(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044333
(43) 공개일자 2025년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/713* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7006002
(22) 출원일자(국제) 2023년07월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/070899
(87) 국제공개번호 WO 2024/023251
국제공개일자 2024년02월01일
(30) 우선권주장
63/369,631 2022년07월27일 미국(US)
23155105.2 2023년02월06일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
이-테라퓨틱스 피엘씨
영국, 런던 더블유2 6비디, 4 킹덤 스트리트, 레벨 4, 유닛 4비
(72) 발명자
맥카티, 에이미
영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내
크랙스, 그라함
영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이윤기

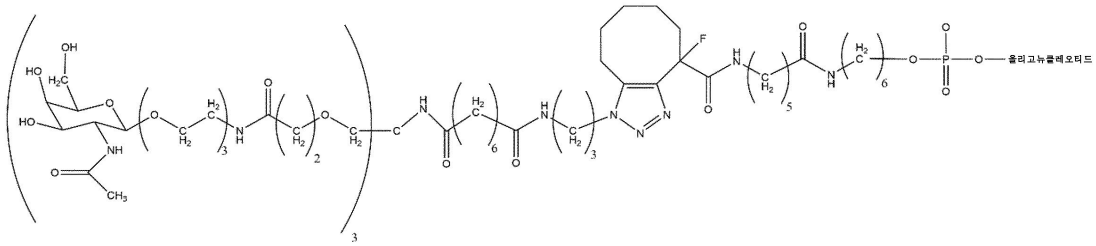
전체 청구항 수 : 총 86 항

(54) 발명의 명칭 **ZPI를 억제하는 이중 가닥 핵산 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 치료 용도에 적합한 신규 핵산 화합물을 제공한다. 추가적으로, 본 발명은 이들 화합물을 제조하는 방법, 뿐만 아니라 다양한 질환 및 상태의 치료를 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/322 (2013.01)
C12N 2310/3521 (2013.01)
C12N 2310/3533 (2013.01)
(72) 발명자
롱덴, 제임스
영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내
데 산티아고, 이네스
영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내
브라운, 던컨
영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내
모타자비, 아매드 알리
영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내
만넬라, 비비아나
영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내
자야라만, 무투새미
영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내
데바커, 알렉산드레
영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내
모그, 아드리안 제임스
영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

제1 가닥 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, ZPI의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제1 가닥은

(i) ZPI 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적이고,

(ii) 표 2에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 것인

핵산.

청구항 2

제1 가닥 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, ZPI의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제1 가닥은

(i) ZPI 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적이고,

(ii) 표 3에 열거된 바와 같은 제1 가닥 변형된 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 것인

핵산.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 제1 가닥이 제1항 또는 제2항에 정의된 서열 중 어느 하나의 뉴클레오시드 2-18을 포함하고, 특히 제1 가닥이 표 2 또는 3에 정의된 서열 중 어느 하나의 뉴클레오시드 2-18을 포함하는 것인 핵산.

청구항 4

제1항에 있어서, 제2 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 제2 가닥이 17개의 인접 뉴클레오시드에 걸쳐 제1 가닥에 대해 적어도 85% 상보성인 영역을 갖는 것인 핵산.

청구항 5

제2항에 있어서, 제2 가닥이 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 변형된 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 제2 가닥이 17개의 인접 뉴클레오시드에 걸쳐 제1 가닥에 대해 적어도 85% 상보성인 영역을 갖는 것인 핵산.

청구항 6

제1항에 있어서, 제1 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

청구항 7

제2항에 있어서, 제1 가닥이 표 3에 열거된 바와 같은 제1 가닥 변형된 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

청구항 8

제4항에 있어서, 제2 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

청구항 9

제5항에 있어서, 제2 가닥이 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 변형된 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

청구항 10

제6항에 있어서, 제1 가닥이 다음 서열: 서열식별번호: 145, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 126, 서열식별번호: 127, 서열식별번호: 128, 서열식별번호: 129, 서열식별번호: 131, 서열식별번호: 132, 서열식별번호: 138, 서열식별번호: 139, 서열식별번호: 144, 서열식별번호: 147, 서열식별번호: 149, 서열식별번호: 226, 서열식별번호: 227, 서열식별번호: 228, 서열식별번호: 229, 서열식별번호: 231, 서열식별번호: 232, 서열식별번호: 238, 서열식별번호: 239 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

청구항 11

제7항에 있어서, 제1 가닥이 다음 서열: 서열식별번호: 385, 서열식별번호: 388, 서열식별번호: 366, 서열식별번호: 367, 서열식별번호: 368, 서열식별번호: 369, 서열식별번호: 371, 서열식별번호: 372, 서열식별번호: 378, 서열식별번호: 379, 서열식별번호: 384, 서열식별번호: 387, 서열식별번호: 389, 서열식별번호: 466, 서열식별번호: 467, 서열식별번호: 468, 서열식별번호: 469, 서열식별번호: 471, 서열식별번호: 472, 서열식별번호: 478, 서열식별번호: 479, 서열식별번호: 498, 서열식별번호: 518, 서열식별번호: 538, 서열식별번호: 546, 서열식별번호: 547, 서열식별번호: 548, 서열식별번호: 549, 서열식별번호: 551, 서열식별번호: 552, 서열식별번호: 558, 서열식별번호: 559 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

청구항 12

제8항에 있어서, 제2 가닥이 다음 서열: 서열식별번호: 265, 서열식별번호: 267, 서열식별번호: 246, 서열식별번호: 247, 서열식별번호: 248, 서열식별번호: 249, 서열식별번호: 251, 서열식별번호: 252, 서열식별번호: 258, 서열식별번호: 259, 서열식별번호: 264, 서열식별번호: 268, 서열식별번호: 269, 서열식별번호: 346, 서열식별번호: 347, 서열식별번호: 348, 서열식별번호: 349, 서열식별번호: 351, 서열식별번호: 352, 서열식별번호: 358, 서열식별번호: 359 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

청구항 13

제9항에 있어서, 제2 가닥이 다음 서열: 서열식별번호: 585, 서열식별번호: 588, 서열식별번호: 566, 서열식별번호: 567, 서열식별번호: 568, 서열식별번호: 569, 서열식별번호: 571, 서열식별번호: 572, 서열식별번호: 578, 서열식별번호: 579, 서열식별번호: 584, 서열식별번호: 587, 서열식별번호: 589, 서열식별번호: 666, 서열식별번호: 667, 서열식별번호: 668, 서열식별번호: 669, 서열식별번호: 671, 서열식별번호: 672, 서열식별번호: 678, 서열식별번호: 679, 서열식별번호: 698, 서열식별번호: 718, 서열식별번호: 738, 서열식별번호: 746, 서열식별번호: 747, 서열식별번호: 748, 서열식별번호: 749, 서열식별번호: 751, 서열식별번호: 752, 서열식별번호: 758, 서열식별번호: 759 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

청구항 14

제1항 또는 제4항에 있어서, 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

비변형된 제1 가닥	비변형된 제2 가닥
서열식별번호: 145	서열식별번호: 265
서열식별번호: 148	서열식별번호: 268
서열식별번호: 126	서열식별번호: 246
서열식별번호: 127	서열식별번호: 247
서열식별번호: 128	서열식별번호: 248
서열식별번호: 129	서열식별번호: 249
서열식별번호: 131	서열식별번호: 251
서열식별번호: 132	서열식별번호: 252
서열식별번호: 138	서열식별번호: 258
서열식별번호: 139	서열식별번호: 259
서열식별번호: 144	서열식별번호: 264
서열식별번호: 147	서열식별번호: 267
서열식별번호: 149	서열식별번호: 269
서열식별번호: 226	서열식별번호: 346
서열식별번호: 227	서열식별번호: 347
서열식별번호: 228	서열식별번호: 348
서열식별번호: 229	서열식별번호: 349
서열식별번호: 231	서열식별번호: 351
서열식별번호: 232	서열식별번호: 352
서열식별번호: 238	서열식별번호: 358
서열식별번호: 239	서열식별번호: 359

청구항 15

제2항 또는 제5항에 있어서, 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 385	서열식별번호: 585
서열식별번호: 388	서열식별번호: 588
서열식별번호: 366	서열식별번호: 566
서열식별번호: 367	서열식별번호: 567
서열식별번호: 368	서열식별번호: 568
서열식별번호: 369	서열식별번호: 569
서열식별번호: 371	서열식별번호: 571
서열식별번호: 372	서열식별번호: 572
서열식별번호: 378	서열식별번호: 578
서열식별번호: 379	서열식별번호: 579
서열식별번호: 384	서열식별번호: 584
서열식별번호: 387	서열식별번호: 587
서열식별번호: 389	서열식별번호: 589
서열식별번호: 466	서열식별번호: 666
서열식별번호: 467	서열식별번호: 667
서열식별번호: 468	서열식별번호: 668
서열식별번호: 469	서열식별번호: 669
서열식별번호: 471	서열식별번호: 671
서열식별번호: 472	서열식별번호: 672
서열식별번호: 478	서열식별번호: 678
서열식별번호: 479	서열식별번호: 679
서열식별번호: 498	서열식별번호: 698
서열식별번호: 518	서열식별번호: 718
서열식별번호: 538	서열식별번호: 738
서열식별번호: 546	서열식별번호: 746
서열식별번호: 547	서열식별번호: 747
서열식별번호: 548	서열식별번호: 748
서열식별번호: 549	서열식별번호: 749
서열식별번호: 551	서열식별번호: 751
서열식별번호: 552	서열식별번호: 752
서열식별번호: 558	서열식별번호: 758
서열식별번호: 559	서열식별번호: 759

청구항 16

제14항에 있어서, 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

비변형된 제1 가닥	비변형된 제2 가닥
서열식별번호: 128	서열식별번호: 248
서열식별번호: 144	서열식별번호: 264
서열식별번호: 148	서열식별번호: 268
서열식별번호: 149	서열식별번호: 269
서열식별번호: 138	서열식별번호: 258

청구항 17

제15항에 있어서, 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 368	서열식별번호: 568
서열식별번호: 384	서열식별번호: 584
서열식별번호: 388	서열식별번호: 588
서열식별번호: 389	서열식별번호: 589
서열식별번호: 538	서열식별번호: 738

청구항 18

제1항 또는 제4항에 있어서, 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

비변형된 제1 가닥	비변형된 제2 가닥
서열식별번호: 148	서열식별번호: 268
서열식별번호: 145	서열식별번호: 265
서열식별번호: 144	서열식별번호: 264
서열식별번호: 165	서열식별번호: 285
서열식별번호: 202	서열식별번호: 322

청구항 19

제2항 또는 제5항에 있어서, 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 388	서열식별번호: 588
서열식별번호: 385	서열식별번호: 585
서열식별번호: 384	서열식별번호: 584
서열식별번호: 405	서열식별번호: 605
서열식별번호: 442	서열식별번호: 642
서열식별번호: 762	서열식별번호: 772
서열식별번호: 763	서열식별번호: 773
서열식별번호: 764	서열식별번호: 774
서열식별번호: 765	서열식별번호: 775
서열식별번호: 766	서열식별번호: 776
서열식별번호: 767	서열식별번호: 777
서열식별번호: 768	서열식별번호: 778
서열식별번호: 769	서열식별번호: 779
서열식별번호: 770	서열식별번호: 780
서열식별번호: 771	서열식별번호: 781
서열식별번호: 782	서열식별번호: 773
서열식별번호: 783	서열식별번호: 775
서열식별번호: 784	서열식별번호: 777
서열식별번호: 785	서열식별번호: 779
서열식별번호: 786	서열식별번호: 781

청구항 20

제1항 또는 제4항에 있어서, 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

비변형된 제1 가닥	비변형된 제2 가닥
서열식별번호: 145	서열식별번호: 265
서열식별번호: 148	서열식별번호: 268

청구항 21

제2항 또는 제5항에 있어서, 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 764	서열식별번호: 774
서열식별번호: 385	서열식별번호: 585
서열식별번호: 765	서열식별번호: 775
서열식별번호:783	서열식별번호:775
서열식별번호: 801	서열식별번호: 819
서열식별번호: 802	서열식별번호: 819
서열식별번호: 803	서열식별번호: 819
서열식별번호: 804	서열식별번호: 819
서열식별번호: 805	서열식별번호: 819
서열식별번호: 806	서열식별번호: 819
서열식별번호: 807	서열식별번호: 819
서열식별번호: 808	서열식별번호: 819
서열식별번호: 809	서열식별번호: 819

청구항 22

제2항 또는 제5항에 있어서, 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 766	서열식별번호: 776
서열식별번호: 388	서열식별번호: 588
서열식별번호: 767	서열식별번호: 777
서열식별번호: 810	서열식별번호: 820
서열식별번호: 811	서열식별번호: 820
서열식별번호: 812	서열식별번호: 820
서열식별번호: 813	서열식별번호: 820
서열식별번호: 814	서열식별번호: 820
서열식별번호: 815	서열식별번호: 820
서열식별번호: 816	서열식별번호: 820
서열식별번호: 817	서열식별번호: 820
서열식별번호: 818	서열식별번호: 820

청구항 23

제2항 또는 제5항에 있어서, 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 764	서열식별번호: 774
서열식별번호: 766	서열식별번호: 776

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 가닥이 17 내지 30개 뉴클레오시드, 바람직하게는 19 내지 25개 뉴클레오시드, 보다 바람직하게는 19 또는 23개 뉴클레오시드 범위의 길이를 갖는 것인 핵산.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 가닥이 17 내지 30개 뉴클레오시드, 바람직하게는 19 내지 25개 뉴클레오시드, 보다 바람직하게는 19 또는 21개 뉴클레오시드 범위의 길이를 갖는 것인 핵산.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산의 듀플렉스 영역이 17 내지 30개 뉴클레오시드 길이이고, 보다 바람직하게는 19 또는 21개 뉴클레오시드 길이인 핵산.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 가닥과 ZPI 유전자로부터 전사된 RNA의 부분 사이의 상보성 영역이 17 내지 30개 뉴클레오시드 길이인 핵산.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 1개 이상의 단일-가닥 뉴클레오시드 오버행을 포함하고, 임의로 여기서 오버행은 제1 또는 제2 가닥 상에, 바람직하게는 제1 또는 제2 가닥의 3' 말단에 존재하고/거나, 여기서 오버행은 1 내지 4개의 뉴클레오시드, 보다 바람직하게는 2개의 뉴클레오시드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및/또는 제2 가닥 상의 1개 이상의 뉴클레오시드가 변형되어 변형된 뉴클레오시드를 형성하는 것인 핵산.

청구항 31

제30항에 있어서, 제1 및/또는 제2 가닥 상의 1개 이상의 뉴클레오시드가 말단 변형, 염기 변형, 당 변형 및/또는 백본 변형을 포함하는 것인 핵산.

청구항 32

제30항에 있어서, 제1 및/또는 제2 가닥 상의 1개 이상의 뉴클레오시드가 당 변형을 포함하고, 여기서 변형은 리보스 당의 2'-OH 기에서의 변형인 핵산.

청구항 33

제32항에 있어서, 당 변형이 2'-Me 및/또는 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.

청구항 34

제30항에 있어서, 제1 가닥이 상기 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 위치 2, 위치 6, 위치 14 또는 그의 임의의 조합 중 임의의 위치에서 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.

청구항 35

제30항에 있어서, 제2 가닥이 상기 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 위치 7, 위치 9, 위치 11 또는 그의 임

의의 조합 중 임의의 위치에서 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.

청구항 36

제30항에 있어서, 제1 및 제2 가닥이 각각 2'-Me 및 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.

청구항 37

제30항에 있어서, 핵산이 적합하게는 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제1 가닥의 위치 1 내지 9 중 하나 이상에서 및/또는 제1 가닥의 위치 1 내지 9와 정렬된 제2 가닥 상의 위치 중 하나 이상에서 적어도 1개의 열 탈안정화 변형을 포함하고, 여기서 탈안정화 변형은 변형된 비잠금 핵산 (UNA) 및 글리콜 핵산 (GNA), 바람직하게는 글리콜 핵산, 보다 바람직하게는 (S)-글리콜 핵산으로부터 선택되고, 여기서 보다 바람직하게는 핵산이 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제1 가닥의 위치 7에서 적어도 1개의 열 탈안정화 변형을 포함하는 것인, 핵산.

청구항 38

제30항에 있어서, siRNA 올리고뉴클레오시드이고, 여기서 siRNA 올리고뉴클레오시드는 상기 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥의 위치 6 내지 12에서 3개 이상의 2'-F 변형, 예컨대 제2 가닥의 위치 6 내지 12에서 4, 5, 6 또는 7개의 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.

청구항 39

제30항에 있어서, siRNA 올리고뉴클레오시드이고, 여기서 상기 제2 가닥은 상기 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥의 위치 1 내지 6에서 적어도 3개, 예컨대 4, 5 또는 6개의 2'-Me 변형을 포함하는 것인 핵산.

청구항 40

제30항에 있어서, siRNA 올리고뉴클레오시드이고, 여기서 상기 제1 가닥은 바람직하게는 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드 또는 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드로부터 적어도 1 또는 2개의 뉴클레오시드 이내를 포함하여 3' 말단 영역에서 적어도 5개의 2'-Me 연속 변형을 포함하는 것인 핵산.

청구항 41

제30항에 있어서, siRNA 올리고뉴클레오시드이고, 여기서 상기 제1 가닥은 바람직하게는 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드를 포함하여 3' 말단 영역에서 7개의 2'-Me 연속 변형을 포함하는 것인 핵산.

청구항 42

제30항에 있어서, siRNA 올리고뉴클레오시드이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 각각의 제1 및 제2 가닥의 전체 길이를 따라 교대하는 변형 패턴, 바람직하게는 완전히 교대하는 변형 패턴을 포함하고, 여기서 제1 가닥의 뉴클레오시드는 (i) 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 홀수 번호 뉴클레오시드 상의 2'Me 변형, 및 (ii) 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 짝수 번호 뉴클레오시드 상의 2'F 변형에 의해 변형되고, 제2 가닥의 뉴클레오시드는 (i) 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 홀수 번호 뉴클레오시드 상의 2'F 변형, 및 (ii) 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 짝수 번호 뉴클레오시드 상의 2'Me 변형에 의해 변형된 것인 핵산.

청구항 43

제30항에 있어서, siRNA 올리고뉴클레오시드이고, 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 단 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 4 또는 6개의 2'F 변형으로 이루어지지 않는 것인 핵산.

청구항 44

제30항에 있어서, siRNA 올리고뉴클레오시드이고, 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 여기서 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 3, 5 또는 7개의 2'F 변형으로 이루어진 것인 핵산.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 1개 이상의 무염기성 뉴클레오시드를 추가로 포함하고, 임의로 여기서 1개 이상의 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 말단 영역에 있고/거나, 여기서 적어도 1개의 무염기성 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 인접한 염기성 뉴클레오시드에 연결되는 것인 핵산.

청구항 46

제45항에 있어서, 제2 가닥이 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 여기서 하나의 이러한 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드이고, 다른 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드이고, 여기서:

(a) 상기 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 인접한 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드에 연결되고;

(b) 역 연결은 5-5' 역 연결이고;

(c) 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 판독할 때 3'5'인

핵산.

청구항 47

제45항에 있어서, 제2 가닥이 바람직하게는 제2 가닥의 3' 말단 영역의 오버행에 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 여기서 하나의 이러한 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드이고, 다른 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드이고, 여기서:

(a) 상기 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 인접한 3' 근처 말단 영역에서 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드에 연결되고;

(b) 역 연결은 3-3' 역 연결이고;

(c) 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 판독할 때 5'-3'인

핵산.

청구항 48

제46항에 있어서,

(i) 제1 가닥 및 제2 가닥이 각각 23개 뉴클레오시드 길이를 갖고;

(ii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이 각각 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 여기서 제1 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 (a)의 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고, 제2 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제3 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고;

(iii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이 각각 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 둘 다에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 각각에서의 말단 뉴클레오시드는 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오시드에 각각 부착되고, 각각의 제1 5' 및 3' 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 부착되고;

(iv) 핵산의 제2 가닥이 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된 것인

핵산.

청구항 49

제47항에 있어서,

(i) 제1 가닥 및 제2 가닥이 각각 23개 뉴클레오시드 길이를 갖고;

(ii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이 각각 상기 제2 가닥의 3' 근처 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 여기서 제1 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 (a)의 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 3' 근처 말단 영역에서 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고, 제2 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 3' 근처 말단 영역에서 인접한 제3 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고;

(iii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이 각각 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 둘 다에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 각각에서의 말단 뉴클레오시드는 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오시드에 각각 부착되고, 각각의 제1 5' 및 3' 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 부착되고;

(iv) 핵산의 제2 가닥이 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된 것인

핵산.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 1개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함하는 핵산.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 1개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이 각각 제2 가닥의 5' 또는 3' 근처 말단 영역에서 적어도 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 근처 말단 영역은 바람직하게는 상기 말단 영역에 인접하고, 여기서 상기 제2 가닥의 1개 이상의 무염기성 뉴클레오시드는 적어도 제45항에 따라 위치하는 것인 핵산.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 1개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이 각각 제1 가닥의 5' 및/또는 3' 말단 영역에서 적어도 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 바람직하게는 상기 제1 가닥의 5' 및/또는 3' 말단 영역의 말단 위치가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 그의 인접한 위치에 부착된 것인 핵산.

청구항 53

제33항에 있어서, 상기 제2 가닥의 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me.

청구항 54

제33항에 있어서, 상기 제2 가닥의 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 제2 가닥의 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이다.

청구항 56

제54항에 있어서, 상기 제2 가닥의 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$

여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이다.

청구항 57

제53항에 있어서, 상기 제2 가닥의 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - ia - ia, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me- ia - ia

여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재한다.

청구항 58

제54항에 있어서, 상기 제2 가닥의 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

ia-ia- $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$

여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 59

제53항에 있어서, 상기 제2 가닥의 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는

Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia

여기서:

(s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,

ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재한다.

청구항 60

제54항에 있어서, 상기 제2 가닥의 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$

여기서:

(s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,

ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 61

제33항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me.

청구항 62

제33항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - X_1 - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me;

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me;

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me;

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - X_1 - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me;

또는 변형 패턴 7:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

- Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me;

또는 변형 패턴 8:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me.

청구항 63

제61항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이다.

청구항 64

제62항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - X_1 - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me(s)Me(s)Me;

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - X_1 - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

또는 변형 패턴 7:

제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

또는 변형 패턴 8: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me(s)Me(s)Me

여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이다.

청구항 65

제61항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이다.

청구항 66

제61항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 67

제62항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - X_1 - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me;

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me;

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me;

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - X_1 - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me;

또는 변형 패턴 7:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me;

또는 변형 패턴 8:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me

여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 68

제61항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia

제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재한다.

청구항 69

제61항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

여기서:

(s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,

ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 70

제62항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - X_1 - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me -

Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me(s)Me(s)Me;

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - X_1 - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

또는 변형 패턴 7:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

또는 변형 패턴 8:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me(s)Me(s)Me

여기서:

(s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,

ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 71

제61항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 것인 핵산:

변형 패턴 1:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me -

F(s)Me(s)Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 2:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 3:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 4:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 5:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

또는 변형 패턴 6:

제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

여기서:

(s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,

ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재한다.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합되고, 임의로 여기서 상기 리간드 모이어티는 제2 가닥의 말단 영역, 바람직하게는 그의 3' 말단 영역에 존재하는 것인 핵산.

청구항 73

제72항에 있어서, 리간드 모이어티가 링커를 통해 핵산에 접합된

(i) 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드, 및/또는

(ii) 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드 유도체, 및/또는

(iii) 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드 및/또는 그의 유도체

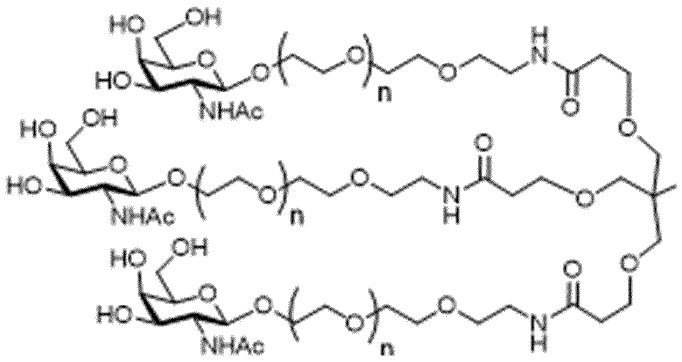
를 포함하는 것인 핵산.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 1개 이상의 GalNAc 리간드 및/또는 GalNAc 리간드 유도체가 핵산의 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에, 바람직하게는 그의 3' 말단 영역에서 직접적으로 또는 간접적으로 접합된 것인 핵산.

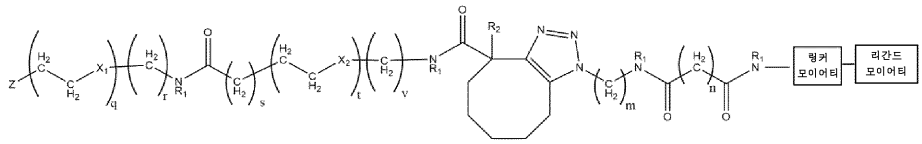
청구항 75

제72항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 리간드 모이어티가 하기 구조를 포함하는 것인 핵산.



청구항 76

제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 포함하는 핵산:



여기서:

R_1은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2는 수소, 히드록시, $-OC_{1-3}$알킬, $-C(=O)OC_{1-3}$알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_1 및 X_2는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m은 1 내지 6의 정수이고;

n은 1 내지 10의 정수이고;

q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,

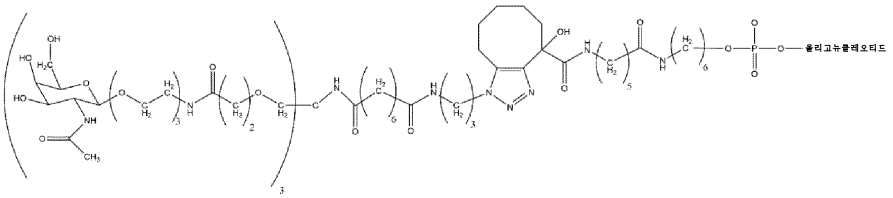
(i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;

(ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;

Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티이다.

청구항 77

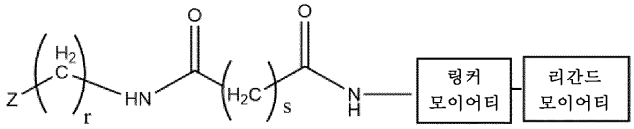
제76항에 있어서, 하기 구조를 포함하는 핵산:



여기서 [올리고뉴클레오티드]는 제2 가닥의 인접 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 78

제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 포함하는 핵산:



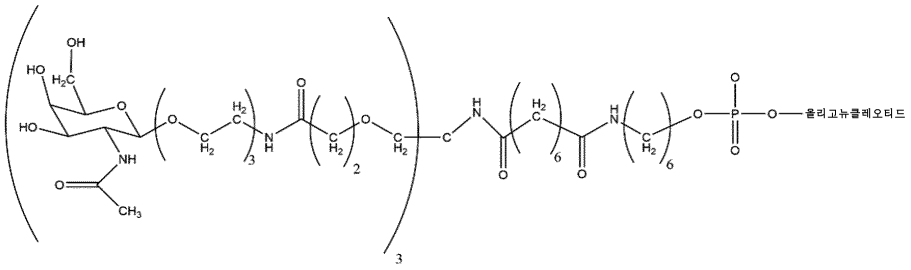
여기서:

r 및 s는 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;

Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티이다.

청구항 79

제78항에 있어서, 하기 구조를 포함하는 핵산:



여기서 [올리고뉴클레오티드]는 제2 가닥의 인접 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 80

제72항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 하기 변형 패턴을 포함하고:

제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

(여기서:

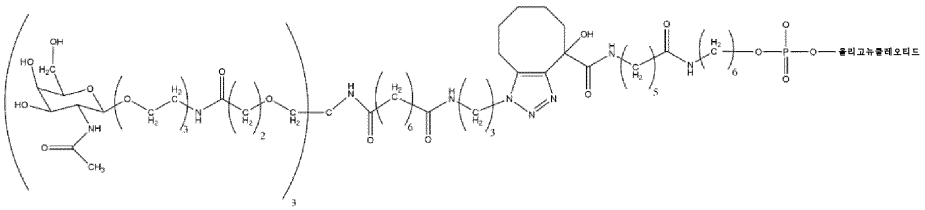
(s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,

ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄),

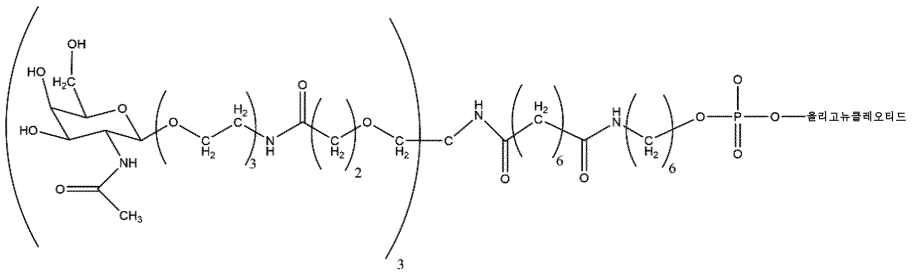
핵산이 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합되고, 임의로 여기서 상기 리간드 모이어티는 제2 가닥의 말단 영역, 바람직하게는 그의 3' 말단 영역에 존재하는 것인 핵산.

청구항 81

제80항에 있어서, 제2 가닥이 하기 구조를 포함하고:



또는



(여기서 [올리고뉴클레오티드]는 제2 가닥의 인접 뉴클레오시드를 나타냄),

1개 이상의 리간드 모이어티가 링커를 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역에 접합된 것인 핵산.

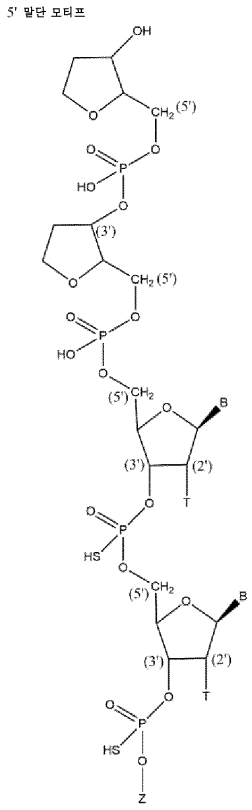
청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 제1 및 제2 가닥이 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 것인 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 764	서열식별번호: 774
서열식별번호: 766	서열식별번호: 776

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 가닥의 5' 말단 영역의 2개의 연속 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 하기 5' 말단 모티프로서 존재하는 것인 핵산:



여기서:

T는 2'Me 리보스 변형을 나타내고,

B는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

Z는 상기 제2 가닥의 나머지 19개의 인접 염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 따른 핵산을 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 치료 용도에 적합한 신규 핵산 화합물을 제공한다. 추가적으로, 본 발명은 이들 화합물을 제조하는 방법, 뿐만 아니라 다양한 질환 및 상태의 치료를 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 핵산 화합물은 의약에서 중요한 치료 용도를 갖는다. 핵산은 특정한 질환을 담당하는 유전자를 침묵시키는 데 사용될 수 있다. 유전자-침묵은 번역을 억제함으로써 단백질의 형성을 방지한다. 중요하게는, 유전자-침묵제는 질환과 연관된 단백질의 기능을 억제하는 전통적인 작은 유기 화합물에 대한 유망한 대안이다. siRNA, 안티

센스 RNA, 및 마이크로-RNA는 유전자-침묵에 의한 단백질의 형성을 방지하는 올리고뉴클레오티드/올리고뉴클레오시드이다.

[0003] 중추-신경계 질환, 염증성 질환, 대사 장애, 종양학, 감염성 질환 및 안구 질환을 비롯한 다양한 질환의 치료를 위한 siRNA /RNAi 치료제를 비롯한 다수의 변형된 siRNA 화합물이 특히 진단 및 치료 목적을 위해 지난 20년간 개발되었다.

[0004] 본 발명은 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 핵산 화합물에 관한 것이다.

발명의 내용

[0005] 본 발명의 제1 측면에 따라, 제1 가닥 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, ZPI의 발현을 억제하기 위한 핵산이 제공되고, 여기서 상기 제1 가닥은 (i) ZPI 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적이고, (ii) 표 2에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드를 포함한다.

[0006] 본 발명의 제2 측면에 따라, 제1 가닥 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, ZPI의 발현을 억제하기 위한 핵산이 제공되고, 여기서 상기 제1 가닥은 (i) ZPI 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적이고, (ii) 표 3에 열거된 바와 같은 제1 가닥 변형된 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드를 포함한다.

[0007] 제1 가닥이 상기 본 발명의 제1 및 제2 측면에 따른 서열 중 어느 하나의 뉴클레오시드 2-18을 포함하는 것인 본원에 기재된 바와 같은 핵산.

[0008] 상기 본 발명의 제1 측면에 있어서, 제2 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 제2 가닥이 17개의 인접 뉴클레오시드에 걸쳐 제1 가닥에 대해 적어도 85% 상보성인 영역을 갖는 것인 핵산.

[0009] 상기 본 발명의 제1 측면에 있어서, 제2 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 듀플렉스 영역이 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 상보적 염기 쌍을 포함하는 것인 핵산.

[0010] 상기 본 발명의 제2 측면에 있어서, 제2 가닥이 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 변형된 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 제2 가닥이 17개의 인접 뉴클레오시드에 걸쳐 제1 가닥에 대해 적어도 85% 상보성인 영역을 갖는 것인 핵산.

[0011] 상기 본 발명의 제2 측면에 있어서, 제2 가닥이 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 변형된 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 듀플렉스 영역이 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 상보적 염기 쌍을 포함하는 것인 핵산.

[0012] 상기 본 발명의 제1 측면에 있어서, 제1 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

[0013] 상기 본 발명의 제2 측면에 있어서, 제1 가닥이 표 3에 열거된 바와 같은 제1 가닥 변형된 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

[0014] 상기 본 발명의 제1 측면에 있어서, 제2 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

[0015] 상기 본 발명의 제2 측면에 있어서, 제2 가닥이 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 변형된 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

[0016] 상기 본 발명의 제1 측면에 있어서, 제1 가닥이 다음 서열: 서열식별번호: 126, 서열식별번호: 127, 서열식별번호: 128, 서열식별번호: 129, 서열식별번호: 131, 서열식별번호: 132, 서열식별번호: 138, 서열식별번호: 139, 서열식별번호: 144, 서열식별번호: 145, 서열식별번호: 147, 서열식별번호: 148, 서열식별번호: 149, 서열식별번호: 226, 서열식별번호: 227, 서열식별번호: 228, 서열식별번호: 229, 서열식별번호: 231, 서열식별번호: 232, 서열식별번호: 238, 서열식별번호: 239 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

[0017] 상기 본 발명의 제2 측면에 있어서, 제1 가닥이 다음 서열: 서열식별번호: 366, 서열식별번호: 367, 서열식별번호: 368, 서열식별번호: 369, 서열식별번호: 371, 서열식별번호: 372, 서열식별번호: 378, 서열식별번호: 379,

서열식별번호: 384, 서열식별번호: 385, 서열식별번호: 387, 서열식별번호: 388, 서열식별번호: 389, 서열식별번호: 466, 서열식별번호: 467, 서열식별번호: 468, 서열식별번호: 469, 서열식별번호: 471, 서열식별번호: 472, 서열식별번호: 478, 서열식별번호: 479, 서열식별번호: 498, 서열식별번호: 518, 서열식별번호: 538, 서열식별번호: 546, 서열식별번호: 547, 서열식별번호: 548, 서열식별번호: 549, 서열식별번호: 551, 서열식별번호: 552, 서열식별번호: 558, 서열식별번호: 559 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

[0018] 상기 본 발명의 제1 측면에 있어서, 제2 가닥이 다음 서열: 서열식별번호: 246, 서열식별번호: 247, 서열식별번호: 248, 서열식별번호: 249, 서열식별번호: 251, 서열식별번호: 252, 서열식별번호: 258, 서열식별번호: 259, 서열식별번호: 264, 서열식별번호: 265, 서열식별번호: 267, 서열식별번호: 268, 서열식별번호: 269, 서열식별번호: 346, 서열식별번호: 347, 서열식별번호: 348, 서열식별번호: 349, 서열식별번호: 351, 서열식별번호: 352, 서열식별번호: 358, 서열식별번호: 359 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

[0019] 상기 본 발명의 제2 측면에 있어서, 제2 가닥이 다음 서열: 서열식별번호: 566, 서열식별번호: 567, 서열식별번호: 568, 서열식별번호: 569, 서열식별번호: 571, 서열식별번호: 572, 서열식별번호: 578, 서열식별번호: 579, 서열식별번호: 584, 서열식별번호: 585, 서열식별번호: 587, 서열식별번호: 588, 서열식별번호: 589, 서열식별번호: 666, 서열식별번호: 667, 서열식별번호: 668, 서열식별번호: 669, 서열식별번호: 671, 서열식별번호: 672, 서열식별번호: 678, 서열식별번호: 679, 서열식별번호: 698, 서열식별번호: 718, 서열식별번호: 738, 서열식별번호: 746, 서열식별번호: 747, 서열식별번호: 748, 서열식별번호: 749, 서열식별번호: 751, 서열식별번호: 752, 서열식별번호: 758, 서열식별번호: 759 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.

[0020] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

비변형된 제1 가닥	비변형된 제2 가닥
서열식별번호: 126	서열식별번호: 246
서열식별번호: 127	서열식별번호: 247
서열식별번호: 128	서열식별번호: 248
서열식별번호: 129	서열식별번호: 249
서열식별번호: 131	서열식별번호: 251
서열식별번호: 132	서열식별번호: 252
서열식별번호: 138	서열식별번호: 258
서열식별번호: 139	서열식별번호: 259
서열식별번호: 144	서열식별번호: 264
서열식별번호: 145	서열식별번호: 265
서열식별번호: 147	서열식별번호: 267
서열식별번호: 148	서열식별번호: 268
서열식별번호: 149	서열식별번호: 269
서열식별번호: 226	서열식별번호: 346
서열식별번호: 227	서열식별번호: 347
서열식별번호: 228	서열식별번호: 348
서열식별번호: 229	서열식별번호: 349
서열식별번호: 231	서열식별번호: 351
서열식별번호: 232	서열식별번호: 352
서열식별번호: 238	서열식별번호: 358
서열식별번호: 239	서열식별번호: 359
서열식별번호: 138	서열식별번호: 258
서열식별번호: 138	서열식별번호: 258
서열식별번호: 138	서열식별번호: 258
서열식별번호: 126	서열식별번호: 246
서열식별번호: 127	서열식별번호: 247
서열식별번호: 128	서열식별번호: 248
서열식별번호: 129	서열식별번호: 249
서열식별번호: 131	서열식별번호: 251
서열식별번호: 132	서열식별번호: 252
서열식별번호: 138	서열식별번호: 258
서열식별번호: 139	서열식별번호: 259

[0021]

[0022] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 366	서열식별번호: 566
서열식별번호: 367	서열식별번호: 567
서열식별번호: 368	서열식별번호: 568
서열식별번호: 369	서열식별번호: 569
서열식별번호: 371	서열식별번호: 571
서열식별번호: 372	서열식별번호: 572
서열식별번호: 378	서열식별번호: 578
서열식별번호: 379	서열식별번호: 579
서열식별번호: 384	서열식별번호: 584
서열식별번호: 385	서열식별번호: 585
서열식별번호: 387	서열식별번호: 587
서열식별번호: 388	서열식별번호: 588
서열식별번호: 389	서열식별번호: 589
서열식별번호: 466	서열식별번호: 666
서열식별번호: 467	서열식별번호: 667
서열식별번호: 468	서열식별번호: 668
서열식별번호: 469	서열식별번호: 669
서열식별번호: 471	서열식별번호: 671
서열식별번호: 472	서열식별번호: 672
서열식별번호: 478	서열식별번호: 678
서열식별번호: 479	서열식별번호: 679
서열식별번호: 498	서열식별번호: 698
서열식별번호: 518	서열식별번호: 718
서열식별번호: 538	서열식별번호: 738
서열식별번호: 546	서열식별번호: 746
서열식별번호: 547	서열식별번호: 747
서열식별번호: 548	서열식별번호: 748
서열식별번호: 549	서열식별번호: 749
서열식별번호: 551	서열식별번호: 751
서열식별번호: 552	서열식별번호: 752
서열식별번호: 558	서열식별번호: 758
서열식별번호: 559	서열식별번호: 759

[0023]

[0024] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

비변형된 제1 가닥	비변형된 제2 가닥
서열식별번호: 128	서열식별번호: 248
서열식별번호: 144	서열식별번호: 264
서열식별번호: 148	서열식별번호: 268
서열식별번호: 149	서열식별번호: 269
서열식별번호: 138	서열식별번호: 258

[0025]

[0026] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 368	서열식별번호: 568
서열식별번호: 384	서열식별번호: 584
서열식별번호: 388	서열식별번호: 588
서열식별번호: 389	서열식별번호: 589
서열식별번호: 538	서열식별번호: 738

[0027]

[0028] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

비변형된 제1 가닥	비변형된 제2 가닥
서열식별번호: 148	서열식별번호: 268
서열식별번호: 145	서열식별번호: 265
서열식별번호: 144	서열식별번호: 264
서열식별번호: 165	서열식별번호: 285
서열식별번호: 202	서열식별번호: 322

[0029]

[0030] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 388	서열식별번호: 588
서열식별번호: 385	서열식별번호: 585
서열식별번호: 384	서열식별번호: 584
서열식별번호: 405	서열식별번호: 605
서열식별번호: 442	서열식별번호: 642

[0031]

[0032] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 762	서열식별번호: 772
서열식별번호: 763	서열식별번호: 773
서열식별번호: 764	서열식별번호: 774
서열식별번호: 765	서열식별번호: 775
서열식별번호: 766	서열식별번호: 776
서열식별번호: 767	서열식별번호: 777
서열식별번호: 768	서열식별번호: 778
서열식별번호: 769	서열식별번호: 779
서열식별번호: 770	서열식별번호: 780
서열식별번호: 771	서열식별번호: 781
서열식별번호: 782	서열식별번호: 773
서열식별번호: 783	서열식별번호: 775
서열식별번호: 784	서열식별번호: 777
서열식별번호: 785	서열식별번호: 779
서열식별번호: 786	서열식별번호: 781

[0033]

[0034] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 385	서열식별번호: 585
서열식별번호: 388	서열식별번호: 588
서열식별번호: 764	서열식별번호: 774
서열식별번호: 765	서열식별번호: 775
서열식별번호: 766	서열식별번호: 776
서열식별번호: 767	서열식별번호: 777

[0035]

[0036] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

비변형된 제1 가닥	비변형된 제2 가닥
서열식별번호: 145	서열식별번호: 265
서열식별번호: 148	서열식별번호: 268

[0037]

[0038] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 385	서열식별번호: 585
서열식별번호: 764	서열식별번호: 774
서열식별번호: 765	서열식별번호: 775
서열식별번호:783	서열식별번호:775
서열식별번호: 801	서열식별번호: 819
서열식별번호: 802	서열식별번호: 819
서열식별번호: 803	서열식별번호: 819
서열식별번호: 804	서열식별번호: 819
서열식별번호: 805	서열식별번호: 819
서열식별번호: 806	서열식별번호: 819
서열식별번호: 807	서열식별번호: 819
서열식별번호: 808	서열식별번호: 819
서열식별번호: 809	서열식별번호: 819

[0039]

[0040] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 388	서열식별번호: 588
서열식별번호: 766	서열식별번호: 776
서열식별번호: 767	서열식별번호: 777
서열식별번호: 810	서열식별번호: 820
서열식별번호: 811	서열식별번호: 820
서열식별번호: 812	서열식별번호: 820
서열식별번호: 813	서열식별번호: 820
서열식별번호: 814	서열식별번호: 820
서열식별번호: 815	서열식별번호: 820
서열식별번호: 816	서열식별번호: 820
서열식별번호: 817	서열식별번호: 820
서열식별번호: 818	서열식별번호: 820

[0041]

[0042] 하기 제1 및 제2 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 뉴클레오시드 서열을 포함하거나, 그로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 제1 및 제2 가닥을 포함하는 핵산.

변형된 제1 가닥	변형된 제2 가닥
서열식별번호: 764	서열식별번호: 774
서열식별번호: 766	서열식별번호: 776

[0043]

[0044] 본원에 개시된 바와 같은 핵산 및 1개 이상의 리간드 모이어티를 포함하는, 세포에서 ZPI 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 접합체.

[0045] 본원에 개시된 바와 같은 핵산을 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

[0046] 요법에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.

[0047] 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.

도면의 간단한 설명

[0048] 도 1: 테더 1a를 포함한 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 구축물의 링커 및 리간드 부분. 도 1은 올리고뉴클레오티드에 접합될 링커를 도시하지만, 본 발명은 또한 본원에 개시된 바와 같은 올리고뉴클레오시드와 동일한 링커의 접합체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

또한, 도 1이 또한 본원에 도시된 바와 같은 올리고뉴클레오시드 모이어티에 부착된 도 1에 구체적으로 도시된 바와 같은 링커 및 리간드 부분을 기반으로 하는 생성물 분자로서 도시하지만, 이 생성물은 대안적으로 링커 및 리간드 부분이 올리고뉴클레오시드 모이어티에 부착된 도 1에 본질적으로 도시된 바와 같지만 도 1에 도시된 바와 같은 시클로-옥틸 고리 상의 F 치환기가 가수분해성 치환의 결과로서 발생하는 치환기, 예컨대 OH 치환기에 의해 대체된 분자를 추가로 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 방식으로, (a) 테더 1a 구축물은 시클로-옥틸 고리 상에 F 치환기를 갖는, 구체적으로 도 1에 도시된 바와 같은 링커 및 리간드 부분을 갖는 분자로 본질적으로 이루어질 수 있거나; 또는 (b) 테더 1a 구축물은 본질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 링커 및 리간드 부분을 갖지만 도 1에 도시된 바와 같은 시클로-옥틸 고리 상의 F 치환기가 가수분해성 치환의 결과로서 발생하는 치환기, 예컨대 OH 치환기에 의해 대체된 분자로 본질적으로 이루어질 수 있거나, 또는 (c) 테더 1a 구축물은 (a) 및/또는 (b)에 정의된 바와 같은 분자의 혼합물을 포함할 수 있다.

도 2: 테더 1b를 포함한 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 구축물의 링커 및 리간드 부분. 도 2는 올리고뉴클레오티드에 접합될 링커를 도시하지만, 본 발명은 또한 본원에 개시된 바와 같은 올리고뉴클레오시드와 동일한 링커의 접합체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도 1과 관련하여 기재된 언급 및 가수분해성 치환의 결과로서 발생하는 치환기, 예컨대 OH 치환기에 의해 대체된 도 1에 도시된 바와 같은 시클로-옥틸 고리 상의 F 치환기의 가능한 대체는 테더 1b 구축물에 동등하게 적용된다. 이러한 방식으로, (a) 테더 1b 구축물은 시클로-옥틸 고리 상에 F 치환기를 갖는, 구체적으로 도 2에 도시된 바와 같은 링커 및 리간드 부분을 갖는 분자로 본질적으로 이루어질 수 있거나; 또는 (b) 테더 1b 구축물은 본질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 링커 및 리간드 부분을 갖지만 도 2에 도시된 바와 같은 시클로-옥틸 고리 상의 F 치환기가 가수분해성 치환의 결과로서 발생하는 치환기, 예컨대 OH 치환기에 의해 대체된 분자로 본질적으로 이루어질 수 있거나, 또는 (c) 테더 1b 구축물은 (a) 및/또는 (b)에 정의된 바와 같은 분자의 혼합물을 포함할 수 있다.

도 3: 테더 2a를 포함한 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 구축물의 링커 및 리간드 부분. 도 3은 올리고뉴클레오티드에 접합될 링커를 도시하지만, 본 발명은 또한 본원에 개시된 바와 같은 올리고뉴클레오시드와 동일한 링커의 접합체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도 4: 테더 2b를 포함한 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 구축물의 링커 및 리간드 부분. 도 4는 올리고뉴클레오티드에 접합될 링커를 도시하지만, 본 발명은 또한 본원에 개시된 바와 같은 올리고뉴클레오시드와 동일한 링커의 접합체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도 5: 본원에 개시된 문장 1-101에 기재된 화학식.

도 6: 본원에 개시된 조항 1-56에 기재된 화학식

도 7a 및 7b: 본원에 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 핵산 서열과 함께 사용될 수 있는 역전된 무염기성 구축

물. 도 7a의 경우, galnac 링커는 사용 시 센스 가닥의 5' 단부 영역에 부착된다 (도 7a에 도시되지 않음). 도 7b의 경우, galnac 링커는 사용 시 센스 가닥의 3' 단부 영역에 부착된다 (도 7b에 도시되지 않음).

도 7a에서 센스 가닥의 3' 단부 영역에 도시된 바와 같은 iaia는 (i) 센스 가닥의 3' 단부 영역에서 끝에서 두 번째 및 말단 뉴클레오시드로서 제공되는 2개의 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (ii) 여기서 3'-3' 역 연결은 끝에서 세 번째 뉴클레오시드 (즉, 센스 가닥의 위치 21에서, 여기서 위치 1은 센스 가닥의 말단 5' 뉴클레오시드임)와 인접한 센스 가닥의 끝에서 두 번째 무염기성 잔기 사이에 제공되고, (iii) 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 3' 단부 영역을 향해 판독할 때 5'-3'이다.

도 7b에서 센스 가닥의 5' 단부 영역에 도시된 바와 같은 iaia는 (i) 센스 가닥의 5' 단부 영역에서 끝에서 두 번째 및 말단 뉴클레오시드로서 제공되는 2개의 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (ii) 여기서 5'-5' 역 연결은 끝에서 세 번째 뉴클레오시드 (즉, 센스 가닥 상의 뉴클레오시드 위치 넘버링에서 센스 가닥의 5' 단부 영역의 iaia 모티프를 포함하지 않는, 센스 가닥의 위치 1에서)와 인접한 센스 가닥의 끝에서 두 번째 무염기성 잔기 사이에 제공되고, (iii) 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 5' 단부 영역을 향해 판독할 때 3'-5'이다.

도 8a 및 8b: 표 5에 따른 듀플렉스 구축물.

도 9: 인간 Huh7 세포에서의 ZPI mRNA 발현의 억제에 대한 용량-반응 실험의 결과. 점은 x-축 상에 나타낸 농도의 siRNA 구축물로 처리한 후 비처리 웰과 비교한 ZPI mRNA의 평균 상대 발현을 나타낸다. 오차 막대는 평균의 표준 편차를 나타낸다. 점선 곡선은 95% 신뢰 구간을 나타낸다. 점선 및 음영 영역은 동일한 플레이트 상의 비처리 웰로부터의 평균 상대 발현 +/- 표준 편차를 나타낸다.

도 10: C57BL/6 마우스에서 GalNAc 접합된 siRNA의 피하 전달 후 시간 경과에 따른 간 ZPI mRNA 발현의 변화. ETXM1180, 1188, 및 1192는 실시예 11에 기재된 바와 같이 이 검정을 위해 모두 뮤린화되었다. 데이터는 평균 +/- 표준 편차, 시점당 n=3 마우스이다.

도 11: C57BL/6 마우스에서 GalNAc 접합된 siRNA의 피하 전달 후 시간 경과에 따른 간 ZPI mRNA 발현의 변화. ETXM1181, 1189 및 1193은 실시예 11에 기재된 바와 같이 이 검정을 위해 모두 뮤린화되었다. 데이터는 평균 +/- 표준 편차, 시점당 n=3 마우스이다.

도 12: 손상 3일 후 (도 10a) 및 10일 후 (도 10b) 3개의 상이한 치료군 (야생형 대조군, 비히클 (0.9% 염수)을 투여받는 Haem A 마우스, 및 GalNAc-siRNA 구축물 ETXM1184를 투여받는 Haem A 마우스)에서의 마우스의 시각적 출혈 점수. 출혈 점수의 정의는 하기에 제공된다.

도 13: (a) 3개의 상이한 치료군 (야생형 대조군, 비히클 (0.9% 염수)을 투여받는 Haem A 마우스, 및 GalNAc-siRNA 구축물 ETXM1184를 투여받는 Haem A 마우스)에서 마우스의 손상 후 제3일 및 제10일의 무릎 직경의 비교. (b) 동일한 3개의 치료군에서 마우스의 손상 후 제10일의 피부 무릎 직경의 비교.

도 14: 3개의 상이한 치료군 (야생형 대조군, 비히클 (0.9% 염수)을 투여한 Haem A 마우스, 및 GalNAc-siRNA 구축물 ETXM1184를 투여한 Haem A 마우스)의 마우스에서 (a) 골수 증식증, (b) 골관절염, (c) 연골세포 변성/괴사, (d) 출혈, (e) 헤모시데린 침착, (f) 혈종, (g) 파골세포형성 골 흡수, (h) 골용해, (i) 골막염, (j) 연골하골 경화증, (k) 건 변성, (l) 건염 및 (m) 건활막염 (도 12m)의 중증도의 비교.

도 15: 관절 보호: 여러 종점 문헌 용량-반응성 효과. ETXM1184의 예방적 투여는 손상 후 10일에 주요 조직 판독에서 용량-의존성 보호를 나타낸다. ETXM1184는 임상 비교인자와 동일한 범위의 효능을 나타낸다: 응급 치료를 위한 황금-표준으로서 FVIII 대체 요법 (애드베이트(Advate)) 및 후기 임상 개발에서 우수한 출혈 보호를 입증한 예방을 위한 siRNA-기반 재균형화제 (피투시란(fitusiran)). * 척도: 0 = 정상; 1 = 최소; 2 = 중등도; 3 = 현저함; 4 = 중증. [1] Glasson et al., Osteoarthritis Cartilage. 2010 Oct;18 Suppl 3:S17-23. doi: 10.1016/j.joca.2010.05.025. PMID: 20864019.

도 16: 복합 혈관절증 조직병리학 점수 정량: 건염, 건 변성, 건활막염, 골막염, 골용해, 파골세포 골 흡수, 출혈, 혈종, 헤모시데린 침착, 연골세포 괴사, 연골 OARSI 등급, 연골하골 경화증 및 골수 증식증. ETX-148은 유의한 용량-반응성 효과를 나타낸다 (복합 점수에 피팅된 베이지안 선형 모델). 대조군과 비교한 복합 점수의 중앙값 감소: ETXM1184 10 mg/kg 군에 대해 -1.25 (유의성 수준은 $p<0.01$과 동등함); ETXM1184 3 mg/kg 군에 대해 -0.91 (유의성 수준은 $p<0.05$와 동등함). 비교인자 피투시란은 3 mg/kg 군에 대해 -1.04의 중앙값 감소를

나타낸다 (유의성 수준은 $p<0.05$와 동등함).

도 17: ETXM1184의 예방적 투여는 A형 혈우병 마우스에서 혈관절증 관절 병리상태를 개선시킨다. 3 mg/kg ETXM1184의 투여는 개선된 혈관절증 무릎 관절 병리상태, 감소된 염증을 유발하였으며, 보다 작은 출혈 면적을 유발하였다.

도 18: ETXM1184의 예방적 투여는 A형 혈우병 마우스에서 손상 후 출혈을 감소시킨다 (생존 중 시각적 출혈 점수 (VBS)). siRNA 투여 8일 후에 A형 혈우병 마우스의 무릎 관절에 출혈 사건을 도입하였다. 손상 후 10일 동안 출혈을 모니터링하고, 최종 조직학적 분석을 수행하였다. 단일 10 mg/kg 용량의 ETXM1184의 예방적 투여는 손상 후 10일까지 인자 VIII 대체물 (애드베이트)과 대등하게 시각적 출혈 점수 (VBS)를 효과적으로 감소시켰다.

도 19: ETXM1184의 예방적 투여는 A형 혈우병 마우스의 무릎 관절로의 손상 후 출혈을 감소시킨다 (손상되지 않은 무릎 직경과 비교하여 손상된 무릎 직경의 생존 중 측정). siRNA 투여 8일 후에 A형 혈우병 마우스의 무릎 관절에 출혈 사건을 도입하였다. 손상 후 10일 동안 출혈을 모니터링하고, 최종 조직학적 분석을 수행하였다. 단일 10 mg/kg 용량으로서 투여된 예방적 ETXM1184는 손상 후 10일까지 인자 VIII 대체물 (애드베이트)과 대등하게 무릎 관절에서 혈액 축적을 효과적으로 감소시켰다.

도 20: ETXM1184의 예방적 투여는 A형 혈우병 마우스 모델에서 혈관절증을 감소시킨다 (siRNA 투여 후 18일 및 손상 후 10일에 취한 최종 측정). 단일 10 mg/kg 용량으로서 투여된 예방적 ETXM1184는 손상 후 10일까지 인자 VIII 대체물 (애드베이트)과 대등하게 관절 출혈 및 혈우병성 관절병증의 특징을 효과적으로 감소시켰다.

도 21: ETXM1184 (ETXS1036 & ETXS1035), ETXM1199 (ETXS2398 & ETXS2397), ETXM1200 (ETXS2400 & ETXS2397), ETXM1201 (ETXS2402 & ETXS2397), ETXM1202 (ETXS2404 & ETCS2397), ETXM1203 (ETXS2406 & ETXS2397), ETXM 1204 (ETXS2408 & ETXS2397), ETXM 1205 (ETXS2410 & ETXS2397), ETXM1206 (ETXS2412 & ETXS2397) 및 ETXM1207 (ETXS2414 & ETXS2397)에 의한 ZPI 발현의 억제.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 정의

[0050] 본원에서 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥으로도 불리고 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있는 "제1 가닥"은 표적 서열, 예를 들어 mRNA에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 핵산 가닥, 예를 들어 siRNA, 예를 들어 dsiRNA의 가닥을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "상보성 영역"은 서열, 예를 들어 표적 서열에 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 지칭한다. 상보성 영역이 표적 서열에 완전히 상보적이지 않은 경우, 미스매치가 전형적으로 분자의 내부 또는 말단 영역에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 이중 가닥 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 안티센스 가닥 내에 뉴클레오시드 미스매치를 포함한다.

[0051] "제2 가닥" (본원에서 센스 가닥 또는 패신저 가닥으로도 불리고, 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있음)은 안티센스 가닥 (이 용어는 본원에서 정의된 바와 같음)의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 핵산, 예를 들어 siRNA의 가닥을 지칭한다.

[0052] 리간드 모이어티, 임의로 또한 링커 모이어티가 제공된 핵산을 포함하는 분자의 맥락에서, 본 발명의 핵산은 올리고뉴클레오시드 또는 올리고뉴클레오시드 모이어티로 지칭될 수 있다.

[0053] 올리고뉴클레오티드는 짧은 핵산 중합체이다. 올리고뉴클레오티드는 그의 뉴클레오시드 성분 (염기 + 당) 사이에 포스포디에스테르 결합을 함유하지만, 본 발명은 항상 인접한 뉴클레오시드 사이의 이러한 포스포디에스테르 결합에 의해 연결된 올리고뉴클레오티드로 제한되지 않고, 포스포디에스테르 결합 이외의 결합인 결합에 의해 연결된 뉴클레오시드의 다른 올리고머가 고려된다. 예를 들어, 뉴클레오시드 사이의 결합은 포스포로티오에이트 결합일 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오시드"는 올리고뉴클레오티드 및 뉴클레오시드의 다른 올리고머 둘 다를 포괄한다. 올리고뉴클레오티드의 적어도 한 부분을 갖는 핵산인 올리고뉴클레오시드가 본 발명에 따라 바람직하다. 뉴클레오시드들 사이에 1개 이상 또는 대다수의 포스포디에스테르 백본 결합을 갖는 올리고뉴클레오시드가 또한 본 발명에 따라 바람직하다. 뉴클레오시드들 사이에 1개 이상 또는 대다수의 포스포디에스테르 백본 결합을 갖고, 또한 뉴클레오시드들 사이에 (전형적으로 제1 및/또는 제2 가닥의 말단 영역에서) 1개 이상의 포스포로티오에이트 백본 결합을 갖는 올리고뉴클레오시드가 또한 본 발명에 따라 바람직하다.

[0054] 본 발명에 따른 핵산이 뉴클레오시드 사이에 1개 이상의 포스포로티오에이트 백본 결합을 포함하는 이중 가닥 올리고뉴클레오시드인 것이 본원에서 바람직하다. 따라서, 본 출원이 올리고뉴클레오티드를 지칭하는 모든 경우, 특히 본원에 개시된 화학 구조에서, 올리고뉴클레오티드는 동등하게 본원에 정의된 바와 같은 올리고뉴클레오시드일 수 있다.

[0055] 일부 실시양태에서, 본 발명의 이중 가닥 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 센스 가닥 내에 뉴클레오시드 미스매치를 포함한다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오시드 미스매치는 예를 들어 핵산, 예를 들어 siRNA의 3'-단부로부터 5, 4, 3, 2 또는 1개의 뉴클레오시드 내에 있다.

[0056] 또 다른 실시양태에서, 뉴클레오시드 미스매치는, 예를 들어 핵산, 예를 들어 siRNA의 3'-말단 뉴클레오시드에 존재한다.

[0057] "표적 서열" (표적 RNA 또는 표적 mRNA로도 불릴 수 있음)은 1차 전사 생성물의 RNA 프로세싱의 생성물인 mRNA를 비롯한, 유전자의 전사 동안 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오시드 서열의 인접 부분을 지칭한다.

[0058] 표적 서열은 약 10-35개 뉴클레오시드 길이, 예를 들어 약 15-30개 뉴클레오시드 길이일 수 있다. 예를 들어, 표적 서열은 약 15-30개 뉴클레오시드, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, 또는 21-22개 뉴클레오시드 길이일 수 있다. 상기 언급된 범위 및 길이의 중간인 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.

[0059] 용어 "리보뉴클레오시드" 또는 "뉴클레오시드"는 또한 하기에 추가로 상술된 바와 같은 변형된 뉴클레오시드를 지칭할 수 있다.

[0060] 핵산은 DNA 또는 RNA일 수 있고, 변형된 뉴클레오시드를 포함할 수 있다. RNA가 바람직한 핵산이다.

[0061] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "iRNA", "siRNA", "RNAi 작용제" 및 "iRNA 작용제", "RNA 간섭 작용제"는 RNA를 함유하고, RNA-유도된 침묵 복합체 (RISC) 경로를 통해 RNA 전사체의 표적화된 절단을 매개하는 작용제를 지칭한다. siRNA는 RNA 간섭 (RNAi)을 통해 mRNA의 서열-특이적 분해를 지시한다.

[0062] 이중 가닥 RNA는 본원에서 "이중 가닥 siRNA (dsiRNA) 작용제", "이중 가닥 siRNA (dsiRNA) 분자", "이중 가닥 RNA (dsRNA) 작용제", "이중 가닥 RNA (dsRNA) 분자", "dsiRNA 작용제", "dsiRNA 분자" 또는 "dsiRNA"로 지칭되며, 이는 표적 RNA에 대해 "센스" 및 "안티센스" 배향을 갖는 것으로 지칭되는, 2개의 역평행 및 실질적으로 상보적인 핵산 가닥을 포함하는 듀플렉스 구조를 갖는 리보핵산 분자의 복합체를 지칭한다.

[0063] 핵산, 예를 들어 dsiRNA 분자의 각각의 가닥의 대다수의 뉴클레오시드는 바람직하게는 리보뉴클레오시드이지만, 이러한 경우에 각각의 가닥 또는 가닥 둘 다는 또한 1개 이상의 비-리보뉴클레오시드, 예를 들어 데옥시리보뉴클레오시드 또는 변형된 뉴클레오시드를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에 사용된 "siRNA"는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0064] 용어 "변형된 뉴클레오시드"는 독립적으로 변형된 당 모이어티, 변형된 뉴클레오시드간 연결, 또는 변형된 핵염기, 또는 그의 임의의 조합을 갖는 뉴클레오시드를 지칭한다. 따라서, 용어 변형된 뉴클레오시드는 뉴클레오시드간 연결, 당 모이어티 또는 핵염기에 대한, 예를 들어 관능기 또는 원자의 치환, 부가 또는 제거를 포괄한다. siRNA 유형 분자에서 사용된 바와 같은 임의의 이같은 변형은 본 명세서 및 특허청구범위의 목적을 위해 "iRNA" 또는 "RNAi 작용제" 또는 "siRNA" 또는 "siRNA 작용제"에 포함된다.

[0065] 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 가닥은 1개의 보다 큰 분자의 상이한 부분일 수 있거나, 또는 이들은 별개의 분자, 예를 들어 RNA 분자일 수 있다.

[0066] 용어 "뉴클레오시드 오버행"은 본 발명에 따른 핵산의 듀플렉스 구조로부터 연장된 적어도 1개의 쌍형성되지 않은 뉴클레오시드를 지칭한다. 본 발명에 따른 핵산은 적어도 1개의 뉴클레오시드의 오버행을 포함할 수 있고; 대안적으로 오버행은 적어도 2개의 뉴클레오시드, 적어도 3개의 뉴클레오시드, 적어도 4개의 뉴클레오시드, 적어도 5개의 뉴클레오시드 또는 그 초과를 포함할 수 있다. 뉴클레오시드 오버행은 데옥시뉴클레오시드를 포함한 뉴클레오시드/뉴클레오시드 유사체를 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 게다가, 오버행의 뉴클레오시드(들)는 안티센스 또는 센스 가

닥의 5'-단부, 3'-단부, 또는 양쪽 단부 상에 존재할 수 있다.

[0067] 특정 실시양태에서, 안티센스 가닥은 3'-단부 또는 5'-단부에 1-10개의 뉴클레오시드, 예를 들어 0-3, 1-3, 2-4, 2-5, 4-10, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오시드 오버행을 갖는다.

[0068] "평활" 또는 "평활 말단"은 이중 가닥 핵산의 그 단부에 쌍형성되지 않은 뉴클레오시드가 없는 것, 즉 뉴클레오시드 오버행이 없는 것을 의미한다. 본 발명의 핵산은 하나의 단부에 뉴클레오시드 오버행이 없거나 또는 두 단부 중 어느 것에도 뉴클레오시드 오버행이 없는 것을 포함한다.

[0069] 달리 나타내지 않는 한, 용어 "상보적"은, 제2 뉴클레오시드 서열과 관련하여 제1 뉴클레오시드 서열을 기재하는 데 사용되는 경우, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 제1 뉴클레오시드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오시드가 특정 조건 하에 제2 뉴클레오시드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오시드와 혼성화하여 듀플렉스 구조를 형성하는 능력을 지칭한다. 이러한 조건은, 예를 들어 엄격한 조건일 수 있으며, 여기서 엄격한 조건은 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 12-16시간 동안 50℃ 또는 70℃, 이어서 세척을 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 ["Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, et al. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press] 참조).

[0070] 본원에 기재된 바와 같은 핵산, 예를 들어 dsiRNA 내의 상보적 서열은 하나 또는 둘 다의 뉴클레오시드 서열의 전체 길이에 걸쳐 제1 뉴클레오시드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오시드와 제2 뉴클레오시드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오시드의 염기-쌍형성을 포함한다. 이러한 서열은 본원에서 서로에 대해 "완전히 상보적인" 것으로 지칭될 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본원에서 제2 서열에 대해 "실질적으로 상보적인" 또는 "부분적으로 상보적인" 것으로 지칭되는 경우, 2개의 서열은 완전히 상보적일 수 있거나, 또는 이들은 1개 이상의 미스매치된 염기 쌍, 예컨대 2, 4, 또는 5개의 미스매치된 염기 쌍, 그러나 바람직하게는 5개 이하의 미스매치된 염기 쌍을 형성하면서, 그의 궁극적인 적용과 가장 관련된 조건 하에 혼성화하는 능력, 예를 들어 RISC 경로를 통한 유전자 발현의 억제를 보유할 수 있다. 오버행은 상보성의 결정과 관련하여 미스매치로 간주되지 않아야 한다. 예를 들어, 핵산, 예를 들어 17개 뉴클레오시드 길이의 하나의 올리고뉴클레오시드 및 19개 뉴클레오시드 길이의 또 다른 올리고뉴클레오시드를 포함하는 dsiRNA (여기서, 보다 긴 올리고뉴클레오시드는 보다 짧은 올리고뉴클레오시드에 완전히 상보적인 17개 뉴클레오시드의 서열을 포함함)는 아직 "완전히 상보적인" 것으로 지칭될 수 있다.

[0071] 본원에 사용된 "상보적" 서열은 또한, 혼성화하는 그의 능력과 관련하여 상기 요건이 충족되는 한, 비-왓슨-크릭 염기 쌍 또는 비-천연 및 변형된 뉴클레오시드로부터 형성된 염기 쌍을 포함하거나 또는 전적으로 그로부터 형성될 수 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기 쌍은 G:U 워블 또는 후그스타인 염기 쌍형성을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0072] 본원에서 용어 "상보적인", "완전히 상보적인" 및 "실질적으로/부분적으로 상보적인"은 핵산, 예를 들어 dsiRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이, 또는 이중 가닥 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제의 안티센스 가닥과 표적 서열 사이의 염기 매칭과 관련하여 사용될 수 있다.

[0073] 본 발명 내에서, 본 발명에 따른 핵산, 특히 ZPI를 억제하기 위한 dsiRNA의 제2 가닥은 상기 핵산의 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 적어도 17개 염기 쌍의 길이를 갖고 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 미스매칭된 염기 쌍을 포함하는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이다.

[0074] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 19개 염기 쌍의 길이를 갖고 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 미스매칭된 염기 쌍을 포함하는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 21개 염기 쌍의 길이를 갖고 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 미스매칭된 염기 쌍을 포함하는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이다.

[0075] 대안적으로, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 적어도 17개 염기 쌍의 길이를 갖는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이고, 여기서 상기 염기 쌍의 적어도 14, 15, 16 또는 17개는 상보적 염기 쌍, 특히 왓슨-크릭 염기 쌍이다.

[0076] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 19개 염기 쌍의 길이를 갖는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이고, 여기서 적어도 14, 15, 16, 17, 18개 또는 모든 19개 염기 쌍은 상보적 염기 쌍, 특히 왓슨-크릭 염기 쌍이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 21개 염기 쌍의 길이를 갖는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이고, 여기서 적어도

16, 17, 18, 19, 20개 또는 모든 21개 염기 쌍은 상보적 염기 쌍, 특히 왓슨-크릭 염기 쌍이다.

[0077] 본원에 사용된, 메신저 RNA (mRNA)의 적어도 일부에 "실질적으로 상보적인" 또는 "부분적으로 상보적인" 핵산은 관심 mRNA (예를 들어, 유전자를 코딩하는 mRNA)의 인접 부분에 실질적으로 또는 부분적으로 상보적인 핵산을 지칭한다. 특정 실시양태에서, mRNA의 인접 부분은 표 1에 열거된 바와 같은 서열, 즉 서열식별번호: 2-121 중 어느 하나이다. 예를 들어, 핵산은 서열이 해당 유전자를 코딩하는 mRNA의 비-중단된 부분에 실질적으로 또는 부분적으로 상보적인 경우에 해당 유전자의 mRNA의 적어도 일부에 상보적이다.

[0078] 따라서, 일부 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 안티센스 올리고뉴클레오시드는 표적 유전자 서열에 완전히 상보적이다.

[0079] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 안티센스 올리고뉴클레오시드는 표적 RNA 서열에 실질적으로 또는 부분적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 표적 RNA 서열의 동등한 영역에 적어도 약 80% 상보적인, 예컨대 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상보적인 또는 100% 상보적인 인접 뉴클레오시드 서열을 포함한다.

[0080] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 (안티센스) 가닥은 ZPI 유전자로부터 전사된 RNA의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 ZPI mRNA의 적어도 17개의 뉴클레오시드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 ZPI mRNA의 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오시드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 2-121 중 어느 하나의 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오시드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다.

[0081] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 (안티센스) 가닥은 적어도 17개의 뉴클레오시드의 인접 뉴클레오시드 서열을 포함하는 경우에 ZPI mRNA의 인접 부분에 부분적으로 상보적이고, 여기서 상기 인접 뉴클레오시드 서열의 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 뉴클레오시드는 ZPI mRNA의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 적어도 17개의 뉴클레오시드의 인접 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오시드 서열의 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 뉴클레오시드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 2-121 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 19개의 뉴클레오시드의 인접 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오시드 서열의 적어도 14, 15, 16, 17, 18개 또는 모든 19개의 뉴클레오시드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 2-121 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 23개의 뉴클레오시드의 인접 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오시드 서열의 적어도 18, 19, 20, 21, 22개 또는 모든 23개의 뉴클레오시드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 2-101 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다.

[0082] 일부 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA는 안티센스 올리고뉴클레오시드에 실질적으로 또는 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 이는 다시 표적 유전자 서열에 상보적이고 인접 뉴클레오시드 서열을 포함한다. 센스 가닥의 뉴클레오시드 서열은 전형적으로 그의 전체 길이에 걸쳐 안티센스 가닥의 뉴클레오시드 서열의 동등한 영역에 적어도 약 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상보적인, 또는 100% 상보적이다.

[0083] 일부 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA는 표적 서열에 실질적으로 또는 부분적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 표적 서열에 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상보적인, 또는 100% 상보적인 인접 뉴클레오시드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0084] 본원에 사용된 "대상체"는 표적 유전자 서열이 표적 녹다운을 촉진하기에 충분한 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제에 대한 상보성을 갖는 경우에 내인성으로 또는 이종으로 표적 유전자를 발현하는 동물, 예컨대 포유동물, 예컨대 영장류 (예컨대, 인간, 비-인간 영장류, 예를 들어 원숭이, 및 침팬지), 또는 비-영장류 또는 조류이다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0085] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 유전자 발현과 연관된 1종 이상의 증상의 완화 또는 호전을 포함하나 이에 제한되지는 않는 유익한 또는 목적하는 결과를 지칭한다. "치료"는 또한 치료의 부재 하의 예상된 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. 치료는 간 감염을 갖는 대상체에서 동반이환의 발생, 예를 들어 감소

된 간 손상의 예방을 포함할 수 있다.

[0086] 본원에 사용된 "치료 유효량"은 질환을 갖는 대상체를 치료하기 위해 환자에게 투여되는 경우, (예를 들어, 기존 질환 또는 질환의 1종 이상의 증상 또는 그의 관련 동반이환율을 감소, 개선 또는 유지함으로써) 질환의 치료를 실시하기에 충분한 핵산, 예를 들어 siRNA의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0087] 어구 "제약상 허용되는"은 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 대상체 및 동물 대상체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0088] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 담체"는 대상 화합물을 신체의 한 기관 또는 부분으로부터 신체의 또 다른 기관 또는 부분으로 운반 또는 수송하는 데 수반되는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 치료되는 대상체에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용되는" 것이어야 한다.

[0089] 파라미터의 값 또는 값의 범위가 언급되는 경우, 언급된 값의 중간 값 및 범위 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.

[0090] 단수형 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0091] 용어 "포함하는"은 어구 "포함하나 이에 제한되지는 않는"을 의미하기 위해 본원에 사용되고, 그와 상호교환가능하게 사용된다.

[0092] 용어 "또는"은, 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하기 위해 본원에 사용되고, 그와 상호교환가능하게 사용된다. 예를 들어, "센스 가닥 또는 안티센스 가닥"은 "센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥"으로 이해된다.

[0093] 용어 "약"은 관련 기술분야에서 공차의 전형적인 범위 내를 의미하기 위해 본원에 사용된다. 예를 들어, "약"은 평균으로부터의 약 2 표준 편차로서 이해될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약은 +10%를 의미한다. 특정 실시양태에서, 약은 +5%를 의미한다. 일련의 숫자 또는 범위 앞에 약이 존재하는 경우, "약"은 일련의 숫자 또는 범위 내의 각각의 숫자를 수식할 수 있는 것으로 이해된다.

[0094] 수 또는 일련의 수 앞의 용어 "적어도"는 문맥으로부터 명백한 경우 용어 "적어도"에 인접한 수, 및 논리적으로 포함될 수 있는 모든 후속 수 또는 정수를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 핵산 분자 내의 뉴클레오시드의 수는 정수이어야 한다. 예를 들어, "21개의 뉴클레오시드 핵산 분자 중 적어도 18개의 뉴클레오시드"는 18, 19, 20, 또는 21개의 뉴클레오시드가 표시된 특성을 갖는다는 것을 의미한다. 일련의 숫자 또는 범위 앞에 적어도가 존재하는 경우, "적어도"는 일련의 숫자 또는 범위 내의 각각의 숫자를 수식할 수 있는 것으로 이해된다.

[0095] 본원에 사용된 "이하" 또는 "미만"은 문구에 인접한 값 및 문맥상 논리적으로 0까지 논리적으로 더 낮은 값 또는 정수로 이해된다. 예를 들어, "2개 이하의 뉴클레오시드"의 오버행을 갖는 듀플렉스는 2, 1, 또는 0개의 뉴클레오시드 오버행을 갖는다. 일련의 숫자 또는 범위 앞에 "이하"가 존재하는 경우, "이하"는 일련의 숫자 또는 범위 내의 각각의 숫자를 수식할 수 있는 것으로 이해된다.

