(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0096867
(43) 공개일자 2025년06월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/067 (2006.01) *A61K 47/60* (2017.01)
A61K 47/64 (2017.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07H 19/06* (2006.01)
C07H 21/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07H 19/067 (2013.01)
A61K 47/60 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2025-7019575(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년10월04일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7012733
원출원일자(국제) 2018년10월04일
심사청구일자 2021년09월28일
(85) 번역문제출일자 2025년06월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/054444
(87) 국제공개번호 WO 2019/071028
국제공개일자 2019년04월11일
(30) 우선권주장
62/568,238 2017년10월04일 미국(US)

(71) 출원인
어비디티 바이오사이언시스 인크.
미국 캘리포니아 92121 샌디에고 사이언스 센터 드라이브 10578 스위트 125
(72) 발명자
지올 앤드류 잔
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노쓰 토리 파인즈 로드 10975 스위트 150
도팔라푸디 벤카타 라마나
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노쓰 토리 파인즈 로드 10975 스위트 150
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

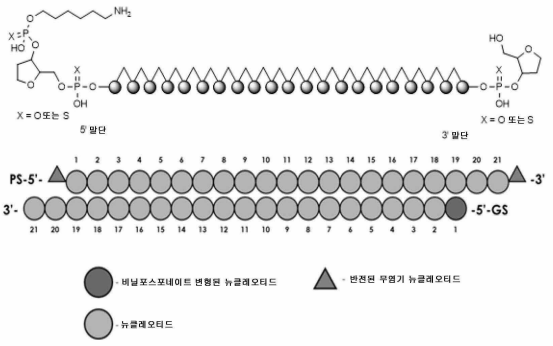
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **핵산-폴리펩티드 조성물 및 그의 용도**

(57) 요 약

변형된 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 조성물 및 약제학적 제제가 본원에서 개시된다. 또한, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 조성물 및 약제학적 제제를 이용하는 암의 치료 방법이 본원에 포함된다.

대 표 도 - 도1a



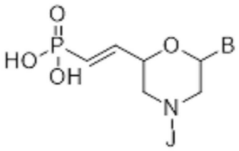
(52) CPC특허분류
A61K 47/64 (2017.08)
A61K 47/6807 (2017.08)
A61K 47/6811 (2017.08)
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6883 (2017.08)
C07H 19/06 (2013.01)
C07H 21/00 (2013.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
C12N 15/113 (2013.01)
(72) 발명자
아리아스 조엘 다이엘
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노쓰 토리 파인즈 로드 10975 스위트 150
츄 데이빗 사이-호
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노쓰 토리 파인즈 로드 10975 스위트 150
코치란 마이클 카라미안
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노쓰 토리 파인즈 로드 10975 스위트 150
브루크 롭
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노쓰 토리 파인즈 로드 10975 스위트 150
코바치 필립
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노쓰 토리 파인즈 로드 10975
말레코바 바르보라
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노쓰 토리 파인즈 로드 10975 스위트 150

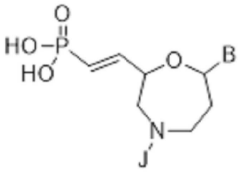
명 세 서

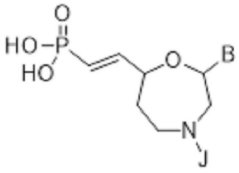
청구범위

청구항 1

적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드로서, 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 폴리뉴클레오티드:



,


또는


;

여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

J는 폴리뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 반전된 무염기 모이어티를 더 포함하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 3

제1항에 있어서, 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 폴리뉴클레오티드의 5'-말단에 위치하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 4

제1항에 있어서, 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드간 연결에 위치하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 5

제1항에 있어서, 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 2'-위치에서 추가로 변형되는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 6

제5항에 있어서, 2'-변형이 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-데옥시, 2'-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), 2'-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA), 2'-O-에틸옥시에틸(2'-O-EOE), 또는 2'-O-(2-N-메틸카르바모일에틸) 변형된 뉴클레오티드로부터 선택되는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 7

제2항에 있어서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결이 포스포로티오에이트 연결, 포스포로디티오에이트 연결, 포스포로디아미데이트 연결, 메틸포스포네이트 연결 또는 아미드 연결을 포함하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 8

제2항에 있어서, 적어도 하나의 반전된 무염기 모이어티가 적어도 하나의 말단에 존재하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 9

제1항에 있어서, 단일 가닥인 폴리뉴클레오티드.

청구항 10

제1항에 있어서, 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하기 위해 제1 폴리뉴클레오티드 및 제1 폴리뉴클레오티드에 혼성화되는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 11

제10항에 있어서, 제2 폴리뉴클레오티드가 적어도 하나의 변형을 포함하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 12

제10항에 있어서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드가 RNA 분자인 폴리뉴클레오티드.

청구항 13

제1항에 있어서, 결합 모이어티를 더 포함하고, 결합 모이어티가 인간화 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 단일 도메인 항체(sdAb), 또는 낙타과 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 14

제1항에 있어서, 결합 모이어티를 더 포함하고, 결합 모이어티가 펩티드 또는 소분자를 포함하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 결합 모이어티와 폴리뉴클레오티드가 결합 또는 C_1-C_6 알킬기를 통해 결합되는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 16

제13항 또는 제14항에 있어서, 결합 모이어티와 폴리뉴클레오티드가 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커를 통해 결합되고, 선택적으로 C_1-C_6 알킬기에 접합되는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 17

제1항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜을 더 포함하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 18

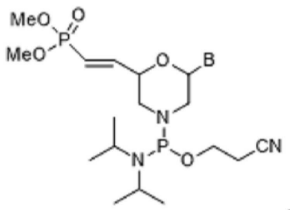
제17항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜이 1000 Da, 2000 Da 또는 5000 Da의 분자량을 갖는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 19

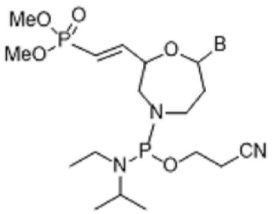
제1항에 있어서, 엔도솜 분해성 모이어티를 더 포함하는 것인 폴리뉴클레오티드.

청구항 20

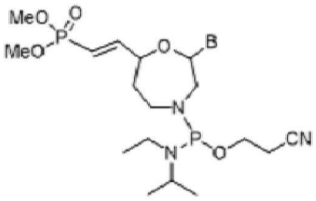
제1항의 올리고뉴클레오티드의 합성에 적합한 화합물로서, 상기 화합물이 하기로부터 선택되는 것인 화합물:



,



, 또는



;

여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이다.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 교차 참조

[0002] 본 출원은 2017년 10월 4일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/568,238호의 이익을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] RNA-유도된 유전자 침묵에 의한 유전자 억제는 전사 불활성화, 작은 간섭 RNA(siRNA)-유도된 mRNA 분해 및 siRNA-유도된 전사 감소와 같은 여러 수준의 제어를 제공한다. 일부 경우에, RNA 간섭(RNAi)은 다수의 세포 분열에 걸쳐 오래 지속되는 효과를 제공한다. 따라서, RNAi는 약물 표적 검증, 유전자 기능 분석, 경로 분석 및 질환 치료제에 유용한 실행 가능한 방법을 제시한다.

발명의 내용

[0004] 개시내용의 요약

[0005] 특정 실시양태에서, 폴리핵산(polynucleic acid) 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 조성물 및 약제학적 제제가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 또한 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 조성물 또는 약제학적 제제를 이용하는 질환 또는 병태(예를 들어, 암)를 치료하는 방법이 본원에서 설명된다.

[0006] 특정 실시양태에서, 하기 식 I의 분자가 본원에서 개시된다:

[0007] A-X-B-Y-C

[0008] 식 I

[0009] 여기서,

[0010] A는 결합 모이어티이고;

[0011] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0012] C는 중합체이고;

[0013] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0014] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0015] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 단일 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 2개 이상의 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 혼성화되어 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자이다.

[0018] 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214, 또는 1215-1242에 대해 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214 또는 1215-1242로부터 선택되는 서열로 이루어진다.

[0019] 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214, 또는 1215-1242에 대해 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214 또는 1215-1242로부터 선택되는 서열로 이루어진다.

[0020] 일부 실시양태에서, X 및 Y는 독립적으로 결합 또는 비중합체 링커기이다. 일부 실시양태에서, X는 결합이다. 일부 실시양태에서, X는 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 실시양태에서, Y는 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 실시양태에서, X는 선택적으로 C_1-C_6 알킬기에 접합된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, Y는 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일 도메인 항체(sdAb), 또는 낙타과(camelid) 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 항-EGFR 항체 또는 그의 결합 단편이다.

[0022] 일부 실시양태에서, C는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 실시양태에서, C는 약 5000 Da의 분자량을 갖는다.

[0023] 일부 실시양태에서, A-X는 B의 5' 말단에 접합되고, Y-C는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, Y-C는 B의 5' 말단에 접합되고 A-X는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, A-X, Y-C 또는 이들의 조합은 뉴클레오티드간(internucleotide) 연결기에 접합된다.

[0024] 일부 실시양태에서, 분자는 D를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, D는 C 또는 A에 접합된다.

[0025] 일부 실시양태에서, D는 하기 식 II에 따라 식 I의 분자에 접합된다:

[0026] $(A\text{-}X\text{-}B\text{-}Y\text{-}C_n)\text{-}L\text{-}D$

[0027] 식 II

[0028] 여기서,

[0029] A는 결합 모이어티이고;

[0030] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0031] C는 중합체이고;

[0032] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0033] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0034] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0035] D는 엔도솜 분해성(endosomolytic) 모이어티이고;

[0036] n은 0 내지 정수 1이며;

[0037] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; D는 A, B 또는 C 상의 임의의 위치에 접합된다.

[0038] 일부 실시양태에서, D는 INF7 또는 멜리틴이다.

[0039] 일부 실시양태에서, D는 엔도솜 분해성 중합체이다.

[0040] 일부 실시양태에서, L은 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 실시양태에서, L은 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다.

[0041] 일부 실시양태에서, 분자는 적어도 제2 결합 모이어티 A를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 제2 결합 모이어티 A는 A, B 또는 C에 접합된다. 일부 실시양태에서, 적어도 제2 결합 모이어티 A는 콜레스테롤이다.

[0042] 일부 실시양태에서, 분자는 적어도 추가의 폴리뉴클레오티드 B를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 추가의 폴리뉴클레오티드 B는 A, B, 또는 C에 접합된다.

[0043] 일부 실시양태에서, 분자는 적어도 추가의 중합체 C를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 추가의 중합체 C는 A, B, 또는 C에 접합된다.

[0044] 특정 실시양태에서, 하기 식 I의 분자가 본원에서 개시된다: A-X-B-Y-C(식 I). 여기서, A는 항체 또는 그의 결합 단편이고; B는 폴리뉴클레오티드이고; C는 중합체이고; X는 결합 또는 제1 비중합체 링커이고; Y는 결합 또는 제2 링커이고; 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; 여기서 A 및 C는 동일한 말단에서 B에 부착되지 않는다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 반전된(inverted) 무염기(abasic) 모이어티는 적어도 하나의 말단에 존재한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 단일 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 혼성화되어 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214, 또는 1215-1242에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214, 또는 1215-1242에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, Y는 비중합체 링커기이다. 일부 실시양태에서, X는 결합이다. 일부 실시양태에서, X는 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 실시양태에서, Y는 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 실시양태에서, X는 선택적으로 C_1-C_6 알킬기에 접합된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, Y는 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일 도메인 항체(sdAb), 또는 낙타과 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, C는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 실시양태에서, C는 약 1000 Da, 2000 Da 또는 5000 Da의 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, A-X는 B의 5' 말단에 접합되고, Y-C는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, Y-C는 B의 5' 말단에 접합되고, A-X는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, 분자는 D를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, D는 C 또는 A에 접합된다. 일부 실시양태에서, D는 하기 식 II에 따른 식 I의 분자에 접합된다: (A-X-B-Y-C_n)-L-D(식 II). 여기서, A는 항체 또는 그의 결합 단편이고; B는 폴리뉴클레오티드이고; C는 중합체이고; X는 결합 또는 제1 비중합체 링커이고; Y는 결합 또는 제2 링커이고; L은 결합 또는 제3 링커이고; D는 엔도솜 분해성 모이어티이고; c는 0 내지 1의 정수이며; 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 반전된 무염기 모이어티를 포함하고; 여기서 A 및 C는 동일한 말단에서 B에 부착되지 않고; D는 A 또는 C 중 임의의 곳에 또는 B의 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, D는 INF7 또는 멜리틴이다. 일부 실시양태에서, D는 엔도솜 분해성 중합체이다. 일부 실시양태에서, L은 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 실시양태에서, L은 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 분자는 적어도 제2 결합 모이어티를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 제2 결합 모이어티는 A, B 또는 C

에 접합된다. 일부 실시양태에서, 적어도 제2 결합 모이어티는 콜레스테롤이다. 일부 실시양태에서, 분자는 적어도 추가의 폴리뉴클레오티드 B를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 추가의 폴리뉴클레오티드 B는 A, B, 또는 C에 접합된다. 일부 실시양태에서, 분자는 적어도 추가의 중합체 C를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 추가의 중합체 C는 A, B, 또는 C에 접합된다.

[0045] 특정 실시양태에서, 상기 설명된 분자 및 약제학상 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 나노입자 제제로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 비경구, 경구, 비강내, 협측, 직장 또는 경피 투여용으로 제제화된다.

[0046] 특정 실시양태에서, 상기 설명된 분자를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 혈액 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 KRAS 관련, EGFR 관련, AR 관련 암, β-카테닌 관련 암, PIK3C 관련 암 또는 MYC 관련 암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 방광암, 유방암, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 다형성 교모세포종, 두경부암, 신장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선 암 또는 갑상선암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병, CLL, DLBCL 또는 다발성 골수종을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 종양 면역 요법이다.

[0047] 특정 실시양태에서, 상기 설명된 분자를 1차 세포에 투여하는 것을 포함하는, 환자의 1차 세포에서 표적 유전자의 발현을 억제하는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 방법은 생체내 방법이다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다.

[0048] 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 질환 또는 장애를 치료하기 위해 상기 설명된 분자를 포함하는 종양 면역 요법제가 본원에서 개시된다.

[0049] 특정 실시양태에서, 상기 설명된 분자를 포함하는 키트가 본원에서 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0050] 도 1a는 예시적인 분자 생물학 10에서 설명되는 바와 같이, 19개의 상보성 염기 및 3' 디뉴클레오티드 오버행(overhang)을 갖는 21mer 이중체의 구조를 그림으로 나타낸 표현을 도시한 것이다.

도 1b는 분자 생물학 실시예 10에서 설명되는 바와 같이, 19개의 상보성 염기 및 하나의 3' 디뉴클레오티드 오버행을 갖는 블런트(blunt) 말단 이중체의 구조를 그림으로 나타낸 표현을 도시한 것이다.

도 2는 분자 생물학 실시예 11에서 설명되는 바와 같이, HPRT siRNA를 사용한 HCT 형질감염에 대한 Log(siRNA(nM)) 대 상대적인 HPRT mRNA(%)의 플롯을 도시한 것이다.

도 3은 분자 생물학 실시예 12에서 설명되는 바와 같이, MSTN siRNA를 사용한 SJCRH30 형질감염에 대한 Log(siRNA(nM)) 대 상대적인 MSTN mRNA 수준(비처리된 대조군의 %)의 플롯을 도시한 것이다.

도 4는 분자 생물학 실시예 13에서 설명되는 바와 같이, 항체 siRNA 접합체의 IV 투여 후에 비복근에서의 생체내 MSTN 및 HPRT mRNA 하향조절을 보여준다.

도 5는 분자 생물학 실시예 14에서 설명되는 바와 같이, 항체 siRNA 접합체의 IV 투여 후에 (A) 비복근, (B) 사두근 및 (C) 심장 근육에서의 생체내 MSTN mRNA 하향조절을 보여준다.

도 6은 분자 생물학 실시예 15에서 설명되는 바와 같이, 항체 siRNA 접합체의 TV 투여 후에 (A) 비복근 및 (B) 간에서의 생체내 HPRT mRNA 하향조절을 보여준다.

도 7은 분자 생물학 실시예 16에서 설명되는 바와 같이, 농도(nM) 대 % SSB mRNA의 플롯을 보여준다.

도 8은 분자 생물학 실시예 17에서 설명되는 바와 같이, SJCRH30 형질감염에 대한 siRNA 농도(nM) 대 상대적인 MSTN(도 8A) 및 SSB(도 8B) mRNA 발현의 플롯을 보여준다.

도 9는 분자 생물학 실시예 18에 기재된 바와 같이 siRNA 농도(nM) 대 상대적인 MSTN(도 9A) 및 SSB(도 9B) mRNA 발현의 플롯을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 개시내용의 상세한 설명

[0052] 핵산(예를 들어, RNAi) 요법은 높은 선택성 및 특이성을 갖는 표적 요법이다. 그러나, 일부 경우에, 핵산 요법은 또한 불량한 세포내 흡수, 제한된 혈액 안정성 및 비특이적 면역 자극에 의해 방해된다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 예를 들어,보다 우수한 안정화 및/또는 낮은 독성을 위한 신규한 링커, 증가된 표적 특이성 및/또는 표적 전달을 위한 결합 모이어티의 최적화, 및 안정성 증가 및/또는 표적을 벗어난(off-target) 효과 감소를 위한 핵산 중합체 변형과 같은 핵산 조성물의 다양한 변형이 탐구된다.

[0053] 일부 실시양태에서, 핵산 조성물을 구성하는 상이한 성분의 배열 또는 순서는 세포내 흡수, 안정성, 독성, 효능 및/또는 비특이적 면역 자극에 추가로 영향을 미친다. 예를 들어, 핵산 성분이 결합 모이어티, 중합체 및 폴리핵산 분자(또는 폴리뉴클레오티드)를 포함하는 경우, 결합 모이어티, 중합체 및/또는 폴리핵산 분자(또는 폴리뉴클레오티드)의 순서 또는 배열(예를 들어, 결합 모이어티-폴리핵산 분자-중합체, 결합 모이어티-중합체-폴리핵산 분자 또는 중합체-결합 모이어티-폴리핵산 분자)은 세포내 흡수, 안정성, 독성, 효능 및/또는 비특이적 면역 자극에 추가로 영향을 미친다.

[0054] 일부 실시양태에서, 핵산 성분의 배열이 세포내 흡수, 안정성, 독성, 효능 및/또는 비특이적 면역 자극에 영향을 미치는 분자가 본원에서 설명된다. 일부 경우에, 분자는 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 분자는 하기 식 I에 따른 분자를 포함한다: A-X-B-Y-C. 여기서, A는 결합 모이어티이고, B는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드이고, C는 중합체이고, X는 결합 또는 제1 링커이고, Y는 결합 또는 제2 링커이다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 식 I의 분자는 엔도솜 분해성 모이어티인 D를 추가로 포함한다.

[0055] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 바와 같이 배열된 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 분자는 세포내 흡수, 안정성 및/또는 효능을 향상시킨다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 바와 같이 배열된 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 분자는 독성 및/또는 비특이적 면역 자극을 감소시킨다. 일부 경우에, 분자는 하기 식 I에 따른 분자를 포함한다: A-X-B-Y-C. 여기서, A는 결합 모이어티이고, B는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드이고, C는 중합체이고, X는 결합 또는 제1 링커이고, Y는 결합 또는 제2 링커이다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 식 I의 분자는 엔도솜 분해성 모이어티인 D를 추가로 포함한다.

[0056] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 분자는 질환 또는 장애를 치료하기 위해 추가로 사용된다. 일부 경우에, 질환 또는 장애의 치료를 위한 분자는 하기 식 I에 따른 분자이다: A-X-B-Y-C. 여기서, A는 결합 모이어티이고, B는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드이고, C는 중합체이고, X는 결합 또는 제1 링커이고, Y는 결합 또는 제2 링커이다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 식 I의 분자는 엔도솜 분해성 모이어티인 D를 추가로 포함한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 분자는 또한 이를 필요로 하는 환자의 1차 세포에서 표적 유전자의 발현을 억제하기 위해 사용된다. 그러한 경우에, 그러한 사용을 위한 분자는 하기 식 I에 따른 분자이다: A-X-B-Y-C. 여기서, A는 결합 모이어티이고, B는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드이고, C는 중합체이고, X는 결합 또는 제1 링커이고, Y는 결합 또는 제2 링커이다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 반전된 무염기 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 식 I의 분자는 엔도솜 분해성 모이어티인 D를 추가로 포함한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 분자는 질환 또는 장애의 치료를 위한 종양 면역 요법으로서 추가로 사용된다. 일부 경우에, 분자는 하기 식 I에 따른 분자이다: A-X-B-Y-C. 여기서, A는 결합 모이어티이고, B는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드이고, C는 중합체이고, X는 결합 또는 제1 링커이고, Y는 결합 또는 제2 링커이다. 일부 경우에, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 반전된 무염기 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 식 I의 분자는 엔도솜 분해성 모이어티인 D를 추가로 포함한다.

[0059] 추가의 실시양태에서, 본원에서 설명되는 하나 이상의 분자를 포함하는 키트가 본원에서 설명된다.

[0060] **치료 분자 플랫폼**

[0061] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 분자(예를 들어, 치료 분자)는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함한다. 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 하기 식 I에 따른 분자를 포함한다:

[0062] A-X-B-Y-C

[0063] 식 I

[0064] 여기서,

[0065] A는 결합 모이어티이고;

[0066] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0067] C는 중합체이고;

[0068] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0069] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0070] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0071] 일부 경우에, 식 I의 분자는 엔도솜 분해성 모이어티인 D를 추가로 포함한다.

[0072] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 A 및/또는 적어도 하나의 C는 B의 5' 말단, B의 3' 말단, B의 내부 부위, 또는 이들의 임의의 조합에서 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 A는 B의 하나의 말단에서 접합되고, 적어도 하나의 C는 B의 반대 말단에서 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 A는 B의 한 말단에서 접합되는 반면, 적어도 하나의 C는 B의 내부 부위에서 접합된다.

[0073] 일부 경우에, A 및 C는 동일한 말단에서 B에 접합되거나 부착되지 않는다. 일부 경우에, A는 B의 제1 말단에서 B에 부착되거나 접합된다. 일부 경우에, C는 B의 제2 말단에서 B에 부착되거나 접합되고, B의 제2 말단은 제1 말단과 상이하다. 일부 경우에, A는 B의 5' 말단에서 B에 부착되거나 접합되고, C는 B의 3' 말단에서 B에 부착되거나 접합된다. 다른 경우에, A는 B의 3' 말단에서 B에 부착되거나 접합되고, C는 B의 5' 말단에서 B에 부착되거나 접합된다.

[0074] 일부 실시양태에서, A는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, C는 중합체이다. 일부 경우에, A 및 C는 동일한 말단에서 B에 접합되거나 부착되지 않는다. 일부 경우에, A는 B의 제1 말단에서 B에 부착되거나 접합된다. 일부 경우에, C는 B의 제2 말단에서 B에 부착되거나 접합되고, B의 제2 말단은 제1 말단과 상이하다. 일부 경우에, A는 B의 5' 말단에서 B에 부착되거나 접합되고, C는 B의 3' 말단에서 B에 부착되거나 접합된다. 다른 경우에, A는 B의 3' 말단에서 B에 부착되거나 접합되고, C는 B의 5' 말단에서 B에 부착되거나 접합된다. 일부 경우에, A를 B에 연결하는 X는 결합 또는 비중합체 링커이다. 일부 경우에, X는 비펩티드 링커(또는 아미노산 잔기를 포함하지 않는 링커)이다. 일부 경우에, B를 C에 연결하는 Y는 결합 또는 제2 링커이다. 일부 경우에, X는 A를 B의 5' 말단에 연결하고, Y는 C를 B의 3' 말단에 연결한다. 다른 경우에, X는 A를 B의 3' 말단에 연결하고, Y는 C를 B의 5' 말단에 연결한다.

[0075] 일부 실시양태에서, X-B는 A의 N-말단, C-말단, 불변 영역, 힌지 영역 또는 Fc 영역에 접합되거나 부착된다. 일부 경우에, X-B는 A의 N-말단에 접합되거나 부착된다 일부 경우에, X-B는 A의 C-말단에 접합되거나 부착된다. 일부 경우에, X-B는 A의 힌지 영역에 접합되거나 부착된다. 일부 경우에, X-B는 불변 영역에 접합되거나 부착된다. 일부 경우에, X-B는 A의 Fc 영역에 접합되거나 부착된다.

[0076] 일부 경우에, 적어도 하나의 B 및/또는 적어도 하나의 C, 및 선택적으로 적어도 하나의 D가 제1 A에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 B는 말단(예를 들어, 5' 말단 또는 3' 말단)에서 제1 A에 접합되거나 또는 내부 부위를 통해 제1 A에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 C는 제1 A에 직접 또는 2개 이상의 B를 통해 간접적으로 접합된다. 2개 이상의 B를 통해 간접적으로 접합될 경우, 2개 이상의 C는 제1 A와 동일한 B 상의 말단에서, 제1 A의 반대 말단에서, 또는 독립적으로 내부 부위에서 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 추가의 A가 제1 A, B 또는 C에 추가로 접합된다. 추가의 경우에, 적어도 하나의 D는 선택적으로 제1 A, 적어도 하나의 B 또는 적어도 하나의 C에 직접 또는 간접적으로 접합된다. 제1 A에 직접 접합되는 경우, 적어도 하나의 D는 또한 선택적으로 적어도 하나의 B에 접합되어 A-D-B 접합체를 형성하거나 또는 선택적으로 적어도 하나의 B 및

적어도 하나의 C에 접합되어 A-D-B-C 접합체를 형성한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 추가의 A는 제1 A와 상이하다.

[0077] 일부 경우에, 2개 이상의 B 및/또는 2개 이상의 C가 제1 A에 접합된다. 일부 경우에, 2개 이상의 B는 말단(예를 들어, 5' 말단 또는 3' 말단)에서 제1 A에 접합되거나 또는는 내부 부위를 통해 제1 A에 접합된다. 일부 경우에, 2개 이상의 C는 제1 A에 직접 또는 2개 이상의 B를 통해 간접적으로 접합된다. 2개 이상의 B를 통해 간접적으로 접합되는 경우, 2개 이상의 C는 제1 A와 동일한 B 상의 말단에서, 제1 A의 반대 말단에서, 또는 독립적으로 내부 부위에서 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 추가의 A가 제1 A, 2개 이상의 B 또는 2개 이상의 C에 추가로 접합된다. 추가의 경우에, 적어도 하나의 D는 선택적으로 제1 A, 2개 이상의 B 또는 적어도 2개 이상의 C에 직접 또는 간접적으로 접합된다. 제1 A에 간접적으로 접합되는 경우, 적어도 하나의 D는 2개 이상의 B를 통해, 2개 이상의 C를 통해, A-B-C-D 타입 접합체를 형성하기 위해 B-C 배향을 통해 또는 A-C-B-D 타입 접합체를 형성하기 위해 C-B 배향을 통해 제1 A에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 추가의 A는 제1 A와 상이하다. 일부 경우에, 2개 이상의 B는 상이하다. 다른 경우에, 2개 이상의 B는 동일하다. 일부 경우에, 2개 이상의 C는 상이하다. 다른 경우에, 2개 이상의 C는 동일하다. 추가의 경우에, 2개 이상의 D는 상이하다. 추가의 경우에, 2개 이상의 D는 동일하다.

[0078] 일부 경우에, 2개 이상의 B 및/또는 2개 이상의 D, 선택적으로 2개 이상의 C가 제1 A에 접합된다. 일부 경우에, 2개 이상의 B는 말단(예를 들어, 5' 말단 또는 3' 말단)에서 제1 A에 접합되거나 또는는 내부 부위를 통해 제1 A에 접합된다. 일부 경우에, 2개 이상의 D는 제1 A에 직접 또는 2개 이상의 B를 통해 간접적으로 접합된다. 2개 이상의 B를 통해 간접적으로 접합되는 경우, 2개 이상의 D는 제1 A와 동일한 B 상의 말단에서, 제1 A의 반대 말단에서, 또는 독립적으로 내부 부위에서 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 추가의 A가 제1 A, 2개 이상의 B 또는 2개 이상의 D에 추가로 접합된다. 추가의 경우에, 적어도 하나의 C는 선택적으로 제1 A, 2개 이상의 B 또는 적어도 2개 이상의 D에 직접 또는 간접적으로 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 추가의 A는 제1 A와 상이하다. 일부 경우에, 2개 이상의 B는 상이하다. 다른 경우에, 2개 이상의 B는 동일하다. 일부 경우에, 2개 이상의 C는 상이하다. 다른 경우에, 2개 이상의 C는 동일하다. 추가의 경우에, 2개 이상의 D는 상이하다. 추가의 경우에, 2개 이상의 D는 동일하다.

[0079] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 분자(예를 들어, 치료 분자)는 하기 식 II에 따른 분자를 포함한다:

[0080] $(A\text{-}X\text{-}B\text{-}Y\text{-}C_c)\text{-}L\text{-}D$

[0081] 식 II

[0082] 여기서,

[0083] A는 결합 모이어티이고;

[0084] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0085] C는 중합체이고;

[0086] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0087] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0088] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0089] D는 엔도솜 분해성 모이어티이고;

[0090] c는 0 내지 1의 정수이며;

[0091] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; D는 A, B 또는 C 상의 임의의 위치에 접합된다.

[0092] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 분자(예를 들어, 치료 분자)는 하기 식 III에 따른 분자를 포함한다:

[0093] $A_a\text{-}X\text{-}B_b\text{-}Y\text{-}C_c\text{-}L\text{-}D_n$

[0094] 식 III

[0095] 여기서,

[0096] A는 결합 모이어티이고;

[0097] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0098] C는 중합체이고;

[0099] D는 엔도솜 분해성 모이어티이고;

[0100] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0101] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0102] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0103] a 및 b는 독립적으로 1-3의 정수이고;

[0104] c는 0 내지 3의 정수이며;

[0105] n은 0 내지 10의 정수이며;

[0106] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; A는 B, C 또는 D 상의 임의의 위치에 접합되고; B는 A, C 또는 D의 어느 곳에 나 접합되고; C는 A, B 또는 D 상의 임의의 위치에 접합되고; D는 A, B 또는 C 상의 임의의 위치에 접합된다.

[0107] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 분자(예를 들어, 치료 분자)는 하기 식 IIIa에 따른 분자를 포함한다: A-X-B-L-D-Y-C.

[0108] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 분자(예를 들어, 치료 분자)는 하기 식 IIIb에 따른 분자를 포함한다: A_a-X-B_b-L-D_n.

[0109] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 분자(예를 들어, 치료 분자)는 하기 식 IV에 따른 분자를 포함한다:

[0110] A-X-$(B_b$-Y-C_c-L-$D_n)_m$

[0111] 여기서,

[0112] A는 결합 모이어티이고;

[0113] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0114] C는 중합체이고;

[0115] D는 엔도솜 분해성 모이어티이고;

[0116] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0117] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0118] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0119] a 및 b는 독립적으로 1-3의 정수이고;

[0120] c는 0 내지 3의 정수이며;

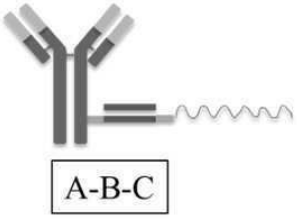
[0121] n은 0 내지 10의 정수이며;

[0122] m은 1-3의 정수이며;

[0123] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; C는 B 또는 D 상의 임의의 위치에 접합되고; D는 B 또는 C 상의 임의의 위치에 접합된다.

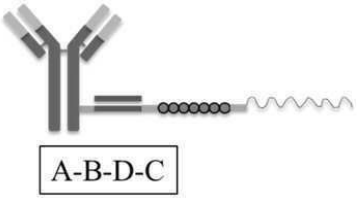
[0124] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 분자(예를 들어, 치료 분자)는 하기 식 IVa에 따른 분자를 포함한다: A-X-$(B_b$-L-D_n-Y-$C_c)_m$.

[0125] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



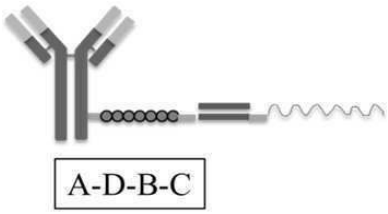
[0126]

[0127] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



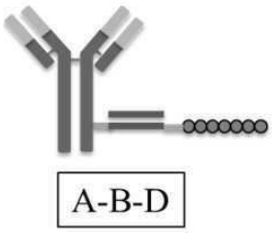
[0128]

[0129] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



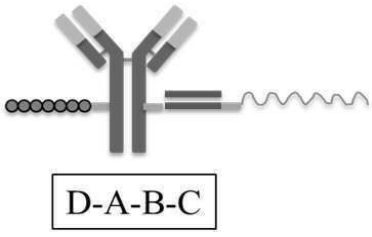
[0130]

[0131] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



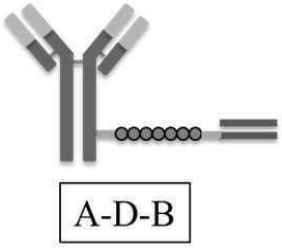
[0132]

[0133] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



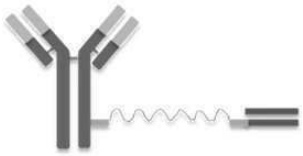
[0134]

[0135] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



[0136]

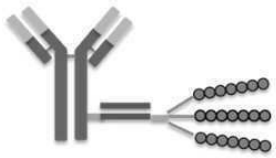
[0137] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



A-C-B

[0138]

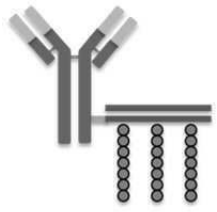
[0139] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



$A\text{-}B\text{-}(D)_n$

[0140]

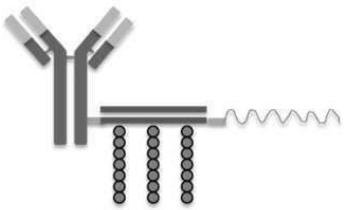
[0141] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



$A\text{-}B\text{-}(D)_n$

[0142]

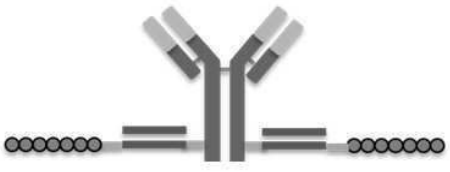
[0143] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



$A\text{-}B\text{-}(D)_n\text{-}C$

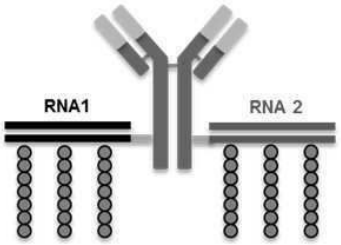
[0144]

[0145] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



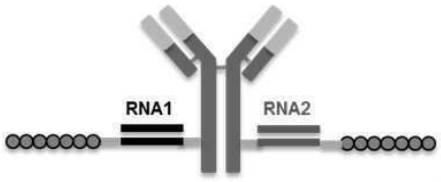
[0146]

[0147] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



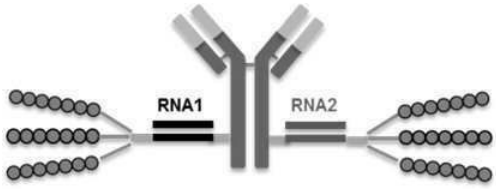
[0148]

[0149] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



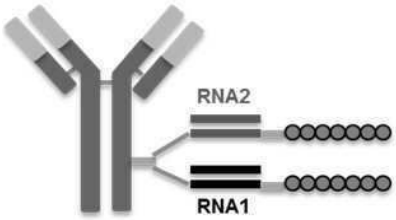
[0150]

[0151] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



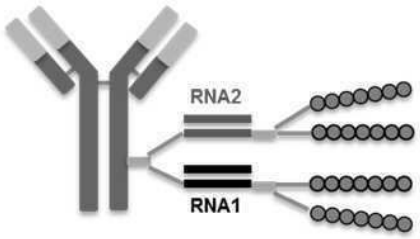
[0152]

[0153] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



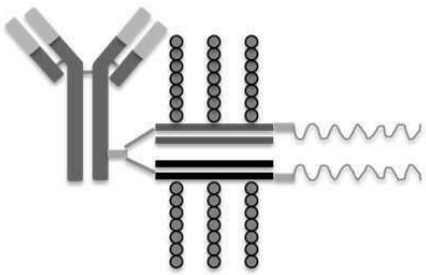
[0154]

[0155] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



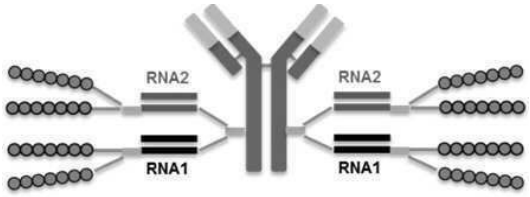
[0156]

[0157] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



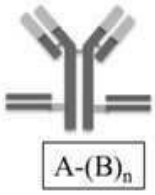
[0158]

[0159] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



[0160]

[0161] 일부 실시양태에서, 분자(예를 들어, 치료 분자)는 아래에서 예시되는 분자이다:



[0162]



[0163] 상기 예시된 바와 같은 은 단지 제시를 위한 것으로서, 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일 도메인 항체(sdAb), 또는 낙타과 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다.

