgta ctaacgtcct tagttatgac gattgtacca	11520
tggtaatgta agatactaac aatagaggaa accgggtaag gagtatacag taactctata	11580
ctatctttgc aacttttttg taaatttaaa acttctaaaa taaagaacaa atttaacat	11640
taaaaagtat caccaggaac atatatcact gtttacagat gaaatactat gtattttcat	11700
atctaatttc tgatcattga cttcaaatca gaaaagtga tgacacctca aaatcaggtt	11760
ttctgtttac tgaagtctaa gaaaagaaag cataccagct ggagagattc atgtttataa	11820
agacagattt ataacaacaa aaataaaata tccaagaata aatttaagaa gaagcacttt	11880
actgagaaac atatgaaaac ctgaacaaat ggagagggat attttgtatt tgaatagaaa	11940
gacttctggt ttaaagataa ttctctttta attatttttt gtagaaattt aagggttaca	12000
agagcagtgt tgtcacatgg atatatcata tagtgggtgaa gtctgggggtt ttagtgtaaa	12060
ttaatcttta cattttgttt gagcccaata aatgtaccaa catgattttt atagaaagat	12120
agtcattcct attaatccaa acttgtccca actttgaatt gaattgaggc agagctagca	12180
ggtgttcccc acggctgagg catctgaaca ttaagcatat ccctctgaga accagcctgc	12240
attgatactc ttctaatgt ggacagcatc aagctatgta cgtagttctg tgctcagcaa	12300

aagccctgac ttctttttgt ttatgtccta gccccataca acaaaatcaa ccaaagaatt	12360
ttggttgtgg atccagtcac ctctgaacat gaactgacat gtcaggctga gggctacccc	12420
aaggccgaag tcatctggac aagcagtgac catcaagtcc tgagtggtaa gaccaccacc	12480
accaattcca agagagagga gaagcttttc aatgtgacca gcacactgag aatcaacaca	12540
acaactaatg agattttcta ctgcactttt aggagattag atcctgagga aaaccataca	12600
gctgaattgg tcatcccagg taatattctg aatgtgtcca ttaaaatatg tetaaactg	12660
tcccctagca cctagcatga tgtctgccta tcatagtcac tcagtgattg ttgaataaat	12720
gaatgaatga ataacactat gtttacaaaa tatatcctaa ttcctcacct ccattcatcc	12780
aaaccatatt gtiacttaat aaacattcag cagatattta tggaatatac cttttgttcc	12840
atgcattgta gtactcattg gatacacata gaataataag actcagttca cactcttcag	12900
gaaacagata aaaaactaag aaacaacaaa aaaacaggca atccaacacc atgtgggaaa	12960
tgctttcata gccgggaaac ctggggaata cctgagagga atactcaatt caggccttgt	13020
ttcaggaatc caaatcctgg cacatcagag ctgcttcctt ctttccaggg tggcaggaaa	13080
taaatggaac atatttttct atcttatgcc aaacatgagg gaccctttct ccccggtgcc	13140
tctccaagg tagtctacaa tatttcaact ctagcagtct gcttagtgca tagaacatga	13200
ggctgtgtgt ccttgggcaa attactagac ttctgtgtgc ttactttcc ctgtaggatt	13260
ataatctact gagcaagctt attgtaaggg tcagattagc aacagtgtat gaaaatgatt	13320
tgagaccatt gccctgcaca attcaactat tttttttat ctcactactc tacagaagta	13380
ggtagggtag gagacagagt ctgatgagag gctcagaatg tgaaagaaag tgaggcgagt	13440
gagcatgata tttaataata acacaaagat attctgagaa gagctgtctc ctgccccctc	13500
ccccaataca tgttgatagg aaaatgccac gtacttcagc aaaaacaact gaaaaattag	13560
atagaaaagt caatcaatag gaaaagataa tccaggacgg tgttgtgaac agaaagaggg	13620
ggaaaaaact ttagaaaatg atggggatgc tcttactggg gtacgagtcc tcaggatttg	13680
aactggcttt cagtaaaagc tagattagtg ggttctgcc atttacaagc tgttttatga	13740
caacttactt gttaggtggc ctacagtaac tcacctaact gcactgagtc tgtttcctca	13800
tctgtaaatt ggggattttt ttttaatac ctggcatgcc taactcataa agttgttctg	13860
aaactgaaat aaaacatacg tgaacaggca ttgtaaactg taagttacgg aaaaagctgg	13920
ctgttttgtt gtctttaaag ttccacctgg gtagtcaaag atggatcatg ggtctcagt	13980
gagagctgag ccaggcagga gctgactaag ggtgagaggt gggagttagc agcctctgaa	14040

catctgtgta ccatgggacc ccccttcctc ctgcatggta ccccagacaa ggagcctagt	14100
aagagatact aatggcttgt tgtccagaga tgttcaaact gcagagaaag ataagacaac	14160
aagcattggc ctccaatcat gatgacagat aggaggaggt gggagctcct tagcagtgt	14220
ggttggcctt ccatgttcta ctgtgggcca tctctgccat gtactgtagg ctactagctt	14280
ctatattaaa gaatgcaaga ggggccagga gcggaggctc atgcctgtaa tctcagcact	14340
ttgggaggcc aaggtgggca gatcacttga ggtcaggagt ttgtgaccag cctggccaac	14400
atggtgaaac tctgccttta ctaaaaatat aaaaattagc tgggtgtggt ggtgtgcacc	14460
tgtaatccca gctactcggg agactgaggc acaagaattg cttgaacctg ggaggcgga	14520
gttgcagtga gccagattg cgccactgca ctccaccctg ggcaacagag aaagactctg	14580
cctcaaaaaa aaaaaaaaaa agcaagagga agtgaataa tcaaggccgc catttaatag	14640
tgagcagcca ctccatgtg tactgtgcaa gcacattata aatattagcc tcacaagaaa	14700
tgtattagca ttgtatttt gtacactggt taagtatctt gcccaagacc tcaaaactgg	14760
ttaaggcgag cagaatttag cccagcacc accttttcaa agcctgggct tctcacactt	14820
ctccatgctg ttcccathtt aacacaggta tctcgccatt ccagccactc aaactttggc	14880
atttaagaaa attatcctaa agctaaacta aacttcaagg atgaccattc tctgacccc	14940
ttcccatcaa aattttatct ttagtcagtt tgttttcgtt ttgttttgtt tttcagaact	15000
acctctggca catcctcaa atgaaaggac tcacttggta attctgggag ccatcttatt	15060
atgccttggt gtagcactga cattcatctt ccgtttaaga aaagtagta tttccttaat	15120
tgcagtggtc tcactgggg gtgaggaagg ggtgagaatt ggatcatggc tgcaaggaaa	15180
cccgacttaa cctctgcaag gtggtgcaaa ggcatccac tgttcaacag caattatatt	15240
gaagctgagt gggatcactg ggtgaagatg aagcgtaagg ggtgaggggc aggagaatgg	15300
gtatggatgg aggtagaaga tgcagtgtca tacagttttt ttctatcatg aaaataacca	15360
cagacttaca gaagagaaag agctaaaatg cccgtcattt tcagttgcat tttagtcttg	15420
cattagtgtc aaccagctgg ttctctgggt ccctaagtaa taaaaatagt tcctctgtag	15480
aactgtagta tgtttaccat agagtatttt gcaaaatttt tggtagagga tgttacataa	15540
tttgcagtgt ttcatcttc catttacctg tgggaacaat taaaatccag gaaaatgagt	15600
atattcaaat aatttctcc catttaagat gagttagagt aaataattcc tccaatactt	15660
agagaagtat accaagagat ccagtatgg tatagattg tctgatgtta aataggaag	15720
tagaatatgg aaggggattc caatagtcgt tgaaaaattc ccataaccc cttacatggg	15780
ggaaagtagt gttaactgag agagttagaga taagctgttt ccaaaaatta tattcttaac	15840
aggactgaga tagccagaat ataaggatca agtttcaatg acagtaagat cctgagatgg	15900

agttgatttg cacaagaaaa taattgttgc cagcatgcat tttgaatatt tctctggaaa	15960
aaaagatttag ttggcagtag aaatggatag aaatcaatag atattaaaaat acctcagaat	16020
ttggttcac tctgggaaaa gatgaaaaat aaaagtgtat actcctcaag aacatctagg	16080
atcaaaagca tgtgccctac actattgaat taattaacct cataagttgg gacctgtgga	16140
ataaggatgt ccaccagact tcctagggat tacaaatgtt tcacagaact tgaaatttaa	16200
acttgggtca ctgtatggga tgtagagctg tgctatatgg aaataaaaat gatttctttt	16260
tctcaaggga gaatgatgga tgtgaaaaaa tgtggcatcc aagatacaaa ctcaaagaag	16320
caaagtggta agaatatcag aaggatttgg gaagtaaaag tcaaaggaaa caaaaagcta	16380
aagcaataac aaagagaaat ccatcagtca taatctctc tccttttaaa gaatgctggt	16440
tcccctttgc ctcacagcta acacaagaac tcctccaccg tctgaggagg tttaggagca	16500
gggaagggga aggagtcagc ttcatttgct aatcttctgt tgcctgcac cctagcagct	16560
ccttgcagca ggggacaagg atgacttagg tggatggata attaattgat tctaaaatat	16620
tgtgtgtcag tattgtaata ctatgttaat tgcaccatgc acggtatctc atttaatccc	16680
ccaccccttg ccattacca agagagagag agagagagag agagaaatag tagaatttat	16740
cctcatttta cagtagagaa aacagagggt caagaagata atgtaaagt ccgaagaaca	16800
cacagctgat cacaaaaatc aagcttgggg gccattagcc taaccacaga cccttactct	16860
taacctatct gcttcaatcc attttgctac aaatgtttac atttataagc agggcagaaa	16920
aacctcatcc aggttatga actaagaaga aagttatatt aaggtttcta atttttttaa	16980
tgtagttaga aaccaaactt aacaatgagc ccaagttaa agcagtctaa ttaacctgga	17040
caagctcagg caagtttcat tctgtggccc atagcatcat ctgtgttgta aagctaagta	17100
gcaaatgttg tttgggtcat gctgggggac aagccatccc aatttgctca ggactgaggg	17160
gttttccagg atatcatgta aggataattg ggtacaaata taacctgctg ctttctctca	17220
tttcaaat ttcatttatc atatcagca ctatgagtta tgttttttat tagatttctt	17280
gttacttttt cccagacca cttcccatga aattaatata ctattatcac tctccagata	17340
cacatttgga ggagacgtaa tccagcattg gaacttctga tcttcaagca gggattctca	17400
acctgtgggt taggggttca tcggggctga gcgtgacaag aggaaggaat gggcccgtgg	17460
gatgcaggca atgtgggact taaaaggccc aagcactgaa aatggaacct ggcgaaagca	17520
gaggaggaga atgaagaaag atggagtcaa acaggagacc tggagggaga ccttgatact	17580
ttcaaatgcc tgaggggctc atcgacgcct gtgacaggga gaaaggatac ttctgaacaa	17640
ggagcctcca agcaaatcat ccattgctca tcctaggaag acgggttgag aatccctaat	17700
ttgagggtca gticctgcag aagtgccctt tgcctccact caatgcctca atttgttttc	17760



tgcatgactg agagtctcag tgttggaacg ggacagtatt tatgtatgag tttttcctat	17820
ttatittgag tctgtgaggt cttcttgtca tgtgagtgtg gttgtgaatg atttcttttg	17880
aagatatatt gtagtagatg ttacaatttt gtcgccaaac taaacttgct gcttaatgat	17940
ttgtcacat ctagtaaac atggagtatt tgaagggtgc ttggtctcct ctataactac	18000
aagtatacat tggaagcata aagatcaaac cgttggttgc ataggatgac acctttat	18060
aaccattaa tactctggtt gacctaatct tattctcaga cctcaaggtg ctgtgcagta	18120
tctgttccat ttaaatatca gctttacaat tatgtggtag cctacacaca taatctcatt	18180
tcacgctgtg aaccacctg ttgtgataac cactattatt ttacccatcg tacagctgag	18240
gaagcaaaca gattaagtaa cttgccccaa ccagtaaata gcagacctca gactgccacc	18300
cactgtcctt ttataatata atttacagct atattttact ttaagcaatt cttttattca	18360
aaaaccattt attaatgtcc cttgcaatat caatcgtgtg gccaggcatt gaatctacag	18420
atgtgagcaa gacaaaglac ctgtcctcaa ggagctcata gtataatgag gagattaaca	18480
agaaaatgta ttattacaat ttagtccagt gtcatacatg aaggatgatg cgaggggaaa	18540
acccgagcag tgttgccaag aggaggaaat aggccaatgt ggtctgggac ggttgatatt	18600
acttaacat ctttaataatc agagtaattt tcattttaca agagaggtcg gtacttaaaa	18660
taacctgaa aaataacact ggaattcctt ttctagcatt atattttatc ctgatttgcc	18720
tttgccatat aatctaagtc ttgtttatat agtgtctggt attgtttaac agttctgtct	18780
tttctattta aatgccacta aattttaaat tcataccttt ccatgattca aaattcaaaa	18840
gatcccatgg gagatggttg gaaaatctcc acttcatcct ccaagccatt caagtctcct	18900
ttccagaagc aactgctact gcctttcatt catatgttct tctaaagata gtctacattt	18960
ggaaatgtat gttaaaagca cgtattttta aaattttttt cctaaatagt aacacattgt	19020
atgtctgctg tgtactttgc tatttttatt tatttttagtg tttcttatat agcagatgga	19080
atgaatttga agttcccagg gctgaggatc catgccttct ttgtttctaa gttatctttc	19140
ccatagcttt tcattatctt tcataatgac cagtatatgt taaatatgac ctacatatac	19200
atttagacaa ccaccatttg ttaagtattt gctctaggac agagtgttga ttgtttatg	19260
tttgctcaaa aggagacca tgggtctctc aggtgtcact gagtcaatct agtcctaaaa	19320
agcaatctta ttattaaact tgtatgacag aatcatgtct ggaacttttg ttttctgctt	19380
tctgtcaagt ataaacttca ctttgatgct gtacttgcaa aatcacattt tctttctgga	19440
aattccggca gtgtacctg actgctagct acctgtgcc agaaaagcct cattcgttgt	19500

gcttgaaccc ttgaatgcc a ccagctgtca tcactacaca gccctcctaa gaggccttcct 19560  
ggaggttttcg agattcagat gccctgggag atcccagagt ttcctttccc tcttggccat 19620  
attctggtgt caatgacaag gagtaccttg gctttgccac atgtcaaggc tgaagaaaca 19680  
gtgtctccaa cagagctcct tgtgttatct gtttgtacat gtgcatttgt acagtaattg 19740  
gtgtgacagt gttctttgtg tgaattacag gcaagaattg tggctgagca aggcacatag 19800  
tctactcagt ctattcctaa gtcttaactc ctccttgtgg tgttggattt gtaaggcact 19860  
ttatcccttt tgctcatgt ttcctcgtaa atggcatagg cagagatgat acctaattct 19920

gcatttgatt gtcacttttt gtacctgcat taatttaata aaatattctt atttattttg 19980  
ttacttggtta caccagcatg tccattttct tgtttatttt gtgtttaata aaatgttcag 20040  
ttaacatcc cagtggagaa agtt 20064

<210> 2

<211> 20261

<212> DNA

<213> macaca fascicularis

<400> 2

gtaaaatcaa ggtgcgttca gatgttggct tgttgtaa at tctgtttat attaataaca 60  
taccaaatgt ggatttgttt taatcttcgg aactctttcc ggtgaaaacc tcatttacia 120  
gaaaactgga ctgacagggtt tcactttctg tttcatttct atacatagct ttattcctag 180

gacaccaaca ccaactcgta cccaaactga aagcttcccc gattccgccg aaggtcagga 240  
aagtccaatg ccgggcaaac tggatttgct gccttgcgca gaggtgggcg ggaccccgcc 300  
tccgggccgg gcgccaagtt gacgagctgg cagcctcgc gaagccccag tctgaagcc 360  
ccagtctgc gctgcttccc gaggtccgc accagccgag cttctctctg cctgcaggta 420  
gggagcggtt ttctccgca ggtgcccacg gccagcatc tctggctaac tcgctgggca 480  
ccttaggacg gaggatctct acacctttc tttgggatgg agagaggagg agggaaaggg 540  
aaggcgatgg tctagggggc agtagagcca attacgtgt ggggttaata agaacaggca 600

atgcatctgg gcttctcca ggcgcaattc agttttgtc taaaaataat ttatacctct 660  
aaaaataaat aaggtgggta gtataggata ggtagtcatt cttatgcgac cgtgtgttca 720  
gaatatagct ctgatgctag gctggaagtc tggacacggg tcctagtcca ccgtcagctg 780  
cttgctagta atatgacttg tgtaagtcac ccagctgca gcagataagt aagtctcttc 840  
ctgcgctaag cagctccagg acccctgaac ggaatttatt tgctctgtcc attctgaaaa 900  
cccaaaggag tcctaaaaga ggaatggagg agcctaagaa taaaaatagt ataataaaac 960

atttcttaga catgttgacc ttggcctatg tcaaagtica gtctgggttt gtcttataac 1020  
  
 ataaggagta aaagtacat tgttctacct ctttttttaa tacttgaaaa aaaatttact 1080  
 gtagatgctt ttctattaat taaataacct tctaaaaaat gtttttagtg ctgcattcga 1140  
 ttaggttgga taactaatg aaattaattc ctactgttg ggtataaagg ttatttacag 1200  
 tggttctgtc ttagctattc actgaacatc attacataga tatctctgga atattgctga 1260  
 ttgtttccgt caataaactt agaagtgtaa ctacttagtc aaagagactg aatattttaa 1320  
 aggcattttg aagaaaactg aaaatgcttt ccagaaagga tgtatcagtt gacaatgatg 1380  
 gtgtcaaca gtatttaagg agaactatga tactctgaag aaaaacttag cttttctcag 1440  
  
 tagaagcagg taggcagagg ccacatgaca gcagttagag tgtggtcttc aaggaagtca 1500  
 cagaaatact gtgggaatt gaaaccccaa gtggaaaatg tacaagagtg tctcagtgtg 1560  
 actgagaagg aggttgggct tggggtttaa cttagaatt tttttctttt tcttttggg 1620  
 agatagggct ttgttatgt taccaggct ggtcttgaac tctagcctc aggcgatcct 1680  
 cccgcctcag gctgcagaag tcttgggatt actggccgga gccaccatgc aggcctcttg 1740  
 ctctactttt tgagaaagga agcttaacct ttttttttg tttgtttgtt tttgtttttt 1800  
 gtttttttg agacgagtc cactctgttg cccaagctgg agtgcagtgg tgccatctca 1860  
  
 gctcacggca acctctgect cctgggttca agtgattctc ctgcctcagc ctcccagta 1920  
 gctgggacta caggcaccca ccaccagcc cggctaattt ttgtattttt agtagagatg 1980  
 gggtttcacc atattgttca ggctgatctc gaactcctga ctcaggtgat ccacctgcct 2040  
 cagcctccca aagtgtggg attacaggcg tgagccaccg cgcttgcca cttgactttt 2100  
 tctctatctc ttctttctac ccactctacc ctgtgaagat agagaagtaa tatcagttcc 2160  
 atcgtgttat actgggcttc cccaggac aaaccactt cccaacctg aatgagccat 2220  
 cacttcttcc ccagtttaca ttctattgtt ctttgaatgt ctccgttcgg atatgggaat 2280  
  
 tcacatgtgg tcataattct tacctgaaga agactgacgt cttcttctct tagaccaact 2340  
 gccctgatgt gaggttttaga ggtaaagaa catgtgtgta ttacatgat ctttgtattc 2400  
 tgccttttcg tccttacta atgacagctg aacccaagg aaatagagct gtggaggaga 2460  
 gggtttgatg agaaagtagg taaatattgg atctaacca tcatcttcca ggaaacctcc 2520  
 attacttcta aaaatttcaa ccaatttctt taaaggacaa gaactccacc agagtagggc 2580  
 cataaacatt ggcaaaatta gttgtaatct atgactagat ttaatgtccc tttgttttat 2640  
 tcacatatgg ttataatgct ttgcttgga ttagggtat tttaagtttt cttctgccta 2700

gtaagtgtat ttgtgcttat aatacaataa ttataaaata tcacattaat attttataac	2760
tgtacagtta actctggccc aaggaaaaga tagtccgga gatgctgcag cctgattttg	2820
tatctaacc tggcaagagg ataatgactc atgttatctt acttaccctt tttatctttt	2880
aacatgaagg gtcataatag gtcaataaga aaccagtga ataacagac caaaaaatga	2940
tcagatcttt cacattagca aaaaaaata ttttttaa acatacccaac tgggtgaaaa	3000
tacagtgtaa cagtaccaa tatcaaatg tgcaagaac cagaaaaatg ttgttttct	3060
ttgatcagca acactatttg aggaaatcia tcctcagggc ctagcctggg gcctggcaca	3120
cagtaggcac tgaacaaata ttgtctgaac acacacatac ttatgatatt tttaaaattg	3180
gcaacaatcc aataccaat aatagaggaa ttaaatatta tagaactgtt caataaatg	3240
cttacgaata tcatgcagta agatgggcaa ttttatatc ataagcttaa atgaaacaaa	3300
tgggtattaa aggtatgga aggttataaa ttactttta agagattaaa gggaaaagac	3360
tgaaagatat atactgaaat gctcacagtg gtgacaagg tccccagcct tggcactatt	3420
gacattttgg gctatgtctt tgctgtggga ggctggcctg tgctctgcag gaggtttggc	3480
agcactcttg gtttctacc ctagatagca gtagcaacc tcctcaacc agcccaattt	3540
tgacaaccaa aaatgtttcc aggcatacc agattctccc tgggtgagag tgatgaaca	3600
gtaggtgatt ttcccttct tttctcattt tctgtaattt tgtcacatta cgtaataat	3660
aaggaaaaa cataaaaaat agatgaattt attattctac ctcagtttgg atgtttggac	3720
tccttttggg ggttctttcc attatcac ttggtctgct aaacagtcta tggtttggca	3780
aggtgaaatg attcatgaaa tttgttttt atttttacc tgatactaaa agtaaacat	3840
tcattcgctt gaaaatttgg acacagaaca ccaaaaaaa tcataatct catctctctt	3900
tttctgtctt ttcttctt ttttccctt aaaaacaaga gtgaaacct accggttctc	3960
cctccaattt aattcctaaa tataatcact gtaacatct tggacatttc ctgtgtctaa	4020
acacacatac tcactttttc ttttttttag caaaaagtgg atttctgcta catgtagtgt	4080
tccgcaactt cctacatgtt taaaaatca gtacatttac atatgctgaa ttcagtcctt	4140
aatggtatta ttttttga atataacaaa atttatttaa ccacttagac aatctaagat	4200
attctcagtt tgctgttatg agcaatgctc ttcttttaca tatacatata tatgtgtgtg	4260
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg ttttagtagg atagatttct aggagagggc	4320
gaaatgtcat atgacatcca catttacaat tgtaatagga agtatcaaag tgccccctaa	4380
aaaaaaaaa tcctccatt agtgtgtgag aaagcctatt tgttcataac ttcacaaaca	4440
ctaaatatta gaaatattta caattgtgtt caagctaaga agtgaaaaat ggtatttcat	4500
atcttataat tttgttgtg agattgaaca ttttctat gtttcatgt cacctgtatt	4560