[0096] 가닥의 말단 영역은 5' 또는 3' 단부로부터의 마지막 5개의 뉴클레오시드이다.

[0097] 본 발명의 다양한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적절하게 결정된 바와 같이 조합할 수 있다.

[0098] 무염기성 뉴클레오시드

[0099] 특정 실시양태에서, 1개, 예를 들어 2개, 예를 들어 3개, 예를 들어 4개 또는 그 초과의 무염기성 뉴클레오시드가 본 발명에 따른 핵산에 존재한다. 무염기성 뉴클레오시드는 당 모이어티의 위치 1에서 정상적으로 보이는 염기가 결여되기 때문에 변형된 뉴클레오시드이다. 전형적으로, 본 발명에 따른 핵산에 존재하는 무염기성 뉴클레오시드의 당 모이어티의 위치 1에 수소가 존재할 것이다.

[0100] 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 말단 영역에 있고, 바람직하게는 가닥의 단부의 말단 5개의 뉴클레오시드 내에 위치한다. 말단 영역은 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단 5개 뉴클레오시드일 수 있다.

[0101] 제2 가닥은 바람직한 특색 (상호 배타적이지 않는 한, 모두 구체적으로 조합하여 고려됨)으로서 하기를 포함할 수 있다:

[0102] 제2 가닥의 말단 영역에서 2개 또는 2개 초과의 무염기성 뉴클레오시드; 및/또는

[0103] 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에서 2개 또는 2개 초과의 무염기성 뉴클레오시드; 및/또는

[0104] 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에서 2개 또는 2개 초과의 무염기성 뉴클레오시드, 여기서 무염기성 뉴클레오시드는 본원에 기재된 바와 같은 오버행에 존재함; 및/또는

[0105] 제2 가닥의 말단 영역에서 2개 또는 2개 초과의 연속 무염기성 뉴클레오시드, 여기서 바람직하게는 1개의 이러한 무염기성 뉴클레오시드는 말단 뉴클레오시드임; 및/또는

[0106] 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에서 2개 또는 2개 초과의 연속 무염기성 뉴클레오시드, 여기서 바람직하게는 1개의 이러한 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역의 말단 뉴클레오시드임; 및/또는

[0107] 역 뉴클레오시드간 연결은 적어도 1개의 무염기성 뉴클레오시드를 제2 가닥의 말단 영역에서 인접한 염기성 뉴클레오시드에 연결함; 및/또는;

[0108] 역 뉴클레오시드간 연결은 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에서 적어도 1개의 무염기성 뉴클레오시드를 인접한 염기성 뉴클레오시드에 연결함; 및/또는

[0109] 말단 뉴클레오시드가 아닌 뉴클레오시드에 역 연결을 통해 연결된 끝에서 두 번째 뉴클레오시드로서의 무염기성 뉴클레오시드 (본원에서 끝에서 세 번째 뉴클레오시드로 불림); 및/또는

[0110] 가닥을 말단 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향한 방향으로 판독할 때 5'-3' 연결을 통해 연결된 2개의 말단 뉴클레오시드로서의 무염기성 뉴클레오시드;

[0111] 가닥을 말단 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향한 방향으로 판독할 때 3'-5' 연결을 통해 연결된 2개의 말단 뉴클레오시드로서의 무염기성 뉴클레오시드;

[0112] 말단 2 위치로서의 무염기성 뉴클레오시드, 여기서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 역 연결을 통해 연결되고, 여기서 역 연결은 5-5' 역 연결 또는 3'-3' 역 연결임;

[0113] 말단 2 위치로서의 무염기성 뉴클레오시드, 여기서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 역 연결을 통해 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 연결되고, 여기서

[0114] (1) 역 연결은 5-5' 역 연결이고, 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 판독할 때 3'5'이거나; 또는

[0115] (2) 역 연결은 3-3' 역 연결이고, 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 판독할 때 5'3'임.

[0116] 바람직하게는, 제2 가닥의 말단에 무염기성 뉴클레오시드가 있다.

[0117] 바람직하게는, 제2 가닥의 말단 영역에, 바람직하게는 말단 및 끝에서 두 번째 위치에 2개 또는 2개 이상의 무염기성 뉴클레오시드가 있다.

[0118] 바람직하게는, 2개 이상의 무염기성 뉴클레오시드가 연속적이고, 예를 들어 모든 무염기성 뉴클레오시드가 연속적일 수 있다. 예를 들어, 말단 1 또는 말단 2 또는 말단 3 또는 말단 4 뉴클레오시드는 무염기성 뉴클레오시드일 수 있다.

[0119] 무염기성 뉴클레오시드는 또한 말단에 1개의 무염기성 뉴클레오시드만 존재하는 경우가 아닌 한 5'-3' 포스포디에스테르 연결 또는 역 연결을 통해 인접한 뉴클레오시드에 연결될 수 있으며, 이 경우에 이는 인접한 뉴클레오시드에 대한 역 연결을 가질 것이다.

[0120] 역 연결 (역전된 연결로도 지칭될 수 있고, 관련 기술분야에서 또한 확인됨)은 뉴클레오시드의 인접한 당 모이어티 사이에 5'-5', 3'3', 3'-2' 또는 2'-3' 포스포디에스테르 연결을 포함한다.

[0121] 말단이 아닌 무염기성 뉴클레오시드는 각각 인접한 뉴클레오시드마다 하나씩 2개의 포스포디에스테르 결합을 가질 것이며, 이들은 역 연결일 수 있거나 또는 5'-3 포스포디에스테르 결합일 수 있거나 또는 각각 하나씩일 수 있다.

[0122] 바람직한 실시양태는 제2 가닥의 말단 및 끝에서 두 번째 위치에 2개의 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 여기서 역 뉴클레오시드간 연결은 끝에서 두 번째 (무염기성) 뉴클레오시드와 끝에서 세 번째 뉴클레오시드 사이에 위치한다.

[0123] 바람직하게는, 제2 가닥의 말단 및 끝에서 두 번째 위치에 2개의 무염기성 뉴클레오시드가 존재하고, 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 연결되고, 5'-3' 또는 3'-5' 포스포디에스테르 연결 (분자의 말단 방향으로 판독됨)을 통해 말단 뉴클레오시드에 연결된다.

[0124] 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산은 1개 이상의 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 임의로 여기서 1개 이상의 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 말단 영역에 있고/거나, 여기서 적어도 1개의 무염기성 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 인접한 염기성 뉴클레오시드에 연결된다.

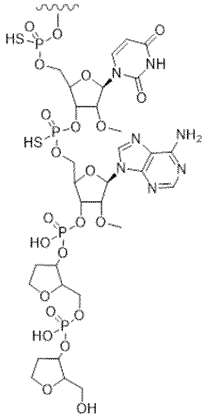
[0125] 전형적으로, 제2 가닥은 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 여기서 하나의 이러한 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드이고, 다른 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드이고, 여기서 (a) 상기 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 인접한 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드에 연결되고; (b) 역 연결은 5-5' 역 연결이고; (c) 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 판독할 때 3'5'이다. 보다 전형적으로, (i) 제1 가닥 및 제2 가닥 각각은 23개 뉴클레오시드 길이를 갖고; (ii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 각각 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 여기서 제1 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 (a)의 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고, 제2 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제3 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고; (iii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 각각 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 둘 다에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 각각에서의 각각의 말단 뉴클레오시드는 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오시드에 각각 부착되고, 각각의 제1 5' 및 3' 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 부착되고; (iv) 핵산의 제2 가닥은 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다.

[0126] 대안적으로, 제2 가닥은 바람직하게는 제2 가닥의 3' 말단 영역의 오버행에 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 여기서 하나의 이러한 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드이고, 다른 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드이고, 여기서 (a) 상기 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 인접한 3' 근처 말단 영역에서 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드에 연결되고; (b) 역 연결은 3-3' 역 연결이고; (c) 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 판독할 때 5'-3'이다. 보다 전형적으로, (i) 제1 가닥 및 제2 가닥 각각은 23개 뉴클레오시드 길이를 갖고; (ii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 각각 상기 제2 가닥의 3' 근처 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 여기서 제1 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 (a)의 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 3' 근처 말단 영역에서 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고, 제2 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 3' 근처 말단 영역에서 인접한 제3 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고; (iii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 각각 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 둘 다에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 각각에서의 각각의 말단 뉴클레오시드는 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오시드에 각각 부착되고, 각각의 제1 5' 및 3' 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 부착되고; (iv) 핵산의 제2 가닥은 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다.

[0127] 구조의 예는 다음과 같다 (제시된 특정 RNA 뉴클레오시드는 제한되지 않고, 임의의 RNA 뉴클레오시드일 수 있다):

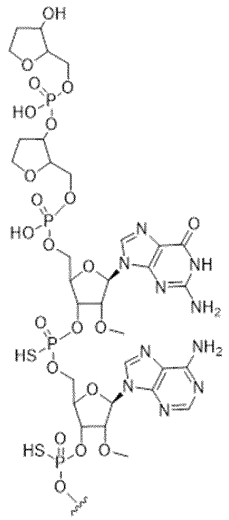
[0128] A 3'-3' 역 결합 (및 또한 분자의 말단을 향해 판독되는 2개의 무염기성 분자 사이의 마지막 포스포디에스테르

결합의 5'-3 방향을 나타냄)



[0129]

[0130] B 5'-5' 역 결합을 예시함 (및 또한 분자의 말단을 향해 판독되는 2개의 무염기성 분자 사이의 마지막 포스포디에스테르 결합의 3'-5' 방향을 나타냄).



[0131]

[0132] 핵산에 존재하는 무염기성 뉴클레오시드 또는 무염기성 뉴클레오시드들은 역 뉴클레오시드간 연결 또는 연결들, 즉 5'-5' 또는 3'-3' 역 뉴클레오시드간 연결의 존재 하에 제공된다. 역 연결은 인접한 뉴클레오시드 당의 배향의 변화의 결과로서 발생하며, 따라서 당은 통상적인 5' - 3' 배향 (뉴클레오시드 당 상의 고리 원자의 넘버링과 관련하여)과는 대조적으로 3' - 5' 배향을 가질 것이다. 본 발명의 핵산에 존재하는 무염기성 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드들은 바람직하게는 이러한 역전된 뉴클레오시드 당을 포함한다.

[0133] 역전된 배향을 갖는 말단 뉴클레오시드의 경우, 이는 전체 핵산에 대해 "역전된" 단부 배위를 생성할 것이다. 본원에 도시되고 언급된 특정 구조는 (뉴클레오시드 당 상의 고리 원자의 넘버링과 관련하여) 통상적인 5' - 3' 방향을 사용하여 나타내어지지만, 배향의 변화 및 근위 3'-3' 역 연결을 갖는 말단 뉴클레오시드의 존재는 전체 5'- 5' 단부 구조를 갖는 핵산을 생성할 것임 (즉, 통상적인 3' 단부 뉴클레오시드는 5' 단부 뉴클레오시드가 됨)이 인지될 것이다. 대안적으로, 배향의 변화 및 근위 5'-5' 역 연결을 갖는 말단 뉴클레오시드의 존재는 전체 3'- 3' 단부 구조를 갖는 핵산을 생성할 것임이 인지될 것이다.

[0134] 본원에 기재된 바와 같은 근위 3'-3' 또는 5'-5' 역 연결은 역전된 배향을 갖는 말단 뉴클레오시드, 예컨대 역전된 배향을 갖는 단일 말단 뉴클레오시드에 직접 인접/부착된 역 연결을 포함할 수 있다. 대안적으로, 본원에 기재된 바와 같은 근위 3'-3' 또는 5'-5' 역 연결은 역전된 배향을 갖는 인접한 2개 또는 2개 초과의 뉴클레오시드, 예컨대 역전된 배향을 갖는 2개 또는 2개 초과의 말단 영역 뉴클레오시드, 예컨대 말단 및 끝에서 두 번째 뉴클레오시드인 역 연결을 포함할 수 있다. 이러한 방식으로, 역 연결은 역전된 배향을 갖는 끝에서 두 번째 뉴클레오시드에 부착될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 기재된 바와 같은 역전된 배향이 본원에 기재된 바와 같은 전체 3' - 3' 또는 5'- 5' 단부 구조를 갖는 핵산 분자를 생성할 수 있다는 것을 인지할 것이지만, 또한 1개 이상의 추가의 역 연결 및/또는 역전된 배향을 갖는 뉴클레오시드의 존재 하에, 전체 핵

산은 통상적으로 위치하는 5' / 3' 단부에 상응하는 3' - 5' 단부 구조를 가질 수 있는 것으로 인지될 것이다.

[0135] 한 측면에서, 핵산은 3'-3' 역 연결을 가질 수 있고, 말단 당 모이어티는 그 말단 당의 5' 위치에서 5' 포스페이트 기가 아닌 5' OH를 포함할 수 있다.

[0136] 따라서, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 도시된 (단부 뉴클레오시드 당 상의 고리 원자의 넘버링과 관련하여) 보다 통상적인 5'-3' 구조의 5'-5', 3'-3' 및 3'-5' (그 말단 방향으로 판독함) 단부 변이체가 역 연결 또는 연결들이 존재하는 본 개시내용의 범주에 포함된다는 것을 명백하게 이해할 것이다.

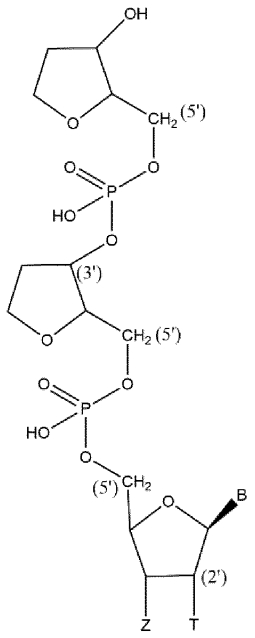
[0137] 예를 들어 역 뉴클레오시드간 연결 및/또는 역전된 단부를 생성하는 역전된 배향을 갖는 1개 이상의 뉴클레오시드의 상황에서, 및 연결 (예를 들어, 링커에 대한)의 상대 위치 또는 내부 특색 (예컨대, 변형된 뉴클레오시드)의 위치가 핵산의 5' 또는 3' 단부에 대해 상대적으로 정의되는 경우, 5' 또는 3' 단부는 역 연결이 존재하지 않았을 통상적인 5' 또는 3' 단부이고, 여기서 통상적인 5' 또는 3' 단부는 대부분의 내부 뉴클레오시드 연결의 방향성 및/또는 핵산 내의 뉴클레오시드 배향을 고려하여 결정된다. 이들 내부 결합 및/또는 뉴클레오시드 배향으로부터 핵산의 어느 단부가 역 연결의 부재 하에 분자의 (단부 뉴클레오시드 당 상의 고리 원자의 넘버링과 관련하여) 통상적인 5' 및 3' 단부를 구성할 것인지를 말하는 것이 가능하다.

[0138] 예를 들어, 하기 제시된 구조에서 5' 단부에 위치한 처음 2개의 위치에 무염기성 잔기가 존재한다. 말단 뉴클레오시드가 역전된 배향을 갖는 경우, 통상적인 5' 단부인 하기 도표에 나타낸 5' 단부는 실제로 말단 위치에서 역전된 뉴클레오시드에 비추어 3' OH를 포함할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 대부분의 분자는 (뉴클레오시드 당 상의 고리 원자의 넘버링과 관련하여) 핵산 분자의 표준 5' [PO4]에서 3' [OH] 방향으로 판독할 때 당의 3' OH에서 다음 당의 5' 포스페이트로 이어지는 통상적인 뉴클레오시드간 연결을 포함할 것이며, 이는 역전된 단부 배위의 부재 하에 발견될 통상적인 5' 및 3' 단부를 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0139] 5' A-A-Me-Me-Me-Me-Me-Me-F-Me-F-F-F-Me-Me-Me-Me-Me-Me-Me-Me-Me 3'

[0140] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제2 (센스) 가닥은 하기 5' 말단 모티프에 제시된 바와 같이 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함한다

5' 말단 모티프



[0141]

[0142] (여기서:

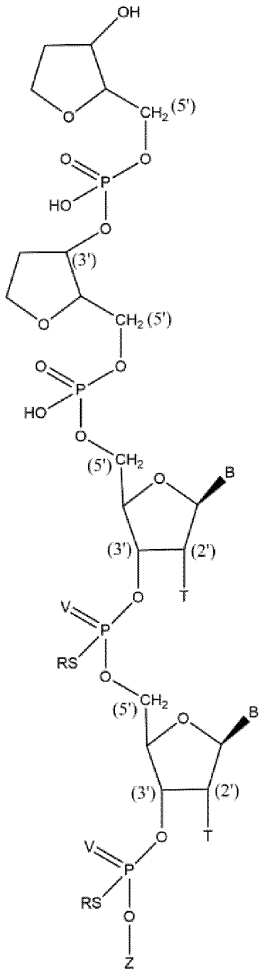
[0143] B는 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0144] T는 H, OH 또는 2' 리보스 변형을 나타내고,

[0145] Z는 상기 제2 가닥의 나머지 뉴클레오시드를 나타냄).

[0146] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제2 (센스) 가닥은 하기 5' 말단 모티프

5' 말단 모티프



[0147]

[0148] (여기서:

[0149] B는 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0150] T는 H, OH 또는 2' 리보스 변형 (바람직하게는 2' 리보스 변형, 보다 바람직하게는 2'Me 또는 2'F 리보스 변형)을 나타내고,

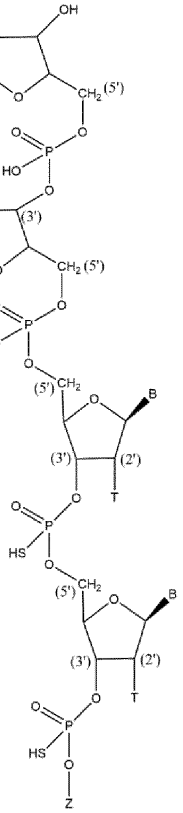
[0151] V는 O 또는 S (바람직하게는 O)를 나타내고,

[0152] R은 H 또는 C_{1-4} 알킬(바람직하게는 H)을 나타내고,

[0153] Z는 상기 제2 가닥의 나머지 뉴클레오시드를 나타냄),

[0154] 보다 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프

5' 말단 모티프



[0155]

[0156] (여기서:

[0157] B는 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0158] T는 2' 리보스 변형 (바람직하게는 2'Me 또는 2'F 리보스 변형)을 나타내고,

[0159] Z는 상기 제2 가닥의 나머지 뉴클레오시드를 나타냄)

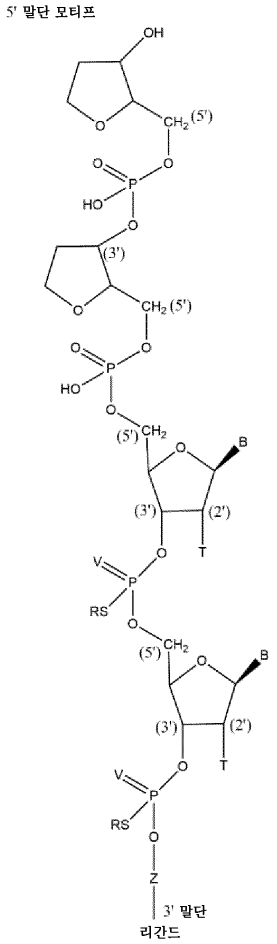
[0160] 에 제시된 바와 같이 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함한다.

[0161] 역 결합은 바람직하게는 분자의 리간드 모이어티, 예컨대 GalNAc 함유 부분에 대해 원위인 핵산, 예를 들어 RNA의 단부에 위치한다.

[0162] 센스 가닥 상에 5'-GalNAc를 갖는 GalNAc-siRNA 구축물은 센스 가닥의 반대쪽 단부 상에 역 연결을 가질 수 있다.

[0163] 센스 가닥 상에 3'-GalNAc를 갖는 GalNAc-siRNA 구축물은 센스 가닥의 반대쪽 단부 상에 역 연결을 가질 수 있다.

[0164] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제2 (센스) 가닥은 하기 5' 말단 모티프



[0165]

[0166] (여기서:

[0167] B는 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

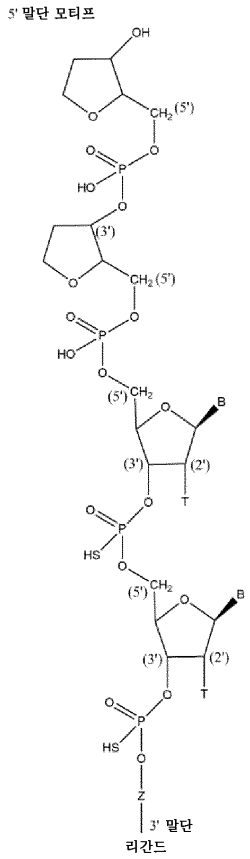
[0168] T는 H, OH 또는 2' 리보스 변형 (바람직하게는 2' 리보스 변형, 보다 바람직하게는 2'Me 또는 2'F 리보스 변형)을 나타내고,

[0169] V는 O 또는 S (바람직하게는 O)를 나타내고,

[0170] R은 H 또는 C_{1-4} 알킬(바람직하게는 H)을 나타내고,

[0171] Z는 11 내지 26개의 인접 뉴클레오시드, 바람직하게는 15 내지 21개의 인접 뉴클레오시드, 보다 바람직하게는 19개의 인접 뉴클레오시드를 포함함),

[0172] 보다 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프

[0173] 

[0174] (여기서:

[0175] B는 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0176] T는 2' 리보스 변형 (바람직하게는 2'Me 또는 2'F 리보스 변형)을 나타내고,

[0177] Z는 19개의 인접 뉴클레오시드를 포함함)

[0178] 에 제시된 바와 같이 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함한다.

[0179] 핵산 길이

[0180] 한 측면에서, i) 핵산의 제1 가닥은 17 내지 30개의 뉴클레오시드, 바람직하게는 19 내지 25개 뉴클레오시드, 보다 바람직하게는 19 또는 23개 뉴클레오시드 범위의 길이를 갖고/거나; ii) 핵산의 제2 가닥은 17 내지 30개 뉴클레오시드, 바람직하게는 19 내지 25개 뉴클레오시드, 보다 바람직하게는 19 또는 21개 뉴클레오시드 범위의 길이를 갖는다.

[0181] 전형적으로, 핵산의 듀플렉스 영역은 17 내지 30개 뉴클레오시드 길이이고, 보다 바람직하게는 19 또는 21개 뉴클레오시드 길이이다. 유사하게, 제1 가닥과 ZPI 유전자로부터 전사된 RNA의 부분 사이의 상보성 영역은 17 내지 30개 뉴클레오시드 길이이다.

[0182] 핵산 변형

[0183] 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 본 발명의 RNA, 예를 들어 dsiRNA는 추가의 변형, 예를 들어 관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 화학적 변형 또는 접합을 포함하지 않는다.

[0184] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 예를 들어 RNA, 예를 들어 dsiRNA는 안정성 또는 다른 유익한 특징을 증진시키기 위해 추가로 화학적으로 변형된다.

[0185] 본 발명의 특정 실시양태에서, 실질적으로 모든 뉴클레오시드가 변형된다.

[0186] 본 발명에서 특색화된 핵산은 관련 기술분야에 널리 확립된 방법, 예컨대 본원에 참조로 포함된 문헌 ["Current

protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기재된 것에 의해 합성 또는 변형될 수 있다.

[0187] 변형은, 예를 들어 단부 변형, 예를 들어 5'-단부 변형 (인산화, 접합, 역전된 연결) 또는 3'-단부 변형 (접합, RNA 내의 DNA 뉴클레오시드, 또는 DNA 내의 RNA 뉴클레오시드, 역전된 연결 등); 염기 변형, 예를 들어 안정화 염기, 탈안정화 염기, 또는 파트너의 확장된 레퍼토리와 염기 쌍을 형성하는 염기, 접합된 염기로의 대체; 당 변형 (예를 들어, 2'-위치 또는 4'-위치에서) 또는 당의 대체; 또는 포스포디에스테르 연결의 변형 또는 대체를 포함한 백본 변형을 포함한다.

[0188] 본원에 기재된 실시양태에 유용한 핵산, 예컨대 siRNA 화합물의 구체적 예는 변형된 백본을 함유하거나 또는 천연 뉴클레오시드간 연결을 함유하지 않는 RNA를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 핵산, 예컨대 변형된 백본을 갖는 RNA는 특히 백본에 인 원자를 갖지 않는 것을 포함한다. 본 명세서의 목적을 위해 및 관련 기술분야에서 때때로 언급되는 바와 같이, 변형된 핵산, 예를 들어 그의 뉴클레오시드간 백본에 인 원자를 갖지 않는 RNA는 또한 올리고뉴클레오시드인 것으로 간주될 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 핵산, 예를 들어 siRNA는 그의 뉴클레오시드간 백본에 인 원자를 가질 것이다.

[0189] 변형된 핵산, 예를 들어 RNA 백본은, 예를 들어 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 메틸 및 다른 알킬 포스포네이트, 예컨대 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트, 포스피네이트, 포스포르아미데이트, 예컨대 3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포르아미데이트, 티오노포스포르아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 정상 3'-5' 연결을 갖는 보라노포스페이트, 이들의 2'-5'-연결된 유사체, 및 뉴클레오시드 단위의 인접한 쌍이 5'-3' 또는 5'-2' 연결된 역극성을 갖는 것을 포함한다. 다양한 염, 혼합 염 및 유리 산 형태가 또한 포함된다.

[0190] 변형된 핵산, 예를 들어 RNA는 또한 1개 이상의 치환된 당 모이어티를 함유할 수 있다. 본원에서 특색화된 핵산, 예를 들어 siRNA, 예를 들어 dsiRNA는 2'-위치에 OH; F; O-, S- 또는 N-알킬; O-, S- 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬 중 하나를 포함할 수 있으며, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환 또는 비치환될 수 있다. 2' O-메틸 및 2'-F가 바람직한 변형이다.

[0191] 특정의 바람직한 실시양태에서, 핵산은 적어도 1개의 변형된 뉴클레오시드를 포함한다.

[0192] 본 발명의 핵산은 제1 가닥 및/또는 제2 가닥 상에 1개 이상의 변형된 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0193] 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오시드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오시드는 변형을 포함한다.

[0194] 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오시드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오시드는 변형을 포함한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오시드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오시드는 변형을 포함한다.

[0196] 한 실시양태에서, 변형된 뉴클레오시드 중 적어도 하나는 데옥시-뉴클레오시드, 3'-말단 데옥시-티민 (dT) 뉴클레오시드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오시드 (본원에서 2'-Me로도 불림, 여기서 Me는 메톡시임), 2'-플루오로 변형된 뉴클레오시드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오시드, 잠금 뉴클레오시드, 비잠금 뉴클레오시드, 입체형태적으로 제한된 뉴클레오시드, 구속성 에틸 뉴클레오시드, 무염기성 뉴클레오시드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오시드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오시드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오시드, 2'-히드록실-변형된 뉴클레오시드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오시드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오시드, 모르폴리노 뉴클레오시드, 포스포르아미데이트, 비-천연 염기 포함 뉴클레오시드, 테트라히드로피란 변형된 뉴클레오시드, 1,5-안히드로헥시톨 변형된 뉴클레오시드, 시클로헥세닐 변형된 뉴클레오시드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오시드, 메틸포스포네이트 기를 포함하는 뉴클레오시드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오시드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 3'-말단 데옥시-티민 뉴클레오시드 (dT)의 짧은 서열을 포함한다.

[0197] 뉴클레오시드 상의 변형은 바람직하게는 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-히드록실 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 뉴클레오시드 상의 변형은 2-O-메틸 ("2'-Me") 또는 2'-플루오로 변형이다.

[0198] 한 바람직한 변형은 2'-Me 또는 2'-F 변형으로부터 임의로 선택된, 리보스 당의 2'-OH 기에서의 변형이다.

[0199] 바람직한 핵산은 하기와 같이 변형된 뉴클레오시드를 형성하도록 변형된 제1 가닥 및/또는 제2 가닥 상의 1개 이상의 뉴클레오시드를 포함한다:

[0200] 변형이, 임의로 2'-Me 또는 2'-F 변형으로부터 선택된, 리보스 당의 2'-OH 기에서의 변형인 핵산.

[0201] 제1 가닥이 상기 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 위치 2, 위치 6, 위치 14 또는 그의 임의의 조합 중 임의의 위치에서 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.

[0202] 제2 가닥이 상기 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 위치 7, 위치 9, 위치 11 또는 그의 임의의 조합 중 임의의 위치에서 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.

[0203] 제1 및 제2 가닥이 각각 2'-Me 및 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.

[0204] 적합하게는 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제1 가닥의 위치 1 내지 9 중 하나 이상에서 및/또는 제1 가닥의 위치 1 내지 9와 정렬된 제2 가닥 상의 위치 중 하나 이상에서 적어도 1개의 열 탈안정화 변형을 포함하는 핵산으로서, 여기서 탈안정화 변형은 변형된 비잠금 핵산 (UNA) 및 글리콜 핵산 (GNA), 바람직하게는 글리콜 핵산, 보다 바람직하게는 (S)-글리콜 핵산으로부터 선택되는 것인 핵산.

[0205] 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제1 가닥의 위치 7에서 적어도 1개의 열 탈안정화 변형을 포함하는 핵산.

[0206] siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산으로서, 여기서 siRNA 올리고뉴클레오시드는 상기 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥의 위치 6 내지 12에서 3개 이상의 2'-F 변형, 예컨대 제2 가닥의 위치 6 내지 12에서 4, 5, 6 또는 7개의 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.

[0207] siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산으로서, 여기서 상기 제2 가닥은 상기 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥의 위치 1 내지 6에서 적어도 3개, 예컨대 4, 5 또는 6개의 2'-Me 변형을 포함하는 것인 핵산.

[0208] siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산으로서, 여기서 상기 제1 가닥은 바람직하게는 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드 또는 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드로부터 적어도 1 또는 2개의 뉴클레오시드 이내를 포함하여 3' 말단 영역에서 적어도 5개의 2'-Me 연속 변형을 포함하는 것인 핵산.

[0209] siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산으로서, 여기서 상기 제1 가닥은 바람직하게는 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드를 포함하여 3' 말단 영역에서 7개의 2'-Me 연속 변형을 포함하는 것인 핵산.

[0210] siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산으로서, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 각각의 제1 및 제2 가닥의 전체 길이를 따라 교대하는 변형 패턴, 바람직하게는 완전히 교대하는 변형 패턴을 포함하고, 여기서 제1 가닥의 뉴클레오시드는 (i) 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 홀수 번호 뉴클레오시드 상의 2'Me 변형, 및 (ii) 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 짝수 번호 뉴클레오시드 상의 2'F 변형에 의해 변형되고, 제2 가닥의 뉴클레오시드는 (i) 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 홀수 번호 뉴클레오시드 상의 2'F 변형, 및 (ii) 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 짝수 번호 뉴클레오시드 상의 2'Me 변형에 의해 변형된 것인 핵산. 전형적으로, 이러한 완전히 교대하는 변형 패턴은 평활 말단 올리고뉴클레오시드에 존재하고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 19개 뉴클레오시드 길이이다.

[0211] 제1 또는 제2 가닥의 위치 1은 핵산의 단부에 가장 가깝고 (임의의 무염기성 뉴클레오시드는 무시함), 백본의 당 모이어티 사이의 결합과 관련하여 분자의 단부로부터 멀어지는 방향으로 판독하여 3'에서 5' 내부 결합을 통해 (위치 2에서) 인접한 뉴클레오시드에 연결되는 뉴클레오시드이다.

[0212] 따라서, "센스 가닥의 위치 1"은 센스 가닥의 통상적인 5' 단부에서 가장 5'인 뉴클레오시드 (무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않음)임을 알 수 있다. 전형적으로, 센스 가닥의 이러한 위치 1의 뉴클레오시드는 선택된 표적 핵산 서열의 5' 뉴클레오시드와 동등할 것이고, 보다 일반적으로 센스 가닥은 센스 가닥의 이러한 위치 1로부터 출발하는 표적 핵산 서열의 것과 동등한 뉴클레오시드를 가질 것이면서, 또한 서열 사이의 허용되는 미스매치를 허용할 것이다.

[0213] 본원에 사용된 "안티센스 가닥의 위치 1"은 안티센스 가닥의 통상적인 5' 단부에서 가장 5'인 뉴클레오시드 (무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않음)이다. 상기 기재된 바와 같이, 센스 및 안티센스 가닥 사이에 상보성 영역이 존재할 것이고, 이러한 방식으로 안티센스 가닥은 또한 상기 언급된 바와 같은 표적 핵산 서열에 대한 상보성 영역을 가질 것이다.

[0214] 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 적어도 1개의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오시드간 연결을 추가로 포함한다. 예를 들어, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오시드간 연결은 한 가닥, 즉 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3'-말단 또는 말단 영역에; 또는 두 가닥, 즉 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 단부에 존재할 수 있다.

[0215] 특정 실시양태에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오시드간 연결은 한 가닥, 즉 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 5' 말단에 또는 말단 영역에; 또는 두 가닥, 즉 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 단부에 존재한다.

[0216] 특정 실시양태에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오시드간 연결은 한 가닥, 즉 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 5'- 및 3'-말단 둘 다에 또는 말단 영역에; 또는 두 가닥, 즉 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 단부에 존재한다.

[0217] 임의의 핵산은 핵산 내에 1개 이상의 포스포로티오에이트 (PS) 변형, 예컨대 가닥의 단부에 적어도 2개의 PS 뉴클레오시드간 결합을 포함할 수 있다.

[0218] 올리고리보뉴클레오시드 가닥 중 적어도 1개는 바람직하게는 올리고뉴클레오시드의 마지막 3개의 뉴클레오시드에 적어도 2개의 연속 포스포로티오에이트 변형을 포함한다.

[0219] 따라서, 본 발명은 또한 예컨대 제2 가닥의 5' 및/또는 3' 말단 영역 및/또는 근처 말단 영역에서 적어도 2 또는 3개의 연속 위치들 사이에 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함하고, 그에 의해 상기 근처 말단 영역은 바람직하게는 상기 말단 영역에 인접하고, 여기서 상기 제2 가닥의 상기 1개 이상의 무염기성 뉴클레오시드가 위치하는 것인 본원에 개시된 핵산에 관한 것이다.

[0220] 제1 가닥의 5' 및/또는 3' 말단 영역에서 적어도 2 또는 3개의 연속 위치들 사이에 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함하고, 그에 의해 바람직하게는 상기 제1 가닥의 5' 및/또는 3' 말단 영역의 말단 위치가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 그의 인접 위치에 부착된 것인 핵산이 본원에 개시된다.

[0221] 핵산 가닥은 2개의 말단에 위치한 무염기성 뉴클레오시드와 인접한 3개의 뉴클레오시드들 사이에 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함하는 RNA일 수 있다.

[0222] 바람직한 핵산은 제2 가닥의 5' 말단에 2개의 인접한 무염기성 뉴클레오시드 및 제2 가닥의 반대쪽 3' 단부에 1개 이상의 GalNAc 리간드 모이어티를 포함하는 리간드 모이어티를 포함하는 이중 가닥 RNA이다. 추가로 바람직하게는, 동일한 핵산은 또한 제2 가닥의 위치 1로부터 판독하여 제2 가닥의 위치 3-4 및 4-5의 뉴클레오티드 사이에 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 추가로 바람직하게는, 동일한 핵산은 또한 제2 가닥의 위치 7, 9 및 11에서 2' F 변형을 포함할 수 있다.

[0223] 바람직한 변형은 하기와 같다.

[0224] 상기 제2 가닥의 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0225] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

[0226] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0227] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0228] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0229] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me.

[0230] 상기 제2 가닥의 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0231] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

[0232] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0233] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0234] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0235] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0236] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me, 또는

[0237] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는

[0238] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는

[0239] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는

[0240] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,

[0241] 여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임.

[0242] 상기 제2 가닥의 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0243] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

[0244] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0245] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0246] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0247] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0248] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - ia - ia, 또는

[0249] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는

[0250] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는

[0251] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는

[0252] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me- ia - ia,

[0253] 여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재함.

[0254] 상기 제2 가닥의 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0255] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

[0256] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0257] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0258] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me -

Me - Me, 또는

[0259] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0260] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는

[0261] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는

[0262] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는

[0263] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는

[0264] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,

[0265] 여기서:

[0266] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어지는 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재함.

[0267] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

[0268] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0269] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0270] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0271] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0272] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0273] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me.

[0274] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

[0275] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0276] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0277] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0278] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0279] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0280] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0281] 여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임.

[0282] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

[0283] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0284] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0285] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0286] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0287] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0288] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0289] 여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임.

[0290] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

[0291] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0292] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0293] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0294] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0295] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0296] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0297] 여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄.

[0298] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

[0299] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0300] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0301] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0302] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0303] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0304] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0305] 여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재함.

[0306] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

[0307] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0308] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0309] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0310] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me

- Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0311] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0312] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0313] 여기서:

[0314] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄.

[0315] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

[0316] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0317] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0318] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0319] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0320] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0321] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0322] 여기서, (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어지는 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재함.

[0323] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 포함하는 핵산이 특히 바람직하다:

[0324] 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0325] 여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄.

[0326] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 단 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 4 또는 6개의 2'F 변형으로 이루어지지 않는 것인 핵산.

[0327] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 여기서 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 3, 5 또는 7개의 2'F 변형으로 이루어진 것인 핵산.

[0328] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 여기서 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 3개의 2'F 변형으로 이루어진 것인 핵산.

[0329] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고,

여기서 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 5개의 2'F 변형으로 이루어진 것인 핵산.

[0330] 제1 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0331] $Me - F - Me - X_2 - Me - F - (Me)_7 - (F - Me)_2 - X_3 - Me - X_4 - (Me)_3$

[0332] (여기서 X_2, X_3 및 X_4는 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 단 X_2, X_3 및 X_4의 경우에 적어도 하나는 2'F 당 변형이고, 다른 두 당 변형은 2'Me 당 변형임).

[0333] 제1 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0334] $Me - F - Me - X_2 - Me - F - (Me)_7 - (F - Me)_2 - X_3 - Me - X_4 - (Me)_3$

[0335] (여기서 X_2는 2'F 당 변형이고, X_3 및 X_4는 2'Me 당 변형임).

[0336] 제1 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0337] $Me - F - Me - X_2 - Me - F - (Me)_7 - (F - Me)_2 - X_3 - Me - X_4 - (Me)_3$

[0338] (여기서 X_3은 2'F 당 변형이고, X_2 및 X_4는 2'Me 당 변형임).

[0339] 제1 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0340] $Me - F - Me - X_2 - Me - F - (Me)_7 - (F - Me)_2 - X_3 - Me - X_4 - (Me)_3$

[0341] (여기서 X_4는 2'F 당 변형이고, X_2 및 X_3은 2'Me 당 변형임).

[0342] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 여기서 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 7개의 2'F 변형으로 이루어진 것인 핵산.

[0343] 제1 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0344] $Me - F - Me - X_2 - Me - F - Me - (F)_2 - (Me)_4 - (F - Me)_2 - X_3 - Me - X_4 - (Me)_3$

[0345] (여기서 X_2, X_3 및 X_4는 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 단 X_2, X_3 및 X_4의 경우에 적어도 하나는 2'F 당 변형이고, 다른 두 당 변형은 2'Me 당 변형임).

[0346] 제1 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0347] $Me - F - Me - X_2 - Me - F - Me - (F)_2 - (Me)_4 - (F - Me)_2 - X_3 - Me - X_4 - (Me)_3$

[0348] (여기서 X_2는 2'F 당 변형이고, X_3 및 X_4는 2'Me 당 변형임).

[0349] 제1 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0350] $Me - F - Me - X_2 - Me - F - Me - (F)_2 - (Me)_4 - (F - Me)_2 - X_3 - Me - X_4 - (Me)_3$

[0351] (여기서 X_3은 2'F 당 변형이고, X_2 및 X_4는 2'Me 당 변형임).

[0352] 제1 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0353] $Me - F - Me - X_2 - Me - F - Me - (F)_2 - (Me)_4 - (F - Me)_2 - X_3 - Me - X_4 - (Me)_3$

[0354] (여기서 X_4는 2'F 당 변형이고, X_2 및 X_3은 2'Me 당 변형임).

[0355] 제1 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0356] $Me - F - (Me)_3 - X_1 - (Me)_7 - F - Me - F - (Me)_7$

[0357] (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임).

[0358] 제1 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0359] Me - F - $(Me)_3$ - X_1 - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - F - Me - F - $(Me)_7$

[0360] (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임).

[0361] 제2 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0362] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$.

[0363] 제2 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0364] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$,

[0365] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 단 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 4 또는 6개의 2'F 변형으로 이루어지지 않는 것인 핵산.

[0366] 제2 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0367] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$,

[0368] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 여기서 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 3, 5 또는 7개의 2'F 변형으로 이루어진 것인 핵산.

[0369] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0370] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$,

[0371] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0372] Me - F - $(Me)_3$ - X_1 - $(Me)_7$ - F - Me - F - $(Me)_7$ (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임).

[0373] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0374] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$,

[0375] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0376] $(Me - F)_3$ - $(Me)_7$ - F - Me - F - $(Me)_7$.

[0377] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0378] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$,

[0379] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0380] Me - F - $(Me)_3$ - F - $(Me)_7$ - $(F - Me)_2$ - F - $(Me)_5$.

[0381] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0382] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$,

[0383] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0384] Me - F - $(Me)_3$ - F - $(Me)_7$ - F - Me - F - $(Me)_3$ - F - $(Me)_3$.

[0385] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0386] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$,

[0387] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0388] Me - F - $(Me)_3$ - X_1 - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - F - Me - F - $(Me)_7$ (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임).

[0389] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0390] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$,

[0391] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0392] $(Me - F)_3$ - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - $(F - Me)_2$ - $(Me)_6$.

[0393] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0394] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$,

[0395] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0396] Me - F - $(Me)_3$ - F - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - $(F - Me)_2$ - F - $(Me)_5$.

[0397] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0398] $(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$,

[0399] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0400] Me - F - $(Me)_3$ - F - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - $(F - Me)_2$ - $(Me)_2$ - F - $(Me)_3$.

[0401] 제2 가닥이 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0402] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$

[0403] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).

[0404] 제2 가닥이 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0405] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄);

[0406] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고,

단 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 4 또는 6개의 2'F 변형으로 이루어지지 않는 것인 핵산.

[0407] 제2 가닥이 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0408] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄);

[0409] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 여기서 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 3, 5 또는 7개의 2'F 변형으로 이루어진 것인 핵산.

[0410] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0411] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄);

[0412] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0413] Me - F - $(Me)_3$ - X_1 - $(Me)_7$ - F - Me - F - $(Me)_7$ (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임).

[0414] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0415] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄);

[0416] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0417] $(Me - F)_3$ - $(Me)_7$ - F - Me - F - $(Me)_7$.

[0418] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0419] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄);

[0420] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0421] Me - F - $(Me)_3$ - F - $(Me)_7$ - $(F - Me)_2$ - F - $(Me)_5$.

[0422] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0423] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄);

[0424] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0425] Me - F - $(Me)_3$ - F - $(Me)_7$ - F - Me - F - $(Me)_3$ - F - $(Me)_3$.

[0426] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0427] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄);

[0428] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0429] Me - F - $(Me)_3$ - X_1 - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - F - Me - F - $(Me)_7$

[0430] (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임).

[0431] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0432] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄);

[0433] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0434] $(Me - F)_3$ - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - $(F - Me)_2$ - $(Me)_6$.

[0435] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0436] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄);

[0437] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0438] Me - F - $(Me)_3$ - F - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - $(F - Me)_2$ - F - $(Me)_5$.

[0439] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0440] ia-ia-$(Me)_8$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄);

[0441] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0442] Me - F - $(Me)_3$ - F - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - $(F - Me)_2$ - $(Me)_2$ - F - $(Me)_3$.

[0443] 제2 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0444] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$

[0445] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄).

[0446] 제2 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0447] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄);

[0448] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 단 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 4 또는 6개의 2'F 변형으로 이루어지지 않는 것인 핵산.

[0449] 제2 가닥이 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0450] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄);

[0451] 제1 가닥이 2' 당 변형 패턴을 포함하고, 여기서 상기 변형은 적어도 2'Me 및 2'F 당 변형으로부터 선택되고, 여기서 제1 가닥에서의 2'F 당 변형의 전체 수는 3, 5 또는 7개의 2'F 변형으로 이루어진 것인 핵산.

[0452] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이

의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0453] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄),

[0454] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0455] Me(s)F(s)$(Me)_3$ - X_1 - $(Me)_7$ - F - Me - F - $(Me)_5$(s)Me(s)Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임).

[0456] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0457] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄),

[0458] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0459] Me(s)F(s)Me - F - Me - F - $(Me)_7$ - F - Me - F - $(Me)_5$(s)Me(s)Me.

[0460] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0461] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄),

[0462] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0463] Me(s)F(s)$(Me)_3$ - F - $(Me)_7$ - (F - $Me)_2$ - F - $(Me)_3$(s)Me(s)Me.

[0464] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0465] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄),

[0466] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0467] Me(s)F(s)$(Me)_3$ - F - $(Me)_7$ - F - Me - F - $(Me)_3$ - F - Me(s)Me(s)Me.

[0468] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0469] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄),

[0470] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0471] Me(s)F(s)$(Me)_3$ - X_1 - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - F - Me - F - $(Me)_5$(s)Me(s)Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임).

[0472] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이

의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0473] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄),

[0474] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0475] Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - $(F - Me)_2$ - $(Me)_4$(s)Me(s)Me.

[0476] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0477] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄),

[0478] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0479] Me(s)F(s)$(Me)_3$ - F - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - $(F - Me)_2$ - F - $(Me)_3$(s)Me(s)Me.

[0480] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 핵산으로서, 여기서 상기 제1 및 제2 가닥은 적어도 17개 뉴클레오시드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:

[0481] ia-ia-Me(s)Me(s) $(Me)_6$ - $(F)_3$ - $(Me)_{10}$ (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, (s)는 포스포로티오에이트 연결을 나타냄),

[0482] 여기서 상기 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0483] Me(s)F(s)$(Me)_3$ - F - Me - $(F)_2$ - $(Me)_4$ - $(F - Me)_2$ - $(Me)_2$ - F - Me(s)Me(s)Me.

[0484] 바람직한 변형은 하기와 같다:

[0485] 변형 패턴 1:

[0486] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0487] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - X_1 - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

[0488] 또는 변형 패턴 2:

[0489] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0490] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me;

[0491] 또는 변형 패턴 3:

[0492] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0493] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me;

[0494] 또는 변형 패턴 4:

[0495] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0496] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me;

[0497] 또는 변형 패턴 5:

[0498] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0499] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - X_1 - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

[0500] 또는 변형 패턴 6:

[0501] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0502] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me;

[0503] 또는 변형 패턴 7:

[0504] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0505] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me;

[0506] 또는 변형 패턴 8:

[0507] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0508] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me

[0509] 여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄.

[0510] 추가의 바람직한 변형은 하기와 같다:

[0511] 변형 패턴 1:

[0512] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0513] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - X_1 - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

[0514] 또는 변형 패턴 2:

[0515] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0516] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

[0517] 또는 변형 패턴 3:

[0518] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me

- Me - Me - Me - Me - Me,

[0519] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

[0520] 또는 변형 패턴 4:

[0521] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0522] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me(s)Me(s)Me;

[0523] 또는 변형 패턴 5:

[0524] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0525] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - X_1 - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me (여기서 X_1은 열 탈안정화 변형임);

[0526] 또는 변형 패턴 6:

[0527] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0528] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

[0529] 또는 변형 패턴 7:

[0530] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0531] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me(s)Me(s)Me;

[0532] 또는 변형 패턴 8:

[0533] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0534] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - F - Me(s)Me(s)Me;

[0535] 여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄.

[0536] 접합

[0537] 본 발명의 핵산, 예를 들어 RNA, 예를 들어 siRNA의 또 다른 변형은 핵산, 예를 들어 siRNA를 1개 이상의 리간드 모이어티에 연결시켜, 예를 들어 세포 내로의 핵산, 예를 들어 siRNA의 활성, 세포 분포 또는 세포 흡수를 증진시키는 것을 수반한다.

[0538] 일부 실시양태에서, 기재된 리간드 모이어티는 절단가능하거나 또는 비-절단가능할 수 있는 링커를 통해 핵산, 예를 들어 siRNA 올리고뉴클레오시드에 부착될 수 있다. 용어 "링커" 또는 "연결기"는 화합물의 두 부분을 연결하는, 예를 들어 화합물의 두 부분을 공유 부착시키는 유기 모이어티를 의미한다.

[0539] 리간드는 센스 가닥의 3' 또는 5' 단부에 부착될 수 있다.

[0540] 리간드는 바람직하게는 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제의 센스 가닥의 3' 단부에 접합된다.

[0541] 따라서, 본 발명은 추가 측면에서 세포 내 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 접합체에 관한 것이고, 상기 접

합체는 핵산 부분 및 1개 이상의 리간드 모이어티를 포함하고, 상기 핵산 부분은 본원에 개시된 바와 같은 핵산을 포함한다.

[0542] 한 측면에서, 핵산의 제2 가닥은 직접적으로 또는 간접적으로 (예를 들어, 링커를 통해) 1개 이상의 리간드 모이어티(들)에 접합되고, 여기서 상기 리간드 모이어티는 전형적으로 제2 가닥의 말단 영역, 바람직하게는 그의 3' 말단 영역에 존재한다.

[0543] 특정 실시양태에서, 리간드 모이어티는 링커를 통해 핵산, 예를 들어 dsiRNA에 부착된 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함한다.

[0544] 따라서, 본 발명은 리간드 모이어티가 하기를 포함하는 접합체에 관한 것이다:

[0545] i) 1개 이상의 GalNAc 리간드; 및/또는

[0546] ii) 1개 이상의 GalNAc 리간드 유도체; 및/또는

[0547] iii) 링커를 통해 상기 핵산에 접합된 1개 이상의 GalNAc 리간드.

[0548] 상기 GalNAc 리간드는 핵산의 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에, 바람직하게는 그의 3' 말단 영역에서 직접적으로 또는 간접적으로 접합될 수 있다.

[0549] GalNAc 리간드는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 특히 EP3775207A1에 기재되어 있다.

[0550] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 1 내지 4 또는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커 중 어느 하나에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본원에 개시된 임의의 핵산일 수 있다. 따라서, "올리고뉴클레오티드"는 포스포디에스테르 결합 이외의 다른 결합, 예컨대 1개 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산은 본원에 정의된 바와 같은 이중 가닥 올리고뉴클레오시드이고, 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥, 보다 바람직하게는 제2 가닥의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0551] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 3에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본원에 개시된 임의의 핵산일 수 있다. 따라서, "올리고뉴클레오티드"는 포스포디에스테르 결합 이외의 다른 결합, 예컨대 1개 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산은 본원에 정의된 바와 같은 이중 가닥 올리고뉴클레오시드이고, 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥, 보다 바람직하게는 제2 가닥의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0552] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본원에 개시된 임의의 핵산일 수 있다. 따라서, "올리고뉴클레오티드"는 포스포디에스테르 결합 이외의 다른 결합, 예컨대 1개 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산은 본원에 정의된 바와 같은 이중 가닥 올리고뉴클레오시드이고, 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥, 보다 바람직하게는 제2 가닥의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0553] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 1 내지 4 또는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커 중 어느 하나에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 265 또는 서열식별번호: 268을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 또는 비변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 265 또는 서열식별번호: 268의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0554] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 3에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 265 또는 서열식별번호: 268을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 또는 비변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 265 또는 서열식별번호: 268의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0555] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 265 또는 서열식별번호: 268을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 또는 비변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 265 또는 서열식별번호: 268의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0556] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 1 내지 4 또는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커 중 어느 하나에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 774 또는 서열식별번호: 776을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 774 또는 서열식별번호: 776의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0557] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 3에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 774 또는 서열식별번호: 776을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 774 또는 서열식별번호: 776의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0558] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 774 또는 서열식별번호: 776을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 774 또는 서열식별번호: 776의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0559] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 1 내지 4 또는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커 중 어느 하나에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 764를 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제1 가닥 및 서열식별번호: 774를 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 774의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0560] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 3에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 764를 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제1 가닥 및 서열식별번호: 774를 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 774의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0561] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 764를 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제1 가닥 및 서열식별번호: 774를 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 774의 3' 말단 영역에 접합된다.

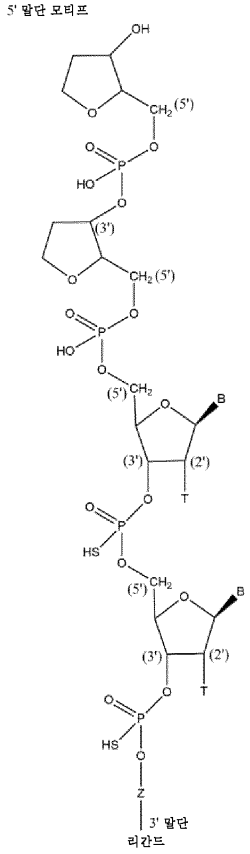
[0562] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 1 내지 4 또는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커 중 어느 하나에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 766을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제1 가닥 및 서열식별번호: 776을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 776의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0563] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 3에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 766을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제1 가닥 및 서열식별번호: 776을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 776의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0564] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 766을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제1 가닥 및 서열식별번호: 776을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역, 즉 서열식별번호: 776의 3' 말단 영역에 접합된다.

[0565] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 3에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 764를 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제1 가닥 및 서열식별번호: 774를 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 여기서

제2 가닥은 다음 구조를 갖는다:



[0566]

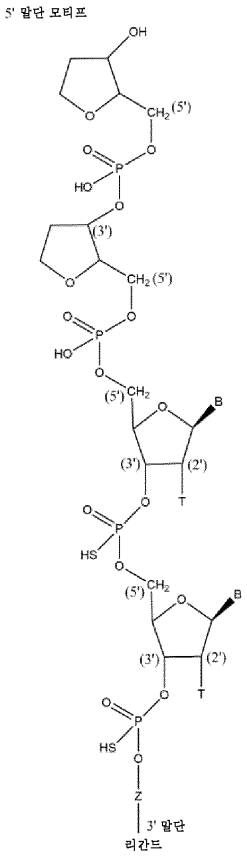
[0567] 여기서:

[0568] T는 2'Me 리보스 변형을 나타내고,

[0569] B는 서열식별번호: 774의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0570] Z는 서열식별번호: 774의 나머지 19개의 인접 염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

[0571] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 764를 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제1 가닥 및 서열식별번호: 774를 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 여기서 제2 가닥은 다음 구조를 갖는다:

[0572] 

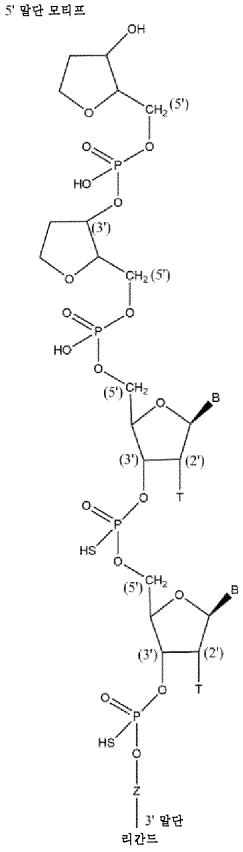
[0573] 여기서:

[0574] T는 2'Me 리보스 변형을 나타내고,

[0575] B는 서열식별번호: 774의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0576] Z는 서열식별번호: 774의 나머지 19개의 인접 염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

[0577] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 3에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 766을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제1 가닥 및 서열식별번호: 776을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 여기서 제2 가닥은 다음 구조를 갖는다:



[0578]

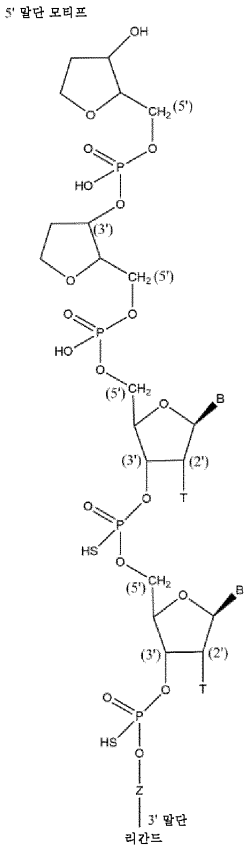
[0579] 여기서:

[0580] T는 2'Me 리보스 변형을 나타내고,

[0581] B는 서열식별번호: 776의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0582] Z는 서열식별번호: 776의 나머지 19개의 인접한 염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

[0583] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 에 도시된 링커본 발명에 따른 핵산은 서열식별번호: 766을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제1 가닥 및 서열식별번호: 776을 포함하거나 또는 그로 이루어진 변형된 제2 가닥을 포함하고, 에 도시된 링커제2 가닥은 다음 구조를 갖는다:

[0584] 

[0585] 여기서:

[0586] T는 2'Me 리보스 변형을 나타내고,

[0587] B는 서열식별번호: 776의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0588] Z는 서열식별번호: 776의 나머지 19개의 인접한 염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

[0589] 벡터 및 세포

[0590] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 핵산, 예컨대 억제 RNA [RNAi]를 함유하는 세포를 제공한다.

[0591] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 벡터를 포함하는 세포를 제공한다.

[0592] 제약상 허용되는 조성물

[0593] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 핵산을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0594] 제약상 허용되는 조성물은 부형제 및 또는 담체를 포함할 수 있다.

[0595] 제약상 허용되는 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 소듐 라우릴 술페이트 및 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12)에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유 물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리 무수물; (22) 벌킹제, 예컨대 폴리펩티드 및 아미노산 (23) 혈청 성분, 예컨대 혈청 알부민, HDL 및 LDL; 및 (22) 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질.

[0596] 전형적인 제약 담체는 결합제 (예를 들어, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필

메틸셀룰로스 등); 충전제 (예를 들어, 락토스 및 다른 당, 미세결정질 셀룰로스, 펙틴, 젤라틴, 황산칼슘, 에틸 셀룰로스, 폴리아크릴레이트 또는 인산수소칼슘 등); 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 활석, 실리카, 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산, 금속성 스테아레이트, 수소화 식물성 오일, 옥수수 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨 등); 붕해제 (예를 들어, 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트 등); 및 습윤제 (예를 들어, 소듐 라우릴 술페이트 등)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0597] 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비경구가 아닌 투여에 적합한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 부형제가 또한 본 발명의 조성물을 제제화하는 데 사용될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 부형제는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스, 스테아르산마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0598] 핵산의 국소 투여를 위한 제제는 멸균 및 비-멸균 수용액, 통상의 용매, 예컨대 알콜 중 비-수용액, 또는 액체 또는 고체 오일 베이스 중 핵산의 용액을 포함할 수 있다. 용액은 또한 완충제, 희석제 및 다른 적합한 첨가제를 함유할 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비경구가 아닌 투여에 적합한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 부형제가 사용될 수 있다.

[0599] 한 실시양태에서, 핵산 또는 조성물은 비완충 용액으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 비완충 용액은 염수 또는 물이다. 다른 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 완충 용액으로 투여된다. 이러한 실시양태에서, 완충제 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카르보네이트 또는 포스페이트, 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 완충제 용액은 포스페이트 완충 염수 (PBS)일 수 있다.

[0600] 투여량

[0601] 본 발명의 제약 조성물은 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 투여량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA의 적합한 용량은 1일에 수용자의 체중 1 kg당 약 0.001 내지 약 200.0 mg의 범위, 일반적으로 1일에 체중 1 kg당 약 1 내지 50 mg의 범위일 것이다. 전형적으로, 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA의 적합한 용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 5.0 mg/kg, 예를 들어 약 0.3 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg의 범위일 것이다.

[0602] 반복-투여 요법은 정기적으로, 예컨대 격일로 또는 1년에 1회 치료량의 핵산, 예를 들어 siRNA의 투여를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA는 대략 1개월에 1회 내지 대략 분기마다 1회 (즉, 대략 3개월마다 1회) 투여된다.

[0603] 다양한 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 약 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg으로부터 선택된 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 핵산 예를 들어 작용제는 약 0.1 mg/kg 내지 약 5.0 mg/kg의 용량으로 대략 1주에 1회, 1개월에 1회, 2개월마다 1회, 또는 분기마다 1회 (즉, 3개월마다 1회) 투여된다. 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 대상체에게 1주 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 대상체에게 1개월 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 분기마다 1회 (즉, 3개월마다) 투여된다.

[0604] 초기 치료 요법 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안 매주 또는 격주로 투여한 후, 투여는 6개월 또는 1년; 또는 그 초과 동안 1개월에 1회 반복될 수 있다.

[0605] 제약 조성물은 1일 1회 투여되거나, 또는 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 2, 3회 또는 그 초과의 하위-용량으로서 또는 심지어 제어 방출 제제를 통한 연속 주입 또는 전달을 사용하여 투여될 수 있다. 이러한 경우, 각각의 하위-용량에 함유된 핵산, 예를 들어 siRNA는 총 1일 투여량을 달성하기 위해 상응하게 더 작아야 한다. 투여 단위는 또한 수일에 걸친 전달을 위해, 예를 들어 수일의 기간에 걸쳐 핵산, 예를 들어 siRNA의 지속 방출을 제공하는 통상적인 지속 방출 제제를 사용하여 배합될 수 있다. 지속 방출 제제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 특정한 부위에서의 작용제의 전달에 특히 유용하며, 예컨대 본 발명의 작용제와 함께 사용될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 투여 단위는 상응하는 다중 1일 용량을 함유한다.

[0606] 다른 실시양태에서, 제약 조성물의 단일 용량은 장기간 지속될 수 있어, 후속 용량이 3, 4, 또는 5일 이하의 간격으로, 또는 1, 2, 3, 또는 4주 이하의 간격으로 투여된다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물의 단일 용량은 1주에 1회 투여된다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물의 단일 용량은

격월로 투여된다. 특정 실시양태에서, siRNA는 대략 1개월에 1회 내지 분기마다 약 1회 (즉, 대략 3개월마다 1회), 또는 심지어 6개월 또는 12개월마다 투여된다.

[0607] 본 발명에 포함되는 개별 핵산, 예를 들어 siRNA에 대한 유효 투여량 및 생체내 반감기의 추정은 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 통상의 방법론을 사용하여 또는 적절한 동물 모델을 사용한 생체내 시험에 기초하여 이루어질 수 있다.

[0608] 본 발명의 제약 조성물은 국소 또는 전신 치료가 바람직한지 여부 및 치료될 영역에 따라 다수의 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 국소 (예를 들어, 경피 패치에 의해), 폐, 예를 들어 네뷸라이저에 의한 것을 포함한 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 취입에 의해; 기관내, 비강내, 표피 및 경피, 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입; 예를 들어 이식된 장치를 통한 피하; 또는 예를 들어 실질내, 척수강내 또는 뇌실내 투여에 의한 두개내 투여를 포함한다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 조성물은 피하 주사에 의해 투여된다.

[0609] 한 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 작용제는 대상체에게 피하로 투여된다.

[0610] 핵산, 예를 들어 siRNA는 특정한 조직 (예를 들어, 특히 간 세포)을 표적화하는 방식으로 전달될 수 있다.

[0611] ZPI 유전자 발현을 억제하는 방법

[0612] 본 발명은 또한 세포에서 ZPI 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제, 예컨대 이중 가닥 siRNA 작용제와 세포에서 ZPI 유전자의 발현을 억제하는 데 효과적인 양으로 접촉시키고, 그에 의해 세포에서 ZPI 유전자의 발현을 억제하는 것을 포함한다. "ZPI의 발현을 억제하기 위한" 핵산은 바람직하게는 하기 본원에 기재된 바와 같이 ZPI 발현을 억제할 수 있는 핵산임을 유의해야 한다.

[0613] 세포를 핵산, 예를 들어 siRNA, 예컨대 이중 가닥 siRNA 작용제와 접촉시키는 것은 시험관내 또는 생체내에서 수행될 수 있다. 세포를 생체내에서 핵산과 접촉시키는 것은, 예를 들어 대상체, 예를 들어 인간 대상체 내의 세포 또는 세포 군을 핵산, 예를 들어 siRNA와 접촉시키는 것을 포함한다. 세포를 접촉시키는 시험관내 및 생체내 방법의 조합이 또한 가능하다. 세포를 접촉시키는 것은 상기 논의된 바와 같이 직접적 또는 간접적일 수 있다. 게다가, 세포를 접촉시키는 것은 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 리간드 모이어티를 포함한 표적화 리간드 모이어티를 통해 달성될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 표적화 리간드 모이어티는 탄수화물 모이어티, 예를 들어 GalNAc3 리간드, 또는 siRNA 작용제를 관심 부위로 지시하는 임의의 다른 리간드 모이어티이다.

[0614] 본원에 사용된 용어 "억제하는"은 "감소시키는", "침묵시키는", "하향조절하는", "저해하는" 및 다른 유사한 용어와 상호교환가능하게 사용되고, 임의의 수준의 억제를 포함한다.

[0615] 본 발명의 방법의 일부 실시양태에서, ZPI 유전자의 발현은, 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같은 qPCR에 의해 결정될 때 및/또는 siRNA가 형질감염에 의해 표적 세포 내로 도입될 때 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%만큼, 또는 검정의 검출 수준 미만으로 억제된다. 특정 실시양태에서, 방법은 예를 들어 유전자의 발현을 감소시키는 작용제로 대상체를 치료한 후에 임상적으로 관련된 결과에 의해 입증된 바와 같이 ZPI 표적 유전자의 발현의 임상적으로 관련된 억제를 포함한다.

[0616] 일부 실시양태에서, 세포 내로 형질감염될 때, 본 발명의 핵산은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같은 qPCR에 의해, 보다 바람직하게는 리버스 트랜스크립타제 (RT)-qPCR에 의해 결정될 때 2500 pM, 2400 pM, 2300 pM, 2200 pM, 2100 pM, 2000 pM, 1900 pM, 1800 pM, 1700 pM, 1600 pM, 1500 pM, 1400 pM, 1300 pM, 1200 pM, 1100 pM, 1000 pM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 600 pM, 500 pM, 400 pM, 300 pM, 200 pM 또는 100 pM 미만의 IC50 값으로 ZPI 유전자의 발현을 억제한다.

[0617] 바람직한 실시양태에서, 세포 내로 형질감염될 때, 본 발명의 핵산은 2500 pM 미만의 IC50 값으로 ZPI 유전자의 발현을 억제한다. 보다 바람직한 실시양태에서, 세포 내로 형질감염될 때, 본 발명의 핵산은 1000 pM 미만의 IC50 값으로 ZPI 유전자의 발현을 억제한다. 보다 더 바람직한 실시양태에서, 세포 내로 형질감염될 때, 본 발명의 핵산은 500 pM 미만의 IC50 값으로 ZPI 유전자의 발현을 억제한다. 가장 바람직한 실시양태에서, 세포 내로 형질감염될 때, 본 발명의 핵산은 100 pM 미만의 IC50 값으로 ZPI 유전자의 발현을 억제한다.

[0618] ZPI 유전자의 발현의 억제는 하기 방법에 의해 정량화될 수 있다:

[0619] Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37℃에서 5% CO_2의 분위기 하에 유지할 수 있다. 이어서, 세포를 20 nM 내지 1 pM의 최종 듀플렉스 농도 범위에 걸쳐 10x3배 연속 희석을 사용하여 ZPI mRNA를 표적화하는 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA (siRNA-대조군; 센스 가닥 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (서열식별번호: 794), 안티센스 가닥 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3' (서열식별번호: 790))로 형질감염시킬 수 있다. 9.7 μL 옵티-MEM (써모피셔) + 0.3 μL 리포펙타민 RNAiMAX (써모피셔)를 10 μL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행할 수 있다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가할 수 있다. RNeasy 96 키트 (퀴아젠)를 사용하여 총 RNA 정제 전에 세포를 37℃/5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 각각의 듀플렉스를 단일 실험에서 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험할 수 있다.

[0620] cDNA 합성은 패스트퀀트(FastQuant) RT (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행될 수 있다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)은 패스트스타트 유니버셜 프로브 마스터 키트 (로슈)를 사용하여 인간 ZPI (Hs01547819_m1) 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행할 수 있다.

[0621] qPCR은 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행될 수 있고, 평균 사이클 역치 (Ct)가 계산된다. 상대적 ZPI 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리된 세포에 대해 상대적인 비교 Ct (ΔΔCt) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산될 수 있다. ZPI 발현의 최대 퍼센트 억제 및 IC50 값은 그래프패드 프리즘 9를 사용하여 4 파라미터 (가변 기울기) 모델을 사용하여 계산될 수 있다.

[0622] 대안적으로 또는 추가로, ZPI 유전자의 발현의 억제는 ZPI 유전자의 평균 상대 발현의 감소를 특징으로 할 수 있다.

[0623] 일부 실시양태에서, 세포가 0.1 nM의 본 발명의 핵산으로 형질감염될 때, ZPI의 평균 상대 발현은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같이 qPCR에 의해, 보다 바람직하게는 리버스 트랜스크립타제 (RT)-qPCR에 의해 결정될 때 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 또는 0.4 미만이다.

[0624] 일부 실시양태에서, 세포가 5 nM의 본 발명의 핵산으로 형질감염될 때, ZPI의 평균 상대 발현은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같이 qPCR에 의해, 보다 바람직하게는 리버스 트랜스크립타제 (RT)-qPCR에 의해 결정될 때 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4 또는 0.3 미만이다.

[0625] ZPI 유전자의 평균 상대 발현은 하기 방법에 의해 정량화될 수 있다:

[0626] Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37℃에서 5% CO_2의 분위기 하에 유지할 수 있다. 세포를 5 nM 및 0.1 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 ZPI mRNA를 표적화하는 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA (siRNA-대조군; 센스 가닥 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (서열식별번호: 794), 안티센스 가닥 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3' (서열식별번호: 790))로 형질감염시킬 수 있다. 9.7 μL 옵티-MEM (써모피셔) + 0.3 μL 리포펙타민 RNAiMAX (써모피셔)를 10 μL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행할 수 있다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가할 수 있다. RNeasy 96 키트 (퀴아젠)를 사용하여 총 RNA 정제 전에 세포를 37℃/5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 각각의 듀플렉스를 2개의 독립적 실험에서 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험할 수 있다.

[0627] cDNA 합성은 패스트퀀트 RT (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행될 수 있다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)은 패스트스타트 유니버셜 프로브 마스터 키트 (로슈)를 사용하여 인간 ZPI (Hs01547819_m1) 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행할 수 있다.

[0628] qPCR은 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행될 수 있고, 평균 Ct가 계산된다. 상대적 ZPI 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리된 세포에 대해 상대적인 비교 Ct (ΔΔCt) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산될 수 있다.

[0629] ZPI 유전자의 발현의 억제는 적합한 대조군과 비교하여 표적 ZPI 유전자의 mRNA의 양의 감소에 의해 나타날 수

있다.

[0630] 다른 실시양태에서, ZPI 유전자의 발현의 억제는 유전자 발현, 예를 들어 단백질 발현 또는 신호전달 경로에 기능적으로 연결된 파라미터의 감소의 관점에서 평가될 수 있다.

[0631] ZPI 유전자 발현과 연관된 질환의 치료 또는 예방 방법

[0632] 본 발명은 또한 세포에서 ZPI 유전자 발현을 감소시키거나 억제하기 위해 핵산, 예를 들어 본 발명의 siRNA, 또는 핵산, 예를 들어 본 발명의 siRNA를 함유하는 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 본 발명의 핵산, 예를 들어 dsiRNA와 접촉시키고, 세포를 ZPI의 mRNA 전사체의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지시키고, 그에 의해 세포에서 ZPI 유전자의 발현을 억제하는 것을 포함한다. 유전자 발현의 감소는 관련 기술 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 평가될 수 있다.

[0633] 본 발명의 방법에서, 세포는 시험관내 또는 생체내 접촉될 수 있으며, 즉, 세포는 대상체 내에 있을 수 있다.

[0634] 본 발명의 방법을 사용하는 치료에 적합한 세포는 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병과 연관된 관심 유전자를 발현하는 임의의 세포일 수 있다.

[0635] 본 발명의 생체내 방법은 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA를 함유하는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 핵산, 예를 들어 siRNA는 치료할 포유동물의 ZPI 유전자의 RNA 전사체의 적어도 일부에 상보적인 뉴클레오시드 서열을 포함한다.

[0636] 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체의 치료 방법을 추가로 제공한다. 본 발명의 치료 방법은 본 발명의 핵산, 예컨대 siRNA를 대상체, 예를 들어 ZPI 유전자의 발현의 감소 또는 억제로부터 이익을 얻을 대상체에게 치료 유효량의, 예를 들어 ZPI를 표적화하는 핵산, 예컨대 siRNA, 또는 ZPI를 표적화하는 핵산을 포함하는 제약 조성물로 투여하는 것을 포함한다. 치료될 질환은 지혈 장애, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병과 관련된다.

[0637] 혈우병(haemophilia, hemophilia)은 출혈을 정지시키는 데 필요한 과정인 혈병을 만드는 신체의 능력을 손상시키는 대부분 유전성 유전 장애이다. 이는 손상 후 더 긴 시간 동안 대상체 출혈, 용이한 타박상, 및 관절 또는 뇌 내부 출혈의 증가된 위험을 초래한다. 경도의 질환 사례를 갖는 대상체는 사고 후 또는 수술 동안에만 증상을 가질 수 있다. 관절로의 출혈 (또한, 혈관절증으로도 지칭됨)은 영구적 손상을 유발할 수 있는 반면에, 뇌에서의 출혈은 장기간 두통, 발작, 또는 감소된 수준의 의식을 유발할 수 있다.

[0638] 혈우병의 2가지 주요 유형이 존재한다: 낮은 양의 응고 인자 VIII로 인해 발생하는 A형 혈우병, 및 낮은 수준의 응고 인자 IX로 인해 발생하는 B형 혈우병. 이들은 전형적으로 비기능성 유전자를 보유하는 X 염색체를 통해 부모로부터 유전된다. 드물게 새로운 돌연변이가 조기 발병 중에 발생할 수 있거나, 또는 응고 인자에 대해 형성되는 항체로 인해 나이가 들면서 혈우병이 발생할 수 있다. 다른 유형은 낮은 수준의 인자 XI로 인해 발생하는 C형 혈우병, 폰 빌레브란트 인자로 불리는 낮은 수준의 물질로 인해 발생하는 폰 빌레브란트병, 및 낮은 수준의 인자 V로 인해 발생하는 파라혈우병을 포함한다. A형, B형 및 C형 혈우병은 내인성 경로가 적절하게 기능하는 것을 막는데; 이 응고 경로는 혈관의 내피에 대한 손상이 있을 때 필요하다. 후천성 혈우병은 암, 자가면역 장애 및 임신과 연관된다. 혈액을 그의 응고 능력 및 그의 응고 인자 수준에 대해 시험함으로써 진단한다.

[0639] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산은 치료 또는 A형, B형 및/또는 C형 혈우병의 치료에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산은 치료 또는 A형 및/또는 B형 혈우병의 치료에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산은 치료 또는 후천성 혈우병의 치료에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산은 치료 또는 빌레브란트 질환의 치료에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산은 치료 또는 혈우병의 치료에 적합하다.

[0640] 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 본 발명의 핵산을 사용한 치료는 도 12에서 본원에 입증된 바와 같이 출혈이 감소 또는 방지될 수 있도록 응고 인자 수준의 부스팅을 발생시킨다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 치료는 혈우병을 앓고 있는 대상체에서 출혈 에피소드를 감소시키거나 또는 예방한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 치료는 혈우병을 앓고 있는 대상체의 관절로의 출혈을 감소시키거나 또는 예방한다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 치료는 혈우병을 앓고 있는 대상체의 근육 또는 뇌로의 출혈을 감소시키거나 또는 예방한다.

[0641] 대안적으로 또는 추가로, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대

상체의 치료는 하기 중 하나 이상을 유발할 수 있다:

[0642] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 골수 증식증을 유발한다. 도 14a에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 골수 증식증을 유의하게 감소시켰다.

[0643] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 골관절염의 감소를 유발한다. 도 14b에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 골관절염을 유의하게 감소시켰다.

[0644] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 연골세포 변성/괴사를 유발한다. 도 14c에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 연골세포 변성/괴사를 유의하게 감소시켰다.

[0645] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 출혈을 유발한다. 도 14d에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 출혈을 유의하게 감소시켰다.

[0646] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 헤모시데린 침착을 유발한다. 도 14e에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 헤모시데린 침착을 유의하게 감소시켰다.

[0647] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 혈종의 발생 감소를 유발한다. 도 14f에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 혈종을 유의하게 감소시켰다.

[0648] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 파골세포형성 골 흡수를 유발한다. 도 14g에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 파골세포형성 골 흡수를 유의하게 감소시켰다.

[0649] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 골용해를 유발한다. 도 14h에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 골용해를 유의하게 감소시켰다.