[0164] **폴리핵산 분자 표적**

[0165] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 종양 유전자 상의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자(또는 폴리뉴클레오티드)이다. 일부 경우에, 종양 유전자는 성장 인자 또는 미토겐, 수용체 티로신 키나제, 세포질 티로신 키나제, 세포질 세린/트레오닌 키나제, 조절 GTPase 및 전사 인자로 추가로 분류된다. 예시적인 성장 인자는 c-Sis를 포함한다. 예시적인 수용체 티로신 키나제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 혈소판 유래 성장 인자 수용체(PDGFR), 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR) 및 HER2/neu를 포함한다. 예시적인 세포질 티로신 키나제는 Src-패밀리 티로신 키나제, 티로신 키나제의 Syk-ZAP-70 패밀리, 티로신 키나제의 BTK 패밀리, 및 CML에서의 Abl 유전자를 포함한다. 예시적인 세포질 세린/트레오닌 키나제는 Raf 키나제 및 시클린 의존성 키나제를 포함한다. 예시적인 조절 GTPase는 Ras 단백질 패밀리, 예를 들어 KRAS를 포함한다. 예시적인 전사 인자는 MYC 유전자를 포함한다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 종양 유전자는 성장 인자 또는 미토겐, 수용체 티로신 키나제, 세포질 티로신 키나제, 세포질 세린/트레오닌 키나제, 조절 GTPase 또는 전사 인자로부터 선택되는 종양 유전자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 성장 인자 또는 미토겐, 수용체 티로신 키나제, 세포질 티로신 키나제, 세포질 세린/트레오닌 키나제, 조절 GTPase 또는 전사 인자로부터 선택되는 종양 유전자의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다.

[0166] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 종양 유전자는 *Abl, AKT-2, ALK, AML1(또는 RUNX1), AR, AXL, BCL-2, 3, 6, BRAF, c-MYC, EGFR, ErbB-2(Her2, Neu), Fms, FOS, GLI1, HPRT1, IL-3, INTS2, JUN, KIT, KS3, K-sam, LBC(AKAP13), LCK, LMO1, LMO2, LYL1, MAS1, MDM2, MET, MLL(KMT2A), MOS, MYB, MYH11/CBFB, NOTCH1(TAN1), NTRK1(TRK), OST(SLC51B), PAX5, PIM1, PRAD-1, RAF, RAR/PML, HRAS, KRAS, NRAS, REL/NRG, RET, ROS, SKI, SRC, TIAM1,* 또는 *TSC2*를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 *Abl, AKT-2, ALK, AML1(또는 RUNX1), AR, AXL, BCL-2, 3, 6, BRAF, c-MYC, EGFR, ErbB-2(Her2, Neu), Fms, FOS, GLI1, HPRT1, IL-3, INTS2, JUN, KIT, KS3, K-sam, LBC(AKAP13), LCK, LMO1, LMO2, LYL1, MAS1, MDM2, MET, MLL(KMT2A), MOS, MYB, MYH11/CBFB, NOTCH1(TAN1), NTRK1(TRK), OST(SLC51B), PAX5, PIM1, PRAD-1, RAF, RAR/PML, HRAS, KRAS, NRAS, REL/NRG, RET, ROS, SKI, SRC, TIAM1,* 또는 *TSC2*의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다.

[0167] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 종양 유전자는 *KRAS, EGFR, AR, HPRT1, CNNTB1*(β-카테닌) 또는 β-카테닌 관련 유전자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 *KRAS, EGFR, AR, HPRT1, CNNTB1*(β-카테닌)

또는 β-카테닌 관련 유전자의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 *KRAS*의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 *EGFR*의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 *AR*의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 *CNNTB1*(β-카테닌)의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 *CNNTB1*(β-카테닌) 관련 유전자의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다. 일부 경우에, β-카테닌 관련 유전자는 *PIK3CA*, *PIK3CB*, 및 *Myc*를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 B는 *HPRT1*의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다.

[0168] *키르스텐(Kirsten) 래트 육종 바이러스 종양 유전자 상동체(KRAS)를 표적으로 하는 폴리핵산 분자*

[0169] 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양 유전자 상동체(GTPase KRas, V-Ki-ras2 키르스텐 래트 육종 바이러스 종양 유전자 상동체 또는 KRAS로도 알려짐)는 세포 분열 조절에 관여한다. K-Ras 단백질은 Ras 수퍼패밀리에 속하는 GTPase이다. 일부 경우에, K-Ras는 세포 주기 진행을 조절할 뿐만 아니라, 상이한 환경적 트리거(예를 들어, 세포 스트레스, 자외선, 열 충격 또는 이온화 방사선 조사) 하에서 성장 정지, 아폽토시스 및 복제 노화를 유도한다. 일부 경우에, 야생형 *KRAS* 유전자는 상이한 유형의 암에서 종양 진행 동안 빈번하게 손실되는 것으로 나타났지만, *KRAS* 유전자의 돌연변이는 암 발생과 관련되었다. 일부 경우에, KRAS 증폭은 또한 암 발생에 연루되었다(예를 들어, 문헌 [Valtorta *et al.* "KRAS gene amplification in colorectal cancer and impact on response to EGFR-targeted therapy," *Int. J. Cancer* **133**: 1259-1266 (2013)] 참조). 이 경우에, 암은 환자가 특정 억제제 또는 억제제 클래스에 대한 내성을 획득한 불응성 암에 관련된다.

[0170] 일부 실시양태에서, *KRAS* 유전자는 야생형이거나 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *KRAS* mRNA는 야생형이거나 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 야생형 *KRAS* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 돌연변이(예를 들어, 치환, 결실 또는 부가)를 포함하는 *KRAS* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다.

[0171] 일부 실시양태에서, *KRAS* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *KRAS* DNA 또는 RNA는 엑손 1의 코돈 12 또는 13에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *KRAS* DNA 또는 RNA는 코돈 61, 63, 117, 119 또는 146에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, *KRAS* DNA 또는 RNA는 KRAS 폴리펩티드의 아미노산 잔기 12, 13, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 36, 59, 61, 63, 64, 68, 110, 116, 117, 119, 146, 147, 158, 164, 176, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *KRAS* DNA 또는 RNA는 KRAS 폴리펩티드의 G12V, G12D, G12C, G12A, G12S, G12F, G13C, G13D, G13V, A18D, L19F, T20R, Q22K, I24N, N26K, I36L, I36M, A59G, A59E, Q61K, Q61H, Q61L, Q61R, E63K, Y64D, Y64N, R68S, P110S, K117N, C118S, A146T, A146P, A146V, K147N, T158A, R164Q, K176Q, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 아미노산 잔기에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0172] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *KRAS* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 엑손 1의 코돈 12 또는 13에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *KRAS* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 코돈 61, 63, 117, 119 또는 146에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *KRAS* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 KRAS 폴리펩티드의 아미노산 잔기 12, 13, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 36, 59, 61, 63, 64, 68, 110, 116, 117, 119, 146, 147, 158, 164, 176, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *KRAS* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 KRAS 폴리펩티드의 G12V, G12D, G12C, G12A, G12S, G12F, G13C, G13D, G13V, A18D, L19F, T20R, Q22K, I24N, N26K, I36L, I36M, A59G, A59E, Q61K, Q61H, Q61L, Q61R, E63K, Y64D, Y64N, R68S, P110S, K117N, C118S, A146T, A146P, A146V, K147N, T158A, R164Q, K176Q, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 아미노산 잔기에 상응하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0173] *표피 성장 인자 수용체(EGFR)를 표적으로 하는 폴리핵산 분자*

[0174] 표피 성장 인자 수용체(EGFR, ErbB-1 또는 HER1)는 막 횡단 티로신 키나제 수용체 및 ErbB 수용체 패밀리의 구성원(또한 HER2/c-neu(ErbB-2), Her3(ErbB-3) 및 Her4(ErbB-4)를 포함함)이다. 일부 경우에, EGFR 돌연변이는 RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT 및/또는 JAK/STAT 경로의 하류 활성화를 유도하여, 유사분열, 세포 증식 및 아폽토시스의 억제를 초래한다. 또한, 야생형 EGFR 유전자의 증폭은 교모세포종 및 비소세포 폐암과 같은 암의 발생에 연루된다(Talasila, et al., "EGFR Wild-type Amplification and Activation Promote Invasion and Development of Glioblastoma Independent of Angiogenesis," Acta Neuropathol. 125(5): 683-698 (2013); Bell *et al.*,

"Epidermal GrowthFactor Receptor Mutations and Gene Amplification in Non-Small-Cell Lung Cancer: Molecular Analysis of the IDEAL/INTACT Gefitinib Trials," *J. Clinical Oncology* **23**(31): 8081-8092 (2005)).

[0175] 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 야생형 *EGFR* 또는 돌연변이를 포함하는 *EGFR*이다. 일부 경우에, *EGFR*은 야생형 *EGFR*이다. 일부 경우에, *EGFR* DNA 또는 RNA는 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 야생형 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 돌연변이(예를 들어, 치환, 결실 또는 부가)를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0176] 일부 경우에, *EGFR* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 엑손 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, 하나 이상의 엑손은 엑손 18, 엑손 19, 엑손 20, 엑손 21 또는 엑손 22를 포함한다. 일부 경우에, *EGFR* DNA 또는 RNA는 엑손 18, 엑손 19, 엑손 20, 엑손 21, 엑손 22 또는 이들의 조합에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0177] 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 34, 38, 45, 62, 63, 77, 78, 108, 114, 120, 140, 148, 149, 160, 177, 178, 189, 191, 198, 220, 222, 223, 229, 237, 240, 244, 252, 254, 255, 256, 263, 270, 273, 276, 282, 288, 289, 301, 303, 304, 309, 314, 326, 331, 354, 363, 373, 337, 380, 384, 393, 427, 428, 437, 441, 447, 465, 475, 515, 526, 527, 531, 536, 541, 546, 571, 588, 589, 596, 596, 598, 602, 614, 620, 628, 636, 641, 645, 651, 671, 689, 694, 700, 709, 712, 714, 715, 716, 719, 720, 721, 731, 733, 739-744, 742, 746-750, 746-752, 746, 747, 747-749, 747-751, 747-753, 751, 752, 754, 752-759, 750, 761-762, 761, 763, 765, 767-768, 767-769, 768, 769, 769-770, 770-771, 772, 773-774, 773, 774, 774-775, 776, 779, 783, 784, 786, 790, 792, 794, 798, 803, 805, 807, 810, 826, 827, 831, 832, 833, 835, 837, 838, 839, 842, 843, 847, 850, 851, 853, 854, 856, 858, 861, 863, 894, 917, 967, 1006, 1019, 1042, 1100, 1129, 1141, 1153, 1164, 1167 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 747, 761, 790, 854, 858 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 761, 790, 858 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 747에 상응하는 위치에 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 761에 상응하는 위치에 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 790에 상응하는 위치에 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 854에 상응하는 위치에 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 858에 상응하는 위치에 돌연변이를 포함한다.

[0178] 일부 실시양태에서, *EGFR* DNA 또는 RNA는 EGFR 폴리펩티드의 T34M, L38V, E45Q, L62R, G63R, G63K, S77F, F78L, R108K, R108G, E114K, A120P, L140V, V148M, R149W, E160K, S177P, M178I, K189T, D191N, S198R, S220P, R222L, R222C, S223Y, S229C, A237Y, C240Y, R244G, R252C, R252P, F254I, R255(넌센스 돌연변이), D256Y, T263P, Y270C, T273A, Q276(넌센스), E282K, G288(프레임 시프트), A289D, A289V, A289T, A289N, A289D, V301(결실), D303H, H304Y, R309Q, D314N, C326R, G331R, T354M, T363I, P373Q, R337S, S380(프레임 시프트), T384S, D393Y, R427L, G428S, S437Y, V441I, S447Y, G465R, I475V, C515S, C526S, R527L, R531(넌센스), V536M, L541I, P546Q, C571S, G588S, P589L, P596L, P596S, P596R, P596L, G598V, G598A, E602G, G614D, C620Y, C620W, C628Y, C628F, C636Y, T638M, P641H, S645C, V651M, R671C, V689M, P694S, N700D, E709A, E709K, E709Q, E709K, F712L, K714N, I715S, K716R, G719A, G719C, G719D, G719S, S720C, S720F, G721V, W731(정지), P733L, K739-I744(삽입), V742I, V742A, E746-A750(결실), E746K, L747S, L747-E749(결실), L747-T751(결실), L747-P753(결실), G746-S752(결실), T751I, S752Y, K754(결실), S752-I759(결실), A750P, D761-E762(예를 들어, 잔기 EAFQ 삽입(서열 번호 2110)), D761N, D761Y, A763V, V765A, A767-S768(예를 들어, 잔기 TLA 삽입), A767-V769(예를 들어, 잔기 ASV 삽입), S768I, S768T, V769L, V769M, V769-D770(예를 들어, 잔기 Y 삽입), 770-771(예를 들어, 잔기 GL 삽입), 770-771(예를 들어, 잔기 G 삽입), 770-771(예를 들어, 잔기 CV 삽입), 770-771(예를 들어, 잔기 SVD 삽입), P772R, 773-774(예를 들어, 잔기 NPH 삽입), H773R, H773L, V774M, 774-775(예를 들어, 잔기 HV 삽입), R776H, R776C, G779F, T783A, T784F, T854A, V786L, T790M, L792P, P794H, L798F, R803W, H805R, D807H, G810S, N826S, Y827(넌센스), R831H, R832C, R832H, L833F, L833V, H835L, D837V, L838M, L838P, A839V, N842H, V843L, T847K, T847I, H850N, V851A, I853T, F856L, L858R, L858M, L861Q, L861R, G863D, Q894L, G917A, E967A, D1006Y, P1019L, S1042N, R1100S, H1129Y,

T1141S, S1153I, Q1164R, L1167M, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0179] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 엑손 18, 엑손 19, 엑손 20, 엑손 21, 엑손 22 또는 이들의 조합에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 34, 38, 45, 62, 63, 77, 78, 108, 114, 120, 140, 148, 149, 160, 177, 178, 189, 191, 198, 220, 222, 223, 229, 237, 240, 244, 252, 254, 255, 256, 263, 270, 273, 276, 282, 288, 289, 301, 303, 304, 309, 314, 326, 331, 354, 363, 373, 337, 380, 384, 393, 427, 428, 437, 441, 447, 465, 475, 515, 526, 527, 531, 536, 541, 546, 571, 588, 589, 596, 596, 598, 602, 614, 620, 628, 636, 641, 645, 651, 671, 689, 694, 700, 709, 712, 714, 715, 716, 719, 720, 721, 731, 733, 739-744, 742, 746-750, 746-752, 746, 747, 747-749, 747-751, 747-753, 751, 752, 754, 752-759, 750, 761-762, 761, 763, 765, 767-768, 767-769, 768, 769, 769-770, 770-771, 772, 773-774, 773, 774, 774-775, 776, 779, 783, 784, 786, 790, 792, 794, 798, 803, 805, 807, 810, 826, 827, 831, 832, 833, 835, 837, 838, 839, 842, 843, 847, 850, 851, 853, 854, 856, 858, 861, 863, 894, 917, 967, 1006, 1019, 1042, 1100, 1129, 1141, 1153, 1164, 1167 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 747, 761, 790, 854, 858 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 761, 790, 858 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 747에 상응하는 위치에 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 761에 상응하는 위치에 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 790에 상응하는 위치에 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 854에 상응하는 위치에 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 858에 상응하는 위치에 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0181] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 T34M, L38V, E45Q, L62R, G63R, G63K, S77F, F78L, R108K, R108G, E114K, A120P, L140V, V148M, R149W, E160K, S177P, M178I, K189T, D191N, S198R, S220P, R222L, R222C, S223Y, S229C, A237Y, C240Y, R244G, R252C, R252P, F254I, R255(넌센스 돌연변이), D256Y, T263P, Y270C, T273A, Q276(넌센스), E282K, G288(프레임 시프트), A289D, A289V, A289T, A289N, A289D, V301(결실), D303H, H304Y, R309Q, D314N, C326R, G331R, T354M, T363I, P373Q, R337S, S380(프레임 시프트), T384S, D393Y, R427L, G428S, S437Y, V441I, S447Y, G465R, I475V, C515S, C526S, R527L, R531(넌센스), V536M, L541I, P546Q, C571S, G588S, P589L, P596L, P596S, P596R, P596L, G598V, G598A, E602G, G614D, C620Y, C620W, C628Y, C628F, C636Y, T638M, P641H, S645C, V651M, R671C, V689M, P694S, N700D, E709A, E709K, E709Q, E709K, F712L, K714N, I715S, K716R, G719A, G719C, G719D, G719S, S720C, S720F, G721V, W731(정지), P733L, K739-I744(삽입), V742I, V742A, E746-A750(결실), E746K, L747S, L747-E749(결실), L747-T751(결실), L747-P753(결실), G746-S752(결실), T751I, S752Y, K754(결실), S752-I759(결실), A750P, D761-E762(예를 들어, 잔기 EAFQ 삽입(서열 번호 2110)), D761N, D761Y, A763V, V765A, A767-S768(예를 들어, 잔기 TLA 삽입), A767-V769(예를 들어, 잔기 ASV 삽입), S768I, S768T, V769L, V769M, V769-D770(예를 들어, 잔기 Y 삽입), 770-771(예를 들어, 잔기 GL 삽입), 770-771(예를 들어, 잔기 G 삽입), 770-771(예를 들어, 잔기 CV 삽입), 770-771(예를 들어, 잔기 SVD 삽입), P772R, 773-774(예를 들어, 잔기 NPH 삽입), H773R, H773L, V774M, 774-775(예를 들어, 잔기 HV 삽입), R776H, R776C, G779F, T783A, T784F, T854A, V786L, T790M, L792P, P794H, L798F, R803W, H805R, D807H, G810S, N826S, Y827(넌센스), R831H, R832C, R832H, L833F, L833V, H835L, D837V, L838M, L838P, A839V, N842H, V843L, T847K, T847I, H850N, V851A, I853T, F856L, L858R, L858M, L861Q, L861R, G863D, Q894L, G917A, E967A, D1006Y, P1019L, S1042N, R1100S, H1129Y, T1141S, S1153I, Q1164R, L1167M, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 L747S, D761Y, T790M, T854A, L858R, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 D761Y, T790M, L858R, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에

혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 돌연변이 L747S를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 돌연변이 D761Y를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 돌연변이 T790M을 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 돌연변이 T854A를 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 EGFR 폴리펩티드의 돌연변이 L858R을 포함하는 *EGFR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0182] *안드로겐 수용체(AR)를 표적으로 하는 폴리핵산 분자*

[0183] 안드로겐 수용체(AR)(NR3C4, 핵 수용체 서브패밀리 3, 그룹 C, 유전자 4로도 알려짐)는 다음과 같은 관련 구성원과 함께 핵 수용체 수퍼패밀리의 스테로이드 호르몬 그룹에 속한다: 에스트로겐 수용체(ER), 글루코코르티코이드 수용체(GR), 프로게스테론 수용체(PR) 및 미네랄로코르티코이드 수용체(MR). 안드로겐 또는 스테로이드 호르몬은 안드로겐 수용체를 통해 단백질 합성 및 조직 재형성을 조절한다. AR 단백질은 표적 유전자 발현을 조절하는 리간드-유도성 징크 핑거 전사 인자이다. *AR* 유전자에서의 돌연변이의 존재는 몇몇 유형의 암(예를 들어, 전립선암, 유방암, 방광암 또는 식도암)에서 관찰되었으며, 일부 경우에는 전이성 진행과 관련되었다.

[0184] 일부 실시양태에서, *AR* DNA 또는 RNA는 야생형이거나, 하나 이상의 돌연변이 및/또는 스플라이스 변이체를 포함한다. 일부 경우에, *AR* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *AR* DNA 또는 RNA는 AR1/2/2b, ARV2, ARV3, ARV4, AR1/2/3/2b, ARV5, ARV6, ARV7, ARV9, ARV10, ARV11, ARV12, ARV13, ARV14, ARV15, ARV16, 및 ARV(v567es)를 포함하지만 이로 제한되지 않는 AR 스플라이스 변이체로부터 선택되는 하나 이상의 스플라이스 변이체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 돌연변이(예를 들어, 치환, 결실 또는 부가) 또는 스플라이스 변이체를 포함하는 *AR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0185] 일부 실시양태에서, *AR* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *AR* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 엑손 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 예에서, 하나 이상의 엑손은 엑손 1, 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 엑손 6, 엑손 7, 또는 엑손 8을 포함한다. 일부 실시양태에서, *AR* DNA 또는 RNA는 엑손 1, 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 엑손 6, 엑손 7, 엑손 8 또는 이들의 조합 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *AR* DNA 또는 RNA는 AR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 2, 14, 16, 29, 45, 54, 57, 64, 106, 112, 176, 180, 184, 194, 198, 204, 214, 221, 222, 233, 243, 252, 255, 266, 269, 287, 288, 334, 335, 340, 363, 368, 369, 390, 403, 443, 491, 505, 513, 524, 524, 528, 533, 547, 548, 564, 567, 568, 574, 547, 559, 568, 571, 573, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 585, 586, 587, 596, 597, 599, 601, 604, 607, 608, 609, 610, 611, 615, 616, 617, 619, 622, 629, 630, 638, 645, 647, 653, 662, 664, 670, 671, 672, 674, 677, 681, 682, 683, 684, 687, 688, 689, 690, 695, 700, 701, 702, 703, 705, 706, 707, 708, 710, 711, 712, 715, 717, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 730, 732, 733, 737, 739, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 748, 749, 750, 751, 752, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 771, 772, 774, 777, 779, 786, 795, 780, 782, 784, 787, 788, 790, 791, 793, 794, 798, 802, 803, 804, 806, 807, 812, 813, 814, 819, 820, 821, 824, 827, 828, 830, 831, 834, 840, 841, 842, 846, 854, 855, 856, 863, 864, 866, 869, 870, 871, 874, 875, 877, 879, 880, 881, 886, 888, 889, 891, 892, 895, 896, 897, 898, 902, 903, 904, 907, 909, 910, 911, 913, 916, 919, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *AR* DNA 또는 RNA는 AR 폴리펩티드의 E2K, P14Q, K16N, V29M, S45T, L54S, L57Q, Q64R, Y106C, Q112H, S176S, K180R, L184P, Q194R, E198G, G204S, G214R, K221N, N222D, D233K, S243L, A252V, L255P, M266T, P269S, A287D, E288K, S334P, S335T, P340L, Y363N, L368V, A369P, P390R, P390S, P390L, A403V, Q443R, G491S, G505D, P513S, G524D, G524S, D528G, P533S, L547F, P548S, D564Y, S567F, G568W, L574P, L547F, C559Y, G568W, G568V, Y571C, Y571H, A573D, T575A, C576R, C576F, G577R, S578T, C579Y, C579F, K580R, V581F, F582Y, F582S, R585K, A586V, A587S, A596T, A596S, S597G, S597I, N599Y, C601F, D604Y, R607Q, R608K, K609N, D610T, C611Y, R615H, R615P, R615G, R616C, L616R, L616P, R617P, C619Y, A622V, R629W, R629Q, K630T, L638M, A645D, S647N, E653K, S662(넌센스), I664N, Q670L, Q670R, P671H, I672T, L674P, L677P, E681L, P682T, G683A, V684I, V684A, A687V, G688Q, H689P, D690V, D695N, D695V, D695H, L700M, L701P, L701I, H701H, S702A, S703G, N705S, N705Y, E706(넌센스), L707R, G708A, R710T, Q711E, L712F, V715M, K717Q, K720E, A721T, L722F, P723S, G724S, G724D, G724N, F725L, R726L, N727K, L728S, L728I, V730M, D732N, D732Y, D732E, Q733H, I737T, Y739D, W741R, M742V, M742I, G743R, G743V, L744F, M745T, V746M, A748D, A748V, A748T, M749V,

M749I, G750S, G750D, W751R, R752Q, F754V, F754L, T755A, N756S, N756D, V757A, N758T, S759F, S759P, L762F, Y763H, Y763C, F764L, A765T, A765V, P766A, P766S, D767E, L768P, L768M, N771H, E772G, E772A, R774H, R774C, K777T, R779W, R786Q, G795V, M780I, S782N, C784Y, M787V, R788S, L790F, S791P, E793D, F794S, Q798E, Q802R, G803L, F804L, C806Y, M807V, M807R, M807I, L812P, F813V, S814N, N819Q, G820A, L821V, Q824L, Q824R, F827L, F827V, D828H, L830V, L830P, R831Q, R831L, Y834C, R840C, R840H, I841S, I842T, R846G, R854K, R855C, R855H, F856L, L863R, D864N, D864E, D864G, V866L, V866M, V866E, I869M, A870G, A870V, R871G, H874Y, H874R, Q875K, T877S, T877A, D879T, D879G, L880Q, L881V, M886V, S888L, V889M, F891L, P892L, M895T, A896T, E897D, I898T, Q902R, V903M, P904S, P904H, L907F, G909R, G909E, K910R, V911L, P913S, F916L, Q919R 또는는 이들의 조합으로부터 선택되는 아미노산 잔기에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0186] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *AR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산은 하나 이상의 AR 스플라이스 변이체에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산은 AR1/2/2b, ARV2, ARV3, ARV4, AR1/2/3/2b, ARV5, ARV6, ARV7, ARV9, ARV10, ARV11, ARV12, ARV13, ARV14, ARV15, ARV16, 및 ARV(v567es)를 포함하지만 이로 제한되지 않는 하나 이상의 AR 스플라이스 변이체를 포함하는 *AR* DNA 또는 RNA에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 엑손 1, 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 5, 엑손 6, 엑손 7, 엑손 8 또는 이들의 조합 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *AR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 AR 폴리펩티드의 아미노산 잔기 2, 14, 16, 29, 45, 54, 57, 64, 106, 112, 176, 180, 184, 194, 198, 204, 214, 221, 222, 233, 243, 252, 255, 266, 269, 287, 288, 334, 335, 340, 363, 368, 369, 390, 403, 443, 491, 505, 513, 524, 524, 528, 533, 547, 548, 564, 567, 568, 574, 547, 559, 568, 571, 573, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 585, 586, 587, 596, 597, 599, 601, 604, 607, 608, 609, 610, 611, 615, 616, 617, 619, 622, 629, 630, 638, 645, 647, 653, 662, 664, 670, 671, 672, 674, 677, 681, 682, 683, 684, 687, 688, 689, 690, 695, 700, 701, 702, 703, 705, 706, 707, 708, 710, 711, 712, 715, 717, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 730, 732, 733, 737, 739, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 748, 749, 750, 751, 752, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 771, 772, 774, 777, 779, 786, 795, 780, 782, 784, 787, 788, 790, 791, 793, 794, 798, 802, 803, 804, 806, 807, 812, 813, 814, 819, 820, 821, 824, 827, 828, 830, 831, 834, 840, 841, 842, 846, 854, 855, 856, 863, 864, 866, 869, 870, 871, 874, 875, 877, 879, 880, 881, 886, 888, 889, 891, 892, 895, 896, 897, 898, 902, 903, 904, 907, 909, 910, 911, 913, 916, 919, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *AR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 AR 폴리펩티드의 E2K, P14Q, K16N, V29M, S45T, L54S, L57Q, Q64R, Y106C, Q112H, S176S, K180R, L184P, Q194R, E198G, G204S, G214R, K221N, N222D, D233K, S243L, A252V, L255P, M266T, P269S, A287D, E288K, S334P, S335T, P340L, Y363N, L368V, A369P, P390R, P390S, P390L, A403V, Q443R, G491S, G505D, P513S, G524D, G524S, D528G, P533S, L547F, P548S, D564Y, S567F, G568W, L574P, L547F, C559Y, G568W, G568V, Y571C, Y571H, A573D, T575A, C576R, C576F, G577R, S578T, C579Y, C579F, K580R, V581F, F582Y, F582S, R585K, A586V, A587S, A596T, A596S, S597G, S597I, N599Y, C601F, D604Y, R607Q, R608K, K609N, D610T, C611Y, R615H, R615P, R615G, R616C, L616R, L616P, R617P, C619Y, A622V, R629W, R629Q, K630T, L638M, A645D, S647N, E653K, S662(넌센스), I664N, Q670L, Q670R, P671H, I672T, L674P, L677P, E681L, P682T, G683A, V684I, V684A, A687V, G688Q, H689P, D690V, D695N, D695V, D695H, L700M, L701P, L701I, H701H, S702A, S703G, N705S, N705Y, E706(넌센스), L707R, G708A, R710T, Q711E, L712F, V715M, K717Q, K720E, A721T, L722F, P723S, G724S, G724D, G724N, F725L, R726L, N727K, L728S, L728I, V730M, D732N, D732Y, D732E, Q733H, I737T, Y739D, W741R, M742V, M742I, G743R, G743V, L744F, M745T, V746M, A748D, A748V, A748T, M749V, M749I, G750S, G750D, W751R, R752Q, F754V, F754L, T755A, N756S, N756D, V757A, N758T, S759F, S759P, L762F, Y763H, Y763C, F764L, A765T, A765V, P766A, P766S, D767E, L768P, L768M, N771H, E772G, E772A, R774H, R774C, K777T, R779W, R786Q, G795V, M780I, S782N, C784Y, M787V, R788S, L790F, S791P, E793D, F794S, Q798E, Q802R, G803L, F804L, C806Y, M807V, M807R, M807I, L812P, F813V, S814N, N819Q, G820A, L821V, Q824L, Q824R, F827L, F827V, D828H, L830V, L830P, R831Q, R831L, Y834C, R840C, R840H, I841S, I842T, R846G, R854K, R855C, R855H, F856L, L863R, D864N, D864E, D864G, V866L, V866M, V866E, I869M, A870G, A870V, R871G, H874Y, H874R, Q875K, T877S, T877A, D879T, D879G, L880Q, L881V, M886V, S888L, V889M, F891L, P892L, M895T, A896T, E897D, I898T, Q902R, V903M, P904S, P904H, L907F, G909R, G909E, K910R, V911L, P913S, F916L, Q919R, 또는 이들의

조합으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *AR* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0187] *B-카테닌 및 B-카테닌 관련 유전자를 표적으로 하는 폴리핵산 분자*

[0188] 카테닌 베타-1(CTNNB1, β-카테닌 또는 베타-카테닌으로도 알려짐)은 카테닌 단백질 패밀리의 구성원이다. 인간에서, 이것은 *CTNNB1* 유전자에 의해 코딩되며, 세포-세포 부착 및 유전자 전사라는 그의 이중 기능이 알려져 있다. 베타-카테닌은 카드헤린 기반 부착 접합부(adherens junction)의 필수 구조 성분이고, 세포 성장 및 세포 사이의 부착을 조절하고 액틴 세포 골격을 고정한다. 일부 경우에, 베타-카테닌은 상피 시트가 완료되면 세포가 분열하는 것을 멈추게 하는 접촉 억제 신호의 전달을 담당한다. 베타-카테닌은 또한 Wnt 신호전달 경로의 핵심적인 핵 이펙터이다. 일부 경우에, 베타-카테닌의 구조적 및 신호전달 특성의 불균형은 암과 같은 악성 종양과 관련된 질환 및 조절되지 않은 성장을 초래한다. 예를 들어, 베타-카테닌의 과다발현은 위암과 같은 암과 관련이 있다(Suriano, et al., " Beta-catenin (CTNNB1) gene amplification: a new mechanism of protein overexpression in cancer," Genes Chromosomes Cancer 42(3): 238-246 (2005)). 일부 경우에, *CTNNB1* 유전자의 돌연변이는 암 발생(예를 들어, 결장암, 흑색종, 간세포 암종, 난소암, 자궁내막암, 수모세포종, 모기질종 또는 전립선암)과 관련이 있고, 일부 경우에는 전이성 진행과 관련되어 있다. 추가의 경우에, *CTNNB1* 유전자의 돌연변이는 베타-카테닌이 외부 자극없이 핵으로 이동하고 그의 표적 유전자의 전사를 연속적으로 유발한다. 일부 경우에, 이환된 세포의 이전의 상피 표현형을 침습적인 중간엽 유사 형태로 변경하는 베타-카테닌의 능력은 전이 형성에 기여한다.

[0189] 일부 실시양태에서, *CTNNB1* 유전자는 야생형 *CTNNB1*이거나, 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *CTNNB1*이다. 일부 경우에, *CTNNB1*은 야생형 *CTNNB1*이다. 일부 경우에, *CTNNB1*은 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *CTNNB1*이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 야생형 *CTNNB1*의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 돌연변이(예를 들어, 치환, 결실 또는 부가)를 포함하는 *CTNNB1*의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다.