tcttattctc tgaactatac gttatgacct ttcacttatt ttcctcatgg gttatgtgta	4620
gtttgtgtag ttgtcttatt gattgttagg agctatttat atattaggaa cattaatctc	4680
ctgtcttata tgatgtggc attgattagt tgatcatttg tgagttcatg tctgtataca	4740
aagattagag aggcagtaag agggaaaact tacctctttc ttatcaaagt ttgtaaatat	4800
atgtataaca gaagagagag aaaacattaa taaatgctga aataaagtat aaatttttta	4860
ctccactact tcaacataaa ctacaaaagg agagtgactt ttctttcatg ctgacttcca	4920
tattcccat gcctaaaata gtgcctagca cagaagaggt gctcaatcag tgtttgctaa	4980
atgaaagaat tagtaacatt tcaagcagga tgactaaatg aagaatagaa tctaggcaga	5040
tactctggaa gagtgactgt gagtcattca tggctttggt atgaattagt caaatccagc	5100
tttctccct tccactccc cactgttagt agaataatct gtttattgag agaatagatt	5160
tataatttag aataagagg gcagaagagg agattttgaa ggatggcacc tgaaggagga	5220
ctagcatggc tgagatagtg aagtggaagt ctgggaaagc taaagggtaa gatgaaagta	5280
tttagccgta gggggaaaaa gcattgacag gtgggaaatg taaaagtcag attctccttg	5340
ctttgaaatt ttgtacaggg caggttctac taggtatgtt acaatgcaga aaaaacatga	5400
aatagttgag aggaatttgg tgaaatatta tcttctggc ttcttttgag tgagcagatt	5460
tttttcagg cctgtaacta taataaatat gaaacttctc atcttttagt aacttttttc	5520
acttaagttt atgtggctgt gggcaatgga atgaaggtat tgaacttctt attcctgct	5580
gggtttccac aattacaagt caatcatgac tggttatttag aagactattt caattagaac	5640
caccaagtec cataatgtca tattgtgtgt ttaattatta agtaaagcag tcttcttttt	5700
gtgttttcca taattagcac attccagaaa gatgaggata ttgtctgtct ttatattcac	5760
gatctactgg catttgctga atggtaagac accaaatcct tccattaggt tctatatttt	5820
aaatatttta accatgagtt taaaactaaa atgataattt aaaatgcag caattttctt	5880
atagagagaa tattctcttc ttcttctac ttacacaat gacaaagtct ttcttctgct	5940
ttacacaatg ataaagtcc ctgtgtcatt gtgtaaaaat atagagaata tagacaaatt	6000
gaaagacaca aaataatcta ttaccattt cccagggtta actactgaaa atatctgggg	6060
aaatggcctg tatgtatata tttatttgtt tgttttcaac aaggccagga tctttcaatc	6120
tttcaatctt ggttgctctg tgacatgcct ttctgatga gaatactcta aggaagaatt	6180
gtaggataca tggaaaatgt cagggttaaca cagtactggc accaccctgc ggtcctttct	6240
gaactccata ccaatgtact tcttgccaga aaactgatca aaagtttagg gaagtaaaaa	6300
gagatgttag aatctaccat tccctctatg taggaagcaa ataggtgtcc agtcaaagga	6360
cattctgggg atgtctacat gaaaccaagt ctctgggttg taagtactcc atctccatat	6420

aatatttcta cagtaataata tgtttataaa ttgtgggggc aacttgttta gctaatttta	6480
ttattctgtt attgggacac tatgtctctg catgagacat agtgcctcaa aacataattc	6540
aagccattg gataaaatat gtatttagca agttcttaaa tataatgata acataactga	6600
ccagataagg tgatttttaa atgctgtgcc aactttataa atgttttgag gaattttccc	6660
ttttctgaag gttattcttc tttcttttta gcatttactg tcacggttcc caaggaccta	6720
tatgtggtag agtatggcag caatatgaca attgaatgca aattcccagt agaaaaacaa	6780
ttagacctga cttcactaat tgtctattgg gaaatggagg ataagaacat tattcaattt	6840
gtgcatggag aggaagacct gaaggttcag catagtaact acagacagag ggcccagctg	6900
ttgaaggacc agctctccct gggaaatgct gcacttcgga tcacagatgt gaaatgcag	6960
gatgcagggg tttaccgctg catgatcagc tatggtggtg ccgactacaa gcggattacc	7020
gtgaaagtca atggtaagaa ttattataga tgagaggcct gatctttata gaaaacatat	7080
tctaagtgtt gaagactttt cattcttata agtccatact tattttcaaa cagaatagca	7140
tagtctcttc attcattcat tcagttcatg aattcattca cgtaagtctc caattagcat	7200
ttcttgagca cctatatgat agtcattgga aatccagaga caacacagag ccatgttcta	7260
cggtatgtac agttttccaa aaataattcc tagtctttac tttttatta taaatglaat	7320
acataactt gcaaagaatt cagatactat ggaagagatc aatgaattg caaaagtgtc	7380
cctctccct tcaccactat ctcccatgag ataaccaaga gacactccaa gagagtaacc	7440
attatttgtg tgcctctcca gaacctttt tattcaacta ccattttttt attttattag	7500
gtctgtcagt tttccttttt tgagcctctc tatatcaaat gctaataaat atattcagat	7560
caaacccac tgiaagggtc atattaaaaa agacttgaag tctccctatg aagacaaaaa	7620
ataatcatat taagtgtaaa agaacttatt ctccagtag agtataaact atactcactg	7680
ggcatatatt catcttgaaa atctatactg atgttgtctt ggggaattga agaggaacta	7740
ggagtgtcaa ttcttgggaa ctgaccacaa gttatgtcat caggtcactt gagttcgaag	7800
ttttgtgttg gcactagcta agtaaaggaa aacacctctg ctttcattgt tgagtttcat	7860
agaattgaga gctgaaagga tcccaggcag gagcgactaa tccaaactcc cacaaagaac	7920
aaaaatccc cagaggatct tctgttcata tatttcctgc agtggcatcc ctgtcatatc	7980
ccacaatggc atccctgcca ttgggactcc cttccatat cctgttgaaa ttactcccta	8040
atagtaagct gaaatctgcc cctctagtig tagttttgga attatttcat ttccatgatg	8100
accttttaat atttgactag aattaaatca tctccccttg gtatttccat tcctggacta	8160

actaccatca atctgagggc taacaatata agtagaaaaa gtctacactt gtcattgatac 8220

actgatcaat gattaatcaa tgatcactga taattataaa ctcaaaaaca aaatcatgta 8280

gggattaaga gaaatgtatc agttttatgt tgtatttctg gtccttgatt ctggctcaaa 8340

taatgctact attgtcaaga agatatcact tgtaaagtag atttaatttt cattatattt 8400

taccatgtgc ttctccattc acggcatttc ttgagatggt gtggttttata ctttcagttt 8460

ttctccagtc catcagcaaa tatcaggcat ctactgtgtt ccaagatatt aaagaaatca 8520

tcatgactta gcctcatcaa cagcattgct agatctggga tggaaaagaa gagtataatc 8580

ctggcagtca ggaagaaggc tgcataaagt ataagtttct gcttccaaag aagatctctc 8640

atcagcctgt agggagtgtg tagggagggg acagctgtcc ttgtagtagc aaagggtttt 8700

attcagggtca tctgggctcc ataatatccc ttgtgtatct gcagtctcct ttgcatgga 8760

tcaacacaat aggaaatctt ccggcactga tggtttttcc aagggggagt tcttcaggga 8820

gcaaagcaaa tgaccaacca gggttgagga cctgatttga caattccatt ttgtatttta 8880

aattagttaa ttgcatctc agtcccaatc catcttgta tttgcagaca gtggttttgg 8940

ggttgagttg agctatacca aaagtctgaa cttctgcac ttagaacaag gaaggcaacc 9000

accaagcttc acttgactg aggcagtgtc tccaatggaa acgaggtagc tggcttgag 9060

aagctttcca actcaggga gtagaactcc tgagtcacct ccatatgcaa ataatttcac 9120

agtactgctg ttgaacttca ctteccatca cagcaaatgt gtggtaacat agctttgcca 9180

caggagtta ctccatgg gattttaaag gtgaaacatt tcaaaactga aatttgaaag 9240

aatttagttt tggattcact caattatcat gatcatttg ggtgttattg cacctttcat 9300

gtttgtgagt ttaaatacca gactctcagg cctctaactt tcaattaaaa gtgtttttct 9360

ttaatcactg aacctaatag tagggaaaac gaaatgttca ttcagacttt caggaccttc 9420

aatgagatga ggcagctgaa agatcaaagt gttgcatagt tatcccagta aagctatttg 9480

gatcgtatgg accagatcaa ctgctgtcat tccccacaa ccccatcttt ccccaaaatt 9540

cccagcctg ttttaagtgtt ctctgtagca ttatctctta tctagtatat tgtgtagcat 9600

atcatatcat acttttctat ttgttttatt gtctctctcc tctagaata taaactccac 9660

aagcacagag atttgggtct gttttttaat attgttgtat cccagggtc tgacgtaaag 9720

cagagtggta gtatgacaaa agcacacaaa aaaatatattg ttgagtcaat gaatgaatga 9780

tttctcaaa taggattagc ctaaaatttt ggaacatga acagacttgg atatatgaaa 9840

atttatttcc aaaactgttc atcaggaact gttagcacct tctaaagggt aactgaagc 9900

agcagtagta aaaggaggag gaggagaagc agctctgcta ctactattat cgagtactac 9960

tacaactatc gagtactact acaactatcg agtactacta caattagcac ttgcttattc 10020



tgtgtgttag gtccgtact gaacattctg cctaaattag ttcatttcct cctggaaatg	10080
actctgtggg gtaggtgctt catcatgtaa gatgagtatt tttcacactt cactgtctct	10140
gaaatctgag tgtgtctttc aatgatggaa tctttgattt catgataagt ggtattattc	10200
ccattttaag gatgaggaaa ctggggcca aagaaattaa gtaatttgcc caaattcacc	10260
tagcctcgta aatgataaag ctagtcttaa atccaagcag attggctctg aagtctgggc	10320
ccttaataac cacttattgc ctgtatttgc acctctgggtg tatgtatcaa gttatatatt	10380
ggcttcaaaa ctatcatgac cttttcttga ttttgattgt tcaatattag tatagtgttc	10440
tagatctagt agaccagggg tctgcaaaaa attttgatta ctcacctcat ctgtaaaaca	10500
ttttaaactt gtgtgtctgt gcaggcacat ttgtgtgtaa ttataaaaaa ttactatct	10560
attaatata aggttgtacc gtaagaaaaa ttgccatttt tgaagagcaa aaaaggttga	10620
atattaccag tttcatctgg ttcaacctaa tagacatttg tacaaaaaca gacattttaa	10680
gaggatgaaa taaaaattta ataaacaata ttttcaattt ttactaattg tgacgcttca	10740
ctattgttag ctaatatgtc aaggcatgat ataccttagg gtggaattta tcattaacaa	10800
aggtggatag tgtcaataat cttagggttt gtgttttttt atataacact gtgaggtcta	10860
attaagtact taattgttta caacctcata cagtcgcaa taataagtgt cacttctgct	10920
gtttcctctg ggttgtgctt gaattattag tattatcttc aatcctcagt ttctttgtgg	10980
aaaacttttt aattagtgtt ttaattttgt aagatggtta gtttagtcaa aattagataa	11040
gagaatctga aaatccataa ttaccccaaa gcaaccact cataagaact attatttttg	11100
tgttttgaaa tcataatttt attgatitcc agtgtttcca ctggtagtgg tttcattgat	11160
gtaggagtat caaaacatca ctaattattt atttcagttt tgtttgatcc tagctgtttt	11220
gtgttaactt tgaagaaatt acatcacaga tctattgttg tccttggtaa aggaatggag	11280
agttaaggct ctagatcatt agtggttatg ctgtagtatt aggagtaaaa aaaaagatta	11340
tatcaacaaa ataagaacat gttaatgtac ttgtaataga taaacatgaa taaagctctt	11400
atgctatata gatgcactga acaatctact agaattgtca gcaaacggta tcttaatcct	11460
aaaagggtcc caaaccaatg atctaaaatt gaatcaaact ttcttccttg agcataatta	11520
tttaagtgat ttattaaaat agccagcatt taaaagctta aaatataagt atcataatgt	11580
ggtatcctag atagatccca gaacagagaa aggatattag ggaaaaactg gaggaatgga	11640
ataaattatg cagtttagtt attaataatg tactaatgtc cttagttag accattgtac	11700
catggtaaag taagatacta acaatagagg aaattgggta aggggtatat gtaactctat	11760
actatctttg caattttttt gtaaatftaa aacttctaaa ataaagaaca aatttgaaca	11820
ttaaaaagtg tcgccaggaa catgtatcac tgtttacaga tgaacagta tgtattttta	11880

tatctaattt ctgatcattg gcttcaaattc agaaaagtga atgacacatc aagatcaggt	11940
tttctgttta ctaaataaag tctaagaaaa caaagcatatc cagctggaga gattcatgtt	12000
tataaagaca gatttataac aacaaaaata aaatatccaa gaataaattt aagaagaaat	12060
agggcactat gtaaaaagta tagcacttta ctgagaaaca tatgaaaacc tgaatacatg	12120
gagagaggta ttttatattt gaatagaaag attgctgggt taaagataat tctctttaaa	12180
tttttttgt agaaatttaa gaggtacaag agcagttttg tcacacggat atattacata	12240
gtggtgaagt ctggggtttt agtgtaaatt aatctttaca tttgtttga gcccaataaa	12300
tgtaccaaca tgatttttat agcaagatag tcattcctat taacccaaac ttgtcccaac	12360
tttgaactga acigaggcag agctagcagg tgttccccac tgctgaggca tctgaacatt	12420
aagcgtatcc ctctgagaac cagcctgcat tgatcctctt tctaatttag acagcatcaa	12480
gctatatatc tagttctgtg ctacagaaaa gccctgactt ctttttgctt atgtcctagc	12540
tccatacaac aaaatcaacc aaagaatttt ggttgtcgat ccagtcacct ctgaacatga	12600
actaacatgt caggctgagg gctaccccaa ggccgaagtc atttgacaa gcagtgacca	12660
tcaagtcctg agtgtaaga ccaccaccac caattccaag agagaggaga agctttttaa	12720
tgtgaccagc aacttgagaa tcaacacaac agctaattgag attttctact gcatttttag	12780
gagattagat cctgaggaaa accatacagc tgaattgggc atcccaggta atattctgaa	12840
tgtgtccatt aaaatatgtc taacactgtc ccttagcacc tagtatgatg tctgcctatc	12900
atagtcattc agtgtttgtt gaataaatga attaatgaat aacattatat ttacaaaatg	12960
tatcctaatt cctcacttcc attcatccaa atcatattgt tacttaataa acattcacca	13020
aatatttatt gaatatgcct tttgttccat gcattgtagt actcatttga cacacataga	13080
ataataagac tcacgttcac actcttcagg aaacagataa aaaacaaatg aacaaacaaa	13140
aaacaggcaa tccaatacca tgtgggaaat gctttcatac catgtgggaa acctggggga	13200
atacctgaga ggaatattca attcaggcca tgtttcagga atccaaatcc tggcacatca	13260
gagccgcctc cttcttacta gggtttctgt ggcaggaaat aaatggaacg tatttttcta	13320
tcctatgcca aacaggaggg accctttctc cctgtgcct ctcccaaggt agtctacaat	13380
atttcaacgc tagcagtcgt tttagtgcac aggacatgag gctgtgtatc cctgggcaaa	13440
ttgtacact tctgtgtgtc tcactttctc ttaggatta taacctactg agcaaggtta	13500
ttgtgggggt caaattagca acagtgtatg aaaatgattt gagaccagtg cctgcacaaa	13560
ttcaactatt tttttttatc tcactactct atagaagtag gtaggatggg agacagagtc	13620

tgatgggagg ctcaaatgt gaaagtaagt gaggtgagtg agcatgatat ttcataataa	13680
cacaaagata ctctgagaag agcttctcac tccccccgcc cccaatagat gttgacagga	13740
aatgccatg tacttcagca aaaacagctg aaaaattaga cataaaagtc aatcaatagg	13800
aaaagataat ccaggatggt cttgtgaaca gaaagaggga aaaaaaagt ttagaaaatg	13860
atggggatgc tcttactggg gtatgagtcc tcaggtattc aactggcttt cagaaaaagc	13920
tagactagtg ggttctgcc atttaaaagc tgtttatga caacttactt gttgggtggc	13980
ctacagtaac tcacttaact gtgctgagtc tgtttctca tctgtaaatt ggggatTTTT	14040
taaaataact ggcatgccta actcataaag ttgttctgaa actgaaataa aacatatatg	14100
aacaggcatt gtaaactgta agttacggaa aaagctggct gttgttgtgt ctttaaagct	14160
tcacctgggt agttagagat ggatcatggg tctcagtga gagctgagcc aggcaggagc	14220
tgactaaggg taagaggtgg gagttagcaa tctctgaaca tctgtgtgcc atgggacccc	14280
ttttctcct gcatggtacc ccagacaagg agcctagtaa gagatactaa tgacttgttg	14340
tccagagatg ttcaaactgc agagaaagat aagacaacaa gcattggcct ccaatcatga	14400
tgacagatag gaggaggtgg gagtcctta gcagtgtgg ttggttttcc atgttctact	14460
gtgggccatc tctgccatgt actgtaggct actaacttct atattaaaa atgcaagagg	14520
ggccgggagt ggaggtcat gcctgtaatc tcagcacttt gggaggccaa ggtgggcaga	14580
tcacttgagg tcaggagttt gtaaccagcc tggccaacat ggtgaatctc tgcctctact	14640
aaaaatacaa aaattagcca gatgtggtgg cgtgcacccg taatcccagc tactcgggaa	14700
gctgaggcac gagaattgct tgaacctggg aggcggaggt tgcagtgagc caagattgtg	14760
ccactgccct ccagcctggg caacagagaa agactttgcc tcaaaaaata ataaataaat	14820
aaataataa ataaataaat aaatggaagt gaaataatca aggccacat ttaatactga	14880
gtagccactc catgtggtac tgtgctaagc acattataaa atattagcct cacaagaaat	14940
gtattagcat ttgtattttg tacttggtt aagtatcttg cccaagacct caaaactggt	15000
taaggggcag cagaatttaa cccagcgcc accttttcaa agtctgggct tcttacactt	15060
ctccatgctg ttccatttt aacagatgta tctgccatt ccagccactc aaactttggc	15120
atttaagaaa attatcctaa agctaaacta aacttcaagg atgactattc tctgatgac	15180
cccttccat caaaatttta tctttagtca gtttgtttt gtttgtttt gttttcaga	15240
actaccttg gcgttctc caaatgaaag gactacttg gtaattctgg gagccatctt	15300
tttactcctt ggtgtagcac tgacattcat cttctattta agaaaaggta gtatttcctt	15360
aattgcagtg gtctccactg gggatgagga gggggtgaga attggatcga tcatggctgc	15420
aaggaaacct gacttaacct ctgcagggtg gtgcaaaggc attccactat tcaacagtaa	15480