[0650] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 골막염을 유발한다. 도 14i에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 골막염을 유의하게 감소시켰다.

[0651] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 연골하골 경화증을 유발한다. 도 14j에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 연골하 골 경화증을 유의하게 감소시켰다.

[0652] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 건 변성을 유발한다. 도 14k에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 건 변성을 유의하게 감소시켰다.

[0653] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 건염을 유발한다. 도 14l에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 건염을 유의하게 감소시켰다.

[0654] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산을 사용한 대상체, 바람직하게는 지혈 장애, 예컨대 혈우병을 갖는 대상체의 치료는 감소된 건활막염을 유발한다. 도 14m에 도시된 바와 같이, 본 발명의 핵산을 사용한 Haem A 마우스의 치료는 상기 마우스에서 건활막염을 유의하게 감소시켰다.

[0655] 따라서, 특정 실시양태에서, 본 발명은 혈우병의 치료에 사용하기에 적합한 또는 사용하기 위한 핵산에 관한 것이고, 여기서 혈우병의 치료는 출혈 감소, 및 골수 증식증 감소, 골관절염 감소, 연골세포 변성/괴사 감소, 출혈 감소, 헤모시데린 침착 감소, 혈종 감소, 파골세포형성 골 흡수 감소, 골용해 감소, 골막염 감소, 연골하골 경화증 감소, 건 변성 감소, 건염 감소, 및/또는 건활막염 감소 중 하나 이상을 특징으로 한다. 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA는 제약 조성물의 부재 하에 "유리" 핵산 또는 "유리 siRNA로서 투여될 수 있다. 네이키드

핵산은 적합한 완충제 용액 중에 존재할 수 있다. 완충제 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카르보네이트 또는 포스페이트, 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 완충제 용액은 포스페이트 완충 염수 (PBS)이다. 완충제 용액의 pH 및 오스몰농도는 대상체에게 투여하기에 적합하도록 조정될 수 있다.

[0656] 대안적으로, 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA는 제약 조성물, 예컨대 dsiRNA 리포솜 제제로서 투여될 수 있다.

[0657] 한 실시양태에서, 방법은 ZPI 유전자의 발현이, 예컨대 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 24시간, 28, 32 또는 약 36시간 동안 감소되도록 본원에서 특색화된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, ZPI 표적 유전자의 발현은 연장된 기간, 예를 들어 적어도 약 2, 3, 4일 또는 그 초과, 예를 들어 약 1주, 2주, 3주 또는 4주 또는 그 초과, 예를 들어 약 1개월, 2개월 또는 3개월 동안 감소된다.

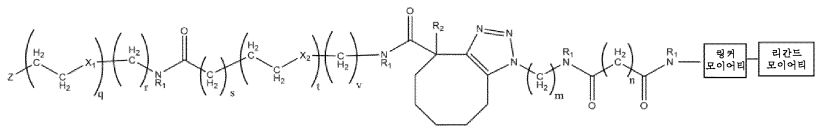
[0658] 대상체는 지혈 장애, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병과 관련된 질환을 치료하기 위해 치료량의 핵산, 예를 들어 siRNA, 예컨대 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg을 투여받을 수 있다.

[0659] 핵산, 예를 들어 siRNA는 정기적으로 일정 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 초기 치료 요법 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. siRNA의 투여는, 예를 들어 환자의 세포 또는 조직에서 ZPI 표적 유전자의 유전자 산물 수준을 적어도 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%, 또는 사용된 검정 방법의 검출 수준 미만으로 감소시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여는 ZPI 유전자-연관 장애의 적어도 1종의 징후 또는 증상의 임상적 안정화 또는 바람직하게는 임상적으로 관련된 감소를 유발한다.

[0660] 대안적으로, 핵산, 예를 들어 siRNA는 피하로, 즉 피하 주사에 의해 투여될 수 있다. 1회 이상의 주사를 사용하여 목적하는 1일 용량의 핵산, 예를 들어 siRNA를 대상체에게 전달할 수 있다. 주사는 일정 기간에 걸쳐 반복될 수 있다. 투여는 정기적으로 반복될 수 있다. 특정 실시양태에서, 초기 치료 요법 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 반복-용량 요법은 정기적으로, 예컨대 격일로 또는 1년에 1회 치료량의 핵산의 투여를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산은 대략 1개월에 1회 내지 분기마다 약 1회 (즉, 대략 3개월마다 1회) 투여된다.

[0661] 한 측면에서, 본 발명은 하기 문장 1-101로 넘버링된 화합물, 공정, 조성물 또는 용도에 적용될 수 있으며, 여기서 문장 1-101에서의 임의의 화학식에 대한 언급은 문장 1-101 내에서 정의된 화학식만을 지칭한다. 이들 화학식을 도 5에 재현한다. 구체적으로, 임의의 하기 문장에서 Z에 의해 나타내어지는 올리고뉴클레오시드 모이어티는 임의의 하기 청구항에 정의된 바와 같은 ZPI의 발현을 억제하기 위한 핵산을 포함할 수 있다.

[0662] 1. 하기 구조를 포함하는 화합물:



[0663] 화학식 (I)

[0664] 여기서:

[0665] R_1은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0666] R_2는 수소, 히드록시, $-OC_{1-3}$알킬, $-C(=O)OC_{1-3}$알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0667] X_1 및 X_2는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0668] m은 1 내지 6의 정수이고;

[0669] n은 1 내지 10의 정수이고;

[0670] q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,

[0671] (i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;

[0672] (ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;

[0673] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티이다.

[0674] 2. 문장 1에 있어서, R_1이 각 경우에 수소인 화합물.

[0675] 3. 문장 1에 있어서, R_1이 메틸인 화합물.

[0676] 4. 문장 1에 있어서, R_1이 에틸인 화합물.

[0677] 5. 문장 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R_2가 히드록시인 화합물.

[0678] 6. 문장 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R_2가 할로인 화합물.

[0679] 7. 문장 6에 있어서, R_2가 플루오로인 화합물.

[0680] 8. 문장 6에 있어서, R_2가 클로로인 화합물.

[0681] 9. 문장 6에 있어서, R_2가 브로모인 화합물.

[0682] 10. 문장 6에 있어서, R_2가 아이오도인 화합물.

[0683] 11. 문장 6에 있어서, R_2가 니트로인 화합물.

[0684] 12. 문장 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, X_1이 메틸렌인 화합물.

[0685] 13. 문장 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, X_1이 산소인 화합물.

[0686] 14. 문장 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, X_1이 황인 화합물.

[0687] 15. 문장 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, X_2가 메틸렌인 화합물.

[0688] 16. 문장 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, X_2가 산소인 화합물.

[0689] 17. 문장 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, X_2가 황인 화합물.

[0690] 18. 문장 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, m = 3인 화합물.

[0691] 19. 문장 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, n = 6인 화합물.

[0692] 20. 문장 13 및 15에 있어서, X_1이 산소이고, X_2가 메틸렌이고, 바람직하게는 하기인 화합물:

[0693] q = 1,

[0694] r = 2,

[0695] s = 1,

[0696] t = 1,

[0697] v = 1.

[0698] 21. 문장 12 및 15에 있어서, X_1 및 X_2 둘 다가 메틸렌이고, 바람직하게는 하기인 화합물:

[0699] q = 1,

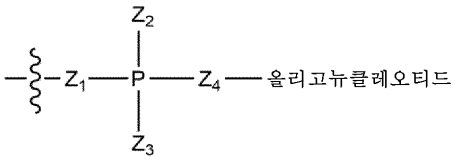
[0700] r = 3,

[0701] s = 1,

[0702] t = 1,

[0703] v = 1.

[0704] 22. 문장 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, Z가 하기인 화합물:



[0705]

[0706] 여기서:

[0707] Z_1, Z_2, Z_3, Z_4는 각 경우에 독립적으로 산소 또는 황이고;

[0708] P 및 Z_2, 및 P 및 Z_3 사이의 하나의 결합은 단일 결합이고, 다른 결합은 이중 결합이다.

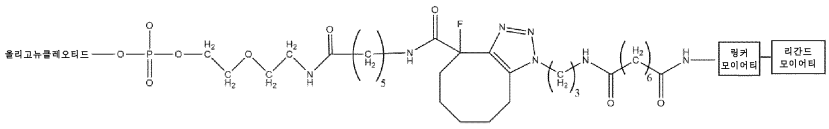
[0709] 23. 문장 22에 있어서, 상기 올리고뉴클레오시드가 표적 유전자의 발현을 조정, 바람직하게는 억제할 수 있는 RNA 화합물인 화합물.

[0710] 24. 문장 23에 있어서, 상기 RNA 화합물이 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖는 것인 화합물.

[0711] 25. 문장 24에 있어서, RNA 화합물이 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

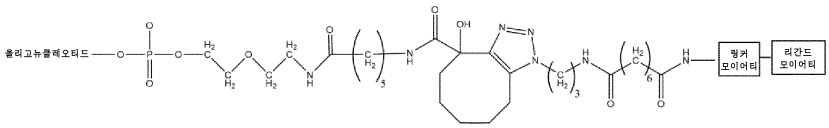
[0712] 26. 문장 24에 있어서, RNA 화합물이 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[0713] 27. 하기 화학식 (II)의 화합물.



[0714] 화학식 (II)

[0715] 28. 하기 화학식 (III)의 화합물.



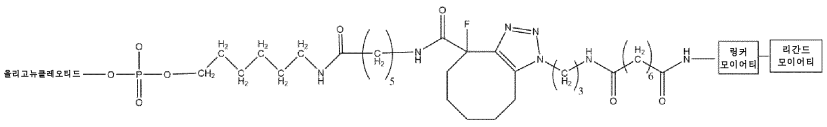
[0716] 화학식 (III)

[0717] 29. 문장 27 또는 28에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[0718] 30. 문장 27에 정의된 바와 같은 화학식 (II)의 화합물 및 문장 28에 정의된 바와 같은 화학식 (III)의 화합물을 임의로 문장 29에 따라 포함하는 조성물.

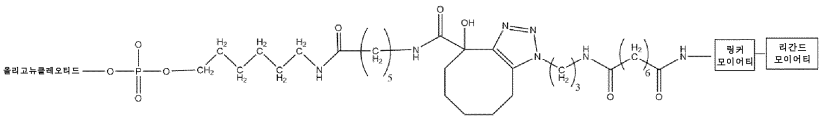
[0719] 31. 문장 30에 있어서, 상기 문장 28에 정의된 바와 같은 화학식 (III)의 화합물이 상기 조성물의 10 내지 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 것인 조성물.

[0720] 32. 하기 화학식 (IV)의 화합물.



[0721] 화학식 (IV)

[0722] 33. 하기 화학식 (V)의 화합물.



[0723] 화학식 (V)

[0724] 34. 문장 32 또는 33에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[0725] 35. 문장 32에 정의된 바와 같은 화학식 (IV)의 화합물 및 문장 33에 정의된 바와 같은 화학식 (V)의 화합물을 임의로 문장 34에 따라 포함하는 조성물.

[0726] 36. 문장 35에 있어서, 상기 문장 33에 정의된 바와 같은 화학식 (V)의 화합물이 상기 조성물의 10 내지 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 것인 조성물.

[0727] 37. 문장 1 내지 29, 또는 32 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 2' 위치에서 변형된 1개 이상의 리보스, 바람직하게는 2' 위치에서 변형된 복수의 리보스를 추가로 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하는 것인 화합물.

[0728] 38. 문장 37에 있어서, 변형이 2'-O-메틸, 2'-데옥시-플루오로 및 2'-데옥시로부터 선택되는 것인 화합물.

[0729] 39. 문장 1 내지 29, 또는 32 내지 34, 또는 37 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 1개 이상의 단부에서 1개 이상의 분해 보호 모이어티를 추가로 포함하는 것인 화합물.

[0730] 40. 문장 39에 있어서, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 리간드 모이어티를 보유하는 올리고뉴클레오시드 가닥의 단부에 존재하지 않고/거나, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결, 포스포로디티오에이트 뉴클레오시드간 연결 및 역전된 무염기성 뉴클레오시드로부터 선택되고, 여기서 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 리간드 모이어티를 보유하는 가닥의 원위 단부에 존재하는 것인 화합물.

[0731] 41. 문장 1 내지 29, 또는 32 내지 34, 또는 37 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 문장 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 리간드 모이어티가 1개 이상의 리간드를 포함하는 것인 화합물.

[0732] 42. 문장 41에 있어서, 상기 문장 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 리간드 모이어티가 1개 이상의 탄수화물 리간드를 포함하는 것인 화합물.

[0733] 43. 문장 42에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 모노사카라이드, 디사카라이드, 트리사카라이드, 테트라사카라이드, 올리고사카라이드 또는 폴리사카라이드일 수 있는 것인 화합물.

[0734] 44. 문장 43에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 1개 이상의 갈락토스 모이어티, 1개 이상의 락토스 모이어티, 1개 이상의 N-아세틸갈락토사민 모이어티, 및/또는 1개 이상의 만노스 모이어티를 포함하는 것인 화합물.

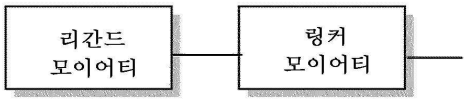
[0735] 45. 문장 44에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 1개 이상의 N-아세틸-갈락토사민 모이어티를 포함하는 것인 화합물.

[0736] 46. 문장 45에 있어서, 2 또는 3개의 N-아세틸갈락토사민 모이어티를 포함하는 화합물.

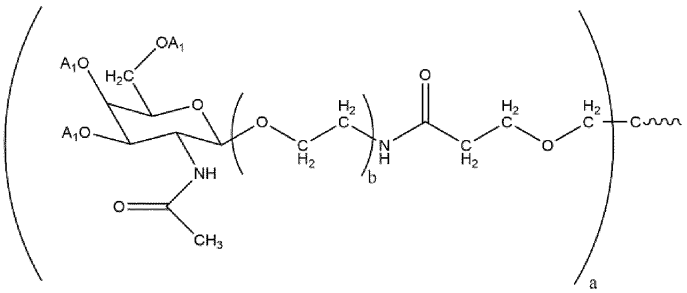
[0737] 47. 문장 41 내지 제46 중 어느 하나에 있어서, 상기 1개 이상의 리간드가 선형 배위 또는 분지형 배위로 부착된 것인 화합물.

[0738] 48. 문장 47에 있어서, 상기 1개 이상의 리간드가 이중안테나 또는 삼중안테나 분지형 배위로서 부착된 것인 화합물.

[0739] 49. 문장 46 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 문장 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 모이어티:

[0740] 

[0741] 이 하기 화학식 (VIa), (VIb) 또는 (VIc) 중 임의의 것, 바람직하게는 하기 화학식 (VIa)인 화합물:



화학식 (VIa)

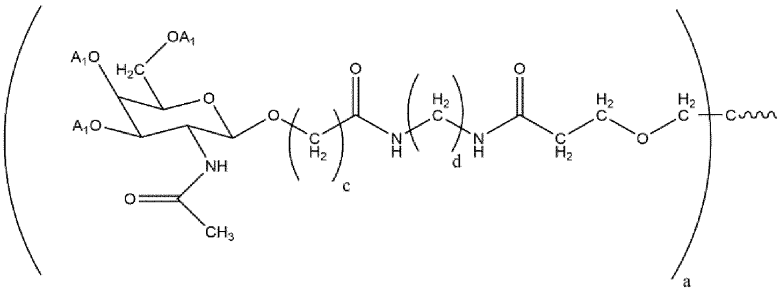
[0742]

[0743] (여기서:

[0744] A_1은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[0745] a는 2 또는 3의 정수이고;

[0746] b는 2 내지 5의 정수임); 또는



화학식 (VIb)

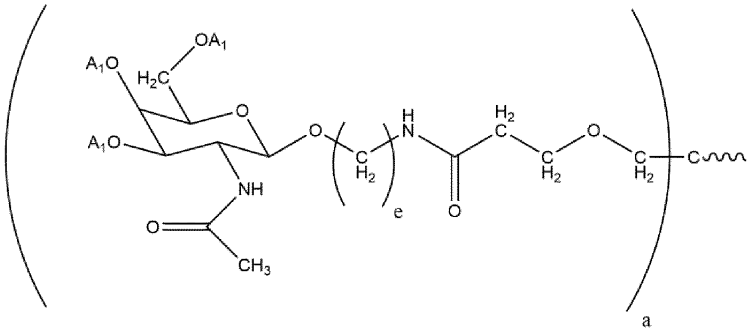
[0747]

[0748] (여기서:

[0749] A_1은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[0750] a는 2 또는 3의 정수이고;

[0751] c 및 d는 독립적으로 1 내지 6의 정수임); 또는



화학식 (VIc)

[0752]

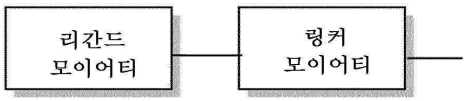
[0753] (여기서:

[0754] A_I은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[0755] a는 2 또는 3의 정수이고;

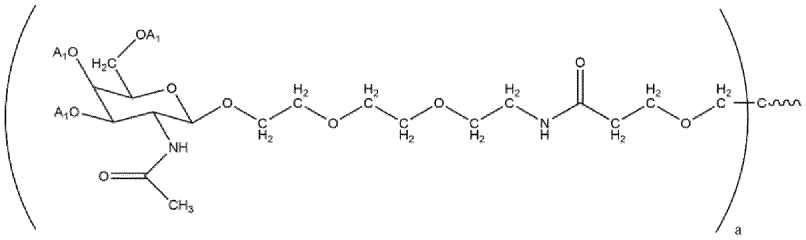
[0756] e는 2 내지 10의 정수임).

[0757] 50. 문장 46 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 문장 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 모이어티:



[0758]

[0759] 이 하기 화학식 (VII)인 화합물:



화학식 (VII)

[0760]

[0761] (여기서:

[0762] A_I은 수소이고;

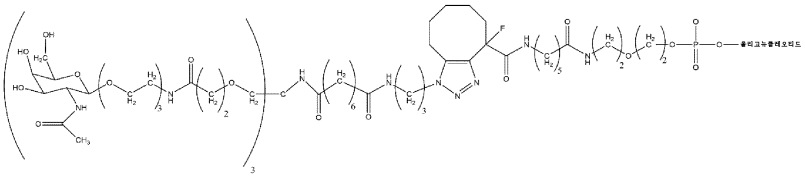
[0763] a는 2 또는 3의 정수임).

[0764] 51. 문장 49 또는 50에 있어서, a = 2인 화합물.

[0765] 52. 문장 49 또는 50에 있어서, a = 3인 화합물.

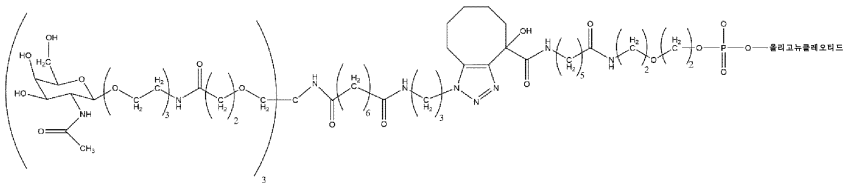
[0766] 53. 문장 49에 있어서, b = 3인 화합물.

[0767] 54. 하기 화학식 (VIII)의 화합물.



[0768] 화학식 (VIII)

[0769] 55. 하기 화학식 (IX)의 화합물.



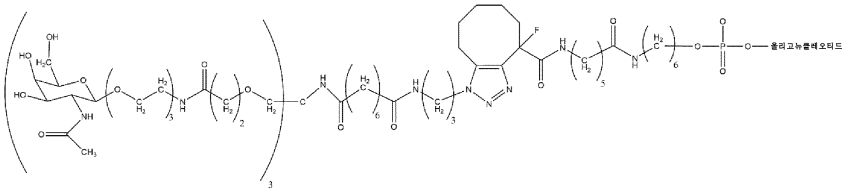
[0770] 화학식 (IX)

[0771] 56. 문장 54 또는 55에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[0772] 57. 문장 54에 정의된 바와 같은 화학식 (VIII)의 화합물 및 문장 55에 정의된 바와 같은 화학식 (IX)의 화합물을 임의로 문장 56에 따라 포함하는 조성물.

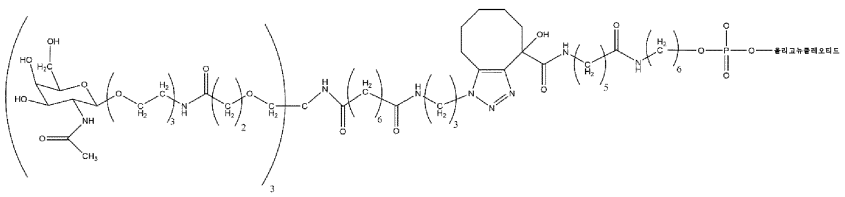
[0773] 58. 문장 57에 있어서, 상기 문장 55에 정의된 바와 같은 화학식 (IX)의 화합물이 상기 조성물의 10 내지 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 것인 조성물.

[0774] 59. 하기 화학식 (X)의 화합물.



[0775] 화학식 (X)

[0776] 60. 하기 화학식 (XI)의 화합물.



[0777] 화학식 (XI)

[0778] 61. 문장 59 또는 60에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[0779] 62. 문장 59에 정의된 바와 같은 화학식 (X)의 화합물 및 문장 60에 정의된 바와 같은 화학식 (XI)의 화합물을

임의로 문장 61에 따라 포함하는 조성물.

[0780] 63. 문장 62에 있어서, 상기 문장 60에 정의된 바와 같은 화학식 (XI)의 화합물이 상기 조성물의 10 내지 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 것인 조성물.

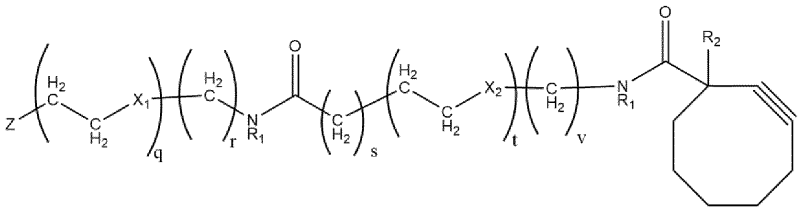
[0781] 64. 문장 54 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 2' 위치에서 변형된 1개 이상의 리보스, 바람직하게는 2' 위치에서 변형된 복수의 리보스를 추가로 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하는 것인 화합물.

[0782] 65. 문장 64에 있어서, 변형이 2'-O-메틸, 2'-데옥시-플루오로 및 2'-데옥시로부터 선택되는 것인 화합물.

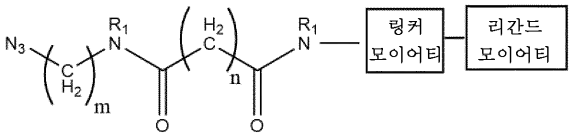
[0783] 66. 문장 54 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 1개 이상의 단부에서 1개 이상의 분해 보호 모이어티를 추가로 포함하는 것인 화합물.

[0784] 67. 문장 66에 있어서, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 리간드 모이어티를 보유하는 올리고뉴클레오시드 가닥의 단부에 존재하지 않고/거나, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결, 포스포로디티오에이트 뉴클레오시드간 연결 및 역전된 무염기성 뉴클레오시드로부터 선택되고, 여기서 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 문장 54, 55, 59 또는 60 중 임의의 것에서의 화학식 (VIII), (IX), (X) 또는 (XI) 중 임의의 것에 제시된 바와 같은 리간드 모이어티를 보유하는 가닥의 원위 단부에 존재하는 것인 화합물.

[0785] 68. 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법으로서, 하기 화학식 (XII) 및 (XIII)의 화합물을 반응시키고:



화학식 (XII)



화학식 (XIII)

[0786]

[0787] (본원에서:

[0788] R_1은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0789] R_2는 수소, 히드록시, $-OC_{1-3}$알킬, $-C(=O)OC_{1-3}$알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0790] X_1 및 X_2는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0791] m은 1 내지 6의 정수이고;

[0792] n은 1 내지 10의 정수이고;

[0793] q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,

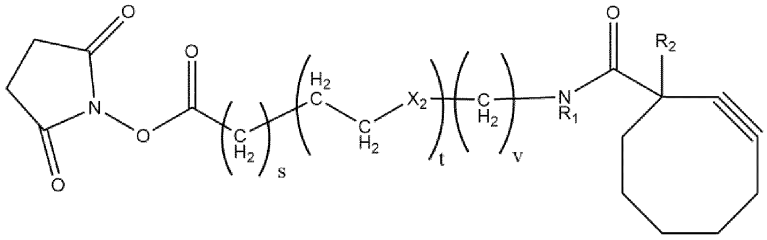
[0794] (i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;

[0795] (ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;

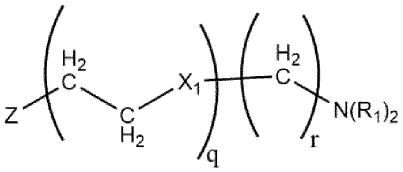
[0796] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티임);

[0797] 적절한 경우에 리간드의 탈보호 및/또는 올리고뉴클레오시드 모이어티에 대한 제2 가닥의 어닐링을 수행하는 것을 포함하는 방법.

[0798] 69. 문장 68에 있어서, 화학식 (XII)의 화합물이 하기 화학식 (XIV) 및 (XV)의 화합물을 반응시켜 제조되는 것인 방법:



화학식 (XIV)



화학식 (XV)

[0799]

[0800] R_1은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0801] R_2는 수소, 히드록시, $-OC_{1-3}$알킬, $-C(=O)OC_{1-3}$알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0802] X_1 및 X_2는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0803] q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,

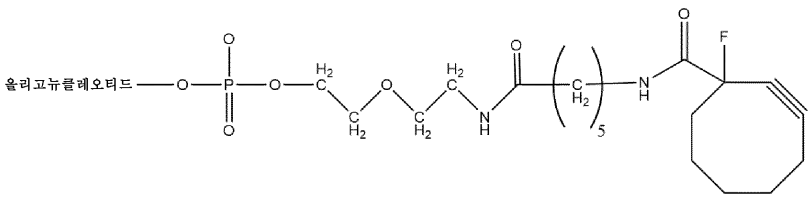
[0804] (i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;

[0805] (ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;

[0806] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티이다.

[0807] 70. 문장 68에 있어서, 문장 20, 25, 27, 29, 54, 56 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 57, 58 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법으로서, 여기서:

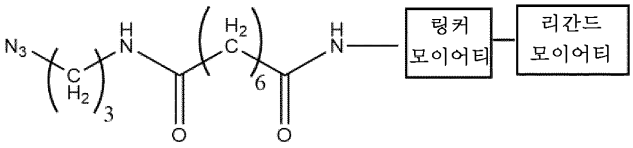
[0808] 화학식 (XII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIa)이고:



화학식 (XIIa)

[0809]

[0810] 화학식 (XIII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIIa)이고:



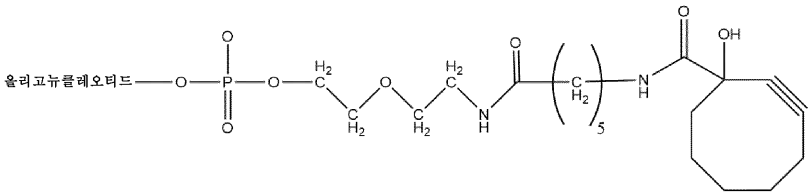
화학식 (XIIIa)

[0811]

[0812] 여기서 올리고뉴클레오시드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[0813] 71. 문장 68에 있어서, 문장 20, 25, 28, 29, 55, 56, 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 57, 58 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법으로서, 여기서:

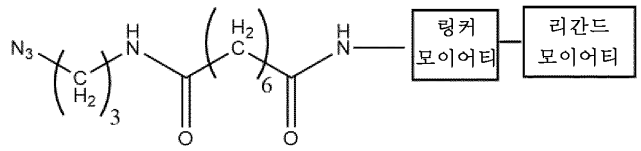
[0814] 화학식 (XII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIb)이고:



화학식 (XIIb)

[0815]

[0816] 화학식 (XIII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIIa)이고:



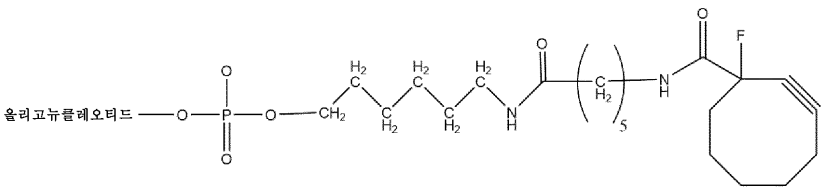
화학식 (XIIIa)

[0817]

[0818] 여기서 올리고뉴클레오시드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[0819] 72. 문장 68에 있어서, 문장 21, 26, 32, 34, 59, 61 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 35, 36, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법으로서, 여기서:

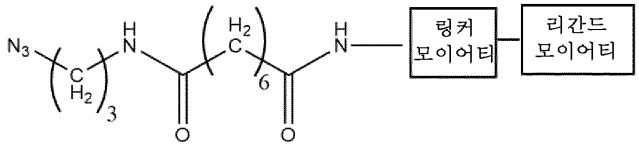
[0820] 화학식 (XII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIc)이고:



화학식 (XIIc)

[0821]

[0822] 화학식 (XIII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIIa)이고:



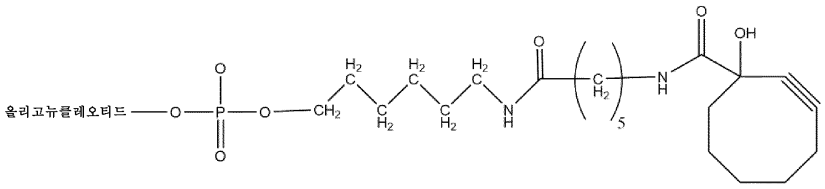
화학식 (XIIIa)

[0823]

[0824] 여기서 올리고뉴클레오시드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[0825] 73. 문장 68에 있어서, 문장 21, 26, 33, 34, 60, 61 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 35, 36, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법으로서, 여기서:

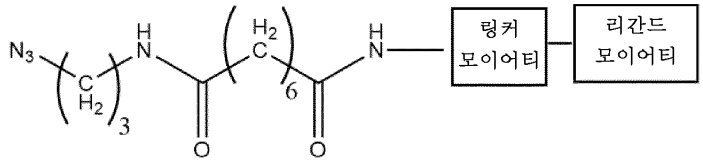
[0826] 화학식 (XII)의 화합물이 하기 화학식 (XIId)이고:



화학식 (XIId)

[0827]

[0828] 화학식 (XIII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIIa)이고:



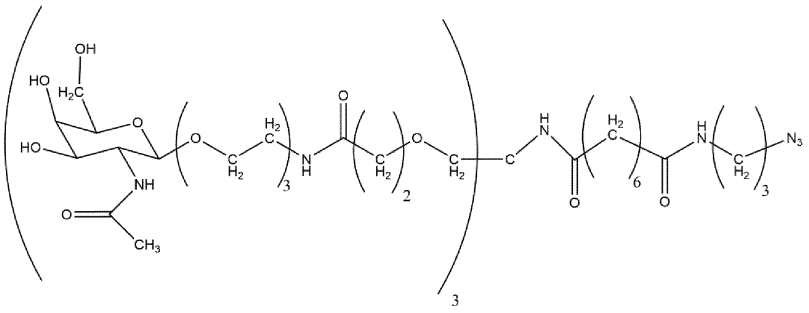
화학식 (XIIIa)

[0829]

[0830] 여기서 올리고뉴클레오시드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[0831] 74. 문장 70 내지 73 중 어느 하나에 있어서,

[0832] 화학식 (XIIIa)의 화합물이 하기 화학식 (XIIIb)인 방법.

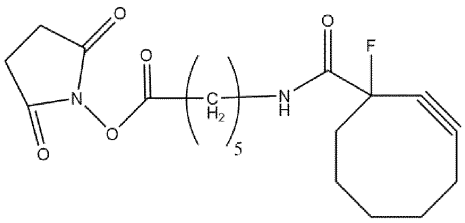


화학식 (XIIIb)

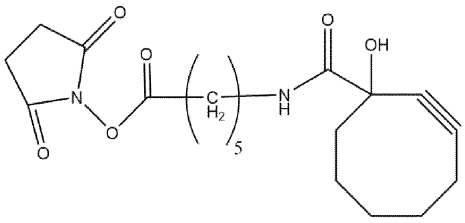
[0833]

[0834] 75. 문장 69에 있어서, 문장 70 내지 73에 따라,

[0835] 화학식 (XIV)의 화합물이 하기 화학식 (XIVa) 또는 화학식 (XIVb)이고:



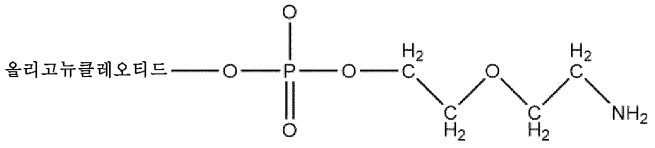
화학식 (XIVa)



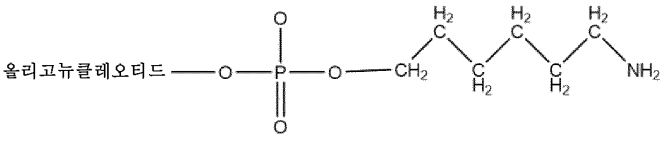
화학식 (XIVb)

[0836]

[0837] 화학식 (XV)의 화합물이 하기 화학식 (XVa) 또는 화학식 (XIVb)이고:



화학식 (XVa)



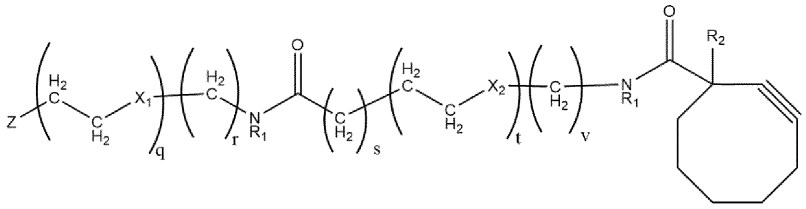
화학식 (XVb)

[0838]

[0839] 여기서 올리고뉴클레오시드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서

각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 (i) 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 화학식 (XVa)의 인접한 포스페이트에 부착되거나, 또는 (ii) 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 화학식 (XVb)의 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[0840] 76. 하기 화학식 (XII)의 화합물:



화학식 (XII)

[0841]

[0842] 여기서:

[0843] R_1은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0844] R_2는 수소, 히드록시, $-OC_{1-3}$알킬, $-C(=O)OC_{1-3}$알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0845] X_1 및 X_2는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

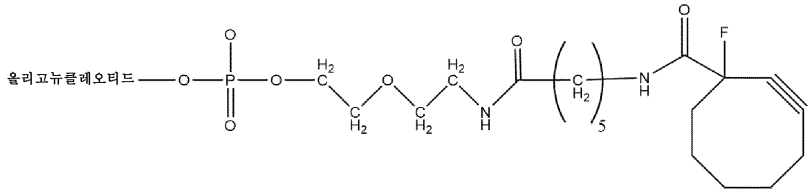
[0846] q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,

[0847] (i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;

[0848] (ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;

[0849] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티이다.

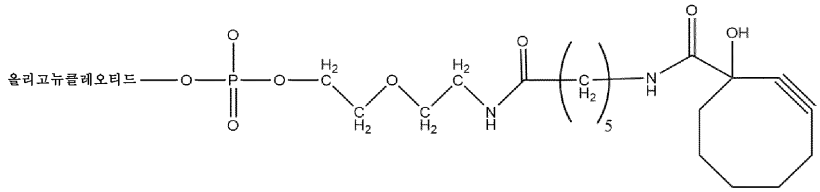
[0850] 77. 하기 화학식 (XIIa)의 화합물.



화학식 (XIIa)

[0851]

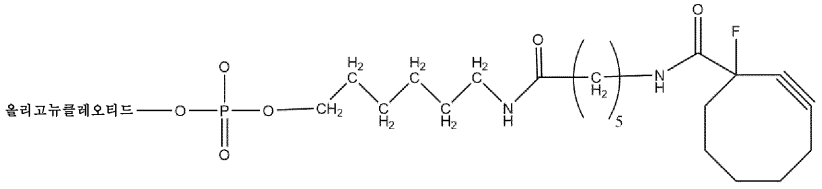
[0852] 78. 하기 화학식 (XIIb)의 화합물.



화학식 (XIIb)

[0853]

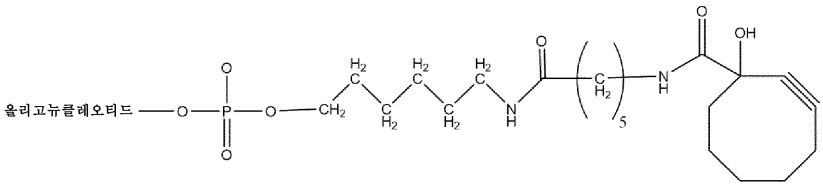
[0854] 79. 화학식 (XIIc)의 화합물.



화학식 (XIIc)

[0855]

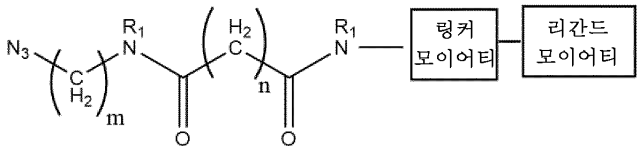
[0856] 80. 화학식 (XIId)의 화합물.



화학식 (XIId)

[0857]

[0858] 81. 하기 화학식 (XIII)의 화합물:



화학식 (XIII)

[0859]

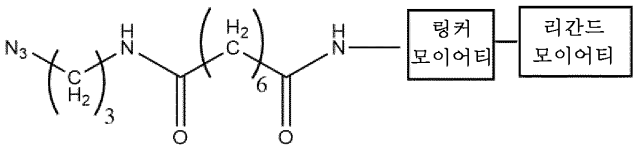
[0860] 여기서:

[0861] R_1은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0862] m은 1 내지 6의 정수이고;

[0863] n은 1 내지 10의 정수이다.

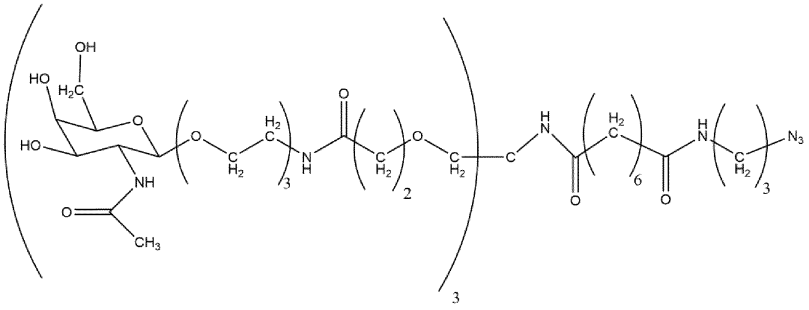
[0864] 82. 하기 화학식 (XIIIa)의 화합물.



화학식 (XIIIa)

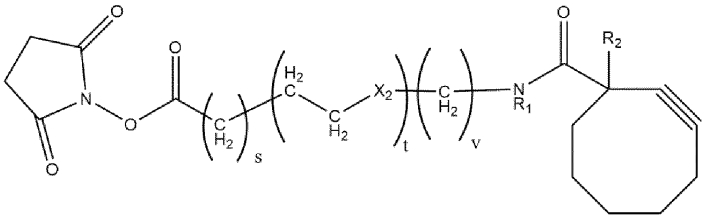
[0865]

[0866] 83. 하기 화학식 (XIIIb)의 화합물.



[0867] 화학식 (XIIIb)

[0868] 84. 하기 화학식 (XIV)의 화합물:



[0869] 화학식 (XIV)

[0870] 여기서:

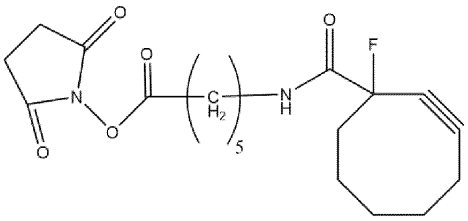
[0871] R_1은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0872] R_2는 수소, 히드록시, $-OC_{1-3}$알킬, $-C(=O)OC_{1-3}$알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0873] X_2는 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

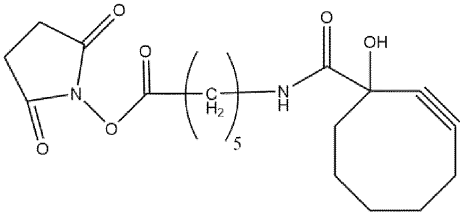
[0874] s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단 s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없다.

[0875] 85. 하기 화학식 (XIVa)의 화합물.



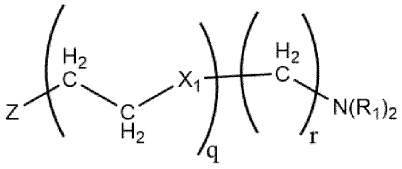
[0876] 화학식 (XIVa)

[0877] 86. 하기 화학식 (XIVb)의 화합물.



[0878] 화학식 (XIVb)

[0879] 87. 하기 화학식 (XV)의 화합물:



화학식 (XV)

[0880]

[0881] 여기서:

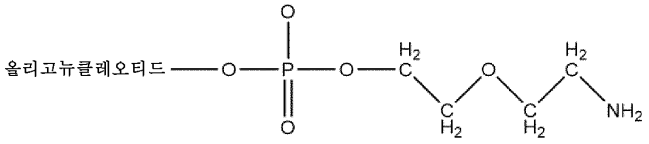
[0882] R_1은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0883] X_1은 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0884] q 및 r은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단 q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;

[0885] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티이다.

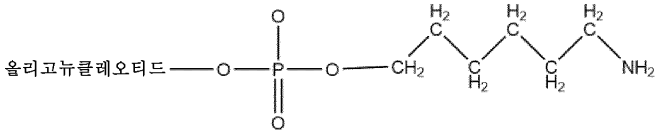
[0886] 88. 하기 화학식 (XVa)의 화합물.



화학식 (XVa)

[0887]

[0888] 89. 하기 화학식 (XVb)의 화합물.



화학식 (XVb)

[0889]

[0890] 90. 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62 및 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조에 사용하기 위한, 문장 76, 81 내지 84, 87 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도.

[0891] 91. 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62 및 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조에 사용하기 위한, 문장 85에 따른 화합물의 용도로서, 여기서 R_2 = F인 용도.

[0892] 92. 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62 및 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조에 사용하기 위한, 문장 86에 따른 화합물의 용도로서, 여기서 R_2 = OH인 용도.

[0893] 93. 문장 20, 25, 27, 29, 54, 56 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 57, 58 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 77에 따른 화합물의 용도.

[0894] 94. 문장 20, 25, 28, 29, 55, 56 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 57, 58 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 78에 따른 화합물의 용도.

[0895] 95. 문장 21, 26, 32, 34, 59, 61 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 35, 36, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 79에 따른 화합물의 용도.

[0896] 96. 문장 21, 26, 33, 34, 60, 61 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 35, 36, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 80에 따른 화합물의 용도.

[0897] 97. 문장 20, 25, 27 내지 29, 54 내지 56 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 57, 58 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 88에 따른 화합물의 용도.

[0898] 98. 문장 21, 26, 32 내지 34, 59 내지 61 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 35, 36, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 89에 따른 화합물의 용도.

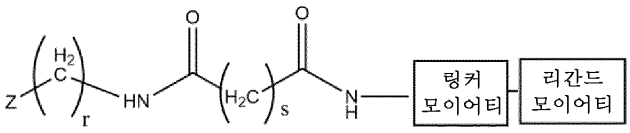
[0899] 99. 문장 68 내지 75 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 수득되거나 또는 수득가능한 화합물 또는 조성물.

[0900] 100. 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62 및 63 중 어느 하나에 따른 조성물을 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.

[0901] 101. 요법에 사용하기 위한, 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62 및 63 중 어느 하나에 따른 조성물.

[0902] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 1-56으로 넘버링된 조항의 화합물, 공정, 조성물 또는 용도에 적용될 수 있으며, 여기서 조항에서의 임의의 화학식에 대한 언급은 조항 1-56 내에서 정의된 화학식만을 지칭한다. 이들 화학식을 도 6에 재현한다. 구체적으로, 임의의 하기 조항에서 Z에 의해 나타내어지는 올리고뉴클레오시드 모이어티는 임의의 하기 청구항에 정의된 바와 같은 ZPI의 발현을 억제하기 위한 핵산을 포함할 수 있다.

[0903] 1. 하기 구조를 포함하는 화합물:



[0904] 화학식 (I)

[0905] 여기서:

[0906] r 및 s는 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;

[0907] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티이다.

[0908] 2. 조항 1에 있어서, s가 4 내지 12로부터 선택된 정수인 화합물.

[0909] 3. 조항 2에 있어서, s가 6인 화합물.

[0910] 4. 조항 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, r이 4 내지 14로부터 선택된 정수인 화합물.

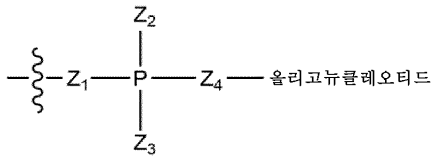
[0911] 5. 조항 4에 있어서, r이 6인 화합물.

[0912] 6. 조항 4에 있어서, r이 12인 화합물.

[0913] 7. 조항 5에 있어서, 조항 3에 따른 화합물.

[0914] 8. 조항6에 있어서, 조항 3에 따른 화합물.

[0915] 9. 조항 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, Z가 하기인 화합물:



[0916]

[0917] 여기서:

[0918] Z_1, Z_2, Z_3, Z_4는 각 경우에 독립적으로 산소 또는 황이고;

[0919] P 및 Z_2, 및 P 및 Z_3 사이의 하나의 결합은 단일 결합이고, 다른 결합은 이중 결합이다.

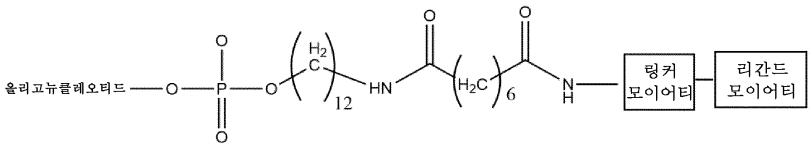
[0920] 10. 조항 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오시드가 표적 유전자의 발현을 조정, 바람직하게는 억제할 수 있는 RNA 화합물인 화합물.

[0921] 11. 조항 10에 있어서, 상기 RNA 화합물이 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖는 것인 화합물.

[0922] 12. 조항 11에 있어서, 바람직하게는 또한 조항 3 및 6에 따라, RNA 화합물이 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[0923] 13. 조항 11에 있어서, 바람직하게는 또한 조항 3 및 5에 따라, RNA 화합물이 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

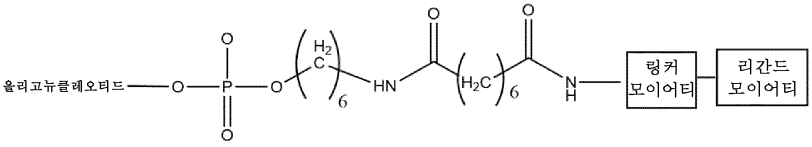
[0924] 14. 바람직하게는 조항 12에 따른 화학식 (II)의 화합물.



화학식 (II)

[0925]

[0926] 15. 바람직하게는 조항 13에 따른 화학식 (III)의 화합물.



화학식 (III)

[0927]

[0928] 16. 조항 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 2' 위치에서 변형된 1개 이상의 리보스, 바람직하게는 2' 위치에서 변형된 복수의 리보스를 추가로 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하는 것인 화합물.

[0929] 17. 조항 16에 있어서, 변형이 2'-O-메틸, 2'-데옥시-플루오로 및 2'-데옥시로부터 선택되는 것인 화합물.

[0930] 18. 조항 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 1개 이상의 단부에서 1개 이상의 분해 보호 모이어티를 추가로 포함하는 것인 화합물.

[0931] 19. 조항 18에 있어서, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 링커/리간드 모이어티를 보유하는 올리고뉴클레오시드 가닥의 단부에 존재하지 않고/거나, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결, 포스포로디티오에이트 뉴클레오시드간 연결 및 역전된 무염기성 뉴클레오시드로부터 선택되고, 여기서 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 링커/리간드 모이어티를 보유하는 단부에 대해 동일한 가닥의 원위 단부에 존재하는 것인 화합물.

[0932] 20. 조항 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 조항 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 리간드 모이어티가 1개 이상의 리간드를 포함하는 것인 화합물.

[0933] 21. 조항 20에 있어서, 상기 조항 1에서 화학식 (I)로 도시된 바와 같은 리간드 모이어티가 1개 이상의 탄수화물 리간드를 포함하는 것인 화합물.

[0934] 22. 조항 21에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 모노사카라이드, 디사카라이드, 트리사카라이드, 테트라사카라이드, 올리고사카라이드 또는 폴리사카라이드일 수 있는 것인 화합물.

[0935] 23. 조항 22에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 1개 이상의 갈락토스 모이어티, 1개 이상의 락토스 모이어티, 1개 이상의 N-아세틸갈락토사민 모이어티, 및/또는 1개 이상의 만노스 모이어티를 포함하는 것인 화합물.

[0936] 24. 조항 23항에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 1개 이상의 N-아세틸-갈락토사민 모이어티를 포함하는 것

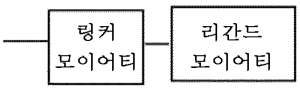
인 화합물.

[0937] 25. 조항 24에 있어서, 2 또는 3개의 N-아세틸갈락토사민 모이어티를 포함하는 화합물.

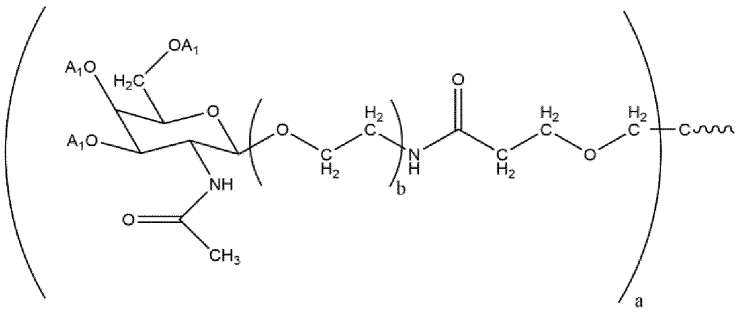
[0938] 26. 이전 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 1개 이상의 리간드가 선형 배위 또는 분지형 배위로 부착된 것인 화합물.

[0939] 27. 조항 26에 있어서, 상기 1개 이상의 리간드가 이중안테나 또는 삼중안테나 분지형 배위로서 부착된 것인 화합물.

[0940] 28. 조항 20 내지 27에 있어서, 상기 조항 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 모이어티:

[0941] 

[0942] 이 하기 화학식 (IV), (V) 또는 (VI) 중 임의의 것, 바람직하게는 하기 화학식 (IV)인 화합물:



화학식 (IV)

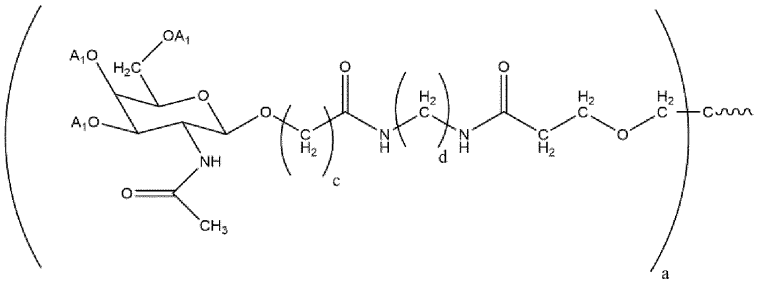
[0943]

[0944] (여기서:

[0945] A_I은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[0946] a는 2 또는 3의 정수이고;

[0947] b는 2 내지 5의 정수임); 또는



화학식 (V)

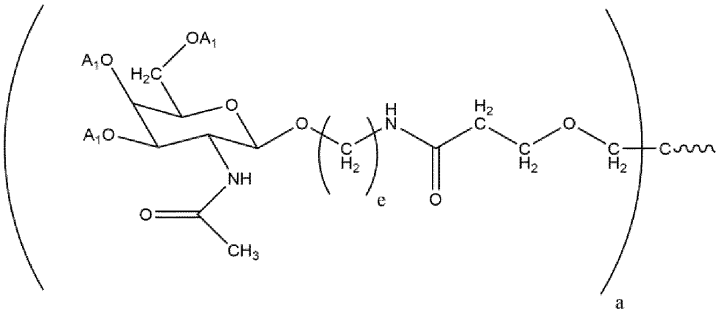
[0948]

[0949] (여기서:

[0950] A_I은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[0951] a는 2 또는 3의 정수이고;

[0952] c 및 d는 독립적으로 1 내지 6의 정수임); 또는



화학식 (VI)

[0953]

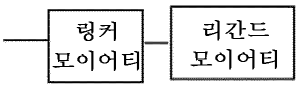
[0954] (여기서:

[0955] A_I은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[0956] a는 2 또는 3의 정수이고;

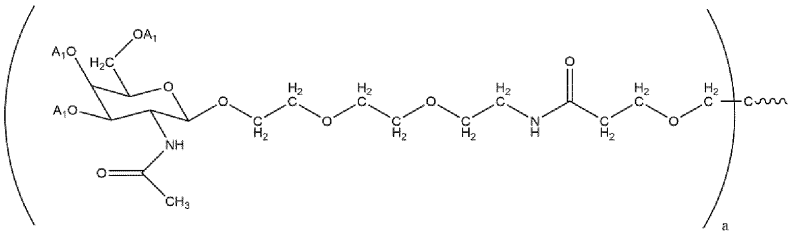
[0957] e는 2 내지 10의 정수임).

[0958] 29. 조항 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 조항 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 모이어티:



[0959]

[0960] 이 하기 화학식 (VII)인 화합물:



화학식 (VII)

[0961]

[0962] (여기서:

[0963] A_I은 수소이고;

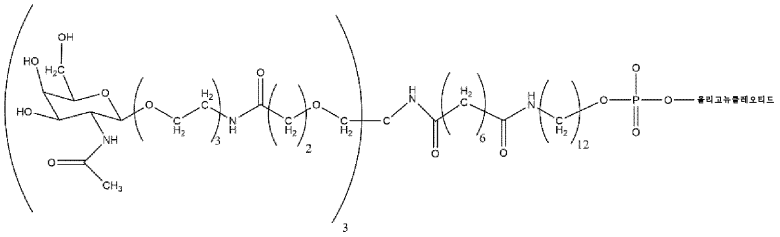
[0964] a는 2 또는 3의 정수임).

[0965] 30. 조항 28 또는 29에 있어서, a = 2인 화합물.

[0966] 31. 조항 28 또는 29항에 있어서, a = 3인 화합물.

[0967] 32. 조항 28항에 있어서, b = 3인 화합물.

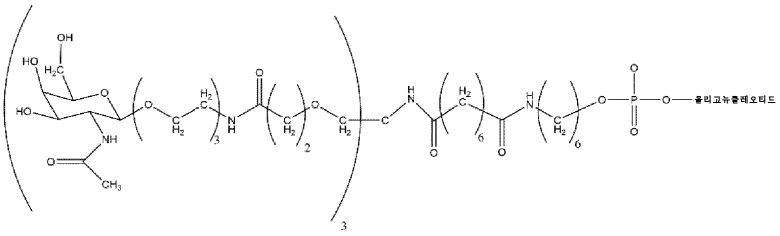
[0968] 33. 하기 화학식 (VIII)의 화합물.



화학식 (VIII)

[0969]

[0970] 34. 하기 화학식 (IX)의 화합물.



화학식 (IX)

[0971]

[0972] 35. 조항 33 또는 34에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 2' 위치에서 변형된 1개 이상의 리보스, 바람직하게는 2' 위치에서 변형된 복수의 리보스를 추가로 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하는 것인 화합물.

[0973] 36. 조항 35에 있어서, 변형이 2'-O-메틸, 2'-데옥시-플루오로 및 2'-데옥시로부터 선택되는 것인 화합물.

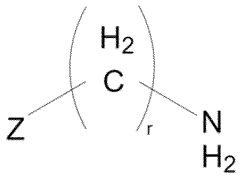
[0974] 37. 조항 33 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 1개 이상의 단부에서 1개 이상의 분해 보호 모이어티를 추가로 포함하는 것인 화합물.

[0975] 38. 조항 37에 있어서, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 링커/리간드 모이어티를 보유하는 올리고뉴클레오시드 가닥의 단부에 존재하지 않고/거나, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결, 포스포로디티오에이트 뉴클레오시드간 연결 및 역전된 무염기성 뉴클레오시드로부터 선택되고, 여기서 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 링커/리간드 모이어티를 보유하는 단부에 대해 동일한 가닥의 원위 단부에 존재하는 것인 화합물.

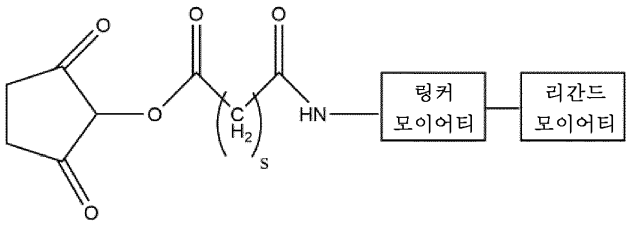
[0976] 39. 조항 33에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[0977] 40. 조항 34에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[0978] 41. 조항 1 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조 방법으로서, 하기 화학식 (X) 및 (XI)의 화합물을 반응시키고:



화학식 (X)



화학식 (XI)

[0979]

[0980] (여기서:

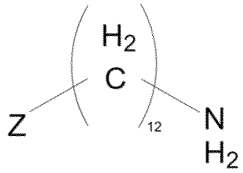
[0981] r 및 s는 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;

[0982] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티임);

[0983] 적절한 경우에 리간드의 탈보호 및/또는 올리고뉴클레오시드에 대한 제2 가닥의 어닐링을 수행하는 것을 포함하는 방법.

[0984] 42. 조항 41에 있어서, 조항 6, 8 내지 14, 16 내지 33, 및 35 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조 방법으로서, 여기서:

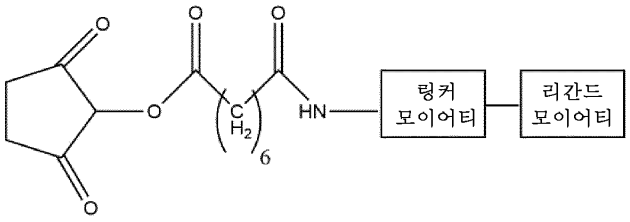
[0985] 화학식 (X)의 화합물이 하기 화학식 (Xa)이고:



화학식 (Xa)

[0986]

[0987] 화학식 (XI)의 화합물이 하기 화학식 (XIa)이고:



화학식 (XIa)

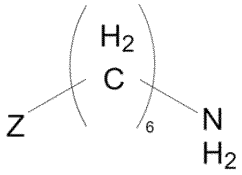
[0988]

[0989] 여기서 올리고뉴클레오시드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[0990] 43. 조항 41에 있어서, 조항 5, 7, 9 내지 13, 15 내지 32, 및 34 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조

하는 방법으로서, 여기서:

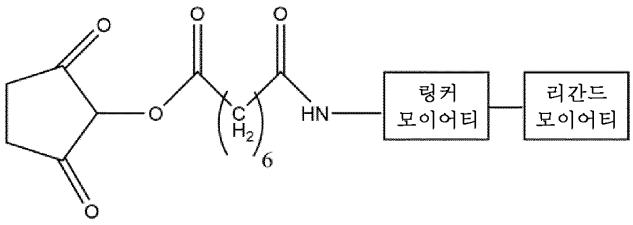
[0991] 화학식 (X)의 화합물이 하기 화학식 (Xb)이고:



화학식 (Xb)

[0992]

[0993] 화학식 (XI)의 화합물이 하기 화학식 (XIa)이고:



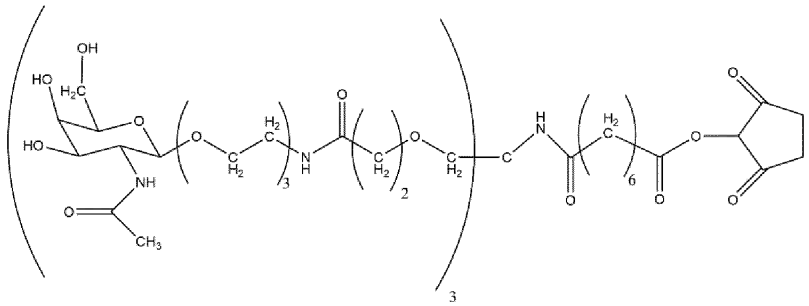
화학식 (XIa)

[0994]

[0995] 여기서 올리고뉴클레오시드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[0996] 44. 조항 42 또는 43에 있어서,

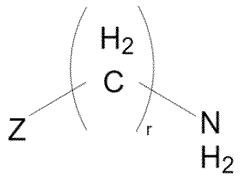
[0997] 화학식 (XIa)의 화합물이 하기 화학식 (XIb)인 방법.



화학식 (XIb)

[0998]

[0999] 45. 하기 화학식 (X)의 화합물.



화학식 (X)

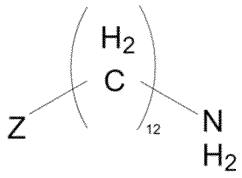
[1000]

[1001] 여기서:

[1002] r은 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;

[1003] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티이다.

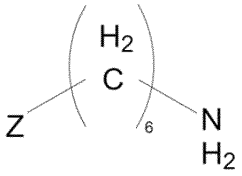
[1004] 46. 하기 화학식 (Xa)의 화합물.



화학식 (Xa)

[1005]

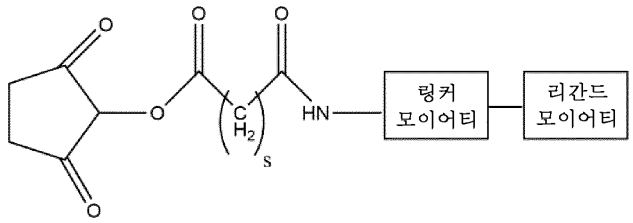
[1006] 47. 하기 화학식 (Xb)의 화합물.



화학식 (Xb)

[1007]

[1008] 48. 하기 화학식 (XI)의 화합물:



화학식 (XI)

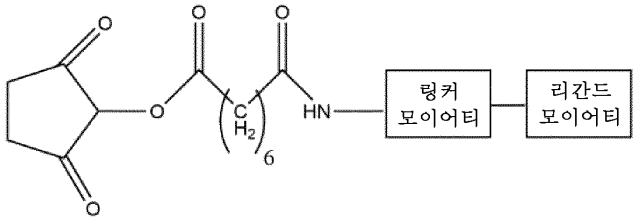
[1009]

[1010] 여기서:

[1011] s는 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;

[1012] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티이다.

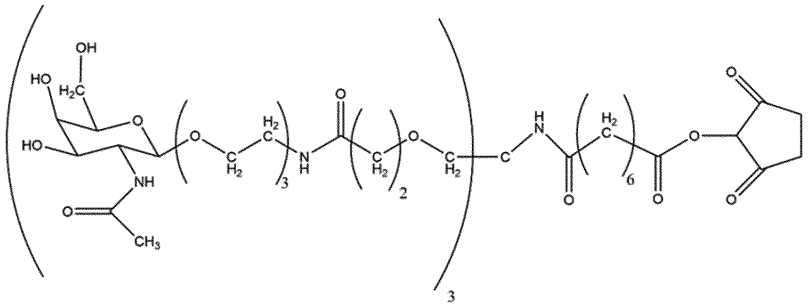
[1013] 49. 하기 화학식 (XIa)의 화합물.



화학식 (XIa)

[1014]

[1015] 50. 화학식 (XIb)의 화합물.



화학식 (XIb)

[1016]

[1017] 51. 조항 1 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조를 위한, 조항 45 및 48 내지 50에 따른 화합물의 용도.

[1018] 52. 조항 6, 8 내지 14, 16 내지 33, 및 35 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조를 위한, 조항 46에 따른 화합물의 용도.

[1019] 53. 조항 5, 7, 9 내지 13, 15 내지 32, 및 34 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조를 위한, 조항 47에 따른 화합물의 용도.

[1020] 54. 조항 41 내지 44 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 수득되거나 또는 수득가능한 화합물 또는 조성물.

[1021] 55. 조항 1 내지 40에 따른 화합물을 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.

[1022] 56. 요법에 사용하기 위한 조항 1 내지 40에 따른 화합물.

[1023] 실시예

[1024] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 보다 완전히 이해될 것이다. 그러나, 이들이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 그에 비추어 다양한 변형 또는 변경이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 것이며, 본 출원의 취지 및 범위 및 첨부된 조항의 범주 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다.

[1025] 실시예 1: 테더 1의 합성

[1026] 일반적 실험 조건:

[1027] 박층 크로마토그래피 (TLC)는 마슈레-나겔로부터의 형광 지시자 254 nm를 갖는 실리카-코팅된 알루미늄 플레이트 상에서 수행하였다. 화합물을 UV 광 (254 nm) 하에, 또는 스탈 (시그마-알드리치로부터)에 따라 메탄올 (MeOH) 또는 닌히드린 시약 중 5% H_2SO_4로 분무한 후 가열함으로써 가시화하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 바이오타지 스패어 실리카 10, 25, 50 또는 100 g 칼럼 (스웨덴 웁살라)을 사용하여 이중 가변 UV 파장 검출기 (200-400 nm)가 장착된 바이오타지 이솔레라 원 플래쉬 크로마토그래피 기기로 수행하였다.

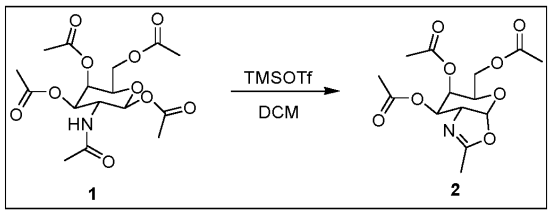
[1028] 모든 수분-민감성 반응은 건조 유리제품, 무수 용매 및 아르곤 분위기를 사용하여 무수 조건 하에 수행하였다. 모든 상업적으로 입수가능한 시약은 시그마-알드리치로부터 구입하였고, 용매는 칼 로트 게엠베하 + 코. 카게로부터 구입하였다. D-갈락토사민 펜타아세테이트를 AK 사이언티픽으로부터 구입하였다.

[1029] HPLC/ESI-MS는 디오넥스 얼티메이트 3000 RS UHPLC 시스템 및 써모 사이언티픽 MSQ 플러스 질량 분광계 상에서 워터스로부터의 액퀴티 UPLC 단백질 BEH C4 칼럼 (300Å, 1.7 μm, 2.1 x 100 mm)을 사용하여 60℃에서 수행하였다. 용매계는 0.1% 포름산을 함유하는 H_2O를 갖는 용매 A 및 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴 (ACN)을 갖는 용매 B로 이루어졌다. 15분에 걸쳐 0.4 mL/분의 유량으로 5-100%의 B의 구배를 사용하였다. 검출기 및 조건: 코로나 초-하전 에어로졸 검출 (esa로부터). 네뷸라이저 온도: 25℃. N_2 압력: 35.1 psi. 필터: 코로나.

[1030] ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 실온에서 배리안 분광계 상에서 500 MHz (^{1}H NMR) 및 125 MHz (^{13}C NMR)에서 기록하였다. 화학적 이동은 용매 잔류 피크 ($CDCl_3$ - ^{1}H NMR: 7.26 ppm에서의 δ 및 77.2 ppm에서의 ^{13}C NMR δ; DMSO-

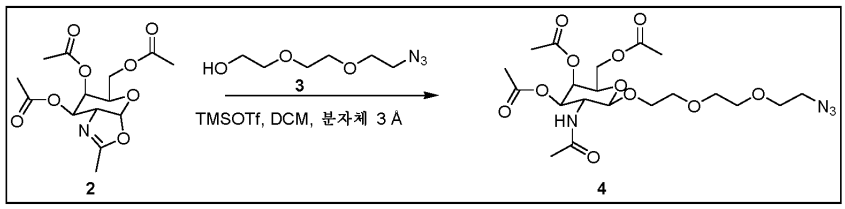
d_6 - 1H NMR: 2.50 ppm에서의 δ 및 39.5 ppm에서의 ^{13}C NMR δ)를 기준으로 ppm으로 주어진다. 커플링 상수는 헤르츠로 주어진다. 신호 분할 패턴은 단일선 (s), 이중선 (d), 삼중선 (t) 또는 다중선 (m)으로 기재된다.

[1031] 접합체 빌딩 블록 트리GalNAc_테더1에 대한 합성 경로:



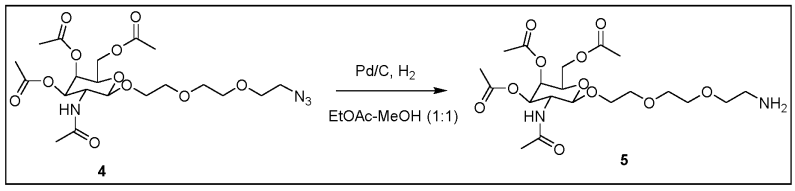
[1032]

[1033] 화합물 2의 제조: D-갈락토사민 펜타아세테이트 (3.00 g, 7.71 mmol, 1.0 당량)를 아르곤 하에 무수 디클로로메탄 (DCM) (30 mL) 중에 용해시키고, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (TMSOTf, 4.28 g, 19.27 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 차가운 포화 수성 NaHCO3 (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 10 CV에서 DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 무색 오일 (2.5 g, 98%, rf = 0.45 (DCM 중 2% MeOH))로서 수득하였다.



[1034]

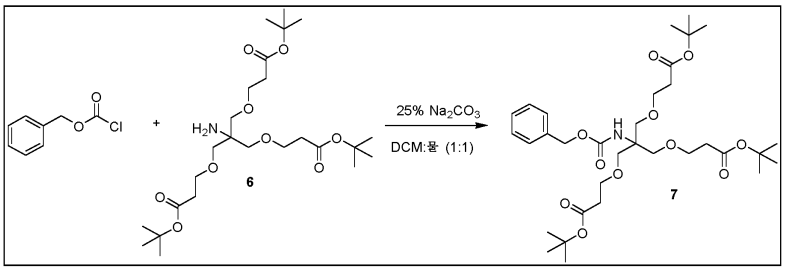
[1035] 화합물 4의 제조: 화합물 2 (2.30 g, 6.98 mmol, 1.0 당량) 및 아지도-PEG3-OH (1.83 g, 10.5 mmol, 1.5 당량)를 아르곤 하에 무수 DCM (40 mL) 중에 용해시키고, 분자체 3 Å (5 g)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, TMSOTf (0.77 g, 3.49 mmol, 0.5 당량)를 혼합물에 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 분자체를 여과하고, 여과물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 차가운 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 10 CV에서 DCM 중 0-3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 생성물을 담황색 오일 (3.10 g, 88%, rf = 0.25 (DCM 중 2% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{20}H_{32}N_4O_{11}$, 504.21. 실측치 505.4. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.21-6.14 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz,1H), 4.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.23-4.08 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.74-3.59 (m, 9H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (d, J = 4.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6 (C), 170.5 (C), 170.4 (C), 170.3 (C), 102.1 (CH), 71.6 (CH), 70.8 (CH), 70.6 (CH), 70.5 (CH), 70.3 (CH_2), 69.7 (CH_2), 68.5 (CH_2), 66.6 (CH_2), 61.5 (CH_2), 23.1 (CH_3), 20.7 (3xCH_3).



[1036]

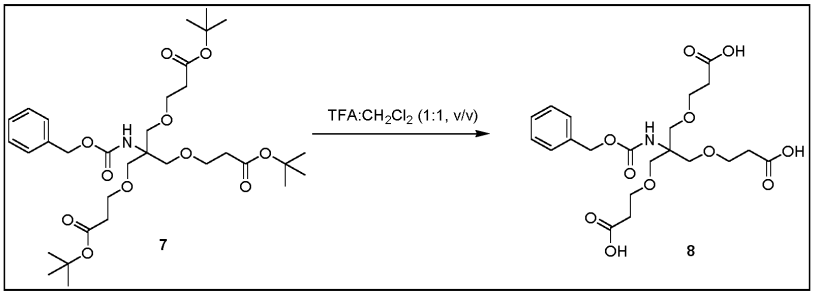
[1037] 화합물 5의 제조: 화합물 4 (1.00 g, 1.98 mmol, 1.0 당량)를 에틸 아세테이트 (EtOAc) 및 MeOH (30 mL 1:1 v/v)의 혼합물 중에 용해시키고, Pd/C (100 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공/아르곤 사이클 (3x)을 사용하여 탈기하고, 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc (30 mL)로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 무색 오일 (0.95 g, 정량적 수율, rf = 0.25 (DCM 중 10% MeOH))로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS: 계산치 $C_{20}H_{34}N_2O_{11}$, 478.2. 실측치

479.4.



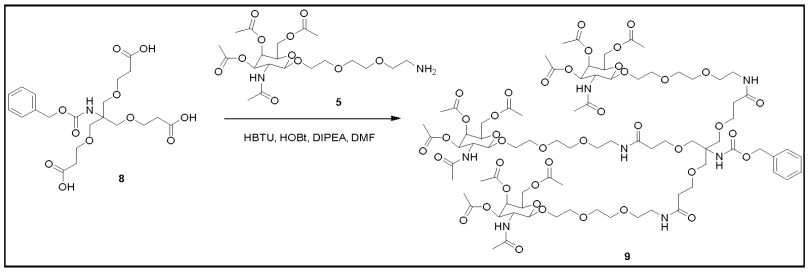
[1038]

[1039] 화합물 7의 제조: 트리스{[2-(tert-부톡시카르보닐)에톡시]메틸}-메틸아민 6 (3.37 g, 6.67 mmol, 1.0 당량)을 DCM/물 (40 mL 1:1 v/v)의 혼합물 중에 용해시키고, Na_2CO_3 (0.18 g, 1.7 mmol, 0.25 당량)을 격렬히 교반하면서 첨가하였다. 벤질 클로로포르메이트 (2.94 mL, 20.7 mmol, 3.10 당량)를 이전 혼합물에 적가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 12 CV에서 시클로헥산 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색빛 오일 (3.9 g, 91%, rf = 0.56 (시클로헥산 중 10% EtOAc))로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{33}H_{53}NO_{11}$, 639.3. 실측치 640.9. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 3.54 (t, 6H), 3.50 (s, 6H), 2.38 (t, 6H), 1.39 (s, 27H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 170.3 (3xC), 154.5 (C), 137.1 (C), 128.2 (2xCH), 127.7 (CH), 127.6 (2xCH), 79.7 (3xC), 68.4 (3xCH_2), 66.8 (3xCH_2), 64.9 (C), 58.7 (CH_2), 35.8 (3xCH_2), 27.7 (9xCH_3).



[1040]

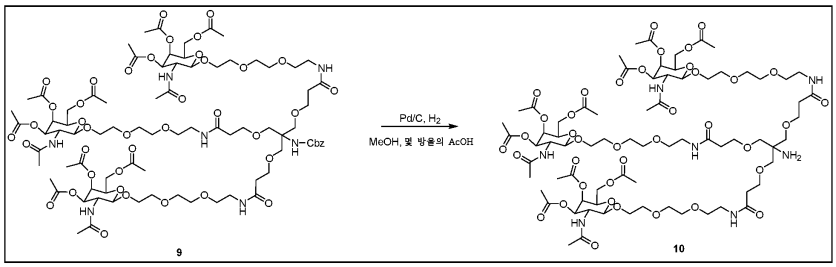
[1041] 화합물 8의 제조: Cbz-NH-트리스-Boc-에스테르 7 (0.20 g, 0.39 mmol, 1.0 당량)을 아르곤 하에 CH_2Cl_2 (1 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (TFA, 1 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 (5 mL)으로 3회 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 화합물을 그의 TFA 염 (0.183 g, 98%)으로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS: 계산치 $C_{21}H_{29}NO_{11}$, 471.6. 실측치 472.4.