[0190] 일부 실시양태에서, *CTNNB1* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *CTNNB1* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 엑손 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, 하나 이상의 엑손은 엑손 3을 포함한다. 일부 경우에, *CTNNB1* DNA 또는 RNA는 코돈 32, 33, 34, 37, 41, 45, 183, 245, 287 또는 이들의 조합에서 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *CTNNB1* DNA 또는 RNA는 CTNNB1 폴리펩티드의 아미노산 잔기 25, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 41, 45, 140, 162, 170, 199, 213, 215, 257, 303, 322, 334, 354, 367, 373, 383, 387, 402, 426, 453, 474, 486, 515, 517, 535, 553, 555, 582, 587, 619, 623, 641, 646, 688, 703, 710, 712, 714, 724, 738, 777 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *CTNNB1* DNA 또는 RNA는 CTNNB1 폴리펩티드의 W25(넌센스 돌연변이), L31M, D32A, D32N, D32Y, D32G, D32H, S33C, S33Y, S33F, S33P, G34R, G34E, G34V, I35S, H36Y, S37F, S37P, S37C, S37A, T41N, T41A, T41I, S45Y, S45F, S45C, I140T, D162E, K170M, V199I, C213F, A215T, T257I, I303M, Q322K, E334K, K354T, G367V, P373S, W383G, N387K, L402F, N426D, R453L, R453Q, R474 (넌센스 돌연변이), R486C, R515Q, L517F, R535(넌센스 돌연변이), R535Q, M553V, G555A, R582Q, R587Q, C619Y, Q623E, T641(프레임 시프트), S646F, M688T, Q703H, R710H, D712N, P714R, Y724H, E738K, F777S 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 아미노산 잔기에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0191] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *CTNNB1* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 엑손 3 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *CTNNB1* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 코돈 32, 33, 34, 37, 41, 45, 183, 245, 287 또는 이들의 조합에서 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *CTNNB1* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 CTNNB1 폴리펩티드의 아미노산 잔기 25, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 41, 45, 140, 162, 170, 199, 213, 215, 257, 303, 322, 334, 354, 367, 373, 383, 387, 402, 426, 453, 474, 486, 515, 517, 535, 553, 555, 582, 587, 619, 623, 641, 646, 688, 703, 710, 712, 714, 724, 738, 777, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *CTNNB1* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 CTNNB1 폴리펩티드의 W25(넌센스 돌연변이), L31M, D32A, D32N, D32Y, D32G, D32H, S33C, S33Y, S33F, S33P, G34R, G34E, G34V, I35S, H36Y, S37F, S37P, S37C, S37A, T41N, T41A, T41I, S45Y, S45F, S45C, I140T, D162E, K170M, V199I, C213F, A215T, T257I, I303M, Q322K, E334K, K354T, G367V, P373S, W383G, N387K, L402F, N426D, R453L, R453Q, R474(넌센스 돌연변이), R486C, R515Q, L517F, R535(넌센스 돌연변이), R535Q, M553V, G555A, R582Q, R587Q, C619Y, Q623E, T641(프레임 시프트), S646F, M688T, Q703H, R710H, D712N, P714R, Y724H, E738K, F777S 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이

상의 돌연변이를 포함하는 *CTNNB1* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0192] 일부 실시양태에서, 베타-카테닌 관련 유전자는 *PIK3CA*, *PIK3CB*, 및 *MYC*를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 베타-카테닌 관련 유전자는 *PIK3CA* DNA 또는 RNA를 추가로 포함한다. *PIK3CA*(포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스페이트 3-키나제, 촉매 서브유닛 알파 또는 p110α 단백질)는 ATP를 사용하여 포스파티딜이노시톨을 인산화하는 클래스 i PI 3-키나제 촉매 서브유닛이다. 일부 실시양태에서, *PIK3CA* 유전자는 야생형 *PIK3CA* 또는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *PIK3CA*이다. 일부 경우에, *PIK3CA* DNA 또는 RNA는 야생형 PIK3CA이다. 일부 경우에, *PIK3CA* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 야생형 *PIK3CA* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 돌연변이(예를 들어, 치환, 결실 또는 부가)를 포함하는 *PIK3CA* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0193] 일부 실시양태에서, *PIK3CA* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *PIK3CA* DNA 또는 RNA는 적어도 하나의 엑손 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *PIK3CA* DNA 또는 RNA는 엑손 9 및/또는 20 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *PIK3CA* DNA 또는 RNA는 PIK3CA 폴리펩티드의 아미노산 잔기 1, 4, 10-16, 11-18, 11, 12, 38, 39, 65, 72, 75, 79, 81, 83, 88, 90, 93, 102, 103, 103-104, 103-106, 104, 105-108, 106, 106-107, 106-108, 107, 108, 109-112, 110, 111, 113, 115, 137, 170, 258, 272, 279, 320, 328, 335, 342, 344, 345, 350, 357, 359, 363, 364, 365, 366, 378, 398, 401, 417, 420, 447-455, 449, 449-457, 451, 453, 454, 455, 455-460, 463-465, 471, 495, 522, 538, 539, 542, 545, 546, 547, 576, 604, 614, 617, 629, 643, 663, 682, 725, 726, 777, 791, 818, 866, 901, 909, 939, 951, 958, 970, 971, 975, 992, 1004, 1007, 1016, 1017, 1021, 1025, 1029, 1037, 1040, 1043, 1044, 1045, 1047, 1048, 1049, 1052, 1065, 1069, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *PIK3CA* DNA 또는 RNA는 PIK3CA 폴리펩티드의 M1V, R4(넌센스 돌연변이), L10-M16(결실), W11-P18(결실), W11L, G12D, R38L, R38H, R38C, R38S, E39K, E39G, E65K, S72G, Q75E, R79M, E81K, E81(결실), F83Y, R88Q, C90Y, C90G, R93Q, R93W, I102(결실), E103G, E103-P104(결실), E103-G106(결실), P104L, V105-R108(결실), G106V, G106-N107(결실), G106-R108(결실), G106R, N107S, R108L, R108H, E109-I112(결실), E110(결실), K111E, K111R, K111N, K111(결실), L113(결실), R115L, Q137L, N170S, D258N, Y272(넌센스 돌연변이), L279I, G320V, W328S, R335G, T342S, V344G, V344M, V344A, N345K, N345I, N345T, D350N, D350G, R357Q, G359R, G363A, G364R, E365K, E365V, P366R, C378R, C378Y, R398H, R401Q, E417K, C420R, C420G, P447-L455(결실), P449L, P449-N457(결실), G451R, G451V, E453K, E453Q, E453D, D454Y, L455 (프레임 시프트 삽입), L455-G460(결실), G463-N465(결실), P471L, P471A, H495L, H495Y, E522A, D538N, P539R, E542K, E542V, E542G, E542Q, E542A, E545K, E545A, E545G, E545Q, E545D, Q546K, Q546R, Q546P, E547D, S576Y, C604R, F614I, A617W, S629C, Q643H, I663S, Q682(결실), D725N, W726K, R777M, E791Q, R818C, L866W, C901F, F909L, D939G, R951C, Q958R, E970K, C971R, R975S, R992P, M1004I, G1007R, F1016C, D1017H, Y1021H, Y1021C, T1025A, T1025S, D1029H, E1037K, M1040V, M1043V, M1043I, N1044K, N1044Y, D1045V, H1047R, H1047L, H1047Y, H1047Q, H1048R, G1049R, T1052K, H1065L, 1069W(비정지 돌연변이)로부터 선택되는 아미노산 잔기에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0194] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *PIK3CA* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 엑손 내의 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *PIK3CA* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 엑손 9 또는 엑손 20 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *PIK3CA* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 PIK3CA 폴리펩티드의 아미노산 잔기 1, 4, 10-16, 11-18, 11, 12, 38, 39, 65, 72, 75, 79, 81, 83, 88, 90, 93, 102, 103, 103-104, 103-106, 104, 105-108, 106, 106-107, 106-108, 107, 108, 109-112, 110, 111, 113, 115, 137, 170, 258, 272, 279, 320, 328, 335, 342, 344, 345, 350, 357, 359, 363, 364, 365, 366, 378, 398, 401, 417, 420, 447-455, 449, 449-457, 451, 453, 454, 455, 455-460, 463-465, 471, 495, 522, 538, 539, 542, 545, 546, 547, 576, 604, 614, 617, 629, 643, 663, 682, 725, 726, 777, 791, 818, 866, 901, 909, 939, 951, 958, 970, 971, 975, 992, 1004, 1007, 1016, 1017, 1021, 1025, 1029, 1037, 1040, 1043, 1044, 1045, 1047, 1048, 1049, 1052, 1065, 1069, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *PIK3CA* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 PIK3CB 폴리펩티드의 M1V, R4(넌센스 돌연변이), L10-M16(결실), W11-P18(결실), W11L, G12D, R38L, R38H, R38C, R38S, E39K, E39G, E65K, S72G, Q75E, R79M, E81K, E81(결실), F83Y, R88Q, C90Y, C90G, R93Q, R93W, I102(결실), E103G, E103-P104(결실), E103-G106(결실), P104L, V105-R108(결실), G106V, G106-N107(결실), G106-R108(결실), G106R, N107S, R108L, R108H, E109-I112(결실), E110(결실), K111E, K111R, K111N, K111(결실), L113(결

실), R115L, Q137L, N170S, D258N, Y272(넌센스 돌연변이), L279I, G320V, W328S, R335G, T342S, V344G, V344M, V344A, N345K, N345I, N345T, D350N, D350G, R357Q, G359R, G363A, G364R, E365K, E365V, P366R, C378R, C378Y, R398H, R401Q, E417K, C420R, C420G, P447-L455(결실), P449L, P449-N457(결실), G451R, G451V, E453K, E453Q, E453D, D454Y, L455(프레임 시프트 삽입), L455-G460(결실), G463-N465(결실), P471L, P471A, H495L, H495Y, E522A, D538N, P539R, E542K, E542V, E542G, E542Q, E542A, E545K, E545A, E545G, E545Q, E545D, Q546K, Q546R, Q546P, E547D, S576Y, C604R, F614I, A617W, S629C, Q643H, I663S, Q682(결실), D725N, W726K, R777M, E791Q, R818C, L866W, C901F, F909L, D939G, R951C, Q958R, E970K, C971R, R975S, R992P, M1004I, G1007R, F1016C, D1017H, Y1021H, Y1021C, T1025A, T1025S, D1029H, E1037K, M1040V, M1043V, M1043I, N1044K, N1044Y, D1045V, H1047R, H1047L, H1047Y, H1047Q, H1048R, G1049R, T1052K, H1065L, 1069W (비정지 돌연변이) 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 아미노산 잔기에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *PIK3CA* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다.

[0195] 일부 실시양태에서, 베타-카테닌 관련 유전자는 *PIK3CB*를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, *PIK3CB* 유전자는 야생형이거나 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *PIK3CB* DNA 또는 RNA는 야생형 *PIK3CB* DNA 또는 RNA이다. 일부 경우에, *PIK3CB* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 야생형 *PIK3CB* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 돌연변이(예를 들어, 치환, 결실 또는 부가)를 포함하는 *PIK3CB* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0196] 일부 실시양태에서, *PIK3CB* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *PIK3CB* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 엑손 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *PIK3CB* DNA 또는 RNA는 PIK3CB 폴리펩티드의 아미노산 잔기 18, 19, 21, 28, 50, 61, 68, 103, 135, 140, 167, 252, 270, 290, 301, 304, 321, 369, 417, 442, 470, 497, 507, 512, 540, 551, 552, 554, 562, 567, 593, 595, 619, 628, 668, 768, 805, 824, 830, 887, 967, 992, 1005, 1020, 1036, 1046, 1047, 1048, 1049, 1051, 1055, 1067, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *PIK3CB* DNA 또는 RNA는 PIK3CB 폴리펩티드의 W18(넌센스 돌연변이), A19V, D21H, G28S, A50P, K61T, M68I, R103K, H135N, L140S, S167C, G252W, R270W, K290N, E301V, I304R, R321Q, V369I, T417M, N442K, E470K, E497D, P507S, I512M, E540(넌센스 돌연변이), C551R, E552K, E554K, R562(넌센스 돌연변이), E567D, A593V, L595P, V619A, R628(넌센스 돌연변이), R668W, L768F, K805E, D824E, A830T, E887(넌센스 돌연변이), V967A, I992T, A1005V, D1020H, E1036K, D1046N, E1047K, A1048V, L1049R, E1051K, T1055A, D1067V, D1067A, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 아미노산 잔기에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0197] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *PIK3CB* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 엑손 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *PIK3CB* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 PIK3CB 폴리펩티드의 아미노산 잔기 18, 19, 21, 28, 50, 61, 68, 103, 135, 140, 167, 252, 270, 290, 301, 304, 321, 369, 417, 442, 470, 497, 507, 512, 540, 551, 552, 554, 562, 567, 593, 595, 619, 628, 668, 768, 805, 824, 830, 887, 967, 992, 1005, 1020, 1036, 1046, 1047, 1048, 1049, 1051, 1055, 1067, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *PIK3CB* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 PIK3CB 폴리펩티드의 W18(넌센스 돌연변이), A19V, D21H, G28S, A50P, K61T, M68I, R103K, H135N, L140S, S167C, G252W, R270W, K290N, E301V, I304R, R321Q, V369I, T417M, N442K, E470K, E497D, P507S, I512M, E540(넌센스 돌연변이), C551R, E552K, E554K, R562(넌센스 돌연변이), E567D, A593V, L595P, V619A, R628(넌센스 돌연변이), R668W, L768F, K805E, D824E, A830T, E887(넌센스 돌연변이), V967A, I992T, A1005V, D1020H, E1036K, D1046N, E1047K, A1048V, L1049R, E1051K, T1055A, D1067V, D1067A로부터 선택되는 아미노산 잔기에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *PIK3CB* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0198] 일부 실시양태에서, 베타-카테닌 관련 유전자는 *MYC*를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, *MYC* 유전자는 야생형 *MYC* 또는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *MYC*이다. 일부 경우에, *MYC*는 야생형 *MYC* DNA 또는 RNA이다. 일부 경우에, *MYC* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 야생형 *MYC* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 돌연변이(예를 들어, 치환, 결실 또는 부가)를 포함하는 *MYC* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화하는 폴리핵산 분자이다.

[0199] 일부 실시양태에서, *MYC* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *MYC* DNA 또는 RNA는 하나 이상의 엑손 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *MYC* DNA 또는 RNA는 엑손 2 또는 엑손 3 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *MYC* DNA 또는 RNA는 아미노산 잔기 2, 7, 17, 20,

32, 44, 58, 59, 76, 115, 138, 141, 145, 146, 169, 175, 188, 200, 202, 203, 248, 251, 298, 321, 340, 369, 373, 374, 389, 395, 404, 419, 431, 439, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, *MYC* DNA 또는 RNA는 MYC 폴리펩티드의 P2L, F7L, D17N, Q20E, Y32N, A44V, A44T, T58I, P59L, A76V, F115L, F138S, A141S, V145I, S146L, S169C, S175N, C188F, N200S, S202N, S203T, T248S, D251E, S298Y, Q321E, V340D, V369D, T373K, H374R, F389L, Q395H, K404N, L419M, E431K, R439Q, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 아미노산 잔기에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0200] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *MYC* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 엑손 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *MYC* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 엑손 2 또는 엑손 3 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *MYC* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 MYC 폴리펩티드의 아미노산 잔기 2, 7, 17, 20, 32, 44, 58, 59, 76, 115, 138, 141, 145, 146, 169, 175, 188, 200, 202, 203, 248, 251, 298, 321, 340, 369, 373, 374, 389, 395, 404, 419, 431, 439, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *MYC* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 MYC 폴리펩티드의 P2L, F7L, D17N, Q20E, Y32N, A44V, A44T, T58I, P59L, A76V, F115L, F138S, A141S, V145I, S146L, S169C, S175N, C188F, N200S, S202N, S203T, T248S, D251E, S298Y, Q321E, V340D, V369D, T373K, H374R, F389L, Q395H, K404N, L419M, E431K, R439Q, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 아미노산 잔기에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *MYC* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0201] *하이포잔틴 포스포리보실트랜스퍼라제 1(HPRT1)을 표적으로 하는 폴리핵산 분자*

[0202] 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(HGPRT)는 하이포잔틴의 이노신 모노포스페이트로의 및 구아닌의 구아노신 모노포스페이트로의 전환을 촉매하는 트랜스퍼라제이다. HGPRT는 하이포잔틴 포스포리보실트랜스퍼라제1(*HPRT1*) 유전자에 의해 코딩된다.

[0203] 일부 실시양태에서, *HPRT1* DNA 또는 RNA는 야생형이거나 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, *HPRT1* DNA 또는 RNA는 적어도 하나의 엑손 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 경우에, 하나 이상의 엑손은 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 6, 엑손 8 또는 엑손 9를 포함한다. 일부 경우에, *HPRT1* DNA 또는 RNA는 HPRT1 폴리펩티드의 아미노산 잔기 35, 48, 56, 74, 87, 129, 154, 162, 195, 200, 210, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 HPRT1 폴리펩티드의 V35M, R48H, E56D, F74L, R87I, N129(스플라이스-부위 돌연변이), N154H, S162(스플라이스-부위 돌연변이), Y195C, Y195N, R200M, E210K, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *HPRT1* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0204] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *HPRT1* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 엑손 2, 엑손 3, 엑손 4, 엑손 6, 엑손 8 또는 엑손 9 내에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *HPRT1* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 HPRT1 폴리펩티드의 아미노산 잔기 35, 48, 56, 74, 87, 129, 154, 162, 195, 200, 210, 또는 이들의 조합에 상응하는 위치에 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *HPRT1* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 HPRT1 폴리펩티드의 V35M, R48H, E56D, F74L, R87I, N129(스플라이스-부위 돌연변이), N154H, S162(스플라이스-부위 돌연변이), Y195C, Y195N, R200M, E210K, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 *HPRT1* DNA 또는 RNA의 표적 영역에 혼성화한다.

[0205] 폴리핵산 *분자 서열*

[0206] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 표 1, 3, 5, 6 또는 7에 예시된 표적 서열에 혼성화하는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 B이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 B는 표 1에 예시된 표적 서열(KRAS 표적 서열)에 혼성화하는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 B는 표 3에 예시된 표적 서열(EGFR 표적 서열)에 혼성화하는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 B는 표 5에 예시된 표적 서열(AR 표적 서열)에 혼성화하는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 B는 표 6에 예시된 표적 서열(β-카테닌 표적 서열)에 혼성화하는 서열을 포함한다. 추가의 경우에, 폴리핵산 분자 B는 표 7에 예시된 표적 서열(PIK3CA 및 PIK3CB 표적 서열)에 혼성화하는 서열을 포함한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 표 2에 열거된 서열에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에

서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45로 이루어진다.

[0208] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 제1 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 16-45에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0209] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 표 4에 열거된 서열에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173으로 이루어진다.

[0210] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 제1 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 422-1173에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0211] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 표 8에 열거된 서열에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214으로 이루어진다.

[0212] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 제1 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 1195-1214에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0213] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 표 9에 열거된 서열에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242으로 이루어진다.

[0214] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 제1 폴리뉴클레오티드 및 서열 번호 1215-1242에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0215] **폴리핵산 분자**

[0216] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자는 RNA 또는 DNA를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 RNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 짧은 간섭 RNA(siRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 마이크로RNA(miRNA), 이중 가닥 RNA(dsRNA), 전달 RNA(tRNA), 리보솜 RNA(rRNA) 또는 이질성 핵 RNA(hnRNA)를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 shRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 miRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 dsRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 tRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 rRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 hnRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 siRNA를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 siRNA를 포함한다. 일부 경우에, B는 siRNA를 포함한다.

[0217] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 30, 약 18 내지 약 25, 약 18 내지 약 24, 약 19 내지 약 23, 또는 약 20 내지 약 22개의 뉴클레오티드이다.

[0218] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 50개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 45개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 40개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 35개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 25개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 19개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 18개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 17개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 16개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 14개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 13개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 12개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 11개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 45개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 40개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 35개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 25개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15 내지 약 25개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오티드이다.

[0219] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드는 센스 가닥 또는 패신저(passenger) 가닥이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥이다.

[0220] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 30, 약 18 내지 약 25, 약 18 내지 약 24, 약 19 내지 약 23, 또는 약 20 내지 약 22개의 뉴클레오티드이다.

[0221] 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 50개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 45개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 40개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 35개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 25개의 뉴클레

오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 19개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 18개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 17개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 16개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 15개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 14개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 13개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 12개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 11개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 45개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 40개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 35개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 25개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 15 내지 약 25개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오티드이다.

[0222] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제2 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 30, 약 18 내지 약 25, 약 18 내지 약 24, 약 19 내지 약 23, 또는 약 20 내지 약 22개의 뉴클레오티드이다.

[0223] 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 50개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 45개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 40개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 35개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 25개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 19개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 18개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 17개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 16개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 15개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 14개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 13개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 12개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 11개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 45개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 40개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 35개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 25개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 20개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 15 내지 약 25개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오티드이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오티드이다.

[0224] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 블런트 말단, 오버행 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 블런트 말단은 5' 블런트 말단, 3' 블런트 말단 또는 둘 모두이다. 일부 경우에, 오버행은 5' 오버행, 3' 오버행 또는 둘 모두이다. 일부 경우에, 오버행은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 비염기쌍 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 비염기쌍 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 1, 2, 3 또는 4개의 비염기쌍 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 1개의 비염기쌍 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 2개의 비염기쌍 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 3개의 비염기쌍 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 4개의 비염기쌍 뉴클레오티드를 포함한다.

[0225] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 적어도 40%, 50%, 55%, 60%,

65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 99.5% 상보성이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 적어도 50% 상보성이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 적어도 60% 상보성이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 적어도 70% 상보성이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 적어도 80% 상보성이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 적어도 90% 상보성이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 적어도 95% 상보성이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 적어도 99% 상보성이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 적어도 100% 상보성이다.

[0226] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 5개 이하의 불일치를 갖는다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 4개 이하의 불일치를 갖는다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 3개 이하의 불일치를 가질 수 있다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 2개 이하의 불일치를 가질 수 있다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에서 설명되는 표적 서열에 대해 1개 이하의 불일치를 가질 수 있다.

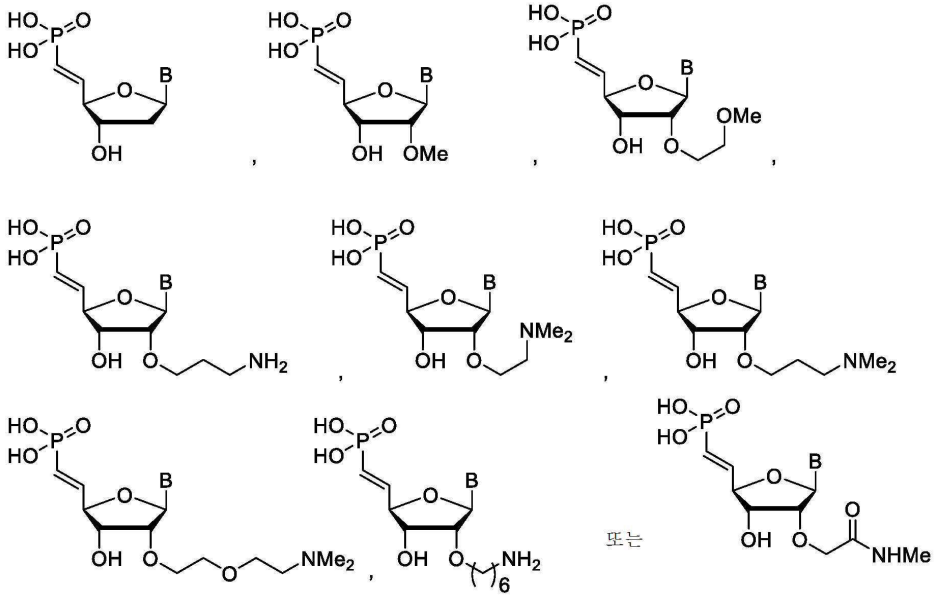
[0227] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 표적 서열에 혼성화하는 폴리핵산 분자의 특이성은 표적 서열에 대한 폴리핵산 분자의 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 100% 서열 상보성이다. 일부 경우에, 혼성화는 매우 엄격한 혼성화 조건이다.

[0228] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 초과의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 8개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 9개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 10개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 11개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 12개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 13개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 14개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 15개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 16개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 17개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 18개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 19개의 연속적인 염기에 혼성화한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 표적 서열의 적어도 20개의 연속적인 염기에 혼성화한다.

[0229] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 표적을 벗어난 효과를 감소시켰다. 일부 경우에, "표적을 벗어난" 또는 "표적을 벗어난 효과"는 주어진 표적에 대해 유도된 폴리핵산 중합체가 또 다른 mRNA 서열, DNA 서열 또는 세포 단백질 또는 다른 모이어티와 직접 또는 간접적으로 상호작용함으로써 의도하지 않은 효과를 야기하는 임의의 경우를 지칭한다. 일부 경우에, "표적을 벗어난 효과"는 다른 전사체와 폴리핵산 분자의 센스 및/또는 안티센스 가닥 사이의 부분 상동성 또는 상보성으로 인해 다른 전사체가 동시에 분해되는 경우에 발생한다.

[0230] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 천연, 합성 또는 인공 뉴클레오티드 유사체 또는 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 DNA, RNA 및/또는 뉴클레오티드 유사체의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 합성 또는 인공 뉴클레오티드 유사체 또는 염기는 적어도 하나 이상의 리보스 모이어티, 포스페이트 모이어티, 뉴클레오시드 모이어티 또는 이들의 조합에서의 변형을 포함한다.

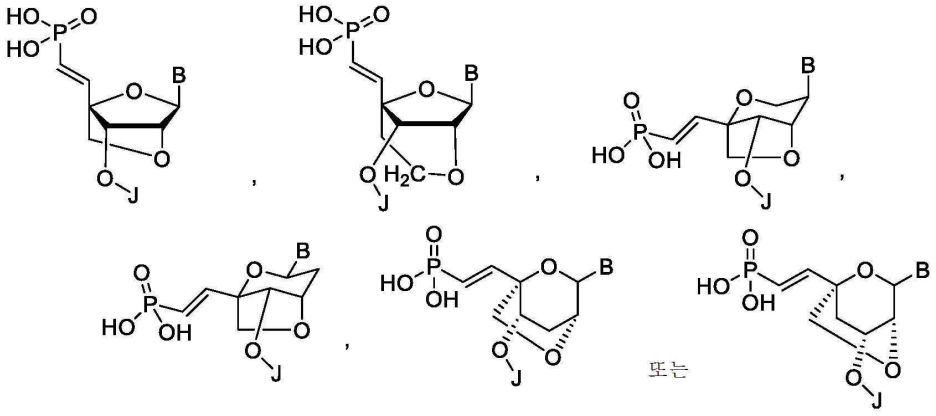
[0231] 일부 실시양태에서, 상기 설명된 뉴클레오티드 유사체 또는 인공 뉴클레오티드 염기는 리보스 모이어티의 5' 히드록실기에서 변형된 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드는 아래에서 제공되는 뉴클레오티드로부터 선택된다.



[0232]

[0233] 일부 경우에, 2' 히드록실기에서의 변형은 프로필 링커를 포함하는 연장된 아민기가 아민기를 2' 산소에 결합하는 2'-O-아미노프로필 변형이다. 일부 경우에, 이 변형은 1개의 당마다 아민기로부터 하나의 양전하를 도입함으로써 올리고뉴클레오티드 분자의 포스페이트-유도된 전체 음전하를 중화하고, 이에 따라 그의 양쪽이온성 특성으로 인해 세포 흡수 특성을 개선한다.

[0234] 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드는 잠금 또는 가교된 리보스 변형(예를 들어, 잠금 핵산 또는 LNA)으로 2' 히드록실기에서 추가로 변형되고, 여기서 2' 탄소에 결합된 산소 분자는 메틸렌기에 의해 4' 탄소에 연결되어, 2'-C,4'-C-옥시-메틸렌-연결된 바이시클릭 리보뉴클레오티드 단량체를 형성한다. 5'-비닐포스포네이트 변형된 LNA의 화학 구조에 대한 예시적인 표시가 아래에 예시되어 있으며, 여기서 J는 뉴클레오티드간 연결이다.



[0235]

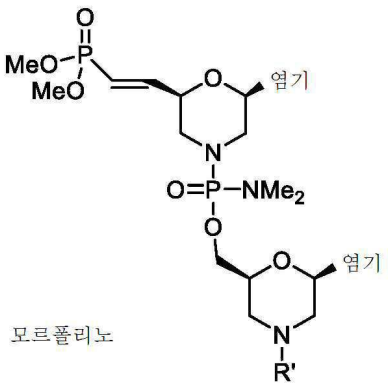
[0236] LNA(잠금 핵산)

[0237] 일부 실시양태에서, 2' 히드록실기에서의 추가의 변형은 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA)를 포함한다.

[0238] 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 유사체는 변형된 염기, 예를 들어 5-프로피닐우리딘, 5-프로피닐시티딘, 6-메틸아데닌, 6-메틸구아닌, N,N-디메틸아데닌, 2-프로필아데닌, 2-프로필구아닌, 2-아미노아데닌, 1-메틸이노신, 3-메틸우리딘, 5-메틸시티딘, 5-메틸우리딘 및 5 위치에 변형을 갖는 다른 뉴클레오티드, 5-(2-아미노)프로필우리딘, 5-할로시티딘, 5-할로우리딘, 4-아세틸시티딘, 1-메틸아데노신, 2-메틸아데노신, 3-메틸시티딘, 6-메틸우리딘, 2-메틸구아노신, 7-메틸구아노신, 2,2-디메틸구아노신, 5-메틸아미노에틸우리딘, 5-메틸옥시우리딘, 데아자뉴클레오티드(예를 들어, 7-데아자-아데노신, 6-아조우리딘, 6-아조시티딘 또는 6-아조티미딘), 5-메틸-2-티오우리딘, 다른 티오 염기(예를 들어, 2-티오우리딘, 4-티오우리딘 및 2-티오시티딘), 디히드로우리딘, 슈

도우리딘, 퀘우오신, 아르카에오신, 나프틸 및 치환된 나프틸기, 임의의 O- 및 N-알킬화 퓨린 및 피리미딘(예를 들어, N6-메틸아데노신, 5-메틸카르보닐메틸우리딘, 우리딘 5-옥시아세트산, 피리딘-4-온 또는 피리딘-2-온), 페닐 및 변형된 페닐기, 예를 들어 아미노페놀 또는 2,4,6-트리메톡시 벤젠, G-클램프 뉴클레오티드로서 작용하는 변형된 시토신, 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-치환된 우라실 및 티민, 아자피리미딘, 카르복시히드록시알킬 뉴클레오티드, 카르복시알킬아미노알킬 뉴클레오티드, 및 알킬카르보닐알킬화 뉴클레오티드를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드는 또한 당 모이어티와 관련하여 변형된 뉴클레오티드뿐만 아니라, 리보실이 아닌 당 또는 그의 유사체를 갖는 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 당 모이어티는 일부 경우에 만노스, 아라비노스, 글루코피라노스, 갈락토피라노스, 4'-티오리보스 및 다른 당, 헤테로사이클 또는 카르보사이클이거나 또는 이를 기반으로 한다. 용어 뉴클레오티드는 또한 관련 기술 분야에 범용(universal) 염기로 알려진 것을 포함한다. 예로서, 범용 염기는 3-니트로피롤, 5-니트로인돌 또는 네불라린을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0239] 일부 실시양태에서, 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 유사체는 모르폴리노, 펩티드 핵산(PNA), 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포르아미다이트, 또는 1',5'-안히드로헥시톨 핵산(HNA)을 추가로 포함한다. 모르폴리노 또는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고(PMO)는 그 구조가 천연 핵산 구조와 유사하지만 정상적인 당 및 포스페이트 구조와는 다른 합성 분자를 포함한다. 일부 경우에, 5원 리보스 고리는 4개의 탄소, 1개의 질소 및 1개의 산소를 함유하는 6원 모르폴리노 고리로 치환된다. 일부 경우에, 리보스 단량체는 포스페이트기 대신에 포스포르디아미데이트기에 의해 연결된다. 이러한 경우에, 골격 변경은 하전된 올리고뉴클레오티드에 의해 사용되는 것과 같은 세포 전달제의 도움 없이 세포막을 가로지를 수 있는 모르폴리노 중성 분자를 만드는 모든 양전하 및 음전하를 제거한다. 5'-비닐포스포네이트 변형된 모르폴리노 올리고뉴클레오티드의 비제한적인 예가 아래에 예시되어 있다.



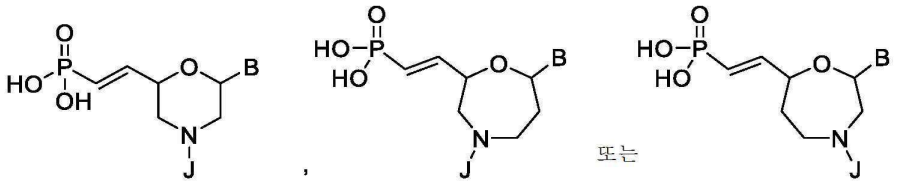
[0240]

[0241] 일부 실시양태에서, 상기 설명된 5'-비닐포스포네이트 변형된 모르폴리노 또는 PMO는 양전하 또는 양이온 전하를 포함하는 PMO이다. 일부 경우에, PMO는 PMO*plus*(Sarepta)이다. PMO*plus*는 임의의 수의 (1-피페라지노)포스피닐리덴옥시, (1-(4-(오메가-구아니디노-알카노일))-피페라지노)포스피닐리덴옥시 연결을 포함하는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머, 예를 들어, PCT 공개 번호 제WO2008/036127호에 기재된 것을를 지칭한다. 일부 경우에, PMO는 미국 특허 제7943762호에 기재된 PMO이다.

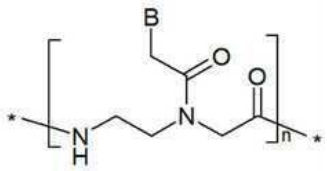
[0242] 일부 실시양태에서, 상기 설명된 모르폴리노 또는 PMO는 PMO-X(Sarepta)이다. 일부 경우에, PMO-X는 적어도 하나의 연결 또는 적어도 하나의 개시된 말단 변형을 포함하는 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머, 예를 들어 PCT 공개 번호 제WO2011/150408호 및 미국 특허 출원 공개 번호 제2012/0065169호에 개시된 것을 지칭한다.

[0243] 일부 실시양태에서, 상기 설명된 모르폴리노 또는 PMO는 미국 특허 출원 공개 번호 제2014/0296321호의 표 5에 기재된 바와 같은 PMO이다.

[0244] 5'-비닐포스포네이트 변형된 핵산의 화학 구조에 대한 예시적인 표시가 아래에 예시되어 있으며, 여기서 J는 뉴클레오티드간 연결이다.

[0245] 

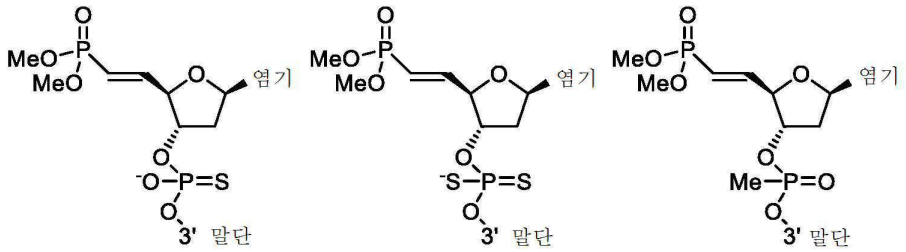
[0246] 일부 실시양태에서, 펩티드 핵산(PNA)은 당 고리 또는 포스페이트 연결을 함유하지 않으며, 염기는 올리고글리신-유사 분자에 의해 부착되고 적절히 이격되어, 골격 전하를 제거한다.

[0247] 

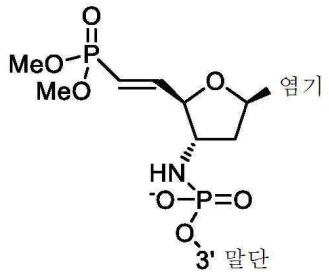
PNA

[0248] 일부 실시양태에서, 5'-비닐포스포네이트 변형된 올리고뉴클레오티드의 하나 이상의 변형은 뉴클레오티드간 연결에서 선택적으로 발생한다. 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트; 포스포로디티오에이트; 메틸포스포네이트; 5'-알킬렌포스포네이트; 5'-메틸포스포네이트; 3'-알킬렌 포스포네이트; 보론트리플루오리데이트; 3'-5' 연결 또는 2'-5' 연결의 보라노 포스페이트 에스테르 및 셀레노포스페이트; 포스포트리에스테르; 티오노알킬포스포트리에스테르; 수소 포스포네이트 연결; 알킬 포스포네이트; 알킬포스포노티오에이트; 아릴포스포노티오에이트; 포스포로셀레노에이트; 포스포로디셀레노에이트; 포스피네이트; 포스포르아미데이트; 3'-알킬포스포르아미데이트; 아미노알킬포스포르아미데이트; 티오노포스포르아미데이트; 포스포로피페라지데이트; 포스포로아닐로티오에이트; 포스포로아닐리데이트; 케톤; 술폰; 술폰아미드; 카르보네이트; 카르바메이트; 메틸렌히드라조; 메틸렌디메틸히드라조; 포름아세탈; 티오포름아세탈; 옥심; 메틸렌이미노; 메틸렌메틸이미노; 티오아미데이트; 리보아세틸을 갖는 연결; 아미노에틸 글리신; 실릴 또는 실록산 연결; 예를 들어, 포화 또는 불포화 및/또는 치환되고/되거나 헤테로원자를 함유하는 1 내지 10개의 탄소의 헤테로원자를 갖거나 갖지 않는 알킬 또는 시클로알킬 연결; 모르폴리노 구조, 아미드 또는 폴리아미드를 갖는 연결(여기서, 염기는 골격의 아자 질소에 직접 또는 간접적으로 부착됨); 및 이들의 조합을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0249] 일부 경우에, 변형은 메틸포스포네이트 또는 티올포스포네이트 변형과 같은 메틸 또는 티올 변형이다. 예시적인 티올포스포네이트 뉴클레오티드(왼쪽), 포스포로디티오에이트(중앙) 및 메틸포스포네이트 뉴클레오티드(오른쪽)가 아래에 예시되어 있다.

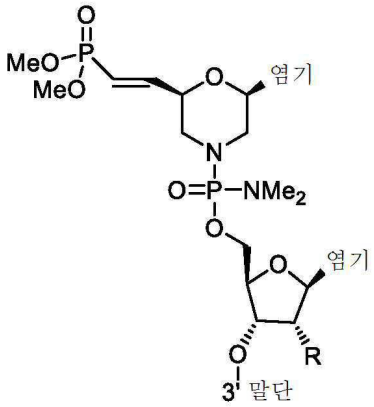
[0250] 

[0251] 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드는 아래에 예시된 포스포르아미다이트를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다:



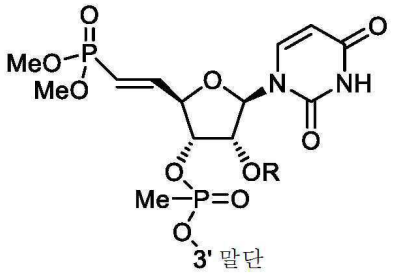
[0252]

[0253] 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로디아미데이트 연결이다. 모르폴리노 시스템과의 포스포로디아미데이트 연결의 비제한적인 예가 아래에 제시된다.



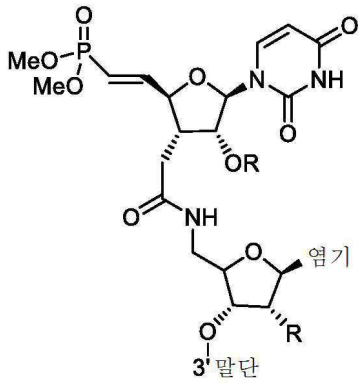
[0254]

[0255] 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 메틸포스포네이트 연결이다. 메틸포스포네이트 연결의 비제한적인 예가 아래에 제시된다.



[0256]

[0257] 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 아미드 연결이다. 아미드 연결의 비제한적인 예가 아래에 제시된다.



[0258]

[0259] 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드는 아래에서 예시되는 변형된 핵산을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0260] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 변형은 변형된 포스페이트 골격을 포함하고, 여기서 변형은 중성 또는 하전되지 않은 골격을 생성한다. 일부 경우에, 포스페이트 골격은 하전되지 않은 또는 중성 포스페이트 골격을 생성하기 위해 알킬화에 의해 변형된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 알킬화는 메틸화, 에틸화 및 프로필화를 포함한다. 일부 경우에, 알킬화와 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소기를 지칭한다. 일부 경우에, 예시적인 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸 및 2-에틸부틸기를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 경우에, 변형된 포스페이트는 미국 특허 제9481905호에 기재된 포스페이트기이다.

[0261] 일부 실시양태에서, 추가의 변형된 포스페이트 골격은 메틸포스포네이트, 에틸포스포네이트, 메틸티오포스포네이트 또는 메톡시포스포네이트를 포함한다. 일부 경우에, 변형된 포스페이트는 메틸포스포네이트이다. 일부 경우에, 변형된 포스페이트는 에틸포스포네이트이다. 일부 경우에, 변형된 포스페이트는 메틸티오포스포네이트이다. 일부 경우에, 변형된 포스페이트는 메톡시포스포네이트이다.

[0262] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 변형은 선택적으로 리보스 모이어티, 포스페이트 골격 및 뉴클레오시드의 변형, 또는 3' 또는 5' 말단에서의 뉴클레오티드 유사체의 변형을 추가로 포함한다. 예를 들어, 3' 말단은 선택적으로 3' 양이온성 기를 포함하거나, 3' 말단에서 뉴클레오시드를 3'-3' 연결로 반전시킴으로써 변형된다. 다른 대안에서, 3' 말단은 아미노알킬기, 예를 들어 3' C5-아미노알킬 dT와 선택적으로 접합된다. 추가의 대안에서, 3' 말단은 선택적으로 무염기 부위, 예를 들어 무푸린(apurinic) 또는 무피리미딘(apyrimidinic) 부위와 접합된다.

[0263] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 적어도 하나의 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자는 본원에서 설명되는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 또는 그 초과의 인공 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인공 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 유사체는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포르아미다이트 또는 이들의 조합을 포함한다.. 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포르아미다이트 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 또는 그 초과의 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 또는 그 초과의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 또는 그 초과의 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 또는 그 초과의 티올포스포네이트 뉴클레오티드를 포함한다.