ttatattgaa gctgcatggg atcactgggt gaagatgagg tgtaaggggt gagggacagg	15540
agaatgggta tggatggagg tagaagatgc agtgtcatatc aattttttc tatcatgaaa	15600
ataaccacag acttactgta aagaaggagc taaaatgcct gtcattttca gttgcatttt	15660
agttttgcat tagttgcacc cagctgggtt ctgggtactc taagtaataa aaatagtcc	15720
tctgtagaac tgtagtattt tcaccataga gtattttgta aaattattgg tagaggatgt	15780
tacataatth gcatgtgttc cttttccat ttacctgtgg gaacaattaa aatccaggaa	15840
aatgagtata ttcaataat ttcttccat ttatgatgat tcagagtaaa taattcctct	15900
gatacttaga gaagtatacc aagagatcca gtgattgtat agagtgtct gatgttaaat	15960
agggaagtag aatatggaag ggaattccaa tagtcgttga aaaattcccc acaaccctt	16020
acatggggga aagtgggtt aactgagata gtagagataa gctgttacca aaaattatgt	16080
tcttaacagg attgagatag ccagaatata aggatcaagt ttcaatgaca gtaagatcct	16140
gagatgcagt tgatttgcac aaagaaataa ttgttgccag cttgcatttt gaatatttct	16200
ctggaaaaag agattagtgt gcagtagaaa tgaatagaaa tcaatagata ttaaaatacc	16260
tcagaatttg attcatctct gggaaaagat gaaaaataaa agtgtatagt cctcaagaaa	16320
atctgggac aaaagcatgg gccttaccct attgaattaa ttaacctcag aagttgggaa	16380
ctgtggaata aggatgtcca ccagacttcc tagggattac aaatgtttca tagaacttga	16440
aatttaact tgggtcactg tatgggatgt agagctgtgc tataatggaaa taaaaatgat	16500
ttctttttct caaggagaa tgatggatat gaaaaaatgt ggcatcag ttacaaactc	16560
aaagaagcaa cgtggaaga atatcagaag gaattgggaa gtagaaggca aaggaaacaa	16620
aaagctaaag caataacaaa gagaaatcca ttagtcataa tctcctctcc ttttaagaa	16680
tgctgttcc ctttgcctc acaactaata caagaacttc tccaccatct caggaagttt	16740
agggatggcc ttcaagagta gagagtaggg agcagctctg tggagagagg agaggagcag	16800
ggaaggggaa ggagtcagct tctctttgct aatctgttgc cctgcaccct agcagctccc	16860
tgcagcagg gacaaggttg acttaggttg atggataatt aattgattct aaaatattgt	16920
gtgtcagtat tgtatattgt aatactatgt taactgcgcc atgcacggta tctcatttaa	16980
tccccaccc cttgccatta ccaaaaagag agagagaaaa atactagaat taccctcatt	17040
ttacagtaga gaaaacagag ggtcaagaag ataaagttaa gtgccaaga acacacaact	17100
gatcacaaat atcaagcttg ggttccattt gcctaaccac agacccttac tcttaacca	17160
tctgcttcaa tccattttgc tacaatgtt tacatttata tgcagggcag aaaagtctca	17220
tccagtttat tgaactaaga agaaagtat attaaagtgt ctaatttttt ttaatgtagt	17280
tagaaaccaa acttaacaat gagcccaagt ttaaagcagt ctaattaact tgacaagctc	17340

aggcaagttt cattctgtgg cctgtagcat catctgtgtt gtaaagctaa gtagcaaatg	17400
ttatttgggt catcctgggg ggaaagtcac cccaatttgc tcaagactga ggggtttttc	17460
aggatatcat gtaaggataa ttgggtacaa atataacctg cttctttctc tcatttcaaa	17520
tttatcattt atcatctcag caactatgag ttatgttttt tattagattt cttgttactt	17580
tttccccaga ccgtcccca tgaaattaat atactattat cactctccag atacacaatt	17640
ggaggagacg taatccagca ttggaacttc tgatcttcaa gcagggattc tcagcctgtg	17700
gtttgggggt tcgtcagggc tgagcatgac cagaggaatg aatgggcccg tgggatgcat	17760
gcagtatggg acttaaaagg cccaagcact gaaaatggaa cctggcgaaa gcagaggagg	17820
agaatgaaga aaaatggagt tgaacaggga gcgtggaggg agaccttgat actttcaaat	17880
gcctgagggg ctcatcgggt catgtgacag ggagaaagga tacttctgaa caaggagcct	17940
ccaagcaaat catccaatgc tcactttagg aaaacgggtt gagaatccct aatttgaggg	18000
tcagtccctg cagaagtgcc ctttgcctcc actcaatgcc tcaatttgtt ttctgcgtga	18060
ctgagggtcc cagtgttga acagtattta tgtatgagat tttctattt attttgagtc	18120
tgtgaggtct tcttgtcatg ggagtggtgt tgtgaatgat ttcttttgaa gatatatgt	18180
agtagatgtt acaattttgt cgccaaacta aacttgatgc ttaatgactt gctcacatct	18240
agtaaaacat ggagtatttg taagtgctt ggtctcctct ataactacaa gtacacattg	18300
gaagcataaa gatcaaaccg ttgatttgta taggatgtca cctttattta acccattaat	18360
actctgattg acttaatctt attctcagac ctcaagtgc tgtgcagtat ctgttccatt	18420
taaatatcag ctttataatt atgtggtacc atacacacat aatctcctt catcgtgta	18480
accacctgt tigtatgacc actattattt tacccattgt acagctgagg aagcaaacag	18540
attaagtaac ttgccaaaac cagtaaatag cagagctcag actgccacce actgtccttt	18600
tataatacaa ttacagcta tattttactt taagcaattc atttattcaa aaccattta	18660
ttaagtgcc ttgcaatac aatcactgta ccaggcattg aatctacaga tgtgagcaag	18720
agaaagtacc tgtcctcaag gagcttgag tataataagg agattaataa gaaaatatat	18780
tattacaatc tagtccagtg tcatagcata aggatgatgt gaggagaaaa gctgagcagt	18840
gttgccaaga ggaggaaata ggccaatgtg gtctgggaca gttgaatgta tttaaacatc	18900
ttaataatca aagtaatttt catttcaaaa gagaagtcag tacttaaaat aaccctgaaa	18960
aataacactg gaattccttt tctagcattt tatttatccc tgatttgctt ttgccataca	19020
atctaagtct tgtttatata gtgtctgata ttgtttaaca gttctgtctt ttctattcaa	19080

atgctattaa attttaaat catabctttc catgattcaa aattcaaaaag atcccatggg 19140  
 agatgggttg aaaatctcca cttcatctc caagccattc aagtttcctt tccagaagca 19200  
 actgctactg cctttttatc atatgttctt ctaaagatag tctacatttg gaaatgtatg 19260  
 ttaaaagcat atatttttaa atttttttcc ctaaataagta acacattata tgtctgctgt 19320  
 gcactttgct atttttatct attgtagtgt ttcttatgta gcagatggaa tgaatttgaa 19380  
 gctcccaagg gtcaggacac atgccttctt tgtttctaag ttatctttcc catagctttt 19440  
 cataatcttt catatgattt agtacatgtt aaatatgtgc tacatataca tttagacaac 19500

cagcatttgt taagtatttg ctctaggact gagtttggat ttatgtttgc tcaaaaggag 19560  
 acccatgggc tctccagggt gcactgagtc aatctagtcc taaaaagcaa tcttattatt 19620  
 aactctgtat gacagaatca tatctggaac tttgttttc tgctttctgt caagtataaa 19680  
 cttcactttg atgctgtact tgcaaaatca cattttcttt ctggaaatc cagtagtgta 19740  
 ccttgactgc tagttacct gtgccagaaa agcctcattc gttgtgcttg aaccctttaa 19800  
 tgccaccagc tgtcatcact acacaggcct cctaagaggc ttcctggagg ttttgagatt 19860  
 cagatgcctt gagagatccc agagtttctt ttccctcttg gccacattct ggtgtcagtg 19920

acaaggaata ccttcgcttt gccacccgtc aaggttgaag aaacagcgtc tccaacagag 19980  
 ctcttgtgt tatctgtttg tacatgtgca ttgttacagt aatttgtgtg acagtgttct 20040  
 ttgtgtgaat tacaggcaag aactgtggct gagcaaggca catagtctac tcagtctatt 20100  
 cctaactcct ccttttggtg ttggatttgt aaggcacttt atcccttttg tctcatgttt 20160  
 catcgtaaat ggcataggca gagatgatat ctaattctgc atttgattgt cactttttgt 20220  
 acctgcatta atttaataaa atatccttat ttattttgtt a 20261

<210> 3

<211> 20340

<212> DNA

<213> macaca fascicularis

<220><221> misc\_feature

<222> (1658)..(1881)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (2742)..(2745)

<223> n is a, c, g, or t

<220><221> misc\_feature

<222> (2747)..(2747)

<223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (2749)..(2749)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (4764)..(4802)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8775)..(8778)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (8980)..(8984)

<223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9161)..(9293)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9344)..(9348)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9840)..(9874)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (9958)..(9973)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10437)..(10452)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10603)..(10603)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221>  
 > misc\_feature  
 <222> (10830)..(10830)

<223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (10989)..(11006)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11105)..(11122)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (11457)..(11457)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (13710)..(13710)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14015)..(14049)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14518)..(14585)  
  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14689)..(14699)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14707)..(14767)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (14837)..(14865)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (15703)..(15741)  
 <223> n is a, c, g, or t  
 <220><221> misc\_feature  
 <222> (17403)..(17415)  
 <223> n is a, c, g, or t



<220><221> misc\_feature

<222> (19122)..(19135)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 3

ctgaaagctt ccccgattcc gccgaaggtc aggaaagtcc aatgccgggc aaactggatt	60
tgctgccttg cgcagagggtg ggccgggaccc cgcctccggg ccgggcgcga agttgagcag	120
ctggcacgcc tcgcgaagcc ccagtcctga agccccagtc ctgcgctgct tcccagggt	180
ccgcaccagc cgcgcttctc tctgcctgca ggtagggagc gttgttctc cgcaggtgcc	240
cacggcccag catctctggc taactcgtg ggacacctag gacggaggat ctctacacc	300
tttctttggg atggagagag gaggagggaa agggaaggcg atggtctagg gggcagtaga	360
gccaatacc tgttgggggtt aataagaaca ggcaatgcat ctgggcttcc tccagcgcaa	420
ttcagttttg ctctaaaaat aatttatacc tctaaaaata aataaggtgg gtagtatagg	480
ataggtagtc attcttatgc gaccgtgtgt tcagaatata gctctgatgc taggctggaa	540
gtctggacac gggctcctagt ccaccgtcag ctgcttgcta gtaatatgac ttgtgtaagt	600
catcccagct gcagcagata agtaagtctc ttcttgcgt aagcacgtcc aggaccctg	660
aacggaatth atttgctctg tccattctga aaacccaaag gagtccataa agaggaatgg	720
aggagcctaa gaataaaaaat agtataataa aacatttctt agacaggttg accttggcct	780
atgtcaaagt tcagtctggg tttgtcttat aacataagga gtaaaagtac cattgttcta	840
cctctttttt taatacttga aaaaaaatth actgtagatg cttttctatt aattaaataa	900
ccttctaaaa aatgtttttt gtgctgcatt cgattagggt ggataactaa atgaaattaa	960
ttctcactg ttgggtataa aggttattta cagtgggtct gtcttagcta ttcactgaac	1020
atcattacat agatatctct ggaatattgc tgattgtttc cgtcaataaa cttagaagtg	1080
taactactta gtcaaagaga ctgaatattt taaaggcatt ttgaagaaaa ctgaaaatgc	1140
tttccagaaa ggatgtatca gttgacaatg atggttgtca acagtattta aggagaacta	1200
tgatactctg aagaaaaact tagcctttct cagtagaagc aggtaggcag aggccacatg	1260
acagcagtta gagtgtggtc ttcaaggaag tcacagaaat actgtgggga attgaaacct	1320
caagtggaaa atgtacaaga gtgtctcagt gtgactgaga aggaggttgg gcttgggggt	1380
taacttaaga attttttctt ttcttttggt gagatagggc tttgttatg ttaccaggc	1440
tggctttgaa ctcttagcct caggcgatcc tcccgcctca ggctgcagaa gtcctgggat	1500
tactggccgg agccaccatg caggcctctt gctctactt ttgagaaagg aagcttaacc	1560
tttttttttt gtttgttttt gtttttgtt tttttgtag acgagtctca ctctgttgcc	1620

caagctggag tgcagtgggtg ccatctcagc tcacagcnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1680
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1740
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	1860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ngactttttc tctatctctt ccttctaccc atcctaccct	1920
tggaagatag agaagtaata tcagttccat cgtgttatac tgggtctccc ccagggacaa	1980
accacttcc ccaacctgaa tgagccatca cttcttcccc agtttacatt tcattgctct	2040
ttgaatgtct ccgttcggat atgggaattc acatgtggtc ataattctta cctgaagaag	2100
actgacgtct tcttctctta gaccaactgc cctgatgtga ggtttagagg ttaaagaaca	2160
tgtgtgtatt tacatgatct ttgtattctg ccttttcgtc cctcactaat gacagctgaa	2220
ccccaaggaa atagagctgt ggaggagagg gtttgatgag aaagtaggta aatattggat	2280
ctaatecatc atcttcagg aaacctccat tacttctaaa aatttcaacc aaattcgta	2340
aaggacaaga actccaccag agtagggcca taaacattgg caaaattagt tgtaatctat	2400
gactagattt aatgtccctt tgttttattc acatatgggt ataatgcttt gcttgggaatt	2460
aggggtattt taagttttct tctgcctagt aagtgtattt gtgcttataa tacaataatt	2520
ataaaatata acattaatat ttataactg tacagttaac tctggcccaa ggaaaagata	2580
gtccggtaga tgctgcagcc tgattttgta tctaaccctg gcaagaggat aatgactcat	2640
gttatttcac ttaccctttt tatcttttaa catgaagggc tcatataggt caataagaaa	2700
ccagtatat aaacagacca aaaaatgata agatctttca cnnnnanana aaaaaatat	2760
ttttaaaca tacccaactg ggtgaaaata caatgtaaca gtaccaaata tcaacatgtg	2820
tcaagaacca gaaaatgtt tgttttcttt gatcagcaac actatttgag gaaatctatc	2880
ctcagggcct agcctggggc ctggcacaca gtaggcactg aacaaatatt tgctgaacac	2940
acacatactt atgatatatt taaaattggc aacaatccaa taccaataa tagaggaatt	3000
aaatatata gaactgttca ataagatgct tacgaatata atgcagtaag atgggcaata	3060
tttatatcat aagcttaaat gaaacaaatg ggtattaaag gtatggtaag gttataaatt	3120
actttttaag agattaaagg gaaaagactg aaagatatat actgaaatgc tcacagtgg	3180
gacaaggttc ccagccttg gcactattga cattttgggc tatgtctttg ctgtgggagg	3240
ctggcctgtg ctctgcagga ggtttggcag cactcttggg ttctaccct agatagcagt	3300
agcaaccctc cctcaaccag cccaattttg acaacaaaa atgtttccag gcataccag	3360

attctccctg ggtgagagtg atgaaacagt aggtgat ttt ccccttcttt tctcat tttc 3420  
 tgtaattttg tcacattacg ttaataataa ggaaaaaaca taaaaaatag atgaatttat 3480  
 tattctacct cagtttggat gtttggactc cctttggggg ttctttccat tataatcactt 3540  
 ggtctgctaa acagtctatg gtttggcaag gtgaaatgat tcatgaaatt ttgtttttat 3600  
 tttttacctg atactaaaag taaaacattc attcgcttga aaatttggac acagaacacc 3660  
 aaaaaaaatc cataatctca tctctctttt tctgtctttt ccttcctttt ttccctttta 3720  
 aaacaagagt gaaaacctac cggttctccc tccaatttaa ttcctaaata taatcactgt 3780  
  
 taacatcttg gacatttcct gtgtctaaac acacatactc actttttctt ttttttagca 3840  
 aaaagtggat ttctgtcaca tgtagtggtc cgcaacttcc tacatgttta caaaatcagt 3900  
 acatttacct acgctgaatt cagtccttaa tggattataa ttttgtgaat ataacaaaat 3960  
 ttatttaacc acttagacaa tctaagatat tctcagtttg ctgttatgag caatgctctt 4020  
 cctttacata tacatatata tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtt 4080  
 ttagtaggat agatttctag gagagggcga aatgtcatat gacatccaca ttacaattg 4140  
 taataggaag tatcaaagtg cccctaaaaa aaaaaaattc ctccattag tgtgtgagaa 4200  
  
 agcctatttg ttcatatctt cacaacactc aatattaga aatatttaca attgtgttca 4260  
 agctaagaag tgaaaaatgg tatttcatat ctataattt ttgttgtgag attgaacata 4320  
 ttctctatgt ttacatgtca cctgtatttc ttattctctg aactatacgt tatgaccttt 4380  
 cacttatttt cctcatgggt tatgtgtagt ttgtgtagt gtcttattga ttgttaggag 4440  
 ctatttataat attaggaaca ttaatctcct gtcttatatg tatgtggcat tgattagtgt 4500  
 atcatttgtg agttcatgtc tgtatacaaa gattagagag gcagtaagag ggaaaactta 4560  
 cctctttctt atcaaagttt gtaaatatat gtataacaga agagagagaa aacattaata 4620  
  
 aatgctgaaa taaagtataa atttttactc cactacttca acataaacta caaaaggaga 4680  
 gtgacttttc ttcatgctg acttccatat tccccatgcc taaaatagt ctagcacag 4740  
 aagagtgct caatcagtg ttgnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 4800  
 nnaaatgaag aatagaatct aggcagatac tctggaagag tgactgtgag tcattcatgg 4860  
 tcttggtatg aattagtcaa atccagcttt ctcccttcc cactcccccac tgttagtaga 4920  
 ataactgtgt tatttagaga atagatttat aatttagaat aagaggggca gaagaggaga 4980  
 ttttgaagga tggcacctga aggaggacta gcatggctga gatagtgaag tggaaagtctt 5040  
  
 ggaaagctaa agggtaagat gaaagtattt agccgtaggg ggaaaaagca ttgacaggtt 5100  
 ggaaatgtaa aagtcagatt ctcttctgtt tgaattttg tacagggcag gttctactag 5160  
 gtaggttaca atgcagaaaa aacatgaaat agttgagagg aatttggtga aatattatct 5220

tcctggcttc ttttgagtga gcagatTTTT ttcagggcct gtaactataa taaatttgaa	5280
acttctcatc ttttagtaac ttttttcaact taagtttatg tggctgtggg caatggaatg	5340
aaggatttga acttcttatt cctgtctggg tttccacaat tacaagtcaa tcatgactgg	5400
ttattagaag actatttcaa ttagaaccac caagtcccat aatgtcatat tgttgtttta	5460
attattaagt aaagcagtct tctttttgtg ttttcataa ttagcacatt ccagaaagat	5520
gaggatattt gctgtcttta tattcacgat ctactggcat ttgttgaatg gtaagacacc	5580
aaatccttcc attaggttct atattttaaa tattttaacc atgagtttaa aactaaaatg	5640
ataattttaa atgcatgcaa ttttcttata gagagaatat tctcttcttt cttctacttt	5700
acacaatgac aaagtcttcc tctgtcttta cacaatgata aagctccctg tgtcattgtg	5760
taaaaatata gagaatatag acaaatgaa agacacaaaa taatctatta cccatttccc	5820
agggttaact actgaaaata tctggggaaa tggcctgtat gtatatattt atttgtttgt	5880
tttcaacaag gccaggatct ttcaatcttt caatcttggg tgctctgtga catgcctttc	5940
ctgatgagaa tactctaagg aagaattgta ggatacatgg aaaatgtcag ggtaacacag	6000
tactggcacc accctgcggg cttttctgaa ctccatacca atgtacttct tgccagaaaa	6060
ctgatcaaaa gtttagggaa gtaaaaagag atgttagaat ctaccattcc ctctatgtag	6120
gaagcaaata ggtgtccagt caaaggacat tctggggatg tctacatgaa accaagtctc	6180
ctggttgtaa gtactccatc tccatataat atttctacag taatatatgt ttataaattg	6240
tgggggcaac ttgtttagct aattttatta ttctgttatt gggacactat gtctctgcat	6300
gagacatagt gtcccaaac atatttcaag cccattggat aaaatatgta tttagcaagt	6360
tcttaaatat aatgataaca taactgacca gataaggatg tttttaaatg ctgtgccaac	6420
tttataaatg ttttgaggaa ttttccttt tctgaagggt attcttcttt ctttttagca	6480
tttactgtca cggttcccaa ggacctatat gtggtagagt atggcagcaa tatgacaatt	6540
gaatgcaaat tcccagtaga aaaacaatta gacctgactt cactaattgt ctattgggaa	6600
atggaggata agaacattat tcaattttgt catggagagg aagacctgaa gggtcagcat	6660
agtaactaca gacagagggc ccagctgttg aaggaccagc tctccctggg aatgctgca	6720
cttcggatca cagatgtgaa attgcaggat gcaggggttt accgtgcat gatcagctat	6780
ggtggtgccg actacaagcg gattacctg aaagtcaatg gtaagaatta ttatagatga	6840
gaggcctgat ctttatagaa aacatattct aagtgttgaa gacttttcat tcttataagt	6900
ccatacttat tttcaaacag aatagcatag tctcttcatt cattcattca gtcatgaat	6960
tcattcacgt aagtctccaa ttagcatttc ttgagcacct atatgatagt cattggaaat	7020
ccagagacaa cacagagcca tgttctacgg tatgtacagt tttccaaaa taattcctag	7080

tctttacttt tttattataa atgtaataca tatacttgca aagaattcag atactatgga	7140
agagatcaaa tgaattgcaa aagtgtccct cctcccttca ccactatctc ccatgagata	7200
accaagagac actccaagag agtaaccatt atttgtgtgt cctccagaa ccttttttat	7260
tcaactacca tttttttatt ttattaggtc tgcagtttt ccttttttga gcctctctat	7320
atcaaatgct aataaatata ttcagatcaa accccactgt aaggttcata ttaaaaaaga	7380
cttgaagtct cctatgaag acaaaaaata atcatattaa gtgtaaaaga acttattctt	7440
ccagtacagt ataaactata ctactgggc atatatcat cttgaaaac tatactgatg	7500
ttgtcttggg gaattgaaga ggaactagga gtgtcaattc ctgggaactg acccacagtt	7560
atgtcatcag gtcacttgag ttcgaagttt tgtgttagca ctagctaagt aaaggaaaac	7620
acctctgctt tcattgttga gtttcataga attgagagct gaaaggatcc caggcaggag	7680
cgactaatcc aaactccac aaagaacaaa aatccccag aggatcttct gttcatatat	7740
ttcctgcagt ggcatccctg tcatatccca caatggcatc cctgccattt ggactccct	7800
tccatatact gtgtgaaatta ctccctaata gtaagctgaa atctgccct ctagttgtag	7860
ttttggaatt atttcatttc catgatgacc ttttaattt tgactagaat taaatcatct	7920
ccccctggta ttccattcc tggactaact accatcaatc tgagggctaa caatacaagt	7980
agaaaaagtc tacacttgtc attgatcact gatcaatgat taatcaatga tcaactgataa	8040
ttataaactc aaaaacaaaa tcatgtaggg attaagagaa atgtatcagt tttatgttgt	8100
atttctggtc cctgattctg gctcaaataa tgctactatt gtcaagaaga tatcatttgt	8160
aaagtagatt taattttcat tatattttac catgtgcttc tccattcag gcatttcttg	8220
agatgttgtg gtttatactt tcagtttttc tccagtccat cagcaaatat caggcatcta	8280
ctgtgttcca agatattaaa gaaatcatca tgacttagcc tcatcaacag cattgctaga	8340
tctgggatgg aaaagaagag tataatcctg gcagtcagga agaaggctgc ataaagtata	8400
agtttctgct tccaaagaag atctctcatc agcctgtagg gagtgtatag ggaggggaca	8460
gctgtccttg tagtagcaaa gggttttatt caggatcatc gggctccata atacccttg	8520
tgtatctgca gtctccttg ccatggatca acacaatagg aaatcttccg gcactgatgg	8580
tttttccaag ggggagttct tcaggagca aagcaaatga ccaaccaggt ttgaggacct	8640
gatttgacaa ttccatttg tattttaaat tagttaattt gcattctagt cccaatccat	8700
cttgtcattt gcagacagtg gttttgggt tgagttgagc tatacaaaaa gtctgaacct	8760
tctgcactta gaacnnnnaa ggcaaccacc aagcttcact tgcactgagg cagtgtctcc	8820