[1042]

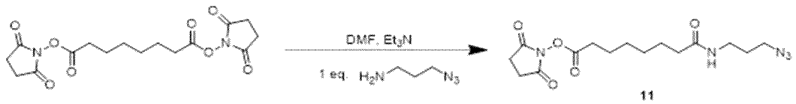
[1043] 화합물 9의 제조: CbzNH-트리스-COOH 8 (0.72 g, 1.49 mmol, 1.0 당량) 및 GalNAc-PEG3-NH_2 5 (3.56 g, 7.44 mmol, 5.0 당량)를 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (25 mL)에 용해시켰다. 이어서, N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) (2.78 g, 7.44 mmol, 5.0 당량), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (1.05 g, 7.44 mmol, 5.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.07 mL, 11.9

mmol, 8.0 당량)을 용액에 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (100 mL)에 용해시키고 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 14 CV에서 DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 연황색빛 오일 (1.2 g, 43%, rf = 0.20 (DCM 중 5% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{81}H_{125}N_7O_{41}$, 1852.9. 실측치 1854.7. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90-7.80 (m, 10H), 7.65-7.62 (m, 4H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 8H), 5.24-5.22 (m, 3H), 5.02-4.97 (m, 4H), 4.60-4.57 (m, 3 H), 4.07-3.90 (m 10H), 3.67-3.36 (m, 70H), 3.23-3.07 (m, 25H), 2.18 (s, 10H), 2.00 (s, 13H), 1.89 (s, 11H), 1.80-1.78 (m, 17H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 170.1 (C), 169.8 (C), 169.7 (C), 169.4 (C), 169.2 (C), 169.1 (C), 142.7 (C), 126.3 (CH), 123.9 (CH), 118.7 (CH), 109.7 (CH), 100.8 (CH), 70.5 (CH), 69.8 (CH), 69.6 (CH), 69.5 (CH), 69.3 (CH_2), 69.0 (CH_2), 68.2 (CH_2), 67.2 (CH_2), 66.7 (CH_2), 61.4 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.4 (3xCH_3), 20.7 (9xCH_3).



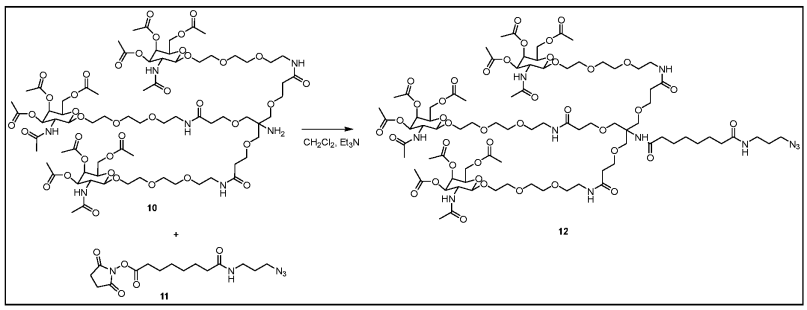
[1044]

[1045] 화합물 10의 제조: 삼중안테나 GalNAc 화합물 9 (0.27 g, 0.14 mmol, 1.0 당량)를 MeOH (15 mL) 중에 용해시키고, 3 방울의 아세트산 (AcOH) 및 Pd/C (30 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공/아르곤 사이클 (3x)을 사용하여 탈기하고, 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 반응의 완결에 이어서 질량 분광측정법을 수행하고, 생성된 혼합물을 얇은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고, 수득된 잔류물을 고진공 하에 건조시키고, 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. 생성물을 연황색빛 오일 (0.24 g, 정량적 수율)로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{73}H_{119}N_7O_{39}$, 1718.8. 실측치 1719.3.



[1046]

[1047] 화합물 11의 제조: 상업적으로 입수가능한 수베르산 비스(N-히드록시숙신이미드 에스테르) (3.67 g, 9.9 mmol, 1.0 당량)를 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (1.2 mL)을 첨가하였다. 이 용액에 DMF (5 mL) 중 3-아지도-1-프로필아민 (1.0 g, 9.9 mmol, 1.0 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 16 CV에서 DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 고체 (1.54 g, 43%, rf = 0.71 (DCM 중 5% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{15}H_{23}N_5O_5$, 353.4. 실측치 354.3.



[1048]

[1049] 트리GalNAc (12)의 제조: 삼중안테나 GalNAc 화합물 10 (0.35 g, 0.24 mmol, 1.0 당량) 및 화합물 11 (0.11 g, 0.31 mmol, 1.5 당량)을 DCM (5 mL) 중에 아르곤 하에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.61 mmol, 3.0 당

량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 생성된 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (용리 구배: 20 CV에서 DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 솜털모양 고체 (0.27 g, 67%, rf = 0.5 (DCM 중 10% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{84}H_{137}N_{11}O_{41}$, 1957.1. 실측치 1959.6.

[1050] siRNA 가닥에 대한 테더 1의 접합: 5'- 또는 3'-단부에서의 모노플루오로 시클로옥틴 (MFCO) 접합

[1051] 5'-단부 MFCO 접합

[1052] 

[1053] 3'-단부 MFCO 접합

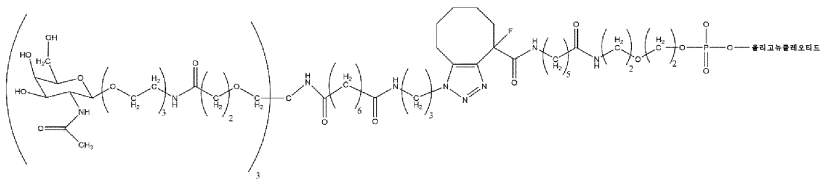
[1054] 

[1055] MFCO 접합을 위한 일반적 조건: 아민-변형된 단일 가닥을 50 mM 카르보네이트/비카르보네이트 완충제 pH 9.6/디메틸 술폭시드 (DMSO) 4:6 (v/v) 중에 700 OD/mL로 용해시키고, 이 용액에 DMF 중 MFCO-C6-NHS 에스테르 (베리&어소시에이츠(Berry&Associates), Cat. # LK 4300)의 35 mM 용액 1 몰 당량을 첨가하였다. 반응을 실온에서 수행하고, 1시간 후에 추가 몰 당량의 MFCO 용액을 첨가하였다. 반응을 추가로 1시간 동안 진행되도록 하고, LC/MS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 정량적 소모를 달성하기 위해 아미노 변형된 올리고뉴클레오티드에 비해 적어도 2 몰 당량 과량의 MFCO NHS 에스테르 시약이 필요하였다. 반응 혼합물을 물로 15배 희석하고, 사르토리우스(Sartorius)로부터의 1.2 μm 필터를 통해 여과한 다음, 악타 퓨어(Aekta Pure) 기기 (지이 헬스케어) 상에서 예비 상 (RP HPLC)에 의해 정제하였다.

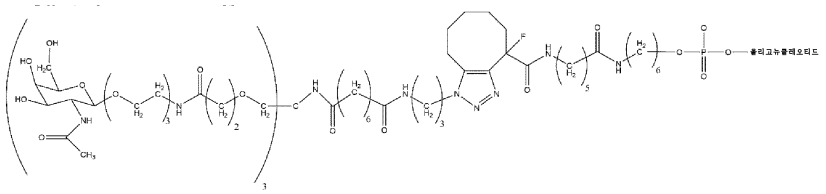
[1056] 정제를 워터스로부터의 엑스브리지 C18 정제용 19 x 50 mm 칼럼을 사용하여 수행하였다. 완충제 A는 100 mM TEAAc pH 7이었고, 완충제 B는 완충제 A 중 95% 아세토니트릴을 함유하였다. 10 mL/분의 유량 및 60℃의 온도를 사용하였다. 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 60 칼럼 부피 내에서 0-100% B의 구배를 사용하였다.

[1057] 전장 접합된 올리고뉴클레오티드를 함유하는 분획을 풀링하고, 동결기에서 3 M NaOAc, pH 5.2 및 85% 에탄올로 침전시키고, 수집된 펠릿을 물 중에 용해시켰다. 샘플을 크기 배제 크로마토그래피에 의해 탈염시키고, 스피드-백 농축기를 사용하여 농축시켜 접합된 올리고뉴클레오티드를 40-80%의 단리된 수율로 수득하였다.

[1058] 5'-GalNAc-T1 접합체

[1059] 

[1060] 3'-GalNAc-T1 접합체

[1061] 

[1062] 트리GalNAc 접합을 위한 일반적 절차: MFCO-변형된 단일 가닥을 물 중에 2000 OD/mL로 용해시키고, 이 용액에 DMF 중 화합물 12 (10 mM)의 1 당량 용액을 첨가하였다. 반응을 실온에서 수행하고, 3시간 후 0.7 몰 당량의 화합물 12 용액을 첨가하였다. 반응을 밤새 진행되도록 하고, 완결을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 접합체를 물 중에 15배 희석하고, 사르토리우스로부터의 1.2 μm 필터를 통해 여과한 다음, 악타 퓨어 기기 (지이 헬스케

어) 상에서 RP HPLC에 의해 정제하였다.

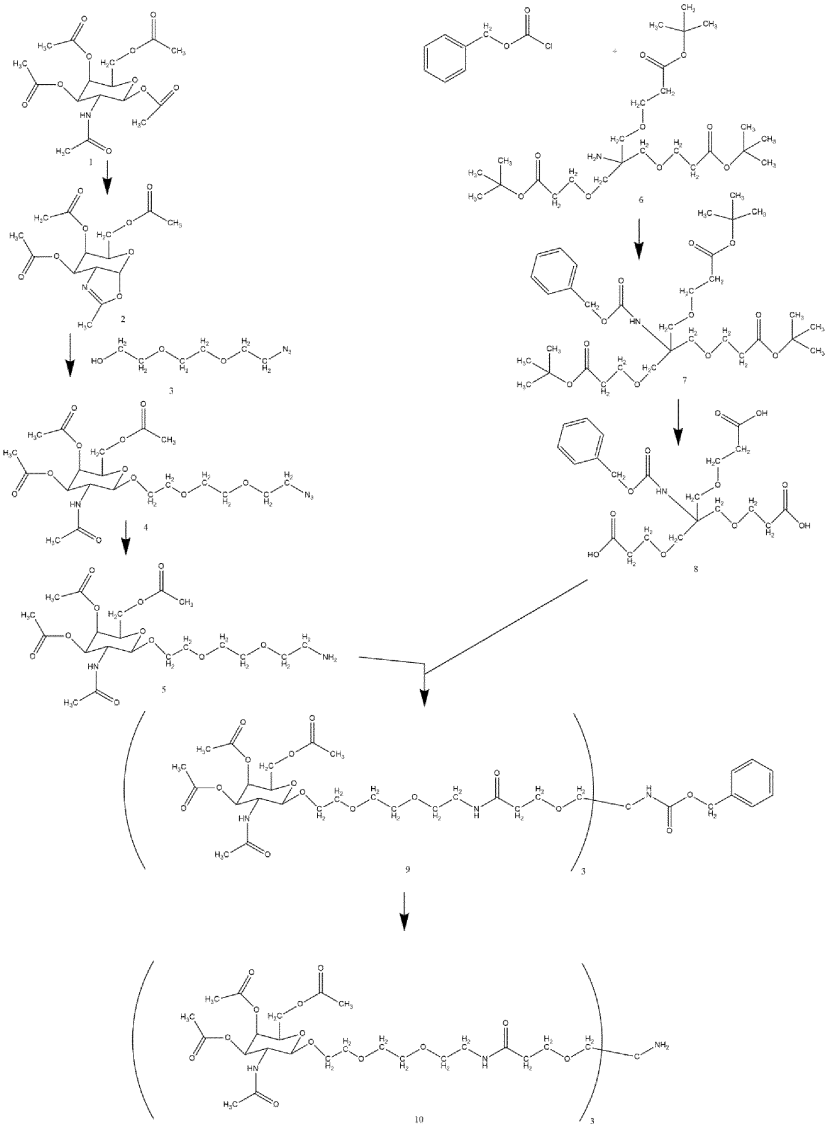
[1063] RP HPLC 정제를 워터스로부터의 엑스브리지 C18 정제용 19 x 50 mm 칼럼을 사용하여 수행하였다. 완충제 A는 100 mM 트리에틸암모늄 아세테이트 pH 7이었고, 완충제 B는 완충제 A 중 95% 아세토니트릴을 함유하였다. 10 mL/분의 유량 및 60℃의 온도를 사용하였다. 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 60 칼럼 부피 내에서 0-100% B의 구배를 사용하였다.

[1064] 전장 접합된 올리고뉴클레오티드를 함유하는 분획을 풀링하고, 동결기에서 3 M NaOAc, pH 5.2 및 85% 에탄올로 침전시키고, 수집된 펠릿을 물 중에 용해시켜 약 1000 OD/mL의 올리고뉴클레오티드 용액을 수득하였다. 20% 수성 암모니아를 첨가하여 O-아세테이트를 제거하였다. 이들 보호기의 정량적 제거를 LC-MS에 의해 확인하였다.

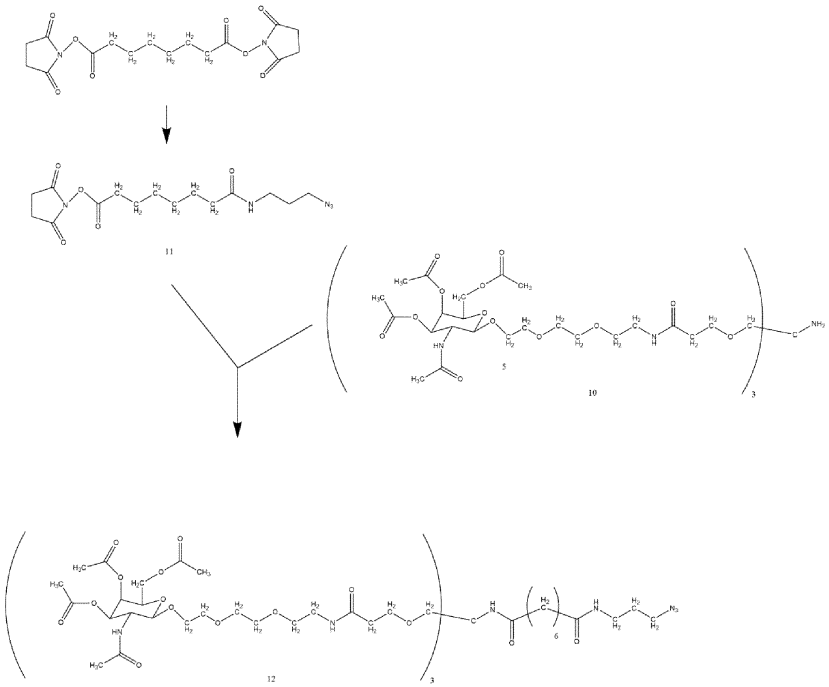
[1065] 접합체를 악타 퓨어 (지이 헬스케어) 기기 상에서 세파덱스(Sephadex) G25 파인(Fine) 수지 (지이 헬스케어)를 사용하여 크기 배제 크로마토그래피에 의해 탈염시켜 50-70%의 단리된 수율로 접합된 올리고뉴클레오티드를 수득하였다.

[1066] 하기 반응식은 합성 경로를 추가로 제시한다:

[1067] 반응식 1:

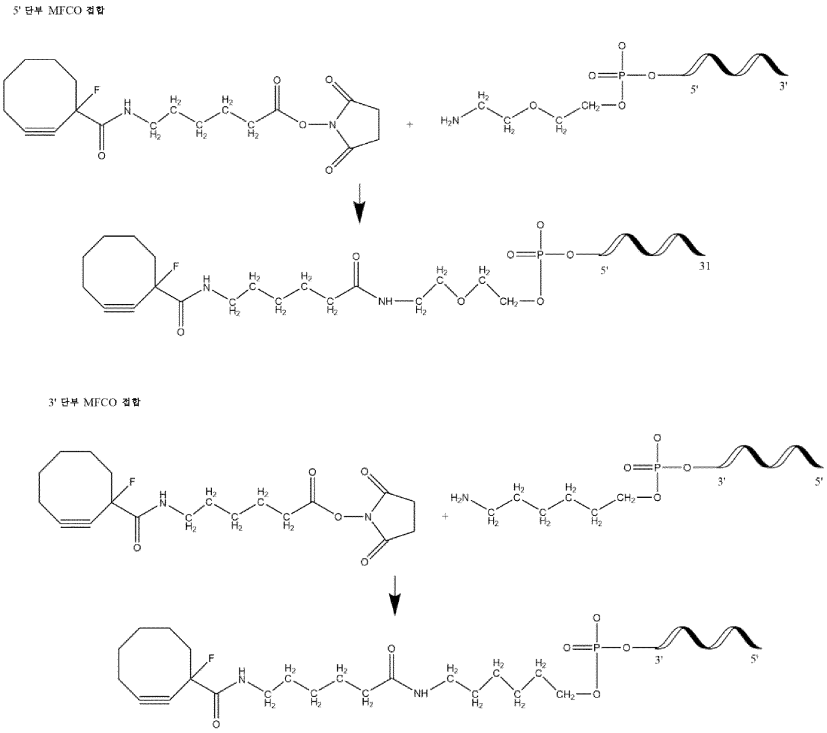
[1068] 

[1069] 반응식 2:



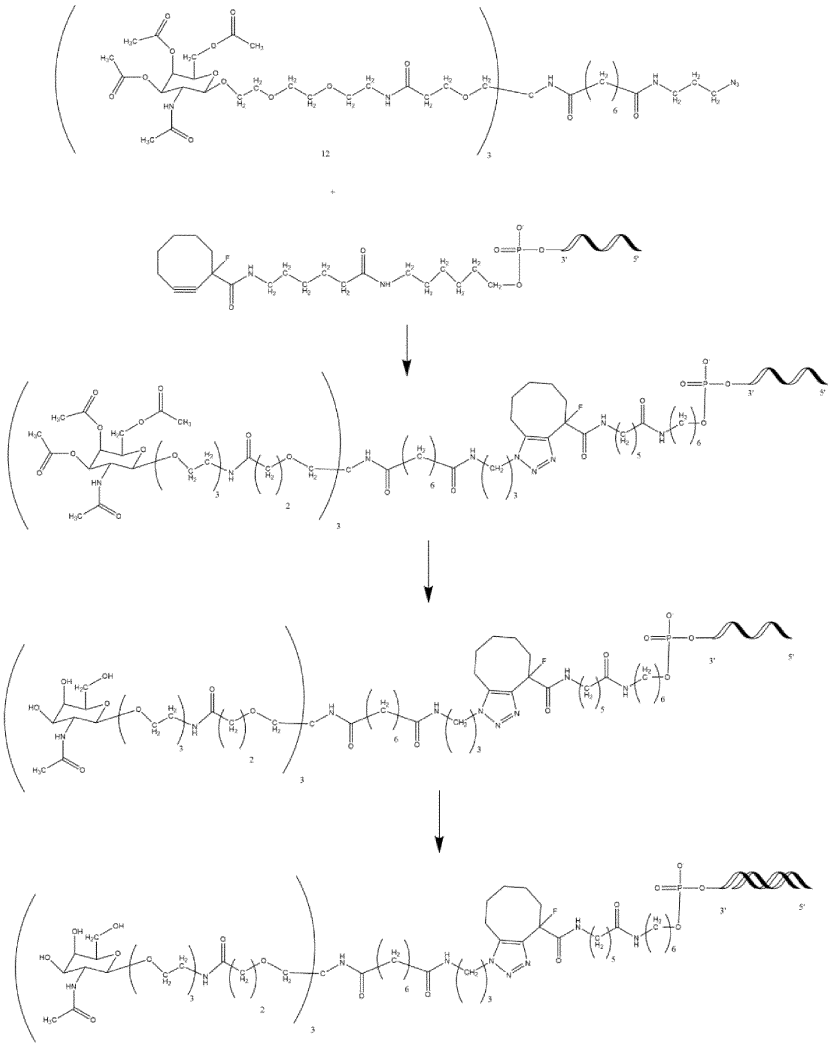
[1070]

[1071] 반응식 3:



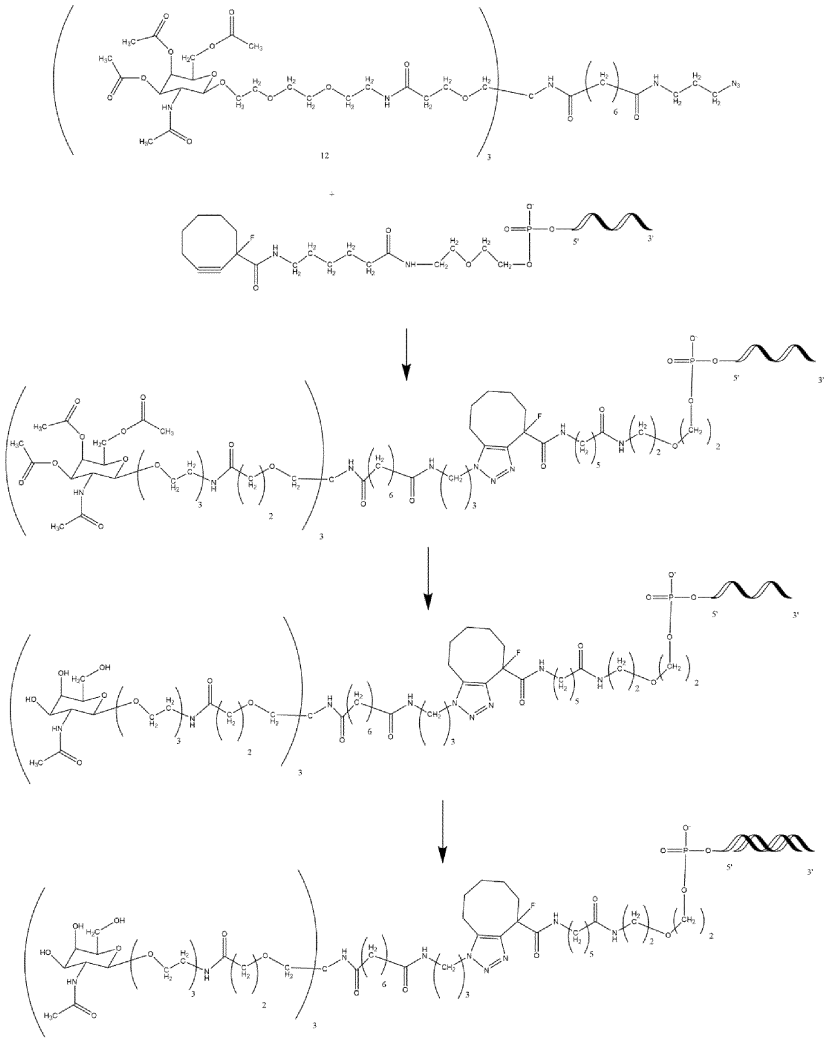
[1072]

[1073] 반응식 4:



[1074]

[1075] 반응식 5:



[1076]

[1077] 실시예 2: 듀플렉스 어닐링

[1078] 목적하는 siRNA 듀플렉스를 생성하기 위해, 두 가닥의 등몰 수용액을 조합함으로써 2개의 상보적 가닥을 어닐링하였다. 혼합물을 70℃의 수조에 5분 동안 두고, 후속적으로 2시간 내에 주위 온도로 냉각되도록 하였다. 듀플렉스를 2일 동안 동결건조시키고, -20℃에서 저장하였다.

[1079] 듀플렉스를 디오넥스 얼티메이트 3000 (써모 피셔 사이언티픽) HPLC 시스템 상에서 슈퍼덱스™ 75 인크리즈 5/150 GL 칼럼 5 x 153-158 mm (시티바) 상에서 분석용 SEC HPLC에 의해 분석하였다. 이동상은 10% 아세토니트릴을 함유하는 1x PBS로 이루어졌다. 등용매 구배를 실온에서 1.5 mL/분의 유량으로 10분 내에 실행하였다. 260 및 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 물 (LC-MS 등급)은 시그마-알드리치로부터 구입하였고, 포스페이트-완충 염수 (PBS; 10x, pH 7.4)는 깁코 (써모 피셔 사이언티픽)로부터 구입하였다.

[1080] 실시예 3: 테더 2의 합성

[1081] 일반적 실험 조건:

[1082] 박층 크로마토그래피 (TLC)는 마슈레-나겔로부터의 형광 지시자 254 nm를 갖는 실리카-코팅된 알루미늄 플레이트 상에서 수행하였다. 화합물을 UV 광 (254 nm) 하에, 또는 스탈 (시그마-알드리치로부터)에 따라 메탄올 (MeOH) 또는 닌히드린 시약 중 5% H_2SO_4로 분무한 후 가열함으로써 가시화하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 바이오타지 스패어 실리카 10, 25, 50 또는 100 g 칼럼 (스웨덴 웁살라)을 사용하여 이중 가변 UV 파장 검출기 (200-400 nm)가 장착된 바이오타지 이솔레라 원 플래쉬 크로마토그래피 기기로 수행하였다.

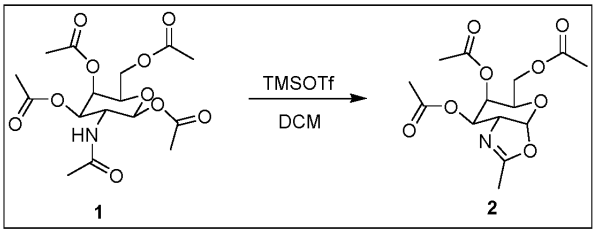
[1083] 모든 수분-민감성 반응은 건조 유리제품, 무수 용매 및 아르곤 분위기를 사용하여 무수 조건 하에 수행하였다. 모든 상업적으로 입수가능한 시약은 시그마-알드리치로부터 구입하였고, 용매는 칼 로트 게엠베하 + 코. 카게

로부터 구입하였다. D-갈락토사민 펜타아세테이트를 AK 사이언티픽으로부터 구입하였다.

[1084] HPLC/ESI-MS는 디오넥스 얼티메이트 3000 RS UHPLC 시스템 및 써모 사이언티픽 MSQ 플러스 질량 분광계 상에서 워터스로부터의 액퀴티 UPLC 단백질 BEH C4 칼럼 (300Å, 1.7 μm, 2.1 x 100 mm)을 사용하여 60℃에서 수행하였다. 용매계는 0.1% 포름산을 함유하는 H_2O를 갖는 용매 A 및 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴 (ACN)을 갖는 용매 B로 이루어졌다. 15분에 걸쳐 0.4 mL/분의 유량으로 5-100%의 B의 구배를 사용하였다. 검출기 및 조건: 코로나 초-하전 에어로졸 검출 (esa로부터). 네뷸라이저 온도: 25℃. N_2 압력: 35.1 psi. 필터: 코로나.

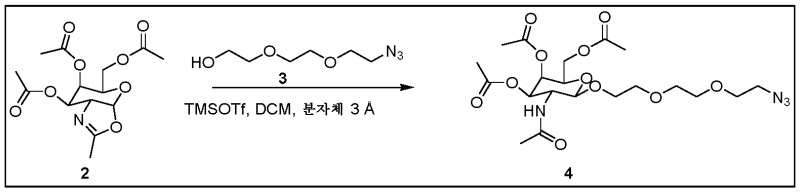
[1085] ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼을 실온에서 배리안 분광계 상에서 500 MHz (^1H NMR) 및 125 MHz (^{13}C NMR)에서 기록하였다. 화학적 이동은 용매 잔류 피크 ($CDCl_3$ - ^1H NMR: 7.26 ppm에서의 δ 및 77.2 ppm에서의 ^{13}C NMR δ; DMSO-d_6 - ^1H NMR: 2.50 ppm에서의 δ 및 39.5 ppm에서의 ^{13}C NMR δ)를 기준으로 ppm으로 주어진다. 커플링 상수는 헤르츠로 주어진다. 신호 분할 패턴은 단일선 (s), 이중선 (d), 삼중선 (t) 또는 다중선 (m)으로 기재된다.

[1086] 접합체 빌딩 블록 트리GalNAc_테더2에 대한 합성 경로:



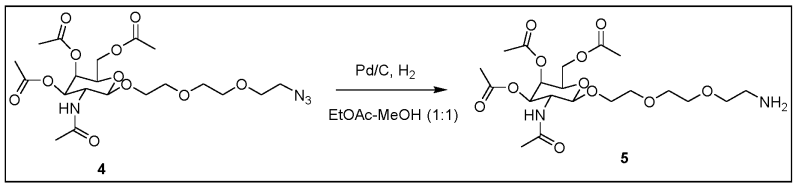
[1087]

[1088] 화합물 2의 제조: D-갈락토사민 펜타아세테이트 (3.00 g, 7.71 mmol, 1.0 당량)를 아르곤 하에 무수 디클로로메탄 (DCM) (30 mL) 중에 용해시키고, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (TMSOTf, 4.28 g, 19.27 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 차가운 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 10 CV에서 DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 무색 오일 (2.5 g, 98%, rf = 0.45 (DCM 중 2% MeOH))로서 수득하였다.



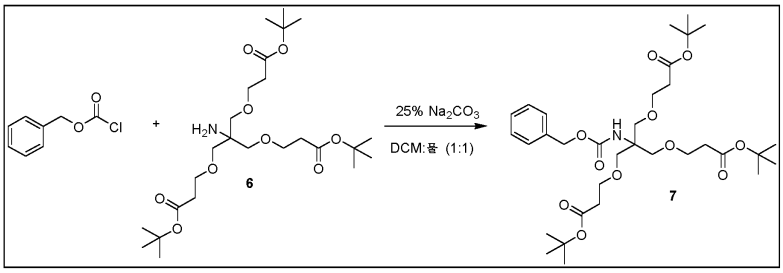
[1089]

[1090] 화합물 4의 제조: 화합물 2 (2.30 g, 6.98 mmol, 1.0 당량) 및 아지도-PEG3-OH (1.83 g, 10.5 mmol, 1.5 당량)를 아르곤 하에 무수 DCM (40 mL) 중에 용해시키고, 분자체 3 Å (5 g)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, TMSOTf (0.77 g, 3.49 mmol, 0.5 당량)를 혼합물에 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 분자체를 여과하고, 여과물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 차가운 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 10 CV에서 DCM 중 0-3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 생성물을 담황색 오일 (3.10 g, 88%, rf = 0.25 (DCM 중 2% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{20}H_{32}N_4O_{11}$, 504.21. 실측치 505.4. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.21-6.14 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz,1H), 4.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.23-4.08 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.74-3.59 (m, 9H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (d, J = 4.2 Hz, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6 (C), 170.5 (C), 170.4 (C), 170.3 (C), 102.1 (CH), 71.6 (CH), 70.8 (CH), 70.6 (CH), 70.5 (CH), 70.3 (CH_2), 69.7 (CH_2), 68.5 (CH_2), 66.6 (CH_2), 61.5 (CH_2), 23.1 (CH_3), 20.7 (3xCH_3).



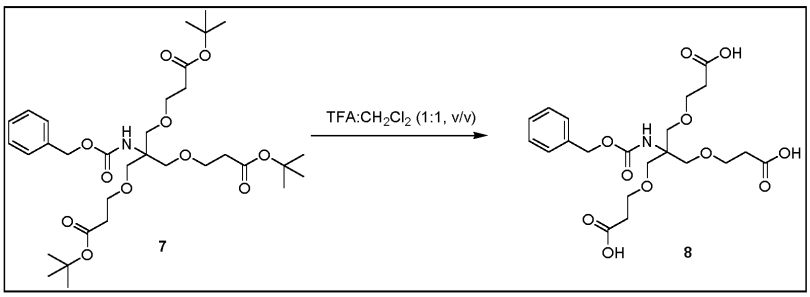
[1091]

[1092] 화합물 5의 제조: 화합물 4 (1.00 g, 1.98 mmol, 1.0 당량)를 에틸 아세테이트 (EtOAc) 및 MeOH (30 mL 1:1 v/v)의 혼합물 중에 용해시키고, Pd/C (100 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공/아르곤 사이클 (3x)을 사용하여 탈기하고, 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc (30 mL)로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 무색 오일 (0.95 g, 정량적 수율, rf = 0.25 (DCM 중 10% MeOH))로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS: 계산치 $C_{20}H_{34}N_2O_{11}$, 478.2. 실측치 479.4.



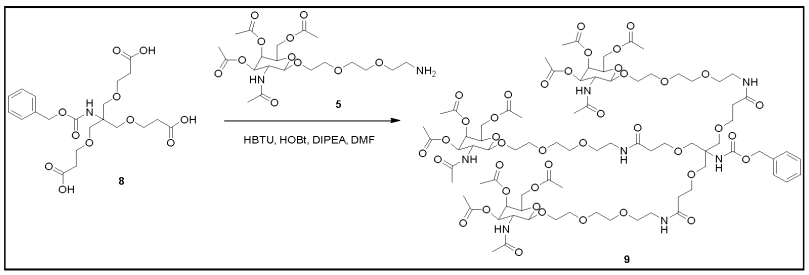
[1093]

[1094] 화합물 7의 제조: 트리스{[2-(tert-부톡시카르보닐)에톡시]메틸}-메틸아민 6 (3.37 g, 6.67 mmol, 1.0 당량)을 DCM/물 (40 mL 1:1 v/v)의 혼합물 중에 용해시키고, Na_2CO_3 (0.18 g, 1.7 mmol, 0.25 당량)을 격렬히 교반하면서 첨가하였다. 벤질 클로로포르메이트 (2.94 mL, 20.7 mmol, 3.10 당량)를 이전 혼합물에 적가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 12 CV에서 시클로헥산 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색빛 오일 (3.9 g, 91%, rf = 0.56 (시클로헥산 중 10% EtOAc))로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{33}H_{53}NO_{11}$, 639.3. 실측치 640.9. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 3.54 (t, 6H), 3.50 (s, 6H), 2.38 (t, 6H), 1.39 (s, 27H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 170.3 (3xC), 154.5 (C), 137.1 (C), 128.2 (2xCH), 127.7 (CH), 127.6 (2xCH), 79.7 (3xC), 68.4 (3xCH_2), 66.8 (3xCH_2), 64.9 (C), 58.7 (CH_2), 35.8 (3xCH_2), 27.7 (9xCH_3).



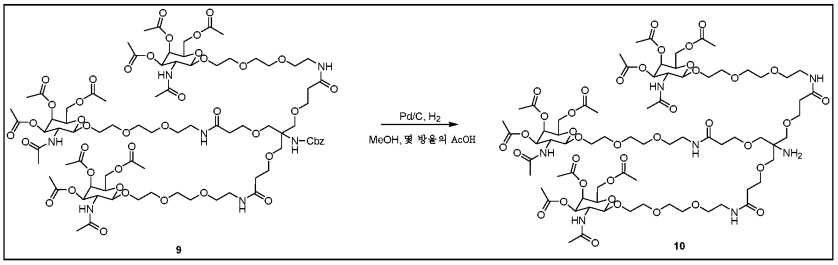
[1095]

[1096] 화합물 8의 제조: Cbz-NH-트리스-Boc-에스테르 7 (0.20 g, 0.39 mmol, 1.0 당량)을 아르곤 하에 CH_2Cl_2 (1 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (TFA, 1 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 (5 mL)으로 3회 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 화합물을 그의 TFA 염 (0.183 g, 98%)으로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS: 계산치 $C_{21}H_{29}NO_{11}$, 471.6. 실측치 472.4.



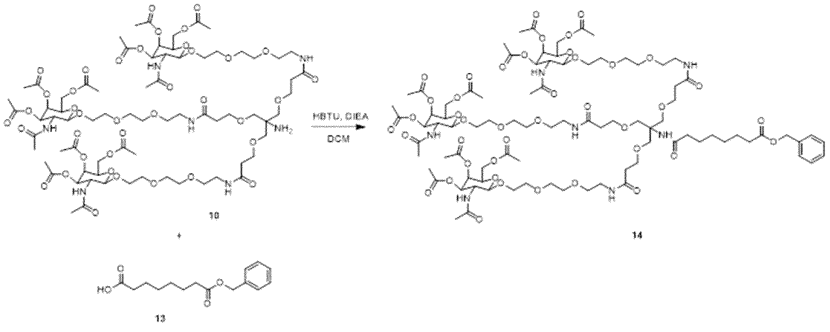
[1097]

[1098] 화합물 9의 제조: CbzNH-트리스-COOH 8 (0.72 g, 1.49 mmol, 1.0 당량) 및 GalNAc-PEG3-NH_2 5 (3.56 g, 7.44 mmol, 5.0 당량)를 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (25 mL)에 용해시켰다. 이어서, N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) (2.78 g, 7.44 mmol, 5.0 당량), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (1.05 g, 7.44 mmol, 5.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.07 mL, 11.9 mmol, 8.0 당량)을 용액에 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (100 mL)에 용해시키고 포화 수성 $NaHCO_3$ (100 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 14 CV에서 DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 연황색빛 오일 (1.2 g, 43%, rf = 0.20 (DCM 중 5% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{81}H_{125}N_7O_{41}$, 1852.9. 실측치 1854.7. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90-7.80 (m, 10H), 7.65-7.62 (m, 4H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 8H), 5.24-5.22 (m, 3H), 5.02-4.97 (m, 4H), 4.60-4.57 (m, 3 H), 4.07-3.90 (m 10H), 3.67-3.36 (m, 70H), 3.23-3.07 (m, 25H), 2.18 (s, 10H), 2.00 (s, 13H), 1.89 (s, 11H), 1.80-1.78 (m, 17H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) δ 170.1 (C), 169.8 (C), 169.7 (C), 169.4 (C), 169.2 (C), 169.1 (C), 142.7 (C), 126.3 (CH), 123.9 (CH), 118.7 (CH), 109.7 (CH), 100.8 (CH), 70.5 (CH), 69.8 (CH), 69.6 (CH), 69.5 (CH), 69.3 (CH_2), 69.0 (CH_2), 68.2 (CH_2), 67.2 (CH_2), 66.7 (CH_2), 61.4 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.4 (3xCH_3), 20.7 (9xCH_3).



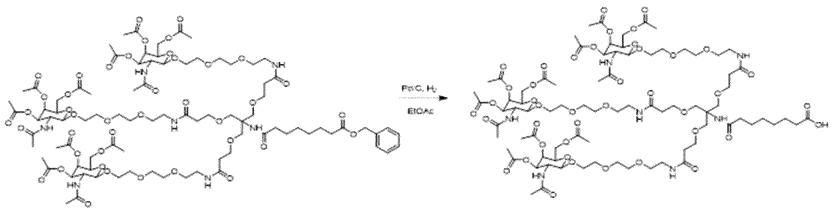
[1099]

[1100] 화합물 10의 제조: 삼중안테나 GalNAc 화합물 9 (0.27 g, 0.14 mmol, 1.0 당량)를 MeOH (15 mL) 중에 용해시키고, 3 방울의 아세트산 (AcOH) 및 Pd/C (30 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공/아르곤 사이클 (3x)을 사용하여 탈기하고, 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 반응의 완결에 이어서 질량 분광측정법을 수행하고, 생성된 혼합물을 얇은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고, 수득된 잔류물을 고진공 하에 건조시키고, 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. 생성물을 연황색빛 오일 (0.24 g, 정량적 수율)로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{73}H_{119}N_7O_{39}$, 1718.8. 실측치 1719.3.



[1101]

[1102] 화합물 14의 제조: 삼중안테나 GalNAc 화합물 10 (0.45 g, 0.26 mmol, 1.0 당량), HBTU (0.19 g, 0.53 mmol, 2.0 당량) 및 DIPEA (0.23 mL, 1.3 mmol, 5.0 당량)를 아르곤 하에 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에, DCM (5 mL) 중 화합물 13 (0.14 g, 0.53 mmol, 2.0 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (50 mL)에 용해시키고, 물 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 20 CV에서 DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 솜털모양 고체 (0.25 g, 48%, rf = 0.4 (DCM 중 10% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 C88H137N7O42, 1965.1. 실측치 1965.6.



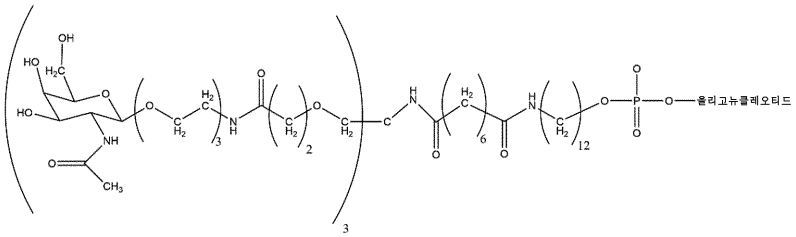
14 15

[1103]

[1104] 트리GalNAc (15)의 제조: 삼중안테나 GalNAc 화합물 14 (0.31 g, 0.15 mmol, 1.0 당량)를 EtOAc (15 mL) 중에 용해시키고, Pd/C (40 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공/아르곤 사이클 (3x)을 사용하여 탈기하고, 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 반응의 완결을 질량 분광측정법에 의해 모니터링하고, 생성된 혼합물을 셀라이트의 얇은 패드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 고진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 올리고뉴클레오시드에 접합시키는 데 사용하였다 (0.28 g, 정량적 수율). MS: 계산치 $C_{81}H_{131}N_7O_{42}$, 1874.9. 실측치 1875.3.

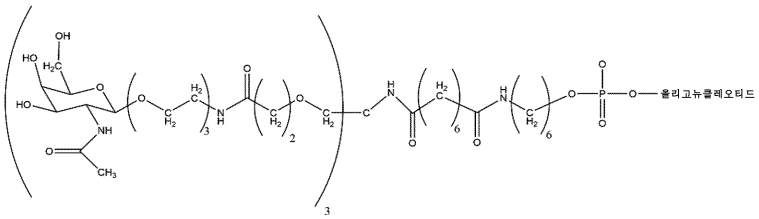
[1105] siRNA 가닥에 대한 테더 2의 접합: 5'-단부 또는 3'-단부에서의 트리GalNAc 테더 2 (GalNAc-T2) 접합

[1106] 5'-GalNAc-T2 접합체



[1107]

[1108] 3'-GalNAc-T2 접합체



[1109]

[1110] TriGalNAc 테더 2 NHS 에스테르의 제조: DMF (2.1 mL) 중 카르복실산 테더 2 (화합물 15, 227 mg, 121 μmol)의 용액에 N-히드록시숙신이미드 (NHS) (15.3 mg, 133 μmol) 및 N,N'-디이소프로필카르보디이미드 (DIC) (19.7 μL, 127 μmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 후속 접합 반응에 정제 없이 사용하였다.

[1111] 트리GalNAc 테더 2 접합을 위한 일반적 절차: 아민-변형된 단일 가닥을 50 mM 카르보네이트/비카르보네이트 완충제 pH 9.6/DMSO 4:6 (v/v) 중에 700 OD/mL로 용해시키고, 이 용액에 DMF 중 1 몰 당량의 테더 2 NHS 에스테르 (57 mM) 용액을 첨가하였다. 반응을 실온에서 수행하고, 1시간 후에 추가 몰 당량의 NHS 에스테르 용액을 첨가하였다. 반응을 1시간 더 진행되도록 하고, 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 정량적 소모를 달성하기 위해 아미노 변형된 올리고뉴클레오시드에 비해 적어도 2 몰 당량 과량의 NHS 에스테르 시약이 필요하였다. 반응 혼합물을 물로 15배 희석하고, 사르토리우스로부터의 1.2 μm 필터를 통해 1회 여과한

다음, 악타 퓨어 (지이 헬스케어) 기기 상에서 예비 상 (RP HPLC)에 의해 정제하였다.

[1112] 정제를 워터스로부터의 엑스브리지 C18 정제용 19 x 50 mm 칼럼을 사용하여 수행하였다. 완충제 A는 100 mM TEAA pH 7이었고, 완충제 B는 완충제 A 중 95% 아세토니트릴을 함유하였다. 10 mL/분의 유량 및 60℃의 온도를 사용하였다. 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 60 칼럼 부피 내에서 0-100% B의 구배를 사용하였다.

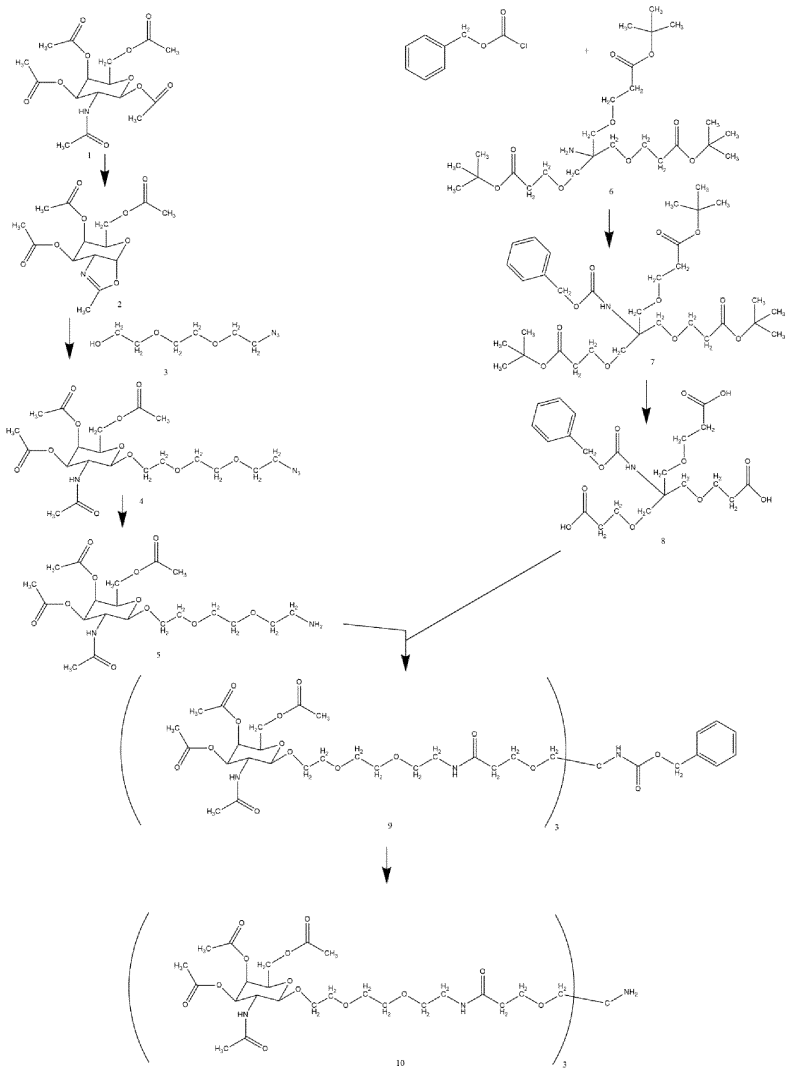
[1113] 전장 접합된 올리고뉴클레오시드를 함유하는 분획을 함께 풀링하고, 동결기에서 3 M NaOAc, pH 5.2 및 85% 에탄올로 침전시킨 다음, 물 중에 1000 OD/mL로 용해시켰다. O-아세테이트를 완결될 때까지 물 중 20% 수산화암모늄으로 제거하였다 (LC-MS에 의해 모니터링함).

[1114] 접합체를 악타 퓨어 (지이 헬스케어) 기기 상에서 세파덱스 G25 파인 수지 (지이 헬스케어)를 사용하여 크기 배제 크로마토그래피에 의해 탈염시켜 접합된 올리고뉴클레오티드를 60-80%의 단리된 수율로 수득하였다.

[1115] 접합체를 컴팩트 ESI-Qq-TOF 질량 분광계 (브루커 달토닉스(Bruker Daltonics))가 장착된 디오넥스 얼티메이트 (Dionex Ultimate) 3000 (써모 피셔 사이언티픽) HPLC 시스템 상에서 2.1 x 50 mm 엑스브리지 C18 칼럼 (워터스)으로 HPLC-MS 분석에 의해 특징화하였다. 완충제 A는 H2O 중 1% MeOH 중 16.3 mM 트리에틸아민, 100 mM HFIP였고, 완충제 B는 완충제 A 중 95% MeOH를 함유하였다. 250 μL/분의 유량 및 60℃의 온도를 사용하였다. 260 및 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 31분 내에 1-100% B의 구배를 사용하였다.

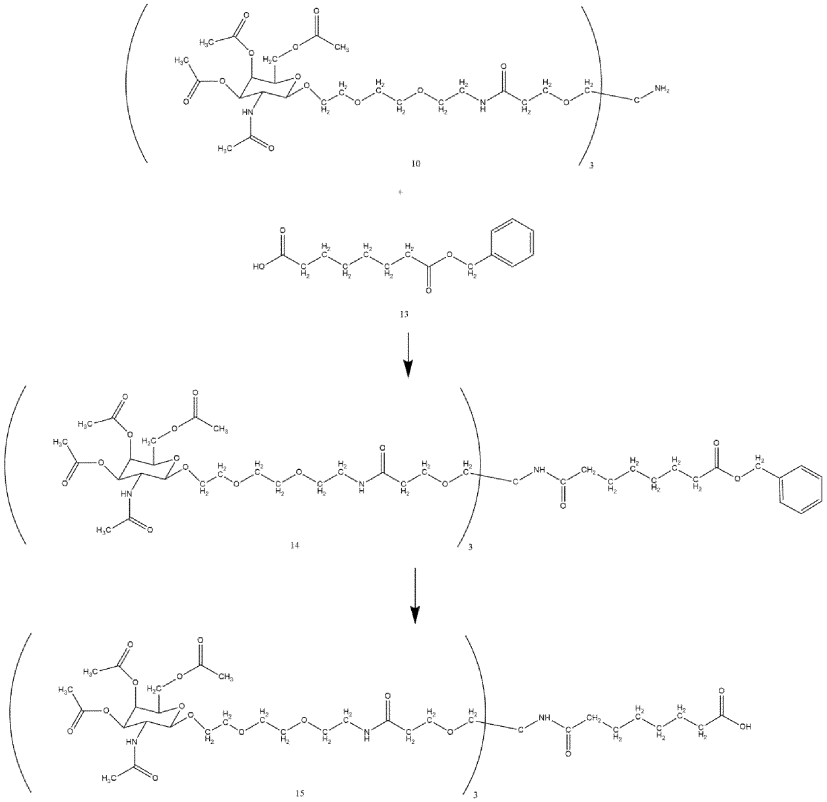
[1116] 하기 반응식은 합성 경로를 추가로 제시한다:

[1117] 반응식 6:



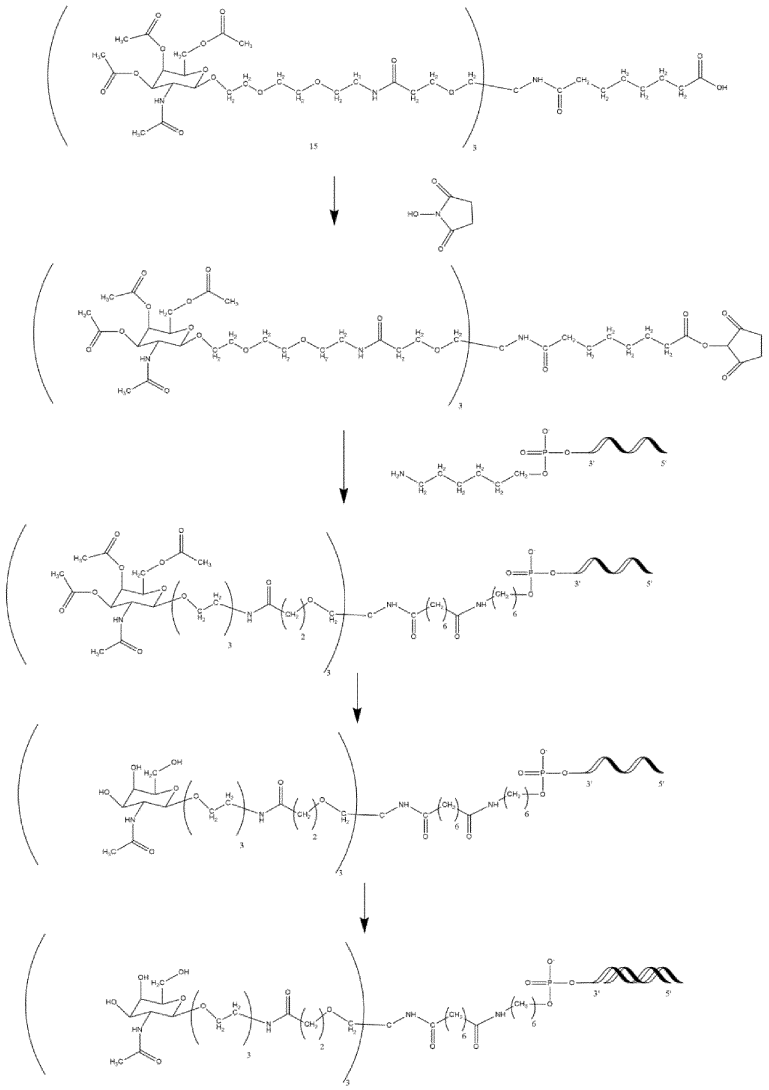
[1118]

[1119] 반응식 7:



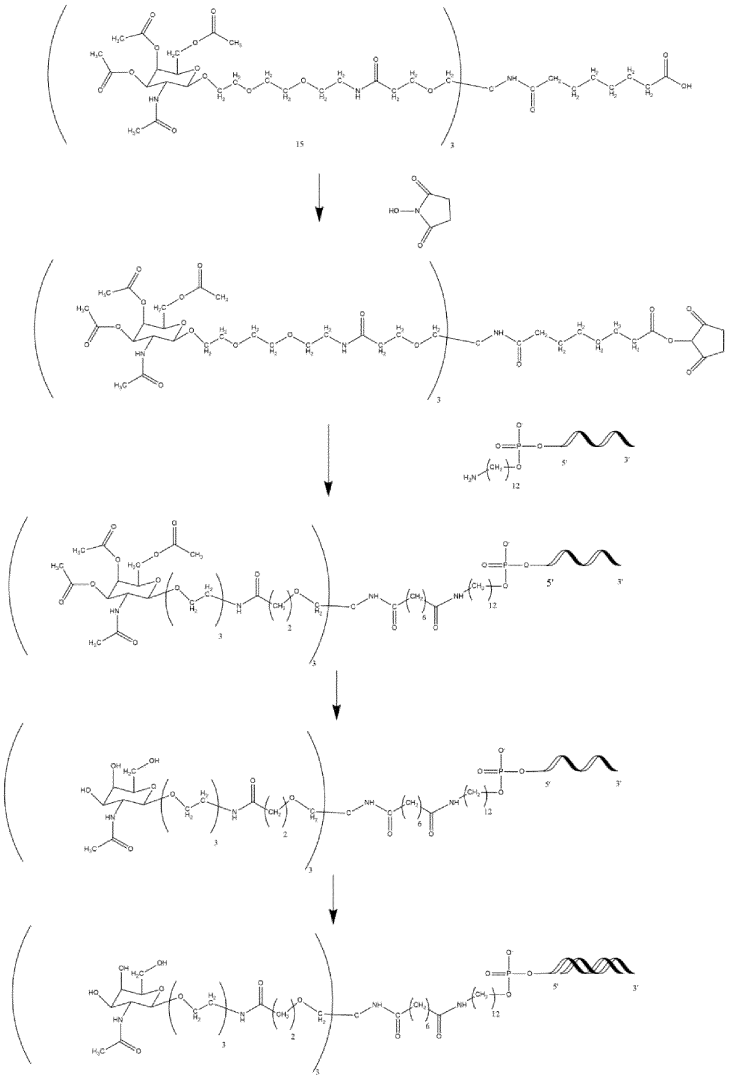
[1120]

[1121] 반응식 8:



[1122]

[1123] 반응식 9:



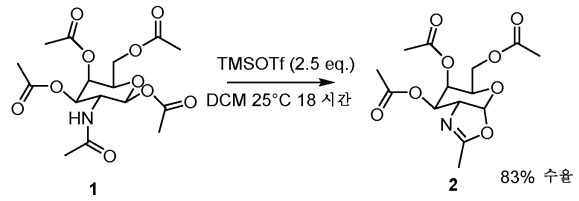
[1124]

[1125] 실시예 4: 듀플렉스 어닐링

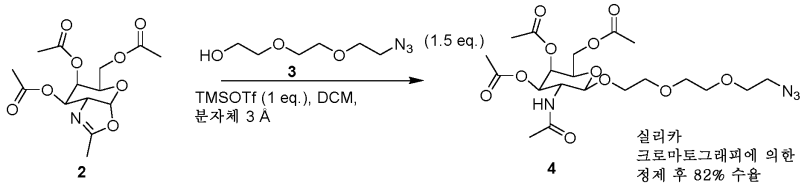
[1126] 목적하는 siRNA 듀플렉스를 생성하기 위해, 두 가닥의 등몰 수용액을 조합함으로써 2개의 상보적 가닥을 어닐링하였다. 혼합물을 70℃의 수조에 5분 동안 두고, 후속적으로 2시간 내에 주위 온도로 냉각되도록 하였다. 듀플렉스를 2일 동안 동결건조시키고, -20℃에서 저장하였다.

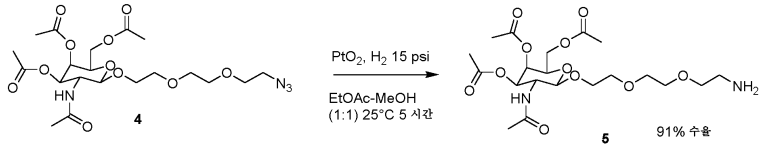
[1127] 듀플렉스를 디오넥스 얼티메이트 3000 (써모 피셔 사이언티픽) HPLC 시스템 상에서 슈퍼덱스™ 75 인크리즈 5/150 GL 칼럼 5 x 153-158 mm (시티바) 상에서 분석용 SEC HPLC에 의해 분석하였다. 이동상은 10% 아세토니트릴을 함유하는 1x PBS로 이루어졌다. 등용매 구배를 실온에서 1.5 mL/분의 유량으로 10분 내에 실행하였다. 260 및 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 물 (LC-MS 등급)은 시그마-알드리치로부터 구입하였고, 포스페이트-완충 염수 (PBS; 10x, pH 7.4)는 깁코 (써모 피셔 사이언티픽)로부터 구입하였다.

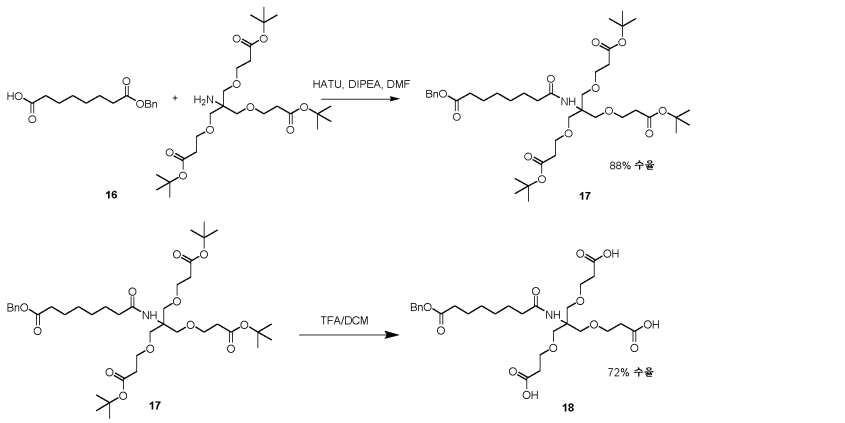
[1128] 실시예 5: 접합체 빌딩 블록 TriGalNAc_테더2에 대한 대안적 합성 경로:



[1129]



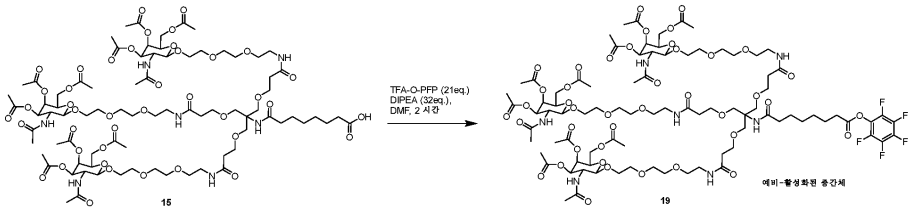




[1130]

[1131] siRNA 가닥에 대한 테더 2의 접합: 5'-단부 또는 3'-단부에서의 트리GalNAc 테더 2 (GalNAc-T2) 접합

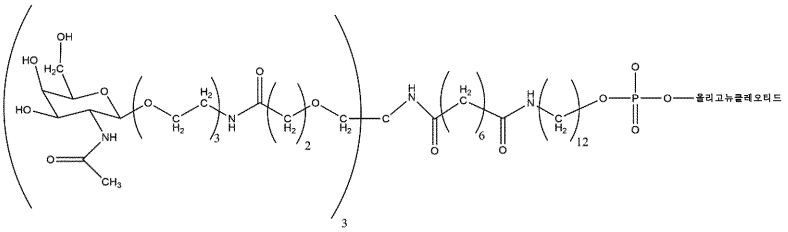
[1132] 접합 조건

[1133] 

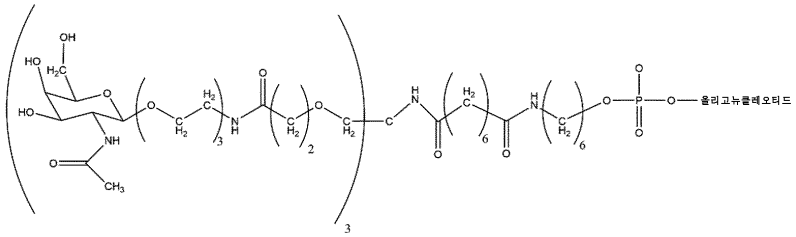
[1134] 예비-활성화: DMF (160 μL) 중 화합물 15 (16 umol, 4 당량)의 용액에 25℃에서 TFA-O-PFP (15 μl, 21 당량), 및 이어서 DIPEA (23 μl, 32 당량)를 첨가하였다. 튜브를 25℃에서 2시간 동안 진탕시켰다. 반응물을 H_2O (10 μL)로 켄칭하였다.

[1135] 커플링: 생성된 혼합물을 DMF (400 μl)로 희석하고, 이어서 올리고-아민 용액 (10 x PBS, pH 7.4 중 4.0 μmol, 500 μL; 유기 용액 및 수용액 중 최종 올리고 농도: 4 μmol/ml = 4 mM)을 첨가하였다. 튜브를 25℃에서 16시간 동안 진탕시키고, 반응물을 LCMS에 의해 분석하였다. 생성된 혼합물을 28% NH_4OH로 처리하고 (4.5 ml), 25℃에서 2시간 동안 진탕시켰다. 혼합물을 LCMS에 의해 분석하고, 농축시키고, IP-RP HPLC에 의해 정제하여 테더 2 GalNAc에 접합된 올리고뉴클레오티드를 생산하였다.

[1136] 5'-GalNAc-T2 접합체

[1137] 

[1138] 3'-GalNAc-T2 접합체

[1139] 

[1140] 실시예 6: 고체 상 합성 방법: 규모 ≤ 1 μmol

[1141] siRNA 센스 및 안티센스 가닥의 합성을 유니버셜 링커 (유니버셜 CPG, 40 μmol/g의 로딩; LGC 바이오서치 또는 글렌 리서치)를 갖는 제어된 세공 유리로 제조된 상업적으로 입수가능한 고체 지지체를 사용하여 머메이드192X 합성기 상에서 수행하였다.

[1142] RNA 포스포르아미다이트는 켐진스(ChemGenes) 또는 홍진(Hongene)으로부터 구입하였다.

[1143] 사용된 2'-O-메틸 포스포르아미다이트는 다음과 같았다: 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-벤조일-아데노신 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-아세틸-시티딘 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-이소부티릴-구아노신 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-우리딘 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트.

[1144] 사용된 2'-F 포스포르아미다이트는 다음과 같았다: 5'-디메톡시트리틸-N-벤조일-데옥시아데노신 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-디메톡시트리틸-N-아세틸-데옥시시티딘 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-디메톡시트리틸-N-이소부티릴-데옥시구아노신 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트 및 5'-디메톡시트리틸-데옥

시우리딘 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트.

[1145] DMF/MeCN (1:4, v/v) 중에 용해된 2'-O-메틸-우리딘 포스포르아미다이트를 제외하고, 모든 포스포르아미다이트를 무수 아세토니트릴 (허니웰 리서치 케미칼스) 중에 0.05 M의 농도로 용해시켰다. 아세토니트릴/피리딘/H2O (DNA켐) 중 0.02 M의 아이오딘을 산화 시약으로서 사용하였다. 포스포로티오에이트 연결을 위한 티올화를 아세토니트릴/피리딘 1:1 v/v 중 0.2 M PADS (TCI)로 수행하였다. 5-에틸 티오테트라졸 (ETT), 아세토니트릴 중 0.25 M mM을 활성화제 용액으로서 사용하였다.

[1146] 역전된 무염기성 포스포르아미다이트, 3-O-디메톡시트리틸-2-데옥시리보스-5-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트는 켐진스 (ANP-1422) 또는 홍진 (OP-040)으로부터 구입하였다.

[1147] 각각의 사이클에서, DMT를 탈차단 용액, DCM 중 3% TCA (DNA켐)에 의해 제거하였다.

[1148] 커플링 시간은 180초였다. 산화제 접촉 시간은 80초로 설정하였고, 티올화 시간은 2*100초였다.

[1149] 합성 종료 시, 45 ℃ (TCI)에서 20시간 동안 NH_4OH:EtOH 용액 4:1 (v/v)을 사용하여 고체 지지체로부터 올리고뉴클레오티드를 절단하였다. 이어서, 고체 지지체를 여과하고, 필터를 H_2O로 완전히 세척하고, 합한 용액의 부피를 감압 하에 증발에 의해 감소시켰다.

[1150] 아미콘 울트라-2 원심분리 필터 유닛(Amicon Ultra-2 Centrifugal Filter Unit); PBS 완충제 (10x, 테크노바 (Teknova), pH 7.4, 멸균)를 사용한 초원심분리에 의해 또는 1 M 아세트산나트륨으로부터의 EtOH 침전에 의해 올리고뉴클레오티드를 처리하여 나트륨 염을 형성하였다.

[1151] 단일 가닥 동일성을 MS ESI-에 의해 평가한 후, 물에서 어닐링하여 최종 듀플렉스 siRNA를 형성하고, 듀플렉스 순도를 크기 배제 크로마토그래피에 의해 평가하였다.

[1152] 실시예 7: 고체상 합성 방법: 규모 ≥ 5 μmol

[1153] siRNA 센스 및 안티센스 가닥의 합성을 5 μmol 규모의 유니버셜 링커 (유니버셜 CPG, 40 μmol/g의 로딩; LGC 바이오서치 또는 글렌 리서치)를 갖는 제어된 세공 유리로 제조된 상업적으로 입수가능한 고체 지지체를 사용하여 머메이드12 합성기 상에서 수행하였다. 3' 접합으로 예정된 센스 가닥을 86 μmol/g (LGC)의 로딩으로 3'-PT-아미노-변형제 C6 CPG 500 Å 고체 지지체 상에서 12 μmol로 합성하였다.

[1154] RNA 포스포르아미다이트는 켐진스 또는 홍진으로부터 구입하였다.

[1155] 사용된 2'-O-메틸 포스포르아미다이트는 다음과 같았다: 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-벤조일-아데노신 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-아세틸-시티딘 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-이소부티릴-구아노신 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-우리딘 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트.

[1156] 사용된 2'-F 포스포르아미다이트는 다음과 같았다: 5'-디메톡시트리틸-N-벤조일-데옥시아데노신 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-디메톡시트리틸-N-아세틸-데옥시시티딘 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-디메톡시트리틸-N-이소부티릴-데옥시구아노신 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트 및 5'-디메톡시트리틸-데옥시우리딘 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트.

[1157] 역전된 무염기성 포스포르아미다이트, 3-O-디메톡시트리틸-2-데옥시리보스-5-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트는 켐진스 (ANP-1422) 또는 홍진 (OP-040)으로부터 구입하였다.

[1158] DMF/MeCN (1:4, v/v) 중에 용해된 2'-O-메틸-우리딘 포스포르아미다이트를 제외하고, 모든 포스포르아미다이트를 무수 아세토니트릴 (허니웰 리서치 케미칼스) 중에 0.05 M의 농도로 용해시켰다. 아세토니트릴/피리딘/H_2O 중 0.02 M의 아이오딘 (DNA켐)을 산화 시약으로서 사용하였다. 포스포로티오에이트 연결을 위한 티올화를 아세토니트릴/피리딘 1:1 v/v 중 0.2 M PADS (TCI)로 수행하였다. 5-에틸 티오테트라졸 (ETT), 아세토니트릴 중 0.25 M mM을 활성화제 용액으로서 사용하였다.

[1159] 각각의 사이클에서, DMT를 탈차단 용액, DCM 중 3% TCA (DNA켐)에 의해 제거하였다.

[1160] 유니버셜 CPG 상에서 합성된 가닥에 대해, 커플링을 8 당량의 아미다이트를 사용하여 130초 동안 수행하였다.

산화 시간은 47초였고, 티올화 시간은 210초였다.

[1161] 3'-PT-아미노-변형제 C6 CPG 상에서 합성된 가닥에 대해, 커플링을 8 당량의 아미다이트를 사용하여 2*150초 동안 수행하였다. 산화 시간은 47초였고, 티올화 시간은 250초였다.

[1162] 합성 종료 시, 45 ℃ (TCI)에서 20시간 동안 NH_4OH:EtOH 용액 4:1 (v/v)을 사용하여 고체 지지체로부터 올리고뉴클레오티드를 절단하였다. 이어서, 고체 지지체를 여과하고, 필터를 H_2O로 완전히 세척하고, 합한 용액의 부피를 감압 하에 증발에 의해 감소시켰다.

[1163] 1 M 아세트산나트륨으로부터의 EtOH 침전에 의해 올리고뉴클레오티드를 처리하여 나트륨 염을 형성하였다.

[1164] 단일 가닥 올리고뉴클레오티드를 A 중 B의 증가하는 구배로 엑스브리지 BEH C18 5 μm, 130 Å, 19x150 mm (워터스) 칼럼 상에서 IP-RP HPLC에 의해 정제하였다. 이동상 A: 물 중 240 mM HFIP, 7 mM TEA 및 5% 메탄올; 이동상 B: 메탄올 중 240 mM HFIP, 7 mM TEA.

[1165] 단일 가닥 순도 및 정체를 A 중 B의 증가하는 구배로 엑스브리지 BEH C18 2.5 μm, 3x50 mm (워터스) 칼럼 상에서 UPLC/MS ESI-에 의해 평가하였다. 이동상 A: 100 mM HFIP, 물 중 5 mM TEA; 이동상 B: 20%이동상 A: 80% 아세토니트릴 (v/v).

[1166] 센스 가닥을 실시예 1, 3 또는 5 중 임의의 것에 제공된 프로토콜에 따라 접합시켰다.

[1167] 이어서, 센스 및 안티센스 가닥을 물에서 어닐링시켜 최종 듀플렉스 siRNA를 형성하고, 듀플렉스 순도를 크기 배제 크로마토그래피에 의해 평가하였다.