[0264] 일부 실시양태에서, 5'-비닐포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 또는 그 초과의 변형을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214, 또는 1215-1242의 폴리핵산 분자이다.

[0265] 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 또는 그 초과의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214, 또는 1215-1242의 폴리핵산 분자이다.

[0266] 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자는 약 5% 내지 약 100% 변형, 약 10% 내지 약 100% 변형, 약 20% 내지 약 100%, 약 30% 내지 약 100% 변형, 약 40% 내지 약 100% 변형, 약 50% 내지 약 100% 변형,

약 60% 내지 약 100% 변형, 약 70% 내지 약 100% 변형, 약 80% 내지 약 100% 변형, 및 약 90% 내지 약 100% 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214, 또는 1215-1242의 폴리핵산 분자이다.

[0267] 일부 경우에, 5'-비닐포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자의 약 5 내지 약 100%는 본원에서 설명되는 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 본원에서 설명되는 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214, 또는 1215-1242의 폴리핵산 분자의 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 본원에서 설명되는 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 서열 번호 16-45의 폴리핵산 분자의 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 본원에서 설명되는 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 일부 경우에, 서열 번호 422-1173의 폴리핵산 분자의 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 본원에서 설명되는 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 서열 번호 1195-1214의 폴리핵산 분자의 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 본원에서 설명되는 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 서열 번호 1215-1242의 폴리핵산 분자의 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 본원에서 설명되는 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인공 뉴클레오티드 유사체는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포르아미다이트 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0268] 일부 경우에, 본원에서 설명되는 하나 이상의 인공 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 유사체는 천연 폴리핵산 분자와 비교할 때, 예를 들어 리보뉴클레아제, 예컨대 RNase H, 데옥시리보뉴클레아제, 예컨대 DNase 또는 엑소뉴클레아제, 예컨대 5'-3' 엑소뉴클레아제 및 3'-5' 엑소뉴클레아제와 같은 뉴클레아제에 대한 내성이 있다. 일부 경우에, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포르아미다이트 또는 이들의 조합을 포함하는 인공 뉴클레오티드 유사체는 예를 들어 리보뉴클레아제, 예컨대 RNase H, 데옥시리보뉴클레아제, 예컨대 DNase 또는 엑소뉴클레아제, 예컨대 5'-3' 엑소뉴클레아제 및 3'-5' 엑소뉴클레아제와 같은 뉴클레아제에 대한 내성이 있다. 일부 경우에, 2'-O-메틸 변형된 폴리뉴클레오티드 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'O-메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필 변형된 폴리뉴클레오티드 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-데옥시 변형된 폴리뉴클레오티드 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, T-데옥시-2'-플루오로 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, LNA-변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, ENA-변형된 폴리뉴클레오티드 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아

제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, HNA-변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 모르폴리노는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)일 수 있다. 일부 경우에, PNA-변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드-변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에는, 티올포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포르아미다이트를 포함하는 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예를 들어, RNase H, DNase, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 5' 접합체는 5'-3' 엑소뉴클레아제 분해 절단을 억제한다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 3' 접합체는 3'-5' 엑소뉴클레아제 분해 절단을 억제한다.

[0269] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 하나 이상의 인공 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 유사체는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 또는 2'-플루오로 N3-P5'-포스포르아미다이트를 포함하는 하나 이상의 인공 뉴클레오티드 유사체는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-메틸 변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필 변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 2'-데옥시 변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, T-데옥시-2'-플루오로 변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP) 변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE) 변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP) 변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, LNA-변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, ENA-변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, PNA-변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, HNA-변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 모르폴리노-변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드-변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 티올포스포네이트 뉴클레오티드-변형된 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포르아미다이트를 포함하는 폴리핵산 분자는 동등한 천연 폴리핵산 분자에 비해 그의 mRNA 표적에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 경우에, 증가된 친화도는 보다 낮은 Kd, 보다 높은 용융 온도(Tm), 또는 이들의 조합으로 제시된다.

[0270] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 5'-비닐포스포네이트 변형된 폴리핵산 분자는 키랄상 순수한(chirally pure)(또는 입체이성체상 순수한(stereo pure)) 폴리핵산 분자, 또는 단일 에난티오머를 포함하는 폴리핵산 분자이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 L-뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 D-뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 조성물은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 또는 그 미만의 그의 거울 에탄티오머를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 조성물은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만 또는 이보다 적은 라세미 혼합물을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 미국 특

허 출원 공개 번호 제2014/194610호 및 제2015/211006호; 및 PCT 공개 번호 제WO2015107425호에 기재된 폴리핵산 분자이다.

[0271] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자는 앱타머 접합 모이어티를 포함하도록 추가로 변형된다. 일부 경우에, 앱타머 접합체 모이어티는 DNA 앱타머 접합 모이어티이다. 일부 경우에, 앱타머 접합 모이어티는 알파머(Alphamer)(Centauri Therapeutics)이며, 이것은 특정 세포 표면 표적을 인식하는 앱타머 부분 및 순환 항체에 부착하기 위한 특정 에피토프를 나타내는 부분을 포함한다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자는 미국 특허 제8,604,184호, 제8,591,910호 및 제7,850,975호에 기재된 바와 같은 앱타머 접합 모이어티를 포함하도록 추가로 변형된다.

[0272] 추가의 실시양태에서, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키도록 변형된다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 RNA(예를 들어, siRNA)이고, 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키도록 변형된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키기 위해 상기 설명된 적어도 하나의 변형에 의해 변형된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 2' 히드록실 위치에서, 예를 들어 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형에 의해 또는 잠금 또는 가교된 리보스 입체형태(예를 들어, LNA 또는 ENA)에 의해 변형된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 2'-O-메틸 및/또는 2'-O-메톡시에틸 리보스에 의해 변형된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키기 위해 모르폴리노, PNA, HNA, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드 및/또는 2'-플루오로 N3-P5'-포스포르아미다이트를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 키랄상 순수한(또는 입체이성체상 순수한) 폴리핵산 분자이다. 일부 경우에, 키랄상 순수한(또는 입체이성체상 순수한) 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키도록 변형된다. 전달 안정성을 증가시키기 위해 RNA에 대한 적합한 변형은 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0273] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자는 상기 설명된 유전자에 의해 코딩되는 RNA의 발현을 조절하는 RNAi 활성을 갖는다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자는 유전자의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이며, 상기 이중 가닥 siRNA 분자의 가닥 중 하나는 유전자 또는 그의 일부에 의해 코딩되는 유전자 또는 RNA의 뉴클레오티드 서열의 상보성인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 이중 가닥 siRNA 분자의 제2 가닥은 유전자 또는 그의 일부에 의해 코딩되는 유전자 또는 RNA의 뉴클레오티드 서열과 실질적으로 유사한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자는 유전자의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이며, 상기 siRNA 분자의 각각의 가닥은 약 15 내지 25, 18 내지 24, 또는 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함하고, 각각의 가닥은 다른 가닥의 뉴클레오티드에 상보성인 적어도 약 14, 17 또는 19개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자는 유전자의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이고, 상기 siRNA 분자의 각각의 가닥은 약 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함하고, 각각의 가닥은 다른 가닥의 뉴클레오티드에 상보성인 적어도 약 19개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 유전자는 *KRAS*, *EGFR*, *AR*, *HPRT1*, *CNNTB1*(β-카테닌) 또는 β-카테닌 관련 유전자이다.

[0274] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자는 관련 기술 분야에 공지된 절차를 사용하여 화학적 합성 및/또는 효소 라이게이션 반응을 사용하여 구축된다. 예를 들어, 폴리핵산 분자는 천연 생성 뉴클레오티드 또는 분자의 생물학적 안정성을 증가시키거나 또는 폴리핵산 분자와 표적 핵산 사이에 형성된 이중체의 물리적 안정성을 증가시키도록 설계된 다양하게 변형된 뉴클레오티드를 사용하여 화학적으로 합성된다. 예시적인 방법은 미국 특허 제5,142,047호; 제5,185,444호; 제5,889,136호; 제6,008,400호; 및 제6,111,086호; PCT 공개 번호 제WO2009099942호; 또는 EP 1579015에 기재된 것을 포함한다. 추가의 예시적인 방법은 문헌 [Griffey et al.,"2'-O-aminopropyl ribonucleotides: a zwitterionic modification that enhances the exonuclease resistance and biological activity of antisense oligonucleotides," J. *Med. Chem.* **39**(26):5100-5109 (1997)); Obika, et al. "Synthesis of 2'-O,4'-C-methyleneuridine and -cytidine. Novel bicyclic nucleosides having a fixed C3, -endo sugar puckering". *Tetrahedron Letters* **38** (50): 8735 (1997); Koizumi, M. "ENA oligonucleotides as therapeutics". *Current opinion in molecular therapeutics* **8** (2): 144-149 (2006); 및 Abramova et al., "Novel oligonucleotide analogues based on morpholino nucleoside subunits-antisense technologies: new chemical possibilities," Indian Journal of Chemistry 48B:1721-1726 (2009)]에 기재된 것을 포함한다. 대안적으로, 폴리핵산 분자는 폴리핵산 분자가 안티센스 배향으로 서브클로닝된 발현 벡터를 사용하여 생물학적으로 생성된다(즉, 삽입된 폴리핵산 분자로부터 전사된 RNA는 관심 있는 표적 폴리핵산 분자에 대해 안티센스 배향일 것이다).

[0275] 한 실시양태는 하기 식 I의 분자를 제공한다:

[0276] A-X-B-Y-C

[0277] 식 I

[0278] 여기서,

[0279] A는 결합 모이어티이고;

[0280] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0281] C는 중합체이고;

[0282] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0283] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0284] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함하고;

[0285] A 및 C는 동일한 말단에서 B에 부착되지 않는다.

[0286] 다른 실시양태는 폴리뉴클레오티드가 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 반전된 무염기 모이어티를 추가로 포함하는 것인 식 I의 분자를 제공한다.

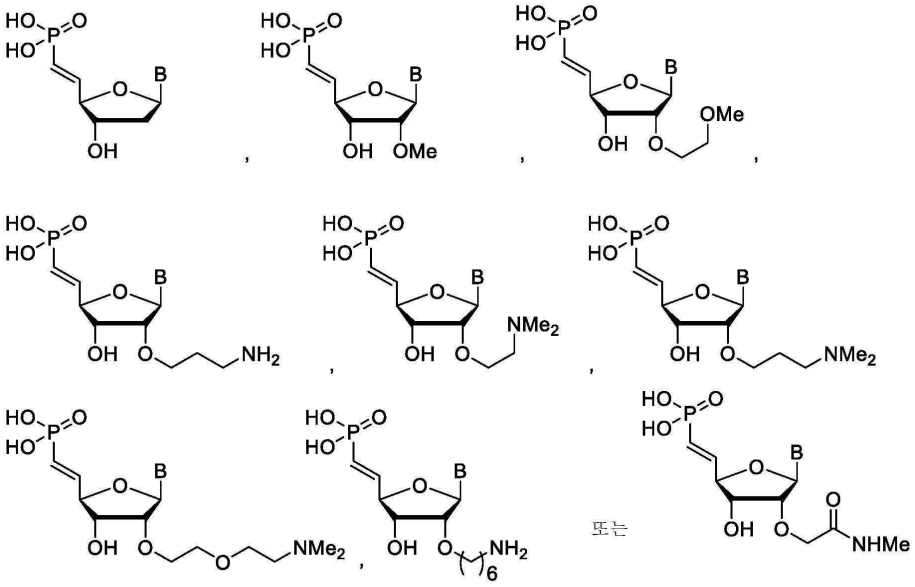
[0287] 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 폴리뉴클레오티드의 5'-말단에 위치하는 것인 식 I의 분자를 제공한다.

[0288] 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드간 연결에 위치하는 것인 식 I의 분자를 제공한다.

[0289] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 2'-위치에서 추가로 변형되는 것인 식 I의 분자를 제공한다.

[0290] 또 다른 실시양태는 2'-변형이 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드로부터 선택되는 것인 식 I의 분자를 제공한다.

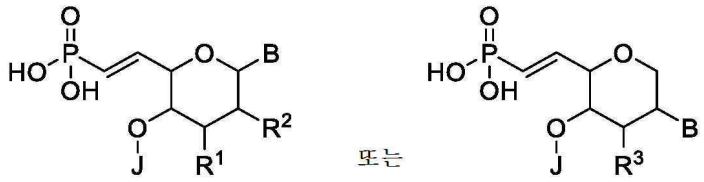
[0291] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 식 I의 분자를 제공한다:



[0292]

[0293] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이다.

[0294] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 화학식 I의 분자를 제공한다:



또는

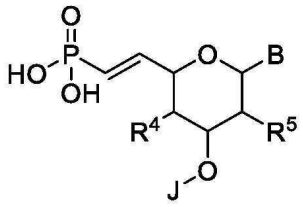
[0295]

[0296] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

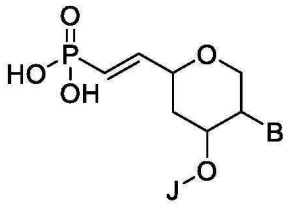
[0297] R1, R2 및 R3은 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬 또는 알콕시로부터 선택되고;

[0298] J는 폴리뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

[0299] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 식 I의 분자를 제공한다:



또는



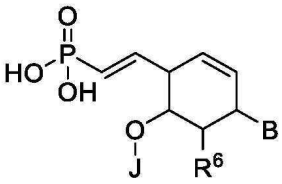
[0300]

[0301] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

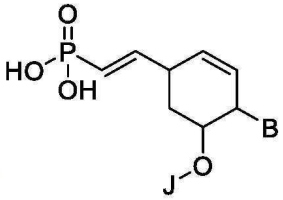
[0302] R4 및 R5는 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬 또는 알콕시로부터 선택되고;

[0303] J는 폴리뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

[0304] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 식 I의 분자를 제공한다:



또는



[0305]

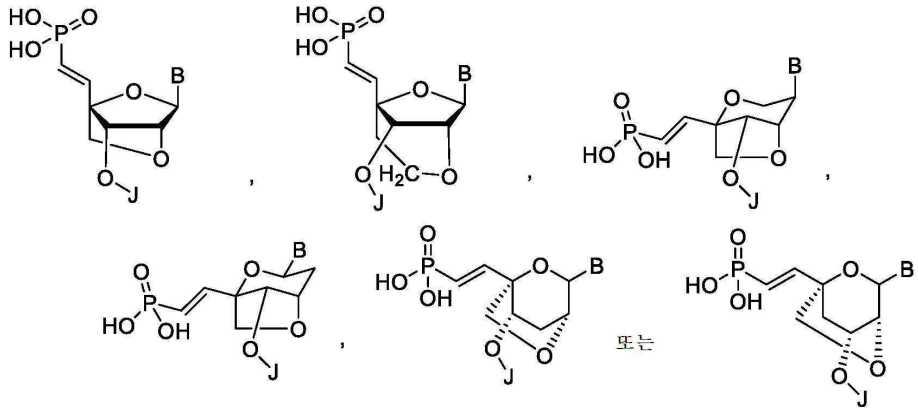
[0306] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

[0307] R6은 수소, 할로겐, 알킬 또는 알콕시로부터 선택되고;

[0308] J는 폴리뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

[0309] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 잠금 핵산(LNA) 또는 에틸렌 핵산(ENA)으로부터 선택되는 식 I의 분자를 제공한다.

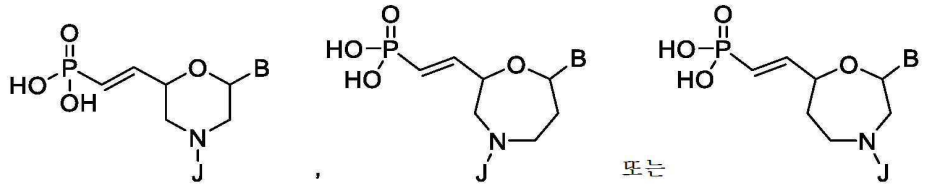
[0310] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 식 I의 분자를 제공한다:

[0311] 

[0312] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

[0313] J는 폴리뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

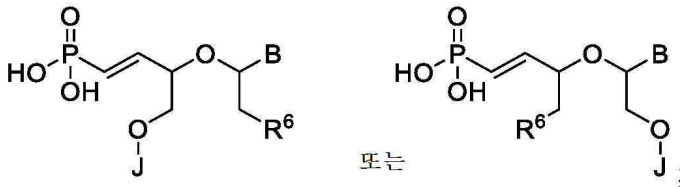
[0314] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 화학식 I의 분자를 제공한다:

[0315] 

[0316] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

[0317] J는 폴리뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

[0318] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 식 I의 분자를 제공한다:

[0319] 

[0320] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

[0321] R6은 수소, 할로겐, 알킬 또는 알콕시로부터 선택되고;

[0322] J는 폴리뉴클레오티드의 인접 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

[0323] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결이 포스포로티오에이트 연결, 포스포로디티오에이트 연결, 포스포로디아미데이트 연결, 메틸포스포네이트 연결 또는 아미드 연결을 포함하는 것인 식 I의 분자를 제공한다.

[0324] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 반전된 무염기 모이어티가 적어도 하나의 말단에 존재하는 것인 식 I의 분자를 제공한다.

[0325] 한 실시양태는 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드를 포함하는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0326] 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드가 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 반전된 무염기 모이어티를 추가로 포함하는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

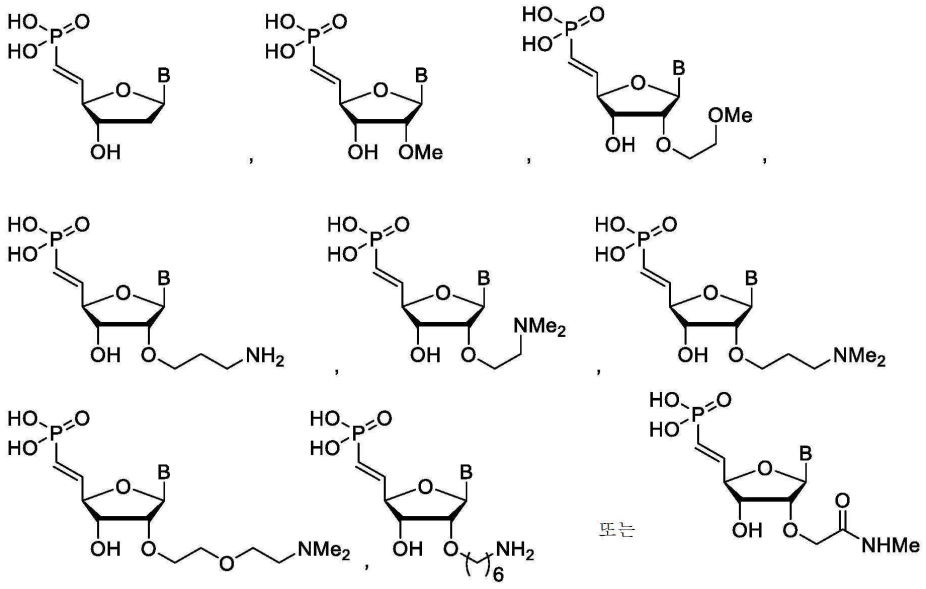
[0327] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 폴리뉴클레오티드의 5'-

말단에 위치하는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0328] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드간 연결에 위치하는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0329] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 2'-위치에서 추가로 변형되는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 2'-변형이 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP) , T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드로부터 선택되는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

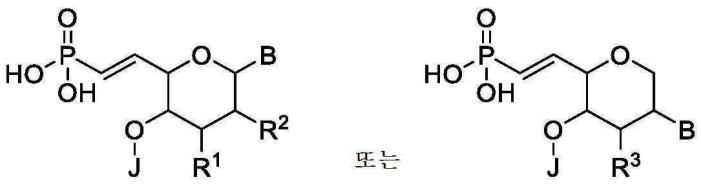
[0330] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다:



[0331]

[0332] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이다.

[0333] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다:



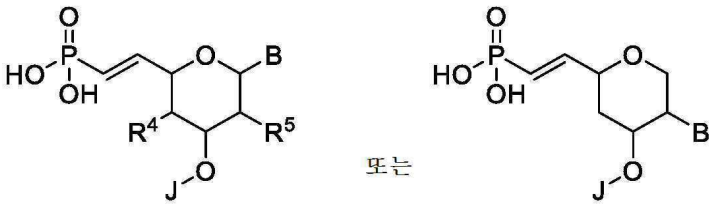
[0334]

[0335] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

[0336] R1, R2 및 R3은 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬 또는 알콕시로부터 선택되고;

[0337] J는 폴리뉴클레오티드의 인접한 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

[0338] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다:



또는

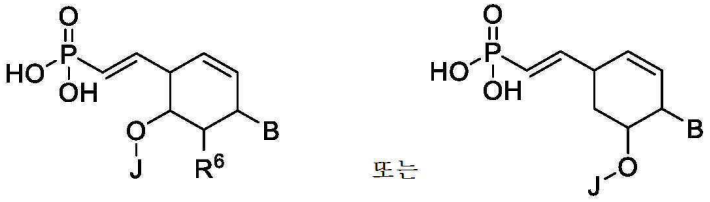
[0339]

[0340] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

[0341] R4 및 R5는 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬 또는 알콕시로부터 선택되고;

[0342] J는 폴리뉴클레오티드의 인접한 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

[0343] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다:



또는

[0344]

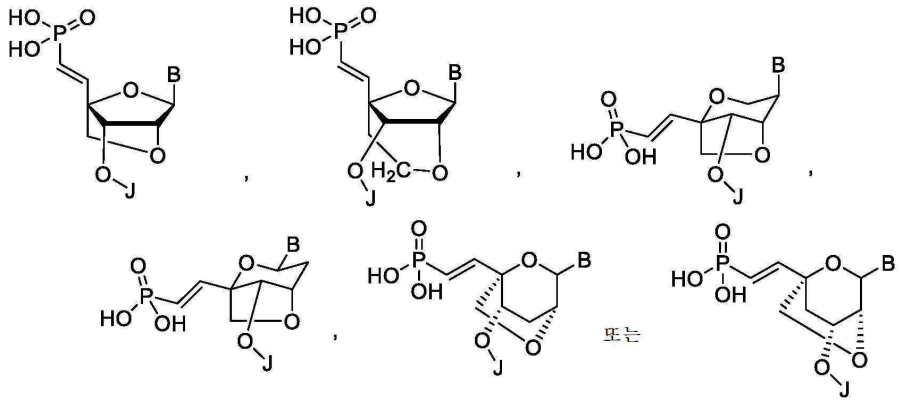
[0345] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

[0346] R6은 수소, 할로겐, 알킬 또는 알콕시로부터 선택되고;

[0347] J는 폴리뉴클레오티드의 인접한 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

[0348] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 잠금 핵산(LNA) 또는 에틸렌 핵산(ENA)으로부터 선택되는 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0349] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다:



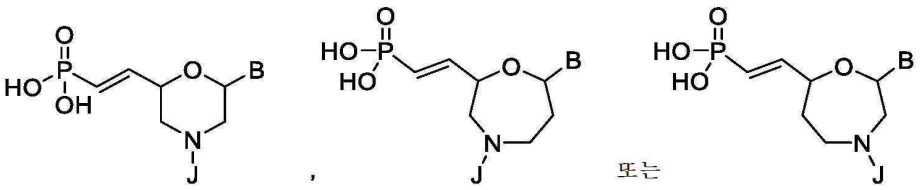
또는

[0350]

[0351] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

[0352] J는 폴리뉴클레오티드의 인접한 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

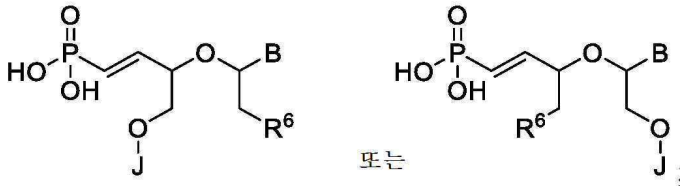
[0353] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다:

[0354] 

[0355] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

[0356] J는 폴리뉴클레오티드의 인접한 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

[0357] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 비천연 뉴클레오티드가 하기로부터 선택되는 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다:

[0358] 

[0359] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이고;

[0360] R6은 수소, 할로겐, 알킬 또는 알콕시로부터 선택되고;

[0361] J는 폴리뉴클레오티드의 인접한 뉴클레오티드에 연결되는 뉴클레오티드간 연결기이다.

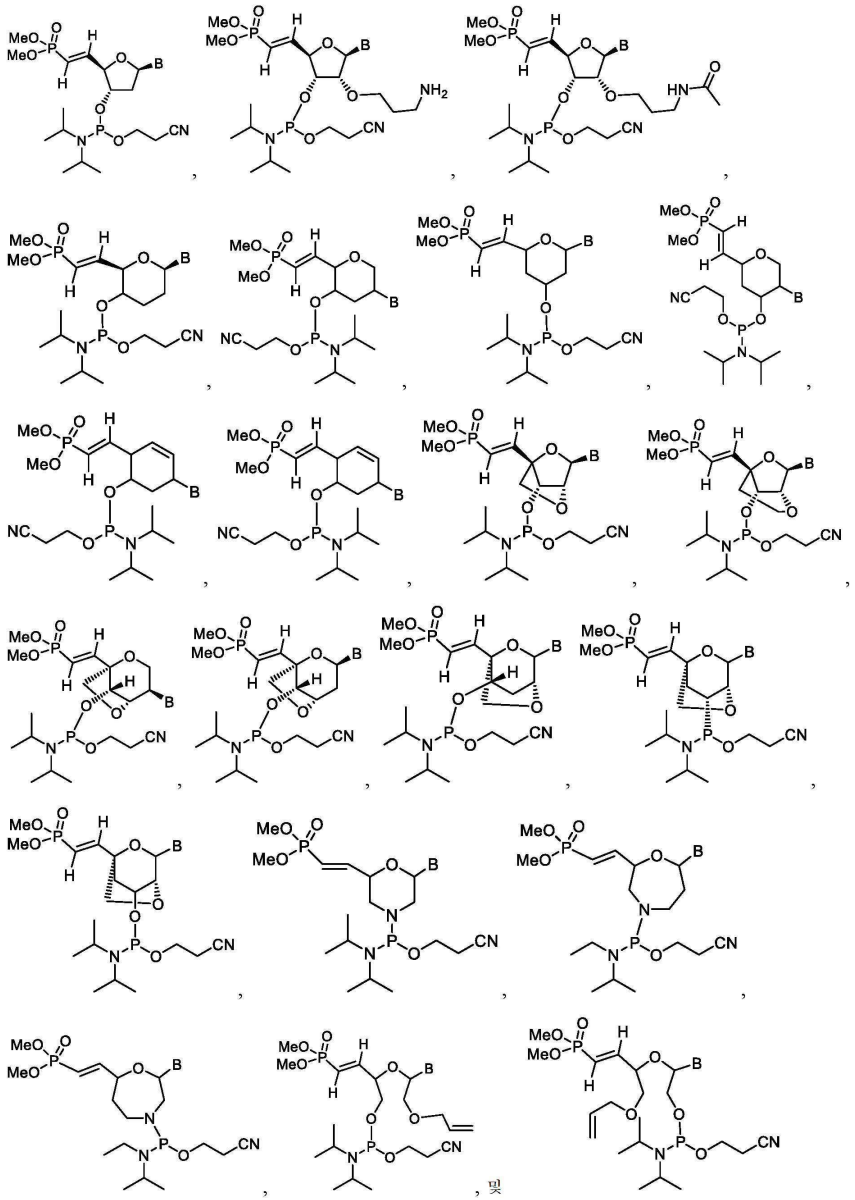
[0362] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결이 포스포로티오에이트 연결, 포스포로디티오에이트 연결, 포스포로디아미데이트 연결, 메틸포스포네이트 연결 또는 아미드 연결을 포함하는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0363] 또 다른 실시양태는 적어도 하나의 반전된 무염기 모이어티가 적어도 하나의 말단에 존재하는 것인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0364] 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드가 단일 가닥인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드가 이중 가닥인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0365] 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 2 내지 약 100개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 2 내지 약 90개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 2 내지 약 80개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 2 내지 약 70개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 2 내지 약 60개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 2 내지 약 50개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 2 내지 약 40개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 2 내지 약 30개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 2 내지 약 20개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 2 내지 약 10개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 8 내지 약 30개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 10 내지 약 30개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 14 내지 약 30개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 18 내지 약 30개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 22 내지 약 30개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다. 또 다른 실시양태는 올리고뉴클레오티드의 길이가 26 내지 약 30개의 잔기인 식 II의 올리고뉴클레오티드를 제공한다.

[0366] 한 실시양태는 하기 군으로부터 선택되는 올리고뉴클레오티드의 합성에 적합한 화합물을 제공한다:



[0367] 및

[0368] 여기서, B는 헤테로시클릭 염기 모이어티이다.

[0369] *접합 화학*

[0370] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 아미노산, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 항체, 항원, 독소, 호르몬, 지질, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 당, 탄수화물, 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜뿐만 아니라, 상기 클래스의 모든 물질의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 결합 모이어티의 추가의 예는 또한 스테로이드, 예컨대 콜레스테롤, 인지질, 디- 및 트리아실글리세롤, 지방산, 탄화수소(예를 들어, 포화, 불포화 또는 치환을 함유함), 효소 기질, 비오틴, 디곡시게닌 및 폴리사카라이드를 포함한다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 중합체 및 선택적으로 엔도솜 분해성 모이어티에 추가로 접합된다.

[0371] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 화학적 라이게이션 과정에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 천연 라이게이션에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 접합은 문헌 [Dawson, et al. "Synthesis of proteins by native chemical ligation," *Science* 1994, *266*, 776-779; Dawson, et al. "Modulation of Reactivity in Native Chemical Ligation through the Use of Thiol Additives," *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4325-4329; Hackeng, et al. "Protein synthesis by native chemical ligation: Expanded scope by using straightforward methodology.," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 10068-

10073; 또는 Wu, et al. "Building complex glycopeptides: Development of a cysteine-free native chemical ligation protocol," *Angew. Chem. Int. Ed.*2006, *45*, 4116-4125]에 기재된 바와 같다. 일부 경우에, 접합은 미국 특허 제8,936,910호에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 천연 라이게이션 화학을 통해 부위 특이적으로 또는 비특이적으로 결합 모이어티에 접합된다.

[0372] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 "흔적없는(traceless)" 커플링 기술(Philochem)을 사용하는 부위 지정 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, "흔적없는" 커플링 기술은 알데히드기를 함유하는 폴리핵산 분자와 추후 접합되는 결합 모이어티 상의 N-말단 1,2-아미노티올기를 이용한다(문헌 [Casi *et al.*, "Site-specific traceless coupling of potent cytotoxic drugs to recombinant antibodies for pharmacodelivery," *JACS* **134**(13): 5887-5892 (2012)] 참조).

[0373] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 결합 모이어티에 포함된 비천연 아미노산을 사용하는 부위 지정 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 p-아세틸페닐알라닌(pAcPhe)을 포함한다. 일부 경우에, pAcPhe의 케토기는 알콕시-아민 유도체 접합 모이어티에 선택적으로 커플링되어 옥심 결합을 형성한다(문헌 [Axup *et al.*, "Synthesis of site-specific antibody-drug conjugates using unnatural amino acids," *PNAS* **109**(40): 16101-16106 (2012)] 참조).

[0374] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 효소 촉매 과정을 사용하는 부위 지정 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 부위 지정 방법은 SMARTag™ 기술(Redwood)을 사용한다. 일부 경우에, SMARTag™ 기술은 알데히드 태그의 존재 하에서의 산화 과정을 통해 포르밀글리신 생성 효소(FGE)에 의해 시스테인으로부터 포르밀글리신(FGly) 잔기를 생성한 후, 히드라지노-픽텟-스펭글러(Pictet-Spengler) (HIPS) 라이게이션을 통해 FGly를 알킬 히드라진 관능화된 폴리핵산 분자에 접합시키는 것을 포함한다(문헌 [Wu *et al.*, "Site-specific chemical modification of recombinant proteins produced in mammalian cells by using the genetically encoded aldehyde tag," *PNAS* **106**(9): 3000-3005 (2009); Agarwal, *et al.*, "A Pictet-Spengler ligation for protein chemical modification,"*PNAS* **110**(1): 46-51 (2013)] 참조).

[0375] 일부 경우에, 효소 촉매 과정은 미생물 트랜스글루타미나제(mTG)를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 미생물 트랜스글루타미나제 촉매 과정을 이용하여 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, mTG는 인식 서열 내의 글루타민의 아미드 측쇄와 관능화된 폴리핵산 분자의 1차 아민 사이의 공유 결합의 형성을 촉매한다. 일부 경우에, mTG는 스트렙토마이세스 모바렌시스(*Streptomyces mobarensis*)로부터 생산된다(문헌 [Strop *et al.*, "Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates," *Chemistry and Biology* **20**(2) 161-167 (2013)] 참조).

[0376] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 특이적 트랜스펩티다제를 이용하는, PCT 공개 번호 제WO2014/140317호에 기재된 바와 같은 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다.

[0377] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 미국 특허 출원 공개 번호 제2015/0105539호 및 제2015/0105540호에 기재된 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다.

[0378] **결합 모이어티**

[0379] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 폴리펩티드는 항체 또는 그의 단편이다. 일부 경우에, 단편은 결합 단편이다. 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 뮤린 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab_2 , $F(ab)'_3$ 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 비스-scFv, $(scFv)_2$, 디아바디, 미니바디, 나노바디, 트리아바디, 테트라바디, 디술파이드 안정화 Fv 단백질(dsFv), 단일 도메인 항체(sdAb), Ig NAR, 낙타과 항체 또는 그의 결합 단편, 이중 특이적 항체 또는 그의 결합 단편, 또는 이들의 화학적으로 변형된 유도체를 포함한다.

[0380] 일부 경우에, A는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 뮤린 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab_2 , $F(ab)'_3$ 단편, 단일쇄 가변 단편(scFv), 비스-scFv, $(scFv)_2$, 디아바디, 미니바디, 나노바디, 트리아바디, 테트라바디, 디술파이드 안정화 Fv 단백질(dsFv), 단일 도메인 항체(sdAb), Ig NAR, 낙타과 항체 또는 그의 결합 단편, 이중 특이적 항체 또는 그의 결합 단편, 또는 이들의 화학적으로 변형된 유도체이다. 일부 경우에, A는 인간화 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 뮤린 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부

경우에, A는 키메라 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 1가 Fab'이다. 일부 경우에, A는 2가 Fab_2이다. 일부 경우에, A는 단일쇄 가변 단편(scFv)이다.

[0381] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 이중 특이적 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 이중 특이적 항체는 삼작용성 항체 또는 이중 특이적 미니 항체이다. 일부 경우에, 이중 특이적 항체는 삼작용성 항체이다. 일부 경우에, 삼작용성 항체는 2개의 상이한 항원에 대한 결합 부위를 포함하는 전장 모노클로날 항체이다. 예시적인 삼작용성 항체는 카투막소맙(EpCAM 및 CD3을 표적으로 함; Fresenius Biotech/Trion Pharma), 에르투막소맙(HER2/neu/CD3을 표적으로 함; Fresenius Biotech/Trion Pharma), 림포문 FBTA05(CD20/CD3을 표적으로 함; Fresenius Biotech/Trion Pharma), RG7221(RO5520985; 안지오포아이텐 2/VEGF를 표적으로 함; Roche), RG7597(Her1/Her3을 표적으로 함; Genentech/Roche), MM141(IGF1R/Her3을 표적으로 함; Merrimack), ABT122(TNFα/IL17을 표적으로 함; Abbvie), ABT981(IL1α/IL1β를 표적으로 함; Abbott), LY3164530(Her1/cMET를 표적으로 함; Eli Lilly) 및 TRBS07(엑토맙; GD2/CD3을 표적으로 함; Trion Research Gmbh)를 포함한다. 추가의 예시적인 삼작용성 항체는 mAb^2(F-star Biotechnology Ltd.)를 포함한다. 일부 경우에, A는 이중 특이적 삼작용성 항체이다. 일부 실시양태에서, A는 하기로부터 선택되는 이중 특이적 삼작용성 항체이다: 카투막소맙(EpCAM 및 CD3을 표적으로 함; Fresenius Biotech/Trion Pharma), 에르투막소맙(HER2/neu/CD3을 표적으로 함; Fresenius Biotech/Trion Pharma), 림포문 FBTA05(CD20/CD3을 표적으로 함; Fresenius Biotech/Trion Pharma), RG7221(RO5520985; 안지오포아이텐 2/VEGF를 표적으로 함; Roche), RG7597(Her1/Her3을 표적으로 함; Genentech/Roche), MM141(IGF1R/Her3을 표적으로 함; Merrimack), ABT122(TNFα/IL17을 표적으로 함; Abbvie), ABT981(IL1α/IL1β를 표적으로 함; Abbott), LY3164530(Her1/cMET를 표적으로 함; Eli Lilly), TRBS07(엑토맙; GD2/CD3을 표적으로 함; Trion Research Gmbh), 및 mAb^2(F-star Biotechnology Ltd.).