aatggaaacg aggtagctgg cttgcagaag ctttccaact cagggaagta gaactcctga	8880
gtcacctcca tatgcaaata atttcacagc actgctgttg aacttcactt cccatcacag	8940
caaatgtgtg gtaacatagc ttgtccacag gagtttactn nnnnccatgg gattttaaag	9000
gtgaaacatt tcaaaaactga aatttgaaaag aatttagttt tggattcact caattatcat	9060
gatcactttg ggtgttatgt cacccttcat gtttgtgagt ttaaatacca gactctcagg	9120
cctctaactt tcaattaaaa gtgtttttct ttaatcactg nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	9180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	9240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnctgtcat	9300
tccccaccaa ccccatcttt ccccaaaatt cccagccctg tttnnnnngt ttttctttaa	9360
tcactgaacc taatagtagg gaaaacgaaa tgttcattca gactttcagg accttcaatg	9420
agatgaggca gctgaaagat caaagtagtt gcatagtat cccagtaaag ctatttggat	9480
cgtatggacc agatcaactg ctgtcattcc ccaccaaccc catctttccc caaaattccc	9540
agccctgttt aagtgttctc tgtagcattt atctctatct agtatattgt gtagcatatc	9600
atatcatact tttctatttt gtttattgtc tctctctctc tagaatataa actccacaag	9660
cacagagatt tgggtctgtt ttttaataat gttgtatccc cagggttga cgtaaagcag	9720
agtggtagta tgacaaaagc acacaaaaaa tatttgttga gtcaatgaat gaatgatttc	9780
ctcaaatagg attagcctaa aatttggaag catgaacaga cttggatata tgaaaatttn	9840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnttctaa agggctacact gaagcagcag	9900
tagtaaaagg aggaggagga gaagcagctc tgctactact attatcgagt actactannn	9960
nnnnnnnnnn nnctacaac tatcgagtac tactacaatt agcacttgct tattctgtgt	10020
gttaggtcct gtactgaaca ttctgcctaa attagttcat ttcctcctgg aatgactct	10080
gtgggtagg tgcttcatca tgtaaatga gtatttttca cacttcactg tctctgaaat	10140
ctgagtgtgt ctttcaatga tggaatcttt gatttcatga taagtggat tattccatt	10200
ttaaggatga ggaaactggg gtccaaagaa attaagtaat ttgcccaaat tcacctagcc	10260
tcgtaaatga taaagctagt tctaaatcca agcagattgg cctgaagtc tgggccctta	10320
ataaccactt attgcctgta ttgtcacctc tgggtgatgt atcaagtat atattggctt	10380
caaaactatc atgacctttt cttgattttg attgttcaat attagtatag tgttctnnnn	10440
nnnnnnnnnn nngggtctgc aaaaaatttt gattactcac ctcactgtga aaacatttta	10500
aacttgtgtg tctgtgcagg cacatttgtg tgtaattata aaaaatttac tatctattaa	10560
tatataggtt gtaccgtaag aaaaattgcc atttttgaag agncaaaaaa ggttgaatat	10620
taccagtttc atctggttca acctaataga catttgtaca aaaacagaca ttttaagagg	10680

atgaaataaa aatttaataa acaatatttt caatttttac taattgtgac gcttcactat	10740
tgtagctaa tatgtcaagg catgatatac cttaggggtgg aatttatcat taacaaaggt	10800
ggatagtgtc aataatcttg aggtttgtgn tttttatat aacactgtga ggtctaatta	10860
agtacttaat tgtttacaac ctcatcacgt cgccaataat aaggtgcact tctgctgttt	10920
cctctgggtt gtgcttgaat tattagtatt atcttcaatc ctgagtttct ttgtggaaaa	10980
ctttttaann nnnnnnnnnn nnnnnnaaga tggttagttt agtcaaaatt agataagaga	11040
atctgaaaat ccataattac cccaaagcaa cccactcata agaactatta tttttgtgtt	11100
ttggnnnnnn nnnnnnnnnn nntttccagt gtttccactg gtagtggttt cattgatgta	11160
ggagtatcaa aacatcacta attatttatt tcagttttgt ttgatcctag ctgttttgtg	11220
ttaactttga agaaattaca tcacagatct attgttgtcc ttggtaaagg aatggagagt	11280
taaggctcta gatcattagt ggttatgctg tagtattagg agtaaaaaaa agatttatc	11340
aacaaaataa gaacatgtta atgtacttgi aatagataaa catgaataaa gctcttatgc	11400
tatatagatg cactgaacaa tctactagaa ttgtcagcaa acggtatctt aatcctnaaa	11460
agggtcccaa accaatgac taaaattgaa tcaaactttc ttccttgagc ataattattt	11520
aagtgtttta ttaaaatagc cagcatttaa aagcttaaaa tataagtatc ataatgtggt	11580
atcctagata gatcccagaa cagagaaagg atattagga aaaactggag gaatggaata	11640
aattatgcag tttagttatt aataatgtac taatgtcctt agttatgacc attgtaccat	11700
ggtaaagtaa gatactaaca atagaggaaa ttgggtaagg ggtatatgta actctatact	11760
atctttgcaa ttttttgta aatttaaaac ttctaaaata agaacaaat ttgaacatta	11820
aaaagtgtcg ccaggaacat gtatcactgt ttacagatga aacagtatgt atttttatat	11880
ctaatttctg atcattggct tcaaatcaga aaagtgaatg acacatcaag atcaggtttt	11940
ctgtttacta aataaagtct aagaaaacaa agcataccag ctggagagat tcatgtttat	12000
aaagacagat ttataacaac aaaataaaat atccaagaat aaatttaaga agaaataggg	12060
cactatgtaa aaagtatagc actttactga gaaacatatg aaaacctgaa tacatggaga	12120
gaggtatttt atatttgaat agaaagattg ctggtttaaa gataattctc tttaaatttt	12180
ttttgttaga aatttaagag gtacaagagc agttttgtca cacggatata ttacatagtg	12240
gtgaagtctg gggttttagt gtaaattaat ctttacattt tgtttgagcc caataaatgt	12300
accaacatga tttttatagc aagatagtca ttctatttaa cccaaacttg tcccaacttt	12360
gaactgaact gaggcagagc tagcaggtgt tccccactgc tgaggcatct gaacattaag	12420
cgtatccctc tgagaaccag cctgcattga tctcttttct aatgtagaca gcatcaagct	12480
atatacttag ttctgtgctc agcaaaagcc ctgacttctt tttgcttatg tcctagctcc	12540

atacaacaaa atcaacacaaa gaatttttgggt tgcgatcca gtcacctctg aacatgaact	12600
aacatgtcag gctgagggt accccaaggc cgaagtcatt tggacaagca gtgaccatca	12660
agtcctgagt ggtaagacca ccaccaccaa ttccaagaga gaggagaagc ttttaaatgt	12720
gaccagcaca ctgagaatca acacaacagc taatgagatt ttctactgca tttttaggag	12780
attagatcct gaggaaaacc atacagctga attggtcatc ccaggtaata ttctgaaatgt	12840
gtccattaaa atatgtctaa cactgtcccc tagcacctag tatgatgtct gcctatcata	12900
gtcattcagt gtttgttgaa taaatgaatt aatgaataac attatatatta caaaatgtat	12960
cctaattcct cacttcatt catccaaatc atattgttac ttaataaaca ttcaccaa	13020
atttatgaa taigccittt gtccatgca ttgtagtact catttgacac acatagaata	13080
ataagactca cgttcacact cttcaggaaa cagataaaaa acaaatgaac aaacaaaaaa	13140
caggcaatcc aatacatgt gggaaatgct ttcataccat gtgggaaacc tgggggaata	13200
cctgagagga atattcaatt caggccatgt ttcaggaatc caaatcctgg cacatcagag	13260
ccgcctcctt cttactaggg tttctgtggc aggaaataaa tggaacgtat ttttctatct	13320
tatgccaaac aggagggacc ctttctcccc tgtgcctctc ccaaggtagt ctacaatatt	13380
tcaacgctag cagtctgttt agtgcacagg acatgaggct gtgtatccct gggcaaatg	13440
ctacacttct gtgtgcttca ctttctctgt aggattataa cctactgagc aaggttattg	13500
tgggggtcaa attagcaaca gtgtatgaaa atgatttgag accagtgcct gcacaaattc	13560
aactattttt ttttatctca ctactctata gaagtaggta ggatgggaga cagagtctga	13620
tgggaggctc agaatgtgaa agtaagttag gtgagttagc atgatatttc atataaacac	13680
aaagatactc tgagaagagc ttctcactin ccccgcccc aatagatgtt gacaggaaaa	13740
tgccacgtac ttcagcaaaa acagctgaaa aattagacat aaaagtcaat caataggaaa	13800
agataatcca ggatggtctt gtgaacagaa agaggaaaaa aaaagtttag aaaatgatgg	13860
ggatgctctt actgggggat gagtcctcag gtattcaact ggctttcaga aaaagctaga	13920
ctagtgggtt cctgccattt aaaagctgtt ttatgacaac ttacttgttg ggtggcctac	13980
agtaactcac ttaactgtgc tgagtctgtt tctnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	14040
nnnnnnnnna tgcctaactc ataaagtgt tctgaaactg aaataaaaca tatatgaaca	14100
ggcattgtaa actgtaagt acggaaaaag ctggctgttg ttgtgtcttt aaagcttcac	14160
ctgggtagtt agagatggat catgggtctc agtggagagc tgagccaggc aggagctgac	14220
taagggtaa aggtgggaat tagcaatctc tgaacatctg tgtgccatgg gaccctttt	14280



cctcctgcat ggtacccag acaaggagcc tagtaagaga tactaatgac ttgttgtcca	14340
gagatgttca aactgcagag aaagataaga caacaagcat tggcctccaa tcatgatgac	14400
agatagagga ggtgggagct ccttagcagt gctggttggg tttccatgtt ctactgtggg	14460
ccatctctgc catgtactgt aggctactaa cttctatatt aaaaaatgca agagggggnnn	14520
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	14580
nnnnntcagg agtttgtaac cagcctggcc aacatggtga atctctgcct ctactaaaaa	14640
tacaaaaatt agccagatgt ggtggcgtgc acccgtaatc ccagctacnn nnnnnnnna	14700
ggcacgnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	14760
nnnnnnnagc atgggcaaca gagaaagact ttgcctcaaa aataaataaa aaataaataa	14820
ataaataaat aaataannnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnncattt aatactgagt	14880
agccactcca tgttgtactg tgctaagcac attataaaat attagcctca caagaaatgt	14940
attagcattt gtattttgta cactggttaa gtatcttgcc caagacctca aaactggtta	15000
aggggcagca gaatttaacc ccagcgccac cttttcaaag tctgggcttc ttacacttct	15060
ccatgctgtt cccattttta cagatgtatc tcgccattcc agccactcaa actttggcat	15120
ttaagaaaat tatcctaaag ctaaaactaa cttcaaggat gactattctc ctcagtaccc	15180
cttcccatca aaattttatc tttagtcagt ttgtttttgt tttgttttgt ttttcagaac	15240
tacctctggc gcttctcca aatgaaagga ctacttggg aattctggga gccatctttt	15300
tactccttgg ttagcactg acattcatct tctatttaag aaaaggtagt atttccttaa	15360
ttgcagtggg ctccactggg gatgaggagg gggtagaagt tggatcgatc atggctgcaa	15420
ggaaacctga cttaacctct gcagggtggg gcaaaggcat tccactattc aacagtaatt	15480
atattgaagc tgcattggat cactgggtga agatggggtg taagggtga gggacaggag	15540
aatgggtatg gatggaggtg gaagatgcag tgcatacaa tttttttcta tcatgaaaat	15600
aaccacagac ttactgtaaa gaaggagcta aaatgcctgt cattttcagt tgcattttag	15660
ttttgcatta gttgcacca gctggtttct gggtactcta acnnnnnnnn nnnnnnnnnn	15720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nccatagagt attttgtaaa attattggca gaggatgtac	15780
ataatttgca tgtgttcctt tctccattta cctgtgggaa caattaaaat ccaggaaaat	15840
gagtatttc aaataatttc ctccattta tgatgattca gagtaataa ttcctctgat	15900
acttagagaa gtataccaag agatccagtg attgtataga gttgtctgat gttaaatagg	15960
gaagtagaat atggaaggga ttccaatagt cgttgaaaaa ttccccacaa ccccttacat	16020
gggggaaagt ggtgttaact gagatagtag agataagctg ttacacaaaa ttatgttctt	16080
aacaggattg agatagccag aatataagga tcaagtttca atgacagtaa gatcctgaga	16140

tgcagttgat ttgcacaaag aaataattgt tgccagcttg cattttgaat atttctctgg	16200
aaaaagagat tagttggcag tagaaatgaa tagaaatcaa tagatattaa aatacctcag	16260
aatttgattc atctctggga aaagatgaaa aataaaaagt tatagtcctc aagaaaaatct	16320
gggatcaaaa gcatgggcct taccctattg aattaattaa cctcagaagt tgggaactgt	16380
ggaataagga tgtccaccag acttcctagg gattacaaat gtttcataga acttgaaatt	16440
taaacttggg tcaactgtatg ggatgtagag ctgtgctata tggaaataaa aatgatttct	16500
ttttctcaag ggagaatgat ggatatgaaa aaatgtggca ttcgagttac aaactcaaag	16560
aagcaacgtg gtaagaatat cagaaggaat tgggaagtag aaggcaaagg aaacaaaaag	16620
ctaaagcaat aacaaagaga aatccattag tcataatctc ctctcctttt aaagaatgct	16680
ggttcccctt tgcctcaca ctaatacaag aacttctcca ccatctcagg aagtttaggg	16740
atggccttca agagtagaga gtagggagca gctctgtgga gagaggagag gagcagggaa	16800
ggggaaggag tcagcttctc ttgtctaate tgttgccctg caccctagca gctccctgca	16860
gcaggggaca aggttgactt aggtggatgg ataattaatt gattctaaaa tatttgttgt	16920
cagtattgta tattgtaata ctatgttaac tgcgccatgc acggtatctc atttaatccc	16980
ccacccttg ccattaccaa aaagagagag agaaaaatac tagaattatc ctcatcttac	17040
agtagagaaa acagagggtc aagaagataa agtaaagtgc ccaagaacac acaactgac	17100
acaaatatca agcttggggc ccattagcct aaccacagac ccttactctt aacccatctg	17160
cttcaatcca ttttgtaca aatgtttaca ttatatgcag ggcagaaaag tctcatccag	17220
tttattgaac taagaagaaa gttatattaa ggtgtctaate tttttttaat gtagttagaa	17280
accaaactta acaatgagcc caagttaaaa gcagtctaate taacttgaca agctcaggca	17340
agtttcattc tgtggcctgt agcatcatct gtgttgtaaa gctaagtagc aaatgttatt	17400
tgnnnnnnnn nnnnnggtca tcctgggggg aaagtcaccc caatttgctc aagactgagg	17460
ggtttttcag gatatcatgt aaggataatt gggtacaaat ataacctgct tctttctctc	17520
atttcaaatt tatcatttat catctcagca actatgagtt atgtttttta ttagatttct	17580
tgttactttt tccccagacc gctcccatg aaattaatat actattatca ctctccagat	17640
acacaattgg aggagacgta atccagcatt ggaacttctg atcttcaagc agggattctc	17700
agcctgtggt ttgggggttc gtcagggtc agcatgacca gaggaatgaa tgggccctgt	17760
ggatgcatgc agiatgggac ttaaaaggcc caagcactga aaatggaacc tggcgaaagc	17820
agaggaggag aatgaagaaa aatggagttg aacagggagc gtggaggag accttgatac	17880
tttcaaatgc ctgaggggtc catcggtgca tgtgacaggg agaaaggata ctctgaaca	17940
aggagcctcc aagcaaatca tccactgctc atcttaggaa aacgggttga gaatccctaa	18000

tttgagggtc agttcctgca gaagtgcctt ttgcctccac tcaatgcctc aatttgTTTT	18060
ctgcgtgact gaggtccca gtgttggaac agtatttatg tatgagattt tcctatttat	18120
tttgagtctg tgaggctctc ttgtcatggg agtgtggttg tgaatgattt cttttgaaga	18180
tatatgttag tagatgttac aattttgtcg ccaaactaaa cttgatgctt aatgacttgc	18240
tcacatctag taaaacatgg agtatttgta aggtgcttgg tctcctctat aactacaagt	18300
acacattgga agcataaaga tcaaaccgtt gatttgtata ggatgtcacc tttatttaac	18360
ccattaatac tctgattgac ttaatcttat tctcagacct caagtgtctg tgcagtatct	18420
gttccattta aatatcagct ttataattat gtggtacat acacacataa tctcctttca	18480
tcgctgtaac caccctgttg tgatgaccac tattatttta cccattgtac agctgaggaa	18540
gcaaacagat taagtaactt gccaaaacca gtaaatagca gagctcagac tgccaccac	18600
tgctctttta taatacaatt tacagctata ttttacttta agcaattcat ttattcaaaa	18660
ccattttatt aagtgcctt gcaatatcaa tctactgtacc aggcatgaa tctacagatg	18720
tgagcaagag aaagtacctg tctcaagga gcttgagta taataaggag attaataaga	18780
aaatatatta ttacaatcta gtccagtgtc atagcataag gatgatgtga ggagaaaagc	18840
tgagcagtgt tgccaagagg aggaaatagg ccaatgtggt ctgggacagt tgaatgtatt	18900
taaacatctt aataatcaaa gtaattttca ttacaaaaga gaagtcagta cttaaaataa	18960
ccctgaaaaa taacactgga attccttttc tagcattata tttatccctg atttgccttt	19020
gccatacaat ctaatgcttg tttatatagt gtctgatatt gttaacagt tctgtctttt	19080
ctattcaatg ctattaattt taaattcata ctttccatg annnnnnnnn nnnnngatcc	19140
catgggagat ggtttgaana tctccacttc atctccaag ccattcaagt ttcctttcca	19200
gaagcaactg ctactgcctt ttattcataat gtcttcttaa agatagtcta catttggaaa	19260
tgtatgttaa aagcatatat ttttaattt ttttcctaa atagtaacac attatatgtc	19320
tgctgtgcac ttgtctattt ttattatttg tagtgtttct tatgtagcag atggaatgaa	19380
tttgaagctc ccaaaggta ggacacatgc cttctttgtt tctaagttat ctttccata	19440
gcttttcata atctttcata tgatttagta catgttaaat atgtgctaca tatacattta	19500
gacaaccagc atttgtaag tatttgcctt aggactgagt ttggatttat gtttgcctaa	19560
aaggagacc atgggtctc cagggtgcac tgagtcaatc tagtcctaaa aagcaatctt	19620
attattaaat ctgtatgaca gaatcataat tggaactttt gtttctgtct ttctgtcaag	19680
tataaacttc actttgatgc tgtacttgca aaatcacatt tctttctgg aaattccagt	19740

agtgtacctt gactgctagt taccctgtgc cagaaaagcc tcattcgttg tgcttgaacc	19800
ctttaatgcc accagctgtc atcactacac aggccctcta agaggcttcc tggaggtttt	19860
gagattcaga tgccctgaga gatccagag ttctcttcc ctcttgcca cattctggtg	19920
tcagtgacaa ggaataacct cgctttgcca cccgtcaagg ttgaagaaac agcgtctcca	19980
acagagctcc ttgtgttacc tgtttgtaca tgtgcatttg tacagtaatt tgtgtgacag	20040
tgttctttgt gtgaattaca ggcaagaact gtggctgagc aaggcacata gtctactcag	20100
tctattccta acicctcctt ttgggtgttg atttgaagg cacittatcc cttttgtctc	20160
atgtttcacc gtaaatggca taggcagaga tgatatctaa ttctgcattt gattgtcact	20220
ttttgtacct gcattaattt aataaaatat ccttatttat ttgttactt ggtacaccag	20280
catgtccatt ttcttgitta ttttgtgttt cataaaatgc ttagtttaac atcccgttgg	20340
<210> 4	
<211> 20641	
<212> DNA	
<213> mus musculus	
<400> 4	
gcctcatgcc aggtgcact tgcacgtgc gggccagtct cctcgcctgc aggttaaggga	60
gcattctctc gcggaatccg ctgtcagggc actttaaga gccagaatcc ctagaccttt	120
ttaggcagga gaagggaacc ggtttcctgg gaaagttaag aactcagaat ccgcagtttt	180
gtgtgtttat ggatcttggt ggtaggtagc tgggtcagaa gagatgaatt aattggtcct	240
agcgcgactt gactgtttgc tagcaatgac tgggtctttc cacttgaagc atctccggag	300
gtcccttctt ctgtcagggt ctaggatgct ggagcttaag atttcatc tatctgcccc	360
gagaacctaa aggatttttg gaagaaaatg tcccaaacag ttcttagata cagtgccta	420
ggctatgita aagttaggt tgggtgtgtc ataagagggt aaagtacaat attctatctt	480
tttttaaaaa taaattatta cagggtcttt cctatgaatt acttagccag tttttttta	540
attgctatat tccattgtgc tgggttatta aaggcatca ctctccact gaggaatgca	600
caggttagta atagtgcctt actagctcag tcattccactg accatctgtg tatgtgactg	660
tctggaatat ggctaggtat ttcatctaga taaactctta tatgtataag tacttcatta	720
tgtttgagtg tctgaaaggc ctttgtgtag aaaaaaaaaa aacaacaacc tgagaataca	780
ttccagaaag tatccgcagc tgatgatgat agtgaccaag cgggtgttta ggagaacttt	840
atacaggga aatattcacc ttcccagct gagcatcata gataggaaga catgatagt	900
gttatatgct gctctaagga gggatggaga agggatggat ttgagcacag ggttcaggat	960