[1168] 실시예 8: 핵산 서열

[1169] 본 발명에 따른 siRNA 올리고뉴클레오시드는 ZPI를 표적화한다. ZPI 표적의 전체 DNA 서열은 하기와 같다 (서열식별번호: 1):

[1170]
AATGTGGGTTGGAGCCCCCATACAGAATCTCTATGGGGGCACTGCCTAGTGGAGCTGTGAGAAGACG
GCCACCGTCCTCCAGACCCCTGAATGGTAGATCCACCGACAGCTTGCGCCATTTATCCGGAAAAGCCA
CAGACACTCAACGCCAGCCCGTGAAAGCAGCCAGGAGGGAGGCTGTACCCTGCAAAGCCACAGGGGC
AGAGCTGCCCAAGACCAAGGGAAGCTACCTTTTGCATCAACGTGACCTGGACTCAAAGGAGATCATTT
TGGAGCTTTAAAATTTGACTGACCTGCTGGATTTCAGACTTGCATGGGCCCTGTAACCACTTCGTTTAG
GCCAATTTCTCCCATTTGGAACAGCCGTATTTACCCAATACCTGTAACCCCATTGTATCTAGGCAGTAA
CTAGCTTGCTTTTGATTTTACAGGCTCATAGGCAGAAGGGACTTGCCTTATCTCAGGTGAGACTTTGGA
TTGTGGACTTTTGGGTTAATGATGAAATGAGTTAAGACTTTGGGGGACTGTTGAGAAGGCATGATTGG
TTTTGAAATGTGAGGACATGAGATTTGGCAGGGCCAGAGGCGGAATGATATGGTTTGGCTCTGTATCC
CCACCCAAATCTCATCTTGAATTGTACTCCCATAATTCCCACATGTTGTGGGAAGGGACCCAGTGGGA
GATAATTTGAATCATGGGGGTGGTTCCGCCATACTGTTCTTGTGATAGTGAATAAGTCTCACAAGATCT
GATGCCTTTATTGGGGGTTTCTGCTTTTGCGTCTTCCTCATTTTCTCTTGCCGCCACCAGGTAAGCAGTG
CCTTTTGCCTCCCACCATGATTCTGAGGCCTCCCCAGCCACGTGGAGCTGTAAGTGCATTTAAACCTCT
TTCTCTTCCCAGTCTCGGGTATGTCTTTATCAGCGGCGTGAAAATGGACTAATACACTGTGGTTATGTA
TTATAGTCATATGATATTTTCATATTTTTGGAAGCTGGGTGAAGGGTAGATGTGGAGACCATGATTTTT
GCAAATTTTTTTAAGTTTAAAGTTATTTCTAAATTAGAAGTTTAAAAAGAAGAAATCACATAAGCCAT
AACACAATAGAAAGATGTCTTTAAAGTTCAAGGCAGGAGGGATGTCTGGAAATCAGCGAGAAATTTG
CACCTGTGTGTGCATGTGCATATGTGTGTGTATGTTGCAAGGACTTGGAAAGCCCTTTTTTTCCTAC
CTCTGTACTACTGTGGGGGGAGGCTAAACTTGACTTCTTCCCATCTTAGTTCTTTTTTGGGATAGACTC
CTGTAACAAAAGACAGACAAGAGAAAAATCAGCTTACAACATGGGCCATGCACTTCACACAGGAGAA
ACCTGCATGAAAAGTAACTCAAAATGGTGCCTTAGAACTCCACTTACCTTTAGTAAAGAGCAATAAAT
TAGCAGGAAAATCATGGATCGGGACAAGGGAAGTGGTTTTATGCTTCCAAGGGCAGGAAATCATGGA
AGGTAAATATATGGGAGGAAACTAAAGGAATAAGGCTTGTTTGCATATTCCTCTGATGCCATCTCTGG
GTTGATAAGAGTCTAGAGTCATTTCCAGTAAAGATGAATTTTTATCTGTCTTTAGGAAGAAAGGGGGA
AAGATAGAGAAAACTATTTCTCCATTTGCTGTTTCTTAATTACCTTCAGTTCAAAAATAATTTTTATATC
AGAAAGGCATATTTAGAGGTATGTTAGTTTATTTTCACACTGCTAATAAAGACATACCCAAGACTGGG

TAATTTATAAAGAAAAAGAGGTTTAATGGACTCACCGTTCCACATGGTTGGAGAGGCCTCACAATCAA
GGCAGGTCTTACATGGCAGCAGGCAAGAGGGAGAATGAGAGCCAAGCGAAAGGAATTTCCCCTTAAA
AATCCCCTTATAAAACCATCAGATCTCGTGAGACTTACTCACTACCACAAGAACAGTATGGGGGAAAC
CACCTCTATGATTCAATGATCTCCCACTGGGTACCCCCCAACAACACGTGGGAATTATGGGAGCTACA
ATTCAAGATAAGATTTGGGTGGGGACACAGACAGACCATATCAAGGGGTAACATAGTCTGGTTTCCTT
TACTACCCACCTACCCAAACACCCCCTTCATCTGATCCACACAAAGTAAACTCTTGCAGTTCTCTCACT
GTTTCCTGGAGTCTGCTTTTGGTCTCATAGGACTGCCCTAACGCTTGTTTTTCAGACGTTTAACCCTGTA
GGTCTCTGGACAAATTTGCTTTAGAAGCCCCTCGATGTCGCCCTGAAGAGTGGCTTTCAGAAGTTGTGC
CTCCTGCCTGAGGGGAGTTCCAGGAAGGGTTCTGCATCGCCTATGAGTTTATCTGGATCACCAGAGGC
CTTCCCGTCAGAGCTTTCCCAATCGTTTTTGGCCAAGGAGTGTGAGAAGCTAAAGTTCATAACAACTG
GAAGTCAGACAGCCTGGTCTATTCTGCTTTAACTCTAGCAGGAAAGGCCTTCATGGTGGGGCCTGAAT
ATCTTCCTTTATAAAATCAAAGCCTGGGGACAGGGTTACTTACTTCTGAGGTTCAATCTGGCTCTAAAA
TTATGCAACAAATGCCATTCCTTTAGCACTTCCTTCCTACCGGGCGAGATACTCAACTCCACAGGCACC
ACCTCAGTTCATCCTCTCAGAAGTCCTAACAGCTCAGCCTGGGGCACCCCATTTTACAGATTAGTAAAC
TGAGGCTAAGAGAGGTTAGGTAGCTTGTTCAGGGTCATGCTGCTGGTAAAAGAGCTCAGGCTACAGTG
CTATGCATTGAGTTTTCTCACTTTCCCATCTAACTGGAGGGCTAAAGGTCAAAGAGTGGGCAGCTCCCT
TGTTGGGAGCTGTACAGGAATAATGTCCTCCCTGAAGGAGGGGGACTTCTGAGCCACACCCTGGGGTC
CAGGGCTCACAGCCTTAGGAGCAAAATCGTCCACCCCCTTCCTGGTTCCTCGGTGCTGCAGAGATATT
CATAGGACAGAGTCTGAGTTCTGGCCACTTAACAGAGGAAGAAAGGCTGGCTCGGTGAGGTTAACTT
ACATCCCAGCAGCTAGGAACCGGGAGCAGAGGACCTCAGATTCACACCAGGGCAGGAGGCAATGGCC
TGGCTGAAGCCTTCACAATCTTCCCAATATACTCCGCTGCCTTCCTTTATAAGGATCCATTTCTGAAAC
CCTGTGCCCTGGCCAGGCACGGTGGCTCACACCTGTAATTCCAGTACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGAG
GACCACGAGGTCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAATATGGTGAAACCCCGTCTCTACTAAAAATAG
AAAAATTAGCGTGGTGGCAGGCGCCTGTAATCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAACTGTT
TGAACCTGGGAGGTGGAGGTCTCAGTGAGCTGAGACAGACAGTGCCTGGGTGACAGACAGAGACTCC
GTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAGAAACCCTGTGCCCTAAGACCTGCACACTCGCTGGCTCCGC
TCAGACATTTAGCAAAGCAGACACCTTCCCAGGCCTGGAGGAAACAGCCCCTGCTTTTTGGGAATCCA
CAAGCCCGCAGCTGCAGAGCTCGACCTGGATGGGCAGGCAAAGGCTGACTCCTGTGCGTGGTGTGAG
TCCAGCCTGGCCCCTCTACACCCTCACTTTCACCTCTTAAAGAACTGCCTATTAACAGAGCAGGTACTG
CCCAAAAGGAACACTCTGGAAACTTGTTGGGACACTTCTGCCTTTCACAAACGTTTGGGGGGAGTACT
ACTAGCATTTAAGGATTGAGGGTTAGCAATGCCAGACATACCAGAACACGCAGGGCAGTCTCCCATG
ATGAAGAGGCCGCCGGGTTCCCCAGGACTCACATGTCCACCTCAAGTTCACGTGGGATTATCTGAGCC
TAGACTGTCAGTCCTGGGGCTGCTTTATTTCATATAAAAATATAATATTTATCCAAGGTTTTACTACAC
ACTGCATTTTCTGTGAAGACAATGACCGTGTAAATCAGGGAAAGATCTATATTTTATTTTGTTTGAAAC
TTTACCAAGCATTATTTACCATTTCAAAAGCTCTATCCCTGGTAGTACCATTGGTTTTCTTGTTCACCGG
CCAGCAGTGAGCAGCACACAAGCGACCTCCCGTGGGCTCCACATTGGACAGCCTCACTGCACCTGCCC
AGGCCCTTAGGCCACAGCACTGCCATATTCAGGGACACATTATTCTCTTTTATTATGCCTCCATATTAT
CATTACAGCATTATCTTTTTTTTTAATTTTGTGGGTAGATTATATTAGCTATACGTTTCACTTCAATGGTA
GTAGTAAGGGGCACATAACAAAATATTTACTTATATATATTAAAAAAGAGAGTCTGAGAAGTCTGAA
AAGTTTTGCCATAAACGGTCTCCACCAGCCTCAACTCTGAGTGCCCGAGGATTCAGTCTCAAGTCCAG
CAACATTGTGAAGCAGGAAATTTACCTTGAAAGGAGCTATGTACTCTAAGTAGTGATTTACCTGTCTG
CCTCCCCCACTGGATTGACCAGTTCCTTGGGGGCTGAGAGAACAGGTCCTGAACATTTCTGCTGTGCCC
CCCAACCCACATCCTCATAGTGTCCAGTACCAGGCTGGGGACTCAGGAAGCATCCATGGGATCCCCCA
GTGCCTTCTTTCTCGAGGTGTTCAGCACCTAGAACAGCTCAAGACAAATTCCCCACACCCCACCCAGA
CAGAGCTGAATCTTACTGGGGCGAAGCCTTGAGTTGCAAGGCAGAAGCTCTCGTGATGGGATTTGGGT
CATATTCCGGGTTATAGGAGGAGCTGGGGAGTATGGGAAGCCTCCCACTTGGTCTTTGGTTTTCCAGA
AACTCCACCATCACAAGCAGGATGTTAATCAGTAACCGTCCCACAGGGGATCATACTTTGGAATAGCA
AATATTTGCTGAAGGTTCTGGGCTGCAAAGCTGAAGCTTTGGTTTCTGCTCTAAATGAAGGACTTTTCC
AGGACCCAAGGCCACACACTGGTAAGAGGCAGTGGGTTACAGGAGACCTTCAATGAGTCTAATCAGG
GAGGGACCGGGAAGGATGGTATCATCCCTGGGCGGGCTCCAACGTGAGGGCTGTGTGGCTGAGCAGT
GCAAAGACCTCCATCCTACACTCCACAGGGACTGTACATACAGATTGGGAGCTGGAGTGGGGTAAGA
GGCGAATTATAGACACAAGGGGCTCCTCTGCAGGAAGGAGGCCAAGGGAAAGAGGCTTGAAAGGCTT
GATATTTCACCCACCACCACTCACTGCCGGAGTAAGCAGGTCTCCCCTTCCCAGGGCTGAGGGGAGGC
AGGGATGTGTGCTGTCCCAGGGCTGAGAAGTGGCAGGTGAGCTGGTGATTCCTTACTGCCCAGGTTCT
GTCTAGGAAGGTGCGTCCTCACCATGCTGGATGGTGTCCTAGTCCAGGAGCACCCCCTGAGCTCCTGG
CCTAGACTCCAAAGGGTTGGGTAGATGAGCAAAGACTTTACAAAGACCTTAGGCGATATATGTCCAGG
AGCACCCAGGAATTACTGGGCTACCACTGCAGACTGCAGGACAAGCTCCAAGAACAGGAAGGTAAGA
CTCAGCATTTGGAGGTGGTGACATCTAGTTGGCGTGCTGGGCTAATTTCCTGACCATTGTACAGGGAG
AAGTAACCTTGAATTCAGGAGTATTCTGTGTGGTCTTAATGTAGAAAGTAGCACTAAATGATGCCACG
TAATCGTTTTAGCTCAGGCTCCTCTAACAAAACACCACAGGCTGGGTGGCTCCAACAGCCATTGATTTT
TCACAGTTTTGGAGGCTGAAAGTCCGAGTCAGGGTGCCAGCGTGGCCGGATTCTGGTAGGGCTGTCTT
[1171] CTTGGCTTGCAGATGGCCACCTTCGCACCGTGTCCTCCCATGGAGAGGAGGTGCGGAGGGGGACTCTG

CTCTCTTCTTATGACAGCACTAGTGCTATCACAGGGGCCTTGCCCTCACGACCTCATCTAAACCTAATC
ACCTCCCAAGCGCCCCAACTCTATTGCCATCACAATGGTGGTTCGGGCTTCAACTTATTAATTCTCAGG
GGACACATTCAGTCCATAACAATAAAAGCGTGAAACTGGGCTGCGTTTACACTGAAAGAGCTATTTAC
CCAACGTTTACAATACTTGGGTGACCTGTTGAATGCAGGCTTGCCATTTAGAGTCAAAAAGAGCTTCC
TCAACAGTGTCCTTTGGGAAACACAGTGGAAGTATTTCACTGCTTCTACAGGGGAGAGGGTAGTGCCG
TTCAGACTGCAGAGTGAGGCCCTGAATTCCGGGGTGCCATTCAGCCCGAGCAAGGGGCAACATGCTG
GGCCCTGGCGCTGGAGGCGGTTTTGTCCCAGGCATAGATAAGGACTCAGCCCCTGCATCAGGAAGAG
GCCTGGCAGCACCGCCTGTCAATACATTTTGCCGCAGGTGACCTTGGTCAAGAATAAGGGTCTCTGCT
GATGGGAACTACTGTGAGGCCGGCAGCATCCACCCTGCGCTCACTGGGCTGGGTGGCCTACCCCACCC
AGACCCTCCCAGGGCAGTGGGCCCAGAGAGAGGATGAGGGAGGGCAGGTGTCCCAGGGGTTCTGCCC
AGCCAGCCTCTGGGATCAGGCCTGCAGTGTGGCTGAACACCAGAACTGAGTTTGGACACAGCCAGGT
GGCCCAGGCCAGTCCCAAGCCATGTATTTGGATGGAAAACATGGAAGTATTCAGGAGCCAGGCTCTGT
GTCCAAGGATGTGGAGGGAGCCTAAAAGGCGACAGAGAAGGGGACAGCTAACGGTGAAGAAGTGTA
GCTCCCACACTGCAGCCTAGGACAGTGAGAACCGGCATGCAGCCCAGGTGGCTGAGGGCTCTATGAA
GCCACAGTGGAGGGAGCCCAGAAGTGGGTTGTATGAATTGCGGGGCCTCCTGCTACCCGGGAGCTGC
AGCTATAGGAAGGAAGGAAGGAAGGAAGACCTCCAAGGAACTGTGTAGCAGAGGTGCAGTGCAAAG
AGAATTTTGATAAAAAATCCAGGAAAGCTCCAATACTTTCCCCCTTCCTTGCCTAACGGGCATGCAGG
CACTCCAATCCCCAGCCAAACAGGGCACTGGGCAAGGCCGGCCACCCATCTGGATGGGCAGCCTGAC
GACCAGATGGTCAGGGCAGTGAATGAAGCAGATCAAGGAAAGGTGTGTGAGGACCCCTGATTCCACC
TGCTTGGACCCCCACCTTCTGTGCTGCCTCCTGCTCCCAGAGTGGACTCTCTTGCCCTGGCCCTCAGGG
AGGAGACGGGATGAATGAAAACGGGGTCAGGACTGAGAGCTGCCTGCCGGCCTGGCAGGGAATGGG
AACTGGAGGAGGTTTTGCTCTGTGAAATAATGTCCCCTCTTTGGGTGAGCAAATGTCACCCACACTTGC
TCTAGGTCTCCCTGGGGCAGGGCTAACCTACTTGAGCCACAGGAAGGAGGCAGGGTCCCTGAAGAAG
CTTTTACTATCCACAAAGACATTTTAGGAGGCATTAAAACCATCTCTATCCTCTCCTCTCCACAGGAAG
TCTTGCAGCTGAAGGGAGGCACTCCTTGGCCTCCGCAGCCGATCACATGAAGGTGGTGCCAAGTCTCC
TGCTCTCCGTCCTCCTGGCACAGGTGTGGCTGGTACCCGGCTTGGCCCCCAGTCCTCAGTCGCCAGAGA
CCCCAGCCCCTCAGAACCAGACCAGCAGGGTAGTGCAGGCTCCCAAGGAGGAAGAGGAAGATGAGCA
GGAGGCCAGCGAGGAGAAGGCCAGTGAGGAAGAGAAAGCCTGGCTGATGGCCAGCAGGCAGCAGCT
TGCCAAGGAGACTTCAAACTTCGGATTCAGCCTGCTGCGAAAGATCTCCATGAGGCACGATGGCAACA
TGGTCTTCTCTCCATTTGGCATGTCCTTGGCCATGACAGGCTTGATGCTGGGGGCCACAGGGCCGACTG
AAACCCAGATCAAGAGAGGGCTCCACTTGCAGGCCCTGAAGCCCACCAAGCCCGGGCTCCTGCCTTCC
CTCTTTAAGGGACTCAGAGAGACCCTCTCCCGCAACCTGGAACTGGGCCTCACACAGGGGAGTTTTGC
CTTCATCCACAAGGATTTTGATGTCAAAGAGACTTTCTTCAATTTATCCAAGAGGTATTTTGATACAGA
GTGCGTGCCTATGAATTTTCGCAATGCCTCACAGGCCAAAAGGCTCATGAATCATTACATTAACAAAG
AGACTCGGGGGAAAATTCCCAAACTGTTTGATGAGATTAATCCTGAAACCAAATTAATTCTTGTGGAT
TACATCTTGTTCAAAGGTACTTTGATAATGTTCTGCTCTCCCAAGGCCACAGGGCCCTACGATTGTCTC
TCCCTTTCCTTTCGTTAGGCCAGCATATGATTAACGCTACGTGATTTTCTATGAATGTGTTTTCACGTTT
CAAAAACAGATTGATACACATATTGAACAGTGCCAGACGCTGTCATTTGAGGCCCTTCCCTGGTATCC
TATGTGCTTGTAGTCCTTATTATTTTCAGAGCACTCTACATAGCTCCCCTCTGACACTTAGAAGCATAG
GGTCTTTCCAAAAAACAGGGGGCTGGGGGATTATCTGGGGGATTTAGGATTGCATCATTGCTCCTTCA
TTTTTACTTTTTGACCAACTCTCTGCCCTTAGATTCCTATTATAGAAAATAGGGACACTCCACCTACTAC
AGTGTTAGAGGCTAAATGAGACAATGAATGTAAAGTGCCCAGATGGGCTTGGCACATAGCAGACACT
GAGTATCTATTGTTTACTTGTTCTTCCAAACTGCCAATCAGCAGGTAGAGCAGGAGTTGTCTCCTTTCT
AAAGATGAAACCAGCTCAGAGACGTTAGCTTGATCAAGGTCACACAGTAAGTGGCAGAGGCAAAACC
CAAACAAGGGCCTCCTGACCCCCTGATCCTAGGTTCTGTCCAGCCCTGCCTCCCTAATGGGGCACTGG
ACGTGGGTTGGATGCCACTTTCGCAGAGCTGGCACCAGACTTACAAAGCCCCGGCAGGGGAAGCCAC
TTTACAACCAGCCAGGCCACACCCCCAGGGCAGACGTTTATGTAGAGAGTAATGTACCTGCCTGCTAG
TAGCCTCTGCATTGTGGGGCCTTCTCTCAGAACCACACTAAACAGTGGGTGGGTGAGAAGTGTCACTC
CTGCCACCTTGGACTCTGCATGTGCTTGTGCCTGGTGTGAATGAGACAAAGTGGCAGTCAGAGGTGCC
AGGCAAAGGCTTTTCTCTAAGCTGGAGCCAACTATGAGGGAACGACTGTGAATTCCGTTCAGGTCCAG
GACAATGAGAGGAGCCAGGGATTGTTAGGAAACATTTCCCTGCTTTCGTGTGCGATTCCCAATAGGGC
CTGCGAGTGGAGCTGCATTTTGCTAGCTGGGCTAGAGGACGGGGAAAATTTTGGGGAAATTTATTTTG
CCTGCCTGAGCTGTGGAAAAGCCAACCCAATTAGGGAACGCCTTTCCTAGTTGGAACGAGAAGACGA
GAAGTGAGAGAAGTGAGATAGAAGGCTCCCTCTCTATTATTTGAGCAAGAACAATGCTTTTCAAAGAG
GGAATTTCTGCAATGAGTTCTTCTCTTACTTGTTCAGGGAAATGGTTGACCCCATTTGACCCTGTCTTC
ACCGAAGTCGACACTTTCCACCTGGACAAGTACAAGACCATTAAGGTGCCCATGATGTACGGTGCAGG
CAAGTTTGCCTCCACCTTTGACAAGAATTTTCGTTGTCATGTCCTCAAACTGCCCTACCAAGGAAATGC
CACCATGCTGGTGGTCCTCATGGAGAAAATGGGTGACCACCTCGCCCTTGAAGACTACCTGACCACAG
ACTTGGTGGAGACATGGCTCAGAAACATGAAAACCAGGTACAACTCTTGCCCACACCCTATACAAACT
CTACCTTTCTGTACTGGCAAACGCTCAGCACAATTTCATTGAATGCACCGTGATTTAATGTCTCCTCCA
GTGAGCTATAAGTTTCCTGAAGGCAGGGCAGCATTTGTCTTTTTTTCCACTCTATCCCCAGCATCTGTC
[1172] ACAGGGTGCCTGGCTGATTCATTCATTGAGTCCATCAGTATTTTACGTTCTGCGACTGTGATAAATATA

[1173]

TGATGCCAGGGATCCATCAGCAAACAAAACAGGCAAAATTAGTCTGCCCTCATGCAGCTTACATTCTA
TTGAAGGAAGACAAAGAGTAAATTAAAAATAGGTAATAATGCAGGGAAGGGGACAAGAAGCATCAT
CAGGATGCAGATGGAGGTTAGACAAGGCCTCTCCAAGAAGGTAACAGTAAGCAAACATCTGAAGATG
AAGGATAAACCATGTGGATATATTCGGGGAGAGAAGTGTTATGTTACAGGCAGAAGTGTACAAGTTCT
GGGATGGGAGTGTACCTGGTGGGTTTGAAGAACATCAAGGAGACAAGTGTGGCTTCAGCAGTTGGAG
ATAAAATCAGAGAGGAAACAGGGGCCCAGTCCCCAGAAAAGACTTGGGCTTTCCTGAGAGAGGCAGG
AAGCCACTGGATGGTTCTGAGTAGAGGAGCAACCTGATTTTGACTTCTGTTTTTAAAGGATCACATAA
GCTCCTGTGTTGAGAAAAGACACTAGGGGGTAAGGATGGAAGCAAGGGAGAGTGGTTAGAAAGTTAC
TAGCAATCCAGGTAGAGATGCTGCTACCTGGACTGCGGTGGTGGTAGTGGAAGTGGTGAGAAGTGGC
TGGATTCTGGATCTATTAGGAAGTGCAGGATCTGCTAATCGATTGGATGTGGGTGAGAGAGGTGTCAA
AGGTGATCACAAAGTTTTTGGCCTTAGCAACTGGAAAGACGGATTTGCCATTTACTGAAAGGGGGAGG
AACAGGTCTGGGGTAAGTGCAGAAGTTCAGTCTTAAACACTTGGATCAGAAATATCTATTAGACATCC
AAGTTGAGATGTCAAGACGACAGGTGGATCTGGAGTCTAGGGTGAGGTCCAGGCCGGAGATATAAAT
TCGGTCATCAACACAGAACTAGAATCTAGACACATGACAGGGTTGGGGTCTGTAAATATAGAGGAGA
GGAAAAGAAAGCACAGAGTGGGCACTGAAATGTCTGCCCAATAAATTAATCCACCTATTGGAGTACA
AGGAAAATGGCTGCAATACGAATTCCATGGCTATGGCTTCTGAATCCTGTGACTCAGATTTTGGCAGA
CAAGTGCAGCTAAAGGTCCCCAGGGTTAGTTTTATCTTCATTATTCTTCTTTCATTTTTCTTCATATCTT
TAGCACCTAACAATGAACCCCAAACATCATAAGCCCTCAAGTAATGTTTGCTGAATGAATAACTTTTT
AAATTAATCTTCAAGACACGTCATGTCCTCAATTATTTTTAAATAAATAAAAAAATTTTATTTTGAGCC
ACAGAACTCATCTTTTCAAGCAACATATTTTCAAAGGAGGACTCCAGTATACAAAATAGATGGTATCA
GAGCTTCTCTGGCTAAAGACGGGTAGGGGTTGAAAGTTTTCTTTGCTCCCCTCCCCATCCATCCCCAGA
CTCCTCGGGTCTGCAGAATCCAGGAGCTGAAAACAGCCATCATCCAGGAGGCTGCAGGACTGCTGAA
AGCAGCTGTTAACTCAGGTTTTTTTTAAAATATAGGGAAATGAACACATAAGTACTTTGCTAAAGAAA
ACGTGAGTCACTGGCTGAGGAATAAAACTCATTCACTGAAGCTGAAGTACTATTTGATAAGCTAGAAA
TATTTTCCCTGAGTAGACCACTGTAAAAGAATGGCATGAACTACATAGTCAACTGAAAGACTCATTAA
TGGAAATAATCTTAAAGAACAAAAATTGTGACCTTTTTGGTGTCCACAGACTAGGGCTTTGTCTACATT
TCACCATCATCTGTTCTTGTACCACAGAAACATGGAAGTTTTCTTTCCGAAGTTCAAGCTAGATCAGAA
GTATGAGATGCATGAGCTGCTTAGGCAGATGGGAATCAGAAGAATCTTCTCACCCTTTGCTGACCTTA
GTGAACTCTCAGCTACTGGAAGAAATCTCCAAGTATCCAGGGTAAGTCAGGATCTTTCATCAGAGCCC
AACCTCAGCATGAAATGTCACCAAAACAAATGCTTTTACAAACCATTTAACTTTGATAAAATACCTAA
TTGTAGTGGAAAATTAGATTTAAGTCCCAAATACTTGAAATAGCACCCAGGTTGGATGTTTTAAGAAT
TTCAAGCAACTTCATTAAAATAACTTTTCAACTAATTTATTTTAAGCAGACCTCTCCCCCTCTGCTTAA
AGTGCTCAGGGAGAAATTTGACCCTGAAATAGAACTGGTTTACAGAGGCATCATCATTTATGTTGAAT
ACAACTTGAATAGTTCATGAAATTACACCACCTTTACAATGAAACAAACCCCTAGACATCATCTAGCC
CAACTTCTCCCTCCTTGTGGAAATCCCCTCCATAGCCCTACGAAATAGCCCTCCAACTTCTCTTCCTCTT
CATGCTTCCAGTGACATCAAACTCACCATTTCTTTGAAGAGCTGCCCAATCCACAAATAGCTAAAATT
GTTATATGTATATATATATATGTGTGTATATATATGTATATATGTATGTGTGTATAAATGTATATGTGTG
TATATGTGTGTGTGTATATATATATACACACACATATATATATATATGGAGAGAGACATACATATATAT
ATGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGTCCTGTAACTTCTGATTCATACTTTTTGGTCCTAGTTCTATCTCTAA
AACTTCTAAGAACAAGTTTAGTCACCATCCACATAGAATCCCTTCAGTTACTCAGTGTTTCTCAGTGGA
AGGGTTCTTGGTTTTGAGGGGAACTGCTTGTTGTCCAGAGCAGTTGTGCATGTTGCAGGGAACTGGTT
AGCATTGCTGGCCCATGTTCACTAATGCCAGTAGGAAACTCCAGTCATCACTATAAAAATGCTCCCAC
ACATTTCCAAATGGCAGCTACATCTCTCTACATTCTTCCTTAGCTGTGTGGTTTAATATTTTCTTATACA
ATTGCAATTTTCAATTCCAAGAGAGACTAAAAATGGCATCCACTTAAGTAGGACACAGTAGGGTAACT
GTGGCCTGGAATCAGGTCTTACAACCTCAAGAGAGGTAAGACAATTAAATAAAACAATCCGTCAGAC
CAGCACCTGAAAGTGTTTCTGCTATGAACACATGAAAAACTGAAATGCGCTGCTGCTTTATGAAGGGT
CATCATGAAATTTAAACTGTAAATGATTAAATATTCTCCCTCTGTTTGCTCTGGGGAATTAATTTTCCTC
TAGGAAATCAGGGAATTTCCTGGAGTGAAAATCAGTGTAATTACATGTTATGTTTTCATTATCTCTTAT
AACACAGTAATTATATAGGTACATCACTCATATCACATCTTGTTTCTGTAAAAAAGGGCCTCCCAAAC
ATAGCAAGCAGCCACAGTATAGGCAGCCAGAATTCAGGAAGGCTCCAGGGACCCCTGGGCTTGGCCC
AGAAAAATGCCTCAGAGTAGTACCAGGTGCTGGGAAGCTGCTACAGAAGACTAGCCATTCCCTGCCTC
CACCTTGCCTGCCAAAAGGAAAGTCAGAGGACTCAAGGGATCCAGGGATCAAGGGATCCAGGCAGCT
TGAAAACCTTTTAGGAGCACCAGCTCAGCTCAAGAATTAGTAGCATAAATTACATGCTCAATAAAGAT
TTGATGCATGAGTGCATCCTGAGTCCATGCCCGGAATGTGTTTCACATATTCCACAATACTTCACATTG
GGTTCCTGAGGTCTCCTGGTATTGTTTAAGACTCCTGTGGCAGTCCCTGGTGCAACCCCAGACCACTCC
TCTTAACGTAGATGGGCCTGCTCCACTAAATCCCAGGAGCATGACCCCATGGGTAGGACCACTGTGAA
GAATTTCAAGGGGCTCATTTAATTCCTCCTTTGCACTGCCACACAAATGGTTTTTCACATTATTTCCTTT
TTCCAGGTTTTACAAAGAACAGTGATTGAAGTTGATGAAAGGGGCACTGAGGCAGTGGCAGGAATCTT
GTCAGAAATTACTGCTTATTCCATGCCTCCTGTCATCAAAGTGGACCGGCCATTTCATTTCATGATCTA
TGAAGAAACCTCTGGAATGCTTCTGTTTCTGGGCAGGGTGGTGAATCCGACTCTCCTATAATTCAGGA
CACGCATAAGCACTTCGTGCTGTAGTAGATGCTGAATCTGAGGTATCAAACACACACAGGATACCAGC
AATGGATGGCAGGGGAGAGTGTTCCTTTTGTTCTTAACTAGTTTAGGGTGTTCTCAAATAAATACAGTA

GTCCCCACTTATCTGAGGGGGATACATTCAAAGACCCCCAGCAGATGCCTGAAACGGTGGACAGTGCT
GAACCTTATATATATTTTTTCCTACACATACATACCTATGATAAAGTTTAATTTATAAATTAGGCACAG
TAAGAGATTAACAATAATAACAACATTAAGTAAAATGAGTTACTTGAATGCAAGCACTGCAATACCAT
AACAGTCAAACTGATTATAGAGAAGGCTACTAAGTGACTCATGGGCGAGGAGCATAGACAGTGTGGA
GACATTGGGCAAGGGGAGAATTCACATCCTGGGTGGGACAGAGCAGGACAATGCAAGATTCCATCCC
ACTACTCAGAATGGCATGCTGCTTAAGACTTTTAGATTGTTTATTTCTGGAATTTTTCATTTAATGTTTT
TGGACCATGGTTGACCATGGTTAACTGAGACTGCAGAAAGCAAAACCATGGATAAGGGAGGACTACT
ACAAAAGCATTAAATTGATACATATTTTTTAAGATGTTTGTGCAATCTGTCTGGTATTTTAAGCTTGTTT
CTAAGAACCTTAGTTACTTGGCTAAAGACTAGCTGGGTAGAATATCTTTTCTCTGTTGCTCACATATTT
TCATTTTTAAAAAGTTGCAGATGAGAACACTATGTCAAGATAAAGCCTTTGGGAGGAACACATGTAAA
CATTCTCCTTGAGTCATGTGCTTCTCTCTCTTTCCTTCTCTCTGGTGCAAAATAAGTGTTTTATTTTAATC
TATTACGGAGTCATTTCTTGCTGACTGACATCAGAAGAAAATAGCTCTAACCAGTCCTGATCACAGCA
TCTGCTTCCATGGTGCATCAAATCGCTTGGCAGAGGCATTGGCTGAATCACAGATCATCTAGTTCAATA
CCTTCATTTTACAAAGGAAAGAAAGAGGGACCCAGAAACAGGTCCATATTCTTACTTTCATGGGCCCT
AGGCACGTTTAACCTTGTAGACTCCTCCTTCCTTCATGAAGATATATATGTTCTATGGCTGCATTGGTA
GAAAGATGAATATATTCGTCTTTCAAAGTTGCATATCTAGCTTCAAAGTTATATGTCTAGCATATGGCA
ATAAGCAAAACACCTTCATGGGCCCTTACAGTACTGTCAGCCTTGGGCACTGTGTCTTCTGCATCTAGT
GGATAAGTCATACCTTATATACCAGTGGGAACAAAATACTTGTCCAAGGTCTTCCAGTGTGGCAATGG
CAGAGTCAGAAGCCTACCTTTCCTGAGTCTAGTCTCCAAGCCCTTTTTACTCTTCCTTCCATCTAAAAC
ATCTGATGGGGACCAGGTAAACAGCATGCACTACAGCTACCCATGGGGGTTAAACAGAATATAAGCA
TGAACTTTGTCCCAGGGTGAAAAGGAAAATCGTAAATATCCCTGATCTTCCTTAGGCAGTTATTTTCTG
TCACAGAAACAGAAAAGACTATATTCAGAGAATCCTGAATAGAGCTGATTTACAGTGTGAACTATGTT
AACTAAATGCCTAATTGGATTTCTGTCTGTCTGCTATCTAATGTTTAAAAAAACCTAAAATTCATTTAT
TGATTAGTTGTTTAATATAATTCAGAGTAATGTGAATAGGTAATAATATTAATATGCAGTCTAAATACT
GACTTTTCATCATTCCATAACCTGGACTGATGAAAAGTCAGTATTTAGACTGCATATTAATAAAATAA
AATTCATTCCTGTATTCATTCCAAGAGTACTAATTGACACTTATGAAGGGACAGGCAATTCTAGGCCCT
AGAGGGCCAAAGACAGAGGACTAACTCTATCTGACATTCTTAAGTCACCTTGTTTGTGTTCAATTAGTC
AGATTTGTTTGTGGAAAAATAGTAGAAAGAGGAATAAAGTAGCATCCAGTCCAATTTCCCACTTTTAA
GAGATGAAATCTGGAAAAATAAGTCTGTGAGAGCACAATACTCACTGAAATCAATATGGCCAAACCC
AGTAATAAAAAGGTACATTATTATTGAAGGATTCATATAGCATGCAGATAAAAAACTCCTGCCTTCTT
CCCACCACATACACTGCAAAGCAACAACAGCATAATAATTGTATTTAATATACTACTCTTTAAGGTAG
AAAATGGACCTATTCTATATTTTAAATATACTTTTTAATGTTCCCTCACATTTGCTTTAAGAAGTTCCTA
AGACACTCAGTTTCAGATTTCCCAAGTACACAGGCATGACAGAAAAACGCAGACCAATAAAAAATGT
AACTTACCTTACACAAATACATACACACAAATTCAGGGTTTCCAACCGAGCGGGGGAAATCTTAACAT
TGTAGAAGTCTTCACTATATATGTGTCGAGTTTTTGTTTTTGTTTTTGTTTTTGTTTTGAGACAGAGTCTT
GCTCTGTCACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGCGATCTCAGCTCACTGCAACCTCCACCTCCCGGGTTC
GTGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGGCACCTGCCACCACGACCGGCTAA
TTTTTTGTATTTTAAGTAGAGATGGGGTTTCACTGTGTTAGTCAGGATGGTCTTGATCTCCTGACCTTGT
GATCTGCCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCATGAGCCACCACGCCCGGCCAAGTGT
CGAGTCTTAAAAATTGTTCCTACACAGACACACTCAACCACACGTTCTCACATATATATGCTGTAACA
ACTGAGAACAGGTTACTGACTTAATCTAATTCATTCTATCTTCATTGTAAAACTTCCACTCCAGCTGAA
GAGCCTGTTTCATTTCAATTCAAAGATTTCTCATATATCCACTAATTGTATGGCAAAACTGACTCATCT
CCAGACTAAGATATTCAAGCTCAGGAAGTCAAATAATAGAAATGATTTTTTAAATGTGTAAGAGGTTA
TAAAGAAAAACTTTATGTGCTCCTTATTTAACCTCTATTAAGTAAAATCCTTTATAGACCTATCTCCAT
TTCTGCAGTAAAAGTGAGCTCTACAGTTAGCTTGTAAGGCTAACTAGTGAAATTCCTGGACTTGTTCTT
AAAAATGCAAGTTTTAGTAATTAACAAAATGATGATGAAGATGTCCCTTTTCCCTACAACTACAGATG
GAGGGAGATTTTTCTTTGCCATACAACTAGCTTAAAGGATTAATTTGATAAGTTGTTAAACTGAGAACT
TTCACAAAAGTATCCATCTTGTTTTTGATATAAATGGAGATACATGTAGTTATTCATAACTGTCAGTAA
TTTGCTGTTTATCCTGTTTCTATATATCTGTCCTTGAGAGTATAATTTTAATAAATATTTCAAAGATTTT
AGGAAATGTCATGTTCTGTTAAAAAACTTCCAAAAGTAATTTTGATGAACAGTTTTGATAACTTAGTAC
TAACTAGGACTAAGACTGCAATTGACTGCTCTACATTCCTGAACTTTATAAGCAGTAGTTGTTTCTCTC
TGTCAAATCAGTGTCCCCTTTTCCCATTTGCATCATGGGAAAGTGAAACCTTATAATTCTGCTAAATTT
ATTATAACAAATACATTGAAATTCTCCATTTTATTAAATTAATAGAATGTTATGAATCAAAGCACCAA
AAAAACTGATGCAATTTTGATGTCTCGTTCTGTACCACATTCTCCAGATCTTAATATATTCAGTTCCAC
ATTATTGGTGCTAGTAGGAGACATAATGAAAACAGTTAAATGAAATCCACAGCGAGTATACTGATTAA
CCAGTACTGTCAAATTTCTCATACCTATTGAATTTTAACTACTGACAAAATGAGCAGTAACAATTCCAT
TTACCTGATTGTCCTTTGGCAAAGGATATTATTAAGAATCACTAAAAATAGCCATAAAGAAGCCATAT
GGAAGGAAGAAGGAAAACAAATGGCATGAAAAGGTCTCTCACTGAGTAACTATGCTCTTATAGTTGA
CGCTGGTATATTTCTTTTATTCACTACCTAAAAATGAACTATCTTACTCTTTAATTATAGAATAAAAAC
TGCAGGAAAGTATTTAAGACTTTTTTTCACAAACACAGGTATCTCATTAACCTATGTTTTATTTTGAGT
AAATTCATTATTCATTATTTCACATTATAAAAAGTAACCACACATACATATGCATTCACAAATTAGATC
ATCTTTATCATACATCAATATATTTTAAAAAACAAATATCTTCTAATATCAATATAGTTATATGCTGAT

[1174]

TGCATTTTGAAATAGAGAAGCTGACAATAGCTTCACACGGTATATCTCAAGAACTGACAGTTTAAAAT
TAAGAACTGTATATATTCCACAGGCAAATTTTGATGGAAATATTAGCATTAGTACAAATAAATGCTGT
TGACATAGCTTAAGCATGATAGCTTGGAATAACAGCTGATTCAGACTAGATTCATCATTTTAAATAAA
GACAAGTACAATCTAAAATGTAAACAAAGTATTTATAAAATAAATTCTCTAGGAAATAAAGAAAATC
ATCAATCTATTATTTTTAAGGTATTTATAGCTCAAAGTTACCAGAAATCTTTGTGGAATTTTCACTGCC
AAATTTAAATTTGGGAATGTCCGGGTACAACATATTGTCACCACAATCCGGAGGGCCGCCAAAATCGC
AGACGGCTATTTGCATCCTTTCAGTGTGACTTTTCAAGTGGGCTTGGAGACTCATGAGAAAATGCAGT
ATCTTTCTCACCTTCCAAGTCCCCCTCCAAGTGCTTATCAAGCTAGGACAATTCAGCTGATGTAGACTT
TCATACGATTTTTAAATGCTAAAACTCTAGAACAATTAAATGGCTGGTTTCCTGCACAAATAAATGCA
GACTTGTCTCTTTTGCAGCAGTGGTTAAAGCACATTCCTAGAGATGTTTTTCATTACACTTCACTATAA
CATTGGAATTCCGTAACCACATTATTACTCAAGAAATATATATTATACCTCCTAGGGAATCTAATTTGA
AATATGAAAAGTTTAACATCAGCTGTCATTATGTCTCTCTTTCTGCTCATTAACAACAACAAAAAAAA
AAACCCAAAATTTAAAAACAAAGCCCCAGCCACTGCTTTAGCTTTTGTGTACCAATCACATTATCTCCT
GCTGCCTTTGTTTTGCCTCCTTCATCAAGCAGTTGATTTAAGGATTGGATTTTCTGGATTTTCTTTGGGA
AGAAAGAAATGAAGGAAGAGAGGGAGGGTGGGGAAGGAGGGAGTGAGAAAGGGAGAAAAAGAAAA
AAATATGAAAAATGTTATTCATATAATGTGTACAAAGTAAATTAAAAATATATAGATACTCTACTTTG
AATAATTCTAATATATGAGAAGT

[1175]

[1176] 하기 표 1은 ZPI의 올리고뉴클레오시드 mRNA 표적 서열을 전사체 NM_016186.3에서의 상응하는 위치와 함께 제공한다. 서열식별번호: 2 내지 121은 인간 (호모 사피엔스) mRNA 서열을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[1177] 표 1

서열식별번호	올리고뉴클레오시드 mRNA 표적 서열 5' → 3'	NM_016186.3 상의 출발 위치
서열식별번호: 2	UUUGCCUUCAUCCACAAGGAUUU	991
서열식별번호: 3	GCUGCGAAAGAUCUCCAUGAGGC	756
서열식별번호: 4	AUGCUGGUGGUCCUCAUGGAGAA	1390
서열식별번호: 5	CUGCGAAAGAUCUCCAUGAGGCA	757
서열식별번호: 6	AAGUAUGAGAUGCAUGAGCUGCU	1531
서열식별번호: 7	CUGUUUGAUGAGAUUAAUCCUGA	1156
서열식별번호: 8	GAUGAGAUUAAUCCUGAAACCAA	1162
서열식별번호: 9	UUUGAUGAGAUUAAUCCUGAAAC	1159
서열식별번호: 10	UGAUGAGAUUAAUCCUGAAACCA	1161
서열식별번호: 11	UUGAUGAGAUUAAUCCUGAAACC	1160
서열식별번호: 12	AACUGUUUGAUGAGAUUAAUCCU	1154
서열식별번호: 13	AGUUUUGCCUUCAUCCACAAGGA	988
서열식별번호: 14	UGCGAAAGAUCUCCAUGAGGCAC	758
서열식별번호: 15	CAUGCUGGUGGUCCUCAUGGAGA	1389
서열식별번호: 16	UGCCUUCAUCCACAAGGAUUUUG	993
서열식별번호: 17	GCGAAAGAUCUCCAUGAGGCACG	759
서열식별번호: 18	CCUUCAUCCACAAGGAUUUUGAU	995
서열식별번호: 19	UGUUUGAUGAGAUUAAUCCUGAA	1157
서열식별번호: 20	UUUUGCCUUCAUCCACAAGGAUU	990
서열식별번호: 21	AAGAUCUCCAUGAGGCACGAUGG	763
서열식별번호: 22	ACCAUGCUGGUGGUCCUCAUGGA	1387
서열식별번호: 23	GUUUUGCCUUCAUCCACAAGGAU	989
서열식별번호: 24	UUGCCUUCAUCCACAAGGAUUUU	992
서열식별번호: 25	CCUACCAAGGAAAUGCCACCAUG	1370
서열식별번호: 26	GUUUGAUGAGAUUAAUCCUGAAA	1158
서열식별번호: 27	GCCUUCAUCCACAAGGAUUUUGA	994
서열식별번호: 28	CGAAAGAUCUCCAUGAGGCACGA	760
서열식별번호: 29	ACUGUUUGAUGAGAUUAAUCCUG	1155
서열식별번호: 30	CCAUGCUGGUGGUCCUCAUGGAG	1388

[1178]

서열식별번호: 31	GAGUUUUGCCUUCAUCCACAAGG	987
서열식별번호: 32	UGCCACCAUGCUGGUGGUCCUCA	1383
서열식별번호: 33	GCCACCAUGCUGGUGGUCCUCAU	1384
서열식별번호: 34	GAAAGAUCUCCAUGAGGCACGAU	761
서열식별번호: 35	GGAGUUUUGCCUUCAUCCACAAG	986
서열식별번호: 36	CCACCAUGCUGGUGGUCCUCAUG	1385
서열식별번호: 37	AAAGAUCUCCAUGAGGCACGAUG	762
서열식별번호: 38	CACCAUGCUGGUGGUCCUCAUGG	1386
서열식별번호: 39	UUUGCCUCCACCUUUGACAAGAA	1321
서열식별번호: 40	UGCCUCCACCUUUGACAAGAAUU	1323
서열식별번호: 41	ACCAUUAAGGUGCCCAUGAUGUA	1285
서열식별번호: 42	AACUGCCCUACCAAGGAAAUGCC	1364
서열식별번호: 43	CUCAAACUGCCCUACCAAGGAAA	1360
서열식별번호: 44	CCUCAAACUGCCCUACCAAGGAA	1359
서열식별번호: 45	GCCUCCACCUUUGACAAGAAUUU	1324
서열식별번호: 46	GUCGACACUUUCCACCUGGACAA	1255
서열식별번호: 47	ACACUUUCCACCUGGACAAGUAC	1259
서열식별번호: 48	UCAAACUGCCCUACCAAGGAAAU	1361
서열식별번호: 49	AAACUGCCCUACCAAGGAAAUGC	1363
서열식별번호: 50	GACACUUUCCACCUGGACAAGUA	1258
서열식별번호: 51	GACCAUUAAGGUGCCCAUGAUGU	1284
서열식별번호: 52	GUUUGCCUCCACCUUUGACAAGA	1320
서열식별번호: 53	ACUUUCCACCUGGACAAGUACAA	1261
서열식별번호: 54	UGUCCUCAAACUGCCCUACCAAG	1356
서열식별번호: 55	CAAACUGCCCUACCAAGGAAAUG	1362
서열식별번호: 56	GUCCUCAAACUGCCCUACCAAGG	1357
서열식별번호: 57	AUGUCCUCAAACUGCCCUACCAA	1355
서열식별번호: 58	UCGACACUUUCCACCUGGACAAG	1256
서열식별번호: 59	AGUUUGCCUCCACCUUUGACAAG	1319
서열식별번호: 60	CGACACUUUCCACCUGGACAAGU	1257
서열식별번호: 61	CUUUCCACCUGGACAAGUACAAG	1262
서열식별번호: 62	CACUUUCCACCUGGACAAGUACA	1260
서열식별번호: 63	UCCUCAAACUGCCCUACCAAGGA	1358
서열식별번호: 64	GAUUACAUCUUGUUCAAAGGGAA	1198
서열식별번호: 65	AAUGCCACCAUGCUGGUGGUCCU	1381

[1179]

서열식별번호: 66	UUUAUCCAAGAGGUAUUUUGAUA	1038
서열식별번호: 67	GGAAAUGCCACCAUGCUGGUGGU	1378
서열식별번호: 68	GGAUUACAUCUUGUUCAAAGGGA	1197
서열식별번호: 69	AUCUCCAUGAGGCACGAUGGCAA	766
서열식별번호: 70	AUUCCAUGCCUCCUGUCAUCAAA	1721
서열식별번호: 71	UUAUUCCAUGCCUCCUGUCAUCA	1719
서열식별번호: 72	ACCAAGGAAAUGCCACCAUGCUG	1373
서열식별번호: 73	GCUGGUGGUCCUCAUGGAGAAAA	1392
서열식별번호: 74	ACAUCUUGUUCAAAGGGAAAUGG	1202
서열식별번호: 75	CCAAGGAAAUGCCACCAUGCUGG	1374
서열식별번호: 76	UUGCCUCCACCUUUGACAAGAAU	1322
서열식별번호: 77	GGGAGUUUUGCCUUCAUCCACAA	985
서열식별번호: 78	CUGCUGCGAAAGAUCUCCAUGAG	754
서열식별번호: 79	CAAGUUUGCCUCCACCUUUGACA	1317
서열식별번호: 80	AAGUUUGCCUCCACCUUUGACAA	1318
서열식별번호: 81	UACAUCUUGUUCAAAGGGAAAUG	1201
서열식별번호: 82	GGGGAGUUUUGCCUUCAUCCACA	984
서열식별번호: 83	UGCUGCGAAAGAUCUCCAUGAGG	755
서열식별번호: 84	UUCCAUGCCUCCUGUCAUCAAAG	1722
서열식별번호: 85	UCUGUUUCUGGGCAGGGUGGUGA	1794
서열식별번호: 86	CAGCCUGCUGCGAAAGAUCUCCA	750
서열식별번호: 87	CAAACUGUUUGAUGAGAUUAAUC	1152
서열식별번호: 88	CCAUGCCUCCUGUCAUCAAAGUG	1724
서열식별번호: 89	GAAGUAUGAGAUGCAUGAGCUGC	1530
서열식별번호: 90	AGAAGUAUGAGAUGCAUGAGCUG	1529
서열식별번호: 91	CAUGUCCUCAAACUGCCCUACCA	1354
서열식별번호: 92	AAACUGUUUGAUGAGAUUAAUCC	1153
서열식별번호: 93	AAGACCAUUAAGGUGCCCAUGAU	1282
서열식별번호: 94	AGACCAUUAAGGUGCCCAUGAUG	1283
서열식별번호: 95	CUGUUUCUGGGCAGGGUGGUGAA	1795
서열식별번호: 96	GCUUCUGUUUCUGGGCAGGGUGG	1791
서열식별번호: 97	AGUUUUCUUUCCGAAGUUCAAGC	1500
서열식별번호: 98	GUUUUCUUUCCGAAGUUCAAGCU	1501
서열식별번호: 99	CUUCUGUUUCUGGGCAGGGUGGU	1792
서열식별번호: 100	UCAUGUCCUCAAACUGCCCUACC	1353

[1180]

서열식별번호: 101	AGUCGACACUUUCCACCUGGACA	1254
서열식별번호: 102	CCUUCAUCCACAAGGAUUU	995
서열식별번호: 103	CGAAAGAUCUCCAUGAGGC	760
서열식별번호: 104	UGGUGGUCCUCAUGGAGAA	1394
서열식별번호: 105	GAAAGAUCUCCAUGAGGCA	761
서열식별번호: 106	AUGAGAUGCAUGAGCUGCU	1535
서열식별번호: 107	UUGAUGAGAUUAAUCCUGA	1160
서열식별번호: 108	AGAUUAAUCCUGAAACCAA	1166
서열식별번호: 109	AUGAGAUUAAUCCUGAAAC	1163
서열식별번호: 110	GAGAUUAAUCCUGAAACCA	1165
서열식별번호: 111	UGAGAUUAAUCCUGAAACC	1164
서열식별번호: 112	GUUUGAUGAGAUUAAUCCU	1158
서열식별번호: 113	UUGCCUUCAUCCACAAGGA	992
서열식별번호: 114	AAAGAUCUCCAUGAGGCAC	762
서열식별번호: 115	CUGGUGGUCCUCAUGGAGA	1393
서열식별번호: 116	UUCAUCCACAAGGAUUUUG	997
서열식별번호: 117	AAGAUCUCCAUGAGGCACG	763
서열식별번호: 118	CAUCCACAAGGAUUUUGAU	999
서열식별번호: 119	UGAUGAGAUUAAUCCUGAA	1161
서열식별번호: 120	GCCUUCAUCCACAAGGAUU	994
서열식별번호: 121	UCUCCAUGAGGCACGAUGG	767

[1181]

[1182] 표 2는 하기와 같이 본 발명에 따른 siRNA 올리고뉴클레오시드에 대한 비변형된 제1 (안티센스) 및 상응하는 비변형된 제2 (센스) 가닥 서열을 서열식별번호: 1의 전체 유전자 서열에서의 상응하는 위치와 함께 제공한다.

[1183] 표 2

서열식별 번호 (AS)	제1 (안티센스) 가닥 염기서열 5' → 3' (비변형된 뉴클레오시드 서열로서 제시됨)	서열식별 번호 (SS)	제2 (센스) 가닥 염기서열 5' → 3' (비변형된 뉴클레오시드 서열로서 제시됨)	NM_016186.3 상의 상응하는 위치
서열식별 번호: 145	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별 번호: 265	UACCAAGGAAAUGCCACCAUG	1370-1391
서열식별 번호: 148	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별 번호: 268	AAAGAUCUCCAUGAGGCACGA	760-781
서열식별 번호: 122	AAAUCCUUGUGGAUGAAGGCAAA	서열식별 번호: 242	UGCCUUCAUCCACAAGGAUUU	991-1012
서열식별 번호: 123	GCCUCAUGGAGAUCUUUCGCAGC	서열식별 번호: 243	UGCGAAAGAUCUCCAUGAGGC	756-777
서열식별 번호: 124	UUCUCCAUGAGGACCACCAGCAU	서열식별 번호: 244	GCUGGUGGUCCUCAUGGAGAA	1390-1411
서열식별 번호: 125	UGCCUCAUGGAGAUCUUUCGCAG	서열식별 번호: 245	GCGAAAGAUCUCCAUGAGGCA	757-778
서열식별 번호: 126	AGCAGCUCAUGCAUCUCAUACUU	서열식별 번호: 246	GUAUGAGAUGCAUGAGCUGCU	1531-1552
서열식별 번호: 127	UCAGGAUUAAUCUCAUCAAACAG	서열식별 번호: 247	GUUUGAUGAGAUUAAUCCUGA	1156-1177
서열식별 번호: 128	UUGGUUUCAGGAUUAAUCUCAUC	서열식별 번호: 248	UGAGAUUAAUCCUGAAACCAA	1162-1183
서열식별 번호: 129	GUUUCAGGAUUAAUCUCAUCAAA	서열식별 번호: 249	UGAUGAGAUUAAUCCUGAAAC	1159-1180
서열식별 번호: 130	UGGUUUCAGGAUUAAUCUCAUCA	서열식별 번호: 250	AUGAGAUUAAUCCUGAAACCA	1161-1182
서열식별 번호: 131	GGUUUCAGGAUUAAUCUCAUCAA	서열식별 번호: 251	GAUGAGAUUAAUCCUGAAACC	1160-1181
서열식별 번호: 132	AGGAUUAAUCUCAUCAAACAGUU	서열식별 번호: 252	CUGUUUGAUGAGAUUAAUCCU	1154-1175
서열식별 번호: 133	UCCUUGUGGAUGAAGGCAAAACU	서열식별 번호: 253	UUUUGCCUUCAUCCACAAGGA	988-1009
서열식별 번호: 134	GUGCCUCAUGGAGAUCUUUCGCA	서열식별 번호: 254	CGAAAGAUCUCCAUGAGGCAC	758-779

[1184]

서열식별 번호: 135	UCUCCAUGAGGACCACCAG CAUG	서열식별 번호: 255	UGCUGGUGGUCCUCAUG GAGA	1389-1410
서열식별 번호: 136	CAAAAUCCUUGUGGAUGAA GGCA	서열식별 번호: 256	CCUUCAUCCACAAGGAU UUUG	993-1014
서열식별 번호: 137	CGUGCCUCAUGGAGAUCUU UCGC	서열식별 번호: 257	GAAAGAUCUCCAUGAGG CACG	759-780
서열식별 번호: 138	AUCAAAAUCCUUGUGGAUG AAGG	서열식별 번호: 258	UUCAUCCACAAGGAUUU UGAU	995-1016
서열식별 번호: 139	UUCAGGAUUAAUCUCAUCA AACA	서열식별 번호: 259	UUUGAUGAGAUUAAUCC UGAA	1157-1178
서열식별 번호: 140	AAUCCUUGUGGAUGAAGGC AAAA	서열식별 번호: 260	UUGCCUUCAUCCACAAG GAUU	990-1011
서열식별 번호: 141	CCAUCGUGCCUCAUGGAGA UCUU	서열식별 번호: 261	GAUCUCCAUGAGGCACG AUGG	763-784
서열식별 번호: 142	UCCAUGAGGACCACCAGCA UGGU	서열식별 번호: 262	CAUGCUGGUGGUCCUCA UGGA	1387-1408
서열식별 번호: 143	AUCCUUGUGGAUGAAGGCA AAAC	서열식별 번호: 263	UUUGCCUUCAUCCACAA GGAU	989-1010
서열식별 번호: 144	AAAAUCCUUGUGGAUGAAG GCAA	서열식별 번호: 264	GCCUUCAUCCACAAGGA UUUU	992-1013
서열식별 번호: 146	UUUCAGGAUUAAUCUCAUC AAAC	서열식별 번호: 266	UUGAUGAGAUUAAUCCU GAAA	1158-1179
서열식별 번호: 147	UCAAAAUCCUUGUGGAUGA AGGC	서열식별 번호: 267	CUUCAUCCACAAGGAUU UUGA	994-1015
서열식별 번호: 149	CAGGAUUAAUCUCAUCAAA CAGU	서열식별 번호: 269	UGUUUGAUGAGAUUAAU CCUG	1155-1176
서열식별 번호: 150	CUCCAUGAGGACCACCAGC AUGG	서열식별 번호: 270	AUGCUGGUGGUCCUCAU GGAG	1388-1409
서열식별 번호: 151	CCUUGUGGAUGAAGGCAAA ACUC	서열식별 번호: 271	GUUUUGCCUUCAUCCAC AAGG	987-1008
서열식별 번호: 152	UGAGGACCACCAGCAUGGU GGCA	서열식별 번호: 272	CCACCAUGCUGGUGGUC CUCA	1383-1404
서열식별 번호: 153	AUGAGGACCACCAGCAUGG UGGC	서열식별 번호: 273	CACCAUGCUGGUGGUCC UCAU	1384-1405
서열식별 번호: 154	AUCGUGCCUCAUGGAGAUC UUUC	서열식별 번호: 274	AAGAUCUCCAUGAGGCA CGAU	761-782

[1185]

서열식별 번호: 155	CUUGUGGAUGAAGGCAAAACUCC	서열식별 번호: 275	AGUUUUGCCUUCAUCCACAAG	986-1007
서열식별 번호: 156	CAUGAGGACCACCAGCAUGGUGG	서열식별 번호: 276	ACCAUGCUGGUGGUCCUCAUG	1385-1406
서열식별 번호: 157	CAUCGUGCCUCAUGGAGAUCUUU	서열식별 번호: 277	AGAUCUCCAUGAGGCACGAUG	762-783
서열식별 번호: 158	CCAUGAGGACCACCAGCAUGGUG	서열식별 번호: 278	CCAUGCUGGUGGUCCUCAUGG	1386-1407
서열식별 번호: 159	UUCUUGUCAAAGGUGGAGGCAAA	서열식별 번호: 279	UGCCUCCACCUUUGACAAGAA	1321-1342
서열식별 번호: 160	AAUUCUUGUCAAAGGUGGAGGCA	서열식별 번호: 280	CCUCCACCUUUGACAAGAAUU	1323-1344
서열식별 번호: 161	UACAUCAUGGGCACCUUAAUGGU	서열식별 번호: 281	CAUUAAGGUGCCCAUGAUGUA	1285-1306
서열식별 번호: 162	GGCAUUUCCUUGGUAGGGCAGUU	서열식별 번호: 282	CUGCCCUACCAAGGAAAUGCC	1364-1385
서열식별 번호: 163	UUUCCUUGGUAGGGCAGUUUGAG	서열식별 번호: 283	CAAACUGCCCUACCAAGGAAA	1360-1381
서열식별 번호: 164	UUCCUUGGUAGGGCAGUUUGAGG	서열식별 번호: 284	UCAAACUGCCCUACCAAGGAA	1359-1380
서열식별 번호: 165	AAAUUCUUGUCAAAGGUGGAGGC	서열식별 번호: 285	CUCCACCUUUGACAAGAAUUU	1324-1345
서열식별 번호: 166	UUGUCCAGGUGGAAAGUGUCGAC	서열식별 번호: 286	CGACACUUUCCACCUGGACAA	1255-1276
서열식별 번호: 167	GUACUUGUCCAGGUGGAAAGUGU	서열식별 번호: 287	ACUUUCCACCUGGACAAGUAC	1259-1280
서열식별 번호: 168	AUUUCCUUGGUAGGGCAGUUUGA	서열식별 번호: 288	AAACUGCCCUACCAAGGAAAU	1361-1382
서열식별 번호: 169	GCAUUUCCUUGGUAGGGCAGUUU	서열식별 번호: 289	ACUGCCCUACCAAGGAAAUGC	1363-1384
서열식별 번호: 170	UACUUGUCCAGGUGGAAAGUGUC	서열식별 번호: 290	CACUUUCCACCUGGACAAGUA	1258-1279
서열식별 번호: 171	ACAUCAUGGGCACCUUAAUGGUC	서열식별 번호: 291	CCAUUAAGGUGCCCAUGAUGU	1284-1305
서열식별 번호: 172	UCUUGUCAAAGGUGGAGGCAAAC	서열식별 번호: 292	UUGCCUCCACCUUUGACAAGA	1320-1341

[1186]

서열식별 번호: 173	UUGUACUUGUCCAGGUGGAAAGU	서열식별 번호: 293	UUUCCACCUGGACAAGUACAA	1261-1282
서열식별 번호: 174	CUUGGUAGGGCAGUUUGAGGACA	서열식별 번호: 294	UCCUCAAACUGCCCUACCAAG	1356-1377
서열식별 번호: 175	CAUUUCCUUGGUAGGGCAGUUUG	서열식별 번호: 295	AACUGCCCUACCAAGGAAAUG	1362-1383
서열식별 번호: 176	CCUUGGUAGGGCAGUUUGAGGAC	서열식별 번호: 296	CCUCAAACUGCCCUACCAAGG	1357-1378
서열식별 번호: 177	UUGGUAGGGCAGUUUGAGGACAU	서열식별 번호: 297	GUCCUCAAACUGCCCUACCAA	1355-1376
서열식별 번호: 178	CUUGUCCAGGUGGAAAGUGUCGA	서열식별 번호: 298	GACACUUUCCACCUGGACAAG	1256-1277
서열식별 번호: 179	CUUGUCAAAGGUGGAGGCAAACU	서열식별 번호: 299	UUUGCCUCCACCUUUGACAAG	1319-1340
서열식별 번호: 180	ACUUGUCCAGGUGGAAAGUGUCG	서열식별 번호: 300	ACACUUUCCACCUGGACAAGU	1257-1278
서열식별 번호: 181	CUUGUACUUGUCCAGGUGGAAAG	서열식별 번호: 301	UUCCACCUGGACAAGUACAAG	1262-1283
서열식별 번호: 182	UGUACUUGUCCAGGUGGAAAGUG	서열식별 번호: 302	CUUUCCACCUGGACAAGUACA	1260-1281
서열식별 번호: 183	UCCUUGGUAGGGCAGUUUGAGGA	서열식별 번호: 303	CUCAAACUGCCCUACCAAGGA	1358-1379
서열식별 번호: 184	UUCCCUUUGAACAAGAUGUAAUC	서열식별 번호: 304	UUACAUCUUGUUCAAAGGGAA	1198-1219
서열식별 번호: 185	AGGACCACCAGCAUGGUGGCAUU	서열식별 번호: 305	UGCCACCAUGCUGGUGGUCCU	1381-1402
서열식별 번호: 186	UAUCAAAAUACCUCUUGGAUAAA	서열식별 번호: 306	UAUCCAAGAGGUAUUUUGAUA	1038-1059
서열식별 번호: 187	ACCACCAGCAUGGUGGCAUUUCC	서열식별 번호: 307	AAAUGCCACCAUGCUGGUGGU	1378-1399
서열식별 번호: 188	UCCCUUUGAACAAGAUGUAAUCC	서열식별 번호: 308	AUUACAUCUUGUUCAAAGGGA	1197-1218
서열식별 번호: 189	UUGCCAUCGUGCCUCAUGGAGAU	서열식별 번호: 309	CUCCAUGAGGCACGAUGGCAA	766-787
서열식별 번호: 190	UUUGAUGACAGGAGGCAUGGAAU	서열식별 번호: 310	UCCAUGCCUCCUGUCAUCAAA	1721-1742

[1187]

서열식별 번호: 191	UGAUGACAGGAGGCAUGGAAUAA	서열식별 번호: 311	AUUCCAUGCCUCCUGUCAUCA	1719-1740
서열식별 번호: 192	CAGCAUGGUGGCAUUUCCUUGGU	서열식별 번호: 312	CAAGGAAAUGCCACCAUGCUG	1373-1394
서열식별 번호: 193	UUUUCUCCAUGAGGACCACCAGC	서열식별 번호: 313	UGGUGGUCCUCAUGGAGAAAA	1392-1413
서열식별 번호: 194	CCAUUUCCCUUUGAACAAGAUGU	서열식별 번호: 314	AUCUUGUUCAAAGGGAAAUGG	1202-1223
서열식별 번호: 195	CCAGCAUGGUGGCAUUUCCUUGG	서열식별 번호: 315	AAGGAAAUGCCACCAUGCUGG	1374-1395
서열식별 번호: 196	AUUCUUGUCAAAGGUGGAGGCAA	서열식별 번호: 316	GCCUCCACCUUUGACAAGAAU	1322-1343
서열식별 번호: 197	UUGUGGAUGAAGGCAAAACUCCC	서열식별 번호: 317	GAGUUUUGCCUUCAUCCACAA	985-1006
서열식별 번호: 198	CUCAUGGAGAUCUUUCGCAGCAG	서열식별 번호: 318	GCUGCGAAAGAUCUCCAUGAG	754-775
서열식별 번호: 199	UGUCAAAGGUGGAGGCAAACUUG	서열식별 번호: 319	AGUUUGCCUCCACCUUUGACA	1317-1338
서열식별 번호: 200	UUGUCAAAGGUGGAGGCAAACUU	서열식별 번호: 320	GUUUGCCUCCACCUUUGACAA	1318-1339
서열식별 번호: 201	CAUUUCCCUUUGAACAAGAUGUA	서열식별 번호: 321	CAUCUUGUUCAAAGGGAAAUG	1201-1222
서열식별 번호: 202	UGUGGAUGAAGGCAAAACUCCCC	서열식별 번호: 322	GGAGUUUUGCCUUCAUCCACA	984-1005
서열식별 번호: 203	CCUCAUGGAGAUCUUUCGCAGCA	서열식별 번호: 323	CUGCGAAAGAUCUCCAUGAGG	755-776
서열식별 번호: 204	CUUUGAUGACAGGAGGCAUGGAA	서열식별 번호: 324	CCAUGCCUCCUGUCAUCAAAG	1722-1743
서열식별 번호: 205	UCACCACCCUGCCCAGAAACAGA	서열식별 번호: 325	UGUUUCUGGGCAGGGUGGUGA	1794-1815
서열식별 번호: 206	UGGAGAUCUUUCGCAGCAGGCUG	서열식별 번호: 326	GCCUGCUGCGAAAGAUCUCCA	750-771
서열식별 번호: 207	GAUUAAUCUCAUCAAACAGUUUG	서열식별 번호: 327	AACUGUUUGAUGAGAUUAAUC	1152-1173
서열식별 번호: 208	CACUUUGAUGACAGGAGGCAUGG	서열식별 번호: 328	AUGCCUCCUGUCAUCAAAGUG	1724-1745

[1188]

서열식별 번호: 209	GCAGCUCAUGCAUCUCAUA CUUC	서열식별 번호: 329	AGUAUGAGAUGCAUGAG CUGC	1530-1551
서열식별 번호: 210	CAGCUCAUGCAUCUCAUAC UUCU	서열식별 번호: 330	AAGUAUGAGAUGCAUGA GCUG	1529-1550
서열식별 번호: 211	UGGUAGGGCAGUUUGAGGA CAUG	서열식별 번호: 331	UGUCCUCAAACUGCCCU ACCA	1354-1375
서열식별 번호: 212	GGAUUAAUCUCAUCAAACA GUUU	서열식별 번호: 332	ACUGUUUGAUGAGAUUA AUCC	1153-1174
서열식별 번호: 213	AUCAUGGGCACCUUAAUGG UCUU	서열식별 번호: 333	GACCAUUAAGGUGCCCA UGAU	1282-1303
서열식별 번호: 214	CAUCAUGGGCACCUUAAUG GUCU	서열식별 번호: 334	ACCAUUAAGGUGCCCAU GAUG	1283-1304
서열식별 번호: 215	UUCACCACCCUGCCCAGAA ACAG	서열식별 번호: 335	GUUUCUGGGCAGGGUGG UGAA	1795-1816
서열식별 번호: 216	CCACCCUGCCCAGAAACAG AAGC	서열식별 번호: 336	UUCUGUUUCUGGGCAGG GUGG	1791-1812
서열식별 번호: 217	GCUUGAACUUCGGAAAGAA AACU	서열식별 번호: 337	UUUUCUUUCCGAAGUUC AAGC	1500-1521
서열식별 번호: 218	AGCUUGAACUUCGGAAAGA AAAC	서열식별 번호: 338	UUUCUUUCCGAAGUUCA AGCU	1501-1522
서열식별 번호: 219	ACCACCCUGCCCAGAAACA GAAG	서열식별 번호: 339	UCUGUUUCUGGGCAGGG UGGU	1792-1813
서열식별 번호: 220	GGUAGGGCAGUUUGAGGAC AUGA	서열식별 번호: 340	AUGUCCUCAAACUGCCC UACC	1353-1374
서열식별 번호: 221	UGUCCAGGUGGAAAGUGUC GACU	서열식별 번호: 341	UCGACACUUUCCACCUG GACA	1254-1275
서열식별 번호: 222	AAAUCCUUGUGGAUGAAGG	서열식별 번호: 342	CCUUCAUCCACAAGGAU UU	995-1014
서열식별 번호: 223	GCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별 번호: 343	CGAAAGAUCUCCAUGAG GC	760-779
서열식별 번호: 224	UUCUCCAUGAGGACCACCA	서열식별 번호: 344	UGGUGGUCCUCAUGGAG AA	1394-1413
서열식별 번호: 225	UGCCUCAUGGAGAUCUUUC	서열식별 번호: 345	GAAAGAUCUCCAUGAGG CA	761-780
서열식별 번호: 226	AGCAGCUCAUGCAUCUCAU	서열식별 번호: 346	AUGAGAUGCAUGAGCUG CU	1535-1554

[1189]

서열식별 번호: 227	UCAGGAUUAAUCUCAUCAA	서열식별 번호: 347	UUGAUGAGAUUAAUCCUGA	1160-1179
서열식별 번호: 228	UUGGUUUCAGGAUUAAUCU	서열식별 번호: 348	AGAUUAAUCCUGAAACCAA	1166-1185
서열식별 번호: 229	GUUUCAGGAUUAAUCUCAU	서열식별 번호: 349	AUGAGAUUAAUCCUGAAAC	1163-1182
서열식별 번호: 230	UGGUUUCAGGAUUAAUCUC	서열식별 번호: 350	GAGAUUAAUCCUGAAACCA	1165-1184
서열식별 번호: 231	GGUUUCAGGAUUAAUCUCA	서열식별 번호: 351	UGAGAUUAAUCCUGAAACC	1164-1183
서열식별 번호: 232	AGGAUUAAUCUCAUCAAAC	서열식별 번호: 352	GUUUGAUGAGAUUAAUCCU	1158-1177
서열식별 번호: 233	UCCUUGUGGAUGAAGGCAA	서열식별 번호: 353	UUGCCUUCAUCCACAAGGA	992-1011
서열식별 번호: 234	GUGCCUCAUGGAGAUCUUU	서열식별 번호: 354	AAAGAUCUCCAUGAGGCAC	762-781
서열식별 번호: 235	UCUCCAUGAGGACCACCAG	서열식별 번호: 355	CUGGUGGUCCUCAUGGAGA	1393-1412
서열식별 번호: 236	CAAAAUCCUUGUGGAUGAA	서열식별 번호: 356	UUCAUCCACAAGGAUUUUG	997-1016
서열식별 번호: 237	CGUGCCUCAUGGAGAUCUU	서열식별 번호: 357	AAGAUCUCCAUGAGGCACG	763-782
서열식별 번호: 238	AUCAAAAUCCUUGUGGAUG	서열식별 번호: 358	CAUCCACAAGGAUUUUGAU	999-1018
서열식별 번호: 239	UUCAGGAUUAAUCUCAUCA	서열식별 번호: 359	UGAUGAGAUUAAUCCUGAA	1161-1180
서열식별 번호: 240	AAUCCUUGUGGAUGAAGGC	서열식별 번호: 360	GCCUUCAUCCACAAGGAUU	994-1013
서열식별 번호: 241	CCAUCGUGCCUCAUGGAGA	서열식별 번호: 361	UCUCCAUGAGGCACGAUGG	767-786
서열식별 번호: 787	AAAGUCCUUGUGGAUGAAGGCAA	서열식별 번호: 791	GCCUUCAUCCACAAGGACUUU	NA
서열식별 번호: 788	AACUUCUUGUCAAAGGUGGAGGC	서열식별 번호: 792	CUCCACCUUUGACAAGAAGUU	NA
서열식별 번호: 789	UGUGGAUGAAGGCAAAGCUACCC	서열식별 번호: 793	GUAGCUUUGCCUUCAUCCACA	NA

[1190]

[1191] 표 3은 하기와 같이 본 발명에 따른 siRNA 올리고뉴클레오시드에 대한 상응하는 비변형된 제1 (안티센스) 서열과 함께 변형된 제1 (안티센스) 서열을 제공한다.