[0382] 일부 경우에, 이중 특이적 항체는 이중 특이적 미니 항체이다. 일부 경우에, 이중 특이적 미니 항체는 2가 Fab_2, $F(ab)'_3$ 단편, 비스-scFv, $(scFv)_2$, 디아바디, 미니바디, 트리아바디, 테트라바디 또는 이중 특이적 T-세포 결합자(engager)(BiTE)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 특이적 T-세포 결합자는 2개의 단일쇄 가변 단편(scFv)을 함유하고 상기 2개의 scFv가 2개의 상이한 항원의 에피토프를 표적으로 하는 융합 단백질이다. 예시적인 이중 특이적 미니 항체는 다음을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다: DART(이중 친화도 재표적화 플랫폼; MacroGenics), 블리나투모맙(MT103 또는 AMG 103; CD19/CD3을 표적으로 함; Micromet), MT111(CEA/CD3을 표적으로 함; Micromet/Amegen), MT112(BAY2010112; PSMA/CD3을 표적으로 함; Micromet/Bayer), MT110(AMG 110; EPCAM/CD3을 표적으로 함; Amgen/Micromet), MGD006(CD123/CD3을 표적으로 함; MacroGenics), MGD007(GPA33/CD3을 표적으로 함; MacroGenics), BI1034020(β-아밀로이드 상의 2개의 상이한 에피토프를 표적으로 함; Ablynx), ALX0761(IL17A/IL17F를 표적으로 함; Ablynx), TF2(CEA/헵텐을 표적으로 함; Immunomedics), IL-17/IL-34 biAb(BMS), AFM13(CD30/CD16을 표적으로 함; Affimed), AFM11(CD19/CD3을 표적으로 함; Affimed) 및 도메인 항체(dAb; Domantis/GSK).

[0383] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 이중 특이적 미니 항체이다. 일부 경우에, A는 이중 특이적 Fab_2이다. 일부 경우에, A는 이중 특이적 $F(ab)'_3$ 단편이다. 일부 경우에, A는 이중 특이적 비스-scFv이다. 일부 경우에, A는 이중 특이적 $(scFv)_2$이다. 일부 실시양태에서, A는 이중 특이적 디아바디이다. 일부 실시양태에서, A는 이중 특이적 미니바디이다. 일부 실시양태에서, A는 이중 특이적 트리아바디이다. 다른 실시양태에서, A는 이중 특이적 테트라바디이다. 다른 실시양태에서, A는 이중 특이적 T-세포 결합자(BiTE)이다. 추가의 실시양태에서, A는 하기로부터 선택되는 이중 특이적 미니바디이다: DART(이중 친화도 재표적화 플랫폼; MacroGenics), 블리나투모맙(MT103 또는 AMG 103; CD19/CD3을 표적으로 함; Micromet), MT111(CEA/CD3을 표적으로 함; Micromet/Amegen), MT112(BAY2010112; PSMA/CD3을 표적으로 함; Micromet/Bayer), MT110(AMG 110; EPCAM/CD3을 표적으로 함; Amgen/Micromet), MGD006(CD123/CD3을 표적으로 함; MacroGenics), MGD007(GPA33/CD3을 표적으로 함; MacroGenics), BI1034020(β-아밀로이드 상의 2개의 상이한 에피토프를 표적으로 함; Ablynx), ALX0761(IL17A/IL17F를 표적으로 함; Ablynx), TF2(CEA/헵텐을 표적으로 함; Immunomedics), IL-17/IL-34 biAb(BMS), AFM13(CD30/CD16을 표적으로 함; Affimed), AFM11(CD19/CD3을 표적으로 함; Affimed) 및 도메인 항체(dAb; Domantis/GSK).

[0384] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 삼중 특이적 항체이다. 일부 경우에, 삼중 특이적 항체는 $F(ab)'_3$ 단편

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

[0385] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 세포 표면 단백질을 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 세포 표면 단백질은 암성 세포에 의해 발현된 항원이다. 예시적인 암 항원은 다음을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다: 알파 태아 단백질, ASLG659, B7-H3, BAFF-R, 브레비칸, CA125(MUC16), CA15-3, CA19-9, 암배아 항원(CEA), CA242, CRIPTO(CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, 기형암종 유래 성장 인자), CTLA-4, CXCR5, E16(LAT1, SLC7A5), FcRH2(IFGP4, IRTA4, SPAP1A(포스파타제 앵커 단백질 1a를 함유하는 SH2 도메인), SPAP1B, SPAP1C), 표피 성장 인자, ETBR, Fc 수용체 유사 단백질 1(FCRH1), GEDA, HLA-DOB(MHC 클래스 II 분자의 베타 서브유닛(Ia 항원), 인간 융모성 고나도트로핀, ICOS, IL-2 수용체, IL20Rα, 면역글로불린 수퍼패밀리 수용체 전좌 관련 2(IRTA2), L6, 루이스 Y, 루이스 X, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE 4, MART1, 메소텔린, MDP, MPF(SMR, MSLN), MCP1(CCL2), 대식세포 억제 인자(MIF), MPG, MSG783, 뮤신, MUC1-KLH, Napi3b(SLC34A2), 넥틴-4, Neu 종양 유전자 생성물, NCA, 태반 알칼리성 포스파타제, 전립선 특이적 막 항원(PMSA), 전립선 산 포스파타제, PSCA hIg, p97, 퓨린성 수용체 P2X 리간드-게이팅된 이온 채널 5(P2X5), LY64(림프구 항원 64(RP105), gp100, P21, 전립선의 6개의 막 횡단 상피 항원(STEAP1), STEAP2, Sema 5b, 종양 관련 당 단백질 72(TAG-72), TrpM4(BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, 일시적 수용체 전위 양이온 채널, 서브패밀리 M, 구성원 4) 등.

[0386] 일부 경우에, 세포 표면 단백질은 분화 클러스터(CD) 세포 표면 마커를 포함한다. 예시적인 CD 세포 표면 마커는 다음을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다: CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDw12, CD13, CD14, CD15, CD15s, CD16, CDw17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD43, CD44, CD45, CD45RO, CD45RA, CD45RB, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CDw60, CD61, CD62E, CD62L(L-셀렉틴), CD62P, CD63, CD64, CD65, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD79(예를 들어, CD79a, CD79b), CD90, CD95(Fas), CD103, CD104, CD125(IL5RA), CD134(OX40), CD137(4-1BB), CD152(CTLA-4), CD221, CD274, CD279(PD-1), CD319(SLAMF7), CD326(EpCAM) 등.

[0387] 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 암 항원을 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 알파 태아 단백질, ASLG659, B7-H3, BAFF-R, 브레비칸, CA125(MUC16), CA15-3, CA19-9, 암배아 항원(CEA), CA242, CRIPTO(CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, 기형암종 유래 성장 인자), CTLA-4, CXCR5, E16(LAT1, SLC7A5), FcRH2(IFGP4, IRTA4, SPAP1A(포스파타제 앵커 단백질 1a를 함유하는 SH2 도메인), SPAP1B, SPAP1C), 표피 성장 인자, ETBR, Fc 수용체 유사 단백질 1(FCRH1), GEDA, HLA-DOB(MHC 클래스 II 분자의 베타 서브유닛(Ia 항원), 인간 융모성 고나도트로핀, ICOS, IL-2 수용체, IL20Rα, 면역글로불린 수퍼패밀리 수용체 전좌 관련 2(IRTA2), L6, 루이스 Y, 루이스 X, MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, MAGE 4, MART1, 메소텔린, MCP1(CCL2), MDP, 대식세포 억제 인자(MIF), MPF(SMR, MSLN), MPG, MSG783, 뮤신, MUC1-KLH, Napi3b(SLC34A2), 넥틴-4, Neu 종양 유전자 생성물, NCA, 태반 알칼리성 포스파타제, 전립선 특이적 막 항원(PMSA), 전립선 산 포스파타제, PSCA hIg, p97, 퓨린성 수용체 P2X 리간드-게이팅된 이온 채널 5(P2X5), LY64(림프구 항원 64(RP105), gp100, P21, 전립선의 6개의 막 횡단 상피 항원(STEAP1), STEAP2, Sema 5b, 종양 관련 당 단백질 72(TAG-72), TrpM4(BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, 일시적 수용체 전위 양이온 채널, 서브패밀리 M, 구성원 4) 또는 이들의 조합물을 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다.

[0388] 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 CD 세포 표면 마커를 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDw12, CD13, CD14, CD15, CD15s, CD16, CDw17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD43, CD44, CD45, CD45RO, CD45RA, CD45RB, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CDw60, CD61, CD62E, CD62L(L-셀렉틴), CD62P, CD63, CD64, CD65, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD79(예를 들어, CD79a, CD79b), CD90, CD95(Fas), CD103, CD104, CD125(IL5RA), CD134(OX40), CD137(4-1BB), CD152(CTLA-4), CD221, CD274, CD279(PD-1), CD319(SLAMF7), CD326(EpCAM), 또는 이들의 조합물을 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다.

[0389] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 잘루투무맙(HuMax-EFGr, Genmab), 아바고보맙(Menarini), 아비투주맙(Merck), 아데카투무맙(MT201), 알라시주맙 페골, 알렘투주맙(Campath®, MabCampath, 또는 Campath-1H; Leukosite), 알로뮨(AlloMune)(BioTransplant), 아마툭시맙(Morphotek, Inc.), 항-VEGF(Genetech), 아나투모맙 마페나톡스, 아폴리주맙(hu1D10), 아스크린바쿠맙(Pfizer Inc.), 아테졸리주맙(MPDL3280A; Genentech/Roche), B43.13(OvaRex, AltaRex Corporation), 바실릭시맙(Simulect®, Novartis), 벨리무맙(Benlysta®, GlaxoSmithKline), 베바시주맙(Avastin®, Genentech), 블리나투모맙(Blincyto, AMG103; Amgen), BEC2(ImGlone Systems Inc.), 카르루맙(Janssen Biotech), 카투막소맙(Removab, Trion Pharma), CEAcide(Immunomedics), 세툭시맙(Erbitux®, ImClone), 시타투주맙 보가톡스(VB6-845), 식수투무맙(IMC-A12, ImGlone Systems Inc.), 코나투무맙(AMG 655, Amgen), 다세투주맙(SGN-40, huS2C6; Seattle Genetics, Inc.), 다라투무맙(Darzalex®, Janssen Biotech), 데투모맙, 드로지투맙(Genentech), 두르발루맙(MedImmune), 두시기투맙(MedImmune), 에드레콜로맙(MAb17-1A, Panorex, Glaxo Wellcome), 엘로투주맙(Empliciti™, Bristol-Myers Squibb), 에미베투주맙(Eli Lilly), 에나바투주맙(Facet Biotech Corp.), 엔포르투맙 베도틴(Seattle Genetics, Inc.), 에노블리투주맙(MGA271, MacroGenics, Inc.), 엔시툭수맙(Neogenix Oncology, Inc.), 에프라투주맙(Lymphocide, Immunomedics, Inc.), 에르투막소맙(Rexomun®, Trion Pharma), 에타라시주맙(Abegrin, MedImmune), 파르레투주맙(MORAb-003, Morphotek, Inc), FBTA05(Lymphomun, Trion Pharma), 피클라투주맙(AVEO Pharmaceuticals), 피기투무맙(CP-751871, Pfizer), 플라보투맙(ImGlone Systems), 프레솔리무맙(GC1008, Aanofi-Aventis), 푸툭시맙, 글락시맙, 가니투맙(Amgen), 기렌툭시맙(Rencarex®, Wilex AG), IMAB362(Claudiximab, Ganymed Pharmaceuticals AG), 이말루맙(Baxalta), IMC-1C11(ImGlone Systems), IMC-C225(ImGlone Systems Inc.), 임가투주맙(Genentech/Roche), 인테투무맙(Centocor, Inc.), 이필리무맙(Yervoy®, Bristol-Myers Squibb), 이라투무맙(Medarex, Inc.), 이사툭시맙(SAR650984, Sanofi-Aventis), 라베투주맙(CEA-CIDE, Immunomedics), 렉사투무맙(ETR2-ST01, Cambridge Antibody Technology), 린투주맙(SGN-33, Seattle Genetics), 루카투무맙(Novartis), 루밀릭시맙, 마파투무맙(HGS-ETR1, Human Genome Sciences), 마투주맙(EMD 72000, Merck), 밀라투주맙(hLL1, Immunomedics, Inc.), 미투모맙(BEC-2, ImGlone Systems), 나르나투맙(ImGlone Systems), 네시투무맙(Portrazza™, Eli Lilly), 네스바쿠맙(Regeneron Pharmaceuticals), 니모투주맙(h-R3, BIOMAb EGFR, TheraCIM, Theraloc, 또는 CIMAher; Biotech Pharmaceutical Co.), 니볼루맙(Opdivo®, Bristol-Myers Squibb), 오비누투주맙(Gazyva 또는 Gazyvaro; Hoffmann-La Roche), 오카라투주맙(AME-133v, LY2469298; Mentrik Biotech, LLC), 오파투무맙(Arzerra®, Genmab), 오나르투주맙(Genentech), 온툭시주맙(Morphotek, Inc.), 오레고보맙(OvaRex®, AltaRex Corp.), 오트레르투주맙(Emergent BioSolutions), 파니투무맙(ABX-EGF, Amgen), 판코맙(Glycotope GMBH), 파르사투주맙(Genentech), 파트리투맙, 펨브롤리주맙(Keytruda®, Merck), 펨투모맙(Theragyn, Antisoma), 페르투주맙(Perjeta, Genentech), 피딜리주맙(CT-011, Medivation), 폴라투주맙 베도틴(Genentech/Roche), 프리투무맙, 라코투모맙(Vaxira®, Recombio), 라무시루맙(Cyramza®, ImGlone Systems Inc.), 리툭시맙(Rituxan®, Genentech), 로바투무맙(Schering-Plough), 세리반투맙(Sanofi/Merrimack Pharmaceuticals, Inc.), 시브로투주맙, 실툭시맙(Sylvant™, Janssen Biotech), Smart MI95(Protein Design Labs, Inc.), Smart ID10(Protein Design Labs, Inc.), 타발루맙(LY2127399, Eli Lilly), 타플리투모맙 팝톡스, 테나투모맙, 테프로투무맙(Roche), 테툴로맙, TGN1412(CD28-SuperMAB 또는 TAB08), 티가투주맙(CD1008, Daiichi Sankyo), 토시투모맙, 투라스투주맙(헤르셉틴®), 트레멜리무맙(CP-672,206; Pfizer), 투코투주맙 셀모루킨(EMD Pharmaceuticals), 우블리툭시맙, 우레루맙(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), 볼로식시맙(M200, Biogen Idec), 자툭시맙 등을 포함한다.

[0390] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 잘루투무맙(HuMax-EFGr, Genmab), 아바고보맙(Menarini), 아비투주맙(Merck), 아데카투무맙(MT201), 알라시주맙 페골, 알렘투주맙(Campath®, MabCampath, 또는 Campath-1H; Leukosite), 알로뮨(BioTransplant), 아마툭시맙(Morphotek, Inc.), 항-VEGF(Genetech), 아나투모맙 마페나톡스, 아폴리주맙(hu1D10), 아스크린바쿠맙(Pfizer Inc.), 아테졸리주맙(MPDL3280A; Genentech/Roche), B43.13(OvaRex, AltaRex Corporation), 바실릭시맙(Simulect®, Novartis), 벨리무맙(Benlysta®, GlaxoSmithKline), 베바시주맙(Avastin®, Genentech), 블리나투모맙(Blincyto, AMG103; Amgen), BEC2(ImGlone Systems Inc.), 카르루맙(Janssen Biotech), 카투막소맙(Removab, Trion Pharma), CEAcide(Immunomedics), 세툭시맙(Erbitux®, ImClone), 시타투주맙 보가톡스(VB6-845), 식수투무맙(IMC-A12, ImGlone Systems Inc.), 코나투무맙(AMG 655, Amgen), 다세투주맙(SGN-40, huS2C6; Seattle Genetics, Inc.), 다라투무맙(Darzalex®, Janssen Biotech), 데투모맙, 드로지투맙(Genentech), 두르발루맙(MedImmune), 두시기투맙(MedImmune), 에드레콜로맙(MAb17-1A, Panorex, Glaxo Wellcome), 엘로투주맙(Empliciti™, Bristol-Myers Squibb), 에미베투주맙(Eli Lilly), 에나바투주맙(Facet Biotech Corp.), 엔포르투맙 베도틴(Seattle Genetics, Inc.), 에노블리투주

맙(MGA271, MacroGenics, Inc.), 엔시툭수맙(Neogenix Oncology, Inc.), 에프라투주맙(Lymphocide, Immunomedics, Inc.), 에르투막소맙(Rexomun®, Trion Pharma), 에타라시주맙(Abegrin, MedImmune), 파르레투주맙(MORAb-003, Morphotek, Inc), FBTA05(Lymphomun, Trion Pharma), 피클라투주맙(AVEO Pharmaceuticals), 피기투무맙(CP-751871, Pfizer), 플라보투맙(ImGlone Systems), 프레솔리무맙(GC1008, Aanofi-Aventis), 푸툭시맙, 글락시맙, 가니투맙(Amgen), 기렌툭시맙(Rencarex®, Wilex AG), IMAB362(Claudiximab, Ganymed Pharmaceuticals AG), 이말루맙(Baxalta), IMC-1C11(ImGlone Systems), IMC-C225(ImGlone Systems Inc.), 임가투주맙(Genentech/Roche), 인테투무맙(Centocor, Inc.), 이필리무맙(Yervoy®, Bristol-Myers Squibb), 이라투무맙(Medarex, Inc.), 이사툭시맙(SAR650984, Sanofi-Aventis), 라베투주맙(CEA-CIDE, Immunomedics), 렉사투무맙(ETR2-ST01, Cambridge Antibody Technology), 린투주맙(SGN-33, Seattle Genetics), 루카투무맙(Novartis), 루밀릭시맙, 마파투무맙(HGS-ETR1, Human Genome Sciences), 마투주맙(EMD 72000, Merck), 밀라투주맙(hLL1, Immunomedics, Inc.), 미투모맙(BEC-2, ImGlone Systems), 나르나투맙(ImGlone Systems), 네시투무맙(Portrazza™, Eli Lilly), 네스바쿠맙(Regeneron Pharmaceuticals), 니모투주맙(h-R3, BIOMAb EGFR, TheraCIM, Theraloc, 또는 CIMAher; Biotech Pharmaceutical Co.), 니볼루맙(Opdivo®, Bristol-Myers Squibb), 오비누투주맙(Gazyva 또는 Gazyvaro; Hoffmann-La Roche), 오카라투주맙(AME-133v, LY2469298; Mentrik Biotech, LLC), 오파투무맙(Arzerra®, Genmab), 오나르투주맙(Genentech), 온툭시주맙(Morphotek, Inc.), 오레고보맙(OvaRex®, AltaRex Corp.), 오트레르투주맙(Emergent BioSolutions), 파니투무맙(ABX-EGF, Amgen), 판코맙(Glycotope GMBH), 파르사투주맙(Genentech), 파트리투맙, 펨브롤리주맙(Keytruda®, Merck), 펨투모맙(Theragyn, Antisoma), 페르투주맙(Perjeta, Genentech), 피딜리주맙(CT-011, Medivation), 폴라투주맙 베도틴(Genentech/Roche), 프리투무맙, 라코투모맙(Vaxira®, Recombio), 라무시루맙(Cyramza®, ImGlone Systems Inc.), 리툭시맙(Rituxan®, Genentech), 로바투무맙(Schering-Plough), 세리반투맙(Sanofi/Merrimack Pharmaceuticals, Inc.), 시브로투주맙, 실툭시맙(Sylvant™, Janssen Biotech), Smart MI95(Protein Design Labs, Inc.), Smart ID10(Protein Design Labs, Inc.), 타발루맙(LY2127399, Eli Lilly), 타플리투모맙 팝톡스, 테나투모맙, 테프로투무맙(Roche), 테툴로맙, TGN1412(CD28-SuperMAB 또는 TAB08), 티가투주맙(CD1008, Daiichi Sankyo), 토시투모맙, 투라스투주맙(헤르셉틴®), 트레멜리무맙(CP-672,206; Pfizer), 투코투주맙 셀모루킨(EMD Pharmaceuticals), 우블리툭시맙, 우레루맙(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), 볼로식시맙(M200, Biogen Idec), 자툭시맙을 포함한다. 일부의 실시양태예에서, 결합 모이어티 A는 잘루투무맙(HuMax-EFGr, Genmab)이다.

[0391] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 식 I에 따라 폴리핵산 분자(B), 및 중합체(C), 및 선택적으로 본원에서 설명되는 식 II에 따른 엔도솜 분해성 모이어티(D)에 접합된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 표 2, 4, 8 또는 9에 제시된 서열에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214 또는 1215-1242에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 번호 16-45, 422-1173, 1195-1214 또는 1215-1242로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 중합체 C는 폴리알킬렌 옥사이드(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 엔도솜 분해성 모이어티 D는 INF7 또는 멜리틴 또는 이들의 각각의 유도체를 포함한다.

[0392] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 폴리핵산 분자(B), 및 중합체(C), 및 선택적으로 엔도솜 분해성 모이어티(D)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 항체 또는 그의 결합 단편이다.

[0393] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 비특이적으로 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 비부위 특이적 방식으로 라이신 잔기 또는 시스테인 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 비부위 특이적 방식으로 라이신 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 비부위 특이적 방식으로 시스테인 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 항체 또는 그의 결합 단편이다.

[0394] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 부위 특이적 방식으로 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적 방식으로 라이신 잔기, 시스테인 잔기, 5'-말단, 3'-말단, 비천연 아미노산 또는 효소 변형된 또는 효소 촉매된 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적 방식을 통해 라이신 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적 방식을 통해 시스테인 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적 방식을 통해 5'-말단에서 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적

방식을 통해 3'-말단에서 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적 방식을 통해 비천연 아미노산을 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적 방식을 통해 효소 변형된 또는 효소 촉매된 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 항체 또는 그의 결합 단편이다.

[0395] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A(예를 들어, 항체 또는 그의 결합 단편)의 하나 이상의 영역은 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A의 하나 이상의 영역은 결합 모이어티 A의 N-말단, C-말단, 불변 영역, 힌지 영역 또는 Fc 영역을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B)는 결합 모이어티 A의 N-말단(예를 들어, 항체 또는 그의 결합 단편의 N-말단)에 접합된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B)는 결합 모이어티 A의 C-말단(예를 들어, 항체 또는 그의 결합 단편의 N-말단)에 접합된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B)는 결합 모이어티 A의 불변 영역(예를 들어, 항체 또는 그의 결합 단편의 불변 영역)에 접합된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B)는 결합 모이어티 A의 힌지 영역(예를 들어, 항체 또는 그의 결합 단편의 불변 영역)에 접합된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B)는 결합 모이어티 A의 Fc 영역(예를 들어, 항체 또는 그의 결합 단편의 불변 영역)에 접합된다.

[0396] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 폴리핵산 분자(B)는 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16개 또는 그 초과의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 1개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 2개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 3개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 4개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 5개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 6개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 7개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 8개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 9개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 10개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 11개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 12개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 13개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 14개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 15개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 16개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 하나 이상의 폴리핵산 분자는 동일하다. 다른 경우에, 하나 이상의 폴리핵산 분자가 상이하다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 항체 또는 그의 결합 단편이다.

[0397] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A(예를 들어, 항체 또는 그의 결합 단편)에 접합된 폴리핵산 분자(B)의 수는 일정 비율을 형성한다. 일부 경우에, 비율은 DAR(약물 대 항체) 비율로 지칭되며, 여기서 본원에 언급된 약물은 폴리핵산 분자(B)이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 또는 그 초과이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 1 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 2 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 3 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 4 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 5 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 6 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 7 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 8 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 9 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 10 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 11 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 12 이상이다.

[0398] 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A(예를 들어, 항체 또는 그의 결합 단편)의 DAR 비율은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 1이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 2이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 3이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 4이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 5이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 6이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 7이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR

비율은 약 8이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 9이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 10이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 11이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 12이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 13이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 14이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 15이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 약 16이다.

[0399] 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 1이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 2이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 4이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 6이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 8이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비율은 12이다.

[0400] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 관련 기술 분야에 알려진 종래의 기술을 사용하여, 예를 들어, 단독으로 또는 조합하여 아미노산 결실, 삽입, 치환, 부가를 사용하여, 및/또는 재조합 및/또는 관련 기술 분야에 알려진 임의의 다른 변형(예를 들어, 번역후 및 화학적 변형, 예컨대 글리코실화 및 인산화)에 의해 추가로 변형된다. 일부 경우에, 변형은 Fc 수용체와의 상호작용을 조절하기 위한 변형을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 하나 이상의 변형은 예를 들어 Fc 도메인과 FcRn 수용체 사이의 상호작용에 관여하는 아미노산 잔기를 개시하는, 국제 공개 제WO97/34631호에 기재된 것을 포함한다. 항체 또는 그의 결합 단편의 아미노산 서열의 기초를 이루는 핵산 서열에 이러한 변형을 도입하는 방법은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 알려져 있다.

[0401] 일부 경우에, 항체 결합 단편은 그의 유도체를 추가로 포함하고, 적어도 하나의 CDR을 함유하는 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0402] 일부 경우에, 본원에서 사용되는 용어 "단일쇄"는 이중 특이적 단일쇄 구축물의 제1 및 제2 도메인이 바람직하게는 단일 핵산 분자에 의해 코딩될 수 있는 공통 선상의(co-linear) 아미노산 서열의 형태로 공유 연결됨을 의미한다.

[0403] 일부 경우에, 이중 특이적 단일쇄 항체 구축물은 2개의 항체 유래의 결합 도메인을 포함하는 구축물에 관한 것이다. 이러한 실시양태에서, 이중 특이적 단일쇄 항체 구축물은 탠덤(tandem) bi-scFv 또는 디아바디이다. 일부 경우에, scFv는 링커 펩티드에 연결된 VH 및 VL 도메인을 함유한다. 일부 경우에, 링커는 제1 및 제2 도메인 각각이 서로 독립적으로 이들의 상이한 결합 특이성을 유지할 수 있는 것을 보장하기에 충분한 길이 및 서열을 갖는다.

[0404] 일부 실시양태에서, 본원에서 사용되는 바와 같은 결합 또는 상호작용은 적어도 2개의 항원 상호작용 부위의 서로에 대한 결합/상호작용을 정의한다. 일부 경우에, 항원 상호작용 부위는 특정 항원 또는 특정 항원군과 특이적 상호작용을 나타내는 폴리펩티드의 모티프를 정의한다. 일부 경우에, 결합/상호작용은 또한 특이적 인식을 정의하는 것으로 이해된다. 이러한 경우, 특이적 인식은 항체 또는 그의 결합 단편이 각각의 표적 분자의 적어도 2개의 아미노산과 특이적으로 상호작용하고/하거나 이에 대해 결합할 수 있다는 것을 지칭한다. 예를 들어, 특이적 인식은 항체 분자의 특이성, 또는 표적 분자의 특정 영역을 구별할 수 있는 능력과 관련된다. 추가의 경우에, 항원 상호작용 부위와 그의 특이적 항원과의 특이적 상호작용은 예를 들어 항원의 입체형태적 변화의 유도, 항원의 올리고머화 등으로 인해 신호의 개시를 초래한다. 추가의 실시양태에서, 결합은 "열쇠-자물쇠 원리(key-lock-principle)"의 특이성에 의해 예시된다. 따라서, 일부 경우에, 항원 상호작용 부위의 아미노산 서열에서의 특정 모티프 및 항원은 이들의 1차, 2차 또는 3차 구조의 결과뿐만 아니라, 상기 구조의 2차 변형의 결과로서 서로 결합한다. 이러한 경우, 항원 상호작용 부위와 그의 특이적 항원과의 특이적 상호작용은 또한 항원에 대한 부위의 간단한 결합을 초래한다.

[0405] 일부 경우에, 특이적 상호작용은 항체 또는 그의 결합 단편의 감소된 교차반응성 또는 감소된 표적을 벗어난 효과를 추가로 지칭한다. 예를 들어, 관심있는 폴리펩티드/단백질에 결합하지만 임의의 다른 폴리펩티드에는 결합하지 않거나 본질적으로 결합하지 않는 항체 또는 그의 결합 단편은 관심있는 폴리펩티드/단백질에 대해 특이적인 것으로 간주된다. 항원 상호작용 부위와 특이적 항원의 특이적 상호작용의 예는 그의 수용체에 대한 리간드의 특이성, 예를 들어, 항체의 항원 결합 부위와 항원 결정기(에피토프)의 상호작용을 포함한다.

[0406] *추가의 결합 모이어티*

[0407] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 혈장 단백질이다. 일부 경우에, 혈장 단백질은 알부민을 포함한다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 알부민이다. 일부 경우에, 알부민은 본원에서 설명되는 하나 이상의 접합 화학에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 알부민은 천연 라이게이션 화학에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 알부민은 라이신 접합에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다.

[0408] 일부 경우에, 결합 모이어티는 스테로이드이다. 예시적인 스테로이드는 콜레스테롤, 인지질, 디- 및 트리-아실글리세롤, 지방산, 포화, 불포화, 치환 또는 이들의 조합을 포함하는 탄화수소를 포함한다. 일부 경우에, 스테로이드는 콜레스테롤이다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 콜레스테롤이다. 일부 경우에, 콜레스테롤은 본원에서 설명되는 하나 이상의 접합 화학에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 콜레스테롤은 천연 라이게이션 화학에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 콜레스테롤은 라이신 접합에 의해 폴리핵산 분자에 접합된다.

[0409] 일부 경우에, 결합 모이어티는 세포 상의 특정 표면 마커에 결합하는 폴리핵산 분자 앱타머를 포함하지만 이로 제한되지 않는 중합체이다. 이 경우에, 결합 모이어티는, 표적 유전자 또는 mRNA에는 혼성화하지 않지만, 대신에 세포 표면 마커의 그의 특이적 에피토프에 결합하는 항체와 유사하게 세포 표면 마커에 선택적으로 결합할 수 있는 폴리핵산이다.

[0410] 일부 경우에, 결합 모이어티는 펩티드이다. 일부 경우에, 펩티드는 약 1 내지 약 3 kDa를 포함한다. 일부 경우에, 펩티드는 약 1.2 내지 약 2.8 kDa, 약 1.5 내지 약 2.5 kDa, 또는 약 1.5 내지 약 2 kDa를 포함한다. 일부 경우에, 펩티드는 바이시클릭 펩티드이다. 일부 경우에, 바이시클릭 펩티드는 제한적 바이시클릭 펩티드이다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 바이시클릭 펩티드(예를 들어, Bicycle Therapeutics의 바이사이클)이다.

[0411] 추가의 경우에, 결합 모이어티는 소분자이다. 일부 경우에, 소분자는 항체 동원 소분자이다. 일부 경우에, 항체 동원 소분자는 표적 결합 말단 및 항체 결합 말단을 포함하고, 여기서 표적 결합 말단은 세포 표면 수용체를 인식하고 상호작용할 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 글루타메이트 우레아 화합물을 포함하는 표적 결합 말단은 PSMA와의 상호작용을 가능하게 하고, 이에 의해 PSMA를 발현하는 세포(예를 들어, 암성 세포)와의 항체 상호작용을 향상시킨다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 문헌 [Zhang et al., "A remote arene-binding site on prostate specific membrane antigen revealed by antibody-recruiting small molecules," J Am Chem Soc. 132(36): 12711-12716 (2010); 또는 McEnaney, et al., "Antibody-recruiting molecules: an emerging paradigm for engaging immune function in treating human disease," ACS Chem Biol. 7(7): 1139-1151 (2012)]에 기재된 소분자이다.

[0412] *항체 또는 그의 결합 단편의 생산*

[0413] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 폴리펩티드(예를 들어, 항체 및 그의 결합 단편)는 특히 화학적 합성에 의해 또는 폴리펩티드에 의해 폴리펩티드(예를 들어, 항체)의 합성에 유용한 것으로 관련 기술 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 생산되고, 바람직하게는 재조합 발현 기술에 의해 생산된다.

[0414] 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 재조합 방식으로 발현되고, 항체 또는 그의 결합 단편을 코딩하는 핵산은 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오티드로부터 조립되고(예를 들어, 문헌 [Kutmeier et al., 1994, *BioTechniques* 17:242]에 기술된 바와 같이), 이것은 항체를 코딩하는 서열의 일부를 함유하는 중첩 올리고뉴클레오티드의 합성, 이들 올리고뉴클레오티드의 어닐링 및 라이게이션, 이어서 PCR에 의한 라이게이션된 올리고뉴클레오티드의 증폭을 포함한다.

[0415] 대안적으로, 항체를 코딩하는 핵산 분자는 서열의 3' 및 5' 말단에 혼성화 가능한 합성 프라이머를 사용한 PCR 증폭에 의해 또는 특정 유전자 서열에 특이적인 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용한 클로닝에 의해 적합한 공급원(예를 들어, 항체 cDNA 라이브러리 또는 면역글로불린을 발현하는 임의의 조직 또는 세포로부터 생성된 cDNA 라이브러리)으로부터 선택적으로 생성된다.

[0416] 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 토끼와 같은 동물을 면역화하여 폴리클로날 항체를 생성함으로써 또는, 보다 바람직하게는 예컨대, 문헌 [Kohler and Milstein, 1975, *Nature* 256:495-497)]에 기재된 바와 같이 또는, 문헌 [Cole et al., 1985 in *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96)]에 기재된 바와 같이, 모노클로날 항체를 생성함으로써 선택적으로 생성된다. 대안적으로, 항체의 적어도 Fab 부분을 코딩하는 클론은 선택적으로 특이적 항원에 결합하는 Fab 단편의 클론에 대해 Fab 발현 라이브러리

를 스크리닝함으로써(예를 들어 문헌 [Huse et al., 1989, *Science* 246:1275-1281]에 기재된 바와 같음) 또는 항체 라이브러리를 스크리닝함으로써(예를 들어, 문헌 [Clackson et al., 1991, *Nature* 352:624; Hane et al., 1997 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:4937] 참조) 수득된다.

[0417] 일부 실시양태에서, 적절한 생물학적 활성을 갖는 인간 항체 분자의 유전자와 함께 적절한 항원 특이성을 갖는 마우스 항체 분자의 유전자를 스플라이싱함으로써 "키메라 항체"를 생산하기 위해 개발된 기술(Morrison et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:851-855; Neuberger et al., 1984, *Nature* 312:604-608; Takeda et al., 1985, *Nature* 314:452-454)이 사용된다. 키메라 항체는 상이한 부분이 상이한 동물 종, 예컨대 뮤린 모노클로날 항체 및 인간 면역글로불린 불변 영역, 예를 들어 인간화 항체로부터 유래된 가변 영역을 갖는 것들로부터 유래된 분자이다.

[0418] 일부 실시양태에서, 단일쇄 항체의 생산에 대해 기술된 기술(미국 특허 제4,694,778호; 문헌 [Bird, 1988, *Science* 242:423-42; Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; 및 Ward et al., 1989, *Nature* 334:544-54])은 단일쇄 항체를 생산하기 위해 개조된다. 단일쇄 항체는 아미노산 가교를 통해 Fv 영역의 중쇄 및 경쇄 단편을 연결하여 단일쇄 폴리펩티드를 생성함으로써 형성된다. 이. 콜라이(*E. coli*)에서의 기능적 Fv 단편의 조립을 위한 기술이 또한 선택적으로 사용된다(Skerra et al., 1988, *Science* 242:1038-1041).

[0419] 일부 실시양태에서, 항체의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터 또는 항체의 뉴클레오티드 서열은 통상적인 기술(예를 들어, 전기천공, 리포솜 형질감염 및 인산칼슘 침전)에 의해 숙주 세포로 전달되고, 이어서 형질감염된 세포는 통상적인 기술에 의해 배양되어 항체를 생성한다. 특정 실시양태에서, 항체의 발현은 구성적, 유도성 또는 조직 특이적 프로모터에 의해 조절된다.