catttgatag aatttgaaaa ctgggtaaat tttcactctt ttgagaaagg aagtttgcac 1020

ctgcttcccc tccccgcccc aggcaactctt ccccccccca tcccccccg tgcccccccc 1080

ccccatggga agataaagaa gtggcgttcc aagatcttca tctggacttc ccttgggaca 1140

aacctatttc cccatcttga atgagcgtca ctcttttact ttaaactctg ttctgtgaaa 1200

ggctctcagc tcttgtctgg gaatttgtga aaggttacag tttcttgccg gagggaggga 1260

gaaggtgacc ctggactctt agcccatgta agagggtcag gtttagaggt caaaggccat 1320

gctgatttac atggtccttg aatttcccct tttgatctac tgctcacacc tgcacctga 1380

gagccaggga ggggaggata tgatactgaa gaaggtgact atcagacca acccatcacc 1440

tttcagactt tatactaagc tttaaagcag actcataagc aatagataac tgttccaact 1500

gagtctgcca tcaacgtagg aaaaattagg tacagtcttc agtggataac atgtacctca 1560

ttgtgactgt ctagtactgc gcttggccat tttcccagg gcctcattgc aacagtcact 1620

gtgtcctcac aggcctggat gtcatcctgc ctcatctgct tgggcagatg aactggagag 1680

atatgattaa taatgagca tttgattttg ctctttttgt aaatgtcctt ggttttggtt 1740

ggtttgttta tttttgttt tgtttgttt gttttgttt attttcatgc tcttgttgtt 1800

gtttgagaca gagtctcact atgtagccca ggctagcctc tttcccagct ctctcagatg 1860

ctgttgcatc tgcccttttc taacatcaat gattcataat aatcagcaag aaggctatga 1920

ccttaacagt caaaataagt aatcaggtaa ttattgagag ctaaatattt atttaacaa 1980

atcaagtgc atttttcaag aattgaatgg ggggatctaa aaagtaatgt ttgtgctgca 2040

caaagatgta gtggtatcag ttgccatagt ctcttccct agatccgag atctccttag 2100

ggaaatctat aattcaagcc taaacttga cctggtacac aactgggtact cgcccaaaca 2160

ttggccaagc acacacatat ttgtgactct gaaaaaaggg acaacacata acagcaaagg 2220

cgctccgtgt taggggcctg ttaaatacaa gacttgggga aattatgcca taatcttaca 2280

ttttaaaat ggctattaca tgttgtagac aacgggggct ggagagatac ctgagaggta 2340

ctaggcacac atatggcaag cagatgtaca agcaggcaaa acattcttaa aaaacaaaa 2400

caaaacccca aaacagattt ctcttataat tatttatatg gggttctgcc tgcgtgtaca 2460

cctgaagggc agaggagagc accaggtctc ataggtggtt ggttgaagc taccatatgg 2520

ttgctaggaa ttaaactcag gactttggta agagcagcca gtgctcttaa cctctgagcc 2580

atccctccag tcccagacaa aacactctta cacataaaat aaatcaatct ttaaaagtgt 2640

agaggaaaaat ggctgaacag aaactattga cagacatgct gagagtggtc accgtttctc 2700

cagcttggca ctggtgggtgc tgtaggcat ctcagtgtct gtcaccttgg ggcggggcgg 2760  
 ggggcgggag ggggggaagg cggcagggca gggctcttggc agcatctcgg gcctctatct 2820  
 catcacatca gtaacagctc tcttctgtcc caagcaagct ttggcaacca aataaatatg 2880  
 ttagccaata ttaccaaagc gtccttagag gagaatgtgt gtaatgtgcc tacattcgtt 2940  
 tttataacaa caccaacaat atccaacat aaaaataaac tgaaatggtc actctacctc 3000  
 agtgacaacg tctgagctcc gtttcagggt cctcacaag aaattcgata ggtgtaatga 3060  
 tttatctttc ctaataagta aaatgattat tcactcattt gaaaattgga cacacacaca 3120  
  
 aaaaaatgaa gaaaaaatct gctatttcat ctctcctttt ctatctcttt ccctttaaaa 3180  
 aaagtataaa tgtgggctaa agagatggct cagcagttaa gagcactggc tgctcttccg 3240  
 gaggtactga gttcaaacctg caccaaccac atggtggctc acaaccatct gtaatgggat 3300  
 ctgatgccct ctctgtgtgt gtctagagac agtgacagtg tactcacata cataaaataa 3360  
 gtaaaaaaaaa aaaaaacaaa actttttttt aagtataaat gtgtaagaac ttacctgtct 3420  
 tccctataaa agccacaatt acctttgcag ataactactg tcaggcagtg tcttcaagag 3480  
 aagtgggggtt gttctacgac acaagaatat tttgtttat ataactacct ctaagctcct 3540  
  
 tctacttct ctgcaaacctc atcccctgtg catatactga aatctatccg tcacggtatt 3600  
 ttgagtatac acagttatcc gtcacggtat ttgagtata cacagtttta ttagctaata 3660  
 catgggggtat ttcaagctcg ggactgttgt ttgctgtgtc atctctgtta catatgactt 3720  
 atattttcta agatgaattt ccaagacagg aatagagaga tcatcgaca tgcacagtta 3780  
 aagttttaag agattacaaa attgaccttt aagaagctat acaatttcac atcctttcca 3840  
 ggaaaggta agaaatccct gtatcttcac taatgctacc tatgaggagt ctgtaatttt 3900  
 ggtagagcag aagggtccaa ttggtatcaca gatcctccat ggactttctt atcgagagcg 3960  
  
 ttctttccgc tttattgat tatccttcga gctatgtgag actctcatcc gtcttcctct 4020  
 tgaccgatgt atagttttct cactgagttc agaggctagg atgcagaagc cgtcctcgtc 4080  
 agctttatca acctttcaga ttgactgtga atgagcacac aggtcagaga gacggtaagg 4140  
 gaagacctac tctccatga acgttgtaaa catgcgaata acacagaagc agaaaatgta 4200  
 aactattaga ctggctggaa tgtagcgctc acctttgagc ccactccttt agacaccggt 4260  
 ttcattggaag aatggctcct ttttccacc tctgtcttca gcagtgcctc aaatagtgcc 4320  
 agattcagag gagatactca gtgtttgccg agtgaattag gaaagtgttc agcggagggg 4380  
  
 acactagcat tcagacatcc agacctaga gtaaccgggc cagatggaag tctccttctt 4440  
 tcccatagct gttaccactg tactgtcttt actggggaaa agatttatca tgtggaatag 4500  
 gtgcgaggca gaggtgagat tttaatgggg aggaagcatt gaaaagtga agtgaaaatt 4560

ggatgctctt tgctttgaag ctttgcctaa agcaggtttt agctttcaaa tacgtttcaa 4620  
 tgttgaaaga acgcatgata catatggagg ggggcctggg gggggctcctt ggctgagttt 4680  
 gaatgtacat taacaatctg gggggctaata aactcaatgt aaagctgctg atcccatcat 4740  
 actgacttct ttccacttgg ttctacatgg ctttgagtta caaaatgaaa gcattgaatt 4800  
  
 ttgaactgtt cagctgtgtt tccacacttg caaatcggtt gttggccagc cctcagaatt 4860  
 gcttcagtta cagctggctc gtctgctctt tccagactgg ctttagggc ttatgtatat 4920  
 atgagaagga cacatttact agtgtctcct tgctctgcta ttgaaattaa gcagacctct 4980  
 ctgtgtttcc cgttactaga tagttcccaa aacatgagga tatttgctgg cattatatcc 5040  
 acagcctgct gtcacttgc acggggtaag tcacaaaac ttttcagtgg gtcttatatt 5100  
 ttcaatattt tagctatgaa ttaaaaatgg aagtaatttg tgggtgtgt atgtgtgtgt 5160  
 atatgtgtgt gtagaggggg gtctgtgtgt atgtgcagtt gctaggcaca cataaagcgt 5220  
  
 tcataggaca acctagagct tagtcctcac ctctacctt gtttagaca aggtctctta 5280  
 tttgtgtac attgctgagt cctgtagttc ggctagctca gaacctctg ggggctctcc 5340  
 tgtctccacc tccagttcca ctgagattgt aggcacatgc tactgcacct ggcttctacc 5400  
 tggctctctg ggatttgaac ttgggtccat gggctacaca gcaagtcgtt tacttactgg 5460  
 gcaatcactc catccccaa gataattata aggaatatac cttgcttacc caaacacatt 5520  
 ctcatctcc tttgccataa ataagttact tggcaaatat attgtatgta tttttaataa 5580  
 ataaataaaa tcttaaaaaa aaataaaatt atttgtgaag acaaaaaaaaa taagttactt 5640  
  
 ggaaaggatg aaggaaaata ctggagcttt ggggtgtggt tagtagtaga acacttggt 5700  
 gatgtaaaaa aaaagcccta ggtgcaatcc caacaccaga aacaaatgaa ggaatgaaca 5760  
 acaaccgccc ccacccccca ggggatgaat ataaaaatat caggtaatac agaactaaca 5820  
 ggtgatccgt ttctatgaa taactactga acattcccag ggaggtggcc cactgataat 5880  
 atatttttat ttattggctt cttttaaaca agactgggaa tatattatct agcttgcatc 5940  
 accaccacca cccccacc cgcgccatg aagttatttc aaagaagaat tttagtgttc 6000  
 atgtgattcc ctaaataaaa tgatagtaac cttttacca ggttttcaga tgtgtttgga 6060  
  
 ggagttttct gtcttctgag ggctggctct ctttctttt cagcgtttac tatcacggct 6120  
 ccaaaggact tgtactggt ggagtatggc agcaacgtca cgatggagtg cagattccct 6180  
 gtagaacggg agctggacct gcttgcgtta gtggtgtact gggaaaagga agatgagcaa 6240  
 gtgattcagt ttgtggcagg agaggaggac cttaagcctc agcacagcaa cttcaggggg 6300  
 agagcctcgc tgccaaagga ccagcttttg aagggaatg ctgcccttca gatcacagac 6360  
 gtcaagctgc aggacgcagg cgtttactgc tgcataatca gctacggtgg tgcggactac 6420

aagcgaatca cgctgaaagt caatggtaag aattaccctg gatggggaag gcttcatccg	6480
tattttaaac agctccctaa tgttgagagc tcttcattct tgagagttcg cagcacttc	6540
tcacagaaca acagcagcct gttcttctcg ctcgtttggt cattcggtcg ttcacacact	6600
tcaccagtga aaaagcctag cactgtgtgt ttgatatga cttgagattc agtaccagat	6660
aatactcagc catgctttgc agtcagtacc atgatcttgc aaagtgaaa tgccagggtg	6720
ttgtttctta tcataaatgc aatatataat atattacata gatgtataga tataactgtg	6780
taacatgcaa taagatataa tatgcatata ttcatataa cataatgtat aatatataat	6840
gtataataat atatactaca atatatagtt atatgcatag ttatatattg catttatgat	6900
aaaaagcaaa cacctggcat ttcacttttg caagcttttt gaattacttg taaatatata	6960
tacatgcaaa catacataca cacacatgtt tttttacaag taatttgaat gtcattggaaa	7020
gaaatagaat cataaaaatg tccctcctcc ctaactacca tcttctaagc ataaatatac	7080
agtaactact atttgtacat cctccatga ctttttgatt ggattactgt ttatatttaa	7140
tctatcagge ttagcacatt ttctttcctt tgaatacctc catacaaaat tcaatgtgtg	7200
tttatatata tatgtatata tatagttata tcatatcata tatcatacaa agttttatat	7260
atgtatacat atataaacac acatatctac acatacatc acatttttta tatatataca	7320
caatatataa tgtatatgtg tgtgtgtgtg catatacctc tatactctac tatctatcta	7380
tctatctatc tatctatcta tctatctatc tatagcttct actgtaaggg tcacttttta	7440
aaaaattaag gttaatctat gaaggatgag aagtgaagat cttaagtgtg gaagaagccg	7500
ttcttcaca gagatggtag aggctacact cagcaggcat gcattcattt tcagggcctg	7560
catctctggg agtgcctgagg aggaactatg agtgaagtt cctgggtaac gagccacaga	7620
aatgtcatca ggtcccttga gttcacggtt ctgggttga actaactaag ggaaggaaaa	7680
caccttgcta accaccctg ctttactgt tgggttgcat agacctgaga gcttactca	7740
tcgcaggcgt gcacacagcc agcccagttg cccaccagga ctggaaatcc ccaaggctct	7800
cctcttcaca tacctccac agtggtgtcc ctgcaatcag gtccttttcg tggctgcgg	7860
aaacttcacc ttgatggaca ctgagccgaa ccccgcttcc tccaggcaga cgttcagat	7920
ggtctgcctg ctctttttcg gtttcataa taactttaaa actatttggc tagaatcaga	7980
tagtctcctt cgatcttttt actcctaaac tagtgtgaag ctcaatatta tacataggaa	8040
aaattcacat tcctcataag ggatcacggc agttattaac gcaatcttat gtagagatta	8100
ggaaaaatgt gtccattcga cagtttatta atgggtctgt gatgggtggg cgcttagagc	8160



ttatgaagat gccacttgcc ttatttcggt gcttggctct aacttccatt accttttact	8220
tacaattctt catttgtgac actcatgaaa ggagactcgg gatatggtt ttaatatctt	8280
gagcagctgt tagtacaatca gcaaatatga ggctcctgtt tggttccaag atttttaaag	8340
acatttgtaa gctggaaggc catgagcagt caaagttgct ggacctgggg cactggaagg	8400
agctcaaggc gggcagtcag gaagaaggga gcagggtgta agcctctgtg acaagaggtc	8460
tctcatggct tgttaggagt aggtgactct ggtaaggagg aatttactct agattatgtg	8520
ctcagtgata tctctgatac caaagacaat cttttggagc gcacggcttc tccacggagg	8580
gacctgtgat gcggcaaagc tggatatcaa gcagtcttga aggcctgctt gactattttg	8640
ttttcttaca gaaatcacta cgtcgataat ttactcccag ttcaccttgc catttgcattg	8700
cacgttagct ggtctaggcc aagagtctga accttgggtt tggctcaaat ctgtaatctc	8760
agctatgtgg gaagctgagg caggagaatc gcgcaattag gacttgtctg agctacgaac	8820
atatagcagg ttcaagagca gcctgggcaa ttggcaaga tccgttctca aagacataca	8880
tacatacata tatttggcaa gatccgttct caaagacata catacataca tacatttggc	8940
aagatccgtt ctcaaagaca tacatacatg catgcatgca taaatacatg tataaatgaa	9000
tataaaatta aaataggaac aggactgagg acatgcccag tgatgtacag gacctgggtt	9060
tcagtttcta gcaccatggt cgctggcatg caaaagcttt ccatgtcaag gaagtagaac	9120
tcctgaattc tgtgctatgc aaatgacttc acagcaaggc tccttcccat cactgcaagt	9180
gtgtggtggt gaagcagccc tacagggagt tcaactgcca tggggtttta aaggtgaatt	9240
atttcaaaac tgaatctga aagagtgtag ttttggatta actcagtttt tattatctct	9300
ttggataatg ttctaccttc aaaggtttac agaagacct caggcatcag gcttttaatt	9360
gaaaaatatt cagctttaat cactgacctc aatatcagaa aagaatgaag tgtccattta	9420
gtagtctctg gaccgtagat ggcatthaagc agctgtaaga aacacgtca tcacatggtt	9480
caacaattaa ggattgccat ggtgcacccg atccccagc tctgttttaa ctttttctct	9540
gtcatctatg cctatctaag atgtctcagc atatcatgct tattgtctct ttccttctct	9600
tgaacacaag ctctaggggt aggggctttg gtcagtttta ttgttgacc tgttggcctt	9660
gacgtattat gaaggggcag tgtaataaga aaagaaaacc gtgtttgttg atggaatggt	9720
ttaaaaaaaa attagcttaa aatgtatgct atacgaacgg gcatgaatct gggagatttt	9780
agactgttcc ttgtgagccg taggaacttt cttgtttctg tgttcacagt cctccgcagc	9840
tgtgctcatg gtctccaca tctgcctaac aacagcaggg gtatagtta taattaacac	9900
tcacagaaca cctgatatgt gagaggttgt gcctgggct tcttgctcat atgaattcat	9960
ttcatcttta acataactct tcgggggagg cacttgcca tgaccatggc ttgttttctt	10020

tcctatcgac taictttcaa atcggaatgt gtctttccct aggtgacatc tcagattcaa	10080
tgttacacag cactgctgtg cccattttca ggcattaaaa atgcgatccg cctaaattcc	10140
accccgataa aattatgcag ccaggttcgg aacccaacta gcccattctt aaaaattctat	10200
gcccttccta gcctcgcttt gttgcctgtc tttgtacctc tggagtgggt atcaaggaac	10260
agaatggctt taaacatgat ttgaactttt cctggttttt gatcacagca gtaacagagt	10320
gttctagaga taagccagag gtttgaaaac aaacagaact tgtctttgag gtgttataaa	10380
catgtgtgtg attataaagg atatatctgg tgccaatagg tatagcttat attataagaa	10440
atggccattg tgaagatcag aaggagataa ctactgatt tcagggtggt gattcaatct	10500
aacacatgat atattctgaa actgtacaaa aaagatattc aaaagaagaa acacatggaa	10560
caaagagtat atggaaattc tgacaactca gaatcagtgt atgttaagat gaagttcatg	10620
attaacaaat ggagatggtc gcagtcattc tgaagcttat tttagccaat gctttatcac	10680
atccaactca atcttcgttt ttttttttc agatggatct tcccattttt aattaacctt	10740
atcatgatag cccctagtaa ggcatgtcct gacatttctt ttcctttttt ttatagctta	10800
tgtttctttt tttaaaaatt tttttactac atattttcct caattacatt tccaatgcta	10860
tcccaaaagt ccccatacc ctctccccc actccctac ccaccactc ccactttttg	10920
gccctggggg tcccctgtac tgggggatat aaagtctgcg tgtccaatgg gcctctcttt	10980
ccagtgatgg cctactaggc catcttttga tacatatgca gcttgagtca agagctccgg	11040
ggtactgggt agttcatagt gttgttccac ctatagggtt gcagatccct ttagttcctt	11100
gggtgctttc tctagcttct ccattgggag cctgtgac catccaatag ctgactgtga	11160
gcatccactt ctgtgtttgc taggtcccgg ccaagtctca caagagacag ctatttcagg	11220
gtcctttcag catatgcttg ctatgtatg caatggtgtc atcgtttga ggctaattat	11280
gggatggctc cctggatatg gcagtctcta aatggtccat ccttttgtct cagctccaaa	11340
ctttgtctct gtaactcctt tcaatcttcg ttttaaatgt ccgaaaatga ctggtaacgt	11400
cactgcttac atttcctttt gctttgtgtt gaattgtgag ctttatcttt gatctggagt	11460
ttctttaaga agactttgta atgtgcttat ttttaaagat ggtgaattca attaaagata	11520
gacaagaggg acgggtctgt atttcatctg gtagagtgt tacttgccat tcatgaagtt	11580
ctggttcgat ccccgccaca gcatagaacc acatgcggtg gcaactcagt tgctgtgac	11640
cccagcactc aggagctaga ggcaggttac ctttgactac acagcaagtt caaggctagc	11700
ctggtctaca tgcaactctt cctcaaaggg aaaacaaaac aaaaatagac aggagaattg	11760
gaaacatcca tagaaacca aatatgaatc aatagactcc cctcttctg tgtcagacat	11820
tcagactcag tgacagccgt caccgtttat gaggcattgac tgattttaca gatcctagag	11880