[1192] 표 3

안티센스 가닥 ID	변형된 제1 (안티센스) 가닥 5' → 3'	서열식별 번호 (AS - mod)	기저 염기서열 5' → 3' (비변형된 뉴클레오시드 서열로서 제시됨)	서열식별 번호 (AS - unmod)
ETXS1036	CmsAfsUmGfGmUfGmGmCmAmUmUmUmCfCmUfUmGmGmUmAmsGmsGm	서열식별 번호: 764	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별 번호: 145
ETXS1040	UmsCfsGmUfGmCfCmUmCmAmUmGmGmAfGmAfUmCmUmUmUmsCmsGm	서열식별 번호: 766	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별 번호: 148
ETXS632	AmsAfsAmUmCmCfUmUfGfUmGmGmAmUfGmAfAmGmGmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 362	AAAUCCUUGUGGAUGAAGGCAAA	서열식별 번호: 122
ETXS634	GmsCfsCmUmCmAfUmGfGfAmGmAmUmCfUmUfUmCmGmCmAmsGmsCm	서열식별 번호: 363	GCCUCAUGGAGAUCUUUCGCAGC	서열식별 번호: 123
ETXS636	UmsUfsCmUmCmCfAmUfGfAmGmGmAmCfCmAfCmCmAmGmCmsAmsUm	서열식별 번호: 364	UUCUCCAUGAGGACCACCAGCAU	서열식별 번호: 124
ETXS638	UmsGfsCmCmUmCfAmUfGfGmAmGmAmUfCmUfUmUmCmGmCmsAmsGm	서열식별 번호: 365	UGCCUCAUGGAGAUCUUUCGCAG	서열식별 번호: 125
ETXS640	AmsGfsCmAmGmCfUmCfAfUmGmCmAmUfCmUfCmAmUmAmCmsUmsUm	서열식별 번호: 366	AGCAGCUCAUGCAUCUCAUACUU	서열식별 번호: 126
ETXS642	UmsCfsAmGmGmAfUmUfAfAmUmCmUmCfAmUfCmAmAmAmCmsAmsGm	서열식별 번호: 367	UCAGGAUUAAUCUCAUCAAACAG	서열식별 번호: 127
ETXS644	UmsUfsGmGmUmUfUmCfAfGmGmAmUmUfAmAfUmCmUmCmAmsUmsCm	서열식별 번호: 368	UUGGUUUCAGGAUUAAUCUCAUC	서열식별 번호: 128
ETXS646	GmsUfsUmUmCmAfGmGfAfUmUmAmAmUfCmUfCmAmUmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 369	GUUUCAGGAUUAAUCUCAUCAAA	서열식별 번호: 129
ETXS648	UmsGfsGmUmUmUfCmAfGfGmAmUmUmAfAmUfCmUmCmAmUmsCmsAm	서열식별 번호: 370	UGGUUUCAGGAUUAAUCUCAUCA	서열식별 번호: 130
ETXS650	GmsGfsUmUmUmCfAmGfGfAmUmUmAmAfUmCfUmCmAmUmCmsAmsAm	서열식별 번호: 371	GGUUUCAGGAUUAAUCUCAUCAA	서열식별 번호: 131
ETXS652	AmsGfsGmAmUmUfAmAfUfCmUmCmAmUfCmAfAmCmAmGmsUmsUm	서열식별 번호: 372	AGGAUUAAUCUCAUCAAACAGUU	서열식별 번호: 132
ETXS654	UmsCfsCmUmUmGfUmGfGfAmUmGmAmAfGmGfCmAmAmAmAmsCmsUm	서열식별 번호: 373	UCCUUGUGGAUGAAGGCAAAACU	서열식별 번호: 133
ETXS656	GmsUfsGmCmCmUfCmAfUfGmGmAmGmAfUmCfUmUmUmCmGmsCmsAm	서열식별 번호: 374	GUGCCUCAUGGAGAUCUUUCGCA	서열식별 번호: 134

[1193]

ETXS658	UmsCfsUmCmCmAfUmGfAfGmGmAmCmCfAmCfCmAmGmCmAmsUmsGm	서열식별번호: 375	UCUCCAUGAGGACCACCAGCAUG	서열식별번호: 135
ETXS660	CmsAfsAmAmAmUfCmCfUfUmGmUmGmGfAmUfGmAmAmGmGmsCmsAm	서열식별번호: 376	CAAAAUCCUUGUGGAUGAAGGCA	서열식별번호: 136
ETXS662	CmsGfsUmGmCmCfUmCfAfUmGmGmAmGfAmUfCmUmUmUmCmsGmsCm	서열식별번호: 377	CGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCGC	서열식별번호: 137
ETXS664	AmsUfsCmAmAmAfAmUfCfCmUmUmGmUfGmGfAmUmGmAmAmsGmsGm	서열식별번호: 378	AUCAAAAUCCUUGUGGAUGAAGG	서열식별번호: 138
ETXS666	UmsUfsCmAmGmGfAmUfUfAmAmUmCmUfCmAfUmCmAmAmAmsCmsAm	서열식별번호: 379	UUCAGGAUUAAUCUCAUCAAACA	서열식별번호: 139
ETXS668	AmsAfsUmCmCmUfUmGfUfGmGmAmUmGfAmAfGmGmCmAmAmsAmsAm	서열식별번호: 380	AAUCCUUGUGGAUGAAGGCAAAA	서열식별번호: 140
ETXS670	CmsCfsAmUmCmGfUmGfCfCmUmCmAmUfGmGfAmGmAmUmCmsUmsUm	서열식별번호: 381	CCAUCGUGCCUCAUGGAGAUCUU	서열식별번호: 141
ETXS672	UmsCfsCmAmUmGfAmGfGfAmCmCmAmCfCmAfGmCmAmUmGmsGmsUm	서열식별번호: 382	UCCAUGAGGACCACCAGCAUGGU	서열식별번호: 142
ETXS674	AmsUfsCmCmUmUfGmUfGfGmAmUmGmAfAmGfGmCmAmAmAmsAmsCm	서열식별번호: 383	AUCCUUGUGGAUGAAGGCAAAAC	서열식별번호: 143
ETXS676	AmsAfsAmAmUmCfCmUfUfGmUmGmGmAfUmGfAmAmGmGmCmsAmsAm	서열식별번호: 384	AAAAUCCUUGUGGAUGAAGGCAA	서열식별번호: 144
ETXS678	CmsAfsUmGmGmUfGmGfCfAmUmUmUmCfCmUfUmGmGmUmAmsGmsGm	서열식별번호: 385	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS680	UmsUfsUmCmAmGfGmAfUfUmAmAmUmCfUmCfAmUmCmAmAmsAmsCm	서열식별번호: 386	UUUCAGGAUUAAUCUCAUCAAAC	서열식별번호: 146
ETXS682	UmsCfsAmAmAmAfUmCfCfUmUmGmUmGfGmAfUmGmAmAmGmsGmsCm	서열식별번호: 387	UCAAAAUCCUUGUGGAUGAAGGC	서열식별번호: 147
ETXS684	UmsCfsGmUmGmCfCmUfCfAmUmGmGmAfGmAfUmCmUmUmUmsCmsGm	서열식별번호: 388	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148
ETXS686	CmsAfsGmGmAmUfUmAfAfUmCmUmCmAfUmCfAmAmAmCmAmsGmsUm	서열식별번호: 389	CAGGAUUAAUCUCAUCAAACAGU	서열식별번호: 149
ETXS688	CmsUfsCmCmAmUfGmAfGfGmAmCmCmAfCmCfAmGmCmAmUmsGmsGm	서열식별번호: 390	CUCCAUGAGGACCACCAGCAUGG	서열식별번호: 150
ETXS690	CmsCfsUmUmGmUfGmGfAfUmGmAmAmGfGmCfAmAmAmAmCmsUmsCm	서열식별번호: 391	CCUUGUGGAUGAAGGCAAAACUC	서열식별번호: 151
ETXS692	UmsGfsAmGmGmAfCmCfAfCmCmAmGmCfAmUfGmGmUmGmGmsCmsAm	서열식별번호: 392	UGAGGACCACCAGCAUGGUGGCA	서열식별번호: 152

[1194]

ETXS694	AmsUfsGmAmGmGfAmCfCfAmCmCm AmGfCmAfUmGmGmUmGmsGmsCm	서열식별 번호: 393	AUGAGGACCACCAGC AUGGUGGC	서열식별 번호: 153
ETXS696	AmsUfsCmGmUmGfCmCfUfCmAmUm GmGfAmGfAmUmCmUmUmsUmsCm	서열식별 번호: 394	AUCGUGCCUCAUGGA GAUCUUUC	서열식별 번호: 154
ETXS698	CmsUfsUmGmUmGfGmAfUfGmAmAm GmGfCmAfAmAmAmCmUmsCmsCm	서열식별 번호: 395	CUUGUGGAUGAAGGC AAAACUCC	서열식별 번호: 155
ETXS700	CmsAfsUmGmAmGfGmAfCfCmAmCm CmAfGmCfAmUmGmGmUmsGmsGm	서열식별 번호: 396	CAUGAGGACCACCAG CAUGGUGG	서열식별 번호: 156
ETXS702	CmsAfsUmCmGmUfGmCfCfUmCmAm UmGfGmAfGmAmUmCmUmsUmsUm	서열식별 번호: 397	CAUCGUGCCUCAUGG AGAUCUUU	서열식별 번호: 157
ETXS704	CmsCfsAmUmGmAfGmGfAfCmCmAm CmCfAmGfCmAmUmGmGmsUmsGm	서열식별 번호: 398	CCAUGAGGACCACCA GCAUGGUG	서열식별 번호: 158
ETXS706	UmsUfsCmUmUmGfUmCfAfAmAmGm GmUfGmGfAmGmGmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 399	UUCUUGUCAAAGGUG GAGGCAAA	서열식별 번호: 159
ETXS708	AmsAfsUmUmCmUfUmGfUfCmAmAm AmGfGmUfGmGmAmGmGmsCmsAm	서열식별 번호: 400	AAUUCUUGUCAAAGG UGGAGGCA	서열식별 번호: 160
ETXS710	UmsAfsCmAmUmCfAmUfGfGmGmCm AmCfCmUfUmAmAmUmGmsGmsUm	서열식별 번호: 401	UACAUCAUGGGCACC UUAAUGGU	서열식별 번호: 161
ETXS712	GmsGfsCmAmUmUfUmCfCfUmUmGm GmUfAmGfGmGmCmAmGmsUmsUm	서열식별 번호: 402	GGCAUUUCCUUGGUA GGGCAGUU	서열식별 번호: 162
ETXS714	UmsUfsUmCmCmUfUmGfGfUmAmGm GmGfCmAfGmUmUmUmGmsAmsGm	서열식별 번호: 403	UUUCCUUGGUAGGGC AGUUUGAG	서열식별 번호: 163
ETXS716	UmsUfsCmCmUmUfGmGfUfAmGmGm GmCfAmGfUmUmUmGmAmsGmsGm	서열식별 번호: 404	UUCCUUGGUAGGGCA GUUUGAGG	서열식별 번호: 164
ETXS718	AmsAfsAmUmUmCfUmUfGfUmCmAm AmAfGmGfUmGmGmAmGmsGmsCm	서열식별 번호: 405	AAAUUCUUGUCAAAG GUGGAGGC	서열식별 번호: 165
ETXS720	UmsUfsGmUmCmCfAmGfGfUmGmGm AmAfAmGfUmGmUmCmGmsAmsCm	서열식별 번호: 406	UUGUCCAGGUGGAAA GUGUCGAC	서열식별 번호: 166
ETXS722	GmsUfsAmCmUmUfGmUfCfCmAmGm GmUfGmGfAmAmAmGmUmsGmsUm	서열식별 번호: 407	GUACUUGUCCAGGUG GAAAGUGU	서열식별 번호: 167
ETXS724	AmsUfsUmUmCmCfUmUfGfGmUmAm GmGfGmCfAmGmUmUmUmsGmsAm	서열식별 번호: 408	AUUUCCUUGGUAGGG CAGUUUGA	서열식별 번호: 168
ETXS726	GmsCfsAmUmUmUfCmCfUfUmGmGm UmAfGmGfGmCmAmGmUmsUmsUm	서열식별 번호: 409	GCAUUUCCUUGGUAG GGCAGUUU	서열식별 번호: 169
ETXS728	UmsAfsCmUmUmGfUmCfCfAmGmGm UmGfGmAfAmAmGmUmGmsUmsCm	서열식별 번호: 410	UACUUGUCCAGGUGG AAAGUGUC	서열식별 번호: 170

[1195]

ETXS730	AmsCfsAmUmCmAfUmGfGfGmCmAmCmCfUmUfAmAmUmGmGmsUmsCm	서열식별번호: 411	ACAUCAUGGGCACCUUAAUGGUC	서열식별번호: 171
ETXS732	UmsCfsUmUmGmUfCmAfAfAmGmGmUmGfGmAfGmGmCmAmAmsAmsCm	서열식별번호: 412	UCUUGUCAAAGGUGGAGGCAAAC	서열식별번호: 172
ETXS734	UmsUfsGmUmAmCfUmUfGfUmCmCmAmGfGmUfGmGmAmAmAmsGmsUm	서열식별번호: 413	UUGUACUUGUCCAGGUGGAAAGU	서열식별번호: 173
ETXS736	CmsUfsUmGmGmUfAmGfGfGmCmAmGmUfUmUfGmAmGmGmAmsCmsAm	서열식별번호: 414	CUUGGUAGGGCAGUUUGAGGACA	서열식별번호: 174
ETXS738	CmsAfsUmUmUmCfCmUfUfGmGmUmAmGfGmGfCmAmGmUmUmsUmsGm	서열식별번호: 415	CAUUUCCUUGGUAGGGCAGUUUG	서열식별번호: 175
ETXS740	CmsCfsUmUmGmGfUmAfGfGmGmCmAmGfUmUfUmGmAmGmGmsAmsCm	서열식별번호: 416	CCUUGGUAGGGCAGUUUGAGGAC	서열식별번호: 176
ETXS742	UmsUfsGmGmUmAfGmGfGfCmAmGmUmUfUmGfAmGmGmAmCmsAmsUm	서열식별번호: 417	UUGGUAGGGCAGUUUGAGGACAU	서열식별번호: 177
ETXS744	CmsUfsUmGmUmCfCmAfGfGmUmGmGmAfAmAfGmUmGmUmCmsGmsAm	서열식별번호: 418	CUUGUCCAGGUGGAAAGUGUCGA	서열식별번호: 178
ETXS746	CmsUfsUmGmUmCfAmAfAfGmGmUmGmGfAmGfGmCmAmAmAmsCmsUm	서열식별번호: 419	CUUGUCAAAGGUGGAGGCAAACU	서열식별번호: 179
ETXS748	AmsCfsUmUmGmUfCmCfAfGmGmUmGmGfAmAfAmGmUmGmUmsCmsGm	서열식별번호: 420	ACUUGUCCAGGUGGAAAGUGUCG	서열식별번호: 180
ETXS750	CmsUfsUmGmUmAfCmUfUfGmUmCmCmAfGmGfUmGmGmAmAmsAmsGm	서열식별번호: 421	CUUGUACUUGUCCAGGUGGAAAG	서열식별번호: 181
ETXS752	UmsGfsUmAmCmUfUmGfUfCmCmAmGmGfUmGfGmAmAmAmGmsUmsGm	서열식별번호: 422	UGUACUUGUCCAGGUGGAAAGUG	서열식별번호: 182
ETXS754	UmsCfsCmUmUmGfGmUfAfGmGmGmCmAfGmUfUmUmGmAmGmsGmsAm	서열식별번호: 423	UCCUUGGUAGGGCAGUUUGAGGA	서열식별번호: 183
ETXS756	UmsUfsCmCmCmUfUmUfGfAmAmCmAmAfGmAfUmGmUmAmAmsUmsCm	서열식별번호: 424	UUCCCUUUGAACAAGAUGUAAUC	서열식별번호: 184
ETXS758	AmsGfsGmAmCmCfAmCfCfAmGmCmAmUfGmGfUmGmGmCmAmsUmsUm	서열식별번호: 425	AGGACCACCAGCAUGGUGGCAUU	서열식별번호: 185
ETXS760	UmsAfsUmCmAmAfAmAfUfAmCmCmUmCfUmUfGmGmAmUmAmsAmsAm	서열식별번호: 426	UAUCAAAAUACCUCUUGGAUAAA	서열식별번호: 186
ETXS762	AmsCfsCmAmCmCfAmGfCfAmUmGmGmUfGmGfCmAmUmUmUmsCmsCm	서열식별번호: 427	ACCACCAGCAUGGUGGCAUUUCC	서열식별번호: 187
ETXS764	UmsCfsCmCmUmUfUmGfAfAmCmAmAmGfAmUfGmUmAmAmUmsCmsCm	서열식별번호: 428	UCCCUUUGAACAAGAUGUAAUCC	서열식별번호: 188

[1196]

ETXS766	UmsUfsGmCmCmAfUmCfGfUmGmCm CmUfCmAfUmGmGmAmGmsAmsUm	서열식별 번호: 429	UUGCCAUCGUGCCUC AUGGAGAU	서열식별 번호: 189
ETXS768	UmsUfsUmGmAmUfGmAfCfAmGmGm AmGfGmCfAmUmGmGmAmsAmsUm	서열식별 번호: 430	UUUGAUGACAGGAGG CAUGGAAU	서열식별 번호: 190
ETXS770	UmsGfsAmUmGmAfCmAfGfGmAmGm GmCfAmUfGmGmAmAmUmsAmsAm	서열식별 번호: 431	UGAUGACAGGAGGCA UGGAAUAA	서열식별 번호: 191
ETXS772	CmsAfsGmCmAmUfGmGfUfGmGmCm AmUfUmUfCmCmUmUmGmsGmsUm	서열식별 번호: 432	CAGCAUGGUGGCAUU UCCUUGGU	서열식별 번호: 192
ETXS774	UmsUfsUmUmCmUfCmCfAfUmGmAm GmGfAmCfCmAmCmCmAmsGmsCm	서열식별 번호: 433	UUUUCUCCAUGAGGA CCACCAGC	서열식별 번호: 193
ETXS776	CmsCfsAmUmUmUfCmCfCfUmUmUm GmAfAmCfAmAmGmAmUmsGmsUm	서열식별 번호: 434	CCAUUUCCCUUUGAA CAAGAUGU	서열식별 번호: 194
ETXS778	CmsCfsAmGmCmAfUmGfGfUmGmGm CmAfUmUfUmCmCmUmUmsGmsGm	서열식별 번호: 435	CCAGCAUGGUGGCAU UUCCUUGG	서열식별 번호: 195
ETXS780	AmsUfsUmCmUmUfGmUfCfAmAmAm GmGfUmGfGmAmGmGmCmsAmsAm	서열식별 번호: 436	AUUCUUGUCAAAGGU GGAGGCAA	서열식별 번호: 196
ETXS782	UmsUfsGmUmGmGfAmUfGfAmAmGm GmCfAmAfAmAmCmUmCmsCmsCm	서열식별 번호: 437	UUGUGGAUGAAGGCA AAACUCCC	서열식별 번호: 197
ETXS784	CmsUfsCmAmUmGfGmAfGfAmUmCm UmUfUmCfGmCmAmGmCmsAmsGm	서열식별 번호: 438	CUCAUGGAGAUCUUU CGCAGCAG	서열식별 번호: 198
ETXS786	UmsGfsUmCmAmAfAmGfGfUmGmGm AmGfGmCfAmAmAmCmUmsUmsGm	서열식별 번호: 439	UGUCAAAGGUGGAGG CAAACUUG	서열식별 번호: 199
ETXS788	UmsUfsGmUmCmAfAmAfGfGmUmGm GmAfGmGfCmAmAmAmCmsUmsUm	서열식별 번호: 440	UUGUCAAAGGUGGAG GCAAACUU	서열식별 번호: 200
ETXS790	CmsAfsUmUmUmCfCmCfUfUmUmGm AmAfCmAfAmGmAmUmGmsUmsAm	서열식별 번호: 441	CAUUUCCCUUUGAAC AAGAUGUA	서열식별 번호: 201
ETXS792	UmsGfsUmGmGmAfUmGfAfAmGmGm CmAfAmAfAmCmUmCmCmsCmsCm	서열식별 번호: 442	UGUGGAUGAAGGCAA AACUCCCC	서열식별 번호: 202
ETXS794	CmsCfsUmCmAmUfGmGfAfGmAmUm CmUfUmUfCmGmCmAmGmsCmsAm	서열식별 번호: 443	CCUCAUGGAGAUCUU UCGCAGCA	서열식별 번호: 203
ETXS796	CmsUfsUmUmGmAfUmGfAfCmAmGm GmAfGmGfCmAmUmGmGmsAmsAm	서열식별 번호: 444	CUUUGAUGACAGGAG GCAUGGAA	서열식별 번호: 204
ETXS798	UmsCfsAmCmCmAfCmCfCfUmGmCmC mCfAmGfAmAmAmCmAmsGmsAm	서열식별 번호: 445	UCACCACCCUGCCCA GAAACAGA	서열식별 번호: 205
ETXS800	UmsGfsGmAmGmAfUmCfUfUmUmCm GmCfAmGfCmAmGmGmCmsUmsGm	서열식별 번호: 446	UGGAGAUCUUUCGCA GCAGGCUG	서열식별 번호: 206

[1197]

ETXS802	GmsAfsUmUmAmAfUmCfUfCmAmUmCmAfAmAfCmAmGmUmUmsUmsGm	서열식별번호: 447	GAUUAAUCUCAUCAAACAGUUUG	서열식별번호: 207
ETXS804	CmsAfsCmUmUmUfGmAfUfGmAmCmAmGfGmAfGmGmCmAmUmsGmsGm	서열식별번호: 448	CACUUUGAUGACAGGAGGCAUGG	서열식별번호: 208
ETXS806	GmsCfsAmGmCmUfCmAfUfGmCmAmUmCfUmCfAmUmAmCmUmsUmsCm	서열식별번호: 449	GCAGCUCAUGCAUCUCAUACUUC	서열식별번호: 209
ETXS808	CmsAfsGmCmUmCfAmUfGfCmAmUmCmUfCmAfUmAmCmUmUmsCmsUm	서열식별번호: 450	CAGCUCAUGCAUCUCAUACUUCU	서열식별번호: 210
ETXS810	UmsGfsGmUmAmGfGmGfCfAmGmUmUmUfGmAfGmGmAmCmAmsUmsGm	서열식별번호: 451	UGGUAGGGCAGUUUGAGGACAUG	서열식별번호: 211
ETXS812	GmsGfsAmUmUmAfAmUfCfUmCmAmUmCfAmAfAmCmAmGmUmsUmsUm	서열식별번호: 452	GGAUUAAUCUCAUCAAACAGUUU	서열식별번호: 212
ETXS814	AmsUfsCmAmUmGfGmGfCfAmCmCmUmUfAmAfUmGmGmUmCmsUmsUm	서열식별번호: 453	AUCAUGGGCACCUUAAUGGUCUU	서열식별번호: 213
ETXS816	CmsAfsUmCmAmUfGmGfGfCmAmCmCmUfUmAfAmUmGmGmUmsCmsUm	서열식별번호: 454	CAUCAUGGGCACCUUAAUGGUCU	서열식별번호: 214
ETXS818	UmsUfsCmAmCmCfAmCfCfCmUmGmCmCfCmAfGmAmAmAmCmsAmsGm	서열식별번호: 455	UUCACCACCCUGCCCAGAAACAG	서열식별번호: 215
ETXS820	CmsCfsAmCmCmCfUmGfCfCmCmAmGmAfAmAfCmAmGmAmAmsGmsCm	서열식별번호: 456	CCACCCUGCCCAGAAACAGAAGC	서열식별번호: 216
ETXS822	GmsCfsUmUmGmAfAmCfUfUmCmGmGmAfAmAfGmAmAmAmAmsCmsUm	서열식별번호: 457	GCUUGAACUUCGGAAAGAAAACU	서열식별번호: 217
ETXS824	AmsGfsCmUmUmGfAmAfCfUmUmCmGmGfAmAfAmGmAmAmAmsAmsCm	서열식별번호: 458	AGCUUGAACUUCGGAAAGAAAAC	서열식별번호: 218
ETXS826	AmsCfsCmAmCmCfCmUfGfCmCmCmAmGfAmAfAmCmAmGmAmsAmsGm	서열식별번호: 459	ACCACCCUGCCCAGAAACAGAAG	서열식별번호: 219
ETXS828	GmsGfsUmAmGmGfGmCfAfGmUmUmUmGfAmGfGmAmCmAmUmsGmsAm	서열식별번호: 460	GGUAGGGCAGUUUGAGGACAUGA	서열식별번호: 220
ETXS830	UmsGfsUmCmCmAfGmGfUfGmGmAmAmAfGmUfGmUmCmGmAmsCmsUm	서열식별번호: 461	UGUCCAGGUGGAAAGUGUCGACU	서열식별번호: 221
ETXS832	AmsAfsAmUfCmCfUmUfGmUfGmGfAmUfGmAfAmsGfsGm	서열식별번호: 462	AAAUCCUUGUGGAUGAAGG	서열식별번호: 222
ETXS834	GmsCfsCmUfCmAfUmGfGmAfGmAfUmCfUmUfUmsCfsGm	서열식별번호: 463	GCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 223
ETXS836	UmsUfsCmUfCmCfAmUfGmAfGmGfAmCfCmAfCmsCfsAm	서열식별번호: 464	UUCUCCAUGAGGACCACCA	서열식별번호: 224

[1198]

ETXS838	UmsGfsCmCfUmCfAmUfGmGfAmGfAmUfCmUfUmsUfsCm	서열식별 번호: 465	UGCCUCAUGGAGAUCUUUC	서열식별 번호: 225
ETXS840	AmsGfsCmAfGmCfUmCfAmUfGmCfAmUfCmUfCmsAfsUm	서열식별 번호: 466	AGCAGCUCAUGCAUCUCAU	서열식별 번호: 226
ETXS842	UmsCfsAmGfGmAfUmUfAmAfUmCfUmCfAmUfCmsAfsAm	서열식별 번호: 467	UCAGGAUUAAUCUCAUCAA	서열식별 번호: 227
ETXS844	UmsUfsGmGfUmUfUmCfAmGfGmAfUmUfAmAfUmsCfsUm	서열식별 번호: 468	UUGGUUUCAGGAUUAAUCU	서열식별 번호: 228
ETXS846	GmsUfsUmUfCmAfGmGfAmUfUmAfAmUfCmUfCmsAfsUm	서열식별 번호: 469	GUUUCAGGAUUAAUCUCAU	서열식별 번호: 229
ETXS848	UmsGfsGmUfUmUfCmAfGmGfAmUfUmAfAmUfCmsUfsCm	서열식별 번호: 470	UGGUUUCAGGAUUAAUCUC	서열식별 번호: 230
ETXS850	GmsGfsUmUfUmCfAmGfGmAfUmUfAmAfUmCfUmsCfsAm	서열식별 번호: 471	GGUUUCAGGAUUAAUCUCA	서열식별 번호: 231
ETXS852	AmsGfsGmAfUmUfAmAfUmCfUmCfAmUfCmAfAmsAfsCm	서열식별 번호: 472	AGGAUUAAUCUCAUCAAAC	서열식별 번호: 232
ETXS854	UmsCfsCmUfUmGfUmGfGmAfUmGfAmAfGmGfCmsAfsAm	서열식별 번호: 473	UCCUUGUGGAUGAAGGCAA	서열식별 번호: 233
ETXS856	GmsUfsGmCfCmUfCmAfUmGfGmAfGmAfUmCfUmsUfsUm	서열식별 번호: 474	GUGCCUCAUGGAGAUCUUU	서열식별 번호: 234
ETXS858	UmsCfsUmCfCmAfUmGfAmGfGmAfCmCfAmCfCmsAfsGm	서열식별 번호: 475	UCUCCAUGAGGACCACCAG	서열식별 번호: 235
ETXS860	CmsAfsAmAfAmUfCmCfUmUfGmUfGmGfAmUfGmsAfsAm	서열식별 번호: 476	CAAAAUCCUUGUGGAUGAA	서열식별 번호: 236
ETXS862	CmsGfsUmGfCmCfUmCfAmUfGmGfAmGfAmUfCmsUfsUm	서열식별 번호: 477	CGUGCCUCAUGGAGAUCUU	서열식별 번호: 237
ETXS864	AmsUfsCmAfAmAfAmUfCmCfUmUfGmUfGmGfAmsUfsGm	서열식별 번호: 478	AUCAAAAUCCUUGUGGAUG	서열식별 번호: 238
ETXS866	UmsUfsCmAfGmGfAmUfUmAfAmUfCmUfCmAfUmsCfsAm	서열식별 번호: 479	UUCAGGAUUAAUCUCAUCA	서열식별 번호: 239
ETXS868	AmsAfsUmCfCmUfUmGfUmGfGmAfUmGfAmAfGmsGfsCm	서열식별 번호: 480	AAUCCUUGUGGAUGAAGGC	서열식별 번호: 240
ETXS870	CmsCfsAmUfCmGfUmGfCmCfUmCfAmUfGmGfAmsGfsAm	서열식별 번호: 481	CCAUCGUGCCUCAUGGAGA	서열식별 번호: 241
ETXS872	AmsAfsAmUfCmCfUmUfGfUmGmGmAmUfGmAfAmGmGmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 482	AAAUCCUUGUGGAUGAAGGCAAA	서열식별 번호: 122

[1199]

ETXS874	GmsCfsCmUfCmAfUmGfGfAmGmAmUmCfUmUfUmCmGmCmAmsGmsCm	서열식별번호: 483	GCCUCAUGGAGAUCUUUCGCAGC	서열식별번호: 123
ETXS876	UmsUfsCmUfCmCfAmUfGfAmGmGmAmCfCmAfCmCmAmGmCmsAmsUm	서열식별번호: 484	UUCUCCAUGAGGACCACCAGCAU	서열식별번호: 124
ETXS878	UmsGfsCmCfUmCfAmUfGfGmAmGmAmUfCmUfUmUmCmGmCmsAmsGm	서열식별번호: 485	UGCCUCAUGGAGAUCUUUCGCAG	서열식별번호: 125
ETXS880	AmsGfsCmAfGmCfUmCfAfUmGmCmAmUfCmUfCmAmUmAmCmsUmsUm	서열식별번호: 486	AGCAGCUCAUGCAUCUCAUACUU	서열식별번호: 126
ETXS882	UmsCfsAmGfGmAfUmUfAfAmUmCmUmCfAmUfCmAmAmAmCmsAmsGm	서열식별번호: 487	UCAGGAUUAAUCUCAUCAAACAG	서열식별번호: 127
ETXS884	UmsUfsGmGfUmUfUmCfAfGmGmAmUmUfAmAfUmCmUmCmAmsUmsCm	서열식별번호: 488	UUGGUUUCAGGAUUAAUCUCAUC	서열식별번호: 128
ETXS886	GmsUfsUmUfCmAfGmGfAfUmUmAmAmUfCmUfCmAmUmCmAmsAmsAm	서열식별번호: 489	GUUUCAGGAUUAAUCUCAUCAAA	서열식별번호: 129
ETXS888	UmsGfsGmUfUmUfCmAfGfGmAmUmUmAfAmUfCmUmCmAmUmsCmsAm	서열식별번호: 490	UGGUUUCAGGAUUAAUCUCAUCA	서열식별번호: 130
ETXS890	GmsGfsUmUfUmCfAmGfGfAmUmUmAmAfUmCfUmCmAmUmCmsAmsAm	서열식별번호: 491	GGUUUCAGGAUUAAUCUCAUCAA	서열식별번호: 131
ETXS892	AmsGfsGmAfUmUfAmAfUfCmUmCmAmUfCmAfAmAmCmAmGmsUmsUm	서열식별번호: 492	AGGAUUAAUCUCAUCAAACAGUU	서열식별번호: 132
ETXS894	UmsCfsCmUfUmGfUmGfGfAmUmGmAmAfGmGfCmAmAmAmAmsCmsUm	서열식별번호: 493	UCCUUGUGGAUGAAGGCAAAACU	서열식별번호: 133
ETXS896	GmsUfsGmCfCmUfCmAfUfGmGmAmGmAfUmCfUmUmUmCmGmsCmsAm	서열식별번호: 494	GUGCCUCAUGGAGAUCUUUCGCA	서열식별번호: 134
ETXS898	UmsCfsUmCfCmAfUmGfAfGmGmAmCmCfAmCfCmAmGmCmAmsUmsGm	서열식별번호: 495	UCUCCAUGAGGACCACCAGCAUG	서열식별번호: 135
ETXS900	CmsAfsAmAfAmUfCmCfUfUmGmUmGmGfAmUfGmAmAmGmGmsCmsAm	서열식별번호: 496	CAAAAUCCUUGUGGAUGAAGGCA	서열식별번호: 136
ETXS902	CmsGfsUmGfCmCfUmCfAfUmGmGmAmGfAmUfCmUmUmUmCmsGmsCm	서열식별번호: 497	CGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCGC	서열식별번호: 137
ETXS904	AmsUfsCmAfAmAfAmUfCfCmUmUmGmUfGmGfAmUmGmAmAmsGmsGm	서열식별번호: 498	AUCAAAAUCCUUGUGGAUGAAGG	서열식별번호: 138
ETXS906	UmsUfsCmAfGmGfAmUfUfAmAmUmCmUfCmAfUmCmAmAmAmsCmsAm	서열식별번호: 499	UUCAGGAUUAAUCUCAUCAAACA	서열식별번호: 139
ETXS908	AmsAfsUmCfCmUfUmGfUfGmGmAmUmGfAmAfGmGmCmAmAmsAmsAm	서열식별번호: 500	AAUCCUUGUGGAUGAAGGCAAAA	서열식별번호: 140

[1200]

ETXS910	CmsCfsAmUfCmGfUmGfCfCmUmCmA mUfGmGfAmGmAmUmCmsUmsUm	서열식별 번호: 501	CCAUCGUGCCUCAUG GAGAUCUU	서열식별 번호: 141
ETXS912	AmsAfsAmUfCmCfUmUfGfUmGmGmA mUfGmAfAmGmGmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 502	AAAUCCUUGUGGAUG AAGGCAAA	서열식별 번호: 122
ETXS914	GmsCfsCmUfCmAfUmGfGfAmGmAmU mCfUmUfUmCmGmCmAmsGmsCm	서열식별 번호: 503	GCCUCAUGGAGAUCU UUCGCAGC	서열식별 번호: 123
ETXS916	UmsUfsCmUfCmCfAmUfGfAmGmGmA mCfCmAfCmCmAmGmCmsAmsUm	서열식별 번호: 504	UUCUCCAUGAGGACC ACCAGCAU	서열식별 번호: 124
ETXS918	UmsGfsCmCfUmCfAmUfGfGmAmGmA mUfCmUfUmUmCmGmCmsAmsGm	서열식별 번호: 505	UGCCUCAUGGAGAUC UUUCGCAG	서열식별 번호: 125
ETXS920	AmsGfsCmAfGmCfUmCfAfUmGmCmA mUfCmUfCmAmUmAmCmsUmsUm	서열식별 번호: 506	AGCAGCUCAUGCAUC UCAUACUU	서열식별 번호: 126
ETXS922	UmsCfsAmGfGmAfUmUfAfAmUmCmU mCfAmUfCmAmAmAmCmsAmsGm	서열식별 번호: 507	UCAGGAUUAAUCUCA UCAAACAG	서열식별 번호: 127
ETXS924	UmsUfsGmGfUmUfUmCfAfGmGmAmU mUfAmAfUmCmUmCmAmsUmsCm	서열식별 번호: 508	UUGGUUUCAGGAUUA AUCUCAUC	서열식별 번호: 128
ETXS926	GmsUfsUmUfCmAfGmGfAfUmUmAmA mUfCmUfCmAmUmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 509	GUUUCAGGAUUAAUC UCAUCAAA	서열식별 번호: 129
ETXS928	UmsGfsGmUfUmUfCmAfGfGmAmUmU mAfAmUfCmUmCmAmUmsCmsAm	서열식별 번호: 510	UGGUUUCAGGAUUAA UCUCAUCA	서열식별 번호: 130
ETXS930	GmsGfsUmUfUmCfAmGfGfAmUmUmA mAfUmCfUmCmAmUmCmsAmsAm	서열식별 번호: 511	GGUUUCAGGAUUAAU CUCAUCAA	서열식별 번호: 131
ETXS932	AmsGfsGmAfUmUfAmAfUfCmUmCmA mUfCmAfAmAmCmAmGmsUmsUm	서열식별 번호: 512	AGGAUUAAUCUCAUC AAACAGUU	서열식별 번호: 132
ETXS934	UmsCfsCmUfUmGfUmGfGfAmUmGmA mAfGmGfCmAmAmAmAmsCmsUm	서열식별 번호: 513	UCCUUGUGGAUGAAG GCAAAACU	서열식별 번호: 133
ETXS936	GmsUfsGmCfCmUfCmAfUfGmGmAmG mAfUmCfUmUmUmCmGmsCmsAm	서열식별 번호: 514	GUGCCUCAUGGAGAU CUUUCGCA	서열식별 번호: 134
ETXS938	UmsCfsUmCfCmAfUmGfAfGmGmAmC mCfAmCfCmAmGmCmAmsUmsGm	서열식별 번호: 515	UCUCCAUGAGGACCA CCAGCAUG	서열식별 번호: 135
ETXS940	CmsAfsAmAfAmUfCmCfUfUmGmUmG mGfAmUfGmAmAmGmGmsCmsAm	서열식별 번호: 516	CAAAAUCCUUGUGGA UGAAGGCA	서열식별 번호: 136
ETXS942	CmsGfsUmGfCmCfUmCfAfUmGmGmA mGfAmUfCmUmUmUmCmsGmsCm	서열식별 번호: 517	CGUGCCUCAUGGAGA UCUUUCGC	서열식별 번호: 137
ETXS944	AmsUfsCmAfAmAfAmUfCfCmUmUmG mUfGmGfAmUmGmAmAmsGmsGm	서열식별 번호: 518	AUCAAAAUCCUUGUG GAUGAAGG	서열식별 번호: 138

[1201]

ETXS946	UmsUfsCmAfGmGfAmUfUfAmAmUmCmUfCmAfUmCmAmAmAmsCmsAm	서열식별번호: 519	UUCAGGAUUAAUCUCAUCAAACA	서열식별번호: 139
ETXS948	AmsAfsUmCfCmUfUmGfUfGmGmAmUmGfAmAfGmGmCmAmAmsAmsAm	서열식별번호: 520	AAUCCUUGUGGAUGAAGGCAAAA	서열식별번호: 140
ETXS950	CmsCfsAmUfCmGfUmGfCfCmUmCmAmUfGmGfAmGmAmUmCmsUmsUm	서열식별번호: 521	CCAUCGUGCCUCAUGGAGAUCUU	서열식별번호: 141
ETXS952	AmsAfsAmUfCmCfUmUfGfUmGmGmAmUfGmAfAmGmGmCmAmsAmsAm	서열식별번호: 522	AAAUCCUUGUGGAUGAAGGCAAA	서열식별번호: 122
ETXS954	GmsCfsCmUfCmAfUmGfGfAmGmAmUmCfUmUfUmCmGmCmAmsGmsCm	서열식별번호: 523	GCCUCAUGGAGAUCUUUCGCAGC	서열식별번호: 123
ETXS956	UmsUfsCmUfCmCfAmUfGfAmGmGmAmCfCmAfCmCmAmGmCmsAmsUm	서열식별번호: 524	UUCUCCAUGAGGACCACCAGCAU	서열식별번호: 124
ETXS958	UmsGfsCmCfUmCfAmUfGfGmAmGmAmUfCmUfUmUmCmGmCmsAmsGm	서열식별번호: 525	UGCCUCAUGGAGAUCUUUCGCAG	서열식별번호: 125
ETXS960	AmsGfsCmAfGmCfUmCfAfUmGmCmAmUfCmUfCmAmUmAmCmsUmsUm	서열식별번호: 526	AGCAGCUCAUGCAUCUCAUACUU	서열식별번호: 126
ETXS962	UmsCfsAmGfGmAfUmUfAfAmUmCmUmCfAmUfCmAmAmAmCmsAmsGm	서열식별번호: 527	UCAGGAUUAAUCUCAUCAAACAG	서열식별번호: 127
ETXS964	UmsUfsGmGfUmUfUmCfAfGmGmAmUmUfAmAfUmCmUmCmAmsUmsCm	서열식별번호: 528	UUGGUUUCAGGAUUAAUCUCAUC	서열식별번호: 128
ETXS966	GmsUfsUmUfCmAfGmGfAfUmUmAmAmUfCmUfCmAmUmCmAmsAmsAm	서열식별번호: 529	GUUUCAGGAUUAAUCUCAUCAAA	서열식별번호: 129
ETXS968	UmsGfsGmUfUmUfCmAfGfGmAmUmUmAfAmUfCmUmCmAmUmsCmsAm	서열식별번호: 530	UGGUUUCAGGAUUAAUCUCAUCA	서열식별번호: 130
ETXS970	GmsGfsUmUfUmCfAmGfGfAmUmUmAmAfUmCfUmCmAmUmCmsAmsAm	서열식별번호: 531	GGUUUCAGGAUUAAUCUCAUCAA	서열식별번호: 131
ETXS972	AmsGfsGmAfUmUfAmAfUfCmUmCmAmUfCmAfAmAmCmAmGmsUmsUm	서열식별번호: 532	AGGAUUAAUCUCAUCAAACAGUU	서열식별번호: 132
ETXS974	UmsCfsCmUfUmGfUmGfGfAmUmGmAmAfGmGfCmAmAmAmAmsCmsUm	서열식별번호: 533	UCCUUGUGGAUGAAGGCAAAACU	서열식별번호: 133
ETXS976	GmsUfsGmCfCmUfCmAfUfGmGmAmGmAfUmCfUmUmUmCmGmsCmsAm	서열식별번호: 534	GUGCCUCAUGGAGAUCUUUCGCA	서열식별번호: 134
ETXS978	UmsCfsUmCfCmAfUmGfAfGmGmAmCmCfAmCfCmAmGmCmAmsUmsGm	서열식별번호: 535	UCUCCAUGAGGACCACCAGCAUG	서열식별번호: 135
ETXS980	CmsAfsAmAfAmUfCmCfUfUmGmUmGmGfAmUfGmAmAmGmGmsCmsAm	서열식별번호: 536	CAAAAUCCUUGUGGAUGAAGGCA	서열식별번호: 136

[1202]

ETXS982	CmsGfsUmGfCmCfUmCfAfUmGmGmAmGfAmUfCmUmUmUmCmsGmsCm	서열식별번호: 537	CGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCGC	서열식별번호: 137
ETXS984	AmsUfsCmAfAmAfAmUfCfCmUmUmGmUfGmGfAmUmGmAmAmsGmsGm	서열식별번호: 538	AUCAAAAUCCUUGUGGAUGAAGG	서열식별번호: 138
ETXS986	UmsUfsCmAfGmGfAmUfUfAmAmUmCmUfCmAfUmCmAmAmAmsCmsAm	서열식별번호: 539	UUCAGGAUUAAUCUCAUCAAACA	서열식별번호: 139
ETXS988	AmsAfsUmCfCmUfUmGfUfGmGmAmUmGfAmAfGmGmCmAmAmsAmsAm	서열식별번호: 540	AAUCCUUGUGGAUGAAGGCAAAA	서열식별번호: 140
ETXS990	CmsCfsAmUfCmGfUmGfCfCmUmCmAmUfGmGfAmGmAmUmCmsUmsUm	서열식별번호: 541	CCAUCGUGCCUCAUGGAGAUCUU	서열식별번호: 141
ETXS992	AmsAfsAmUfCmCfUmUmGmUmGmGmAmUfGmAfAmGmGmCmAmsAmsAm	서열식별번호: 542	AAAUCCUUGUGGAUGAAGGCAAA	서열식별번호: 122
ETXS994	GmsCfsCmUfCmAfUmGmGmAmGmAmUmCfUmUfUmCmGmCmAmsGmsCm	서열식별번호: 543	GCCUCAUGGAGAUCUUUCGCAGC	서열식별번호: 123
ETXS996	UmsUfsCmUfCmCfAmUmGmAmGmGmAmCfCmAfCmCmAmGmCmsAmsUm	서열식별번호: 544	UUCUCCAUGAGGACCACCAGCAU	서열식별번호: 124
ETXS998	UmsGfsCmCfUmCfAmUmGmGmAmGmAmUfCmUfUmUmCmGmCmsAmsGm	서열식별번호: 545	UGCCUCAUGGAGAUCUUUCGCAG	서열식별번호: 125
ETXS1000	AmsGfsCmAfGmCfUmCmAmUmGmCmAmUfCmUfCmAmUmAmCmsUmsUm	서열식별번호: 546	AGCAGCUCAUGCAUCUCAUACUU	서열식별번호: 126
ETXS1002	UmsCfsAmGfGmAfUmUmAmAmUmCmUmCfAmUfCmAmAmAmCmsAmsGm	서열식별번호: 547	UCAGGAUUAAUCUCAUCAAACAG	서열식별번호: 127
ETXS1004	UmsUfsGmGfUmUfUmCmAmGmGmAmUmUfAmAfUmCmUmCmAmsUmsCm	서열식별번호: 548	UUGGUUUCAGGAUUAAUCUCAUC	서열식별번호: 128
ETXS1006	GmsUfsUmUfCmAfGmGmAmUmUmAmAmUfCmUfCmAmUmCmAmsAmsAm	서열식별번호: 549	GUUUCAGGAUUAAUCUCAUCAAA	서열식별번호: 129
ETXS1008	UmsGfsGmUfUmUfUmCmAmGmGmAmUmUmAfAmUfCmUmCmAmUmsCmsAm	서열식별번호: 550	UGGUUUCAGGAUUAAUCUCAUCA	서열식별번호: 130
ETXS1010	GmsGfsUmUfUmCfAmGmGmAmUmUmAmAfUmCfUmCmAmUmCmsAmsAm	서열식별번호: 551	GGUUUCAGGAUUAAUCUCAUCAA	서열식별번호: 131
ETXS1012	AmsGfsGmAfUmUfAmAmUmCmUmCmAmUfCmAfAmAmCmAmGmsUmsUm	서열식별번호: 552	AGGAUUAAUCUCAUCAAACAGUU	서열식별번호: 132
ETXS1014	UmsCfsCmUfUmGfUmGmGmAmUmGmAmAfGmGfCmAmAmAmAmsCmsUm	서열식별번호: 553	UCCUUGUGGAUGAAGGCAAAACU	서열식별번호: 133
ETXS1016	GmsUfsGmCfCmUfCmAmUmGmGmAmGmAfUmCfUmUmUmCmGmsCmsAm	서열식별번호: 554	GUGCCUCAUGGAGAUCUUUCGCA	서열식별번호: 134

[1203]

ETXS1018	UmsCfsUmCfCmAfUmGmAmGmGmAmCmCfAmCfCmAmGmCmAmsUmsGm	서열식별번호: 555	UCUCCAUGAGGACCACCAGCAUG	서열식별번호: 135
ETXS1020	CmsAfsAmAfAmUfCmCmUmUmGmUmGmGfAmUfGmAmAmGmGmsCmsAm	서열식별번호: 556	CAAAAUCCUUGUGGAUGAAGGCA	서열식별번호: 136
ETXS1022	CmsGfsUmGfCmCfUmCmAmUmGmGmAmGfAmUfCmUmUmUmCmsGmsCm	서열식별번호: 557	CGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCGC	서열식별번호: 137
ETXS1024	AmsUfsCmAfAmAfAmUmCmCmUmUmGmUfGmGfAmUmGmAmAmsGmsGm	서열식별번호: 558	AUCAAAAUCCUUGUGGAUGAAGG	서열식별번호: 138
ETXS1026	UmsUfsCmAfGmGfAmUmUmAmAmUmCmUfCmAfUmCmAmAmAmsCmsAm	서열식별번호: 559	UUCAGGAUUAAUCUCAUCAAACA	서열식별번호: 139
ETXS1028	AmsAfsUmCfCmUfUmGmUmGmGmAmUmGfAmAfGmGmCmAmAmsAmsAm	서열식별번호: 560	AAUCCUUGUGGAUGAAGGCAAAA	서열식별번호: 140
ETXS1030	CmsCfsAmUfCmGfUmGmCmCmUmCmAmUfGmGfAmGmAmUmCmsUmsUm	서열식별번호: 561	CCAUCGUGCCUCAUGGAGAUCUU	서열식별번호: 141
ETXS1032	AmsAfsAmAfUmCfCmUmUmGmUmGmGmAfUmGfAmAmGmGmCmsAmsAm	서열식별번호: 762	AAAAUCCUUGUGGAUGAAGGCAA	서열식별번호: 144
ETXS1034	AmsAfsAmAmUmCfCmUmUfGmUmGmGmAfUmGfAmAmGmGmCmsAmsAm	서열식별번호: 763	AAAAUCCUUGUGGAUGAAGGCAA	서열식별번호: 144
ETXS1038	CmsAfsUmGmGmUfGmGmCfAmUmUmUmCfCmUfUmGmGmUmAmsGmsGm	서열식별번호: 765	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS1042	UmsCfsGmUmGmCfCmUmCfAmUmGmGmAfGmAfUmCmUmUmUmsCmsGm	서열식별번호: 767	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148
ETXS1044	AmsAfsAmUfUmCfUmUmGmUmCmAmAmAfGmGfUmGmGmAmGmsGmsCm	서열식별번호: 768	AAAUUCUUGUCAAAGGUGGAGGC	서열식별번호: 165
ETXS1046	AmsAfsAmUmUmCfUmUmGfUmCmAmAmAfGmGfUmGmGmAmGmsGmsCm	서열식별번호: 769	AAAUUCUUGUCAAAGGUGGAGGC	서열식별번호: 165
ETXS1048	UmsGfsUmGfGmAfUmGmAmAmGmGmCmAfAmAfAmCmUmCmCmsCmsCm	서열식별번호: 770	UGUGGAUGAAGGCAAAACUCCCC	서열식별번호: 202
ETXS1050	UmsGfsUmGmGmAfUmGmAfAmGmGmCmAfAmAfAmCmUmCmCmsCmsCm	서열식별번호: 771	UGUGGAUGAAGGCAAAACUCCCC	서열식별번호: 202
ETXS1051	AmsAfsAmAmUmCfCmUmUmGmUmGmGmAfUmGfAmAfGmGmCmsAmsAm	서열식별번호: 782	AAAAUCCUUGUGGAUGAAGGCAA	서열식별번호: 144
ETXS1052	CmsAfsUmGmGmUfGmGmCmAmUmUmUmCfCmUfUmGfGmUmAmsGmsGm	서열식별번호: 783	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS1053	UmsCfsGmUmGmCfCmUmCmAmUmGmGmAfUmGfAmAfUmCfUmUmUmsCmsGm	서열식별번호: 784	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148

[1204]

ETXS1054	AmsAfsAmUmUmCfUmUmGmUmCmAmAmAfGmGfUmGfGmAmGmsGmsCm	서열식별번호: 785	AAAUUCUUGUCAAAGGUGGAGGC	서열식별번호: 165
ETXS1055	UmsGfsUmGmGmAfUmGmAmAmGmGmCmAfAmAfAmCfUmCmCmsCmsCm	서열식별번호: 786	UGUGGAUGAAGGCAAAACUCCCC	서열식별번호: 202
ETXS2128	AmsAfsAmGmUmCfCmUfUfGmUmGmGmAfUmGfAmAmGmGmCmsAmsAm	서열식별번호: 795	AAAGUCCUUGUGGAUGAAGGCAA	서열식별번호: 787
ETXS2144	AmsAfsCmUmUmCfUmUfGfUmCmAmAmAfGmGfUmGmGmAmGmsGmsCm	서열식별번호: 796	AACUUCUUGUCAAAGGUGGAGGC	서열식별번호: 788
ETXS2152	UmsGfsUmGmGmAfUmGfAfAmGmGmCmAfAmAfGmCmUmAmCmsCmsCm	서열식별번호: 797	UGUGGAUGAAGGCAAAGCUACCC	서열식별번호: 789
ETXS2398	CmsAfsUmGmGmUfGmGmCfAmUmUmUmCfCmUfUmGmGmUmAmsGmsGm	서열식별번호: 801	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETSX2400	CmsAfsUmGmGmUfGmGmCmAmUmUmUmCfCmUfUmGfGmUmAmsGmsGm	서열식별번호: 802	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS2402	CmsAfsUmGmGmUoGmGmCmAmUmUmUmCfCmUfUmGmGmUmAmsGmsGm	서열식별번호: 803	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS2404	CmsAfsUmGmGmUoGmGfCfAmUmUmUmCfCmUfUmGmGmUmAmsGmsGm	서열식별번호: 804	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS2406	CmsAfsUmGmGmUfGmGmCmAmUmUmUmCfCmUfUmGmGmUfAmsGmsGm	서열식별번호: 805	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS2408	CmsAfsUmGfGmUfGmGmCmAmUmUmUmCfCmUfUmGmGmUmAmsGmsGm	서열식별번호: 806	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS2410	CmsAfsUmGfGmUfGmGfCfAmUmUmUmCfCmUfUmGmGmUmAmsGmsGm	서열식별번호: 807	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS2412	CmsAfsUmGmGmUfGmGfCfAmUmUmUmCfCmUfUmGfGmUmAmsGmsGm	서열식별번호: 808	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS2414	CmsAfsUmGmGmUfGmGfCfAmUmUmUmCfCmUfUmGmGmUfAmsGmsGm	서열식별번호: 809	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG	서열식별번호: 145
ETXS2416	UmsCfsGmUmGmCfCmUmCfAmUmGmGmAfGmAfUmCmUmUmUmsCmsGm	서열식별번호: 810	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148
ETXS2418	UmsCfsGmUmGmCfCmUmCmAmUmGmGmAfGmAfUmCfUmUmUmsCmsGm	서열식별번호: 811	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148
ETXS2420	UmsCfsGmUmGmCoCmUmCmAmUmGmGmAfGmAfUmCmUmUmUmsCmsGm	서열식별번호: 812	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148
ETXS2422	UmsCfsGmUmGmCoCmUfCfAmUmGmGmAfGmAfUmCmUmUmUmsCmsGm	서열식별번호: 813	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148

[1205]

ETXS2424	UmsCfsGmUmGmCfCmUmCmAmUmGmGmAfGmAfUmCmUmUfUmsCmsGm	서열식별번호: 814	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148
ETXS2426	UmsCfsGmUfGmCfCmUmCmAmUmGmGmAfGmAfUmCmUmUmUmsCmsGm	서열식별번호: 815	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148
ETXS2428	UmsCfsGmUfGmCfCmUfCfAmUmGmGmAfGmAfUmCmUmUmUmsCmsGm	서열식별번호: 816	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148
ETXS2430	UmsCfsGmUmGmCfCmUfCfAmUmGmGmAfGmAfUmCfUmUmUmsCmsGm	서열식별번호: 817	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148
ETXS2432	UmsCfsGmUmGmCfCmUfCfAmUmGmGmAfGmAfUmCmUmUfUmsCmsGm	서열식별번호: 818	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG	서열식별번호: 148

[1206]

[1207] 표 4는 하기와 같이 본 발명에 따른 siRNA 올리고뉴클레오시드에 대한 상응하는 비변형된 제2 (센스) 서열과 함께 변형된 제2 (센스) 서열을 제공한다.

[1208] 표 4

센스 가닥 ID	변형된 제2 (센스) 가닥 5' → 3'	서열식별 번호 (SS - mod)	기저 염기서열 5' → 3' (비변형된 뉴클레오시드 서열로서 제시됨)	서열식별 번호 (SS - unmod)
ETXS1035	iaiaUmsAmsCmCmAmAmGfGmAfAfAfUfGmCmCmAmCmCmAmUmGm	서열식별 번호: 774	UACCAAGGAAAUGCCACCAUG	서열식별 번호: 265
ETXS1039	iaiaAmsAmsAmGmAmUmCfUmCfCfAfUfGmAmGmGmCmAmCmGmAm	서열식별 번호: 776	AAAGAUCUCCAUGAGGCACGA	서열식별 번호: 268
ETXS631	UmsGmsCmCmUmUmCfAmUfCfCfAmCmAmAmGmGmAmUmUmUm	서열식별 번호: 562	UGCCUUCAUCCACAAGGAUUU	서열식별 번호: 242
ETXS633	UmsGmsCmGmAmAmAfGmAfUfCfUmCmCmAmUmGmAmGmGmCm	서열식별 번호: 563	UGCGAAAGAUCUCCAUGAGGC	서열식별 번호: 243
ETXS635	GmsCmsUmGmGmUmGfGmUfCfCfUmCmAmUmGmGmAmGmAmAm	서열식별 번호: 564	GCUGGUGGUCCUCAUGGAGAA	서열식별 번호: 244
ETXS637	GmsCmsGmAmAmAmGfAmUfCfUfCmCmAmUmGmAmGmGmCmAm	서열식별 번호: 565	GCGAAAGAUCUCCAUGAGGCA	서열식별 번호: 245
ETXS639	GmsUmsAmUmGmAmGfAmUfGfCfAmUmGmAmGmCmUmGmCmUm	서열식별 번호: 566	GUAUGAGAUGCAUGAGCUGCU	서열식별 번호: 246
ETXS641	GmsUmsUmUmGmAmUfGmAfGfAfUmUmAmAmUmCmCmUmGmAm	서열식별 번호: 567	GUUUGAUGAGAUUAAUCCUGA	서열식별 번호: 247
ETXS643	UmsGmsAmGmAmUmUfAmAfUfCfCmUmGmAmAmAmCmCmAmAm	서열식별 번호: 568	UGAGAUUAAUCCUGAAACCAA	서열식별 번호: 248
ETXS645	UmsGmsAmUmGmAmGfAmUfUfAfAmUmCmCmUmGmAmAmAmCm	서열식별 번호: 569	UGAUGAGAUUAAUCCUGAAAC	서열식별 번호: 249
ETXS647	AmsUmsGmAmGmAmUfUmAfAfUfCmCmUmGmAmAmAmCmCmAm	서열식별 번호: 570	AUGAGAUUAAUCCUGAAACCA	서열식별 번호: 250
ETXS649	GmsAmsUmGmAmGmAfUmUfAfAfUmCmCmUmGmAmAmAmCmCm	서열식별 번호: 571	GAUGAGAUUAAUCCUGAAACC	서열식별 번호: 251
ETXS651	CmsUmsGmUmUmUmGfAmUfGfAfGmAmUmUmAmAmUmCmCmUm	서열식별 번호: 572	CUGUUUGAUGAGAUUAAUCCU	서열식별 번호: 252
ETXS653	UmsUmsUmUmGmCmCfUmUfCfAfUmCmCmAmCmAmAmGmGmAm	서열식별 번호: 573	UUUUGCCUUCAUCCACAAGGA	서열식별 번호: 253
ETXS655	CmsGmsAmAmAmGmAfUmCfUfCfCmAmUmGmAmGmGmCmAmCm	서열식별 번호: 574	CGAAAGAUCUCCAUGAGGCAC	서열식별 번호: 254

[1209]

ETXS657	UmsGmsCmUmGmGmUfGmGfUfCfC mUmCmAmUmGmGmAmGmAm	서열식별 번호: 575	UGCUGGUGGUCCUCAUG GAGA	서열식별 번호: 255
ETXS659	CmsCmsUmUmCmAmUfCmCfAfCfA mAmGmGmAmUmUmUmUmGm	서열식별 번호: 576	CCUUCAUCCACAAGGAU UUUG	서열식별 번호: 256
ETXS661	GmsAmsAmAmGmAmUfCmUfCfCfA mUmGmAmGmGmCmAmCmGm	서열식별 번호: 577	GAAAGAUCUCCAUGAGG CACG	서열식별 번호: 257
ETXS663	UmsUmsCmAmUmCmCfAmCfAfAfG mGmAmUmUmUmUmGmAmUm	서열식별 번호: 578	UUCAUCCACAAGGAUUU UGAU	서열식별 번호: 258
ETXS665	UmsUmsUmGmAmUmGfAmGfAfUfU mAmAmUmCmCmUmGmAmAm	서열식별 번호: 579	UUUGAUGAGAUUAAUCC UGAA	서열식별 번호: 259
ETXS667	UmsUmsGmCmCmUmUfCmAfUfCfC mAmCmAmAmGmGmAmUmUm	서열식별 번호: 580	UUGCCUUCAUCCACAAG GAUU	서열식별 번호: 260
ETXS669	GmsAmsUmCmUmCmCfAmUfGfAfG mGmCmAmCmGmAmUmGmGm	서열식별 번호: 581	GAUCUCCAUGAGGCACG AUGG	서열식별 번호: 261
ETXS671	CmsAmsUmGmCmUmGfGmUfGfGfU mCmCmUmCmAmUmGmGmAm	서열식별 번호: 582	CAUGCUGGUGGUCCUCA UGGA	서열식별 번호: 262
ETXS673	UmsUmsUmGmCmCmUfUmCfAfUfC mCmAmCmAmAmGmGmAmUm	서열식별 번호: 583	UUUGCCUUCAUCCACAA GGAU	서열식별 번호: 263
ETXS675	GmsCmsCmUmUmCmAfUmCfCfAfC mAmAmGmGmAmUmUmUmUm	서열식별 번호: 584	GCCUUCAUCCACAAGGA UUUU	서열식별 번호: 264
ETXS677	UmsAmsCmCmAmAmGfGmAfAfAfU mGmCmCmAmCmCmAmUmGm	서열식별 번호: 585	UACCAAGGAAAUGCCAC CAUG	서열식별 번호: 265
ETXS679	UmsUmsGmAmUmGmAfGmAfUfUfA mAmUmCmCmUmGmAmAmAm	서열식별 번호: 586	UUGAUGAGAUUAAUCCU GAAA	서열식별 번호: 266
ETXS681	CmsUmsUmCmAmUmCfCmAfCfAfA mGmGmAmUmUmUmUmGmAm	서열식별 번호: 587	CUUCAUCCACAAGGAUU UUGA	서열식별 번호: 267
ETXS683	AmsAmsAmGmAmUmCfUmCfCfAfU mGmAmGmGmCmAmCmGmAm	서열식별 번호: 588	AAAGAUCUCCAUGAGGC ACGA	서열식별 번호: 268
ETXS685	UmsGmsUmUmUmGmAfUmGfAfGfA mUmUmAmAmUmCmCmUmGm	서열식별 번호: 589	UGUUUGAUGAGAUUAAU CCUG	서열식별 번호: 269
ETXS687	AmsUmsGmCmUmGmGfUmGfGfUfC mCmUmCmAmUmGmGmAmGm	서열식별 번호: 590	AUGCUGGUGGUCCUCAU GGAG	서열식별 번호: 270
ETXS689	GmsUmsUmUmUmGmCfCmUfUfCfA mUmCmCmAmCmAmAmGmGm	서열식별 번호: 591	GUUUUGCCUUCAUCCAC AAGG	서열식별 번호: 271
ETXS691	CmsCmsAmCmCmAmUfGmCfUfGfG mUmGmGmUmCmCmUmCmAm	서열식별 번호: 592	CCACCAUGCUGGUGGUC CUCA	서열식별 번호: 272

[1210]

ETXS693	CmsAmsCmCmAmUmGfCmUfGfGfU mGmGmUmCmCmUmCmAmUm	서열식별 번호: 593	CACCAUGCUGGUGGUCC UCAU	서열식별 번호: 273
ETXS695	AmsAmsGmAmUmCmUfCmCfAfUfG mAmGmGmCmAmCmGmAmUm	서열식별 번호: 594	AAGAUCUCCAUGAGGCA CGAU	서열식별 번호: 274
ETXS697	AmsGmsUmUmUmUmGfCmCfUfUfC mAmUmCmCmAmCmAmAmGm	서열식별 번호: 595	AGUUUUGCCUUCAUCCA CAAG	서열식별 번호: 275
ETXS699	AmsCmsCmAmUmGmCfUmGfGfUfG mGmUmCmCmUmCmAmUmGm	서열식별 번호: 596	ACCAUGCUGGUGGUCCU CAUG	서열식별 번호: 276
ETXS701	AmsGmsAmUmCmUmCfCmAfUfGfA mGmGmCmAmCmGmAmUmGm	서열식별 번호: 597	AGAUCUCCAUGAGGCAC GAUG	서열식별 번호: 277
ETXS703	CmsCmsAmUmGmCmUfGmGfUfGfG mUmCmCmUmCmAmUmGmGm	서열식별 번호: 598	CCAUGCUGGUGGUCCUC AUGG	서열식별 번호: 278
ETXS705	UmsGmsCmCmUmCmCfAmCfCfUfU mUmGmAmCmAmAmGmAmAm	서열식별 번호: 599	UGCCUCCACCUUUGACA AGAA	서열식별 번호: 279
ETXS707	CmsCmsUmCmCmAmCfCmUfUfUfG mAmCmAmAmGmAmAmUmUm	서열식별 번호: 600	CCUCCACCUUUGACAAG AAUU	서열식별 번호: 280
ETXS709	CmsAmsUmUmAmAmGfGmUfGfCfC mCmAmUmGmAmUmGmUmAm	서열식별 번호: 601	CAUUAAGGUGCCCAUGA UGUA	서열식별 번호: 281
ETXS711	CmsUmsGmCmCmCmUfAmCfCfAfA mGmGmAmAmAmUmGmCmCm	서열식별 번호: 602	CUGCCCUACCAAGGAAA UGCC	서열식별 번호: 282
ETXS713	CmsAmsAmAmCmUmGfCmCfCfUfA mCmCmAmAmGmGmAmAmAm	서열식별 번호: 603	CAAACUGCCCUACCAAG GAAA	서열식별 번호: 283
ETXS715	UmsCmsAmAmAmCmUfGmCfCfCfU mAmCmCmAmAmGmGmAmAm	서열식별 번호: 604	UCAAACUGCCCUACCAA GGAA	서열식별 번호: 284
ETXS717	CmsUmsCmCmAmCmCfUmUfUfGfA mCmAmAmGmAmAmUmUmUm	서열식별 번호: 605	CUCCACCUUUGACAAGA AUUU	서열식별 번호: 285
ETXS719	CmsGmsAmCmAmCmUfUmUfCfCfA mCmCmUmGmGmAmCmAmAm	서열식별 번호: 606	CGACACUUUCCACCUGG ACAA	서열식별 번호: 286
ETXS721	AmsCmsUmUmUmCmCfAmCfCfUfG mGmAmCmAmAmGmUmAmCm	서열식별 번호: 607	ACUUUCCACCUGGACAA GUAC	서열식별 번호: 287
ETXS723	AmsAmsAmCmUmGmCfCmCfUfAfC mCmAmAmGmGmAmAmAmUm	서열식별 번호: 608	AAACUGCCCUACCAAGG AAAU	서열식별 번호: 288
ETXS725	AmsCmsUmGmCmCmCfUmAfCfCfA mAmGmGmAmAmAmUmGmCm	서열식별 번호: 609	ACUGCCCUACCAAGGAA AUGC	서열식별 번호: 289
ETXS727	CmsAmsCmUmUmUmCfCmAfCfCfU mGmGmAmCmAmAmGmUmAm	서열식별 번호: 610	CACUUUCCACCUGGACA AGUA	서열식별 번호: 290

[1211]

ETXS729	CmsCmsAmUmUmAmAfGmGfUfGfC mCmCmAmUmGmAmUmGmUm	서열식별 번호: 611	CCAUUAAGGUGCCCAUG AUGU	서열식별 번호: 291
ETXS731	UmsUmsGmCmCmUmCfCmAfCfCfU mUmUmGmAmCmAmAmGmAm	서열식별 번호: 612	UUGCCUCCACCUUUGAC AAGA	서열식별 번호: 292
ETXS733	UmsUmsUmCmCmAmCfCmUfGfGfA mCmAmAmGmUmAmCmAmAm	서열식별 번호: 613	UUUCCACCUGGACAAGU ACAA	서열식별 번호: 293
ETXS735	UmsCmsCmUmCmAmAfAmCfUfGfC mCmCmUmAmCmCmAmAmGm	서열식별 번호: 614	UCCUCAAACUGCCCUAC CAAG	서열식별 번호: 294
ETXS737	AmsAmsCmUmGmCmCfCmUfAfCfC mAmAmGmGmAmAmAmUmGm	서열식별 번호: 615	AACUGCCCUACCAAGGA AAUG	서열식별 번호: 295
ETXS739	CmsCmsUmCmAmAmAfCmUfGfCfC mCmUmAmCmCmAmAmGmGm	서열식별 번호: 616	CCUCAAACUGCCCUACC AAGG	서열식별 번호: 296
ETXS741	GmsUmsCmCmUmCmAfAmAfCfUfG mCmCmCmUmAmCmCmAmAm	서열식별 번호: 617	GUCCUCAAACUGCCCUA CCAA	서열식별 번호: 297
ETXS743	GmsAmsCmAmCmUmUfUmCfCfAfC mCmUmGmGmAmCmAmAmGm	서열식별 번호: 618	GACACUUUCCACCUGGA CAAG	서열식별 번호: 298
ETXS745	UmsUmsUmGmCmCmUfCmCfAfCfC mUmUmUmGmAmCmAmAmGm	서열식별 번호: 619	UUUGCCUCCACCUUUGA CAAG	서열식별 번호: 299
ETXS747	AmsCmsAmCmUmUmUfCmCfAfCfC mUmGmGmAmCmAmAmGmUm	서열식별 번호: 620	ACACUUUCCACCUGGAC AAGU	서열식별 번호: 300
ETXS749	UmsUmsCmCmAmCmCfUmGfGfAfC mAmAmGmUmAmCmAmAmGm	서열식별 번호: 621	UUCCACCUGGACAAGUA CAAG	서열식별 번호: 301
ETXS751	CmsUmsUmUmCmCmAfCmCfUfGfG mAmCmAmAmGmUmAmCmAm	서열식별 번호: 622	CUUUCCACCUGGACAAG UACA	서열식별 번호: 302
ETXS753	CmsUmsCmAmAmAmCfUmGfCfCfC mUmAmCmCmAmAmGmGmAm	서열식별 번호: 623	CUCAAACUGCCCUACCA AGGA	서열식별 번호: 303
ETXS755	UmsUmsAmCmAmUmCfUmUfGfUfU mCmAmAmAmGmGmGmAmAm	서열식별 번호: 624	UUACAUCUUGUUCAAAG GGAA	서열식별 번호: 304
ETXS757	UmsGmsCmCmAmCmCfAmUfGfCfU mGmGmUmGmGmUmCmCmUm	서열식별 번호: 625	UGCCACCAUGCUGGUGG UCCU	서열식별 번호: 305
ETXS759	UmsAmsUmCmCmAmAfGmAfGfGfU mAmUmUmUmUmGmAmUmAm	서열식별 번호: 626	UAUCCAAGAGGUAUUUU GAUA	서열식별 번호: 306
ETXS761	AmsAmsAmUmGmCmCfAmCfCfAfU mGmCmUmGmGmUmGmGmUm	서열식별 번호: 627	AAAUGCCACCAUGCUGG UGGU	서열식별 번호: 307
ETXS763	AmsUmsUmAmCmAmUfCmUfUfGfU mUmCmAmAmAmGmGmGmAm	서열식별 번호: 628	AUUACAUCUUGUUCAAA GGGA	서열식별 번호: 308

[1212]

ETXS765	CmsUmsCmCmAmUmGfAmGfGfCfA mCmGmAmUmGmGmCmAmAm	서열식별 번호: 629	CUCCAUGAGGCACGAUG GCAA	서열식별 번호: 309
ETXS767	UmsCmsCmAmUmGmCfCmUfCfCfU mGmUmCmAmUmCmAmAmAm	서열식별 번호: 630	UCCAUGCCUCCUGUCAU CAAA	서열식별 번호: 310
ETXS769	AmsUmsUmCmCmAmUfGmCfCfUfC mCmUmGmUmCmAmUmCmAm	서열식별 번호: 631	AUUCCAUGCCUCCUGUC AUCA	서열식별 번호: 311
ETXS771	CmsAmsAmGmGmAmAfAmUfGfCfC mAmCmCmAmUmGmCmUmGm	서열식별 번호: 632	CAAGGAAAUGCCACCAU GCUG	서열식별 번호: 312
ETXS773	UmsGmsGmUmGmGmUfCmCfUfCfA mUmGmGmAmGmAmAmAmAm	서열식별 번호: 633	UGGUGGUCCUCAUGGAG AAAA	서열식별 번호: 313
ETXS775	AmsUmsCmUmUmGmUfUmCfAfAfA mGmGmGmAmAmAmUmGmGm	서열식별 번호: 634	AUCUUGUUCAAAGGGAA AUGG	서열식별 번호: 314
ETXS777	AmsAmsGmGmAmAmAfUmGfCfCfA mCmCmAmUmGmCmUmGmGm	서열식별 번호: 635	AAGGAAAUGCCACCAUG CUGG	서열식별 번호: 315
ETXS779	GmsCmsCmUmCmCmAfCmCfUfUfU mGmAmCmAmAmGmAmAmUm	서열식별 번호: 636	GCCUCCACCUUUGACAA GAAU	서열식별 번호: 316
ETXS781	GmsAmsGmUmUmUmUfGmCfCfUfU mCmAmUmCmCmAmCmAmAm	서열식별 번호: 637	GAGUUUUGCCUUCAUCC ACAA	서열식별 번호: 317
ETXS783	GmsCmsUmGmCmGmAfAmAfGfAfU mCmUmCmCmAmUmGmAmGm	서열식별 번호: 638	GCUGCGAAAGAUCUCCA UGAG	서열식별 번호: 318
ETXS785	AmsGmsUmUmUmGmCfCmUfCfCfA mCmCmUmUmUmGmAmCmAm	서열식별 번호: 639	AGUUUGCCUCCACCUUU GACA	서열식별 번호: 319
ETXS787	GmsUmsUmUmGmCmCfUmCfCfAfC mCmUmUmUmGmAmCmAmAm	서열식별 번호: 640	GUUUGCCUCCACCUUUG ACAA	서열식별 번호: 320
ETXS789	CmsAmsUmCmUmUmGfUmUfCfAfA mAmGmGmGmAmAmAmUmGm	서열식별 번호: 641	CAUCUUGUUCAAAGGGA AAUG	서열식별 번호: 321
ETXS791	GmsGmsAmGmUmUmUfUmGfCfCfU mUmCmAmUmCmCmAmCmAm	서열식별 번호: 642	GGAGUUUUGCCUUCAUC CACA	서열식별 번호: 322
ETXS793	CmsUmsGmCmGmAmAfAmGfAfUfC mUmCmCmAmUmGmAmGmGm	서열식별 번호: 643	CUGCGAAAGAUCUCCAU GAGG	서열식별 번호: 323
ETXS795	CmsCmsAmUmGmCmCfUmCfCfUfG mUmCmAmUmCmAmAmAmGm	서열식별 번호: 644	CCAUGCCUCCUGUCAUC AAAG	서열식별 번호: 324
ETXS797	UmsGmsUmUmUmCmUfGmGfGfCfA mGmGmGmUmGmGmUmGmAm	서열식별 번호: 645	UGUUUCUGGGCAGGGUG GUGA	서열식별 번호: 325
ETXS799	GmsCmsCmUmGmCmUfGmCfGfAfA mAmGmAmUmCmUmCmCmAm	서열식별 번호: 646	GCCUGCUGCGAAAGAUC UCCA	서열식별 번호: 326

[1213]

ETXS801	AmsAmsCmUmGmUmUfUmGfAfUfGmAmGmAmUmUmAmAmUmCm	서열식별번호: 647	AACUGUUUGAUGAGAUUAAUC	서열식별번호: 327
ETXS803	AmsUmsGmCmCmUmCfCmUfGfUfCmAmUmCmAmAmAmGmUmGm	서열식별번호: 648	AUGCCUCCUGUCAUCAAAGUG	서열식별번호: 328
ETXS805	AmsGmsUmAmUmGmAfGmAfUfGfCmAmUmGmAmGmCmUmGmCm	서열식별번호: 649	AGUAUGAGAUGCAUGAGCUGC	서열식별번호: 329
ETXS807	AmsAmsGmUmAmUmGfAmGfAfUfGmCmAmUmGmAmGmCmUmGm	서열식별번호: 650	AAGUAUGAGAUGCAUGAGCUG	서열식별번호: 330
ETXS809	UmsGmsUmCmCmUmCfAmAfAfCfUmGmCmCmCmUmAmCmCmAm	서열식별번호: 651	UGUCCUCAAACUGCCCUACCA	서열식별번호: 331
ETXS811	AmsCmsUmGmUmUmUfGmAfUfGfAmGmAmUmUmAmAmUmCmCm	서열식별번호: 652	ACUGUUUGAUGAGAUUAAUCC	서열식별번호: 332
ETXS813	GmsAmsCmCmAmUmUfAmAfGfGfUmGmCmCmCmAmUmGmAmUm	서열식별번호: 653	GACCAUUAAGGUGCCCAUGAU	서열식별번호: 333
ETXS815	AmsCmsCmAmUmUmAfAmGfGfUfGmCmCmCmAmUmGmAmUmGm	서열식별번호: 654	ACCAUUAAGGUGCCCAUGAUG	서열식별번호: 334
ETXS817	GmsUmsUmUmCmUmGfGmGfCfAfGmGmGmUmGmGmUmGmAmAm	서열식별번호: 655	GUUUCUGGGCAGGGUGGUGAA	서열식별번호: 335
ETXS819	UmsUmsCmUmGmUmUfUmCfUfGfGmGmCmAmGmGmGmUmGmGm	서열식별번호: 656	UUCUGUUUCUGGGCAGGGUGG	서열식별번호: 336
ETXS821	UmsUmsUmUmCmUmUfUmCfCfGfAmAmGmUmUmCmAmAmGmCm	서열식별번호: 657	UUUUCUUUCCGAAGUUCAAGC	서열식별번호: 337
ETXS823	UmsUmsUmCmUmUmUfUfCmCfGfAfAmGmUmUmCmAmAmGmCmUm	서열식별번호: 658	UUUCUUUCCGAAGUUCAAGCU	서열식별번호: 338
ETXS825	UmsCmsUmGmUmUmUfUfCmUfGfGfGmCmAmGmGmGmUmGmGmUm	서열식별번호: 659	UCUGUUUCUGGGCAGGGUGGU	서열식별번호: 339
ETXS827	AmsUmsGmUmCmCmUfCmAfAfAfCmUmGmCmCmCmUmAmCmCm	서열식별번호: 660	AUGUCCUCAAACUGCCCUACC	서열식별번호: 340
ETXS829	UmsCmsGmAmCmAmCfUmUfUfCfCmAmCmCmUmGmGmAmCmAm	서열식별번호: 661	UCGACACUUUCCACCUGGACA	서열식별번호: 341
ETXS831	CfsCmsUfUmCfAmUfCmCfAmCfAmAfGmGfAmUfUmUf	서열식별번호: 662	CCUUCAUCCACAAGGAUUU	서열식별번호: 342
ETXS833	CfsGmsAfAmAfGmAfUmCfUmCfCmAfUmGfAmGfGmCf	서열식별번호: 663	CGAAAGAUCUCCAUGAGGC	서열식별번호: 343
ETXS835	UfsGmsGfUmGfGmUfCmCfUmCfAmUfGmGfAmGfAmAf	서열식별번호: 664	UGGUGGUCCUCAUGGAGAA	서열식별번호: 344

[1214]

ETXS837	GfsAmsAfAmGfAmUfCmUfCmCfAmUfGmAfGmGfCmAf	서열식별번호: 665	GAAAGAUCUCCAUGAGGCA	서열식별번호: 345
ETXS839	AfsUmsGfAmGfAmUfGmCfAmUfGmAfGmCfUmGfCmUf	서열식별번호: 666	AUGAGAUGCAUGAGCUGCU	서열식별번호: 346
ETXS841	UfsUmsGfAmUfGmAfGmAfUmUfAmAfUmCfCmUfGmAf	서열식별번호: 667	UUGAUGAGAUUAAUCCUGA	서열식별번호: 347
ETXS843	AfsGmsAfUmUfAmAfUmCfCmUfGmAfAmAfCmCfAmAf	서열식별번호: 668	AGAUUAAUCCUGAAACCAA	서열식별번호: 348
ETXS845	AfsUmsGfAmGfAmUfUmAfAmUfCmCfUmGfAmAfAmCf	서열식별번호: 669	AUGAGAUUAAUCCUGAAAC	서열식별번호: 349
ETXS847	GfsAmsGfAmUfUmAfAmUfCmCfUmGfAmAfAmCfCmAf	서열식별번호: 670	GAGAUUAAUCCUGAAACCA	서열식별번호: 350
ETXS849	UfsGmsAfGmAfUmUfAmAfUmCfCmUfGmAfAmAfCmCf	서열식별번호: 671	UGAGAUUAAUCCUGAAACC	서열식별번호: 351
ETXS851	GfsUmsUfUmGfAmUfGmAfGmAfUmUfAmAfUmCfCmUf	서열식별번호: 672	GUUUGAUGAGAUUAAUCCU	서열식별번호: 352
ETXS853	UfsUmsGfCmCfUmUfCmAfUmCfCmAfCmAfAmGfGmAf	서열식별번호: 673	UUGCCUUCAUCCACAAGGA	서열식별번호: 353
ETXS855	AfsAmsAfGmAfUmCfUmCfCmAfUmGfAmGfGmCfAmCf	서열식별번호: 674	AAAGAUCUCCAUGAGGCAC	서열식별번호: 354
ETXS857	CfsUmsGfGmUfGmGfUmCfCmUfCmAfUmGfGmAfGmAf	서열식별번호: 675	CUGGUGGUCCUCAUGGAGA	서열식별번호: 355
ETXS859	UfsUmsCfAmUfCmCfAmCfAmAfGmGfAmUfUmUfUmGf	서열식별번호: 676	UUCAUCCACAAGGAUUUUG	서열식별번호: 356
ETXS861	AfsAmsGfAmUfCmUfCmCfAmUfGmAfGmGfCmAfCmGf	서열식별번호: 677	AAGAUCUCCAUGAGGCACG	서열식별번호: 357
ETXS863	CfsAmsUfCmCfAmCfAmAfGmGfAmUfUmUfUmGfAmUf	서열식별번호: 678	CAUCCACAAGGAUUUUGAU	서열식별번호: 358
ETXS865	UfsGmsAfUmGfAmGfAmUfUmAfAmUfCmCfUmGfAmAf	서열식별번호: 679	UGAUGAGAUUAAUCCUGAA	서열식별번호: 359
ETXS867	GfsCmsCfUmUfCmAfUmCfCmAfCmAfAmGfGmAfUmUf	서열식별번호: 680	GCCUUCAUCCACAAGGAUU	서열식별번호: 360
ETXS869	UfsCmsUfCmCfAmUfGmAfGmGfCmAfCmGfAmUfGmGf	서열식별번호: 681	UCUCCAUGAGGCACGAUGG	서열식별번호: 361
ETXS871	UmsGmsCmCmUmUmCfAfUfCfCfAmCmAmAmGmGmAmUfUmUm	서열식별번호: 682	UGCCUUCAUCCACAAGGAUUU	서열식별번호: 242

[1215]

ETXS873	UmsGmsCmGmAmAmAfGfAfUfCfUmCmCmAmUmGmAmGfGmCm	서열식별번호: 683	UGCGAAAGAUCUCCAUGAGGC	서열식별번호: 243
ETXS875	GmsCmsUmGmGmUmGfGfUfCfCfUmCmAmUmGmGmAmGfAmAm	서열식별번호: 684	GCUGGUGGUCCUCAUGGAGAA	서열식별번호: 244
ETXS877	GmsCmsGmAmAmAmGfAfUfCfUfCmCmAmUmGmAmGmGfCmAm	서열식별번호: 685	GCGAAAGAUCUCCAUGAGGCA	서열식별번호: 245
ETXS879	GmsUmsAmUmGmAmGfAfUfGfCfAmUmGmAmGmCmUmGfCmUm	서열식별번호: 686	GUAUGAGAUGCAUGAGCUGCU	서열식별번호: 246
ETXS881	GmsUmsUmUmGmAmUfGfAfGfAfUmUmAmAmUmCmCmUfGmAm	서열식별번호: 687	GUUUGAUGAGAUUAAUCCUGA	서열식별번호: 247
ETXS883	UmsGmsAmGmAmUmUfAfAfUfCfCmUmGmAmAmAmCmCfAmAm	서열식별번호: 688	UGAGAUUAAUCCUGAAACCAA	서열식별번호: 248
ETXS885	UmsGmsAmUmGmAmGfAfUfUfAfAmUmCmCmUmGmAmAfAmCm	서열식별번호: 689	UGAUGAGAUUAAUCCUGAAAC	서열식별번호: 249
ETXS887	AmsUmsGmAmGmAmUfUfAfAfUfCmCmUmGmAmAmAmCfCmAm	서열식별번호: 690	AUGAGAUUAAUCCUGAAACCA	서열식별번호: 250
ETXS889	GmsAmsUmGmAmGmAfUfUfAfAfUmCmCmUmGmAmAmAfCmCm	서열식별번호: 691	GAUGAGAUUAAUCCUGAAACC	서열식별번호: 251
ETXS891	CmsUmsGmUmUmUmGfAfUfGfAfGmAmUmUmAmAmUmCfCmUm	서열식별번호: 692	CUGUUUGAUGAGAUUAAUCCU	서열식별번호: 252
ETXS893	UmsUmsUmUmGmCmCfUfUfCfAfUmCmCmAmCmAmAmGfGmAm	서열식별번호: 693	UUUUGCCUUCAUCCACAAGGA	서열식별번호: 253
ETXS895	CmsGmsAmAmAmGmAfUfCfUfUfCfCmAmUmGmAmGmGmCfAmCm	서열식별번호: 694	CGAAAGAUCUCCAUGAGGCAC	서열식별번호: 254
ETXS897	UmsGmsCmUmGmGmUfGfGfUfCfCmUmCmAmUmGmGmAfGmAm	서열식별번호: 695	UGCUGGUGGUCCUCAUGGAGA	서열식별번호: 255
ETXS899	CmsCmsUmUmCmAmUfCfCfAfCfAmAmGmGmAmUmUmUfUmGm	서열식별번호: 696	CCUUCAUCCACAAGGAUUUUG	서열식별번호: 256
ETXS901	GmsAmsAmAmGmAmUfCfUfCfCfAmUmGmAmGmGmCmAfCmGm	서열식별번호: 697	GAAAGAUCUCCAUGAGGCACG	서열식별번호: 257
ETXS903	UmsUmsCmAmUmCmCfAfCfAfAfGmGmAmUmUmUmGfAmUm	서열식별번호: 698	UUCAUCCACAAGGAUUUUGAU	서열식별번호: 258
ETXS905	UmsUmsUmGmAmUmGfAfGfAfUfUmAmAmUmCmCmUmGfAmAm	서열식별번호: 699	UUUGAUGAGAUUAAUCCUGAA	서열식별번호: 259
ETXS907	UmsUmsGmCmCmUmUfCfAfUfCfCmAmCmAmAmGmGmAfUmUm	서열식별번호: 700	UUGCCUUCAUCCACAAGGAUU	서열식별번호: 260