[0420] 일부 실시양태에서, 다양한 숙주 발현 벡터 시스템이 본원에서 설명되는 항체 또는 그의 결합 단편을 발현시키기 위해 이용된다. 이러한 숙주 발현 시스템은 그에 의해 항체의 코딩 서열이 생산된 다음 정제되는 비히클을 나타낼 뿐만 아니라, 적절한 뉴클레오티드 코딩 서열로 형질전환되거나 형질감염될 때, 원위치에서 항체 또는 그의 결합 단편을 발현하는 세포를 나타낸다. 이들은 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아와 같은 미생물(예를 들어, 이. 콜라이 및 비. 서브틸리스(*B. subtilis*)); 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예를 들어, 사카로마이세스 피키아(*Saccharomyces Pichia*)); 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 배큘로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스(CaMV) 및 담배 모자이크 바이러스(TMV))로 감염되거나 또는 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 포유동물 세포의 게놈으로부터 유래된 프로모터(예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스로부터 유래된 프로모터(예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터)를 함유하는 재조합 발현 구축물을 갖는 포유동물 세포 시스템(예를 들어, COS, CHO, BH, 293, 293T, 3T3 세포)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0421] 재조합 단백질의 장기간 고수율 생산을 위해, 안정한 발현이 바람직하다. 일부 경우에, 항체를 안정적으로 발현하는 세포주가 선택적으로 조작된다. 바이러스 복제 기점을 함유하는 발현 벡터를 사용하기보다는, 숙주 세포는 적절한 발현 제어 요소(예를 들어, 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결인자, 폴리아데닐화 부위 등)에 의해 제어되는 DNA, 및 선택 가능 마커로 형질전환된다. 외래 DNA의 도입 후, 조작된 세포는 농축된 배지에서 1-2일 동안 성장한 다음, 선택 배지로 옮겨진다. 재조합 플라스미드 내의 선택 가능 마커는 선택에 대한 내성을 부여하고, 세포가 플라스미드를 그의 염색체에 안정적으로 통합하고 성장하여 초점(focus)을 형성하도록 허용하고, 상기 초점은 다시 클로닝되어 세포주로 확대된다. 이 방법은 항체 또는 그의 결합 단편을 발현하는 세포주를 조작하기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

[0422] 일부 경우에, 비제한적으로 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제(Wigler et al., 1977, *Cell* 11:223), 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(Szybalska & Szybalski, 192, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48:202), 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제(Lowy et al., 1980, *Cell* 22:817) 유전자를 포함하는, 많은 선택 시스템이 사용되며, 이는 각각 tk-, hgprt- 또는 aprt- 세포에서 사용된다. 또한, 항대사물질 내성이 다음과 같은 유전자를 선택하기 위한 기초로서 사용된다: 메토트렉세이트에 대한 내성을 부여하는 dhfr(Wigler et al., 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:357; O'Hare et al., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:1527); 마이코페놀산에 대한 내성을 부여하는 gpt(Mulligan & Berg, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:2072); 아미노글리코시드

G-418에 대한 내성을 부여하는 neo(*Clinical Pharmacy* 12:488-505; Wu and Wu, 1991, *Biotherapy* 3:87-95; Tolstoshev, 1993, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:573-596; Mulligan, 1993, *Science* 260:926-932; 및 Morgan and Anderson, 1993, *Ann. Rev. Biochem.* 62:191-217; May, 1993, *TIB TECH* 11(5):155-215) 및 히그로마이신에 대한 내성을 부여하는 hygro(Santerre et al., 1984, *Gene* 30:147). 사용될 수 있는 재조합 DNA 기술 분야에서 일반적으로 알려진 방법은 문헌 [Ausubel et al. eds., 1993, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY; Kriegler, 1990, *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, Stockton Press, NY; 및 Chapters 12 and 13, Dracopoli et al. (eds), 1994, *Current Protocols in Human Genetics*, John Wiley & Sons, NY.; Colberre-Garapin et al., 1981, *J. Mol. Biol.* 150:1)]에 기재되어 있다.

[0423] 일부 경우에, 항체의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가된다(검토를 위해, 문헌 [Bebbington and Hentschel, *The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning*, Vol. 3. (Academic Press, New York, 1987)] 참조). 항체를 발현하는 벡터 시스템 내의 마커가 증폭 가능한 경우, 숙주 세포의 배양물에 존재하는 억제제의 수준 증가는 마커 유전자의 카피수를 증가시킬 것이다. 증폭된 영역은 항체의 뉴클레오티드 서열과 관련되기 때문에, 항체의 생산 또한 증가할 것이다(Crouse et al., 1983, *Mol. Cell Biol.* 3:257).

[0424] 일부 경우에, 항체의 정제를 위한 관련 기술 분야에 알려진 임의의 방법, 예를 들어, 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화도, 특히 단백질 A 후의 특이적 항원에 대한 친화도, 및 사이징(sizing) 컬럼 크로마토그래피), 원심분리, 분별 용해도, 또는 단백질의 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술이 사용된다.

[0425] **중합체 접합 모이어티**

[0426] 일부 실시양태에서, 중합체 모이어티 C는 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자, 본원에서 설명되는 결합 모이어티, 또는 이들의 조합에 추가로 접합된다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 결합 모이어티에 접합된다. 다른 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리핵산 분자 결합 모이어티 분자에 접합된다. 추가의 경우에, 중합체 모이어티 C는 치료 분자 플랫폼 섹션 하에서 논의된 바와 같이 접합된다.

[0427] 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 2차원 또는 3차원으로 분지되거나 비분지된 단량체의 긴 사슬, 및/또는 단량체의 가교결합된 네트워크로 이루어진 천연 또는 합성 중합체이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리사카라이드, 리그닌, 고무, 또는 폴리알킬렌 옥사이드(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜)를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 중합체 모이어티 C는 비제한적으로, 알파-, 오메가-디히드록실폴리에틸렌글리콜, 생분해성 락톤계 중합체, 예를 들어 폴리아크릴산, 폴리락티드산(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리올레핀, 폴리아미드, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리이미드, 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET, PETG), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PETE), 폴리테트라메틸렌 글리콜(PTG), 또는 폴리우레탄뿐만 아니라, 이들의 혼합물을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 혼합물은 동일한 화합물 내에서뿐만 아니라 블록 공중합체와 관련하여 상이한 중합체의 사용을 지칭한다. 일부 경우에, 블록 공중합체는 중합체의 적어도 하나의 부분이 또 다른 중합체의 단량체로부터 형성되는 중합체이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리알킬렌 옥사이드를 포함한다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 PEG를 포함한다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리에틸렌 이미드(PEI) 또는 히드록시 에틸 전분(HES)을 포함한다.

[0428] 일부 경우에, C는 PEG 모이어티이다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 폴리핵산 분자의 5' 말단에서 접합되는 반면, 결합 모이어티는 폴리핵산 분자의 3' 말단에서 접합된다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 폴리핵산 분자의 3' 말단에서 접합되는 반면, 결합 모이어티는 폴리핵산 분자의 5' 말단에서 접합된다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 폴리핵산 분자의 내부 부위에 접합된다. 일부 경우에, PEG 모이어티, 결합 모이어티, 또는 이의 조합은 폴리핵산 분자의 내부 부위에 접합된다. 일부 경우에, 접합은 직접 접합이다. 일부 경우에, 접합은 천연 라이게이션을 통해서 이루어진다.

[0429] 일부 실시양태에서, 폴리알킬렌 옥사이드(예를 들어, PEG)는 다분산계 또는 단분산계 화합물이다. 일부 경우에, 다분산계 물질은 평균 중량(중량 평균) 크기 및 분산성을 특징으로 하는, 상이한 분자량의 물질의 분산 분포를 포함한다. 일부 경우에, 단분산계 PEG는 하나의 크기의 분자를 포함한다. 일부의 실시양태예에서, C는 다분산 또는 단분산된 폴리알킬렌 옥사이드(예를 들어, PEG)이며, 표시된 분자량은 폴리알킬렌 옥사이드, 예컨대, PEG 분자의 분자량의 평균을 나타낸다.

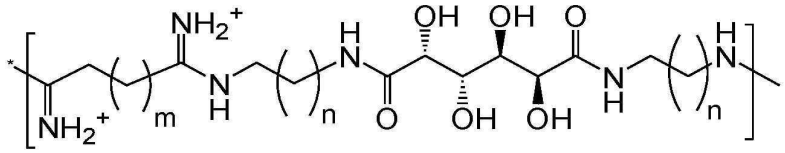
[0430] 일부 실시양태에서, 폴리알킬렌 옥사이드(예를 들어, PEG)의 분자량은 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3250, 3350, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4600, 4750, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 또는 100,000 Da이다.

[0431] 일부 실시양태에서, C는 폴리알킬렌 옥사이드(예를 들어, PEG)이며, 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3250, 3350, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4600, 4750, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 또는 100,000 Da의 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, C는 PEG이며, 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3250, 3350, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4600, 4750, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 또는 100,000 Da의 분자량을 갖는다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 200 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 300 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 400 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 700 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 800 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 900 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1100 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1200 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1300 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1400 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1450 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1700 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1800 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1900 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2100 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2200 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2300 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2400 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2700 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2800 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2900 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3250 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3350 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3750 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4250 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4750 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 5000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 5500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 6000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 6500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 7000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 7500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 8000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 10,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 12,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 20,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 35,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 40,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 50,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 60,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 100,000 Da이다.

[0432] 일부 실시양태에서, 폴리알킬렌 옥사이드(예를 들어, PEG)는 별개의 PEG이며, 별개의 PEG는 1개를 초과하는 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함하는 중합체 PEG이다. 일부 경우에, 별개의 PEG(dPEG)는 2 내지 60, 2 내지 50, 또는 2 내지 48개의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 35, 40, 42, 48, 50개 또는 그 초과의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 2개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 3개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 4개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 5개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 6개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 7개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 8 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 9개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 10개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 11개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 12개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 13개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 14개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 15개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 16개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는

약 17개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 18개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 19개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 20개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 22개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 24개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 26개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 28개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 30개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 35개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 40개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 42개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 48개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 약 50개 이상의 반복 에틸렌 옥사이드 단위를 포함한다. 일부 경우에, dPEG는 단계적인 방식으로 순수한(예를 들어, 약 95%, 98%, 99%, 또는 99.5%) 출발 물질로부터 단일 분자량 화합물로서 합성된다. 일부 경우에, dPEG는 평균 분자량보다는 특정 분자량을 갖는다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 dPEG는 콴타 바이오디자인(Quanta Biodesign, LMD)의 dPEG이다.

[0433] 일부 실시양태에서, 중합체 모이어티 C는 양이온성 뮤신산 기반 중합체(cMAP)를 포함한다. 일부 경우에, cMPA는 적어도 하나의 반복 서브유닛의 하나 이상의 서브유닛을 포함하며, 상기 서브유닛 구조는 하기 식 III으로 표시된다:



[0434]

[0435] 식 III

[0436] 여기서, m은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10, 바람직하게는 4-6 또는 5이고; n은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 실시양태에서, m 및 n은 예를 들어 약 10이다.

[0437] 일부 경우에, cMAP는 PEG 모이어티에 추가로 접합되어, cMAP-PEG 공중합체, mPEG-cMAP-PEGm 삼블록 중합체, 또는 cMAP-PEG-cMAP 삼블록 중합체를 생성한다. 일부 경우에, PEG 모이어티의 분자량은 약 500 Da 내지 약 50,000 Da의 범위이다. 일부 경우에, PEG 모이어티의 분자량은 약 500 Da 내지 약 1000 Da, 1000 Da 초과 내지 약 5000 Da, 5000 Da 초과 내지 약 10,000 Da, 10,000 Da 초과 내지 약 25,000 Da, 25,000 Da 초과 내지 약 50,000 Da, 또는 이들 범위 중 둘 이상의 임의의 조합이다.

[0438] 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 cMAP-PEG 공중합체, mPEG-cMAP-PEGm 삼블록 중합체, 또는 cMAP-PEG-cMAP 삼블록 중합체이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 cMAP-PEG 공중합체이다. 다른 경우에, 중합체 모이어티 C는 mPEG-cMAP-PEGm 삼블록 중합체이다. 추가의 경우에, 중합체 모이어티 C는 cMAP-PEG-cMAP 삼블록 중합체이다.

[0439] 일부 실시양태에서, 중합체 모이어티 C는 폴리핵산 분자, 결합 모이어티, 및 선택적으로 엔도솜 분해성 모이어티에 접합된다.

[0440] **엔도솜 분해성 모이어티**

[0441] 일부 실시양태에서, 식 I(A-X-B-Y-C)의 분자는 추가의 접합 모이어티를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 추가의 접합 모이어티는 엔도솜 분해성 모이어티이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 세포 구획 방출 성분, 예컨대 관련 기술 분야에 알려진 임의의 세포 구획, 예컨대 엔도솜, 리소솜, 소포체(ER), 골지체, 미세소관, 퍼옥시솜, 또는 세포를 갖는 다른 소포체(vesicular body)로부터 방출될 수 있는 화합물이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드, 엔도솜 분해성 중합체, 엔도솜 분해성 지질, 또는 엔도솜 분해성 소분자를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드를 포함한다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체를 포함한다.

[0442] *엔도솜 분해성 폴리펩티드*

[0443] 일부 실시양태에서, 식 I(A-X-B-Y-C)의 분자는 엔도솜 분해성 폴리펩티드와 추가로 접합된다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 pH 의존성 막 활성 펩티드이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 양친매성 폴리펩티드이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 펩티드 모방체(peptidomimetic)이다. 일부

경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 INF, 멜리틴, 메우신(meucin), 또는 이들의 각각의 유도체를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 INF 또는 그의 유도체를 포함한다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 멜리틴 또는 그의 유도체를 포함한다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 메우신 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0444] 일부 경우에, INF7은 그 서열이 CGIFGEIEELIEEGLENLIDWGNA(서열 번호 1243), 또는 GLFEAIEGFIENGWEGMIDGWYGC(서열 번호 1244)를 포함하는 24개 잔기의 폴리펩티드이다. 일부 경우에, INF7 또는 그의 유도체는 GLFEAIEGFIENGWEGMIWDYGSGSCG(서열 번호 1245), GLFEAIEGFIENGWEGMIDG WYG-(PEG)6-NH2(서열 번호 1246), 또는 GLFEAIEGFIENGWEGMIWDYG-SGSC-K(GalNAc)2(서열 번호 1247)의 서열을 포함한다.

[0445] 일부 경우에, 멜리틴은 그 서열이 CLIGAILKVLATGLPTLISWIKNKRKQ(서열 번호 1248), 또는 GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ(서열 번호 1249)를 포함하는 26개 잔기의 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 멜리틴은 미국 특허 제8,501,930호에 기재된 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0446] 일부 경우에, 메우신은 전갈 메소부투스 에우페우스(*Mesobuthus eupeus*)의 독샘으로부터 유래된 항미생물 펩티드(AMP)이다. 일부 경우에, 메우신은 그 서열이 IFGAIAGLLKNIF-NH_2(서열 번호 1250)을 포함하는 메우신-13 및 그 서열이 FFGHLFKLATKIIPSLFQ(서열 번호 1251)를 포함하는 메우신-18을 포함한다.

[0447] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 그의 서열이 INF7 또는 그의 유도체, 멜리틴 또는 그의 유도체, 또는 메우신 또는 그의 유도체에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 서열 동일성인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체, 멜리틴 또는 그의 유도체, 또는 메우신 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0448] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243-1247에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1244-1247에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1244-1247을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243으로 이루어진다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1244-1247로 이루어진다.

[0449] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 멜리틴 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248 또는 1249에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1249에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1249를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248로 이루어진다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1249로 이루어진다.

[0450] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 메우신 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1250 또는 1251에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1250에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1251에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1250을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1251을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1250으로 이루어진다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1251로 이루어진다.

[0451] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 표 10에 예시된 바와 같은 서열을 포함한다.

[0452] 표 10

명칭	기원	아미노산 서열	서열 번호	유형
Pep-1	시미안 바이러스 40 거대 항원 및 HIV의 역전사효소로부터의 NLS	KETWWETWWTEWSQPKKKRKV	1252	1 차 양친매성
pVEC	VE-카드헤린	LLIILRRRRIRKQAHAHSK	1253	1 차 양친매성
VT5	합성 펩티드	DPKGDPKGVTVTVTVTVTGKGDP KPD	1254	β-시트 양친매성
C105Y	1-항트립신	CSIPPEVKFNKPFVYLI	1255	-
트랜스포르탄	갈라닌 및 마스토파란	GWTLNSAGYLLGKINLKALAALA KKIL	1256	1 차 양친매성
TP10	갈라닌 및 마스토파란	AGYLLGKINLKALAALAKKIL	1257	1 차 양친매성
MPG	HIV gp41 및 SV40 T 항원의 NLS의 융합 서열로부터의 소수성 도메인	GALFLGFLGAAGSTMGA	1258	β-시트 양친매성
gH625	HSV 타입 I 의 당단백질 gH	HGLASTLTRWAHYNALIRAF	1259	2 차 양친매성 α-나선

[0453]

CADY	PPTG1 펩티드	GLWRALWRLLRSLWRLLWRA	1260	2 차 양친매성 α-나선
GALA	합성 펩티드	WEAALAEALAEALAEHLAEALAE ALEALAA	1261	2 차 양친매성 α-나선
INF	인플루엔자 HA2 융합 펩티드	GLFEAIEGFIENGWEGMIDGWYGC	1262	2 차 양친매성 α-나선 / pH-의존성 막 활성 펩티드
HA2E5-TAT	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유닛	GLFGAIAGFIENGWEGMIDGWYG	1263	2 차 양친매성 α-나선 / pH-의존성 막 활성 펩티드
HA2-penetratin	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유닛	GLFGAIAGFIENGWEGMIDGRQIKI WFQNRRMKW KK-amide	1264	pH-의존성 막 활성 펩티드
HA-K4	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유닛	GLFGAIAGFIENGWEGMIDG-SSKKKK	1265	pH-의존성 막 활성 펩티드
HA2E4	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유닛	GLFEAIAGFIENGWEGMIDGGGYC	1266	pH-의존성 막 활성 펩티드
H5WYG	HA2 유사체	GLFHAIAHFIHGGWH GLIHGWYG	1267	pH-의존성 막 활성 펩티드
GALA-INF3-(PEG)6-NH	INF3 융합 펩티드	GLFEAIEGFIENGWEGLAEALAEAL EALAA-(PEG)6-NH2	1268	pH-의존성 막 활성 펩티드
CM18-TAT11	세크로핀-A-멜리틴 $_{2-12}$ (CM_{18}) 융합 펩티드	KWKLFKKIGAVLKVLTTG-YGRKKRRQRRR	1269	pH-의존성 막 활성 펩티드

[0454]

[0455] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 Bcl-2 및/또는 Bcl-x_L과 같은 억제인자 표적의 길항을 통해 아폽토시스를 유도하는 Bak BH3 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 문헌 [Albarran, *et al.*, "Efficient intracellular delivery of a pro-apoptotic peptide with a pH-responsive carrier," *Reactive & Functional Polymers* **71**: 261-265 (2011)]에 기재된 Bak BH3 폴리펩티드를 포함한다.

[0456] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 PCT 공개 제WO2013/166155호 또는 제WO2015/069587호에 기재된 바와 같은 폴리펩티드(예를 들어, 세포 투과 폴리펩티드)를 포함한다.

[0457] *엔도솜 분해성 중합체*

[0458] 일부 실시양태에서, 식 I(A-X-B-Y-C)의 분자는 엔도솜 분해성 중합체와 추가로 접합된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 엔도솜 분해성 중합체는 선형, 분지형 네트워크, 별, 빗, 또는 사다리 유형의 중합체를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 중합체는 2개 이상의 상이한 유형의 단량체를 포함하는 동종중합체 또는 공중합체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 중합체는 다가 양이온 중합체이다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 중합체는 다가 음이온 중합체이다.

[0459] 일부 경우에, 다가 양이온 중합체는 전하 양성, 전하 중성, 또는 전하 음성인 단량체 단위를 포함하며, 그의 순 전하는 양성이다. 다른 경우에, 다가 양이온 중합체는 2 이상의 양전하를 함유하는 비중합체 분자를 포함한다. 예시적인 양이온 중합체는 폴리(L-라이신)(PLL), 폴리(L-아르기닌)(PLA), 폴리에틸렌이민(PEI), 폴리[α-(4-아미노부틸)-L-글리콜산](PAGA), 2-(디메틸아미노)에틸 메타크릴레이트(DMAEMA), 또는 N,N-디에틸아미노에틸 메타크릴레이트(DEAEMA)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0460] 일부 경우에, 다가 음이온 중합체는 전하 양성, 전하 중성, 또는 전하 음성인 단량체 단위를 포함하며, 그의 순 전하는 음성이다. 다른 경우에, 다가 음이온 중합체는 2 이상의 음전하를 함유하는 비중합체 분자를 포함한다. 예시적인 음이온 중합체는 p(알킬아크릴레이트)(예를 들어, 폴리(프로필 아크릴산)(PPAA)) 또는 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)(NIPAM)를 포함한다. 추가의 예는 문헌 [Khormaee, *et al.*, "Edosomolytic anionic polymer for the cytoplasmic delivery of siRNAs in localized in vivo applications," *Advanced Functional Materials* **23**: 565-574 (2013)]에 기재된 L-페닐알라닌-폴리(L-라이신 이소프탈아미드) 중합체인 PP75를 포함한다.

[0461] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 엔도솜 분해성 중합체는 pH 반응성 엔도솜 분해성 중합체이다. pH 반응성 중합체는 환경의 pH에 따라 크기가 증가(팽윤)하거나 붕괴하는 중합체를 포함한다. 폴리아크릴산 및 키토산은 pH 반응성 중합체의 예이다.

[0462] 일부 경우에, 본원에서 설명되는 엔도솜 분해성 모이어티는 막 붕괴성 중합체이다. 일부 경우에, 막 붕괴성 중합체는 양이온 중합체, 중성 또는 소수성 중합체, 또는 음이온 중합체를 포함한다. 일부 경우에, 막 붕괴성 중합체는 친수성 중합체이다.

[0463] 일부 경우에, 본원에서 설명되는 엔도솜 분해성 모이어티는 pH 반응성 막 붕괴성 중합체이다. 예시적인 pH 반응성 막 붕괴성 중합체는 p(알킬아크릴산), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)(NIPAM) 공중합체, 숙시닐화된 p(글리시돌), 및 p(β-말산) 중합체를 포함한다.

[0464] 일부 경우에, p(알킬아크릴산)은 폴리(프로필아크릴산)(폴리PAA), 폴리(메타크릴산)(PMAA), 폴리(에틸아크릴산)(PEAA), 및 폴리(프로필 아크릴산)(PPAA)을 포함한다. 일부 경우에, p(알킬아크릴산)은 문헌 [Jones, *et al., Biochemistry Journal* **372**: 65-75 (2003)]에 기재된 p(알킬아크릴산)을 포함한다.

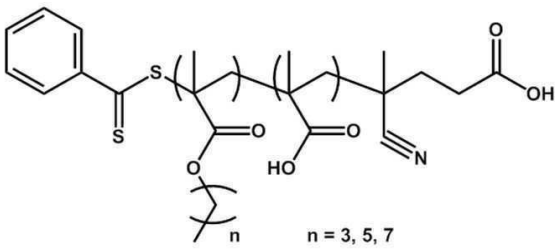
[0465] 일부 실시양태에서, pH 반응성 막 붕괴성 중합체는 p(부틸 아크릴레이트-co-메타크릴산)을 포함한다(문헌 [Bulmus, *et al.*, *Journal of Controlled Release* **93**: 105-120 (2003); 및 Yessine, *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta* **1613**: 28-38 (2003)] 참조).

[0466] 일부 실시양태에서, pH 반응성 막 붕괴성 중합체는 p(스티렌-alt-말레산 무수물)을 포함한다(문헌 [Henry, *et al.*, *Biomacromolecules* **7**: 2407-2414 (2006)] 참조).

[0467] 일부 실시양태에서, pH 반응성 막 붕괴성 중합체는 피리딜디술파이드 아크릴레이트(PDSA) 중합체, 예컨대 폴리(MAA-co-PDSA), 폴리(EAA-co-PDSA), 폴리(PAA-co-PDSA), 폴리(MAA-co-BA-co-PDSA), 폴리(EAA-co-BA-co-PDSA), 또는 폴리(PAA-co-BA-co-PDSA) 중합체를 포함한다(문헌 [El-Sayed, *et al.*, "Rational design of composition and activity correlations for pH-responsive and glutathione-reactive polymer therapeutics," *Journal of*

Controlled Release 104: 417-427 (2005); 또는 Flanary *et al.*, "Antigen delivery with poly(propylacrylic acid) conjugation enhanced MHC-1 presentation and T-cell activation," *Bioconjugate Chem.* 20: 241-248 (2009)] 참조).

[0468] 일부 실시양태에서, pH 반응성 막 붕괴성 중합체는 하기 염기 구조를 포함하는 용해성 중합체를 포함한다:

[0469] 

[0470] 일부 경우에, 본원에서 설명되는 엔도솜 분해성 모이어티는 추가의 접합체, 예를 들어 중합체(예를 들어, PEG), 또는 변형된 중합체(예를 들어, 콜레스테롤 변형된 중합체)에 추가로 접합된다.

[0471] 일부 경우에, 추가의 접합체는 세제(예를 들어, 트리톤 X-100)를 포함한다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 엔도솜 분해성 모이어티는 세제(예를 들어, 트리톤 X-100)와 접합된 중합체(예를 들어, 폴리(아미도아민))를 포함한다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 엔도솜 분해성 모이어티는 폴리(아미도아민)-트리톤 X-100 접합체를 포함한다(Duncan, *et al.*, "A polymer-Triton X-100 conjugate capable of pH-dependent red blood cell lysis: a model system illustrating the possibility of drug delivery within acidic intracellular compartments," *Journal of Drug Targeting* 2: 341-347 (1994)).

[0472] *엔도솜 분해성 지질*

[0473] 일부 실시양태에서, 엔도솜 분해성 모이어티는 지질(예를 들어, 융합성(fusogenic) 지질)이다. 일부 실시양태에서, 식 I(A-X-B-Y-C))의 분자는 엔도솜 분해성 지질(예를 들어, 융합성 지질)과 추가로 접합된다. 예시적인 융합성 지질은 1,2-딜레오일-sn-3-포스포에탄올아민(DOPE), 포스파티딜에탄올아민(POPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-올(Di-Lin), N-메틸(2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)-1,3-디옥솔란-4-일)메탄아민(DLin-k-DMA) 및 N-메틸-2-(2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)-1,3-디옥솔란-4-일)에탄아민(XTC)을 포함한다.

[0474] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 PCT 공개 제WO09/126,933호에 기재된 지질(예를 들어, 융합성 지질)이다.

[0475] *엔도솜 분해성 소분자*

[0476] 일부 실시양태에서, 엔도솜 분해성 모이어티는 소분자이다. 일부 실시양태에서, 식 I(A-X-B-Y-C)의 분자는 엔도솜 분해성 소분자와 추가로 접합된다. 엔도솜 분해성 모이어티로서 적합한 예시적인 소분자는 퀴닌, 클로로퀴닌, 히드록시클로로퀴닌, 아모디아퀸(카르노퀸), 아모피로퀸, 프리마퀸, 메플로퀸, 니바퀸, 할로판트린, 퀴논 이민, 또는 이의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 경우에, 퀴놀린 엔도솜 분해성 모이어티는 다음을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다: 7-클로로-4-(4-디에틸아미노-1-메틸부틸-아미노)퀴놀린(클로로퀴닌);
7-클로로-4-(4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸-아미노)퀴놀린(히드록시클로로퀴닌); 7-플루오로-4-(4-디에틸아미노-1-메틸부틸-아미노)퀴놀린; 4-(4-디에틸아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-히드록시-4-(4-디에틸-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-클로로-4-(4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린(데스메틸클로로퀴닌); 7-플루오로-4-(4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린); 4-(4-디에틸-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-히드록시-4-(4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-클로로-4-(1-카르복시-4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-플루오로-4-(1-카르복시-4-디에틸-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 4-(1-카르복시-4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-히드록시-4-(1-카르복시-4-디에틸아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-클로로-4-(1-카르복시-4-디에틸아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-플루오로-4-(1-카르복시-4-디에틸-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 4-(1-카르복시-4-디에틸아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-히드록시-4-(1-카르복시-4-디에틸아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-플루오로-4-(4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 4-(4-에틸-(2-히드록시-에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노-)퀴놀린; 7-히드록시-4-(4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 히드록시클로로퀴닌 포스페이트; 7-클로로-4-(4-에틸-(2-히드록시에틸-1)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린(데스메틸히드록

시클로로퀴닌); 7-플루오로-4-(4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 4-(4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-히드록시-4-(4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-클로로-4-(1-카르복시-4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-플루오로-4-(1-카르복시-4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 4-(1-카르복시-4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-히드록시-4-(1-카르복시-4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-부틸아미노)퀴놀린; 7-클로로-4-(1-카르복시-4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-플루오로-4-(1-카르복시-4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린;
4-(1-카르복시-4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 7-히드록시-4-(1-카르복시-4-에틸-(2-히드록시에틸)-아미노-1-메틸부틸아미노)퀴놀린; 8-[(4-아미노펜틸)아미노-6-메톡시디히드로클로라이드 퀴놀린; 1-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린; 8-[(4-아미노펜틸)아미노]-6-메톡시퀴놀린 디히드로클로라이드; 1-부티릴-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린; 3-클로로-4-(4-히드록시-알파,알파'-비스(2-메틸-1-피롤리디닐)-2,5-자일리디노퀴놀린, 4-[(4-디에틸-아미노)-1-메틸부틸-아미노]-6-메톡시퀴놀린;
3-플루오로-4-(4-히드록시-알파,알파'-비스(2-메틸-1-피롤리디닐)-2,5-자일리디노퀴놀린, 4-[(4-디에틸아미노)-1-메틸부틸-아미노]-6-메톡시퀴놀린; 4-(4-히드록시-알파,알파'-비스(2-메틸-1-피롤리디닐)-2,5-자일리디노퀴놀린; 4-[(4-디에틸아미노)-1-메틸부틸-아미노]-6-메톡시퀴놀린; 3,4-디히드로-1-(2H)-퀴놀린카르복시알데히드; 1,1'-펜타메틸렌 디퀴놀레이늄 디아이오다이드; 8-퀴놀리놀 술페이트 및 아미노, 알데히드, 카르복실, 히드록실, 할로겐, 케토, 술프히드릴 및 비닐 유도체 또는 이의 유사체. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 문헌 [Naisbitt et al. 1997, J Pharmacol Exp Therapy 280:884-893] 및 미국 특허 제5,736,557호에 기재된 소분자이다.

[0477] *식 I 분자-엔도솜 분해성 모이어티 접합체*

[0478] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 엔도솜 분해성 모이어티는 적어도 하나의 결합 모이어티, 적어도 하나의 폴리뉴클레오티드, 적어도 하나의 중합체, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 분자에 접합된다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 하기 식 II에 따라 접합된다:

[0479] $(A\text{-}X\text{-}B\text{-}Y\text{-}C_c)\text{-}L\text{-}D$

[0480] 식 II

[0481] 여기서,

[0482] A는 결합 모이어티이고;

[0483] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0484] C는 중합체이고;

[0485] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0486] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0487] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0488] D는 엔도솜 분해성 모이어티이고;

[0489] c는 0 내지 1의 정수이며;

[0490] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함하고; D는 A, B 또는 C 상의 임의의 위치에 접합된다.

[0491] 일부 실시양태에서, A 및 C는 동일한 말단에서 B에 부착되지 않는다.

[0492] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA) 또는 에틸렌 핵산(ENA)을 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 혼성화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2

폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자이다. 일부 실시양태에서, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합 또는 비중합체 링커기이다. 일부 경우에, A는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일-도메인 항체(sdAb), 또는 낙타과 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 경우에, C는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0493] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 폴리펩티드, 중합체, 지질, 또는 소분자를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체이다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 지질이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 소분자이다.

[0494] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243으로 이루어진다.

[0495] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 멜리틴 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248로 이루어진다.

[0496] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 표 10에 예시된 바와 같은 서열이다.

[0497] 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체, 예를 들어 pH 반응성 엔도솜 분해성 중합체, 막 붕괴성 중합체, 다가 양이온 중합체, 다가 음이온 중합체, pH 반응성 막 붕괴성 중합체, 또는 이들의 조합이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 p(알킬아크릴산) 중합체, p(부틸 아크릴레이트-co-메타크릴산) 중합체, p(스티렌-alt-말레산 무수물) 중합체, 피리딜디술파이드 아크릴레이트(PDSA) 중합체, 중합체-PEG 접합체, 중합체-세제 접합체, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0498] 일부 실시양태에서, 엔도솜 분해성 모이어티 접합체는 하기 식 IIa에 따른다:

[0499] $D\text{-}L\text{-}A\text{-}X\text{-}B\text{-}Y\text{-}C_c$

[0500] 식 IIa

[0501] 여기서,

[0502] A는 결합 모이어티이고;

[0503] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0504] C는 중합체이고;

[0505] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0506] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0507] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0508] D는 엔도솜 분해성 모이어티이고;

[0509] c는 정수 1이며;

[0510] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0511] 일부 실시양태에서, A 및 C는 동일한 말단에서 B에 부착되지 않는다.

[0512] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸

아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA) 또는 에틸렌 핵산(ENA)을 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 혼성화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자이다. 일부 실시양태에서, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합 또는 비중합체 링커기이다. 일부 경우에, A는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일-도메인 항체(sdAb), 또는 낙타과 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 경우에, C는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0513] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 폴리펩티드, 중합체, 지질, 또는 소분자를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체이다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 지질이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 소분자이다.

[0514] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243으로 이루어진다.

[0515] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 멜리틴 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248로 이루어진다.

[0516] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 표 10에 예시된 바와 같은 서열이다.

[0517] 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체, 예를 들어 pH 반응성 엔도솜 분해성 중합체, 막 붕괴성 중합체, 다가 양이온 중합체, 다가 음이온 중합체, pH 반응성 막 붕괴성 중합체, 또는 이들의 조합이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 p(알킬아크릴산) 중합체, p(부틸 아크릴레이트-co-메타크릴산) 중합체, p(스티렌-alt-말레산 무수물) 중합체, 피리딜디술파이드 아크릴레이트(PDSA) 중합체, 중합체-PEG 접합체, 중합체-세제 접합체, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0518] 일부 실시양태에서, 엔도솜 분해성 모이어티 접합체는 하기 식 IIb에 따른다:

[0519] A-X-B-L-D

[0520] 식 IIb

[0521] 여기서,

[0522] A는 결합 모이어티이고;

[0523] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0524] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0525] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0526] D는 엔도솜 분해성 모이어티이고;

[0527] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0528] 일부 실시양태에서, A 및 C는 동일한 말단에서 B에 부착되지 않는다.

[0529] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드

는 잠금 핵산(LNA) 또는 에틸렌 핵산(ENA)을 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 혼성화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자이다. 일부 실시양태에서, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합 또는 비중합체 링커기이다. 일부 경우에, A는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일-도메인 항체(sdAb), 또는 낙타과 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 경우에, C는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0530] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 폴리펩티드, 중합체, 지질, 또는 소분자를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체이다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 지질이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 소분자이다.

[0531] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243으로 이루어진다.

[0532] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 멜리틴 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248로 이루어진다.

[0533] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 표 10에 예시된 바와 같은 서열이다.

[0534] 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체, 예를 들어 pH 반응성 엔도솜 분해성 중합체, 막 붕괴성 중합체, 다가 양이온 중합체, 다가 음이온 중합체, pH 반응성 막 붕괴성 중합체, 또는 이들의 조합이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 p(알킬아크릴산) 중합체, p(부틸 아크릴레이트-co-메타크릴산) 중합체, p(스티렌-alt-말레산 무수물) 중합체, 피리딜디술파이드 아크릴레이트(PDSA) 중합체, 중합체-PEG 접합체, 중합체-세제 접합체, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0535] 일부 실시양태에서, 엔도솜 분해성 모이어티 접합체는 하기 식 IIc에 따른다:

[0536] $A\text{-}X\text{-}B\text{-}Y\text{-}C_c\text{-}L\text{-}D$

[0537] 식 IIc

[0538] 여기서,

[0539] A는 결합 모이어티이고;

[0540] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0541] C는 중합체이고;

[0542] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0543] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0544] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0545] D는 엔도솜 분해성 모이어티이고;

[0546] c는 정수 1이며;

[0547] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0548] 일부 실시양태에서, A 및 C는 동일한 말단에서 B에 부착되지 않는다.

[0549] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA) 또는 에틸렌 핵산(ENA)을 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 혼성화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자이다. 일부 실시양태에서, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합 또는 비중합체 링커기이다. 일부 경우에, A는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일-도메인 항체(sdAb), 또는 낙타과 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 경우에, C는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0550] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 폴리펩티드, 중합체, 지질, 또는 소분자를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체이다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 지질이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 소분자이다.

[0551] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243으로 이루어진다.

[0552] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 멜리틴 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248로 이루어진다.

[0553] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 표 10에 예시된 바와 같은 서열이다.

[0554] 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체, 예를 들어 pH 반응성 엔도솜 분해성 중합체, 막 붕괴성 중합체, 다가 양이온 중합체, 다가 음이온 중합체, pH 반응성 막 붕괴성 중합체, 또는 이들의 조합이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 p(알킬아크릴산) 중합체, p(부틸 아크릴레이트-co-메타크릴산) 중합체, p(스티렌-alt-말레산 무수물) 중합체, 피리딜디술파이드 아크릴레이트(PDSA) 중합체, 중합체-PEG 접합체, 중합체-세제 접합체, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0555] 일부 실시양태에서, 엔도솜 분해성 모이어티 접합체는 하기 식 IId에 따른다:

[0556] $A\text{-}L\text{-}D\text{-}X\text{-}B\text{-}Y\text{-}C_c$

[0557] 식 IId

[0558] 여기서,

[0559] A는 결합 모이어티이고;

[0560] B는 폴리뉴클레오티드이고;

[0561] C는 중합체이고;

[0562] X는 결합 또는 제1 링커이고;

[0563] Y는 결합 또는 제2 링커이고;

[0564] L은 결합 또는 제3 링커이고;

[0565] D는 엔도솜 분해성 모이어티이고;

[0566] c는 정수 1이며;

[0567] 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 5'-비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.

[0568] 일부 실시양태에서, A 및 C는 동일한 말단에서 B에 부착되지 않는다.

[0569] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA) 또는 에틸렌 핵산(ENA)을 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 혼성화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자이다. 일부 실시양태에서, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합 또는 비중합체 링커기이다. 일부 경우에, A는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 모노클로날 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일-도메인 항체(sdAb), 또는 낙타과 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 경우에, C는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0570] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 폴리펩티드, 중합체, 지질, 또는 소분자를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체이다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 지질이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 소분자이다.

[0571] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1243으로 이루어진다.

[0572] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 멜리틴 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1248로 이루어진다.

[0573] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 표 10에 예시된 바와 같은 서열이다.