caagcgtgca caattctggt gtttctgcc tgcgtctca cacacacgt caccttaggg	11940
acggaggcag cggaggctca gtcagtttca gacgaatcca ctcatcagct gtcaccatg	12000
gtcttctagg tgaagcagaa ctctccttcc atcagcaccc gtgaaaaaca aaagtggaaa	12060
gcagatattt cactccgaat gctttatcat tggcagtgat ttcaaatita aaccactaat	12120
ttcccagaag aattaggtca cgggccatgt ggcattagac cctattgtgg tgacattatt	12180
tcctgatgtg cctatttaat aatgtatagt ggtctcatct ttatttagtt ggtcttgaat	12240
gtgataaata caagactggg caagtgttca tcaaagctgt tacttgaaat tgtaattata	12300
cctattttgt tgggtggtgt ttttcttggg tcatggacaa ccaaacacat tacggctttg	12360
ctttgtctta gctactctgt gtcaagttcc tgtgaaaata ccgtattaca gtgctcttat	12420
tacatctttg gtaatgaagt agtcaccta gccctatcc tgggctctct atggctcact	12480
aaagaatcgt aagtggata atgattgctg aagaaataga tatgttttat ttacattgag	12540
glagaaagac ctgtggtttc taggtaacag ttacttaac ttagttgcta catctagttt	12600
gcactcagta aacaccctgg tgtggttttt acaacaacaa ggttgttctt gaagcccaaa	12660
catggccag atttgaatag aagacctgag gcagactaac actcactccc tgctgccaaa	12720
glagcagagc cggggacata tttctccaat agccagcccg agttgatgct ctttgtaagc	12780
agacaccaca aagccacacg gctagcccta agatgggaga gccctgacct ctctttgctt	12840
ctgacctagc ccataaccgc aaaatcaacc agagaatttc cgtggatcca gccacttctg	12900
agcatgaact aatatgtcag gccgagggtt atccagaagc tgaggtaatc tggacaaaca	12960
gtgaccacca acccgtgagt gggaagagaa gtgtcaccac ttcccggaca gaggggatgc	13020
ttctcaatgt gaccagcagt ctgagggtca acgccacagc gaatgatgtt ttctactgta	13080
cgttttggag atcacagcca gggcaaaacc acacagcgga gctgatcatc ccaggtgagt	13140
tgcttaactc gtcccggat tcctagcacg atggccatcc gccatagtca tttagcagta	13200
gttgcccgag tgtatgaata catgaaactt acattggcta gacgtattct agttcctctt	13260
tctcttgctt gcaagccata atgctacttg gtcaacactc agcaagaatt aagtgtttgc	13320
tcctgacaga cagtatgta gtcattgagt attcgtggct ggataggaca taagttactc	13380
tgctccagga aacaggtgac agtcgcatgt aggagatgct cttgtaaact gggcaccacg	13440
ggcaactgta gagcaagctt atgcttcagg aatgtaaacc tttgtcacat caaagctgcc	13500
ctcttccctc ccgggctgct gtagtagaaa gcaaatgcat tgcctttttt tgtatcttat	13560
attcaacagg aagaatcctt tcttcccata ctctcttca gggcattccc tgatacttca	13620

actccaggaa gtctgcctgt gcatagaaca cgaggctgat gcctatgggc aaccgactag	13680
ctgggttgta actcaccagg ccagggcatt gtagggatag aatgagctgc acgaaaatga	13740
ttgtaggaaa atcgtttgag aattcagctg tctttaaaat tcatttacct tacagaaata	13800
gggccacagg agacagtttg gtgagaggct cagagcatta tatgaatatg aaccagagg	13860
tactcactct gaggagggtt gcttctgcct ccatcgacac ccttttcca atgtatgtca	13920
acagtacatt gatgtctaga gatagctctg tgaagtttag agaagatata taaaactaca	13980
ttaaaaagtc aaccaatatg aaaaatgaag ccaggatgg gcgtggagcc aaaaggagca	14040
cacaagtttg gaaaaatgta aaataaaaag gaagacactc taactagaat tggacttttc	14100
cataaaagct atattgttgg tttctacca ttaaattgtt tatggggctg gagacgttgt	14160
agctcagttg ggagagtact tgcctagcat ccacaatgct ctgaccccg cgccatataa	14220
acgtatatag ggctcaccta tagtctaaac acttttgttg tggagccgg agggtcagtt	14280
caaggtcac ctcagcttca tagcaagttc aaggccagta tggactgact acaagagacc	14340
ctgcctcaa gacaaaaca gcaaacatca tcataataa acagcaaaa gctgttctct	14400
ggccatttct ttgtaggaca tctggagta acttaaccac tctgagtgtc tcttctcatc	14460
tgtaacttgg gtcatagtg ggaccaaata ggagctgagt tacaacagga gatggaagtt	14520
agcaatctca gagcatccca gagccctggg acccatTTTT ctctttctca aaactccagg	14580
cagagaaaca gggagatgtt aatgactgga gtgcccaaga gtctcagaca tggagaaac	14640
acaaccgca ctggtccaca tttgtgggag acagaagcgg cttagcagtg ccccgcttc	14700
ccatgttcgg gatttggcct tccacaccaa gtcagccatt actgtctata ttaatgagtg	14760
cacaaggaag ttactgcact aaggttacca ttaatatgtg cagtcacttt ctgtggcaac	14820
atgtcacagg cctggagttc ttctctgtgc tgctccagt ttcttaggag atctgtcttc	14880
ttcttccaac cttacctgg acattaactt tcagtgatta agattaccct aagaccaaac	14940
tatatctcag gattcatcat tccctgact atggcgagc aaagccttac cttccatcag	15000
cttctcttta tcttttcca gaactgctg caacacatcc tccacagaac aggactcact	15060
gggtgcttct gggatecatc ctgttggttc tcattgtagt gtcacggtc ctcctcttct	15120
tgagaaaaca aggtatttcc tccattgtg tactgcctgc agggaggtgc atgagggtcc	15180
cttcaccatt gccttagca ggcagtcca gagatggtac caccctgaca agaacagacc	15240
cacatcacag ggcgtctac actgcacgt agctgaacct caccaggaaa cactgacttg	15300
aaagggtgtg cctccattc cctgggcttg ctttcagtta cacagagtaa gttttaacag	15360
tgactctggt gtactgagtc ttcttaagt cctgttcaca ttgttgctct gcgacatctc	15420
ctaccttgga gctcgggtgt ggacctgtt gtaatatgaa gaggtatcag ttggacaagg	15480

gcgtaggga gctaaaagac ttagctttca aggcgtgggg gagggggagg gcattgtgag 15540  
gttcctgtt cagcggttca gagtaaagct gggcagcaca caagtttaga caacaaggaa 15600  
gatgctctaa ctggggttgg aggtcaatgg tgcagggata ggtagcaatg gaggctaag 15660  
aagaaagcca taaggtttct ttctacagac tctgaagaca gagcactgtg gtgcctattg 15720

gtctcaggtg aactcaagtc ttgtgttct tacaccacct attgagctgg gttctggata 15780  
ccctaagtgg aaaaacactt ctgtctaaaa agagctgtgg catctttacc acaaagcact 15840  
ttttttttt gcaagatttc tgaagacgaa atgacacagt ttttaaata atttccatat 15900  
atttatttca gtacttacc ataagaatga ctgaaatcta ggaaaatgaa tatattcaaa 15960  
taatgccttc ctattgtaa gtgacttaga gtaaaccttt tcaccaaata ctttgaaatg 16020  
cataccaagt gagccaatga tgcattggact tgtgtgaagc caaatgggga aatagaatat 16080  
gggaggggac atcaatcacc agagaggaat tccccatcac ctttttgag ggcgcgtgta 16140

tgggaaaagt gttgtaactg gggcggtagc gaccagctgc ttccaaagaa taagccctga 16200  
gcagaaccaa gagggttgcc aggggtgtgaa gattaagctt cagagacaca tctggcttag 16260  
ggctagccta ggacttgacc aggaccgcag ttgttgcccta atggcatctg ggatgattgg 16320  
ctgaggatga ggaaagcaga gagtcagtta ggtggtaagc tagctcagga tgtgggacgt 16380  
ttctgagggga agggtggaag acaaagtaga cagtcctaaa aaccatctga gaatgaaagt 16440  
atgtacccta aattgttgaa taattaactt tgcggcgtgg gatctggaat aaggaagtgc 16500  
acgggctaaa agcctggtag ttaggggatt gatcggtgtc tcctaaaaac ctttaagtga 16560

aatcgagtc cctgtgggtt gtagtagcat ctgtctataa ggaattaaga ttgatttctt 16620  
cttctttagt gagaatgcta gatgtggaga aatgtggcgt tgaagataca agctcaaaaa 16680  
accgaaatgg taagtgtgag taacgaggga ggggcaagcc gagggaatga gtgggacaga 16740  
gcagccaagc agggctctgc aagggtgca gttccagcgc tctgtaggct gaggcagggg 16800  
gatagggagt tccaggccag caaccacaca gccaaaacaa acaaaacaa aaaaaaaca 16860  
aagcaaaagg aagagcagaa aaagctactg ttaccaacaa gagacatact ttagccgtga 16920  
tctcctctcc ttccaaagga agctgtttgt gggggctgct ggttcctctg cctaaggatc 16980

gccacatctg agaaaactct gggtttctg ctgcggtgtc tgtgtgtag ccctgcaacc 17040  
agggacgctg ttgacttatt tgaatgggca ttgatttaag caaatgattc tgctgtgtgg 17100  
ttagctgtta acgttttcat gtgtatgata tggcatttca tttcatcacc ctgccccaa 17160  
tcagataaat atgagaatca tctccattgt atagtaggga aaacagggtc gagaagataa 17220  
tgcgaggtgc ctaagaacac acagacttgc taccacagac gtccgttctt tgctaggtgc 17280  
ttcaatctat gctgctacta atgtctgtat ttataagagt agaaaactct gcccggcgct 17340

tggtggccca cgcctttaat cccagcatic gggaggcaga ggtagtcgga tttctgagtt	17400
tgaggccagc ctggtctaca gaggagttc caggacagcc aggctacaca gagaaacct	17460
gtctcgaaaa aaatcaaaaa agaaaaaaga acaagaaaac tctaactgaa ctatcttgta	17520
glaaattaca gtgtgttcta attcatttta gtgttgtag aaaccaaaca gtaaggccag	17580
gcagaactaa agtgggttcg ctaacttggg cagaccaag caggttcct cctgtacatt	17640
accatttatt ctgtgagtc accctgagga accggcctgg cttgtcaag actgaggatt	17700
tctcagccat gaacacttc cattttaaaa ctagggcagt cccggacaag caaggatggt	17760
tagtcactct tcatcatgta agggtagtca gacataggta gtatctgtct ctgtcttacg	17820
gcaacgttac taictgtct agcaaacatc ccatttgttt atcttacata tcatacgttt	17880
ccccccaca tattccctgc cctgtgaaa ttattatact atgatactc tccagatata	17940
caattcgagg agacgtaagc agtgttgaac cctctgatcg tcgattggca gcttgtgttc	18000
tgtgaaagaa agggcccatg ggacatgag ccaaagactc aagatggaac ctgagggaga	18060
gaaccaagaa agtgttggga gaggagcctg gaacaacgga cttttttcc agggagacac	18120
tgctaagcaa gttgcccatc agtcgtcttg ggaatggat tgagggttc tggcttagca	18180
gctggtcctt gcacagtgc cttttcctct gctcagtgcc gggatgagag atggagtcac	18240
gagtgttgaa gaataagtgc cttctattta ttttgagtct gtgtgttctc actttgggca	18300
tgttaattatg actggatgaat tctgacgaca tgatagatct taagatgtag tcaccaaact	18360
caactgctgc ttagcatct cgttaactac tgataaagc agggaacaca gaggtcacct	18420
gcttggtttg acaggtctt gctgtctgac tcaataatc tttattttc agtcctcaag	18480
gctcttcgat agcagttgtt ctgtatcagc cttatagggtg tcaggtatag cactcaacat	18540
ctcatctcat tacaatagca accctcatca ccatagcaac agctaacctc tgttatctc	18600
acttcatagc caggaagctg agcgactaag tcacttgccc acagagtatc agctctcaga	18660
tttctgttct tcagccactg tcctttcagg atagaatttg tcgttaagaa attaatata	18720
aaactgatta ttgagtagca ttgtatatca atcacaacat gccttggtgca ctgtgctggc	18780
ctctgagcat aaagatgtac gccggagtac cggtcggaca tgtttatgtg tgtaaatac	18840
tcagagaaat gttcattaac aaggagcttg cattttagag acactggaaa gtaactccag	18900
ttcattgtct agcattacat ttacctatt tgetatcctt gccatacagt ctcttgctt	18960
ccatgaagtg tcatgaatct tgttgaatag tttttttatt ttttaaatgt ttctatttaa	19020
atgatattga catctgaggc gatagctcag ttggtaaaac ctttctca caagtgtgaa	19080

accctgagtc ttatccctag aaccacacata aaaaacagtt gcgtatgttt gtgcatgctt 19140

ttgatcccg cactagggag gcagaggcag gcagatcctg agctctcatt gaccaccag 19200

cctagcctac atggttagct ccaggcctac aggagctggc agagcctgaa aaacgatgcc 19260

tagacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacat gtactcatag 19320

acctaagtgc accctcctac acatgcacac acatacaatt caaacacaaa tcaacaggga 19380

attgtctcag aatgggtccc aagacaaaga agaagaaaaa caccaaacca gctctattcc 19440

ctcagcctat cctctctact ccttcctaga agcaactact attgtttttg tatataaatt 19500

taccaacga cagttaatat gtagaatata tattaaagtg tctgtcaata tatattatct 19560

ctttctttct ttcttctttt ctttctttct ttctttcttt ctttctttct ttctttcttt 19620

ctttcttctt tccttcttct cttcttctct tccttcttct ctttctttct ttctttcttt 19680

ttttctgtct atctgtacct aaatggttgc tctactatgca ttttctgtgc tcttcgcctt 19740

ttttatttaa tgiatggata tttatgctgc ttccagaatg gatctaaagc tctttgtttc 19800

taggttttct ccccatcct tctaggcatc tctcactg tctaggccag acaccatgct 19860

tgctgcctga atctgtagac accatttata aagcacgtac tcaccgagtt tgtatttggc 19920

ttgttctgtg tctgattaaa gggagacat gagtccccag ggtacactga gttacccag 19980

taccaagggg gagccttgtt tgtgtctcca tggcagaagc aggcctggag ccattttggt 20040

ttcttcttg acttctctca aacacagacg cctcacttgc tcattacagg ttctctttg 20100

ggaatgtcag cattgtctct tgactgtctg ctgccctgga aggagcccat tagctctgtg 20160

tgagcccttg acagctactg cctctcctta ccacaggggc ctctaagata ctgttaccta 20220

gaggtcttga ggatctgtgt tctctggggg gaggaagga ggaggaacc agaactttct 20280

tacagttttc ctgttctgt cacatgtcaa gactgaagga acaggctggg ctacgtagt 20340

agatcctgtc tcaaaggaaa gacgagcata gccgaacccc cgggtggaacc cctctgttta 20400

cctgttcaca caagcttatt gatgagtctc atgttaatgt cttgtttgta tgaagtttaa 20460

gaaaatatcg ggttgggcaa cacattctat ttattcattt tatttgaaat cttaatgcca 20520

tctcatggtg ttggattggt gtggcacttt attcttttgt gttgtgtata accataaatt 20580

ttattttgca tcagattgtc aatgtattgc attaatttaa taaatatttt tatttattaa 20640

a 20641

<210> 5

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 5  
 taattggctc tactgc 16  
 <210> 6  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 6  
 tcgcataaga atgact 16  
 <210> 7  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 7  
 tgaacacaca gtcgca 16  
 <210> 8  
  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 8  
 ctgaacacac agtcgc 16  
 <210> 9  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 9  
 tctgaacaca cagtcg 16  
 <210> 10  
 <211> 16  
 <212> DNA



<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 10  
 ttctgaacac acagtc 16

<210> 11  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 11  
 acaagtcatg ttacta 16

<210> 12  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 12  
 acacaagtca tgttac 16

<210> 13  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 13  
 cttacttaga tgctgc 16

<210> 14  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 14  
 acttacttag atgctg 16

<210> 15

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 15  
 gacttactta gatgct 16  
 <210> 16  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 16  
 agacttactt agatgc 16  
  
 <210> 17  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 17  
 gcaggaagag acttac 16  
 <210> 18  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 18  
 aataaattcc gttcagg 17  
 <210> 19  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 19

gcaaataaat tccgtt	16
<210> 20	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 20	
agcaaataaa ttccgt	16
<210> 21	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 21	
cagagcaaat aaattcc	17
<210> 22	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 22	
tggacagagc aaataaat	18
<210> 23	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 23	
atggacagag caaata	16
<210> 24	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 24  
 cagaatggac agagca 16  
 <210> 25  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 25  
 ttctcagaat ggacag 16  
 <210> 26  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 26  
 ctgaactttg acatag 16  
 <210> 27  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 27  
 aagacaaacc cagactga 18  
 <210> 28  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 28  
 tataagacaa acccagac 18  
 <210> 29  
 <211> 18

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 29	
ttataagaca aaccaga	18
<210> 30	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 30	
tggtataaga caaaccc	17
<210> 31	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 31	
tagaacaatg gtacttt	17
<210> 32	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 32	
gtagaacaat ggtact	16
<210> 33	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 33	
aggtagaaca atggta	16
<210> 34	

<211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 34  
 aagaggtaga acaatgg 17

<210> 35  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 35  
 gcatccacag taaatt 16

<210> 36  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 36  
 gaaggttatt taattc 16

<210> 37  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 37  
 ctaatcgaat gcagca 16

<210> 38  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 38

taccaaatct aatcga	16
<210> 39	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 39	
tagttacca atctaa	16
<210> 40	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 40	
catttagtta cccaat	16
<210> 41	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 41	
tcatttagtt acccaa	16
<210> 42	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 42	
ttcatttagt taccca	16
<210> 43	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	

<400> 43	
gaattaattt catttagt	18
<210> 44	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 44	
cagtgaggaa ttaattt	17
<210> 45	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 45	
ccaacagtga ggaatt	16
<210> 46	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 46	
cccaacagtg aggaat	16
<210> 47	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 47	
tatacccaac agtgagg	17
<210> 48	
<211> 17	
<212> DNA	



<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 48  
 ttatacccaa cagtgag 17  
 <210> 49  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 49  
 tttataccca acagtga 17  
  
 <210> 50  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 50  
 cctttatacc caacag 16  
 <210> 51  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 51  
 taacctttat acccaa 16  
 <210> 52  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 52  
 aataaccttt atacca 17  
  
 <210> 53

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 53  
 gtaaataacc ttata 16  
 <210> 54  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 54  
 actgtaaata acctttat 18  
 <210> 55  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 55  
 atatatatgc aatgag 16  
  
 <210> 56  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 56  
 agatatatat gcaatg 16  
 <210> 57  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 57  
 gagatatata tgcaat 16

<210> 58  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 58  
 ccagagatat atatgc 16

<210> 59  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 59  
 caatattcca gagatat 17

<210> 60  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 60  
 gcaatattcc agagata 17

<210> 61  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 61  
 agcaatattc cagagat 17

<210> 62  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif

<400> 62	
cagcaatatt ccagag	16
<210> 63	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 63	
aatcagcaat attccag	17
<210> 64	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 64	
acaatcagca atattcc	17
<210> 65	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 65	
actaagtagt tacacttct	19
<210> 66	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 66	
ctaagtagtt acacttc	17
<210> 67	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 67	
gactaagtag ttacactt	18
<210> 68	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 68	
tgactaagta gttaca	16
<210> 69	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 69	
ctttgactaa gtagtta	17
<210> 70	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 70	
ctctttgact aagtag	16
<210> 71	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 71	
gctctttgac taagta	16
<210> 72	
<211> 17	

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 72	
ccttaaatac tgttgac	17
<210> 73	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 73	
cttaaatact gttgac	16
<210> 74	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 74	
tccttaaata ctgttg	16
<210> 75	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 75	
tctccttaaa tactgtt	17
<210> 76	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 76	
tatcatagtt ctcctt	16

<210> 77  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 77  
 agtatcatag ttctcc 16  
 <210> 78  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 78  
 gagtatcata gttctc 16  
 <210> 79  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 79  
 agagtatcat agttct 16  
 <210> 80  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 80  
 cagagtatca tagttc 16  
 <210> 81  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 81

ttcagagtat catagt	16
<210> 82	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 82	
cttcagagta tcatag	16
<210> 83	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 83	
ttcttcagag tatcata	17
<210> 84	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 84	
tttcttcaga gtatcat	17
<210> 85	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 85	
gagaaaggct aagttt	16
<210> 86	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	



<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 86  
 gacactcttg tacatt 16  
 <210> 87  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 87  
 tgagacactc ttgtaca 17  
 <210> 88  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 88  
 tgagacactc ttgtac 16  
 <210> 89  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 89  
 ctttattaaa ctccat 16  
 <210> 90  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 90  
 accaaacttt attaaa 16  
 <210> 91  
 <211> 16  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 91  
 aaacctctac taagtg 16

<210> 92  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 92  
 agattaagac agttga 16

<210> 93  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 93  
 aagtaggagc aagaggc 17

<210> 94  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 94  
 aaagtaggag caagagg 17

<210> 95  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 95  
 gttaagcagc caggag 16

<210> 96

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 96  
 agggtaggat gggtag 16  
 <210> 97  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 97  
 aagggtagga tgggta 16  
  
 <210> 98  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 98  
 caagggtagg atgggt 16  
 <210> 99  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 99  
 ccaagggtag gatggg 16  
 <210> 100  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 100

tccaagggtg gatgg	16
<210> 101	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 101	
cttccaaggg taggat	16
<210> 102	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 102	
atcttccaag ggtagga	17
<210> 103	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 103	
agaagtgatg gctcatt	17
<210> 104	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 104	
aagaagtgat ggctcat	17
<210> 105	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 105  
 gaagaagtga tggctca 17  
 <210> 106  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 106  
 atgaaatgta aactggg 17  
 <210> 107  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 107  
 caatgaaatg taaactgg 18  
 <210> 108  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 108  
 gcaatgaaat gtaaactg 18  
 <210> 109  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 109  
 agcaatgaaa tgtaaact 18  
 <210> 110  
 <211> 18

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 110	
gagcaatgaa atgtaaac	18
<210> 111	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 111	
tgaattccca tatccga	17
<210> 112	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 112	
agaattatga ccatat	16
<210> 113	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 113	
aggtaagaat tatgacc	17
<210> 114	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 114	
tcaggtaga attatgac	18
<210> 115	

<211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 115  
 cttcaggtaa gaattatg 18

<210> 116  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 116  
 tcttcaggta agaatta 17

<210> 117  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 117  
 cttcttcagg taagaat 17

<210> 118  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 118  
 tcttcttcag gtaagaa 17