[1216]

ETXS909	GmsAmsUmCmUmCmCfAfUfGfAfGm GmCmAmCmGmAmUfGmGm	서열식별 번호: 701	GAUCUCCAUGAGGCACG AUGG	서열식별 번호: 261
ETXS911	UmsGmsCmCmUmUfCfAmUfCfCfAfC mAmAmGmGmAmUmUmUm	서열식별 번호: 702	UGCCUUCAUCCACAAGG AUUU	서열식별 번호: 242
ETXS913	UmsGmsCmGmAmAfAfGmAfUfCfUf CmCmAmUmGmAmGmGmCm	서열식별 번호: 703	UGCGAAAGAUCUCCAUG AGGC	서열식별 번호: 243
ETXS915	GmsCmsUmGmGmUfGfGmUfCfCfUfC mAmUmGmGmAmGmAmAm	서열식별 번호: 704	GCUGGUGGUCCUCAUGG AGAA	서열식별 번호: 244
ETXS917	GmsCmsGmAmAmAfGfAmUfCfUfCfC mAmUmGmAmGmGmCmAm	서열식별 번호: 705	GCGAAAGAUCUCCAUGA GGCA	서열식별 번호: 245
ETXS919	GmsUmsAmUmGmAfGfAmUfGfCfAf UmGmAmGmCmUmGmCmUm	서열식별 번호: 706	GUAUGAGAUGCAUGAGC UGCU	서열식별 번호: 246
ETXS921	GmsUmsUmUmGmAfUfGmAfGfAfUf UmAmAmUmCmCmUmGmAm	서열식별 번호: 707	GUUUGAUGAGAUUAAUC CUGA	서열식별 번호: 247
ETXS923	UmsGmsAmGmAmUfUfAmAfUfCfCf UmGmAmAmAmCmCmAmAm	서열식별 번호: 708	UGAGAUUAAUCCUGAAA CCAA	서열식별 번호: 248
ETXS925	UmsGmsAmUmGmAfGfAmUfUfAfAf UmCmCmUmGmAmAmAmCm	서열식별 번호: 709	UGAUGAGAUUAAUCCUG AAAC	서열식별 번호: 249
ETXS927	AmsUmsGmAmGmAfUfUmAfAfUfCf CmUmGmAmAmAmCmCmAm	서열식별 번호: 710	AUGAGAUUAAUCCUGAA ACCA	서열식별 번호: 250
ETXS929	GmsAmsUmGmAmGfAfUmUfAfAfUf CmCmUmGmAmAmAmCmCm	서열식별 번호: 711	GAUGAGAUUAAUCCUGA AACC	서열식별 번호: 251
ETXS931	CmsUmsGmUmUmUfGfAmUfGfAfGf AmUmUmAmAmUmCmCmUm	서열식별 번호: 712	CUGUUUGAUGAGAUUAA UCCU	서열식별 번호: 252
ETXS933	UmsUmsUmUmGmCfCfUmUfCfAfUfC mCmAmCmAmAmGmGmAm	서열식별 번호: 713	UUUUGCCUUCAUCCACA AGGA	서열식별 번호: 253
ETXS935	CmsGmsAmAmAmGfAfUmCfUfCfCfA mUmGmAmGmGmCmAmCm	서열식별 번호: 714	CGAAAGAUCUCCAUGAG GCAC	서열식별 번호: 254
ETXS937	UmsGmsCmUmGmGfUfGmGfUfCfCf UmCmAmUmGmGmAmGmAm	서열식별 번호: 715	UGCUGGUGGUCCUCAUG GAGA	서열식별 번호: 255
ETXS939	CmsCmsUmUmCmAfUfCmCfAfCfAfA mGmGmAmUmUmUmUmGm	서열식별 번호: 716	CCUUCAUCCACAAGGAU UUUG	서열식별 번호: 256
ETXS941	GmsAmsAmAmGmAfUfCmUfCfCfAf UmGmAmGmGmCmAmCmGm	서열식별 번호: 717	GAAAGAUCUCCAUGAGG CACG	서열식별 번호: 257
ETXS943	UmsUmsCmAmUmCfCfAmCfAfAfGfG mAmUmUmUmUmGmAmUm	서열식별 번호: 718	UUCAUCCACAAGGAUUU UGAU	서열식별 번호: 258

[1217]

ETXS945	UmsUmsUmGmAmUfGfAmGfAfUfUfAmAmUmCmCmUmGmAmAm	서열식별번호: 719	UUUGAUGAGAUUAAUCCUGAA	서열식별번호: 259
ETXS947	UmsUmsGmCmCmUfUfCmAfUfCfCfAmCmAmAmGmGmAmUmUm	서열식별번호: 720	UUGCCUUCAUCCACAAGGAUU	서열식별번호: 260
ETXS949	GmsAmsUmCmUmCfCfAmUfGfAfGfGmCmAmCmGmAmUmGmGm	서열식별번호: 721	GAUCUCCAUGAGGCACGAUGG	서열식별번호: 261
ETXS951	UmsGmsCmCmUmUmCfAmUfCfCfAfCmAmAmGmGmAmUmUmUm	서열식별번호: 722	UGCCUUCAUCCACAAGGAUUU	서열식별번호: 242
ETXS953	UmsGmsCmGmAmAmAfGmAfUfCfUfCmCmAmUmGmAmGmGmCm	서열식별번호: 723	UGCGAAAGAUCUCCAUGAGGC	서열식별번호: 243
ETXS955	GmsCmsUmGmGmUmGfGmUfCfCfUfCmAmUmGmGmAmGmAmAm	서열식별번호: 724	GCUGGUGGUCCUCAUGGAGAA	서열식별번호: 244
ETXS957	GmsCmsGmAmAmAmGfAmUfCfUfCfCmAmUmGmAmGmGmCmAm	서열식별번호: 725	GCGAAAGAUCUCCAUGAGGCA	서열식별번호: 245
ETXS959	GmsUmsAmUmGmAmGfAmUfGfCfAfUmGmAmGmCmUmGmCmUm	서열식별번호: 726	GUAUGAGAUGCAUGAGCUGCU	서열식별번호: 246
ETXS961	GmsUmsUmUmGmAmUfGmAfGfAfUfUmAmAmUmCmCmUmGmAm	서열식별번호: 727	GUUUGAUGAGAUUAAUCCUGA	서열식별번호: 247
ETXS963	UmsGmsAmGmAmUmUfAmAfUfCfCfUmGmAmAmAmCmCmAmAm	서열식별번호: 728	UGAGAUUAAUCCUGAAACCAA	서열식별번호: 248
ETXS965	UmsGmsAmUmGmAmGfAmUfUfAfAfUmCmCmUmGmAmAmAmCm	서열식별번호: 729	UGAUGAGAUUAAUCCUGAAAC	서열식별번호: 249
ETXS967	AmsUmsGmAmGmAmUfUmAfAfUfCfCmUmGmAmAmAmCmCmAm	서열식별번호: 730	AUGAGAUUAAUCCUGAAACCA	서열식별번호: 250
ETXS969	GmsAmsUmGmAmGmAfUmUfAfAfUfCmCmUmGmAmAmAmCmCm	서열식별번호: 731	GAUGAGAUUAAUCCUGAAACC	서열식별번호: 251
ETXS971	CmsUmsGmUmUmUmGfAmUfGfAfGfAmUmUmAmAmUmCmCmUm	서열식별번호: 732	CUGUUUGAUGAGAUUAAUCCU	서열식별번호: 252
ETXS973	UmsUmsUmUmGmCmCfUmUfCfAfUfCmCmAmCmAmAmGmGmAm	서열식별번호: 733	UUUUGCCUUCAUCCACAAGGA	서열식별번호: 253
ETXS975	CmsGmsAmAmAmGmAfUmCfUfCfCfAmUmGmAmGmGmCmAmCm	서열식별번호: 734	CGAAAGAUCUCCAUGAGGCAC	서열식별번호: 254
ETXS977	UmsGmsCmUmGmGmUfGmGfUfCfCfUmCmAmUmGmGmAmGmAm	서열식별번호: 735	UGCUGGUGGUCCUCAUGGAGA	서열식별번호: 255
ETXS979	CmsCmsUmUmCmAmUfCmCfAfCfAfAmGmGmAmUmUmUmUmGm	서열식별번호: 736	CCUUCAUCCACAAGGAUUUUG	서열식별번호: 256

[1218]

ETXS981	GmsAmsAmAmGmAmUfCmUfCfCfAf UmGmAmGmGmCmAmCmGm	서열식별 번호: 737	GAAAGAUCUCCAUGAGG CACG	서열식별 번호: 257
ETXS983	UmsUmsCmAmUmCmCfAmCfAfAfGf GmAmUmUmUmUmGmAmUm	서열식별 번호: 738	UUCAUCCACAAGGAUUU UGAU	서열식별 번호: 258
ETXS985	UmsUmsUmGmAmUmGfAmGfAfUfUf AmAmUmCmCmUmGmAmAm	서열식별 번호: 739	UUUGAUGAGAUUAAUCC UGAA	서열식별 번호: 259
ETXS987	UmsUmsGmCmCmUmUfCmAfUfCfCf AmCmAmAmGmGmAmUmUm	서열식별 번호: 740	UUGCCUUCAUCCACAAG GAUU	서열식별 번호: 260
ETXS989	GmsAmsUmCmUmCmCfAmUfGfAfGf GmCmAmCmGmAmUmGmGm	서열식별 번호: 741	GAUCUCCAUGAGGCACG AUGG	서열식별 번호: 261
ETXS991	UmsGmsCmCmUmUmCfAmUfCfCfAf CmAmAmGmGmAmUmUmUm	서열식별 번호: 742	UGCCUUCAUCCACAAGG AUUU	서열식별 번호: 242
ETXS993	UmsGmsCmGmAmAmAfGmAfUfCfUf CmCmAmUmGmAmGmGmCm	서열식별 번호: 743	UGCGAAAGAUCUCCAUG AGGC	서열식별 번호: 243
ETXS995	GmsCmsUmGmGmUmGfGmUfCfCfUf CmAmUmGmGmAmGmAmAm	서열식별 번호: 744	GCUGGUGGUCCUCAUGG AGAA	서열식별 번호: 244
ETXS997	GmsCmsGmAmAmAmGfAmUfCfUfCf CmAmUmGmAmGmGmCmAm	서열식별 번호: 745	GCGAAAGAUCUCCAUGA GGCA	서열식별 번호: 245
ETXS999	GmsUmsAmUmGmAmGfAmUfGfCfAf UmGmAmGmCmUmGmCmUm	서열식별 번호: 746	GUAUGAGAUGCAUGAGC UGCU	서열식별 번호: 246
ETXS1001	GmsUmsUmUmGmAmUfGmAfGfAfUf UmAmAmUmCmCmUmGmAm	서열식별 번호: 747	GUUUGAUGAGAUUAAUC CUGA	서열식별 번호: 247
ETXS1003	UmsGmsAmGmAmUmUfAmAfUfCfCf UmGmAmAmAmCmCmAmAm	서열식별 번호: 748	UGAGAUUAAUCCUGAAA CCAA	서열식별 번호: 248
ETXS1005	UmsGmsAmUmGmAmGfAmUfUfAfAf UmCmCmUmGmAmAmAmCm	서열식별 번호: 749	UGAUGAGAUUAAUCCUG AAAC	서열식별 번호: 249
ETXS1007	AmsUmsGmAmGmAmUfUmAfAfUfCf CmUmGmAmAmAmCmCmAm	서열식별 번호: 750	AUGAGAUUAAUCCUGAA ACCA	서열식별 번호: 250
ETXS1009	GmsAmsUmGmAmGmAfUmUfAfAfUf CmCmUmGmAmAmAmCmCm	서열식별 번호: 751	GAUGAGAUUAAUCCUGA AACC	서열식별 번호: 251
ETXS1011	CmsUmsGmUmUmUmGfAmUfGfAfGf AmUmUmAmAmUmCmCmUm	서열식별 번호: 752	CUGUUUGAUGAGAUUAA UCCU	서열식별 번호: 252
ETXS1013	UmsUmsUmUmGmCmCfUmUfCfAfUf CmCmAmCmAmAmGmGmAm	서열식별 번호: 753	UUUUGCCUUCAUCCACA AGGA	서열식별 번호: 253
ETXS1015	CmsGmsAmAmAmGmAfUmCfUfCfCf AmUmGmAmGmGmCmAmCm	서열식별 번호: 754	CGAAAGAUCUCCAUGAG GCAC	서열식별 번호: 254

[1219]

ETXS1017	UmsGmsCmUmGmGmUfGmGfUfCfCf UmCmAmUmGmGmAmGmAm	서열식별 번호: 755	UGCUGGUGGUCCUCAUG GAGA	서열식별 번호: 255
ETXS1019	CmsCmsUmUmCmAmUfCmCfAfCfAf AmGmGmAmUmUmUmUmGm	서열식별 번호: 756	CCUUCAUCCACAAGGAU UUUG	서열식별 번호: 256
ETXS1021	GmsAmsAmAmGmAmUfCmUfCfCfAf UmGmAmGmGmCmAmCmGm	서열식별 번호: 757	GAAAGAUCUCCAUGAGG CACG	서열식별 번호: 257
ETXS1023	UmsUmsCmAmUmCmCfAmCfAfAfGf GmAmUmUmUmUmGmAmUm	서열식별 번호: 758	UUCAUCCACAAGGAUUU UGAU	서열식별 번호: 258
ETXS1025	UmsUmsUmGmAmUmGfAmGfAfUfUf AmAmUmCmCmUmGmAmAm	서열식별 번호: 759	UUUGAUGAGAUUAAUCC UGAA	서열식별 번호: 259
ETXS1027	UmsUmsGmCmCmUmUfCmAfUfCfCf AmCmAmAmGmGmAmUmUm	서열식별 번호: 760	UUGCCUUCAUCCACAAG GAUU	서열식별 번호: 260
ETXS1029	GmsAmsUmCmUmCmCfAmUfGfAfGf GmCmAmCmGmAmUmGmGm	서열식별 번호: 761	GAUCUCCAUGAGGCACG AUGG	서열식별 번호: 261
ETXS1031	iaiaGmsCmsCmUmUmCmAfUmCfCfA fCfAmAmGmGmAmUmUmUmUm	서열식별 번호: 772	GCCUUCAUCCACAAGGA UUUU	서열식별 번호: 264
ETXS1033	iaiaGmsCmsCmUmUmCmAmUmCfCf AfCmAmAmGmGmAmUmUmUmUm	서열식별 번호: 773	GCCUUCAUCCACAAGGA UUUU	서열식별 번호: 264
ETXS1037	iaiaUmsAmsCmCmAmAmGmGmAfAf AfUmGmCmCmAmCmCmAmUmGm	서열식별 번호: 775	UACCAAGGAAAUGCCAC CAUG	서열식별 번호: 265
ETXS1041	iaiaAmsAmsAmGmAmUmCmUmCfCf AfUmGmAmGmGmCmAmCmGmAm	서열식별 번호: 777	AAAGAUCUCCAUGAGGC ACGA	서열식별 번호: 268
ETXS1043	iaiaCmsUmsCmCmAmCmCfUmUfUfG fAfCmAmAmGmAmAmUmUmUm	서열식별 번호: 778	CUCCACCUUUGACAAGA AUUU	서열식별 번호: 285
ETXS1045	iaiaCmsUmsCmCmAmCmCmUmUfUf GfAmCmAmAmGmAmAmUmUmUm	서열식별 번호: 779	CUCCACCUUUGACAAGA AUUU	서열식별 번호: 285
ETXS1047	iaiaGmsGmsAmGmUmUmUfUmGfCfC fUfUmCmAmUmCmCmAmCmAm	서열식별 번호: 780	GGAGUUUUGCCUUCAUC CACA	서열식별 번호: 322
ETXS1049	iaiaGmsGmsAmGmUmUmUmUmGfCf CfUmUmCmAmUmCmCmAmCmAm	서열식별 번호: 781	GGAGUUUUGCCUUCAUC CACA	서열식별 번호: 322
ETXS2127	GmsCmsCmUmUmCmAfUmCfCfAfC mAmAmGmGmAmCmUmUmUm	서열식별 번호: 798	GCCUUCAUCCACAAGGA CUUU	서열식별 번호: 791
ETXS2143	CmsUmsCmCmAmCmCfUmUfUfGfA mCmAmAmGmAmAmGmUmUm	서열식별 번호: 799	CUCCACCUUUGACAAGA AGUU	서열식별 번호: 792
ETXS2151	GmsUmsAmGmCmUmUfUmGfCfCfU mUmCmAmUmCmCmAmCmAm	서열식별 번호: 800	GUAGCUUUGCCUUCAUC CACA	서열식별 번호: 793

[1220]

ETXS2397	iaiaUmsAmsCmCmAmAmGmGmAfAf AfUmGmCmCmAmCmCmAmUmGm	서열식별 번호: 819	UACCAAGGAAAUGCCAC CAUG	서열식별 번호: 265
ETXS2399	iaiaAmsAmsAmGmAmUmCmUmCfCf AfUmGmAmGmGmCmAmCmGmAm	서열식별 번호: 820	AAAGAUCUCCAUGAGGC ACGA	서열식별 번호: 268

[1221]

[1222] 상기 표 4에 예시된 바와 같은 변형된 제2 가닥 서열 중 일부는 바람직한 5' iaia 모티프를 포함한다. 그러나, 또한, 이들 변형된 제2 가닥 서열의 범위는 5'iaia 모티프의 부재 하에 Me / F 변형된 제2 가닥을 추가적으로 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[1223] 표 5는 이전 표 3 및 4로부터의 변형된 안티센스 및 센스 ID를 참조하면서 듀플렉스 ID를 사용하여 듀플렉스를 확인한다.

[1224] 표 5

듀플렉스 ID	제1 (안티 센스) 가닥 ID	제2 (센스) 가닥 ID
ETXM1184	ETXS1036	ETXS1035
ETXM1157	ETXS1040	ETXS1039
ETXM316	ETXS632	ETXS631
ETXM317	ETXS634	ETXS633
ETXM318	ETXS636	ETXS635
ETXM319	ETXS638	ETXS637
ETXM320	ETXS640	ETXS639
ETXM321	ETXS642	ETXS641
ETXM322	ETXS644	ETXS643
ETXM323	ETXS646	ETXS645
ETXM324	ETXS648	ETXS647
ETXM325	ETXS650	ETXS649
ETXM326	ETXS652	ETXS651
ETXM327	ETXS654	ETXS653
ETXM328	ETXS656	ETXS655
ETXM329	ETXS658	ETXS657
ETXM330	ETXS660	ETXS659
ETXM331	ETXS662	ETXS661
ETXM332	ETXS664	ETXS663
ETXM333	ETXS666	ETXS665
ETXM334	ETXS668	ETXS667
ETXM335	ETXS670	ETXS669
ETXM336	ETXS672	ETXS671
ETXM337	ETXS674	ETXS673
ETXM338	ETXS676	ETXS675
ETXM339	ETXS678	ETXS677
ETXM340	ETXS680	ETXS679
ETXM341	ETXS682	ETXS681
ETXM342	ETXS684	ETXS683
ETXM343	ETXS686	ETXS685
ETXM344	ETXS688	ETXS687
ETXM345	ETXS690	ETXS689
ETXM346	ETXS692	ETXS691
ETXM347	ETXS694	ETXS693
ETXM348	ETXS696	ETXS695
ETXM349	ETXS698	ETXS697

[1225]

ETXM350	ETXS700	ETXS699
ETXM351	ETXS702	ETXS701
ETXM352	ETXS704	ETXS703
ETXM353	ETXS706	ETXS705
ETXM354	ETXS708	ETXS707
ETXM355	ETXS710	ETXS709
ETXM356	ETXS712	ETXS711
ETXM357	ETXS714	ETXS713
ETXM358	ETXS716	ETXS715
ETXM359	ETXS718	ETXS717
ETXM360	ETXS720	ETXS719
ETXM361	ETXS722	ETXS721
ETXM362	ETXS724	ETXS723
ETXM363	ETXS726	ETXS725
ETXM364	ETXS728	ETXS727
ETXM365	ETXS730	ETXS729
ETXM366	ETXS732	ETXS731
ETXM367	ETXS734	ETXS733
ETXM368	ETXS736	ETXS735
ETXM369	ETXS738	ETXS737
ETXM370	ETXS740	ETXS739
ETXM371	ETXS742	ETXS741
ETXM372	ETXS744	ETXS743
ETXM373	ETXS746	ETXS745
ETXM374	ETXS748	ETXS747
ETXM375	ETXS750	ETXS749
ETXM376	ETXS752	ETXS751
ETXM377	ETXS754	ETXS753
ETXM378	ETXS756	ETXS755
ETXM379	ETXS758	ETXS757
ETXM380	ETXS760	ETXS759
ETXM381	ETXS762	ETXS761
ETXM382	ETXS764	ETXS763
ETXM383	ETXS766	ETXS765
ETXM384	ETXS768	ETXS767
ETXM385	ETXS770	ETXS769
ETXM386	ETXS772	ETXS771
ETXM387	ETXS774	ETXS773
ETXM388	ETXS776	ETXS775
ETXM389	ETXS778	ETXS777

[1226]

ETXM390	ETXS780	ETXS779
ETXM391	ETXS782	ETXS781
ETXM392	ETXS784	ETXS783
ETXM393	ETXS786	ETXS785
ETXM394	ETXS788	ETXS787
ETXM395	ETXS790	ETXS789
ETXM396	ETXS792	ETXS791
ETXM397	ETXS794	ETXS793
ETXM398	ETXS796	ETXS795
ETXM399	ETXS798	ETXS797
ETXM400	ETXS800	ETXS799
ETXM401	ETXS802	ETXS801
ETXM402	ETXS804	ETXS803
ETXM403	ETXS806	ETXS805
ETXM404	ETXS808	ETXS807
ETXM405	ETXS810	ETXS809
ETXM406	ETXS812	ETXS811
ETXM407	ETXS814	ETXS813
ETXM408	ETXS816	ETXS815
ETXM409	ETXS818	ETXS817
ETXM410	ETXS820	ETXS819
ETXM411	ETXS822	ETXS821
ETXM412	ETXS824	ETXS823
ETXM413	ETXS826	ETXS825
ETXM414	ETXS828	ETXS827
ETXM415	ETXS830	ETXS829
ETXM416	ETXS832	ETXS831
ETXM417	ETXS834	ETXS833
ETXM418	ETXS836	ETXS835
ETXM419	ETXS838	ETXS837
ETXM420	ETXS840	ETXS839
ETXM421	ETXS842	ETXS841
ETXM422	ETXS844	ETXS843
ETXM423	ETXS846	ETXS845
ETXM424	ETXS848	ETXS847
ETXM425	ETXS850	ETXS849
ETXM426	ETXS852	ETXS851
ETXM427	ETXS854	ETXS853
ETXM428	ETXS856	ETXS855
ETXM429	ETXS858	ETXS857

[1227]

ETXM430	ETXS860	ETXS859
ETXM431	ETXS862	ETXS861
ETXM432	ETXS864	ETXS863
ETXM433	ETXS866	ETXS865
ETXM434	ETXS868	ETXS867
ETXM435	ETXS870	ETXS869
ETXM436	ETXS872	ETXS871
ETXM437	ETXS874	ETXS873
ETXM438	ETXS876	ETXS875
ETXM439	ETXS878	ETXS877
ETXM440	ETXS880	ETXS879
ETXM441	ETXS882	ETXS881
ETXM442	ETXS884	ETXS883
ETXM443	ETXS886	ETXS885
ETXM444	ETXS888	ETXS887
ETXM445	ETXS890	ETXS889
ETXM446	ETXS892	ETXS891
ETXM447	ETXS894	ETXS893
ETXM448	ETXS896	ETXS895
ETXM449	ETXS898	ETXS897
ETXM450	ETXS900	ETXS899
ETXM451	ETXS902	ETXS901
ETXM452	ETXS904	ETXS903
ETXM453	ETXS906	ETXS905
ETXM454	ETXS908	ETXS907
ETXM455	ETXS910	ETXS909
ETXM456	ETXS912	ETXS911
ETXM457	ETXS914	ETXS913
ETXM458	ETXS916	ETXS915
ETXM459	ETXS918	ETXS917
ETXM460	ETXS920	ETXS919
ETXM461	ETXS922	ETXS921
ETXM462	ETXS924	ETXS923
ETXM463	ETXS926	ETXS925
ETXM464	ETXS928	ETXS927
ETXM465	ETXS930	ETXS929
ETXM466	ETXS932	ETXS931
ETXM467	ETXS934	ETXS933
ETXM468	ETXS936	ETXS935
ETXM469	ETXS938	ETXS937

[1228]

ETXM470	ETXS940	ETXS939
ETXM471	ETXS942	ETXS941
ETXM472	ETXS944	ETXS943
ETXM473	ETXS946	ETXS945
ETXM474	ETXS948	ETXS947
ETXM475	ETXS950	ETXS949
ETXM476	ETXS952	ETXS951
ETXM477	ETXS954	ETXS953
ETXM478	ETXS956	ETXS955
ETXM479	ETXS958	ETXS957
ETXM480	ETXS960	ETXS959
ETXM481	ETXS962	ETXS961
ETXM482	ETXS964	ETXS963
ETXM483	ETXS966	ETXS965
ETXM484	ETXS968	ETXS967
ETXM485	ETXS970	ETXS969
ETXM486	ETXS972	ETXS971
ETXM487	ETXS974	ETXS973
ETXM488	ETXS976	ETXS975
ETXM489	ETXS978	ETXS977
ETXM490	ETXS980	ETXS979
ETXM491	ETXS982	ETXS981
ETXM492	ETXS984	ETXS983
ETXM493	ETXS986	ETXS985
ETXM494	ETXS988	ETXS987
ETXM495	ETXS990	ETXS989
ETXM496	ETXS992	ETXS991
ETXM497	ETXS994	ETXS993
ETXM498	ETXS996	ETXS995
ETXM499	ETXS998	ETXS997
ETXM500	ETXS1000	ETXS999
ETXM501	ETXS1002	ETXS1001
ETXM502	ETXS1004	ETXS1003
ETXM503	ETXS1006	ETXS1005
ETXM504	ETXS1008	ETXS1007
ETXM505	ETXS1010	ETXS1009
ETXM506	ETXS1012	ETXS1011
ETXM507	ETXS1014	ETXS1013
ETXM508	ETXS1016	ETXS1015
ETXM509	ETXS1018	ETXS1017

[1229]

ETXM510	ETXS1020	ETXS1019
ETXM511	ETXS1022	ETXS1021
ETXM512	ETXS1024	ETXS1023
ETXM513	ETXS1026	ETXS1025
ETXM514	ETXS1028	ETXS1027
ETXM515	ETXS1030	ETXS1029
ETXM1064	ETXS2128	ETXS2127
ETXM1072	ETXS2144	ETXS2143
ETXM1076	ETXS2152	ETXS2151
ETXM1180	ETXS1032	ETXS1031
ETXM1181	ETXS1034	ETXS1033
ETXM1185	ETXS1038	ETXS1037
ETXM1162	ETXS1042	ETXS1041
ETXM1188	ETXS1044	ETXS1043
ETXM1189	ETXS1046	ETXS1045
ETXM1192	ETXS1048	ETXS1047
ETXM1193	ETXS1050	ETXS1049
ETXM1194	ETXS1051	ETXS1033
ETXM1195	ETXS1052	ETXS1037
ETXM1196	ETXS1053	ETXS1041
ETXM1197	ETXS1054	ETXS1045
ETXM1198	ETXS1055	ETXS1049
ETXM1199	ETXS2398	ETXS2397
ETXM1200	ETSX2400	ETXS2397
ETXM1201	ETXS2402	ETXS2397
ETXM1202	ETXS2404	ETXS2397
ETXM1203	ETXS2406	ETXS2397
ETXM1204	ETXS2408	ETXS2397
ETXM1205	ETXS2410	ETXS2397
ETXM1206	ETXS2412	ETXS2397
ETXM1207	ETXS2414	ETXS2397
ETXM1208	ETXS2416	ETXS2399
ETXM1209	ETXS2418	ETXS2399
ETXM1210	ETXS2420	ETXS2399
ETXM1211	ETXS2422	ETXS2399
ETXM1212	ETXS2424	ETXS2399
ETXM1213	ETXS2426	ETXS2399
ETXM1214	ETXS2428	ETXS2399
ETXM1215	ETXS2430	ETXS2399
ETXM1216	ETXS2432	ETXS2399

[1230]

[1231] 표 5의 듀플렉스에 대해:

[1232] ETXM316 - ETXM415, ETXM436 - ETXM515 및 ETXM1180 - ETXM1216은 안티센스의 3' 단부에 2개의 뉴클레오시드 오버행을 갖는 도 8a에 따른 듀플렉스 구조를 갖고;

[1233] ETXM416 - ETXM435: 도 8b에 따른 듀플렉스 구조, 즉 19mer 평활 말단 구축물을 갖는다.

[1234] 상기 표에 제공된 바와 같은 정의:

[1235] A - 아데노신

[1236] C - 시티딘

[1237] G - 구아노신

[1238] T - 티미딘

[1239] m - 2'-O-메틸

[1240] f - 2'플루오로

[1241] s - 포스포로티오에이트 결합

[1242] o - 열 탈안정화 뉴클레오시드

[1243] ia - 역전된 무염기성 뉴클레오시드

[1244] 실시예 9: 인간 Huh7 세포에서의 ZPI 발현에 대한 억제 스크린

[1245] Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37℃에서 5% CO_2의 분위기 하에 유지하였다. 세포를 5 nM 및 0.1 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 ZPI mRNA를 표적화하는 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA (siRNA-대조군; 센스 가닥 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (서열식별번호: 794), 안티센스 가닥 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3' (서열식별번호: 790))으로 형질감염시켰다. 9.7 μL 옵티-MEM (써모피셔) + 0.3 μL 리포펙타민 RNAiMAX (써모피셔)를 10 μL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가하였다. 세포를 37℃/5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, RNeasy 96 키트 (퀴아젠)를 사용하여 총 RNA 정제하였다. 각각의 듀플렉스를 2개의 독립적 실험에서 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험하였다.

[1246] cDNA 합성을 패스트퀀트 RT (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행하였다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)을 패스트스타트 유니버셜 프로브 마스터 키트 (로슈)를 사용하여 인간 ZPI (Hs01547819_m1) 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행하였다.

[1247] qPCR을 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행하고, 평균 Ct를 계산하였다. 상대적 ZPI 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리된 세포에 대해 상대적인 비교 Ct (ΔΔCt) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산하였다. 1차 스크리닝의 결과에 기초하여, 우수한 활성을 나타내는 siRNA 듀플렉스를 용량-반응 추적을 위해 선택하였다. 결과를 도 9에 나타낸다. RNAi 분자의 서열은 표 5에 나타나 있다.

[1248] 실시예 10: 인간 Huh7 세포에서의 ZPI 발현의 억제에 대한 용량-반응

[1249] Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37℃에서 5% CO_2의 분위기 하에 유지하였다. 세포를 20 nM 내지 1 pM의 최종 듀플렉스 농도 범위에 걸쳐 10x3배 연속 희석을 사용하여 ZPI mRNA를 표적화하는 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA (siRNA-대조군; 센스 가닥 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (서열식별번호: 794), 안티센스 가닥 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3' (서열식별번호: 790))으로 형질감염시켰다. 9.7 μL 옵티-MEM (써모피셔) + 0.3 μL 리포펙타민 RNAiMAX (써모피셔)를 10 μL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가하였다. 세포를 37℃/5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, RNeasy 96 키트 (퀴아젠)를 사용하여 총 RNA 정제하였다. 각각의 듀플렉스를 단일 실험에서 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험하였다.

[1250] cDNA 합성을 패스트퀀트 RT (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행하였다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)을 패스트스타트 유니버셜 프로브 마스터 키트 (로슈)를 사용하여 인간 ZPI (Hs01547819_m1) 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행하였다.

[1251] qPCR을 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행하고, 평균 Ct를 계산하였다. 상대적 ZPI 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리된 세포에 대해 상대적인 비교 Ct (ΔΔCt) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산하였다. ZPI 발현의 최대 퍼센트 억제 및 IC50 값을 그래프패드 프리즘 9를 사용하여 4 파라미터 (가변 기울기) 모델을 사용하여 계산하였다. 결과를 도 9에 나타낸다. RNAi 분자의 서열은 본원의 관련 표에 나타나 있다.

[1252] 표 6 - 상대적 mRNA 발현

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	서열식별번호 (AS - mod)	센스 가닥 ID	서열식별번호 (SS - mod)	평균 상대 발현/ 0.1 nM	평균 상대 발현/ 5 nM
ETXM316	ETXS632	서열식별번호: 362	ETXS631	서열식별번호: 562	0.72	0.38
ETXM317	ETXS634	서열식별번호: 363	ETXS633	서열식별번호: 563	1.01	0.54
ETXM318	ETXS636	서열식별번호: 364	ETXS635	서열식별번호: 564	0.97	0.56
ETXM319	ETXS638	서열식별번호: 365	ETXS637	서열식별번호: 565	0.91	0.43
ETXM320	ETXS640	서열식별번호: 366	ETXS639	서열식별번호: 566	0.84	0.34
ETXM321	ETXS642	서열식별번호: 367	ETXS641	서열식별번호: 567	0.58	0.27
ETXM322	ETXS644	서열식별번호: 368	ETXS643	서열식별번호: 568	0.5	0.27
ETXM323	ETXS646	서열식별번호: 369	ETXS645	서열식별번호: 569	0.69	0.3
ETXM324	ETXS648	서열식별번호: 370	ETXS647	서열식별번호: 570	0.87	0.46
ETXM325	ETXS650	서열식별번호: 371	ETXS649	서열식별번호: 571	0.74	0.31
ETXM326	ETXS652	서열식별번호: 372	ETXS651	서열식별번호: 572	0.99	0.33
ETXM327	ETXS654	서열식별번호: 373	ETXS653	서열식별번호: 573	0.79	0.37
ETXM328	ETXS656	서열식별번호: 374	ETXS655	서열식별번호: 574	0.9	0.49
ETXM329	ETXS658	서열식별번호: 375	ETXS657	서열식별번호: 575	1.11	0.81
ETXM330	ETXS660	서열식별번호: 376	ETXS659	서열식별번호: 576	1	0.83
ETXM331	ETXS662	서열식별번호: 377	ETXS661	서열식별번호: 577	1.04	0.84
ETXM332	ETXS664	서열식별번호: 378	ETXS663	서열식별번호: 578	0.42	0.22
ETXM333	ETXS666	서열식별번호: 379	ETXS665	서열식별번호: 579	0.58	0.28
ETXM334	ETXS668	서열식별번호: 380	ETXS667	서열식별번호: 580	0.91	0.57
ETXM335	ETXS670	서열식별번호: 381	ETXS669	서열식별번호: 581	1.04	0.74
ETXM336	ETXS672	서열식별번호: 382	ETXS671	서열식별번호: 582	1.07	0.85
ETXM337	ETXS674	서열식별번호: 383	ETXS673	서열식별번호: 583	0.84	0.51
ETXM338	ETXS676	서열식별번호: 384	ETXS675	서열식별번호: 584	0.38	0.23
ETXM339	ETXS678	서열식별번호: 385	ETXS677	서열식별번호: 585	0.85	0.4
ETXM340	ETXS680	서열식별번호: 386	ETXS679	서열식별번호: 586	0.75	0.36
ETXM341	ETXS682	서열식별번호: 387	ETXS681	서열식별번호: 587	0.55	0.22
ETXM342	ETXS684	서열식별번호: 388	ETXS683	서열식별번호: 588	0.55	0.42
ETXM343	ETXS686	서열식별번호: 389	ETXS685	서열식별번호: 589	0.45	0.29
ETXM344	ETXS688	서열식별번호: 390	ETXS687	서열식별번호: 590	0.98	1.01
ETXM345	ETXS690	서열식별번호: 391	ETXS689	서열식별번호: 591	0.78	0.57
ETXM346	ETXS692	서열식별번호: 392	ETXS691	서열식별번호: 592	1.09	1.12

[1253]

ETXM347	ETXS694	서열식별번호: 393	ETXS693	서열식별번호: 593	0.93	0.45
ETXM348	ETXS696	서열식별번호: 394	ETXS695	서열식별번호: 594	0.91	0.65
ETXM349	ETXS698	서열식별번호: 395	ETXS697	서열식별번호: 595	0.88	0.49
ETXM350	ETXS700	서열식별번호: 396	ETXS699	서열식별번호: 596	0.87	0.75
ETXM351	ETXS702	서열식별번호: 397	ETXS701	서열식별번호: 597	0.96	0.96
ETXM352	ETXS704	서열식별번호: 398	ETXS703	서열식별번호: 598	0.95	1.04
ETXM353	ETXS706	서열식별번호: 399	ETXS705	서열식별번호: 599	0.71	0.5
ETXM354	ETXS708	서열식별번호: 400	ETXS707	서열식별번호: 600	0.7	0.43
ETXM355	ETXS710	서열식별번호: 401	ETXS709	서열식별번호: 601	0.69	0.34
ETXM356	ETXS712	서열식별번호: 402	ETXS711	서열식별번호: 602	0.92	0.71
ETXM357	ETXS714	서열식별번호: 403	ETXS713	서열식별번호: 603	0.88	0.49
ETXM358	ETXS716	서열식별번호: 404	ETXS715	서열식별번호: 604	0.98	0.5
ETXM359	ETXS718	서열식별번호: 405	ETXS717	서열식별번호: 605	0.66	0.33
ETXM360	ETXS720	서열식별번호: 406	ETXS719	서열식별번호: 606	0.75	0.54
ETXM361	ETXS722	서열식별번호: 407	ETXS721	서열식별번호: 607	0.68	0.48
ETXM362	ETXS724	서열식별번호: 408	ETXS723	서열식별번호: 608	0.95	0.9
ETXM363	ETXS726	서열식별번호: 409	ETXS725	서열식별번호: 609	0.96	0.75
ETXM364	ETXS728	서열식별번호: 410	ETXS727	서열식별번호: 610	0.88	0.44
ETXM365	ETXS730	서열식별번호: 411	ETXS729	서열식별번호: 611	0.82	0.49
ETXM366	ETXS732	서열식별번호: 412	ETXS731	서열식별번호: 612	0.95	0.6
ETXM367	ETXS734	서열식별번호: 413	ETXS733	서열식별번호: 613	0.92	0.51
ETXM368	ETXS736	서열식별번호: 414	ETXS735	서열식별번호: 614	1.02	0.84
ETXM369	ETXS738	서열식별번호: 415	ETXS737	서열식별번호: 615	1.02	1
ETXM370	ETXS740	서열식별번호: 416	ETXS739	서열식별번호: 616	1.37	0.96
ETXM371	ETXS742	서열식별번호: 417	ETXS741	서열식별번호: 617	0.94	0.65
ETXM372	ETXS744	서열식별번호: 418	ETXS743	서열식별번호: 618	0.95	0.67
ETXM373	ETXS746	서열식별번호: 419	ETXS745	서열식별번호: 619	1.05	0.96
ETXM374	ETXS748	서열식별번호: 420	ETXS747	서열식별번호: 620	0.97	0.91
ETXM375	ETXS750	서열식별번호: 421	ETXS749	서열식별번호: 621	0.81	0.39
ETXM376	ETXS752	서열식별번호: 422	ETXS751	서열식별번호: 622	0.97	0.76
ETXM377	ETXS754	서열식별번호: 423	ETXS753	서열식별번호: 623	0.93	0.59
ETXM378	ETXS756	서열식별번호: 424	ETXS755	서열식별번호: 624	0.93	0.52
ETXM379	ETXS758	서열식별번호: 425	ETXS757	서열식별번호: 625	0.96	0.81
ETXM380	ETXS760	서열식별번호: 426	ETXS759	서열식별번호: 626	0.61	0.31
ETXM381	ETXS762	서열식별번호: 427	ETXS761	서열식별번호: 627	0.84	0.82

[1254]

ETXM382	ETXS764	서열식별번호: 428	ETXS763	서열식별번호: 628	0.8	0.47
ETXM383	ETXS766	서열식별번호: 429	ETXS765	서열식별번호: 629	0.82	0.37
ETXM384	ETXS768	서열식별번호: 430	ETXS767	서열식별번호: 630	0.67	0.38
ETXM385	ETXS770	서열식별번호: 431	ETXS769	서열식별번호: 631	0.9	0.87
ETXM386	ETXS772	서열식별번호: 432	ETXS771	서열식별번호: 632	0.91	0.73
ETXM387	ETXS774	서열식별번호: 433	ETXS773	서열식별번호: 633	0.86	0.97
ETXM388	ETXS776	서열식별번호: 434	ETXS775	서열식별번호: 634	0.96	0.7
ETXM389	ETXS778	서열식별번호: 435	ETXS777	서열식별번호: 635	0.95	0.68
ETXM390	ETXS780	서열식별번호: 436	ETXS779	서열식별번호: 636	0.87	0.51
ETXM391	ETXS782	서열식별번호: 437	ETXS781	서열식별번호: 637	0.76	0.35
ETXM392	ETXS784	서열식별번호: 438	ETXS783	서열식별번호: 638	0.99	0.76
ETXM393	ETXS786	서열식별번호: 439	ETXS785	서열식별번호: 639	0.94	1.06
ETXM394	ETXS788	서열식별번호: 440	ETXS787	서열식별번호: 640	0.85	0.8
ETXM395	ETXS790	서열식별번호: 441	ETXS789	서열식별번호: 641	0.95	0.53
ETXM396	ETXS792	서열식별번호: 442	ETXS791	서열식별번호: 642	0.62	0.27
ETXM397	ETXS794	서열식별번호: 443	ETXS793	서열식별번호: 643	0.96	0.64
ETXM398	ETXS796	서열식별번호: 444	ETXS795	서열식별번호: 644	0.93	0.55
ETXM399	ETXS798	서열식별번호: 445	ETXS797	서열식별번호: 645	0.94	0.66
ETXM400	ETXS800	서열식별번호: 446	ETXS799	서열식별번호: 646	0.77	0.57
ETXM401	ETXS802	서열식별번호: 447	ETXS801	서열식별번호: 647	0.69	0.25
ETXM402	ETXS804	서열식별번호: 448	ETXS803	서열식별번호: 648	1.05	0.95
ETXM403	ETXS806	서열식별번호: 449	ETXS805	서열식별번호: 649	0.86	0.5
ETXM404	ETXS808	서열식별번호: 450	ETXS807	서열식별번호: 650	0.83	0.35
ETXM405	ETXS810	서열식별번호: 451	ETXS809	서열식별번호: 651	0.97	0.73
ETXM406	ETXS812	서열식별번호: 452	ETXS811	서열식별번호: 652	0.84	0.33
ETXM407	ETXS814	서열식별번호: 453	ETXS813	서열식별번호: 653	0.77	0.51
ETXM408	ETXS816	서열식별번호: 454	ETXS815	서열식별번호: 654	0.89	0.51
ETXM409	ETXS818	서열식별번호: 455	ETXS817	서열식별번호: 655	1	0.59
ETXM410	ETXS820	서열식별번호: 456	ETXS819	서열식별번호: 656	0.98	0.71
ETXM411	ETXS822	서열식별번호: 457	ETXS821	서열식별번호: 657	0.77	0.36
ETXM412	ETXS824	서열식별번호: 458	ETXS823	서열식별번호: 658	0.97	0.42
ETXM413	ETXS826	서열식별번호: 459	ETXS825	서열식별번호: 659	1	0.77
ETXM414	ETXS828	서열식별번호: 460	ETXS827	서열식별번호: 660	0.98	0.79
ETXM415	ETXS830	서열식별번호: 461	ETXS829	서열식별번호: 661	0.96	0.62
ETXM416	ETXS832	서열식별번호: 462	ETXS831	서열식별번호: 662	0.96	0.52

[1255]

ETXM417	ETXS834	서열식별번호: 463	ETXS833	서열식별번호: 663	1.03	0.75
ETXM418	ETXS836	서열식별번호: 464	ETXS835	서열식별번호: 664	1.11	0.74
ETXM419	ETXS838	서열식별번호: 465	ETXS837	서열식별번호: 665	0.99	0.6
ETXM420	ETXS840	서열식별번호: 466	ETXS839	서열식별번호: 666	0.91	0.54
ETXM421	ETXS842	서열식별번호: 467	ETXS841	서열식별번호: 667	0.8	0.27
ETXM422	ETXS844	서열식별번호: 468	ETXS843	서열식별번호: 668	0.82	0.33
ETXM423	ETXS846	서열식별번호: 469	ETXS845	서열식별번호: 669	0.91	0.36
ETXM424	ETXS848	서열식별번호: 470	ETXS847	서열식별번호: 670	0.98	0.62
ETXM425	ETXS850	서열식별번호: 471	ETXS849	서열식별번호: 671	0.81	0.32
ETXM426	ETXS852	서열식별번호: 472	ETXS851	서열식별번호: 672	0.91	0.49
ETXM427	ETXS854	서열식별번호: 473	ETXS853	서열식별번호: 673	1.02	0.46
ETXM428	ETXS856	서열식별번호: 474	ETXS855	서열식별번호: 674	1.09	0.94
ETXM429	ETXS858	서열식별번호: 475	ETXS857	서열식별번호: 675	1.14	0.7
ETXM430	ETXS860	서열식별번호: 476	ETXS859	서열식별번호: 676	0.92	0.71
ETXM431	ETXS862	서열식별번호: 477	ETXS861	서열식별번호: 677	1.18	0.9
ETXM432	ETXS864	서열식별번호: 478	ETXS863	서열식별번호: 678	0.7	0.26
ETXM433	ETXS866	서열식별번호: 479	ETXS865	서열식별번호: 679	1.07	0.31
ETXM434	ETXS868	서열식별번호: 480	ETXS867	서열식별번호: 680	1.11	0.63
ETXM435	ETXS870	서열식별번호: 481	ETXS869	서열식별번호: 681	1	0.8
ETXM436	ETXS872	서열식별번호: 482	ETXS871	서열식별번호: 682	0.72	0.44
ETXM437	ETXS874	서열식별번호: 483	ETXS873	서열식별번호: 683	0.98	0.47
ETXM438	ETXS876	서열식별번호: 484	ETXS875	서열식별번호: 684	1.05	0.75
ETXM439	ETXS878	서열식별번호: 485	ETXS877	서열식별번호: 685	0.91	0.49
ETXM440	ETXS880	서열식별번호: 486	ETXS879	서열식별번호: 686	0.91	0.46
ETXM441	ETXS882	서열식별번호: 487	ETXS881	서열식별번호: 687	0.74	0.36
ETXM442	ETXS884	서열식별번호: 488	ETXS883	서열식별번호: 688	0.62	0.36
ETXM443	ETXS886	서열식별번호: 489	ETXS885	서열식별번호: 689	0.73	0.3
ETXM444	ETXS888	서열식별번호: 490	ETXS887	서열식별번호: 690	1	0.59
ETXM445	ETXS890	서열식별번호: 491	ETXS889	서열식별번호: 691	0.71	0.37
ETXM446	ETXS892	서열식별번호: 492	ETXS891	서열식별번호: 692	0.73	0.27
ETXM447	ETXS894	서열식별번호: 493	ETXS893	서열식별번호: 693	0.81	0.39
ETXM448	ETXS896	서열식별번호: 494	ETXS895	서열식별번호: 694	0.81	0.61
ETXM449	ETXS898	서열식별번호: 495	ETXS897	서열식별번호: 695	0.91	0.8
ETXM450	ETXS900	서열식별번호: 496	ETXS899	서열식별번호: 696	0.97	0.52
ETXM451	ETXS902	서열식별번호: 497	ETXS901	서열식별번호: 697	0.96	0.61

[1256]

ETXM452	ETXS904	서열식별번호: 498	ETXS903	서열식별번호: 698	0.4	0.24
ETXM453	ETXS906	서열식별번호: 499	ETXS905	서열식별번호: 699	0.62	0.3
ETXM454	ETXS908	서열식별번호: 500	ETXS907	서열식별번호: 700	0.81	0.46
ETXM455	ETXS910	서열식별번호: 501	ETXS909	서열식별번호: 701	0.94	0.68
ETXM456	ETXS912	서열식별번호: 502	ETXS911	서열식별번호: 702	0.75	0.36
ETXM457	ETXS914	서열식별번호: 503	ETXS913	서열식별번호: 703	0.98	0.52
ETXM458	ETXS916	서열식별번호: 504	ETXS915	서열식별번호: 704	1	0.61
ETXM459	ETXS918	서열식별번호: 505	ETXS917	서열식별번호: 705	0.92	0.44
ETXM460	ETXS920	서열식별번호: 506	ETXS919	서열식별번호: 706	0.86	0.4
ETXM461	ETXS922	서열식별번호: 507	ETXS921	서열식별번호: 707	0.84	0.27
ETXM462	ETXS924	서열식별번호: 508	ETXS923	서열식별번호: 708	0.72	0.33
ETXM463	ETXS926	서열식별번호: 509	ETXS925	서열식별번호: 709	0.76	0.35
ETXM464	ETXS928	서열식별번호: 510	ETXS927	서열식별번호: 710	0.95	0.55
ETXM465	ETXS930	서열식별번호: 511	ETXS929	서열식별번호: 711	0.77	0.36
ETXM466	ETXS932	서열식별번호: 512	ETXS931	서열식별번호: 712	0.84	0.33
ETXM467	ETXS934	서열식별번호: 513	ETXS933	서열식별번호: 713	0.91	0.39
ETXM468	ETXS936	서열식별번호: 514	ETXS935	서열식별번호: 714	1.14	0.8
ETXM469	ETXS938	서열식별번호: 515	ETXS937	서열식별번호: 715	1.17	0.67
ETXM470	ETXS940	서열식별번호: 516	ETXS939	서열식별번호: 716	1.12	0.79
ETXM471	ETXS942	서열식별번호: 517	ETXS941	서열식별번호: 717	1.16	0.86
ETXM472	ETXS944	서열식별번호: 518	ETXS943	서열식별번호: 718	0.49	0.25
ETXM473	ETXS946	서열식별번호: 519	ETXS945	서열식별번호: 719	0.91	0.34
ETXM474	ETXS948	서열식별번호: 520	ETXS947	서열식별번호: 720	1.12	0.68
ETXM475	ETXS950	서열식별번호: 521	ETXS949	서열식별번호: 721	1.25	0.84
ETXM476	ETXS952	서열식별번호: 522	ETXS951	서열식별번호: 722	0.87	0.42
ETXM477	ETXS954	서열식별번호: 523	ETXS953	서열식별번호: 723	1.12	0.52
ETXM478	ETXS956	서열식별번호: 524	ETXS955	서열식별번호: 724	1.03	0.62
ETXM479	ETXS958	서열식별번호: 525	ETXS957	서열식별번호: 725	1.13	0.51
ETXM480	ETXS960	서열식별번호: 526	ETXS959	서열식별번호: 726	0.93	0.56
ETXM481	ETXS962	서열식별번호: 527	ETXS961	서열식별번호: 727	0.89	0.36
ETXM482	ETXS964	서열식별번호: 528	ETXS963	서열식별번호: 728	0.68	0.46
ETXM483	ETXS966	서열식별번호: 529	ETXS965	서열식별번호: 729	0.82	0.5
ETXM484	ETXS968	서열식별번호: 530	ETXS967	서열식별번호: 730	1.06	0.74
ETXM485	ETXS970	서열식별번호: 531	ETXS969	서열식별번호: 731	0.91	0.41
ETXM486	ETXS972	서열식별번호: 532	ETXS971	서열식별번호: 732	0.68	0.23

[1257]

ETXM487	ETXS974	서열식별번호: 533	ETXS973	서열식별번호: 733	0.8	0.31
ETXM488	ETXS976	서열식별번호: 534	ETXS975	서열식별번호: 734	0.89	0.64
ETXM489	ETXS978	서열식별번호: 535	ETXS977	서열식별번호: 735	0.89	0.67
ETXM490	ETXS980	서열식별번호: 536	ETXS979	서열식별번호: 736	0.91	0.56
ETXM491	ETXS982	서열식별번호: 537	ETXS981	서열식별번호: 737	1.06	0.75
ETXM492	ETXS984	서열식별번호: 538	ETXS983	서열식별번호: 738	0.43	0.22
ETXM493	ETXS986	서열식별번호: 539	ETXS985	서열식별번호: 739	0.59	0.33
ETXM494	ETXS988	서열식별번호: 540	ETXS987	서열식별번호: 740	0.93	0.59
ETXM495	ETXS990	서열식별번호: 541	ETXS989	서열식별번호: 741	1.08	0.74
ETXM496	ETXS992	서열식별번호: 542	ETXS991	서열식별번호: 742	0.73	0.42
ETXM497	ETXS994	서열식별번호: 543	ETXS993	서열식별번호: 743	1.01	0.59
ETXM498	ETXS996	서열식별번호: 544	ETXS995	서열식별번호: 744	0.95	0.59
ETXM499	ETXS998	서열식별번호: 545	ETXS997	서열식별번호: 745	1.08	0.53
ETXM500	ETXS1000	서열식별번호: 546	ETXS999	서열식별번호: 746	0.87	0.46
ETXM501	ETXS1002	서열식별번호: 547	ETXS1001	서열식별번호: 747	0.6	0.27
ETXM502	ETXS1004	서열식별번호: 548	ETXS1003	서열식별번호: 748	0.6	0.28
ETXM503	ETXS1006	서열식별번호: 549	ETXS1005	서열식별번호: 749	0.73	0.36
ETXM504	ETXS1008	서열식별번호: 550	ETXS1007	서열식별번호: 750	0.9	0.68
ETXM505	ETXS1010	서열식별번호: 551	ETXS1009	서열식별번호: 751	0.72	0.36
ETXM506	ETXS1012	서열식별번호: 552	ETXS1011	서열식별번호: 752	0.62	0.25
ETXM507	ETXS1014	서열식별번호: 553	ETXS1013	서열식별번호: 753	1.21	0.33
ETXM508	ETXS1016	서열식별번호: 554	ETXS1015	서열식별번호: 754	1.08	0.83
ETXM509	ETXS1018	서열식별번호: 555	ETXS1017	서열식별번호: 755	1.09	0.85
ETXM510	ETXS1020	서열식별번호: 556	ETXS1019	서열식별번호: 756	0.98	0.62
ETXM511	ETXS1022	서열식별번호: 557	ETXS1021	서열식별번호: 757	0.81	0.87
ETXM512	ETXS1024	서열식별번호: 558	ETXS1023	서열식별번호: 758	0.34	0.17
ETXM513	ETXS1026	서열식별번호: 559	ETXS1025	서열식별번호: 759	0.49	0.22
ETXM514	ETXS1028	서열식별번호: 560	ETXS1027	서열식별번호: 760	0.84	0.56
ETXM515	ETXS1030	서열식별번호: 561	ETXS1029	서열식별번호: 761	0.93	0.74

[1258]

[1259] 표 7 - 용량-반응 데이터 표

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	서열식별번호 (AS - mod)	센스 가닥 ID	서열식별번호 (SS - mod)	IC_{50} [pM]	% 최대 억제
ETXM320	ETXS640	서열식별번호: 366	ETXS639	서열식별번호: 566	556	77
ETXM321	ETXS642	서열식별번호: 367	ETXS641	서열식별번호: 567	172	82
ETXM322	ETXS644	서열식별번호: 368	ETXS643	서열식별번호: 568	101	79
ETXM323	ETXS646	서열식별번호: 369	ETXS645	서열식별번호: 569	268	79
ETXM325	ETXS650	서열식별번호: 371	ETXS649	서열식별번호: 571	274	79
ETXM326	ETXS652	서열식별번호: 372	ETXS651	서열식별번호: 572	607	86
ETXM332	ETXS664	서열식별번호: 378	ETXS663	서열식별번호: 578	81	85
ETXM333	ETXS666	서열식별번호: 379	ETXS665	서열식별번호: 579	130	83
ETXM338	ETXS676	서열식별번호: 384	ETXS675	서열식별번호: 584	33	77
ETXM339	ETXS678	서열식별번호: 385	ETXS677	서열식별번호: 585	1180	78
ETXM341	ETXS682	서열식별번호: 387	ETXS681	서열식별번호: 587	186	83
ETXM342	ETXS684	서열식별번호: 388	ETXS683	서열식별번호: 588	71	63
ETXM343	ETXS686	서열식별번호: 389	ETXS685	서열식별번호: 589	60	79
ETXM420	ETXS840	서열식별번호: 466	ETXS839	서열식별번호: 666	2450	77
ETXM421	ETXS842	서열식별번호: 467	ETXS841	서열식별번호: 667	305	81
ETXM422	ETXS844	서열식별번호: 468	ETXS843	서열식별번호: 668	502	80
ETXM423	ETXS846	서열식별번호: 469	ETXS845	서열식별번호: 669	1660	80
ETXM425	ETXS850	서열식별번호: 471	ETXS849	서열식별번호: 671	1050	89
ETXM426	ETXS852	서열식별번호: 472	ETXS851	서열식별번호: 672	1570	74
ETXM432	ETXS864	서열식별번호: 478	ETXS863	서열식별번호: 678	239	85
ETXM433	ETXS866	서열식별번호: 479	ETXS865	서열식별번호: 679	703	86
ETXM452	ETXS904	서열식별번호: 498	ETXS903	서열식별번호: 698	82	78
ETXM472	ETXS944	서열식별번호: 518	ETXS943	서열식별번호: 718	130	77
ETXM492	ETXS984	서열식별번호: 538	ETXS983	서열식별번호: 738	47	84
ETXM500	ETXS1000	서열식별번호: 546	ETXS999	서열식별번호: 746	607	70
ETXM501	ETXS1002	서열식별번호: 547	ETXS1001	서열식별번호: 747	190	74
ETXM502	ETXS1004	서열식별번호: 548	ETXS1003	서열식별번호: 748	132	76

[1260]

ETXM503	ETXS1006	서열식별번호: 549	ETXS1005	서열식별번호: 749	322	75
ETXM505	ETXS1010	서열식별번호: 551	ETXS1009	서열식별번호: 751	199	72
ETXM506	ETXS1012	서열식별번호: 552	ETXS1011	서열식별번호: 752	162	82
ETXM512	ETXS1024	서열식별번호: 558	ETXS1023	서열식별번호: 758	76	84
ETXM513	ETXS1026	서열식별번호: 559	ETXS1025	서열식별번호: 759	146	77

[1261]

[1262] 본 발명은 범위에 있어서, 예를 들어 본 발명의 다양한 측면을 예시하기 위해 제공되는 특정한 개시된 실시양태로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 기재된 조성물 및 방법에 대한 다양한 변형은 본원의 설명 및 교시로부터 명백해질 것이다. 이러한 변형은 본 개시내용의 진정한 범주 및 취지로부터 벗어나지 않으면서 실시될 수 있고, 본 개시내용의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

[1263] 본 명세서의 서열과 첨부된 서열 목록의 서열 사이의 모호성의 경우, 본원에 제공된 서열이 정확한 서열인 것으로 간주된다.

[1264] 실시예 11: ZPI siRNA 서열의 뮤린화

[1265] Huh7 세포주 형질감염 스크린에서 ZPI 발현의 억제제인 것으로 확인된 5개의 siRNA 서열을 표 8에 나타낸다.

[1266] 표 8

서열 ID	센스 (5' → 3')	안티센스 (5' → 3')
ETXM342	AAAGAUCUCCAUGAGGCACGA (서열식별번호:268)	UCGUGCCUCAUGGAGAUCUUUCG (서열식별번호:148)
ETXM339	UACCAAGGAAAUGCCACCAUG (서열식별번호:265)	CAUGGUGGCAUUUCCUUGGUAGG (서열식별번호:145)
ETXM338	GCCUUCAUCCACAAGGAUUUU (서열식별번호:264)	AAAAUCCUUGUGGAUGAAGGCAA (서열식별번호:144)
ETXM359	CUCCACCUUUGACAAGAAUUU (서열식별번호:285)	AAAUUCUUGUCAAAGGUGGAGGC (서열식별번호:165)
ETXM396	GGAGUUUUGCCUUCAUCCACA (서열식별번호:322)	UGUGGAUGAAGGCAAAACUCCCC (서열식별번호:202)

[1267]

[1268] ETXM338, ETXM359 및 ETXM396은 마우스 ZPI 서열과 교차 반응하지 않고, 마우스 PoC 연구에 사용되지 않을 것이다. 이들 서열을 마우스 연구에 사용하기 위해 마우스 ZPI 서열과 상동성이도록 뮤린화하였다. siRNA 서열을 마우스 ZPI 전사체 NM_144834.4 및 NM_001301404.1과 정렬시키고, 마우스 서열과 미스매칭된 뉴클레오티드를 교체하여 마우스 서열과 매칭시켰다.

[1269] ETXM338을 센스 가닥의 위치 18에서 C로 교체하고 안티센스 가닥의 위치 4에서 G로 교체하여 ETXM1064를 수득하였다.

[1270] ETXM359를 센스 가닥의 위치 19에서 G로 교체하고 안티센스 가닥의 위치 3에서 C 및 안티센스 가닥의 위치 23에서 C로 교체하여 ETXM1072를 수득하였다.

[1271] ETXM396을 센스 가닥의 위치 2에서 U, 센스 가닥의 위치 5에서 C로 교체하고, 안티센스 가닥의 위치 17에서 G 및 안티센스 가닥의 위치 20에서 A로 교체하여 ETXM1076을 수득하였다.

[1272] 뮤린화 서열을 BLAST 검색에 의해 체크하여 이들이 다른 마우스 전사체와 교차-반응하지 않았음을 확인하였다.

[1273] 뮤린화 siRNA 서열을 표 9에 나타낸다. 마우스 서열로 교체된 위치는 밑줄표시된다.

[1274] 표 9

서열 ID	센스 (5' → 3')	안티센스 (5' → 3')
ETXM1064	GCCUUCAUCCACAAGGA**C**UUU (서열식별번호:791)	AAA**G**UCCUUGUGGAUGAAGGCAA (서열식별번호:787)
ETXM1072	CUCCACCUUUGACAAGAA**G**UU (서열식별번호:792)	AA**C**UUCUUGUCAAAGGUGGAGG**C** (서열식별번호:788)
ETXM1076	G**U**AG**C**UUUGCCUUCAUCCACA (서열식별번호:793)	UGUGGAUGAAGGCAAA**G**CU**A**CCC (서열식별번호:789)

[1275]

[1276] 실시예 12: 혈우병 마우스 모델에서의 생체내 효능 데이터

[1277] 혈관절증은 관절 공간으로의 출혈로서 정의되며, 이는 혈우병의 공통 특색이다. 반복된 혈관절증의 장기 결과는 혈우병성 관절병증으로 공지된 영구적 관절 질환의 발생이다. 혈우병 환자의 약 50%에서 중증 관절병증이 발생하여, 이는 만성 관절통, 감소된 운동 및 기능 범위, 및 감소된 삶의 질을 초래한다. 혈우병성 관절병증은 활막 증식증, 만성 염증, 섬유증 및 혈철증을 특징으로 한다.

[1278] 사용된 혈관절증의 모델은 Haem A 마우스에서의 무릎 출혈의 유도 및 적절한 배경 야생형 (WT) 계통이었으며, 관절 내로의 출혈의 진행을 손상 후 10일까지 모니터링하였다. 동일한 연구를 2회 수행하여 분석을 위한 동물의 수를 증가시켰다.

[1279] 이들 반복 연구의 목적은 ETXM1184의 예방적 투여가 관절 출혈 손상 후 A형 혈우병 마우스에서 혈관절증을 감소시킬 수 있음을 입증하는 것이었다. 피투시란 (항트롬빈 (AT)을 표적화하는 siRNA)을 참조로서 사용하였다. 애드베이트 (재조합 FVIII)를 양성 대조군으로서 사용하였다.

[1280] 이를 위해, 총 20마리의 Haem A 마우스 (Bi, L., Lawler, A., Antonarakis, S. et al. Targeted disruption of the mouse factor VIII gene produces a model of haemophilia A. Nat Genet 10, 119-121 (1995). https://doi.org/10.1038/ng0595-119) 및 10마리의 WT 마우스를 본 연구에 사용하였다:

군	마우스 계통	치료	투여 시간 (손상 전; 일)	종결 시간 (손상 후; 일)	N
1	WT	비히클	-8	10	10
2	Haem A	비히클	-8	10	10
3	Haem A	피투시란 - 3 mg/kg s.c	-8	10	10
4	Haem A	피투시란 - 10 mg/kg s.c	-8	10	10
5	Haem A	ETXM1184 - 3 mg/kg s.c.	-8	10	10
6	Haem A	ETXM1184 - 10 mg/kg s.c.	-8	10	10
7	Haem A	FVIII (에드베이트) - 300 IU/kg i.v	15 분	10	10

[1281]

[1282] 무릎 출혈 유도 8일 전에, 마우스에 GalNAc-siRNA 구축물 ETXM1184, 피투시란 또는 비히클 (0.9% 염수)을 5 ml/kg의 용량 부피로 피하 (s.c.) 주사하였다. 에드베이트를 관절 출혈 유도 15분 전에 정맥내로 주사하였다.

[1283] 무릎 출혈을 유도하기 위해, 마우스를 칭량하고, 이소플루란 흡입 마취제를 사용하여 마취시켰다. 양쪽 다리를 면도하여 무릎 관절을 노출시켰다. 마우스에게 무통각을 위해 10 ml/kg의 부프레노르핀을 피하 주사하고, 양 무릎의 직경을 전자 캘리퍼로 측정하였다. 후속적으로, 양 무릎을 70% 에탄올로 닦았다.

[1284] 30 G 멸균 피하 바늘을 한 무릎의 슬개하 인대에 삽입하였다. 주사된 무릎을 좌측과 우측 사이에서 무작위화하고, 주사된 측면을 기록하였다. 마우스를 마취제로부터 제거하고, 가온된 케이지에서 회복시킨 후, 홈 케이지로 돌려보냈다.

[1285] 마우스를 처음 6시간 동안 정기적으로 모니터링하고, 부프레노르핀을 손상 6시간 후에 진통에 대해 10 ml/kg으로 피하 주사하였다. 손상된 무릎의 시각적 출혈 점수 (VBS)를 손상 후 72시간 및 10일에 평가하였다.

[1286] 모든 마우스를 과도한 혈액 손실의 임상 징후에 대해 매일 주의깊게 검사하였다. 과도한 혈액 손실, 입모, 케이지 메이트로부터 물러남 또는 찡그림의 임상 징후를 나타내는 마우스는 복지상의 이유로 사망시켰다.

[1287] 마우스를 손상 후 10일에 연구로부터 중단시켰다.

[1288] 시트레이트 처리된 혈액 샘플을 이소플루란 마취 하에 심장 천자에 의해 채취하고, 혈장을 제조하고, 분취물을 드라이 아이스 상에서 동결시킨 후, -80℃에서 저장하였다. 이를 위해, 혈액을 3.8% 시트르산나트륨 내로 1 대 9의 비로 수집한 후, 7000 x g에서 10분 동안 4℃에서 원심분리하였다. 상세하게, 하기 단계를 수행하였다:

[1289] 1. 심장 천자에 의해 혈액을 수집한다.

[1290] 2. 시린지 및 바늘을 시트르산나트륨 용액 (3.8%)으로 플러싱하여, 용액을 시린지의 허브에 남긴다 (~30 μl).

[1291] 3. 혈액 수집 후, 샘플을 1.5 ml 마이크로원심분리 튜브 내로 배출하고, 충분한 시트르산나트륨 용액 (3.8%)을 첨가하여 1:9 비의 시트르산나트륨:혈액을 달성하도록 한다. 시트르산나트륨 용액을 샘플에 직접 첨가하지 않고 튜브의 측면에 첨가한다. 4-6회 반전시켜 혼합한다. 샘플을 즉시 원심분리하지 않는 경우, 이용가능한 경우 냉장고에 또는 대안적으로 랩핑된 얼음 블록 상에 두고, 수집 튜브를 규칙적으로 계속 뒤집는다.

[1292] 4. 샘플을 가능한 한 빨리 7000 x g의 스핀 속도로 10분 동안 4℃에서 원심분리하였다.

[1293] 5. 샘플로부터 모든 혈장을 제거하고, 신선한 마이크로원심분리 튜브에 넣는다.

[1294] 6. 혈장을 하기와 같이 사전-표지된 튜브 (써모 사이언티픽; 10775974) 내로 분취한다:

[1295] o 잠재적 TGA 검정의 경우 30 μl

[1296] o 잠재적 APTT 검정의 경우 100 μl

[1297] o 잠재적 표적 단백질 풍부도 분석의 경우 남아있는 모든 것.

[1298] 7. 모든 분취물을 즉시 습윤 얼음/드라이 아이스 상에 둔다.

[1299] 8. 샘플을 습윤 얼음/드라이 아이스 상에 수송한다.

[1300] 9. 샘플을 -20℃/-80℃ 동결기로 옮겨 사용 시까지 저장한다.

[1301] 간을 제거하고, 각각의 엽의 최대 3개의 부분을 RNA 레이터 중에 두고, 4℃에서 24 내지 72시간 동안 유지한다.

이어서, 조직을 건조 블롯팅하고, 칭량하고, -80℃에서 저장한다. 상세하게, 하기 단계를 수행하였다:

[1302] 1. 심장 천자 직후에, 경추 탈구에 의해 마우스를 사멸시킨다.

[1303] 2. 복벽을 절개하고, 가능한 한 신속하게 간을 제거한다.

[1304] 3. 간을 습윤 얼음 상의 페트리 디쉬 상에 두어 샘플 분해를 최소화한다.

[1305] 4. 하기 엽 각각으로부터 간의 3 x ~50 mg 조각을 절단한다: 좌측 외측 엽, 내측 엽, 우측 외측 엽 및 꼬리엽. 이들 간 조각을 500 µl RNA레이터를 함유하는 사전-표지된 튜브 (1.5 ml 마이크로원심분리 튜브)에 즉시 넣고, 수집 튜브를 습윤 얼음 상에 둔다.

[1306] a. 습윤 얼음 상에서 수송하고, 4℃에서 저장으로 옮긴다.

[1307] b. 24-72시간의 기간 후에, 간 샘플을 블롯팅하고 칭량한다. 중량을 말단 시트에 기록한다.

[1308] c. 장기간 저장을 위해 -80℃로 옮긴다.

[1309] 5. 임의의 예비 간을 수집하고, 별개의 사전-표지된 수집 튜브 (2 ml 마이크로원심분리 튜브)에 넣는다.

[1310] a. 잠재적 미래 분석을 위해 드라이 아이스 상에서 동결시킨다.

[1311] b. 샘플을 드라이 아이스 상에 수송한다.

[1312] c. 장기간 저장을 위해 -80℃로 옮긴다.

[1313] 6. 동물들 간 모든 절개 도구를 세정하여 임의의 교차 오염을 방지한다.

[1314] 피부를 다리로부터 제거하고, 무릎 관절을 측정한다. 후속적으로, 다리를 10% 포르말린에 넣은 후, 탈석회화 및 슬라이드를 제조한다. 상세하게, 하기 단계를 수행하였다:

[1315] 1. 간을 제거한 후, 손상된 무릎과 손상되지 않은 무릎 둘 다의 직경을 측정하고 기록한다.

[1316] 2. 양 무릎으로부터 피부를 제거한다. 시각적 출혈 점수를 수행하고, 무릎 관절을 측정한다.

[1317] 3. 대퇴골의 상부로부터 발목 관절까지 다리를 절개하고, 무릎 및 관련 구조에 어떠한 손상도 유발하지 않도록 주의하면서 일부 과잉 근육을 제거한다. 무릎을 조직학적 분석을 위해 처리될 10% 중성 완충 포르말린을 함유하는 사전-표지된 튜브 (7 ml 바이조 튜브)에 넣는다.

[1318] 무릎 출혈의 유도 후 제3일 및 제10일 둘 다에서, GalNAc-siRNA 구축물 ETXM1184를 투여받은 Haem A 마우스는 비히클 (0.9% 염수)을 투여받은 Haem A 마우스와 비교하여 유의하게 감소된 시각적 출혈 점수를 나타냈다 (도 12a&b 참조). 게다가, GalNAc-siRNA 구축물 ETXM1184를 투여받은 마우스의 무릎 직경은 비히클을 투여받은 마우스에 비해 무릎 출혈의 유도 후에 더 빠르게 회복되었다 (도 13a). 이 관찰은 손상된 및 비-손상된 피부 무릎 직경의 직경 사이의 차이를 비교함으로써 확인되었다 (도 13b).

[1319] 손상 10일 후 Haem A 마우스의 분석은 비히클 (0.9% 염수)을 투여한 Haem A 마우스에 비해 GalNAc-siRNA 구축물 ETXM1184를 투여한 마우스에서 덜 중증인 골수 증식증 (도 14a), 덜 중증인 골관절염 (도 14b), 덜 중증인 연골세포 변성/괴사 (도 14c), 덜 중증인 출혈 (도 14d), 덜 중증인 헤모시데린 침착 (도 14e), 덜 중증인 혈종 (도 14f), 덜 중증인 파골세포형성 골 흡수 (도 14g), 덜 중증인 골용해 (도 14h), 덜 중증인 골막염 (도 14i), 덜 중증인 연골하골 경화증 (도 14j), 덜 중증인 건 변성 (도 14k), 덜 중증인 건염 (도 14l) 및 덜 중증인 건활막염 (도 14m)을 추가로 밝혀냈다.

[1320] ETXM1184와 피투시란 사이의 비교 데이터가 도 15-20에 제공되어 있다.

[1321] 실시예 13: 인간 Huh7 세포에서의 ZPI 발현의 억제에 대한 용량-반응

[1322] Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37℃에서 5% CO_2의 분위기 하에 유지하였다. 0.1 nM 및 1 nM의 표적에 대해 설계된 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA로 세포를 형질감염시켰다. 9.7 µL 옵티-MEM (써모피셔) + 0.3 µL 리포펙타민 RNAiMAX (써모피셔)를 10 µL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 µL에 첨가하였다. 세포를 37℃/5% CO_2에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, RNeasy 96 키트 (퀴아젠)를 사용하여 총 RNA

정제하였다. 각각의 듀플렉스를 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험하고, 실험을 3회 반복하였다.

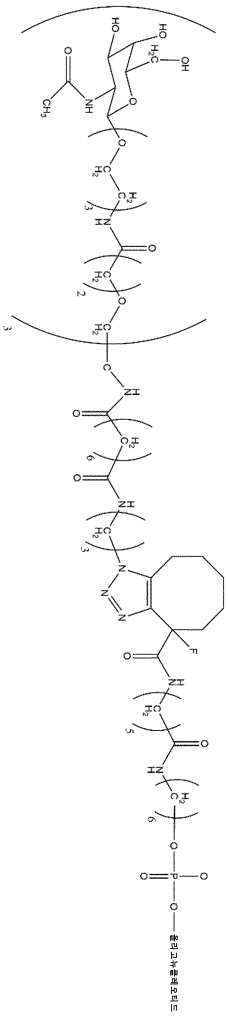
[1323] cDNA 합성을 패스트킹 RT 키트 (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행하였다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)을 택맨 유전자 발현 검정 키트 (써모피셔 사이언티픽)를 사용하여 인간 ZPI (Hs01547819_m1) 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행하였다.