[0574] 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체, 예를 들어 pH 반응성 엔도솜 분해성 중합체, 막 붕괴성 중합체, 다가 양이온 중합체, 다가 음이온 중합체, pH 반응성 막 붕괴성 중합체, 또는 이들의 조합이다. 추가의 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 p(알킬아크릴산) 중합체, p(부틸 아크릴레이트-co-메타크릴산) 중합체, p(스티렌-alt-말레산 무수물) 중합체, 피리딜디술파이드 아크릴레이트(PDSA) 중합체, 중합체-PEG 접합체, 중합체-세제 접합체, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0575] **링커**

[0576] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 링커는 절단 가능한 링커 또는 절단 불가능한 링커이다. 일부 경우에, 링커는 절단 가능한 링커이다. 일부 경우에, 링커는 산 절단 가능한 링커이다. 일부 경우에, 링커는 절단 불가능한 링커이다. 일부 경우에, 링커는 C_1-C_6 알킬기(예를 들어, C_5, C_4, C_3, C_2, 또는 C_1 알킬기)를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 동종이작용성 교차 링커, 이종이작용성 교차 링커 등을 포함한다. 일부 경우에, 링커는 흔적 없는 링커(또는 제로-길이(zero-length) 링커)이다. 일부 경우에, 링커는 비중합체 링커이다. 일부 경우에, 링커는 비펩티드 링커 또는 아미노산 잔기를 함유하지 않는 링커이다.

[0577] 일부 경우에, 링커는 동종이작용성 링커를 포함한다. 예시적인 동종이작용성 링커는 로만트(Lomant) 시약 디티오비스(숙신이미딜프로피오네이트) DSP, 3'3'-디티오비스(술포숙신이미딜 프로피오네이트(DTSSP), 디숙신이미딜 수베레이트(DSS), 비스(술포숙신이미딜)수베레이트(BS), 디숙신이미딜 타르트레이트(DST), 디술포숙신이미딜 타르트레이트(술포 DST), 에틸렌 글리코비스(숙신이미딜숙시네이트)(EGS), 디숙신이미딜 글루타레이트(DSG),

N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트(DSC), 디메틸 아디피미데이트(DMA), 디메틸 피멜리미데이트(DMP), 디메틸 수베르이미데이트(DMS), 디메틸-3,3'-디티오비스프로피온이미데이트(DTBP), 1,4-디-3'-(2'-피리딜디티오)프로피온아미도)부탄(DPDPB), 비스말레이미도헥산(BMH), 아릴 할라이드 함유 화합물(DFDNB), 예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠 또는 1,3-디플루오로-4,6-디니트로벤젠, 4,4'-디플루오로-3,3'-디니트로페닐술폰(DFDNPS), 비스-[β-(4-아지도살리실아미도)에틸]디술파이드(BASED), 포름알데히드, 글루타르알데히드, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 아디프산 디히드라지드, 카르보히드라지드, o-톨루이딘, 3,3'-디메틸벤지딘, 벤지딘, α,α'-p-디아미노디페닐, 디아이오도-p-자일렌 술폰산, N,N'-에틸렌-비스(아이오도아세트아미드), 또는 N,N'-헥사메틸렌-비스(아이오도아세트아미드)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0578] 일부 실시양태에서, 링커는 이종이작용성 링커를 포함한다. 예시적인 이종이작용성 링커는 아민-반응성 및 술프히드릴 교차 링커, 예컨대 N-숙신이미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트(sPDP), 장쇄 N-숙신이미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트(LC-sPDP), 수용성 장쇄 N-숙신이미딜 3-(2-피리딜디티오) 프로피오네이트(술포-LC-sPDP), 숙신이미딜옥시카르보닐-α-메틸-α-(2-피리딜디티오)톨루엔(sMPT), 술포숙신이미딜-6-[α-메틸-α-(2-피리딜디티오)톨루아미도]헥사노에이트(술포-LC-sMPT), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트(sMCC), 술포숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트(술포-sMCC), m-말레이미도벤조일-N-히드록시숙신이미드 에스테르(MB), m-말레이미도벤조일-N-히드록시술포숙신이미드 에스테르(술포-MB), N-숙신이미딜(4-아이오도아세틸)아미노벤조에이트(sIAB), 술포숙신이미딜(4-아이오도아세틸)아미노벤조에이트(술포-sIAB), 숙신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(sMPB), 술포숙신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(술포-sMPB), N-(γ-말레이미도부티릴옥시)숙신이미드 에스테르(GMB), N-(γ-말레이미도부티릴옥시)술포숙신이미드 에스테르(술포-GMB), 숙신이미딜 6-((아이오도아세틸)아미노)헥사노에이트(sIAX), 숙신이미딜 6-[6-(((아이오도아세틸)아미노)헥사노일)아미노]헥사노에이트(sIAXX), 숙신이미딜 4-(((아이오도아세틸)아미노)메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트(sIAC), 숙신이미딜 6-((((4-아이오도아세틸)아미노)메틸)사이클로헥산-1-카르보닐)아미노) 헥사노에이트(sIACX), p-니트로페닐 아이오도아세테이트(NPIA), 카르보닐 반응성 및 술프히드릴 반응성 교차 링커, 예컨대 4-(4-N-말레이미도페닐)부티르산 히드라지드(MPBH), 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카르복실-히드라지드-8(M_2C_2H), 3-(2-피리딜디티오)프로피오닐 히드라지드(PDPH), 아민-반응성 및 광반응성 교차 링커, 예컨대 N-히드록시숙신이미딜-4-아지도살리실산(NHs-AsA), N-히드록시술포숙신이미딜-4-아지도살리실산(술포-NHs-AsA), 술포숙신이미딜-(4-아지도살리실아미도)헥사노에이트(술포-NHs-LC-AsA), 술포숙신이미딜-2-(ρ-아지도살리실아미도)에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAsD), N-히드록시숙신이미딜-4-아지도벤조에이트(HsAB), N-히드록시술포숙신이미딜-4-아지도벤조에이트(술포-HsAB), N-숙신이미딜-6-(4'-아지도-2'-니트로페닐아미노)헥사노에이트(sANPAH), 술포숙신이미딜-6-(4'-아지도-2'-니트로페닐아미노)헥사노에이트(술포-sANPAH), N-5-아지도-2-니트로벤조일옥시숙신이미드(ANB-NO), 술포숙신이미딜-2-(m-아지도-o-니트로벤즈아미도)-에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAND), N-숙신이미딜-4(4-아지도페닐)1,3'-디티오프로피오네이트(sADP), N-술포숙신이미딜(4-아지도페닐)-1,3'-디티오프로피오네이트(술포-sADP), 술포숙신이미딜 4-(ρ-아지도페닐)부티레이트(술포-sAPB), 술포숙신이미딜 2-(7-아지도-4-메틸쿠마린-3-아세트아미드)에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAED), 술포숙신이미딜 7-아지도-4-메틸쿠마린-3-아세테이트(술포-sAMCA), ρ-니트로페닐 디아조피루베이트(ρNPDP), ρ-니트로페닐-2-디아조-3,3,3-트리플루오로프로피오네이트(PNP-DTP), 술프히드릴 반응성 및 광반응성 교차링커, 예컨대 1-(ρ-아지도살리실아미도)-4-(아이오도아세트아미도)부탄(AsIB), N-[4-(ρ-아지도살리실아미도)부틸]-3'-(2'-피리딜디티오)프로피온아미드(APDP), 벤조페논-4-아이오도아세트아미드, 벤조페논-4-말레이미드 카르보닐 반응성 및 광반응성 교차 링커, 예컨대 ρ-아지도벤조일 히드라지드(ABH), 카르복실레이트 반응성 및 광반응성 교차 링커, 예컨대 4-(ρ-아지도살리실아미도)부틸아민(AsBA), 및 아르기닌 반응성 및 광반응성 교차 링커, 예컨대 ρ-아지도페닐 글리옥살(APG)을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0579] 일부 경우에, 링커는 반응성 관능성 기를 포함한다. 일부 경우에, 반응성 관능성 기는 결합 모이어티에 존재하는 친전자성 기에 반응성인 친핵성 기를 포함한다. 예시적인 친전자성 기는 카르보닐 기, 예컨대 알데히드, 케톤, 카르복실산, 에스테르, 아미드, 에논, 아실 할라이드 또는 산 무수물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 반응성 작용성 기는 알데히드이다. 예시적인 친핵성 기는 히드라지드, 옥심, 아미노, 히드라진, 티오세미카르바존, 히드라진 카르복실레이트, 및 아릴히드라지드를 포함한다.

[0580] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 기를 포함한다. 일부 경우에, 말레이미드 기는 말레이미드 스페이서로도 지칭된다. 일부 경우에, 말레이미드 기는 말레이미도카프로일(mc)을 형성하는 카프로산을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 링커는 말레이미도카프로일(mc)을 포함한다. 일부 경우에, 링커는 말레이미도카프로일(mc)이다. 다

른 경우에, 말레이미드 기는 말레이미도메틸 기, 예컨대 상기 설명된 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트(sMCC) 또는 술포숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트(술포-sMCC)를 포함한다.

[0581] 일부 실시양태에서, 말레이미드 기는 자가 안정화 말레이미드이다. 일부 경우에, 자가 안정화 말레이미드는 디아미노프로피온산(DPR)을 사용하여 말레이미드에 인접한 염기성 아미노 기를 도입하여 티오숙신이미드 고리 가수분해의 분자내 촉매작용을 제공하고, 이에 의해 레트로-마이클(retro-Michael) 반응을 통한 제거 반응을 거침으로써 말레이미드를 제거한다. 일부 경우에, 자가 안정화 말레이미드는 문헌 [Lyon, *et al.*, "Self-hydrolyzing maleimides improve the stability and pharmacological properties of antibody-drug conjugates," *Nat. Biotechnol.* **32**(10):1059-1062 (2014)]에 기재된 말레이미드 기이다. 일부 경우에, 링커는 자가 안정화 말레이미드를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 자가 안정화 말레이미드이다.

[0582] 일부 실시양태에서, 링커는 펩티드 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 그 초과의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 절단가능한 펩티드 모이어티(예를 들어, 효소적으로 또는 화학적으로)이다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 절단 불가능한 펩티드 모이어티이다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 Val-Cit(발린-시트룰린), Gly-Gly-Phe-Gly(서열 번호 2111), Phe-Lys, Val-Lys, Gly-Phe-Lys, Phe-Phe-Lys, Ala-Lys, Val-Arg, Phe-Cit, Phe-Arg, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp-Cit, Phe-Ala, Ala-Leu-Ala-Leu(서열 번호 2112), 또는 Gly-Phe-Leu-Gly(서열 번호 2113)를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 펩티드 모이어티, 예컨대 Val-Cit(발린-시트룰린), Gly-Gly-Phe-Gly(서열 번호 2111), Phe-Lys, Val-Lys, Gly-Phe-Lys, Phe-Phe-Lys, Ala-Lys, Val-Arg, Phe-Cit, Phe-Arg, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp-Cit, Phe-Ala, Ala-Leu-Ala-Leu(서열 번호 2112), 또는 Gly-Phe-Leu-Gly(서열 번호 2113)를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 Val-Cit를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 Val-Cit이다.

[0583] 일부 실시양태에서, 링커는 벤조산 기, 또는 그의 유도체를 포함한다. 일부 경우에, 벤조산 기 또는 그의 유도체는 파라아미노벤조산(PABA)을 포함한다. 일부 경우에, 벤조산 기 또는 그의 유도체는 감마-아미노부티르산(GABA)을 포함한다.

[0584] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기 중 하나 이상을 임의의 조합으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 말레이미드 기는 말레이미도카프로일(mc)이다. 일부 경우에, 펩티드 그룹은 val-cit이다. 일부 경우에, 벤조산 기는 PABA이다. 일부 경우에, 링커는 mc-val-cit 기를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 val-cit-PABA 그룹을 포함한다. 추가의 경우에, 링커는 mc-val-cit-PABA 기를 포함한다.

[0585] 일부 실시양태에서, 링커는 자가 희생 링커(self-immolative) 또는 자가 제거 링커이다. 일부 경우에, 링커는 자가 희생 링커이다. 다른 경우에, 링커는 자가 제거 링커(예를 들어, 고리화 자가 제거 링커)이다. 일부 경우에, 링커는 미국 특허 제9,089,614호 또는 PCT 공개 제WO2015038426호에 기재된 링커를 포함한다.

[0586] 일부 실시양태에서, 링커는 수지 유형(dendritic type) 링커이다. 일부 경우에, 수지 유형 링커는 분지형 다작용성 링커 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 수지 유형 링커는 폴리뉴클레오티드 B 대 결합 모이어티 A의 몰비를 증가시키기 위해 사용된다. 일부 경우에, 수지 유형 링커는 PAMAM 덴드리머를 포함한다.

[0587] 일부 실시양태에서, 링커는 흔적없는 링커 또는 절단 후 결합 모이어티 A, 폴리뉴클레오티드 B, 중합체 C, 또는 엔도솜 분해성 모이어티 D에 링커 모이어티(예를 들어, 원자 또는 링커기)를 남기지 않는 링커이다. 예시적인 흔적없는 링커는 게르마늄 링커, 규소 링커, 황 링커, 셀레늄 링커, 질소 링커, 인 링커, 붕소 링커, 크롬 링커, 또는 페닐히드라지드 링커를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 경우에, 링커는 문헌 [Hejesen, *et al.*, "A traceless aryl-triazene linker for DNA-directed chemistry," *Org Biomol Chem* **11**(15): 2493-2497 (2013)]에 기재된 바와 같은 흔적없는 아릴-트리아젠 링커이다. 일부 경우에, 링커는 문헌 [Blaney, *et al.*, "Braceless solid-phase organic synthesis," *Chem. Rev.* **102**: 2607-2024 (2002)]에 기재된 흔적없는 링커이다. 일부 경우에, 링커는 미국 특허 제6,821,783호에 기재된 바와 같은 흔적없는 링커이다.

[0588] 일부 경우에, 링커는 링커 및 접합 모이어티(예를 들어, 본원에서 설명되는 A, B, C, 또는 D) 사이의 결합 부위에서 입체 방해를 가하는 작용성 기를 포함한다. 일부 경우에, 입체 방해는 디술파이드 결합 주위의 입체 방해이다. 입체 방해를 나타내는 예시적인 링커는 이종이작용성 링커, 예컨대 상기 기재된 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, 입체 방해를 나타내는 링커는 SMCC 및 SPDB를 포함한다.

[0589] 일부 경우에, 링커는 산 절단 가능한 링커이다. 일부 경우에, 산 절단 가능한 링커는 가수분해 절단에 민감한

히드라존 결합을 포함한다. 일부 경우에, 산 절단 가능한 링커는 티오말레암산 링커를 포함한다. 일부 경우에, 산 절단 가능한 링커는 문헌 [Castaneda, *et al*, "Acid-cleavable thiomaleamic acid linker for homogeneous antibody-drug conjugation," *Chem. Commun.* **49**: 8187-8189 (2013)]에 기재된 바와 같은 티오말레암산 링커이다.

[0590] 일부 경우에, 링커는 미국 특허 제6,884,869호; 제7,498,298호; 제8,288,352호; 제8,609,105호; 또는 제8,697,688호; 미국 특허 출원 공개 제2014/0127239호; 제2013/028919호; 제2014/286970호; 제2013/0309256호; 제2015/037360호; 또는 제2014/0294851호; 또는 PCT 공개 제WO2015057699호; 제WO2014080251호; 제WO2014197854호; 제WO2014145090호; 또는 제WO2014177042호에 기재된 링커이다.

[0591] 일부 실시양태에서, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합 또는 링커이다. 일부 경우에, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합이다. 일부 경우에, X, Y, 및 L은 독립적으로 링커이다.

[0592] 일부 경우에, X는 결합 또는 링커이다. 일부 경우에, X는 결합이다. 일부 경우에, X는 링커이다. 일부 경우에, 링커는 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 경우에, X는 C_1-C_6 알킬기, 예컨대, C_5, C_4, C_3, C_2, 또는 C_1 알킬기이다. 일부 경우에, C_1-C_6 알킬기는 비치환된 C_1-C_6 알킬기이다. 링커의 맥락에서, 및 특히 X의 맥락에서 사용되는 바와 같이, 알킬은 최대 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화된 직선형 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 경우에, X는 비중합체 링커이다. 일부 경우에, X는 상기 기재된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, X는 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, X는 sMCC를 포함한다. 다른 경우에, X는 C_1-C_6 알킬기에 선택적으로 접합된 이종이작용성 링커를 포함한다. 다른 경우에, X는 C_1-C_6 알킬기에 선택적으로 접합된 sMCC를 포함한다. 추가의 경우에, X는 상기 기재된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커를 포함하지 않는다.

[0593] 일부 경우에, Y는 결합 또는 링커이다. 일부 경우에, Y는 결합이다. 다른 경우에, Y는 링커이다. 일부 실시양태에서, Y는 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 경우에, Y는 상기 기재된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, Y는 상기 기재된 동종이작용성 링커이다. 일부 경우에, Y는 상기 기재된 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, Y는 말레이미드기, 예컨대 상기 기재된 말레이미도카프로일(mc) 또는 자가 안정화 말레이미드기를 포함한다. 일부 경우에, Y는 펩티드 모이어티, 예컨대 Val-Cit를 포함한다. 일부 경우에, Y는 벤조산 기, 예컨대 PABA를 포함한다. 추가의 경우에, Y는 말레이미드기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산기의 조합을 포함한다. 추가의 경우에, Y는 mc 기를 포함한다. 추가의 경우에, Y는 mc-val-cit 기를 포함한다. 추가의 경우에, Y는 val-cit-PABA 기를 포함한다. 추가의 경우에, Y는 mc-val-cit-PABA 기를 포함한다.

[0594] 일부 경우에, L은 결합 또는 링커이다. 일부 경우에, L은 결합이다. 다른 경우에, L은 링커이다. 일부 실시양태에서, L은 C_1-C_6 알킬기이다. 일부 경우에, L은 상기 기재된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, L은 상기 기재된 동종이작용성 링커이다. 일부 경우에, L은 상기 기재된 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, L은 말레이미드기, 예컨대 상기 기재된 말레이미도카프로일(mc) 또는 자가 안정화 말레이미드기를 포함한다. 일부 경우에, L은 펩티드 모이어티, 예컨대 Val-Cit를 포함한다. 일부 경우에, L은 벤조산기, 예컨대 PABA를 포함한다. 추가의 경우에, L은 말레이미드기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기의 조합을 포함한다. 추가의 경우에, L은 mc 기를 포함한다. 추가의 경우에, L은 mc-val-cit 기를 포함한다. 추가의 경우에, L은 val-cit-PABA 기를 포함한다. 추가의 경우에, L은 mc-val-cit-PABA 기를 포함한다.

[0595] **사용 방법**

[0596] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 질환 또는 장애의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 질환 또는 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 질환 또는 장애의 치료를 위한 면역 요법으로서 사용된다. 일부 경우에, 면역 요법은 종양 면역 요법이다.

[0597] *암*

[0598] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 암의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 암은 고형 종양이다. 일부 경우에, 암은 혈액 종양이다. 일부 경우에, 암은 재발성 또는 불응성 암, 또는 전이성 암이다. 일부 경우에, 고형 종양은 재발성 또는 불응성 고형 종양, 또는 전이성 고형 종양이다. 일부 경우에, 혈액 종양은 재발성 또는 불응성 혈액 종양, 또는 전이성 혈액 종양이다.

[0599] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다. 예시적인 고형 종양은 항문암, 맹장암, 담관암(즉, 담관암종), 방광암, 뇌종양, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 원발부위 불명암(CUP: cancer of Unknown Primary), 식도암, 안구암, 난관암, 소화기암, 신장암, 간암, 폐암, 수모세포종, 흑색종, 구강암, 난소암, 췌장암, 부갑상선 질환, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 직장암, 피부암, 위암, 고환암, 인후암, 갑상선암, 자궁암, 질암, 또는 외음부암을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0600] 일부 경우에, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 고형 종양의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 항문암, 맹장암, 담관암(즉, 담관암종), 방광암, 뇌종양, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 원발부위 불명암(CUP), 식도암, 안구암, 난관암, 소화기암, 신장암, 간암, 폐암, 수모세포종, 흑색종, 구강암, 난소암, 췌장암, 부갑상선 질환, 음경암, 뇌하수체 종양, 전립선암, 직장암, 피부암, 위암, 고환암, 인후암, 갑상선암, 자궁암, 질암, 또는 외음부암의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 고형 종양은 재발성 또는 불응성 고형 종양, 또는 전이성 고형 종양이다.

[0601] 일부 경우에, 암은 혈액 종양이다. 일부 경우에, 혈액 종양은 백혈병, 림프종, 골수종, 비-호지킨(Hodgkin) 림프종, 또는 호지킨 림프종이다. 일부 경우에, 혈액 종양은 만성 림프모구 백혈병(CLL), 작은 림프모구 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 전림프모구 백혈병(PLL), 소포성 림프종(FL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬(Waldenstrom) 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 버킷(Burkitt) 림프종, 비-버킷 림프종 고등급 B 세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종(PMBL), 면역모세포성 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프모구 림프종, B 세포 전림프모구 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈장 세포 골수종, 혈장세포종, 종격동(thymic) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 또는 림프종모양 육아종증이다.

[0602] 일부 경우에, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 혈액 종양의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 백혈병, 림프종, 골수종, 비호지킨 림프종, 또는 호지킨 림프종의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 혈액 종양은 만성 림프모구 백혈병(CLL), 작은 림프모구 림프종(SLL), 고위험 CLL, 비-CLL/SLL 림프종, 전림프모구 백혈병(PLL), 소포성 림프종(FL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종, 림프절 변연부 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 비-버킷 고등급 B 세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종(PMBL), 면역모세포성 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프모구 림프종, B 세포 전림프모구 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 혈장 세포 골수종, 혈장세포종, 종격동(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 또는 림프종모양 육아종증의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 혈액 종양은 재발성 또는 불응성 혈액 종양, 또는 전이성 혈액 종양이다.

[0603] 일부 경우에, 암은 KRAS 관련 암, EGFR 관련 암, AR 관련 암, HPRT1 관련 암, 또는 β-카테닌 관련 암이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 KRAS 관련 암, EGFR 관련 암, AR 관련 암, HPRT1 관련 암, 또는 β-카테닌 관련 암의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 KRAS 관련 암의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 EGFR 관련 암의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 AR 관련 암의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 HPRT1 관련 암의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 및 중합체에 접합된 결합 모이어티를 포함하는 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 β-카테닌 관련 암의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 암은 고형 종양이다. 일부 경우에, 암은 혈액 종양이다. 일부 경우에, 고형 종양은 재발성 또는 불응성 고형 종양, 또는 전이성 고형 종양이다. 일부 경우에, 혈액 종양은 재발성 또는 불응성 혈액 종양, 또는 전이성 혈액 종양이다. 일부 경우에, 암은 방광암, 유방암, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 다형성 교아종, 두경부암, 신장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 갑상선암, 급성 골수성 백혈병, CLL, DLBCL, 또는 다발성 골수종을 포함한다. 일부 경우에, β-카테닌 관련 암은 PIK3C 관련 암 및/또는 MYC 관련 암을 추가로 포함한다.

[0604] *면역 요법*

[0605] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 질환 또는 장애의 치료를 위한 면역 요법으로서 사용된다. 일부 경우에, 면역 요법은 종양 면역 요법이다. 일부 경우에, 종양 면역 요법은 능동, 수동, 또는 조합(능동 및 수동) 방법으로 분류된다. 능동 종양 면역 요법에서, 예를 들어, 종양 관련 항원(TAA)이 면역 시스템에 제공되어 이들 TAA를 제시하는 암세포에 대한 공격을 촉발한다. 일부 경우에, 능동 종양 면역 요법은 종양 표적화제 및/또는 면역 표적화제(예를 들어, 모노클로날 항체와 같은 체크포인트 억제제), 및/또는 백신, 예컨대 원위치 백신 접종(in situ vaccination) 및/또는 세포 기반 또는 비세포 기반(예를 들어, 수지상 세포 기반, 종양 세포 기반, 항원, 항-이디오타입(anti-idiotype), DNA, 또는 벡터 기반) 백신을 포함한다. 일부 경우에, 세포 기반 백신은 환자 자신의 면역 시스템에서 수득된 후에 환자 자신의 암에 의해 활성화되는, 활성화된 면역 세포를 사용하여 생성된 백신이다. 일부 경우에, 능동 종양 면역 요법은 비특이적 능동 면역 요법 및 특이적 능동 면역 요법으로 더 세분된다. 일부 경우에, 비특이적 능동 면역 요법은 일반 면역 시스템 반응을 유도하기 위해 사이토카인 및/또는 다른 세포 신호전달 성분을 이용한다. 일부 경우에, 특이적 능동 면역 요법은 면역 반응을 유발하기 위해 특이적 TAA를 이용한다.

[0606] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료를 위한 능동 종양 면역 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 종양 표적화제를 포함한다. 일부 경우에, 종양 표적화제는 결합 모이어티 A에 포함된다. 다른 경우에, 종양 표적화제는 식 I의 분자와 조합하여 사용되는 추가의 작용제이다. 일부 경우에, 종양 표적화제는 종양 지향 폴리펩티드(예를 들어, 종양 지향 항체)이다. 일부 경우에, 종양 표적화제는 직접 사멸(예를 들어, 신호전달 유도 아폽토시스), 보체 의존적 세포독성(CDC), 및/또는 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC)과 같은 메카니즘을 통해 그의 항종양 활성을 발휘하는 종양 지향 항체이다. 추가의 경우에, 종양 표적화제는 항종양 T 세포의 유도와 함께 적응 면역 반응을 유발한다.

[0607] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 종양 지향 폴리펩티드(예를 들어, 종양 지향 항체)이다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 직접 사멸(예를 들어, 신호전달 유도 아폽토시스), 보체 의존적 세포독성(CDC), 및/또는 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC)과 같은 메카니즘을 통해 그의 항종양 활성을 발휘하는 종양 지향 항체이다. 추가의 경우에, 결합 모이어티 A는 항종양 T 세포의 유도와 함께 적응 면역 반응을 유발한다.

[0608] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 면역 표적화제를 포함한다. 일부 경우에, 면역 표적화제는 결합 모이어티 A에 포함된다. 다른 경우에, 면역 표적화제는 식 I의 분자와 조합하여 사용되는 추가의 작용제이다. 일부 경우에, 면역 표적화제는 사이토카인, 체크포인트 억제제, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0609] 일부 실시양태에서, 면역 표적화제는 체크포인트 억제제이다. 일부 경우에, 면역 체크포인트 분자는 CD4 및/또는 CD8 T 세포의 세포 표면 상에 제시되는 분자이다. 예시적인 면역 체크포인트 분자는 프로그램된 사멸-리간드 1(B7-H1, CD274로도 알려진 PD-L1), 프로그램된 사멸 1(PD-1), CTLA-4, B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40, 2B4, IDO1, IDO2, VISTA, CD27, CD28, PD-L2(B7-DC, CD273), LAG3, CD80, CD86, PDL2, B7H3, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2aR, MARCO(콜라겐성 구조를 갖는 대식세포 수용체), PS(포스파티딜세린), ICOS(유도성 T 세포 공동자극자), HAVCR2, CD276, VTCN1, CD70, 및 CD160을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0610] 일부 경우에, 면역 체크포인트 억제제는 면역 체크포인트 분자의 활성을 조절하거나 억제하는 임의의 분자를 지칭한다. 일부 경우에, 면역 체크포인트 억제제는 항체, 항체 유도체(예를 들어, Fab 단편, scFv, 미니바디, 디아바디), 안티센스 올리고뉴클레오티드, siRNA, 앱타머, 또는 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 프로그램된 사멸-리간드 1(B7-H1, CD274로도 알려진 PD-L1), 프로그램된 사멸 1(PD-1), CTLA-4, PD-L2(B7-DC, CD273), LAG3, TIM3, 2B4, A2aR, B7H1, B7H3, B7H4, BTLA, CD2, CD27, CD28, CD30, CD40, CD70, CD80, CD86, CD137, CD160, CD226, CD276, DR3, GAL9, GITR, HAVCR2, HVEM, IDO1, IDO2, ICOS(유도성 T 세포 공동자극자), KIR, LAIR1, LIGHT, MARCO(콜라겐성 구조를 갖는 대식세포 수용체), PS(포스파티딜세린), OX-40, SLAM, TIGHT, VISTA, VTCN1, 또는 이의 임의의 조합의 억제제이다.

[0611] 일부 실시양태에서, 예시적인 체크포인트 억제제는 다음을 포함한다:

[0612] PD-L1 억제제, 예컨대 제넨테크(Genentech)의 MPDL3280A(RG7446), 바이오엑스셀(BioXcell)의 항-마우스 PD-L1 항체 클론 10F.9G2(Cat # BE0101), 브리스톨-마이어스 스퀴브(Bristol-Meyer's Squibb)의 항-PD-L1 모노클로날 항체 MDX-1105(BMS-936559) 및 BMS-935559, MSB0010718C, 마우스 항-PD-L1 클론 29E.2A3, 및 아스트라제네카

(AstraZeneca)의 MEDI4736;

[0613] PD-L2 억제제, 예컨대 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)의 AMP-224(Amplimmune), 및 rHIgM12B7;

[0614] PD-1 억제제, 예컨대 바이오엑스셀의 항-마우스 PD-1 항체 클론 J43(Cat # BE0033-2), 바이오엑스셀의 항-마우스 PD-1 항체 클론 RMP1-14(Cat # BE0146), 마우스 항-PD-1 항체 클론 EH12, 머크(Merck)의 MK-3475 항-마우스 PD-1 항체(Keytruda, 펨브롤리주맙, 람브롤리주맙), ANB011로 알려진 아납티바이오(AnaptysBio)의 항-PD-1 항체, 항체 MDX-1 106(ONO-4538), 브리스톨-마이어스 스퀴브의 인간 IgG4 모노클로날 항체 니볼루맙(Opdivo®, BMS-936558, MDX1106), 아스트라제네카의 AMP-514 및 AMP-224, 및 큐어테크(CureTech Ltd)의 피딜리주맙(CT-011);

[0615] CTLA-4 억제제, 예컨대 브리스톨-마이어스 스퀴브의 항-CTLA-4 항체 이필리무맙(Yervoy®, MDX-010, BMS-734016 및 MDX-101로도 알려짐), 항-CTLA4 항체, 밀리포어(Millipore)의 클론 9H10, 화이자(Pfizer)의 트레멜리무맙(CP-675,206, 티실리무맙), 및 압캠(Abcam)의 항-CTLA4 항체 클론 BNI3;

[0616] LAG3 억제제, 예컨대 이바이오사이언스(eBioscience)의 항-Lag-3 항체 클론 eBioC9B7W(C9B7W), 라이프스팬 바이오사이언시스(LifeSpan Biosciences)의 항-Lag3 항체 LS-B2237, 이뮤텝(Immutep)의 IMP321(ImmuFact), 항-Lag3 항체 BMS-986016, 및 LAG-3 키메라 항체 A9H12;

[0617] B7-H3 억제제, 예컨대 MGA271;

[0618] KIR 억제제, 예컨대 리릴루맙(IPH2101);

[0619] CD137(41BB) 억제제, 예컨대 우레루맙(BMS-663513, 브리스톨-마이어스 스퀴브), PF-05082566(항-4-1BB, PF-2566, Pfizer), 또는 XmAb-5592(Xencor);

[0620] PS 억제제, 예컨대 바비툭시맙; 및

[0621] 억제제, 예컨대 항체 또는 그의 단편(예를 들어, 모노클로날 항체, 인간, 인간화, 또는 키메라 항체), RNAi 분자, 또는 TIM3, CD52, CD30, CD20, CD33, CD27, OX40 (CD134), GITR, ICOS, BTLA (CD272), CD160, 2B4, LAIR1, TIGHT, LIGHT, DR3, CD226, CD2, 또는 SLAM에 대한 소분자.

[0622] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 결합 모이어티 A는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 이중특이적 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 프로그램된 사멸-리간드 1(B7-H1, CD274로도 알려진 PD-L1), 프로그램된 사멸 1(PD-1), CTLA-4, PD-L2(B7-DC, CD273), LAG3, TIM3, 2B4, A2aR, B7H1, B7H3, B7H4, BTLA, CD2, CD27, CD28, CD30, CD40, CD70, CD80, CD86, CD137, CD160, CD226, CD276, DR3, GAL9, GITR, HAVCR2, HVEM, IDO1, IDO2, ICOS(유도성 T 세포 공동자극자), KIR, LAIR1, LIGHT, MARCO(콜라겐성 구조를 갖는 대식세포 수용체), PS(포스파티딜세린), OX-40, SLAM, TIGHT, VISTA, VTCN1, 또는 이의 임의의 조합의 억제제를 포함하는 결합 모이어티 A는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다.

[0623] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제와 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 면역 체크포인트 억제제는 프로그램된 사멸-리간드 1(B7-H1, CD274로도 알려진 PD-L1), 프로그램된 사멸 1(PD-1), CTLA-4, PD-L2(B7-DC, CD273), LAG3, TIM3, 2B4, A2aR, B7H1, B7H3, B7H4, BTLA, CD2, CD27, CD28, CD30, CD40, CD70, CD80, CD86, CD137, CD160, CD226, CD276, DR3, GAL9, GITR, HAVCR2, HVEM, IDO1, IDO2, ICOS(유도성 T 세포 공동자극자), KIR, LAIR1, LIGHT, MARCO(콜라겐성 구조를 갖는 대식세포 수용체), PS(포스파티딜세린), OX-40, SLAM, TIGHT, VISTA, VTCN1, 또는 이의 임의의 조합의 억제제를 포함한다. 일부 경우에, 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료를 위해, 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 펨롤리주맙, 피딜리주맙, MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C, MK-3475, 또는 BMS-936559와 조합하여 사용된다.

[0624] 일부 실시양태에서, 면역 표적화제는 사이토카인이다. 일부 경우에, 사이토카인은 케모카인, 인터페론, 인터루킨, 및 종양 괴사 인자로 추가로 세분화된다. 일부 실시양태에서, 케모카인은 세포의 이동을 안내하는 화학 유인물질로서 기능하고, 4개의 하위패밀리 CXC, CC, CX3C, 및 XC로 분류된다. 예시적인 케모카인은 CC 하위패밀리, 즉 CCL1, CCL2(MCP-1), CCL3, CCL4, CCL5(RANTES), CCL6, CCL7, CCL8, CCL9(또는 CCL10), CCL11, CCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, 및 CCL28; CXC 하위패밀리, 즉 CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCL14, CXCL15, CXCL16, 및 CXCL17; XC 하위패밀리, 즉 XCL1 및

XCL2; 및 CX3C 하위패밀리 CX3CL1로부터의 케모카인을 포함한다.

[0625] 인터페론(IFN)은 인터페론 유형 I(예를 들어 IFN-α, IFN-β, IFN-ε, IFN-κ, 및 IFN-ω), 인터페론 유형 II(예를 들어 IFN-γ), 및 인터페론 유형 III을 포함한다. 일부 실시양태에서, IFN-α는 IFNA1, IFNA2, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNA10, IFNA13, IFNA14, IFNA16, IFNA17, 및 IFNA21을 포함하는 약 13개의 하위 유형으로 추가로 분류된다.

[0626] 인터루킨은 백혈구 또는 백혈구 세포에 의해 발현되고, T 및 B 림프구 및 조혈 세포의 발달 및 분화를 촉진한다. 예시적인 인터루킨은 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8(CXCL8), IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IL-35, 및 IL-36을 포함한다.

[0627] 종양 괴사 인자(TNF)는 아폽토시스를 조절하는 사이토카인의 그룹이다. 일부 경우에, TNF 패밀리 내에는 TNFα, 림프독소-알파(LT-알파), 림프독소-베타(LT-베타), T 세포 항원 gp39(CD40L), CD27L, CD30L, FASL, 4-1BBL, OX40L, 및 TNF 관련 아폽토시스 유도 리간드(TRAIL)를 포함하지만 이로 제한되지 않는 약 19개의 구성원이 있다.

[0628] 일부 실시양태에서, 사이토카인과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 케모카인과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 인터페론과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 인터루킨과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 종양 괴사 인자와 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, IL-1β, IL-2, IL-7, IL-8, IL-15, MCP-1(CCL2), MIP-1α, RANTES, MCP-3, MIP5, CCL19, CCL21, CXCL2, CXCL9, CXCL10, 또는 CXCL11과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다.

[0629] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 백신을 포함한다. 일부 경우에, 백신은 원위치 백신 접종이다. 일부 경우에, 백신은 세포 기반 백신이다. 일부 경우에, 백신은 비세포 기반 백신이다. 일부 경우에, 수지상 세포 기반 백신과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 종양 세포 기반 백신과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 항원 백신과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 항-이디오타입 백신과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, DNA 백신과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 벡터 기반 백신과 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다.

[0630] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료를 위한 수동 종양 면역 요법으로서 사용된다. 수동 방법은 일부 경우에 암세포를 공격하기 위해 외인성으로 생성된 T 세포, 자연 살해(NK) T 세포, 및/또는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포와 같은 적응 면역 시스템 성분을 이용한다.

[0631] 일부 실시양태에서, T 세포 기반 치료제와 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, T 세포 기반 치료제는 상기 기재된 CD 세포 표면 마커 중 하나 이상을 인식하는 활성화된 T 세포 기반 치료제이다. 일부 경우에, T 세포 기반 치료제는 CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD27, CD28, CD80, CD134, CD137, CD152, CD154, CD160, CD200R, CD223, CD226, CD244, CD258, CD267, CD272, CD274, CD278, CD279, 또는 CD357 중 하나 이상을 인식하는 활성화된 T 세포 기반 치료제를 포함한다. 일부 경우에, CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD27, CD28, CD80, CD134, CD137, CD152, CD154, CD160, CD200R, CD223, CD226, CD244, CD258, CD267, CD272, CD274, CD278, CD279, 또는 CD357 중 하나 이상을 인식하는 활성화된 T 세포 기반 치료제와 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다.