<210> 119  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 119

tcttcttcag gtaaga	16
<210> 120	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 120	
tggtctaaga gaagaag	17
<210> 121	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 121	
gttggtctaa gagaag	16
<210> 122	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 122	
agttggtcta agagaa	16
<210> 123	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 123	
cagttggtct aagagaa	17
<210> 124	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	



<400> 124	
gcagttggtc taagagaa	18
<210> 125	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 125	
cagttggctc aagaga	16
<210> 126	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 126	
gcagttggtc taagaga	17
<210> 127	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 127	
gcagttggtc taagag	16
<210> 128	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 128	
ctcatatcag ggcagt	16
<210> 129	
<211> 17	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 129  
 cacacatggt ctttaac 17  
 <210> 130  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 130  
 taaatacaca catgttct 18  
 <210> 131  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 131  
 gtaaatacac acatgttc 18  
 <210> 132  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 132  
 tgtaaataca cacatgtt 18  
 <210> 133  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 133  
 gatcatgtaa atacacac 18  
 <210> 134

<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 134	
agatcatgta aatacaca	18
<210> 135	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 135	
caaagatcat gtaaatacac	20
<210> 136	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 136	
acaaagatca tgtaaataca	20
<210> 137	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 137	
gaatacaaag atcatgta	18
<210> 138	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 138	
agaatacaaaa gatcatgt	18

<210> 139  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 139  
 cagaatacaa agatcatg 18

<210> 140  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 140  
 gcagaataca aagatca 17

<210> 141  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 141  
 aggcagaata caaagat 17

<210> 142  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 142  
 aaggcagaat acaaaga 17

<210> 143  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif

<400> 143	
attagtgagg gacgaa	16
<210> 144	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 144	
cattagttag ggacga	16
<210> 145	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 145	
gagggtgatg gattag	16
<210> 146	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 146	
ttaggagtaa taaagg	16
<210> 147	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 147	
ttaatgaatt tgggtg	16
<210> 148	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 148  
 ctttaatgaa ttggt 16

<210> 149  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 149  
 catggattac aactaa 16  
 <210> 150  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 150  
 tcatggatta caacta 16  
 <210> 151  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 151  
 gtcattgatt acaact 16  
 <210> 152  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 152  
 cattaaatct agtcatt 16  
 <210> 153  
 <211> 17

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 153	
gacattaaat ctagtca	17
<210> 154	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 154	
agggacatta aatcta	16
<210> 155	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 155	
caaagcatta taacca	16
<210> 156	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 156	
acttactagg cagaag	16
<210> 157	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 157	
cagagttaac tgtaca	16

<210> 158  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 158  
 ccagagttaa ctgtac 16  
 <210> 159  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 159  
 gccagagtta actgta 16  
 <210> 160  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 160  
 tgggccagag ttaact 16  
  
 <210> 161  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 161  
 cagcatctat cagact 16  
 <210> 162  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 162



tgaaataaca tgagtcac	18
<210> 163	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 163	
gtgaaataac atgagtc	17
<210> 164	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 164	
tctgtttatg tcactg	16
<210> 165	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 165	
gtctgtttat gtcact	16
<210> 166	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 166	
tggtctgttt atgtca	16
<210> 167	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 167  
 ttggtctgtt tatgtc 16  
 <210> 168  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 168  
 tcaccattg tttaaa 16  
 <210> 169  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 169  
 ttcagcaaatttcgt 16  
 <210> 170  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 170  
 gtgtgttcag caaatat 17  
 <210> 171  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 171  
 tctattgtta ggtatc 16  
 <210> 172  
 <211> 16  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 172	
attgcccatc ttactg	16
<210> 173	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 173	
tattgcccat cttact	16
<210> 174	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 174	
aaatattgcc catctt	16
<210> 175	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 175	
ataaccttat cataca	16
<210> 176	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 176	
tataacctta tcatac	16
<210> 177	

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 177  
 ttataacctt atcata 16  
 <210> 178  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 178  
 tttataacct tatcat 16  
  
 <210> 179  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 179  
 actgctattg ctatct 16  
 <210> 180  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 180  
 aggactgcta ttgcta 16  
 <210> 181  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 181

gaggactgct attgct	16
<210> 182	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 182	
acgtagaata ataaca	16
<210> 183	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 183	
ccaagtgata taatgg	16
<210> 184	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 184	
ttagcagacc aagtga	16
<210> 185	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 185	
gtttagcaga ccaagt	16
<210> 186	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 186  
 tgacagtgat tatatt 16  
 <210> 187  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 187  
 tgtccaagat attgac 16  
  
 <210> 188  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 188  
 gaataatccta gattgt 16  
 <210> 189  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 189  
 caaactgaga atatcc 16  
 <210> 190  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 190  
 gcaaactgag aatatc 16  
  
 <210> 191  
 <211> 16

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 191  
 tcctattaca atcgta 16  
 <210> 192  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 192  
 ttctattac aatcgt 16  
 <210> 193  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 193  
 actaatggga ggattt 16  
 <210> 194  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 194  
 tagttcagag aataag 16  
 <210> 195  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 195  
 taacatatag ttcaga 16  
 <210> 196

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 196  
 ataacatata gttcag 16

<210> 197  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 197  
 cataacatat agttca 16

<210> 198  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 198  
 tcataacata tagttc 16

<210> 199  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 199  
 tagtcctaa caatca 16

<210> 200  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 200



ctccaatctt tgtata	16
<210> 201	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 201	
tctccaatct ttgtat	16
<210> 202	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 202	
tctatttcag ccaatc	16
<210> 203	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 203	
cggaagtcag agtgaa	16
<210> 204	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 204	
ttaagcatga ggaata	16
<210> 205	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	

<400> 205	
tgattgagca cctctt	16
<210> 206	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 206	
gactaattat ttcgtt	16
<210> 207	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 207	
tgactaatta tttcgt	16
<210> 208	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 208	
gtgactaatt atttcg	16
<210> 209	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 209	
ctgcttgaaa tgtgac	16
<210> 210	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 210  
 cctgcttgaa atgtga 16  
 <210> 211  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 211  
 atcctgcttg aaatgt 16  
  
 <210> 212  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 212  
 attataaatc tattct 16  
 <210> 213  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 213  
 gctaaatact ttcac 16  
 <210> 214  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 214  
 cattgtaaca taccta 16  
  
 <210> 215

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 215  
 gcattgtaac atacct 16  
 <210> 216  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 216  
 taatattgca ccaaat 16  
 <210> 217  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 217  
 gataaatattg caccaa 16  
  
 <210> 218  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 218  
 agataaatatt gcacca 16  
 <210> 219  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 219  
 gccagaaga taatat 16

<210> 220  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 220  
 cacagccaca taaact 16

<210> 221  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 221  
 ttgtaattgt ggaaac 16

<210> 222  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 222  
 tgacttgtaa ttgtgg 16

<210> 223  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 223  
 tctaactgaa atagtc 16

<210> 224  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif

<400> 224	
gtggttctaa ctgaaa	16
<210> 225	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 225	
caatatggga cttggt	16
<210> 226	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 226	
atgacaatat gggact	16
<210> 227	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 227	
tatgacaata tgggac	16
<210> 228	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 228	
atatgacaat atggga	16
<210> 229	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 229  
 cttcacttaa taatta 16

<210> 230  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 230  
 ctgcttcact taataa 16  
 <210> 231  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 231  
 aagactgctt cactta 16  
 <210> 232  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 232  
 gaatgcccta attatg 16

<210> 233  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 233  
 tggaatgccc taatta 16  
 <210> 234  
 <211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 234	
gcaaatgccca gtaggt	16
<210> 235	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 235	
ctaatggaag gatttg	16
<210> 236	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 236	
aatatagaac ctaatg	16
<210> 237	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 237	
gaaagaatag aatgtt	16
<210> 238	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 238	
atgggtaata gattat	16



<210> 239  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 239  
 gaaagagcac aggggtg 16  
 <210> 240  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 240  
 ctacatagag ggaatg 16  
 <210> 241  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 241  
 gcttcctaca tagagg 16  
 <210> 242  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 242  
 tgcttcctac atagag 16  
 <210> 243  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 243

tgggcttgaa atatgt	16
<210> 244	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 244	
cattatattt aagaac	16
<210> 245	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 245	
tcggttatgt tatcat	16
<210> 246	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 246	
cactttatct ggtcgg	16
<210> 247	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 247	
aaattggcac agcggt	16
<210> 248	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 248  
 accgtgacag taaatg 16  
 <210> 249  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 249  
 tgggaaccgt gacagta 17  
 <210> 250  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 250  
 ccacatatag gtcctt 16  
 <210> 251  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 251  
 catattgcta ccatac 16  
 <210> 252  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 252  
 tcatattgct accata 16  
 <210> 253  
 <211> 16  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 253  
 caattgtcat attgct 16

<210> 254  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 254  
 cattcaattg tcatattg 18

<210> 255  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 255  
 tttctactgg gaatttg 17

<210> 256  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 256  
 caattagtgc agccag 16

<210> 257  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 257  
 gaataatggtt cttatcc 17  
 <210> 258

<211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 258  
 cacaaattga ataatgttct 20  
 <210> 259  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 259  
 catgcacaaa ttgaataat 19  
  
 <210> 260  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 260  
 atcctgcaat ttcacat 17  
 <210> 261  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 261  
 ccacatagc tgatca 16  
 <210> 262  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 262

accaccatag ctgatca	17
<210> 263	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 263	
caccaccata gctgac	17
<210> 264	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 264	
tagtcggcac caccat	16
<210> 265	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 265	
cttgtagtcg gcaccac	17
<210> 266	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 266	
cttgtagtcg gcacca	16
<210> 267	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 267	
cgcttgtagt cggcac	16
<210> 268	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 268	
tcaataaaga tcaggc	16
<210> 269	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 269	
tggacttaca agaatg	16
<210> 270	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 270	
atggacttac aagaat	16
<210> 271	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 271	
gctcaagaaa ttggat	16
<210> 272	
<211> 16	

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 272	
tactgtagaa catggc	16
<210> 273	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 273	
gcaattcatt tgatct	16
<210> 274	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 274	
tgaaggaggagg agggacac	18
<210> 275	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 275	
agtgggtgaag ggaggag	17
<210> 276	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 276	
tagtgggtgaa gggaggag	18
<210> 277	



<211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 277  
 atagtgggtga agggaggag 19

<210> 278  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 278  
 tagtgggtgaa gggagga 17

<210> 279  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 279  
 atagtgggtga agggagga 18

<210> 280  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 280  
 tagtgggtgaa gggagg 16

<210> 281  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 281

atagtgggtga agggagg	17
<210> 282	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 282	
gatagtgggtg aaggagg	18
<210> 283	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 283	
atagtgggtga agggag	16
<210> 284	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 284	
gatagtgggtg aaggagg	17
<210> 285	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 285	
gagatagtgg tgaagg	16
<210> 286	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	

<400> 286	
catgggagat agtggg	16
<210> 287	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 287	
acaaataatg gttactct	18
<210> 288	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 288	
acacacaaat aatgggta	18
<210> 289	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 289	
gaggacaca caaataat	18
<210> 290	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 290	
atatagagag gctcaa	16
<210> 291	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 291  
 ttgatataga gaggct 16  
 <210> 292  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 292  
 gcatttgata tagaga 16  
  
 <210> 293  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 293  
 tttgcatttg atatag 16  
 <210> 294  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 294  
 ctggaagaat aggttc 16  
 <210> 295  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 295  
 actggaagaa taggtt 16  
  
 <210> 296

<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 296	
tactggaaga ataggt	16
<210> 297	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 297	
tggttatcc tgtact	16
<210> 298	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 298	
atggcttatac ctgtac	16
<210> 299	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 299	
tatggcttat cctgta	16
<210> 300	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 300	
gtatggctta tcctgt	16

<210> 301  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 301  
 atgaatatat gccagat 17

<210> 302  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 302  
 gatgaatata tgccca 16

<210> 303  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 303  
 caagatgaat atatgcc 17

<210> 304  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 304  
 gacaacatca gtataga 17

<210> 305  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif

<400> 305	
caagacaaca tcagta	16
<210> 306	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 306	
cactcctagt tccttt	16
<210> 307	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 307	
aacactccta gttcct	16
<210> 308	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 308	
taacactcct agttcc	16
<210> 309	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 309	
ctaactcc tagttc	16
<210> 310	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 310  
 tgataacata actgtg 16

<210> 311  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 311  
 ctgataacat aactgt 16

<210> 312  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 312  
 tttgaactca agtgac 16

<210> 313  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 313  
 tcctttactt agctag 16

<210> 314  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 314  
 gagtttgat tagctg 16

<210> 315  
 <211> 16



<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 315	
tgggatatga caggga	16
<210> 316	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 316	
tgtgggatat gacagg	16
<210> 317	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 317	
atatggaagg gatatc	16
<210> 318	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 318	
acaggatatg gaaggg	16
<210> 319	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 319	
atttcaacag gatatgg	17

<210> 320	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 320	
gagtaatttc aacagg	16
<210> 321	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 321	
agggagtaat ttcaaca	17
<210> 322	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 322	
attaggaggt aatttca	17
<210> 323	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 323	
cttactatta gggagt	16
<210> 324	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 324	

cagcttacta ttaggg	16
<210> 325	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 325	
tcagcttact attagg	16
<210> 326	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 326	
atttcagctt actattag	18
<210> 327	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 327	
ttcagcttac tattag	16
<210> 328	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 328	
cagatttcag cttact	16
<210> 329	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 329  
 gactacaact agaggg 16  
 <210> 330  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 330  
 agactacaac tagagg 16  
 <210> 331  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 331  
 aagactacaa ctagag 16  
  
 <210> 332  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 332  
 atgatttaat tctagtcaaa 20  
 <210> 333  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 333  
 tttaattcta gtcaaa 16  
 <210> 334  
 <211> 16  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 334  
 gatttaattc tagtca 16

<210> 335  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 335  
 atgatttaat tctagtca 18

<210> 336  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 336  
 gatgatttaa ttctagtca 19

<210> 337  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 337  
 gatttaattc tagtca 16

<210> 338  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 338  
 gatgatttaa ttctagtc 18  
 <210> 339

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 339  
 tgatttaatt ctagtc 16  
 <210> 340  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 340  
 gagatgattt aattcta 17  
  
 <210> 341  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 341  
 gagatgattt aattct 16  
 <210> 342  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 342  
 cagattgatg gtagtt 16  
 <210> 343  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 343

ctcagattga tggtag	16
<210> 344	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 344	
gtagccctc agattg	16
<210> 345	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 345	
tgtattgtta gccctc	16
<210> 346	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 346	
acttgattg ttagcc	16
<210> 347	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 347	
agccagtatc agggac	16
<210> 348	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 348  
 ttgacaatag tggcat 16  
 <210> 349  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 349  
 acaagtggtgta tcttct 16  
  
 <210> 350  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 350  
 aatctactttt acaagt 16  
 <210> 351  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 351  
 cacagtagat gcctgata 18  
 <210> 352  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 352  
 gaacacagta gatgcc 16  
  
 <210> 353  
 <211> 17



<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 353	
cttgaacac agtagat	17
<210> 354	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 354	
atatcttga acacag	16
<210> 355	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 355	
tctttaatat cttgaac	18
<210> 356	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 356	
tgatttcttt aatatcttg	19
<210> 357	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 357	
tgatgatttc ttaataatc	19
<210> 358	

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 358  
 aggctaagtc atgatg 16

<210> 359  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 359  
 ttgatgaggc taagtc 16

<210> 360  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 360  
 ccaggattat actctt 16

<210> 361  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 361  
 gccaggatta tactct 16

<210> 362  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 362

ctgccaggat tatact	16
<210> 363	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 363	
cagaaactta tactttatg	19
<210> 364	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 364	
aagcagaaac ttatact	17
<210> 365	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 365	
gaagcagaaa cttatact	18
<210> 366	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 366	
tggaagcaga aacttatact	20
<210> 367	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	

<400> 367	
tggaagcaga aacttatac	19
<210> 368	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 368	
aagcagaaac ttatac	16
<210> 369	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 369	
tggaagcaga aacttata	18
<210> 370	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 370	
aagggatatt atggag	16
<210> 371	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 371	
tgccggaaga tttcct	16
<210> 372	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 372  
 atggattggg agtaga 16  
 <210> 373  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 373  
 agatggattg ggagta 16  
  
 <210> 374  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 374  
 aagatggatt gggagt 16  
 <210> 375  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 375  
 acaagatgga ttggga 16  
 <210> 376  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 376  
 agaaggttca gacttt 16  
  
 <210> 377

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 377  
 gcagaaggtt cagact 16  
 <210> 378  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 378  
 tgcagaaggt tcagac 16  
 <210> 379  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 379  
 agtgcagaag gttcag 16  
  
 <210> 380  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 380  
 aagtgcagaa ggttca 16  
 <210> 381  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 381  
 taagtgcaga aggttc 16

<210> 382  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 382  
 tctaagtgca gaaggt 16

<210> 383  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 383  
 ctcaggagtt ctacttc 17

<210> 384  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 384  
 ctcaggagtt ctactt 16

<210> 385  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 385  
 atggaggtga ctcaggag 18

<210> 386  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif

<400> 386	
atggaggtga ctcagga	17
<210> 387	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 387	
atggaggtga ctcagg	16
<210> 388	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 388	
tatggaggtg actcagg	17
<210> 389	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 389	
atatggaggt gactcagg	18
<210> 390	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 390	
tatggaggtg actcag	16
<210> 391	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	



<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 391  
 atatggaggt gactcag 17

<210> 392  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 392  
 catatggagg tgactcag 18

<210> 393  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 393  
 atatggaggt gactca 16

<210> 394  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 394  
 catatggagg tgactca 17

<210> 395  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 395  
 catatggagg tgactc 16

<210> 396  
 <211> 17

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 396	
gcataatggag gtgactc	17
<210> 397	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 397	
tgcataatgga ggtgactc	18
<210> 398	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 398	
ttgcataatgg aggtgactc	19
<210> 399	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 399	
tttgcataatg gaggtgactc	20
<210> 400	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 400	
gcataatggag gtgact	16

<210> 401	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 401	
tgcatatgga ggtgact	17
<210> 402	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 402	
ttgcatatgg aggtgact	18
<210> 403	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 403	
tttgcataatg gaggtgact	19
<210> 404	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 404	
tgcatatgga ggtgac	16
<210> 405	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 405	

ttgcatatgg aggtgac	17
<210> 406	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 406	
tttgcataatg gaggtgac	18
<210> 407	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 407	
tttgcataatg gaggtga	17
<210> 408	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 408	
tttgcataatg gaggtg	16
<210> 409	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 409	
aagtgaagtt caacagc	17
<210> 410	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 410  
 tgggaagtga agttca 16  
 <210> 411  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 411  
 atgggaagtg aagttc 16  
 <210> 412  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 412  
 gatgggaagt gaagtt 16  
 <210> 413  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 413  
 ctgtgatggg aagtga 17  
 <210> 414  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 414  
 attgagtga tccaaa 16  
 <210> 415  
 <211> 16  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 415  
 aattgagtga atccaa 16

<210> 416  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 416  
 gataattgag tgaatcc 17

<210> 417  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 417  
 gtgataattg agtgaa 16

<210> 418  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 418  
 aagaaaggtg caataa 16

<210> 419  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 419  
 caagaaaggt gcaata 16

<210> 420

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 420  
 acaagaaagg tgcaat 16  
 <210> 421  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 421  
 atttaaactc acaaac 16  
 <210> 422  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 422  
 ctgttaggtt cagcga 16  
 <210> 423  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 423  
 tctgaatgaa catttcg 17  
 <210> 424  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 424

ctcattgaag gttctg	16
<210> 425	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 425	
ctaattctcat tgaagg	16
<210> 426	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 426	
cctaattctca ttgaag	16
<210> 427	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 427	
actttgatct ttcagc	16
<210> 428	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 428	
actatgcaac actttg	16
<210> 429	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	



<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 429  
 caaatagctt tatcgg 16  
 <210> 430  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 430  
 ccaaatagct ttatcg 16  
 <210> 431  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 431  
 tccaaatagc tttatc 16  
 <210> 432  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 432  
 gatccaaata gcttta 16  
 <210> 433  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 433  
 atgatccaaa tagctt 16  
 <210> 434  
 <211> 16

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 434  
 tatgatccaa atagct 16  
 <210> 435  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 435  
 taaacagggc tgggaat 17  
 <210> 436  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 436  
 acttaaacag ggctgg 16  
  
 <210> 437  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 437  
 acacttaaac agggct 16  
 <210> 438  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 438  
 gaacacttaa acaggg 16  
 <210> 439

<211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 439  
 agagaacact taaacag 17

<210> 440  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 440  
 ctacagagaa cactta 16

<210> 441  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 441  
 atgctacaga gaacact 17

<210> 442  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 442  
 ataaatgcta cagagaaca 19

<210> 443  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 443

agataaatgc tacagaga	18
<210> 444	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 444	
tagagataaa tgctaca	17
<210> 445	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 445	
tagatagaga taaatgct	18
<210> 446	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 446	
caatatacta gatagaga	18
<210> 447	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 447	
tacacaatat actagatag	19
<210> 448	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	

<400> 448	
ctacacaata tactag	16
<210> 449	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 449	
gctacacaat atacta	16
<210> 450	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 450	
atatgctaca caatatac	18
<210> 451	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 451	
tgatatgcta cacaat	16
<210> 452	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 452	
atgatatgat atgctac	17
<210> 453	
<211> 18	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 453	
gaggagagag acaataaa	18
<210> 454	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 454	
ctaggaggag agagaca	17
<210> 455	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 455	
tattctagga ggagaga	17
<210> 456	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 456	
ttatatctta ggaggag	17
<210> 457	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 457	
gtttatattc taggag	16
<210> 458	

<211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 458  
 tggagtttat attctagg 18  
 <210> 459  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 459  
 cgtaccacca ctctgc 16  
 <210> 460  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 460  
 tgaggaaatc attcattc 18  
 <210> 461  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 461  
 tttgaggaaa tcattcat 18  
 <210> 462  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 462  
 aggctaatec tatttg 16