[1324] qPCR을 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행하고, 평균 Ct를 계산하였다. 상대적 표적 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리된 세포에 대해 상대적인 비교 Ct (ΔΔCt) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산하였다.

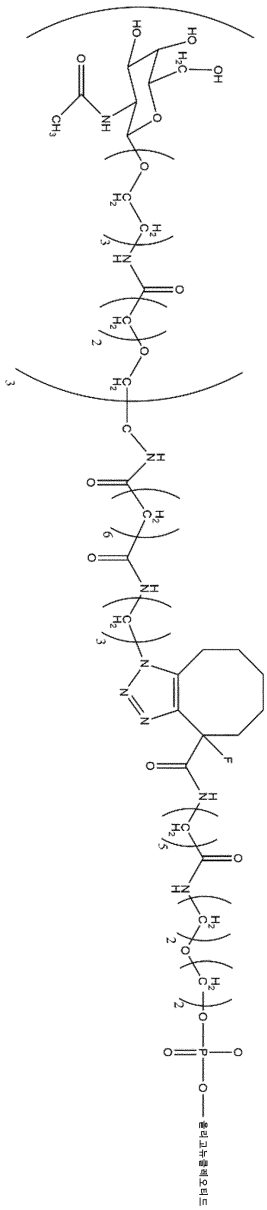
[1325] ZPI의 억제에 대해, siRNA 듀플렉스 ETXM1184, ETXM1199, ETXM1200, ETXM1201, ETXM1202, ETXM1203, ETXM1204, ETXM1205, ETXM1206 및 ETXM1207을 시험하였다 (도 21).

도면

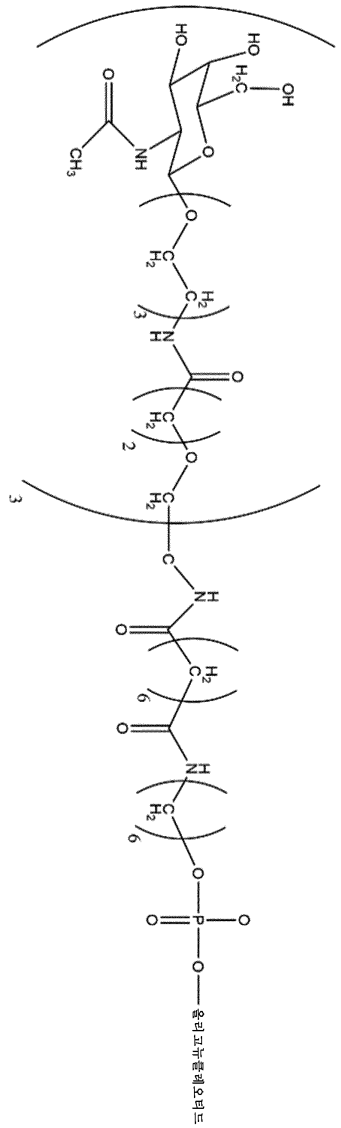
도면1



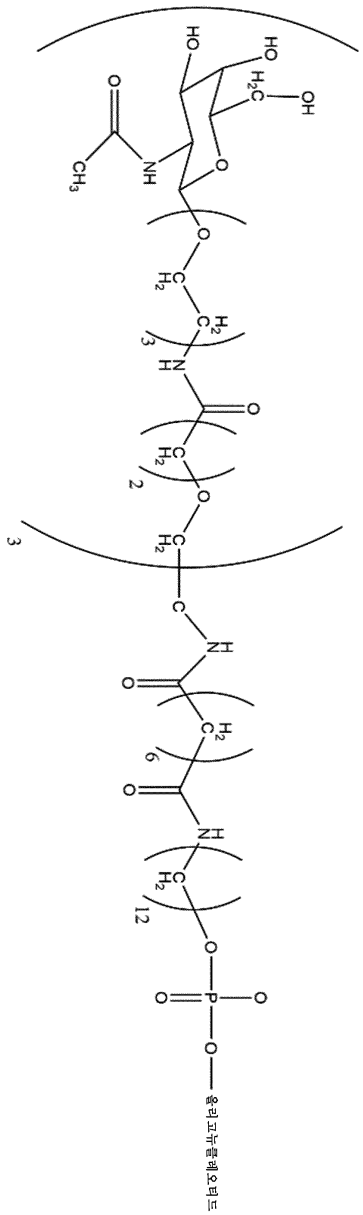
도면2



도면3

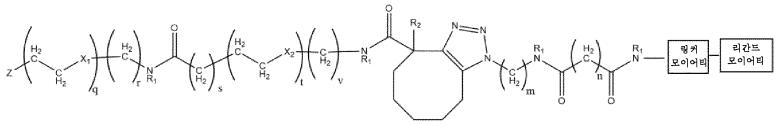


도면4

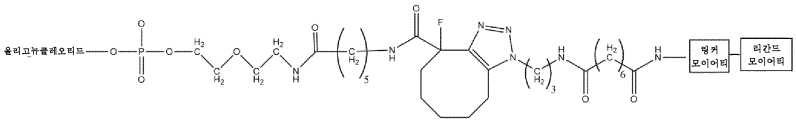

HO
HO
H2C
OH
O
CH3
NH
O
O
H2C
H2C
3
N
H
O
H2C
2
O
O
H2C
3
C
N
H
O
H2C
6
O
N
H
H2C
12
O
O
P
O
O
O
올리고뉴클레오타이드

도면5ia

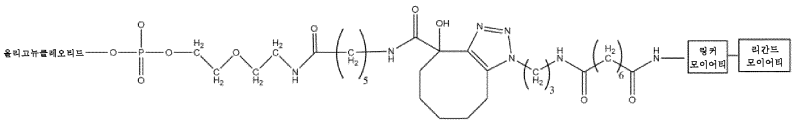
(문장 1 - 101로부터)



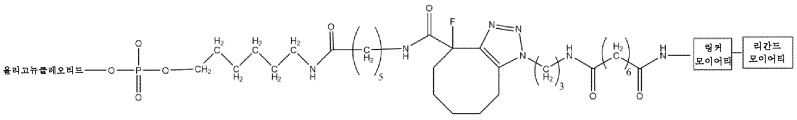
화학식 (I)



화학식 (II)

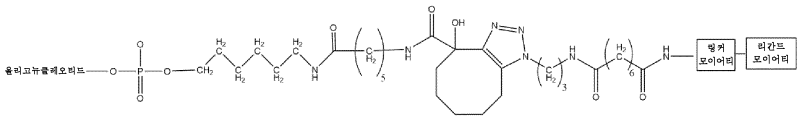


화학식 (III)

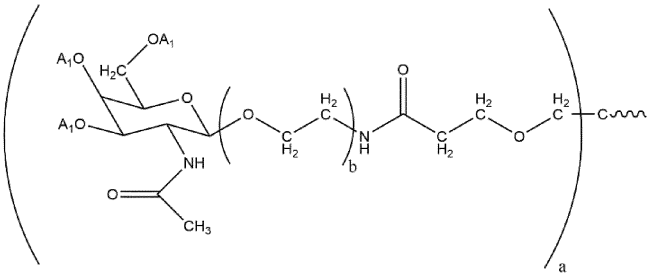


화학식 (IV)

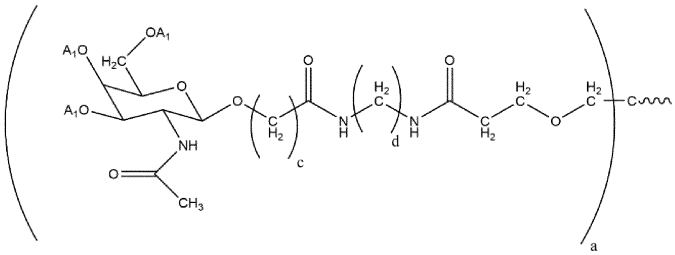
도면5ib



화학식 (V)

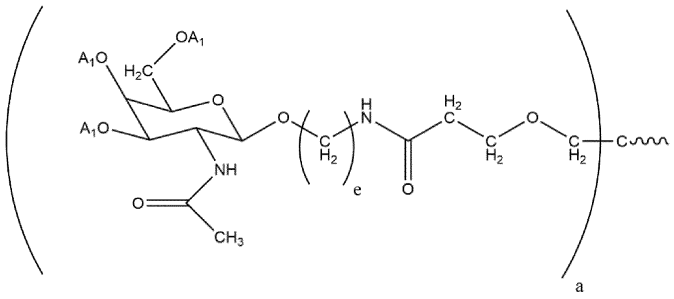


화학식 (VIa)

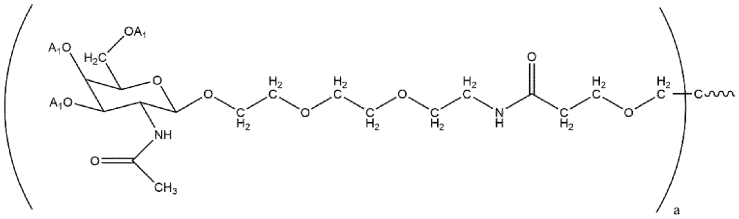


화학식 (VIb)

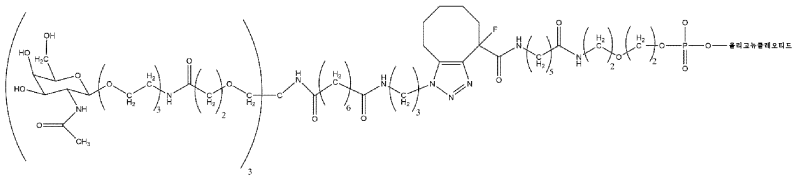
도면5ic



화학식 (VIc)

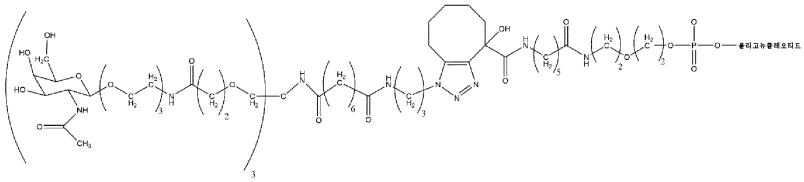


화학식 (VII)

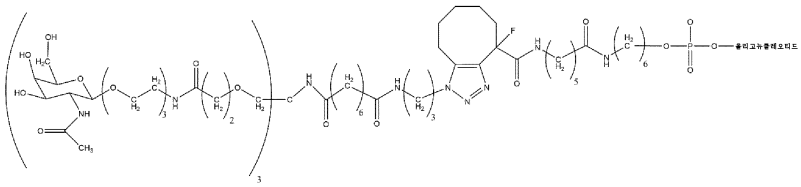


화학식 (VIII)

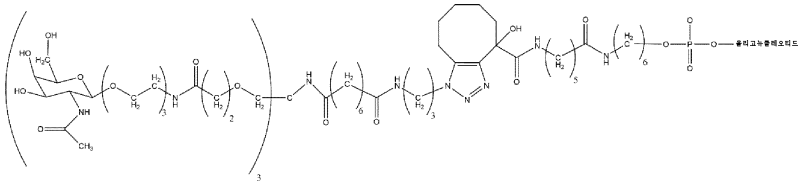
도면5id



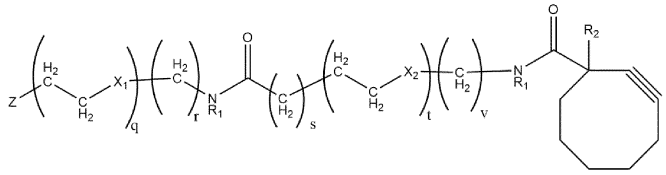
화학식 (IX)



화학식 (X)

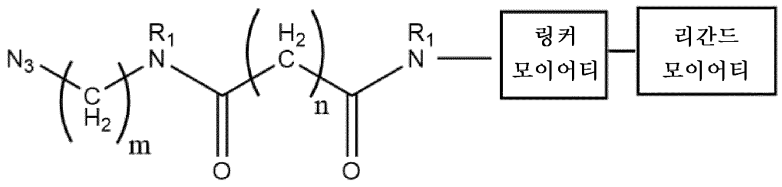


화학식 (XI)

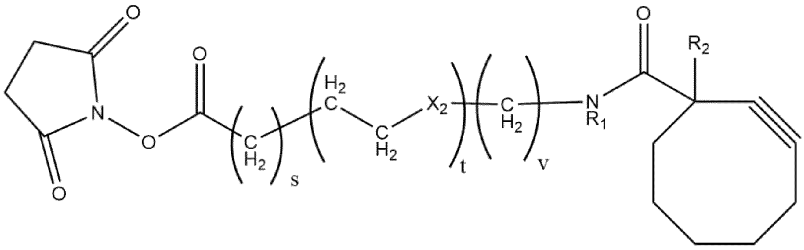


화학식 (XII)

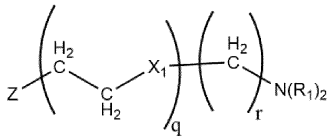
도면5ie



화학식 (XIII)

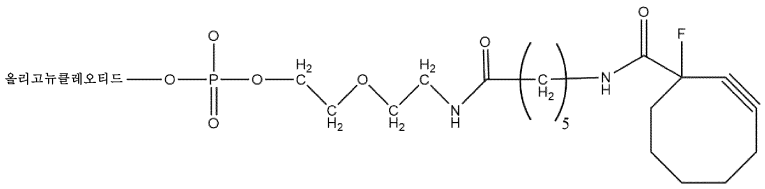


화학식 (XIV)

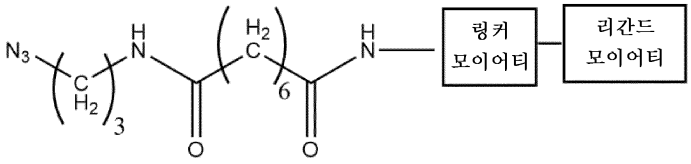


화학식 (XV)

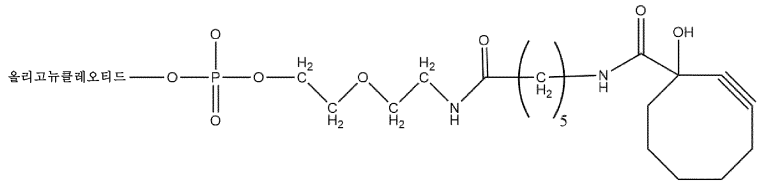
도면5if



화학식 (XIIa)

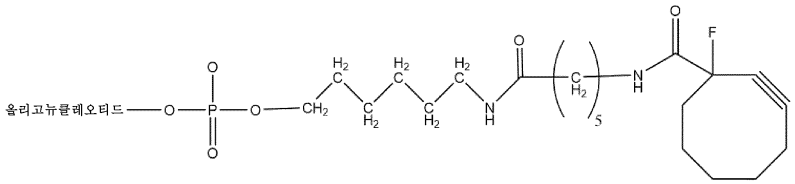


화학식 (XIIIa)

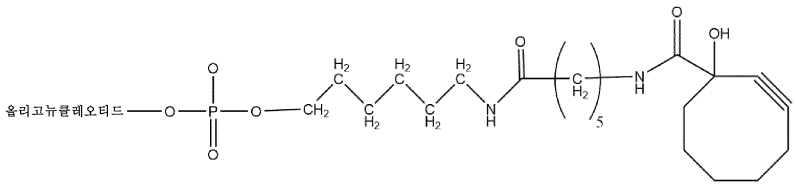


화학식 (XIIb)

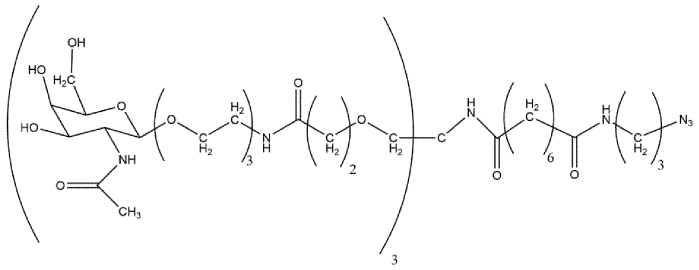
도면5ig



화학식 (XIIc)

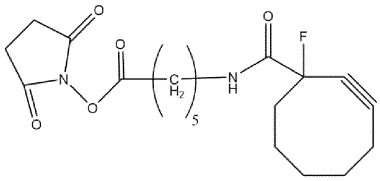


화학식 (XIId)

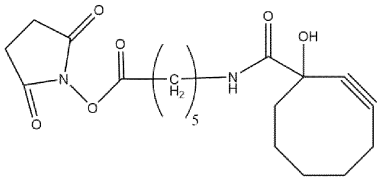


화학식 (XIIIb)

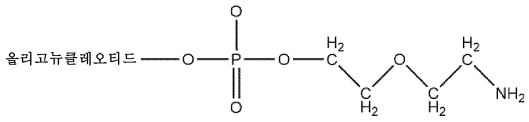
도면5ih



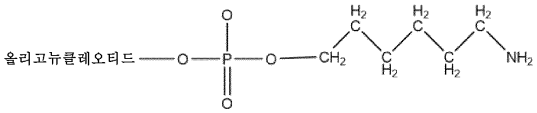
화학식 (XIVa)



화학식 (XIVb)



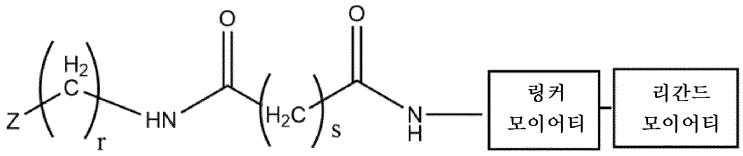
화학식 (XVa)



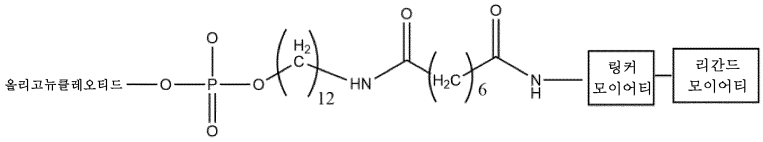
화학식 (XVb)

도면6ia

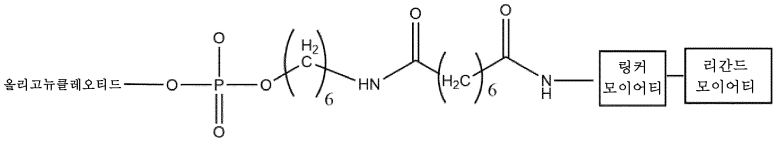
(조항 1 - 56으로부터의 화학식)



화학식 (I)

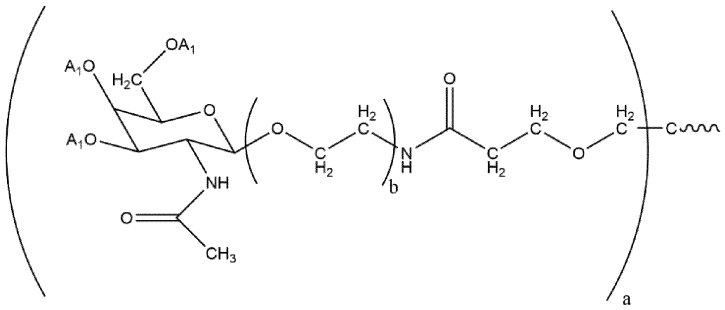


화학식 (II)

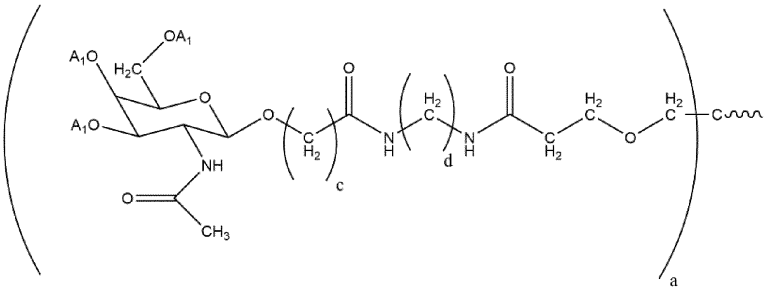


화학식 (III)

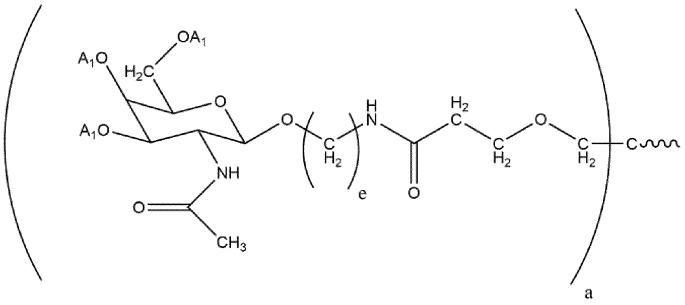
도면6ib



화학식 (IV)

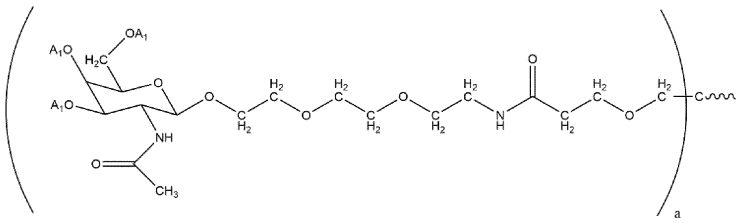


화학식 (V)

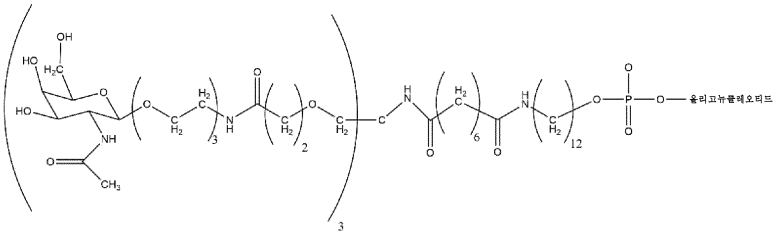


화학식 (VI)

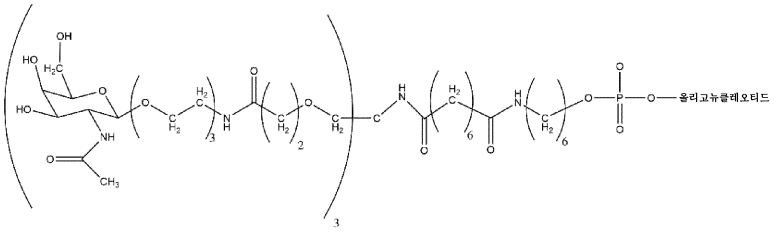
도면6ic



화학식 (VII)

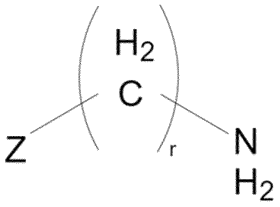


화학식 (VIII)

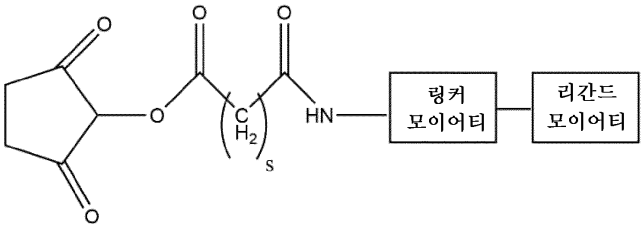


화학식 (IX)

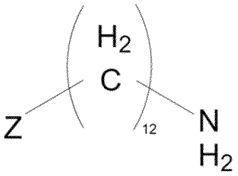
도면6id



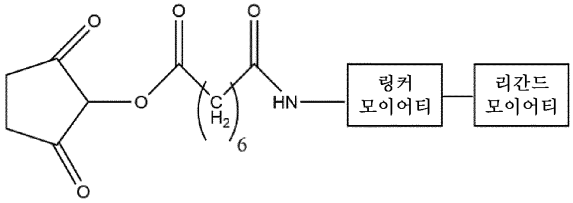
화학식 (X)



화학식 (XI)

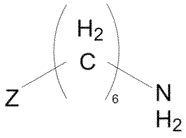


화학식 (Xa)

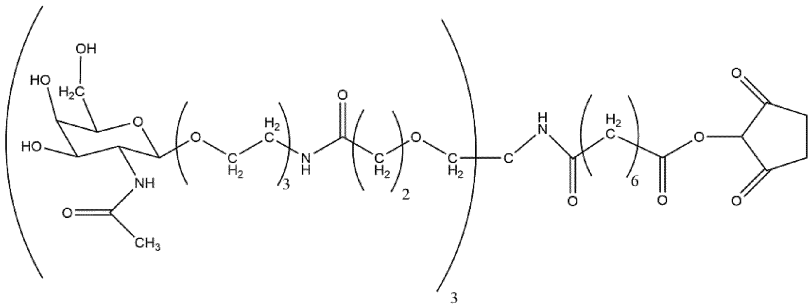


화학식 (XIa)

도면6ie



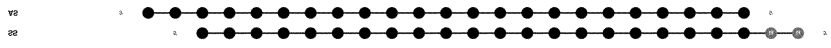
화학식 (Xb)



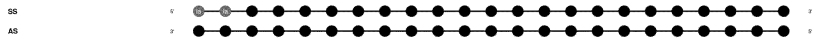
화학식 (XIb)

도면7

도 **7a:**

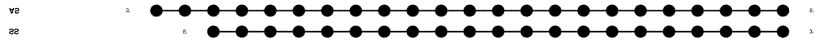


도 **7b:**

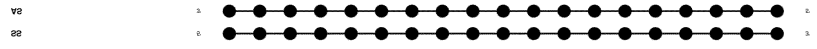


도면8

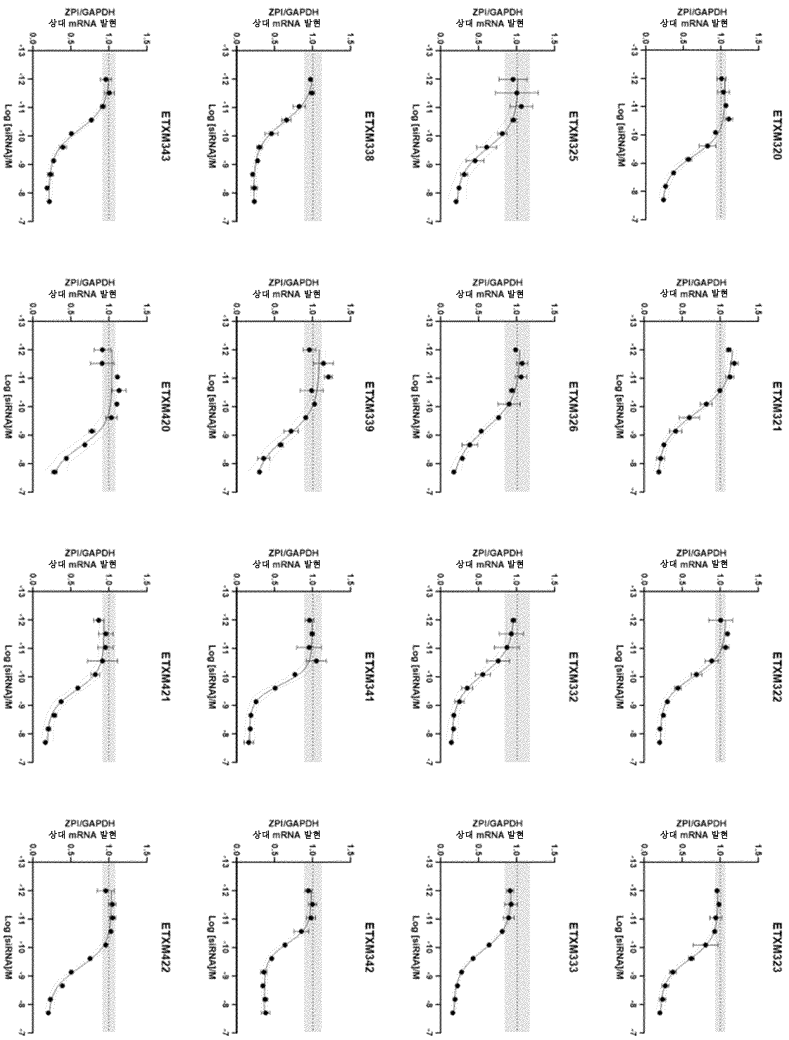
도 **8a:**



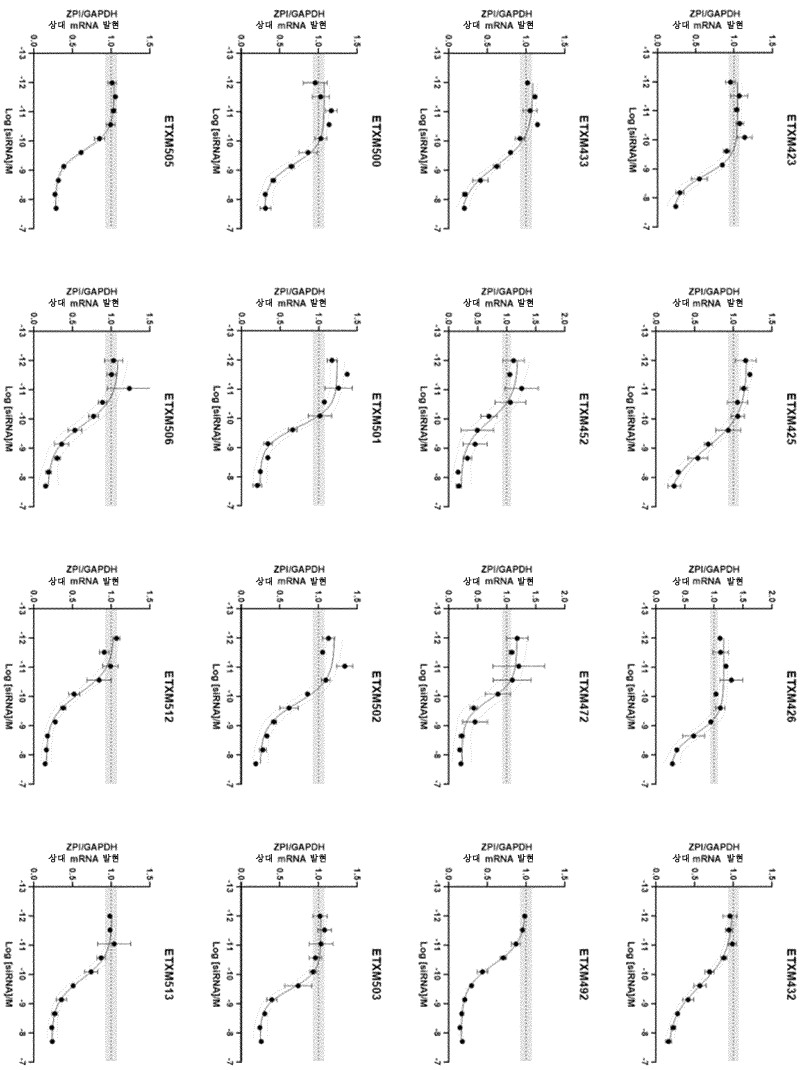
도 **8b:**



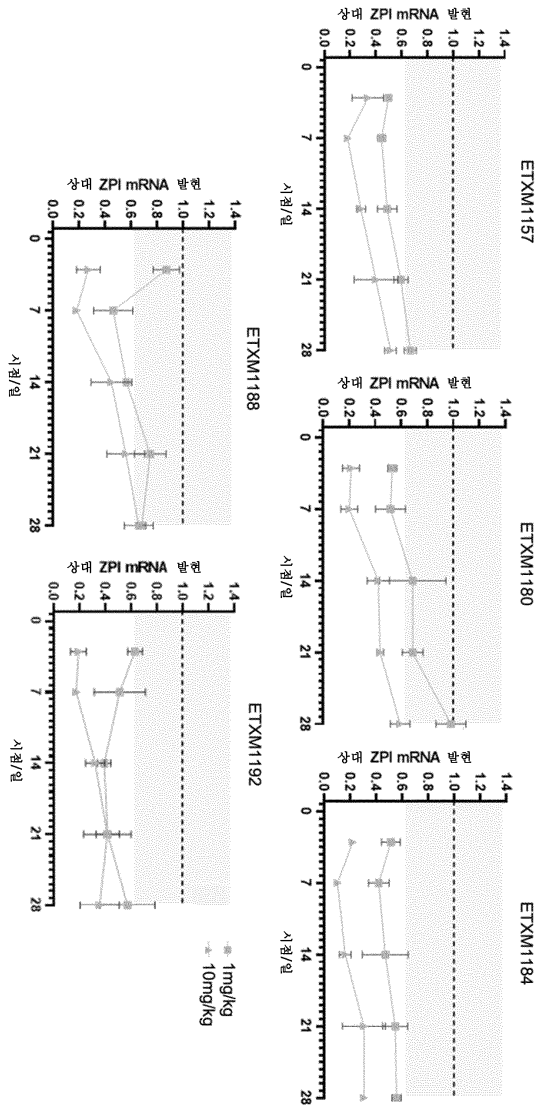
도면9ia


ETXM320
ETXM321
ETXM322
ETXM323
ETXM325
ETXM326
ETXM332
ETXM333
ETXM338
ETXM339
ETXM341
ETXM342
ETXM343
ETXM420
ETXM421
ETXM422
ZPI/GAPDH
상대 mRNA 발현
Log [siRNA]/M

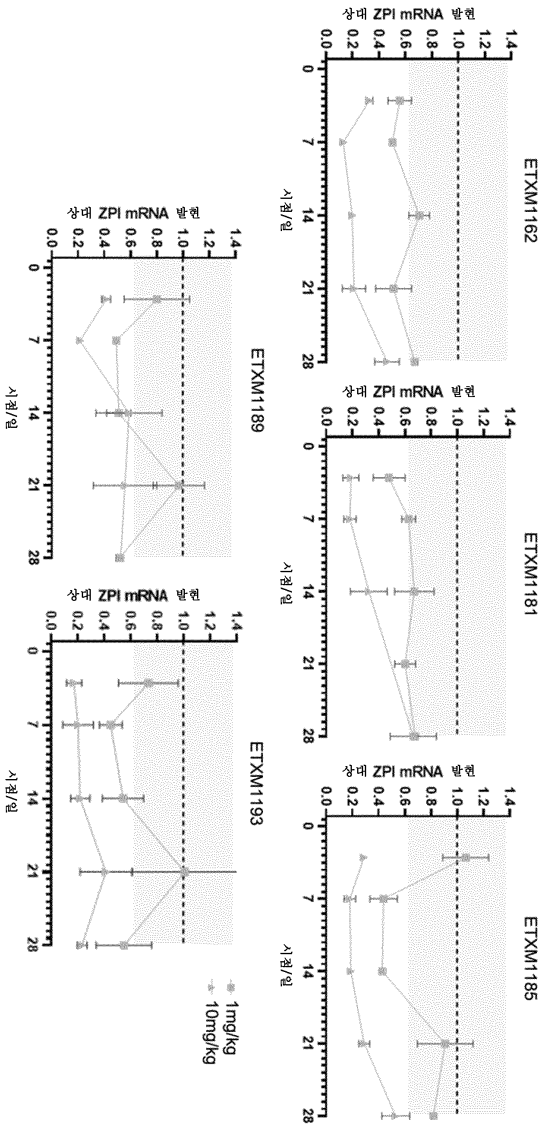
도면9ib


ETXM423
ETXM425
ETXM426
ETXM432
ETXM433
ETXM452
ETXM472
ETXM492
ETXM500
ETXM501
ETXM502
ETXM503
ETXM505
ETXM506
ETXM512
ETXM513
ZPI/GAPDH
상대 mRNA 발현
Log [siRNA]/M

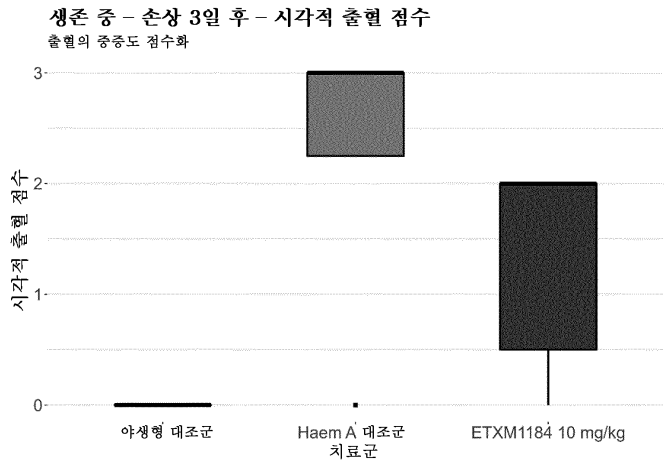
도면10


ETXM1157
ETXM1180
ETXM1184
ETXM1188
ETXM1192
상대 ZPI mRNA 발현
시점/일
1mg/kg
10mg/kg

도면11

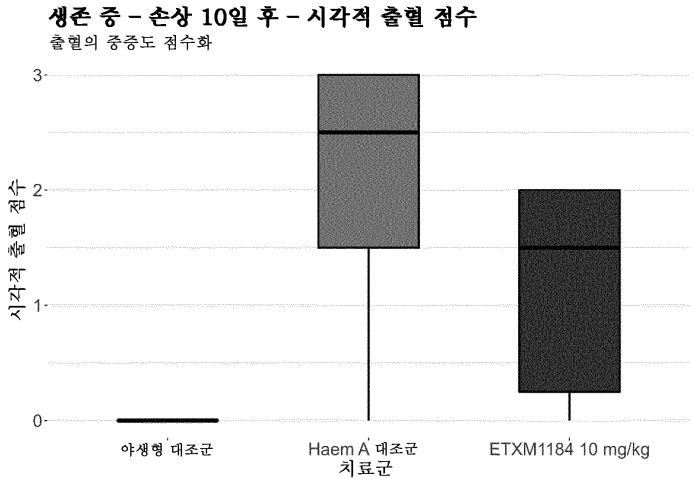

ETXM1162
ETXM1181
ETXM1185
ETXM1189
ETXM1193
상대 ZPI mRNA 발현
시점/일
1mg/kg
10mg/kg

도면12a



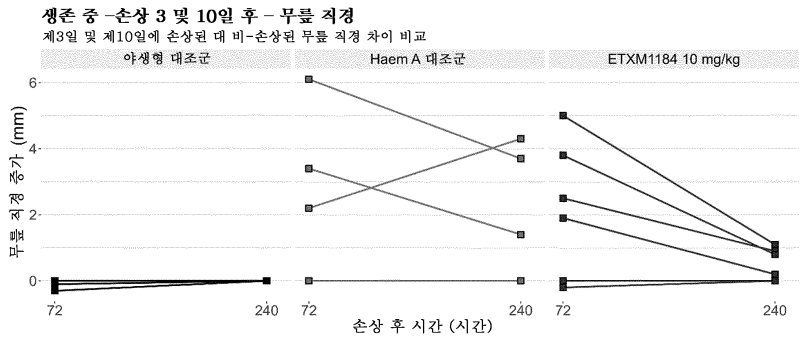
0 - 관절포가 팽창되지 않음, 관절 공간에 혈액에 존재하지 않음
1 - 관절포가 팽창되지 않음, 관절 공간에 혈액이 존재함
2 - 관절포가 팽창했지만 긴장되지 않음, 관절 공간에 혈액이 존재함
3 - 관절포가 팽창되고 긴장됨, 관절 공간에 혈액이 존재함

도면12b

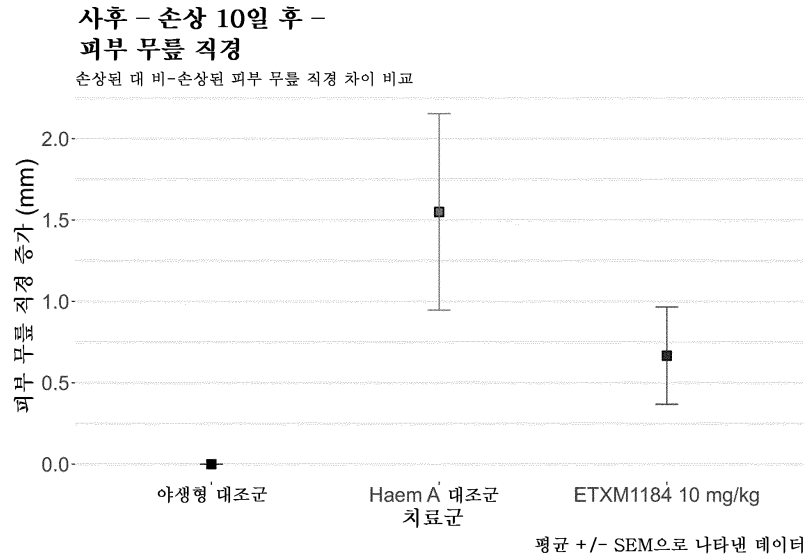


0 - 관절포가 팽창되지 않음, 관절 공간에 혈액에 존재하지 않음
1 - 관절포가 팽창되지 않음, 관절 공간에 혈액이 존재함
2 - 관절포가 팽창했지만 긴장되지 않음, 관절 공간에 혈액이 존재함
3 - 관절포가 팽창되고 긴장됨, 관절 공간에 혈액이 존재함

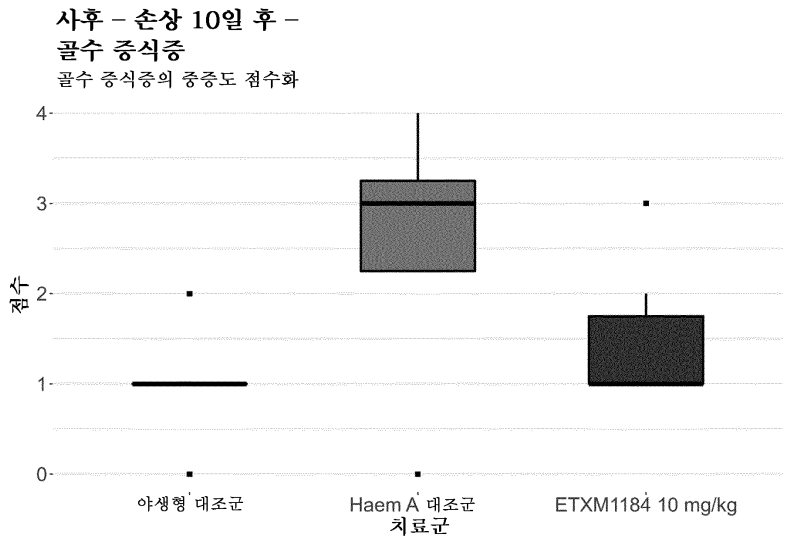
도면13a



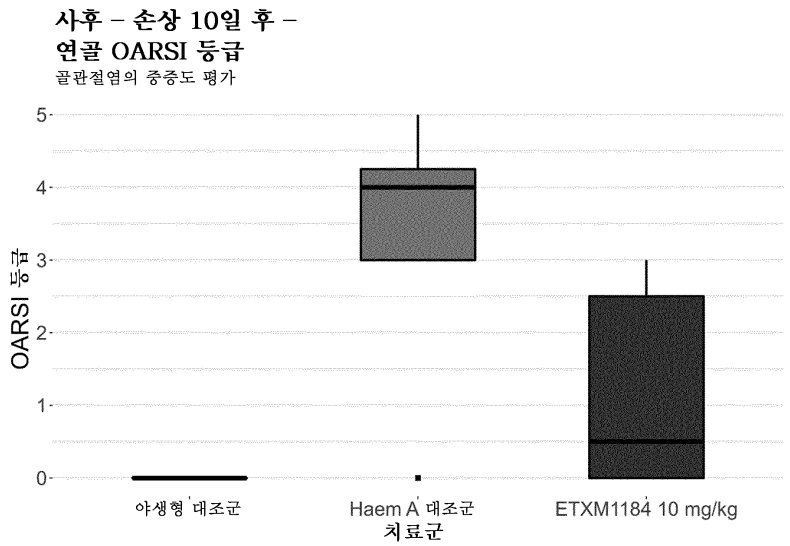
도면13b



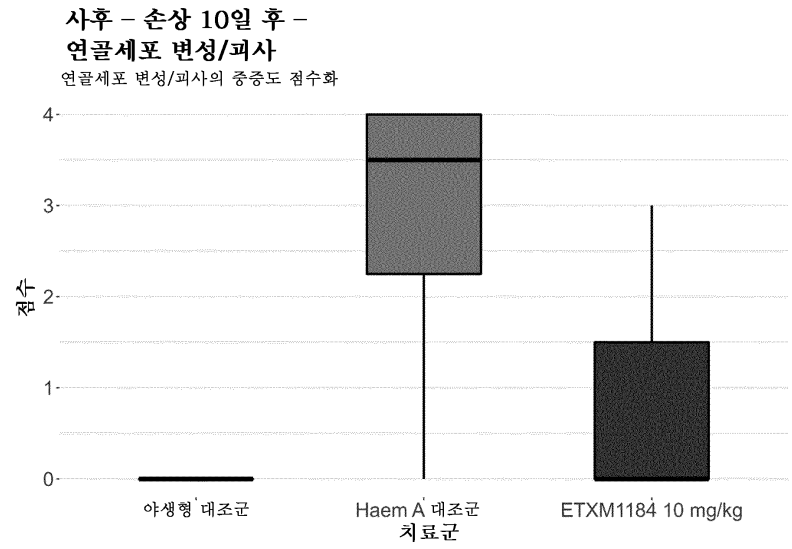
도면14a



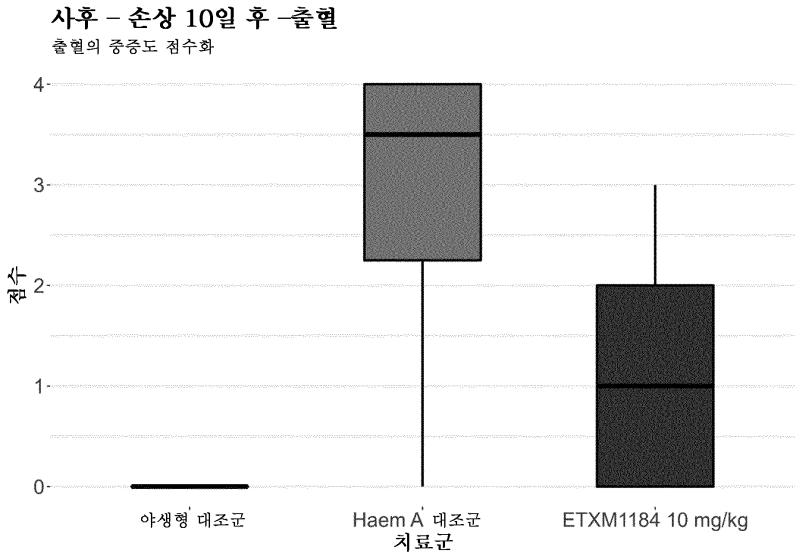
도면14b


사후 – 손상 10일 후 –
연골 OARSI 등급
골관절염의 중증도 평가
OARSI 등급
5
4
3
2
1
0
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

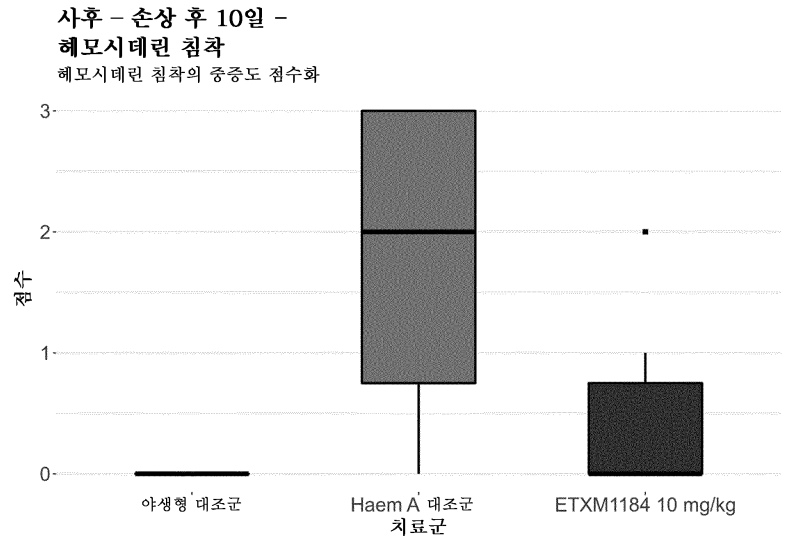
도면14c


사후 – 손상 10일 후 –
연골세포 변성/괴사
연골세포 변성/괴사의 중증도 점수화
점수
4
3
2
1
0
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

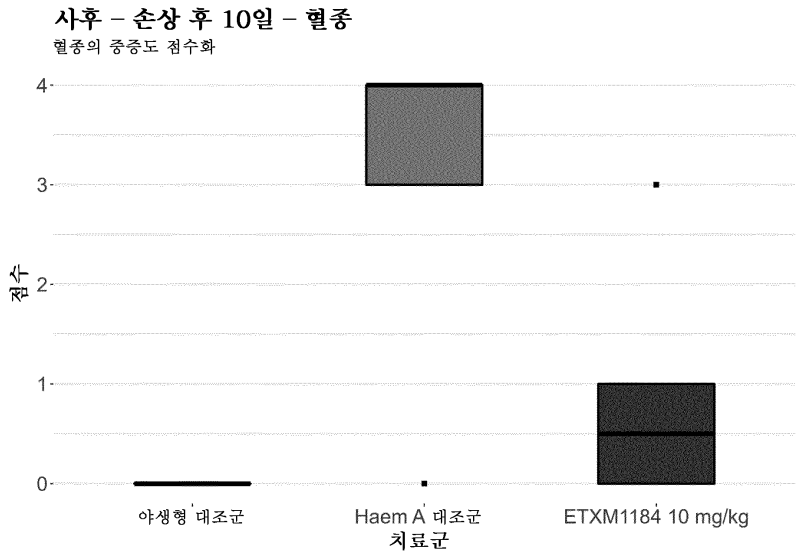
도면14d


사후 – 손상 10일 후 –출혈
출혈의 중증도 점수화
점수
4
3
2
1
0
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

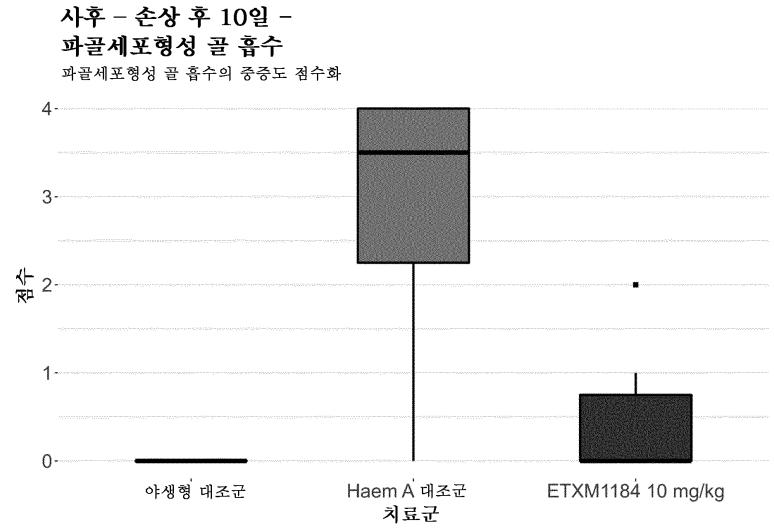
도면14e


사후 – 손상 후 10일 –
헤모시데린 침착
헤모시데린 침착의 중증도 점수화
점수
3
2
1
0
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

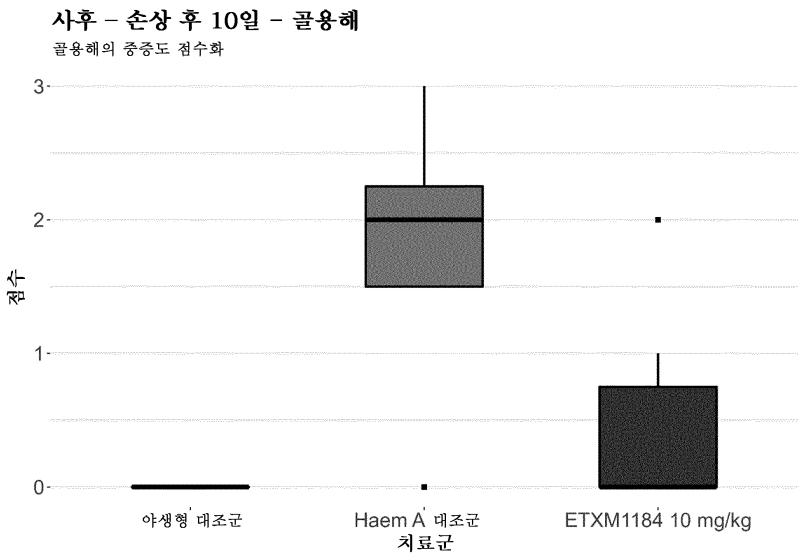
도면14f


사후 – 손상 후 10일 – 혈종
혈종의 중증도 점수화
4
3
2
1
0
점수
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

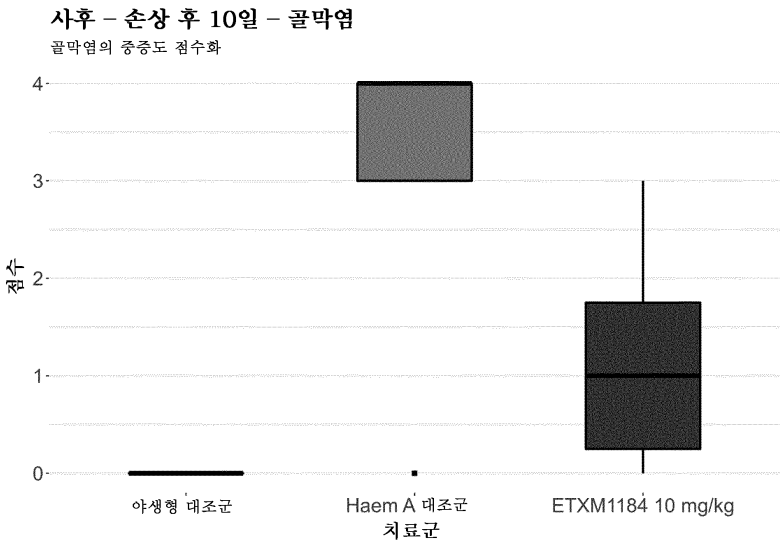
도면14g


사후 – 손상 후 10일 –
파골세포형성 골 흡수
파골세포형성 골 흡수의 중증도 점수화
4
3
2
1
0
점수
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

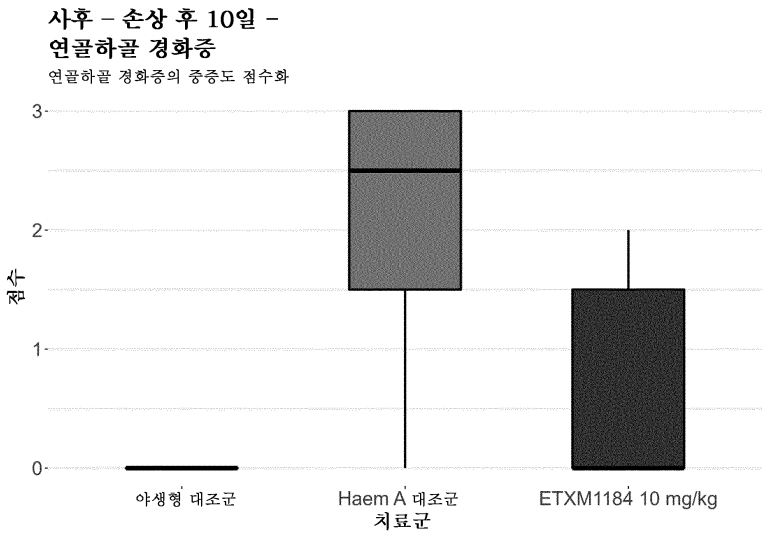
도면14h


사후 – 손상 후 10일 – 골용해
골용해의 중증도 점수화
3
2
1
0
점수
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

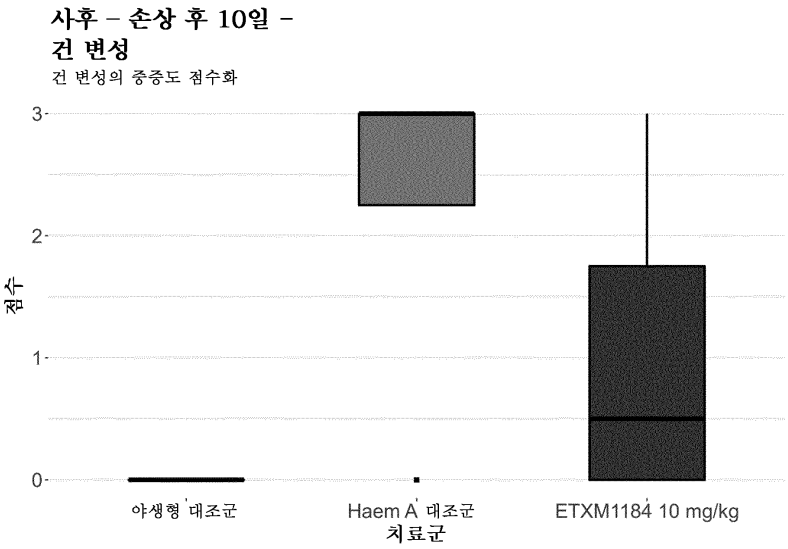
도면14i


사후 – 손상 후 10일 – 골막염
골막염의 중증도 점수화
4
3
2
1
0
점수
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

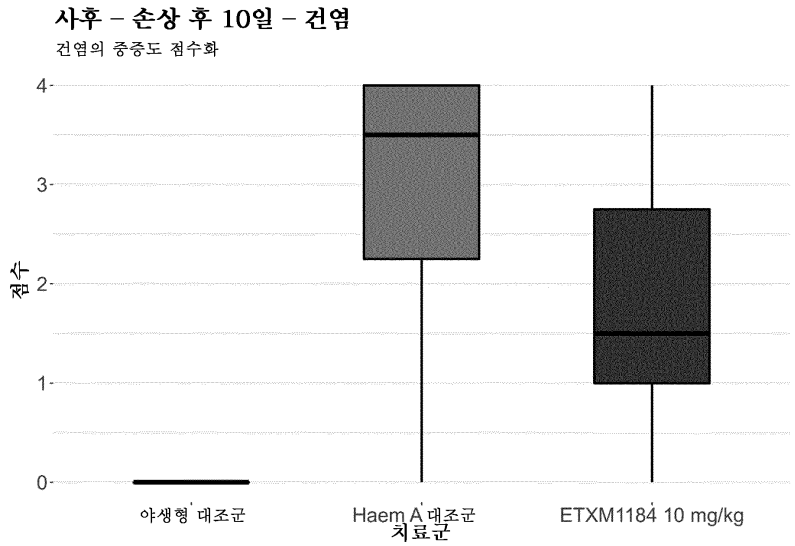
도면14j


사후 – 손상 후 10일 –
연골하골 경화증
연골하골 경화증의 중증도 점수화
점수
3
2
1
0
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

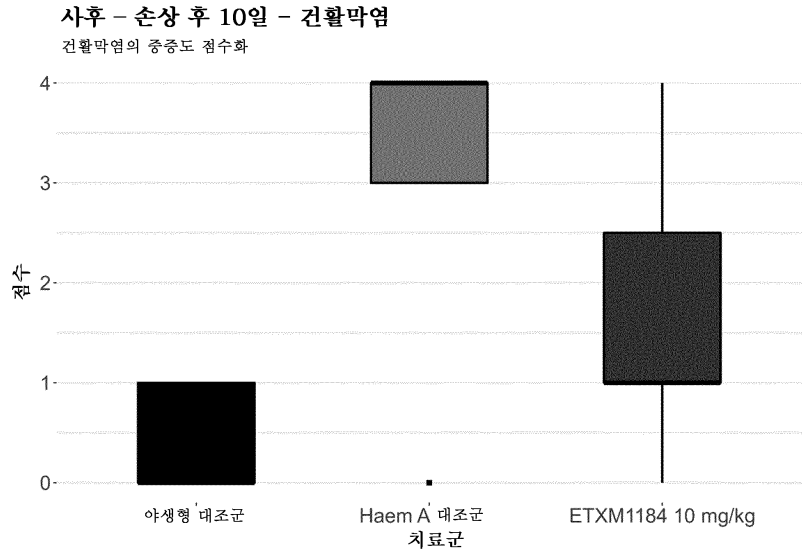
도면14k


사후 – 손상 후 10일 –
건 변성
건 변성의 중증도 점수화
점수
3
2
1
0
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

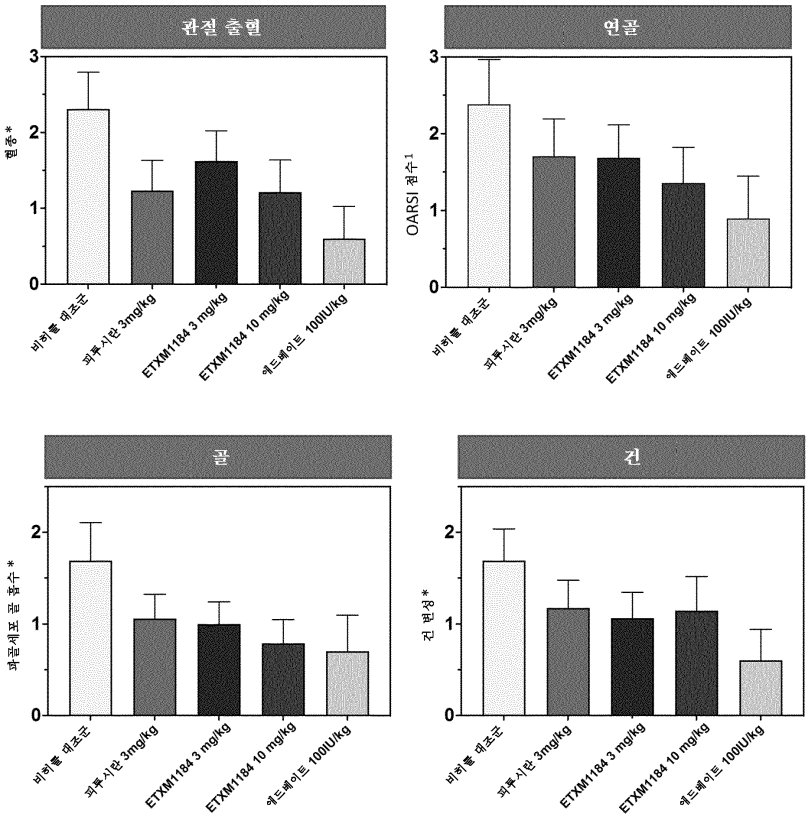
도면141


사후 – 손상 후 10일 – 건염
건염의 중증도 점수화
점수
4
3
2
1
0
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

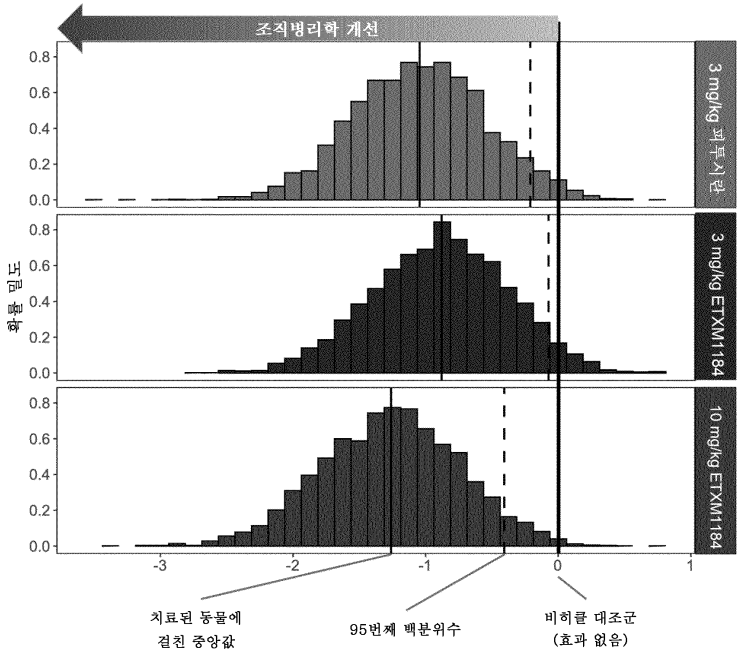
도면14m


사후 – 손상 후 10일 – 건활막염
건활막염의 중증도 점수화
점수
4
3
2
1
0
야생형 대조군
Haem A 대조군
ETXM1184 10 mg/kg
치료군

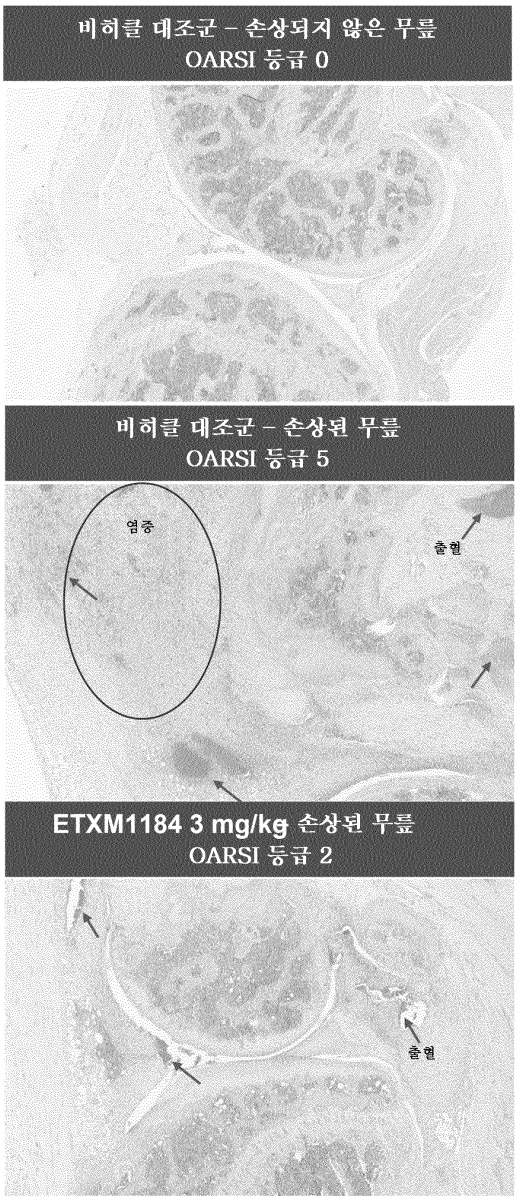
도면15


관절 출혈
연골
골
건
혈종*
OARSI 점수[1]
파골세포 골 흡수*
건 변성*
비히클 대조군
피투시탄 3mg/kg
ETXM1184 3 mg/kg
ETXM1184 10 mg/kg
에드헤이트 100IU/kg

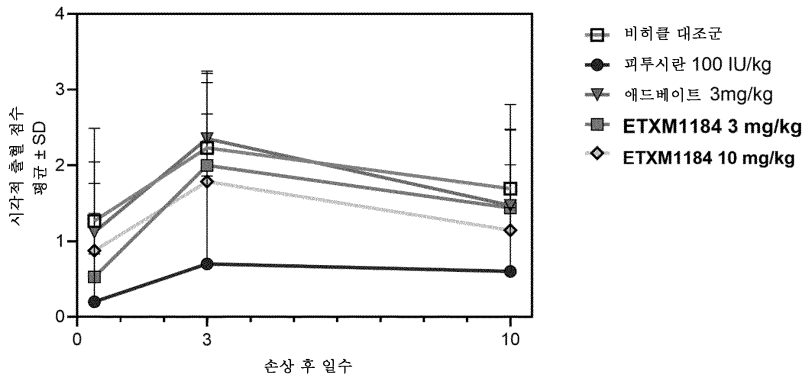
도면16


조직병리학 개선
확률 밀도
3 mg/kg 피투시탄
3 mg/kg ETXM1184
10 mg/kg ETXM1184
치료된 동물에 걸친 중앙값
95번째 백분위수
비히클 대조군 (효과 없음)

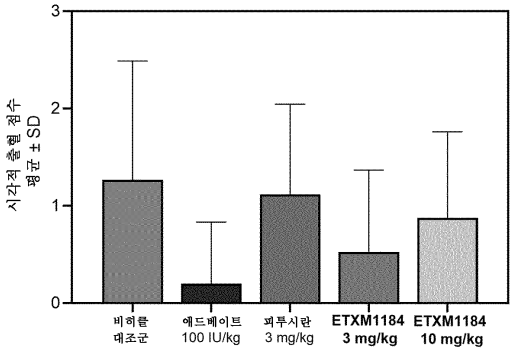
도면17


비히클 대조군 – 손상되지 않은 무릎
OARSI 등급 0
비히클 대조군 – 손상된 무릎
OARSI 등급 5
염증
출혈
ETXM1184 3 mg/kg 손상된 무릎
OARSI 등급 2
출혈

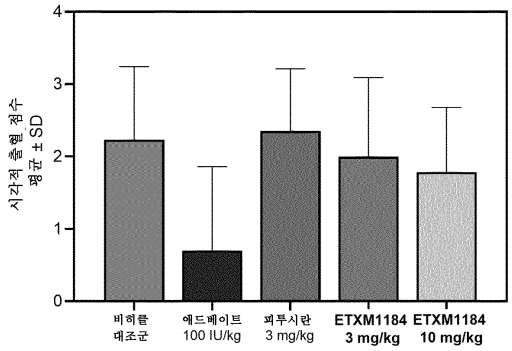
도면18ia


시각적 출혈 점수
평균 ± SD
0
1
2
3
4
0
3
10
손상 후 일수
비히클 대조군
피투시란 100 IU/kg
에드베이트 3mg/kg
ETXM1184 3 mg/kg
ETXM1184 10 mg/kg

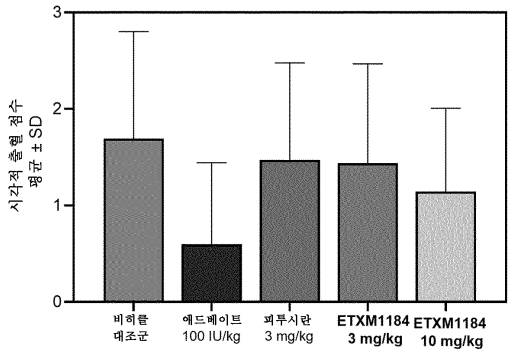
도면18ib



손상 후 6시간

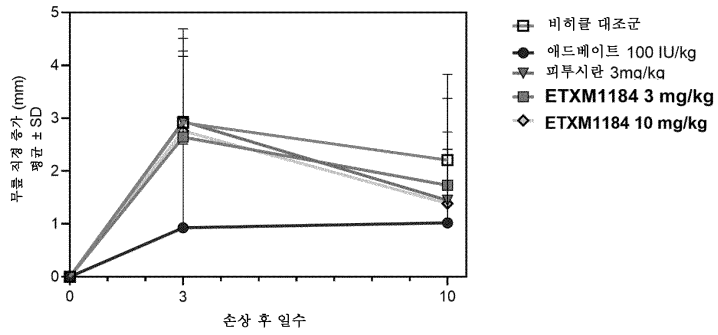


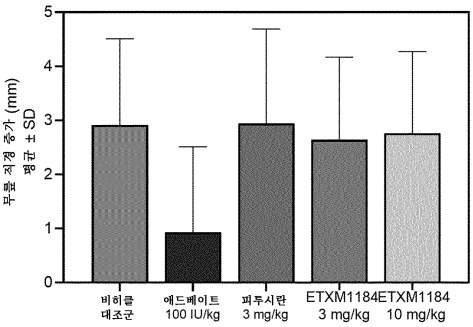
손상 후 제3일



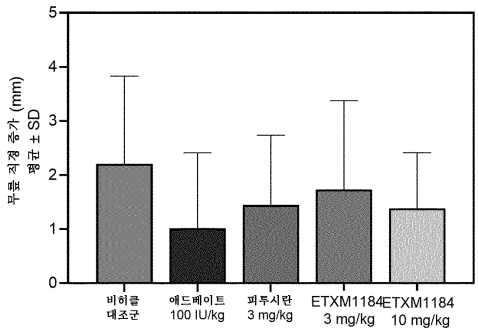
손상 후 제10일

도면19



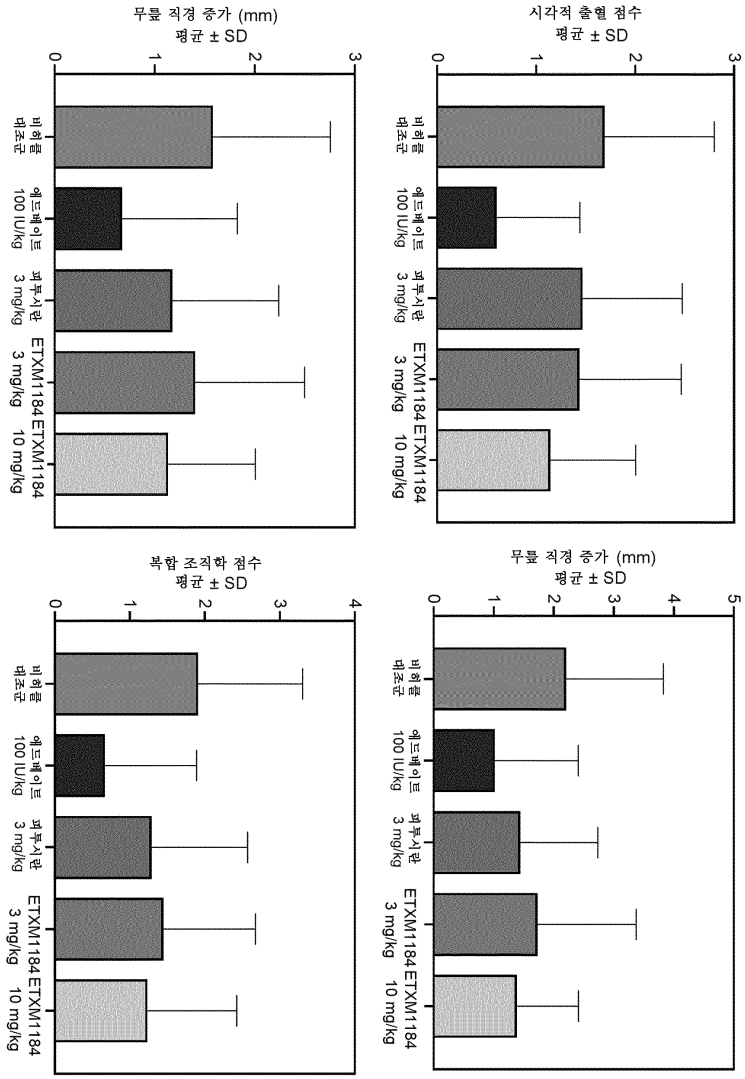


손상 후 제3일

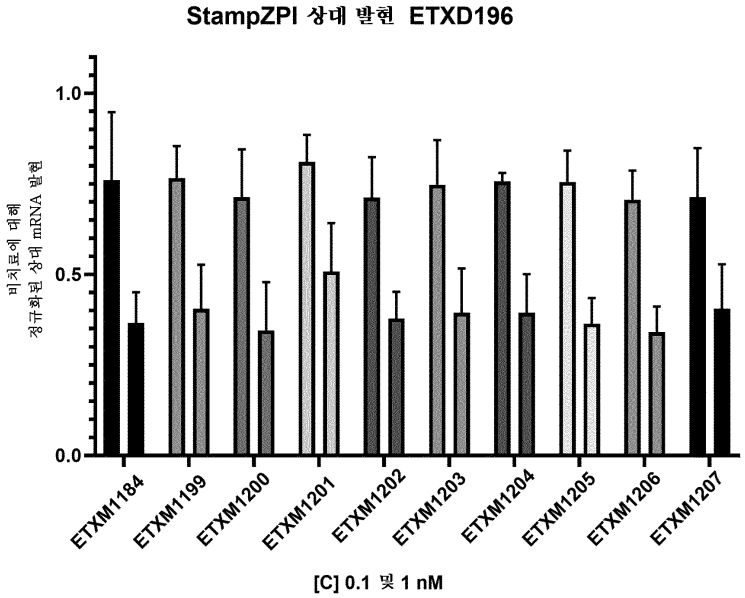


손상 후 제10일

도면20


무릎 직경 증가 (mm)
평균 ± SD
시각적 출혈 점수
평균 ± SD
복합 조직학 점수
평균 ± SD
무릎 직경 증가 (mm)
평균 ± SD
비히클 대조군
에드베이트 100 IU/kg
퍼루시판 3 mg/kg
ETXM1184 3 mg/kg
ETXM1184 10 mg/kg

도면21


StampZPI 상대 발현 ETXD196
1.0
0.5
0.0
ETXM1184
ETXM1199
ETXM1200
ETXM1201
ETXM1202
ETXM1203
ETXM1204
ETXM1205
ETXM1206
ETXM1207
[C] 0.1 및 1 nM

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.