<210> 463  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 463  
 tttaggctaa tcctat 16

<210> 464  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 464  
 tgctccagtg taccct 16

<210> 465  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 465  
 tagtagtact cgatag 16

<210> 466  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 466  
 ctaattgtag tagtactc 18

<210> 467  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif



<400> 467	
tgctaattgt agtagt	16
<210> 468	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 468	
agtgctaatt gtagta	16
<210> 469	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 469	
gcaagtgcta attgta	16
<210> 470	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 470	
gaggaaatga actaattta	19
<210> 471	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 471	
caggaggaaa tgaacta	17
<210> 472	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 472  
 ccctagagtc atttcc 16

<210> 473  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 473  
 atcttcatg atgaagc 17

<210> 474  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 474  
 gacacactca gatttcag 18

<210> 475  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 475  
 agacacactc agatttcag 19

<210> 476  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 476  
 aagacacact cagatttcag 20

<210> 477  
 <211> 18

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 477	
agacacactc agatttca	18
<210> 478	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 478	
aagacacact cagatttca	19
<210> 479	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 479	
aaagacacac tcagatttca	20
<210> 480	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 480	
gaaagacaca ctcagatttc	20
<210> 481	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 481	
aagacacact cagatttc	18

<210> 482  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 482  
 aaagacacac tcagatttc 19  
 <210> 483  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 483  
 tgaaagacac actcagattt 20  
 <210> 484  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 484  
 tgaaagacac actcagatt 19  
  
 <210> 485  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 485  
 tgaaagacac actcagat 18  
 <210> 486  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 486

attgaaagac acactca	17
<210> 487	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 487	
tcattgaaag acacact	17
<210> 488	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 488	
ttccatcatt gaaaga	16
<210> 489	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 489	
ataataccac ttatcat	17
<210> 490	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 490	
ttacttaatt tctttgga	18
<210> 491	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 491  
 ttagaactag ctttatca 18  
 <210> 492  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 492  
 gaggtacaaa tatagg 16  
 <210> 493  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 493  
 cttatgatac aactta 16  
 <210> 494  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 494  
 tccttatgata caactt 16  
 <210> 495  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 495  
 ttcttatgat acaact 16  
 <210> 496  
 <211> 16  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 496	
cagtttctta tgatac	16
<210> 497	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 497	
gcagtttctt atgata	16
<210> 498	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 498	
tacaaatgtc tattaggtt	19
<210> 499	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 499	
tgtacaaatg tctattag	18
<210> 500	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 500	
agcatcacia ttagta	16
<210> 501	

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 501  
 ctaatgatag tgaagc 16  
 <210> 502  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 502  
 agctaatgat agtgaa 16  
  
 <210> 503  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 503  
 atgccttgac atatta 16  
 <210> 504  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 504  
 ctcaagatta ttgacac 17  
 <210> 505  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 505



acctcaagat tattga	16
<210> 506	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 506	
aacctcaaga ttattg	16
<210> 507	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 507	
cacaaacctc aagattatt	19
<210> 508	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 508	
gtacttaatt agacct	16
<210> 509	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 509	
agtacttaat tagacc	16
<210> 510	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 510  
 gtatgaggtg gtaaac 16  
 <210> 511  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 511  
 aggaaacagc agaagtg 17  
 <210> 512  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 512  
 gcacaacca gagga 16  
 <210> 513  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 513  
 caagcacaac ccagag 16  
 <210> 514  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 514  
 ttcaagcaca acccag 16  
 <210> 515  
 <211> 16

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 515  
 aattcaagca caaccc 16  
 <210> 516  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 516  
 taataattca agcacaacc 19  
 <210> 517  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 517  
 actaataatt caagcac 17  
  
 <210> 518  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 518  
 ataatactaa taattcaagc 20  
 <210> 519  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 519  
 tagatttgtg aggtaa 16  
 <210> 520

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 520  
 agccttaatt ctccat 16

<210> 521  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 521  
 aatgatctag agcctta 17

<210> 522  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 522  
 ctaatgatct agagcc 16

<210> 523  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 523  
 actaatgata tagagc 16

<210> 524  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 524

cattaacatg ttcttatt	18
<210> 525	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 525	
acaagtacat taacatgttc	20
<210> 526	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 526	
ttacaagtac attaacatg	19
<210> 527	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 527	
gctttattca tgtttat	17
<210> 528	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 528	
gctttattca tgttta	16
<210> 529	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	

<400> 529	
agagctttat tcatgttt	18
<210> 530	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 530	
ataagagctt tattcatg	18
<210> 531	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 531	
cataagagct ttattca	17
<210> 532	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 532	
agcataagag ctttat	16
<210> 533	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 533	
tagattgttt agtgca	16
<210> 534	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 534	
gtagattgtt tagtgc	16
<210> 535	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 535	
gacaattcta gtagatt	17
<210> 536	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 536	
ctgacaattc tagtag	16
<210> 537	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 537	
gctgacaatt ctagta	16
<210> 538	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 538	
aggattaaga tacgta	16
<210> 539	

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 539  
 caggattaag atacgt 16  
 <210> 540  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 540  
 tcaggattaa gatacg 16  
 <210> 541  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 541  
 ttcaggatta agatac 16  
  
 <210> 542  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 542  
 aggaagaaag ttgattc 18  
 <210> 543  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 543  
 tcaaggaaga aagtttga 18



<210> 544  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 544  
 ctcaaggaag aaagtttg 18

<210> 545  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 545  
 tgctcaagga agaaagt 17

<210> 546  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 546  
 aattatgctc aaggaaga 18

<210> 547  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 547  
 taggatacca cattatga 18

<210> 548  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif

<400> 548	
cataatttat tccattcctc	20
<210> 549	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 549	
tgcataattt attccat	17
<210> 550	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 550	
actgcataat ttattcc	17
<210> 551	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 551	
ctaaactgca taatttatt	19
<210> 552	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 552	
ataactaaac tgcata	16
<210> 553	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 553	
ttattaataa ctaaactgc	19
<210> 554	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 554	
tagtacatta ttaataact	19
<210> 555	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 555	
cataactaag gacgtt	16
<210> 556	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 556	
tcataactaa ggacgt	16
<210> 557	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 557	
cgtcataact aaggac	16
<210> 558	
<211> 16	

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 558  
 tcgtcataac taagga 16  
 <210> 559  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 559  
 atcgtcataa ctaagg 16  
  
 <210> 560  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 560  
 gttagtatct tacatt 16  
 <210> 561  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 561  
 ctctattgtt agtatc 16  
 <210> 562  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 562  
 agtatagagt tactgt 16

<210> 563  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 563  
 ttctctggtga tacttt 16  
 <210> 564  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 564  
 gttctctggtg atactt 16  
 <210> 565  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 565  
 tggtctctggt gatact 16  
  
 <210> 566  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 566  
 ataaacatga atctctcc 18  
 <210> 567  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 567

ctttataaac atgaatctc	19
<210> 568	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 568	
ctgtctttat aaacatg	17
<210> 569	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 569	
ttgttataaa tctgtctt	18
<210> 570	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 570	
ttaaatttat tcttgata	19
<210> 571	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 571	
cttaaattta ttcttgga	18
<210> 572	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 572  
 cttcttaaatt ttattcttg 19  
 <210> 573  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 573  
 tatgtttctc agtaaag 17  
 <210> 574  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 574  
 gaattatctt taaacca 17  
  
 <210> 575  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 575  
 cccttaaatt tctaca 16  
 <210> 576  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 576  
 acactgctct tgtacc 16  
 <210> 577  
 <211> 16  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 577  
 tgacaacact gctctt 16

<210> 578  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 578  
 tacatttatt gggctc 16

<210> 579  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 579  
 gtacatttat tgggct 16

<210> 580  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 580  
 ttggtacatt tattgg 16

<210> 581  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 581  
 catgttgga catttat 17

<210> 582



<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 582  
 aatcatgttg gtacat 16  
 <210> 583  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 583  
 aaatcatggtt ggtaca 16  
  
 <210> 584  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 584  
 gacaagtttg gattaa 16  
 <210> 585  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 585  
 aatgttcaga tgcctc 16  
 <210> 586  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 586

gcttaatgtt cagatg	16
<210> 587	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 587	
cgtacatagc ttgatg	16
<210> 588	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 588	
gtgaggaatt aggata	16
<210> 589	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 589	
gtaacaatat ggtttg	16
<210> 590	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 590	
gaaatattgt agacta	16
<210> 591	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 591  
 ttgaaatatt gtagac 16  
 <210> 592  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 592  
 aagtctagta atttgc 16  
  
 <210> 593  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 593  
 gctcagtaga ttataa 16  
 <210> 594  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 594  
 catacactgt tgctaa 16  
 <210> 595  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 595  
 atggtctcaa atcatt 16  
  
 <210> 596  
 <211> 16

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 596  
 caatggtctc aaatca 16  
 <210> 597  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 597  
 ttctattga ttgact 16  
 <210> 598  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 598  
 tttctgttca caacac 16  
  
 <210> 599  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 599  
 aggaaccac taatct 16  
 <210> 600  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 600  
 taaatggcag gaaccc 16  
 <210> 601

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 601  
 gtaaatggca ggaacc 16

<210> 602  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 602  
 ttgtaaatgg caggaa 16

<210> 603  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 603  
 ttatgagtta ggcattg 16

<210> 604  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 604  
 ccaggtgaaa cttaa 16

<210> 605  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 605

cccttagtca gctcct	16
<210> 606	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 606	
acccttagtc agctcc	16
<210> 607	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 607	
cacccttagt cagctc	16
<210> 608	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 608	
tctcttacta ggctcc	16
<210> 609	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 609	
cctatctgtc atcatg	16
<210> 610	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	

<400> 610	
tcctatctgt catcat	16
<210> 611	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 611	
gagaagtgtg agaagc	16
<210> 612	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 612	
catccttgaa gtttag	16
<210> 613	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 613	
taataagatg gctccc	16
<210> 614	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 614	
caaggcataa taagat	16
<210> 615	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 615  
 ccaaggcata ataaga 16  
 <210> 616  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 616  
 tgatccaatt ctcacc 16  
  
 <210> 617  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 617  
 atgatccaat tctcac 16  
 <210> 618  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 618  
 cgcttcacatc tcaccc 16  
 <210> 619  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 619  
 tatgacactg catctt 16  
  
 <210> 620



<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 620	
gatatgacact gcatct	16
<210> 621	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 621	
tgtatgacac tgcata	16
<210> 622	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 622	
ttctcttctg taagtc	16
<210> 623	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 623	
ttctacagag gaacta	16
<210> 624	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 624	
actacagttc tacaga	16

<210> 625  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 625  
 ttccacagg taaatg 16

<210> 626  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 626  
 attatttgaa tatactcatt 20

<210> 627  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 627  
 tgggaggaaa ttatttg 17

<210> 628  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 628  
 tgactcatct taaatg 16

<210> 629  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif

<400> 629	
ctgactcatc ttaa	16
<210> 630	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 630	
tttactctga ctcac	16
<210> 631	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 631	
tattggagga attatt	16
<210> 632	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 632	
gtattggagg aattat	16
<210> 633	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 633	
tggtatactt ctctaagt	20
<210> 634	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif

<400> 634

gatctcttgg tatact

16

<210> 635

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide motif

<400> 635

cagacaactc tatacc

16

<210> 636

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide motif

<400> 636

aacatcagac aactcta

17

<210> 637

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide motif

<400> 637

tttaacatca gacaactc

18

<210> 638

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oligonucleotide motif

<400> 638

taacatcaga caactc

16

<210> 639

<211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 639	
atttaacatc agacaa	16
<210> 640	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 640	
cctatttaac atcagac	17
<210> 641	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 641	
tccctattta acatca	16
<210> 642	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 642	
tcaacgacta ttggaat	17
<210> 643	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 643	
cttatattct ggctat	16

<210> 644  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 644  
 atccttatat tctggc 16  
 <210> 645  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 645  
 gatccttata ttctgg 16  
 <210> 646  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 646  
 tgatccttat attctg 16  
 <210> 647  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 647  
 attgaaactt gacct 16  
 <210> 648  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 648

actgtcattg aaactt	16
<210> 649	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 649	
tcttactgtc attgaa	16
<210> 650	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 650	
aggatcttac tgcatt	17
<210> 651	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 651	
gcaaatcaac tccatc	16
<210> 652	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 652	
gtgcaaatca actcca	16
<210> 653	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 653  
 caattatttc ttgtgc 17  
 <210> 654  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 654  
 tggcaacaat tatttctt 18  
 <210> 655  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 655  
 gctggcaaca attatt 16  
 <210> 656  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 656  
 atccatttct actgcc 16  
 <210> 657  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 657  
 taatatctat tgatttcta 19  
 <210> 658  
 <211> 16  
 <212> DNA



<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 658  
 tcaatagtgt agggca 16

<210> 659  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 659  
 ttcaatagtg tagggc 16

<210> 660  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 660  
 aggttaatta attcaatag 19

<210> 661  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 661  
 catttgtaat ccctag 16

<210> 662  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 662  
 acatttgtaa tcccta 16

<210> 663

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 663  
 aacatttgta atccct 16  
 <210> 664  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 664  
 taaatttcaa gttctg 16  
  
 <210> 665  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 665  
 gtttaaattt caagttct 18  
 <210> 666  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 666  
 ccaagtttaa atttcaag 18  
 <210> 667  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 667

acccaagttt aaatttc	17
<210> 668	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 668	
catacagtga cccaagttt	19
<210> 669	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 669	
acatcccata cagtga	16
<210> 670	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 670	
agcacagctc tacatc	16
<210> 671	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 671	
atatagcaca gctcta	16
<210> 672	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 672  
 tccatatagc acagct 16  
 <210> 673  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 673  
 atttccatat agcaca 16  
  
 <210> 674  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 674  
 tttatttcca tatagca 17  
 <210> 675  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 675  
 tttatttcca tatagc 16  
 <210> 676  
 <211> 17  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 676  
 aaggagagga gattatg 17  
  
 <210> 677  
 <211> 16

<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 677	
agttcttgtg ttagct	16
<210> 678	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 678	
gagttcttgt gtttagc	16
<210> 679	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 679	
attaattatc catccac	17
<210> 680	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 680	
atcaattaat tatccatc	18
<210> 681	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 681	
agaatcaatt aattatcc	18
<210> 682	

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 682  
 tgagataccg tgcattg 16

<210> 683  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 683  
 aatgagatac cgtgca 16

<210> 684  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 684  
 ctgtggtag gctaat 16

<210> 685  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 685  
 aagagtaagg gtctgtggtt 20

<210> 686  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 686

gatgggttaa gagtaa	16
<210> 687	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 687	
agcagatggg ttaaga	16
<210> 688	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 688	
tgtaaacatt tgtagc	16
<210> 689	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 689	
cctgcttata aatgta	16
<210> 690	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 690	
tgccctgctt ataaat	16
<210> 691	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	

<400> 691	
tcttcttagt tcaata	16
<210> 692	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 692	
tggtttctaa ctacat	16
<210> 693	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 693	
agtttggttt ctaacta	17
<210> 694	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 694	
gaatgaaact tgcctg	16
<210> 695	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 695	
attatcctta catgat	16
<210> 696	
<211> 16	
<212> DNA	



<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 696  
 gtaccaatt atcctt 16  
 <210> 697  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 697  
 tgtaccaat ttcct 16  
 <210> 698  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 698  
 ttgtaccaa ttatcc 16  
 <210> 699  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 699  
 tttgtacca attatc 16  
 <210> 700  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 700  
 agcagcaggt tatatt 16  
 <210> 701

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 701  
 tgggaagtgg tctggg 16  
 <210> 702  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 702  
 ctggagagtg ataata 16  
 <210> 703  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 703  
 aatgctggat tacgtc 16  
 <210> 704  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 704  
 caatgctgga ttacgt 16  
 <210> 705  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 705  
 ttgttcagaa gtatcc 16

<210> 706  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 706  
 gatgatttgc ttggag 16

<210> 707  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 707  
 gaaatcattc acaacc 16

<210> 708  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 708  
 ttgtaacatc tactac 16

<210> 709  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 709  
 cattaagcag caagtt 16

<210> 710  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif

<400> 710	
ttactagatg tgagca	16
<210> 711	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 711	
tttactagat gtgagc	16
<210> 712	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 712	
gaccaagcac cttaca	16
<210> 713	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 713	
agaccaagca ccttac	16
<210> 714	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 714	
atgggttaaa taaagg	16
<210> 715	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 715	
tcaaccagag tattaa	16
<210> 716	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 716	
gtcaaccaga gtatta	16
<210> 717	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 717	
attgtaaagc tgatat	16
<210> 718	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 718	
cacataattg taaagc	16
<210> 719	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 719	
gaggtctgct atttac	16
<210> 720	
<211> 16	

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 720  
 tgtagattca atgcct 16  
 <210> 721  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 721  
 cctcattata ctatga 16  
  
 <210> 722  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 722  
 ccttatgcta tgacac 16  
 <210> 723  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 723  
 tccttatgct atgaca 16  
 <210> 724  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 724  
 aagatgttta agtata 16

<210> 725	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 725	
ctgattatta agatgt	16
<210> 726	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 726	
tggaaaggta tgaatt	16
<210> 727	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 727	
acttgaatgg cttgga	16
<210> 728	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 728	
aacttgaatg gcttgg	16
<210> 729	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 729	

caatgtgtta ctattt	16
<210> 730	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 730	
acaatgtgtt actatt	16
<210> 731	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 731	
catctgctat ataaga	16
<210> 732	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 732	
cctagagcaa atactt	16
<210> 733	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 733	
cagagttaat aataag	16
<210> 734	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	



<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 734	
gttcaagcac aacgaa	16
<210> 735	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 735	
agggttcaag cacaac	16
<210> 736	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 736	
tggttgagac actgtt	16
<210> 737	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 737	
aaggaggagt taggac	16
<210> 738	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 738	
ctatgccatt tacgat	16
<210> 739	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 739  
 tcaaatgcag aattag 16

<210> 740  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 740  
 agtgacaatc aaatgc 16

<210> 741  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 741  
 aagtgacaat caaatg 16

<210> 742  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 742  
 gtgtaccaag taacaa 16

<210> 743  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 743  
 tgggatgtta aactga 16

<210> 744

<211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 744  
 agtttacatt ttctgc 16  
 <210> 745  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 745  
 tatgtgaaga ggagag 16  
 <210> 746  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 746  
 cacctttaa acccca 16  
 <210> 747  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 747  
 tcctttataa tcacac 16  
 <210> 748  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 748

acggtatattt cacagg	16
<210> 749	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 749	
gacactacaa tgagga	16
<210> 750	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 750	
tggttttttag gactgt	16
<210> 751	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 751	
cgacaaattc tatcct	16
<210> 752	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 752	
tgatatacaa tgctac	16
<210> 753	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 753  
 tcgttgggta aattta 16  
 <210> 754  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 754  
 tgctttataa atggtg 16  
 <210> 755  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 755  
 caagtttaca ttttctgc 18  
 <210> 756  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 756  
 catatgtgaa gaggagag 18  
 <210> 757  
 <211> 16  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 757  
 caccttataa acccca 16  
 <210> 758  
 <211> 18

<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 758  
 catcctttat aatcacac 18  
 <210> 759  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 759  
 caacggtatt ttcacagg 18  
 <210> 760  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 760  
 cagacactac aatgagga 18  
 <210> 761  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 761  
 catggttttt aggactgt 18  
 <210> 762  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 762  
 cagacaaat tctatcct 18  
 <210> 763

<211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 763  
 catgatatac aatgctac 18

<210> 764  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 764  
 catcggtggg taaattta 18

<210> 765  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 765  
 catgctttat aaatggtg 18

<210> 766  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 766  
 caacaataa tgggtactct 20

<210> 767  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Oligonucleotide motif  
 <400> 767

cacagattga tggtagtt	18
<210> 768	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 768	
cacctattta acatcagac	19
<210> 769	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 769	
cactaattgt agtagtactc	20
<210> 770	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 770	
caataaacat gaatctctcc	20
<210> 771	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Oligonucleotide motif	
<400> 771	
tgatttaatt ctagtca	17
<210> 772	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial sequence	
<220><223> Target sequence	



<400> 772

gcagtagagc caatta

16

<210> 773

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> HBV epitope

<400> 773

Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro Ser Val

1 5 10

<210> 774

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HBV epitope

<400> 774

Gly Arg Glu Thr Val Leu Glu Tyr Leu Val Ser Phe Gly Val Trp

1 5 10 15

<210> 775

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HBV epitope

<400> 775

Thr Thr Phe His Gln Thr Leu Gln Asp Pro Arg Val Arg Gly Leu

1 5 10 15

<210> 776

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HBV epitope

<400> 776

Gln Ala Gly Phe Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile Pro Gln Ser

1                      5                      10                      15

<210> 777

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HBV epitope

<400> 777

Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile

1                      5

<210> 778

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HBV epitope

<400> 778

Thr Ser Leu Asn Phe Leu Gly Gly Thr Thr Val Cys Leu Gly Gln

1                      5                      10                      15

<210> 779

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HBV epitope

<400> 779

Phe Leu Gly Gly Thr Thr Val Cys Leu

1                      5

<210> 780

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HBV epitope

<400> 780

Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe Val

1                      5

<210>

> 781

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HBV epitope

<400> 781

Ser Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val Gly Leu Ser Pro Thr

1 5 10 15

Val Trp Leu Ser Val

20

<210> 782

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> HBV epitope

<400> 782

Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val

1 5 10

<210> 783

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

><223> HBV epitope

<400> 783

Ser Ile Leu Ser Pro Phe Leu Pro Leu Leu

1 5 10

<210> 784

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Primer

<400> 784

ctgtgccttg ggtggcttt

19

<210> 785

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Primer

<400> 785

aaggaaagaa gtcagaaggc aaaa

24

<210> 786

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> primer

<400> 786

ttctttataa gggtcgatgt ccatg

25