[0632] 일부 실시양태에서, 자연 살해(NK) T 세포 기반 치료제와 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, NK 기반 치료제는 상기 기재된 CD 세포 표면 마커 중 하나 이상을 인식하는 활성화된 NK 작용제이다. 일부 경우에, NK 기반 치료제는 CD2, CD11a, CD11b, CD16, CD56, CD58, CD62L, CD85j, CD158a/b, CD158c, CD158e/f/k, CD158h/j, CD159a, CD162, CD226, CD314, CD335, CD337, CD244, 또는 CD319 중 하나 이상을 인식하는 활성화된 NK 작용제이다. 일부 경우에, CD2, CD11a, CD11b, CD16, CD56, CD58, CD62L, CD85j, CD158a/b, CD158c, CD158e/f/k, CD158h/j, CD159a, CD162, CD226, CD314, CD335, CD337, CD244, 또는 CD319 중 하나 이상을 인식하는 활성화된 NK 작용제와 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를

들어, 암)의 치료에 사용된다.

[0633] 일부 실시양태에서, CAR-T 세포 기반 치료제와 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다.

[0634] 일부 실시양태에서, 엔도솜 막을 불안정화하는(또는 엔도솜-리소솜 막 트래피킹(trafficking)을 파괴하는) 추가의 작용제와 조합된 식 I의 분자는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에 사용된다. 일부 경우에, 추가의 작용제는 항유사분열제를 포함한다. 예시적인 항유사분열제는 파클리탁셀 및 도세탁셀과 같은 탁산; 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈과 같은 빈카 알칼로이드; 카바지탁셀; 콜히친; 에리불린; 에스트라무스틴; 에토포시드; 익사베필론; 포도필로톡신; 테니포시드; 또는 그리세오풀빈을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 경우에, 추가의 작용제는 파클리탁셀, 도세탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 카바지탁셀, 콜히친, 에리불린, 에스트라무스틴, 에토포시드, 익사베필론, 포도필로톡신, 테니포시드, 또는 그리세오풀빈을 포함한다. 일부 경우에, 추가의 작용제는 탁솔을 포함한다. 일부 경우에, 추가의 작용제는 파클리탁셀을 포함한다. 일부 경우에, 추가의 작용제는 에토포시드를 포함한다. 다른 경우에, 추가의 작용제는 비타민 K3을 포함한다.

[0635] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 또는 약제학적 제제는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료에서 조합 방법(능동 및 수동 방법 둘 모두를 포함하는)으로서 사용된다.

[0636] **약제학적 제제**

[0637] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 약제학적 제제는 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내), 경구, 비강내, 협측, 직장, 또는 경피 투여 경로를 포함하지만 이로 제한되지 않는 다수의 투여 경로에 의해 대상에게 투여된다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 약제학적 조성물은 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내) 투여용으로 제제화된다. 다른 경우에, 본원에서 설명되는 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 또 다른 경우에, 본원에서 설명되는 약제학적 조성물은 비강내 투여용으로 제제화된다.

[0638] 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 수성 액체 분산액, 자가 유화 분산액, 고체 용액, 리포솜 분산액, 에어로졸, 고체 투여 형태, 분말, 즉시 방출 제제, 제어 방출 제제, 신속 용융 제제, 정제, 캡슐, 환제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 맥동성(pulsatile) 방출 제제, 다입자 제제(예를 들어, 나노입자 제제), 및 혼합된 즉시 및 제어 방출 제제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0639] 일부 경우에, 약제학적 제제는 다입자 제제를 포함한다. 일부 경우에, 약제학적 제제는 나노입자 제제를 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 cMAP, 시클로덱스트린, 또는 지질을 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 고체 지질 나노입자, 중합체 나노입자, 자가 유화 나노입자, 리포솜, 미세에멀젼, 또는 미셀 용액을 포함한다. 추가의 예시적인 나노입자는 상자성 나노입자, 초상자성 나노입자, 금속 나노입자, 풀러린(fullerene) 유사 물질, 무기 나노튜브, 덴드리머(예를 들어, 공유 결합된 금속 킬레이트를 갖는 덴드리머), 나노섬유, 나노혼(nanohorn), 나노오니온(nano-onion), 나노로드(nanorod), 나노로프(nanorope) 및 양자점을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 경우에, 나노입자는 금속 나노입자, 예를 들어 스칸듐, 티타늄, 바나듐, 크롬, 망간, 철, 코발트, 니켈, 구리, 아연, 이트륨, 지르코늄, 니오븀, 몰리브덴, 루테늄, 로듐, 팔라듐, 은, 카드뮴, 하프늄, 탄탈룸, 텅스텐, 레늄, 오스뮴, 이리듐, 백금, 금, 가돌리늄, 알루미늄, 갈륨, 인듐, 주석, 탈륨, 납, 비스무트, 마그네슘, 칼슘, 스트론튬, 바륨, 리튬, 나트륨, 칼륨, 붕소, 규소, 인, 게르마늄, 비소, 안티몬의 나노입자, 및 이의 조합물, 합금 또는 산화물이다.

[0640] 일부 경우에, 나노입자는 코어-쉘 나노입자에서와 같이 코어 또는 코어 및 쉘을 포함한다.

[0641] 일부 경우에, 나노입자는 작용성 요소의 부착을 위한 분자(예를 들어, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자 또는 결합 모이어티 중 하나 이상)로 추가로 코팅된다. 일부 경우에, 코팅은 콘드로이틴 술페이트, 덱스트란 술페이트, 카르복시메틸 덱스트란, 알긴산, 펙틴, 카라기난, 푸코이단, 아가로펙틴, 포르피란, 카라야 검, 젤란 검, 잔탄 검, 히알루론산, 글루코사민, 갈락토사민, 키틴(또는 키토산), 폴리글루탐산, 폴리아스파르트산, 리소자임, 시토크롬 C, 리보뉴클레아제, 트립시노겐, 키모트립시노겐, α-키모트립신, 폴리라이신, 폴리아르기닌, 히스톤, 프로타민, 난백 알부민, 덱스트린, 또는 시클로덱스트린을 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 그래핀 코팅된 나노입자를 포함한다.

[0642] 일부 경우에, 나노입자는 약 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 또는 100 nm 미만 중 적어도 하나의 치수를 갖는다.

[0643] 일부 경우에, 나노입자 제제는 상자성 나노입자, 초상자성 나노입자, 금속 나노입자, 풀러린 유사 물질, 무기 나노튜브, 덴드리머(예를 들어, 공유결합된 금속 킬레이트를 덴드리머), 나노섬유, 나노혼, 나노오니언, 나노로드, 나노로프 또는 양자점을 포함한다. 일부 경우에, 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자 또는 결합 모이어티는 나노입자에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다. 일부 경우에, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100개 또는 그 초과의 본원에서 설명되는 폴리핵산 분자 또는 결합 모이어티가 나노입자에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다.

[0644] 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 본원에 개시된 조성물과의 상용성, 및 원하는 투여 형태의 방출 프로파일 특성에 기초하여 선택된 담체 또는 담체 물질을 포함한다. 예시적인 담체 물질은 예를 들어 결합제, 현탁화제, 붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. 약제학적으로 상용성인 담체 물질은 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 젖산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 카제인산나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜린산, 포스포티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼륨, 셀룰로오스 및 셀룰로오스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 전호화 전분 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 *Pharmaceutical Dosage Forms and* Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]을 참고한다.

[0645] 일부 경우에, 약제학적 제제는 아세트산, 붕산, 시트르산, 젖산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 젖산나트륨 및 트리스-히드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/덱스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 버퍼를 포함하는, pH 조절제 또는 완충제를 추가로 포함한다. 이러한 산, 염기 및 버퍼는 조성물의 pH를 허용되는 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.

[0646] 일부 경우에, 약제학적 제제는 조성물의 삼투질농도(osmolality)를 허용되는 범위로 조절하는데 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 중탄산염, 술페이트, 티오술페이트 또는 바이술파이트 음이온을 갖는 것을 포함하며; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 아황산수소나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0647] 일부 경우에, 약제학적 제제는 화합물을 안정화하기 위해 사용되는 희석제를 추가로 포함하고, 그 이유는 이들이 보다 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문이다. 완충된 용액(또한 pH 제어 또는 유지를 제공할 수 있음)에 용해된 염이 관련 기술 분야에서 희석제로서 이용되며, 이는 포스페이트 완충 염수를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 특정 경우에, 희석제는 조성물의 부피를 증가시켜 압축을 용이하게 하거나 캡슐 충전을 위해 균질한 혼합을 위한 충분한 부피를 생성한다. 이러한 화합물은 예를 들어 락토스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 덱스트로스, 미세결정 셀룰로오스, 예컨대 아비셀(Avicel)®; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 이수화물; 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무 건조된 락토스; 전호화 전분, 압축성 당, 예컨대 Di-Pac®(Amstar); 만니톨, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스계 희석제, 정제 설탕; 일염기성 황산칼슘 일수화물, 황산칼슘 이수화물; 젖산칼슘 삼수화물, 덱스트레이트; 가수분해된 시리얼 고형물, 아밀로스; 분말화된 셀룰로오스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함할 수 있다.

[0648] 일부 경우에, 약제학적 제제는 물질의 파괴 또는 붕해를 촉진하는 붕해제를 포함한다. 용어 "붕해시키다"는 위장관액과 접촉할 때 투여 형태의 용해 및 분산 둘 모두를 포함한다. 붕해제의 예는 전분, 예를 들어 천연 전분, 예컨대 옥수수 전분 또는 감자 전분, 전호화 전분, 예컨대 내셔널(National) 1551 또는 아미젤(Amijel)®, 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예컨대 프로모겔(Promogel)® 또는 엑스플로탭(Explotab)®, 셀룰로오스, 예컨대 목재 생성물, 메틸미세결정 셀룰로오스, 예를 들어, 아비셀(Avicel)®, 아비셀® PH101, 아비셀® PH102, 아비셀® PH105, 엘세마(Elcema)® P100, 엠코셀(Emcocel)®, 비바셀(Vivacel)®, 밍 티아(Ming Tia)®, 및 솔카-플록(Solka-Floc)®, 메틸셀룰로오스, 크로스카르멜로스, 또는 가교결합된 셀룰로오스, 예컨대 가교결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스(Ac-Di-Sol®), 가교결합된 카르복시메틸셀룰로오스, 또는 가교결합된 크로스카르멜로스,

가교결합된 전분, 예컨대 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예컨대 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대 알긴산나트륨, 점토, 예컨대 비검(Veegum)® HV(마그네슘 알루미늄 실리케이트), 검, 예컨대 아가, 구아, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴, 또는 트라가칸트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 천연 스폰지, 계면활성제, 수지, 예컨대 양이온 교환 수지, 시트러스 펄프, 나트륨 라우릴 술페이트, 전분과 조합된 나트륨 라우릴 술페이트 등을 포함한다.

[0649] 일부 경우에, 약제학적 제제는 충전제, 예컨대 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정 셀룰로오스, 셀룰로오스 분말, 덱스트로스, 덱스트레이트, 덱스트란, 전분, 전호화 전분, 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다.

[0650] 윤활제 및 활택제는 또한 물질의 접착 또는 마찰을 방지, 감소 또는 억제하기 위해 본원에서 설명되는 약제학적 제제에 선택적으로 포함된다. 예시적인 윤활제는 예를 들어 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 탄화수소, 예컨대 미네랄 오일, 또는 수소첨가된 식물성 오일, 예컨대 수소첨가된 대두 오일(스테로텍스(Sterotex)®), 고급 지방산 및 이들의 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤, 탈크, 왁스, 스테아로웨트(Stearowet)®, 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 카르보왁스(Carbowax)™, 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 나트륨 라우릴 술페이트, 콜로이드성 실리카, 예컨대 실로이드(Syloid)™, Cab-O-Sil®, 전분, 예컨대 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제 등을 포함한다.

[0651] 가소제는 미세캡슐화 물질을 연화하기 위해 사용되는 화합물 또는 이들이 덜 부서지게 하기 위한 필름 코팅제를 포함한다. 적합한 가소제는 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트리에틸 셀룰로오스 및 트리아세틴을 포함한다. 가소제는 또한 분산제 또는 습윤제로서 기능할 수 있다.

[0652] 가용화제는 화합물, 예컨대 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알콜, 콜레스테롤, 담즙산염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜, 디메틸 이소소르비드 등을 포함한다.

[0653] 안정화제는 임의의 항산화제, 버퍼, 산, 보존제 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0654] 현탁화제는 화합물, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있음), 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 히드록시에틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 검, 예를 들어 검 트라가칸트 및 검 아카시아, 구아 검, 잔탄 검을 포함하는 잔탄, 당, 셀룰로오스 화합물, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡시화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함한다.

[0655] 계면활성제는 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 도큐세이트, 트윈 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 산화에틸렌과 산화프로필렌의 공중합체, 예를 들어 플루로닉(Pluronic)®(BASF) 등과 같은 화합물을 포함한다. 추가의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 수소첨가 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 때때로, 계면활성제는 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 포함된다.

[0656] 점도 향상제는 예를 들어 메틸 셀룰로오스, 잔탄 검, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 스테아레이트, 히드록시프로필메틸

셀룰로오스 프탈레이트, 카르보머, 폴리비닐 알콜, 알기네이트, 아카시아, 키토산 및 이의 조합을 포함한다.

[0657] 습윤제는 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 나트륨 도큐세이트, 나트륨 올레에이트, 나트륨 라우릴 술페이트, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, 트윈 80, 비타민 E TPGS, 암모늄 염 등과 같은 화합물을 포함한다.

[0658] **치료 요법**

[0659] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 약제학적 조성물은 치료 적용을 위해 투여된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 매일 1회, 매일 2회, 매일 3회 또는 그 초과로 투여된다. 약제학적 조성물은 매일, 격일, 매주 5일, 매주 1회, 격주, 매월 2주, 매월 3주, 매월 1회, 매월 2회, 매월 3회 또는 그 초과로 투여된다. 약제학적 조성물은 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 2년, 3년 또는 그 초과의 기간 동안 투여된다.

[0660] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 약제학적 조성물은 동시에, 순차적으로, 또는 일정 시간 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 약제학적 조성물은 동시에 투여된다. 일부 경우에, 하나 이상의 약제학적 조성물은 순차적으로 투여된다. 추가의 경우에, 하나 이상의 약제학적 조성물은 일정 시간 간격으로 투여된다(예를 들어, 제1 약제학적 조성물의 첫 번째 투여는 제1 일이며, 그 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 또는 그 초과의 간격으로 적어도 제2 약제학적 조성물이 투여된다).

[0661] 일부 실시양태에서, 2개 이상의 상이한 약제학적 조성물이 공동투여된다. 일부 경우에, 2개 이상의 상이한 약제학적 조성물은 동시에 공동투여된다. 일부 경우에, 2개 이상의 상이한 약제학적 조성물은 투여 사이에 시간 간격 없이 순차적으로 공동투여된다. 다른 경우에, 2개 이상의 상이한 약제학적 조성물은 투여 사이에 약 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 12시간, 1일, 2일 또는 그 초과의 시간 간격으로 순차적으로 공동투여된다.

[0662] 환자의 상태가 개선된 경우, 조성물의 투여는 의사의 판단에 따라 지속적으로 제공되고; 대안적으로, 투여되는 조성물의 용량은 일시적으로 감소되거나 또는 특정 시간 동안 일시적으로 중단된다(즉, "약물 휴지기(drug holiday)". 일부 경우에, 약물 휴지기의 길이는 2일 내지 1년으로 다양하며, 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 또는 365일을 포함한다. 약물 휴지기 동안의 용량 감소는 10%-100%이며, 단지 예로서, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%를 포함한다.

[0663] 환자의 병태가 개선되면, 필요한 경우 유지 용량이 투여된다. 이후, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는, 증상의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 선택적으로 감소된다.

[0664] 일부 실시양태에서, 상기 양에 상응하는 주어진 제제의 양은 특정 화합물, 질환의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 특성(예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어 투여되는 특정 작용제, 투여 경로, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 비롯하여 환자를 둘러싼 특정 환경에 따라 관련 기술 분야에 알려진 방식으로 일상적으로 결정된다. 일부 경우에, 원하는 용량은 단일 용량으로서 간편하게 제공되거나 또는 분할된 용량으로서 동시에(또는 짧은 시간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 1일당 2, 3, 4개 또는 그 초과의 하위용량으로 간편하게 제공된다.

[0665] 상기 범위는 단지 제시하는 것에 불과한데, 이것은 개별 치료 요법에 대한 변수가 많고 이들 권장값으로부터 상당히 벗어나는 경우가 드물지 않기 때문이다. 이러한 투여량은 사용된 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요구사항, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단을 포함하고 이로 제한되지 않는 많은 변수에 따라 변경된다.

[0666] 일부 실시양태에서, 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 LD50(집단의 50%에 치사적인 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)의 결정을 포함하지만 이로 제한되지 않는, 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차에 의해 결정된다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수(therapeutic index)이며, 이것은 LD50과 ED50 사이의 비율로서 표현된다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량의 범위를 정하는데 사용된다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 최소 독성을 보이면서 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 속한다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 달라진다.

[0667] **키트/제조 물품**

[0668] 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 하나 이상의 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위한 키트 및 제조 물품이 본원에서 개시된다. 이러한 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지, 또는 용기를 포함하며, 각각의 용기(들)는 본원에서 설명되는 방법에서 사용되는 개별 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기, 및 시험관을 포함한다. 한 실시양태에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성된다.

[0669] 본원에서 제공되는 제조 물품은 포장재를 포함한다. 약제학적 포장재의 예는 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 및 임의의 포장재를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0670] 예를 들어, 용기(들)는 본원에서 개시되는 바와 같이 선택적으로 엔도솜 분해성 모이어티 D에 접합된 식 I(A-X-B-Y-C)의 분자를 포함한다. 이러한 키트는 선택적으로 본원에서 설명되는 방법에서의 그의 용도와 관련된 식별 설명서 또는 라벨 또는 설명서를 포함한다.

[0671] 키트는 전형적으로 내용물을 열거하는 라벨 및/또는 사용을 위한 설명서 및 사용을 위한 설명서가 존재하는 포장 삽입물을 포함한다. 설명서 세트가 또한 전형적으로 포함될 것이다.

[0672] 한 실시양태에서, 라벨은 용기 상에 있거나 또는 용기와 결합된다. 한 실시양태에서, 라벨을 형성하는 글자, 숫자, 또는 다른 문자가 용기 자체에 부착되거나, 몰딩되거나 또는 에칭될 때 라벨은 용기 상에 있으며; 예를 들어 포장 삽입물로서, 용기를 또한 보유하는 통 또는 캐리어 내에 존재할 때, 라벨은 용기와 결합된 것이다. 한 실시양태에서, 라벨은 내용물이 특정 치료 용도로 사용되어야 한다는 것을 나타내기 위해 사용된다. 라벨은 또한 본원에서 설명되는 방법에서와 같이 내용물의 사용을 위한 지시 내용을 나타낸다.

[0673] 특정 실시양태에서, 약제학적 조성물은 본원에서 제공되는 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치 내에 제공된다. 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 포일을 함유한다. 한 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여를 위한 설명서가 제공된다. 한 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서에는 또한 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 당국에 의해 규정된 형태로 용기와 결합된 안내문이 제공되며, 이 안내문은 인간 또는 동물 투여를 위한 약물 형태에 대한 당국에 의한 승인을 반영한다. 이러한 안내문은 예를 들어 처방 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 대해 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에 의해 승인된 라벨이다. 한 실시양태에서, 상용성의 약제학적 담체에서 제제화된 본원에서 제공되는 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에 담기고, 표시된 병태의 치료를 위해 라벨이 제시된다.

[0674] **특정 용어**

[0675] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 특허 청구된 주제가 속하는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 전술한 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적이며, 특허 청구된 임의의 주제를 제한하는 것이 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본원에서, 단수의 사용은 달리 명시적으로 언급하지 않는 한 복수를 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a," "an" 및 "the"는 문맥이 달리 명확하게 나타내지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다는 것에 유의해야 한다. 본원에서, "또는"의 사용은 달리 나타내지 않는 한 "및/또는"를 의미한다. 또한, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함하다" 및 "포함된"의 사용은 제한적인 의미로 사용되는 것이 아니다.

[0676] 본원에서 사용되는 바와 같이, 범위 및 양은 "약" 특정 값 또는 범위로서 표현될 수 있다. 약은 또한 정확한 양을 포함한다. 따라서, "약 5 μL"는 "약 5 μL" 및 또한 "5 μL"를 의미한다. 일반적으로, 용어 "약"은 실험 오차 내일 것으로 예측되는 양을 포함한다.

[0677] 본원에서 사용되는 섹션 제목은 단지 조직적인 표현을 위한 것이며, 설명되는 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

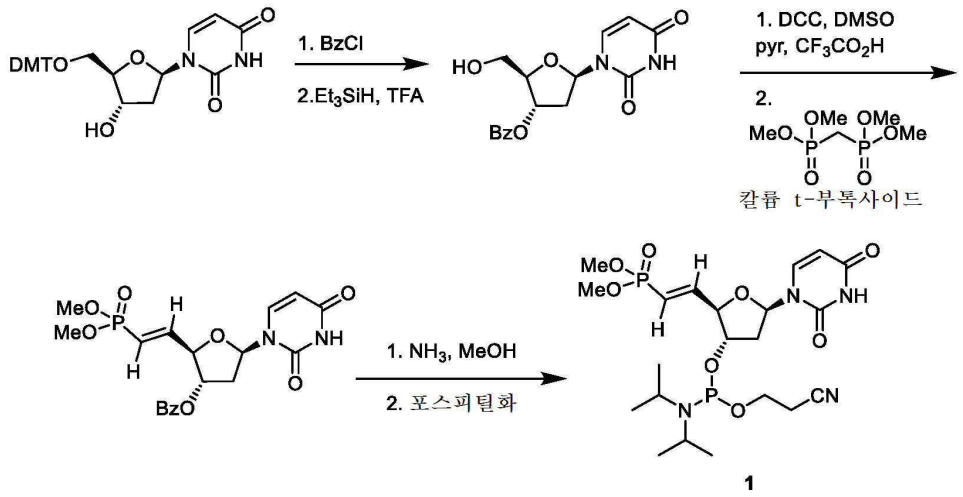
[0678] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "개체(들)", "대상체(들)" 및 "환자(들)"는 임의의 포유동물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 비인간이다. 상기 용어들은 보건 전문가(예를 들어, 의사, 공인 간호사, 임상 간호사, 의료 조무사, 잡역부 또는 호스피스 직원)의 감독(예를 들어, 지속적 또는 간헐적)을 특징으로 하는 상황을 요구하거나 이로 제한되지 않는다.

[0679] **실시예**

[0680] 이들 실시예는 단지 예시적인 목적으로 제공되며, 본원에서 제공되는 청구범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

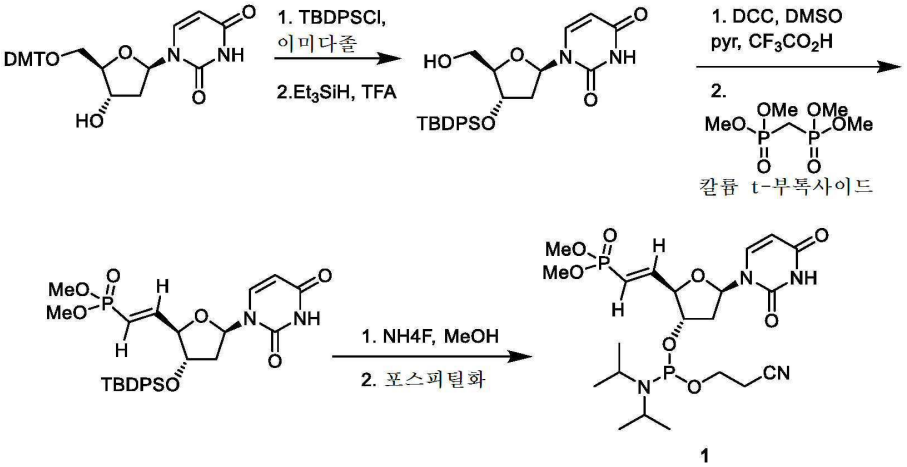
[0681] **화학적 합성 실시예**

[0682] **실시예 1. 화합물 1-3 및 5-8의 제조**



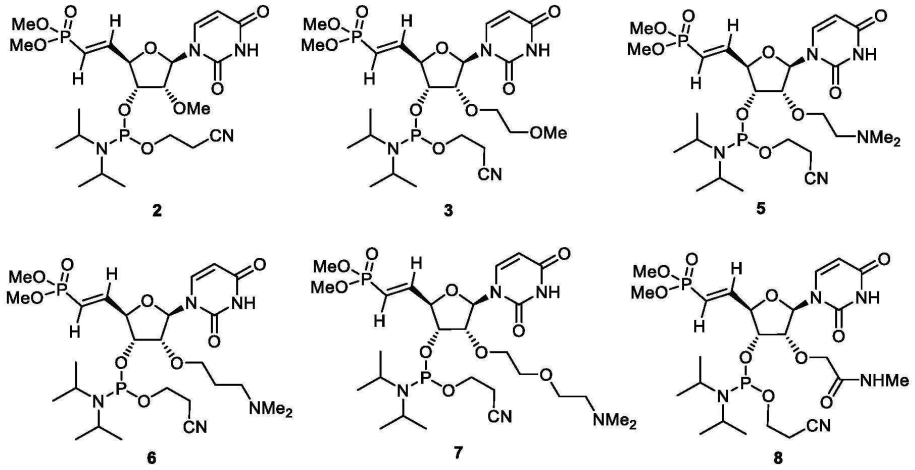
[0683]

[0684] 또는



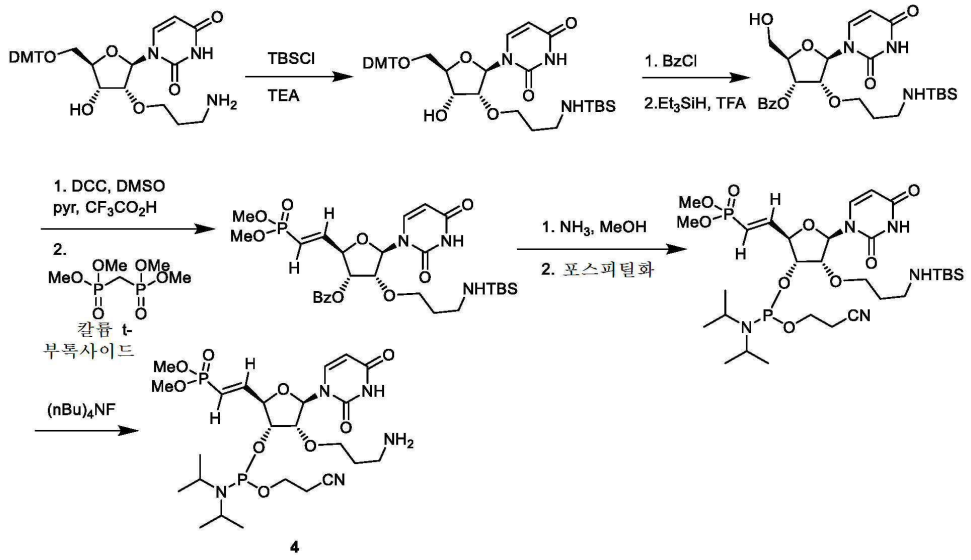
[0685]

[0686] 화합물 2, 3 및 5-8을 실시예 1에 예시된 절차에 따라 제조하였다.



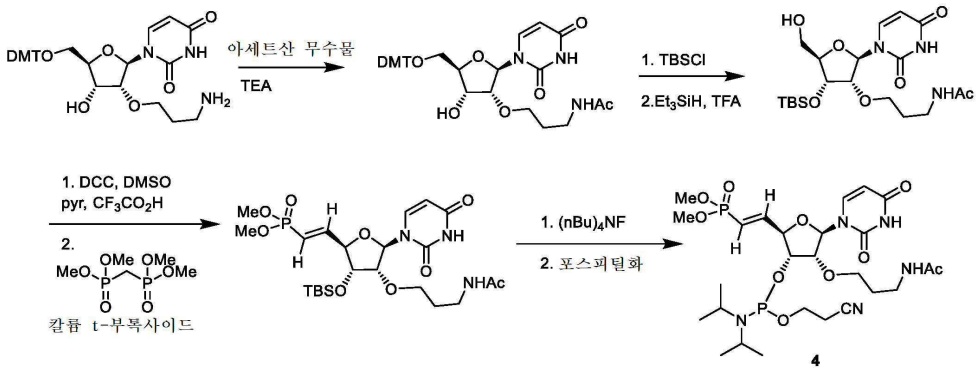
[0687]

[0688] 실시예 2. 화합물 4의 제조



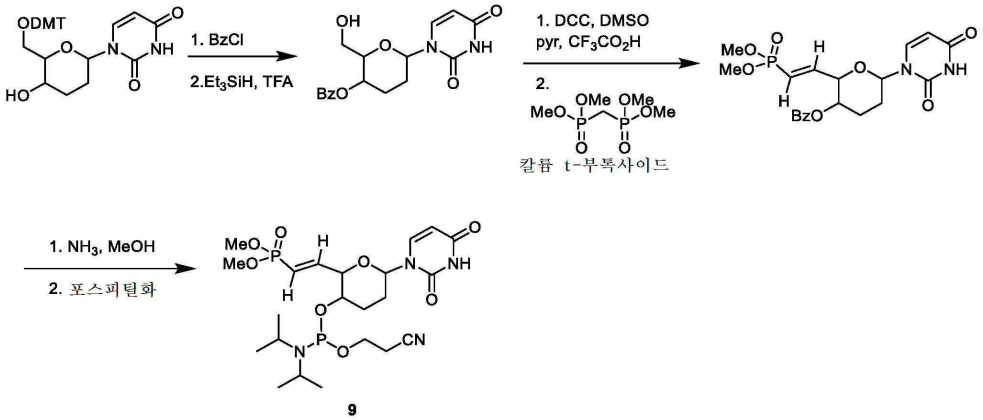
[0689]

[0690] 또는



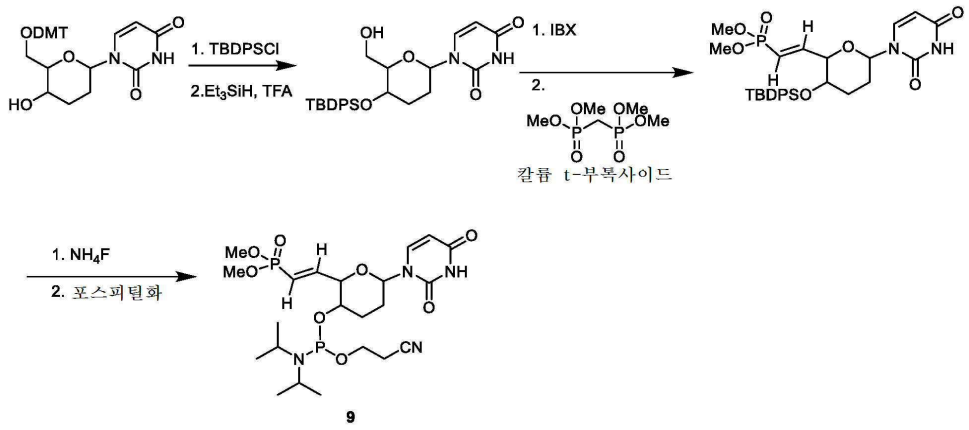
[0691]

[0692] 실시예 3. 화합물 9의 제조



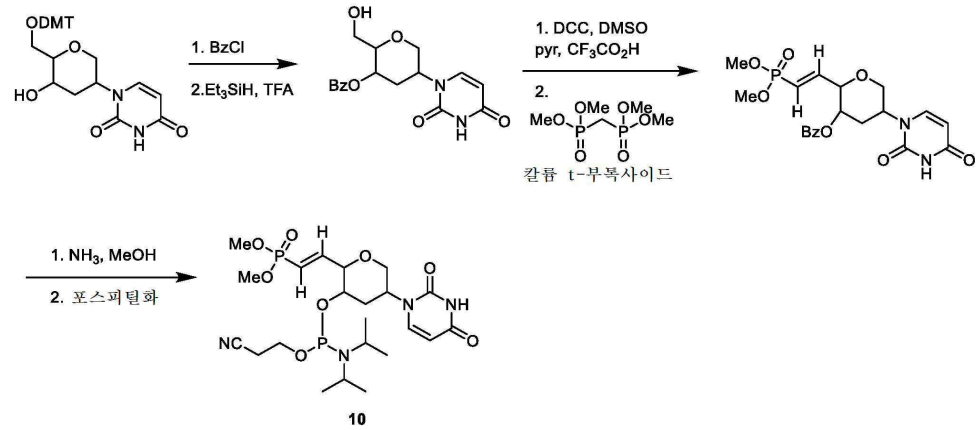
[0693]

[0694] 또는



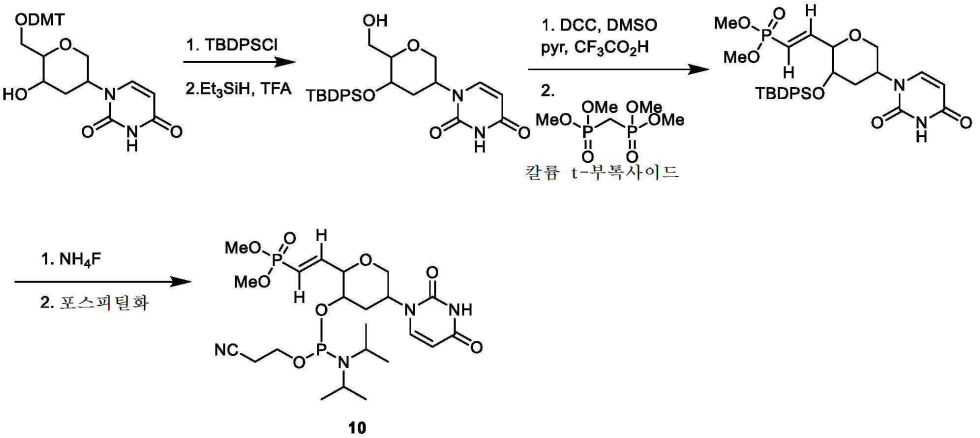
[0695]

[0696] **실시예 4. 화합물 10의 제조**



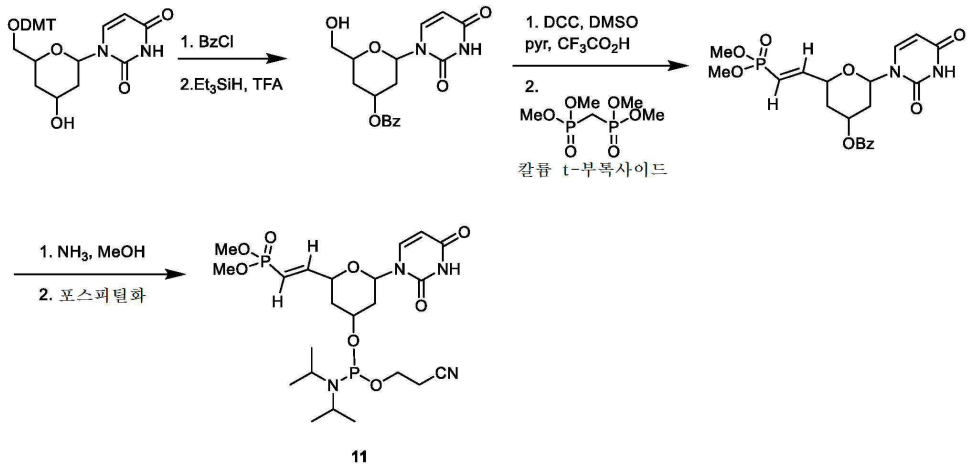
[0697]

[0698] 또는



[0699]

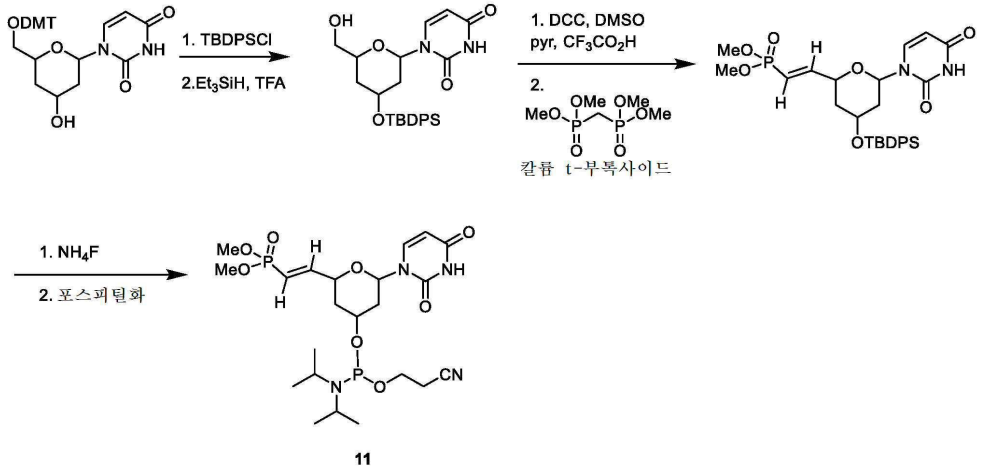
[0700] 실시예 5. 화합물 11의 제조



11

[0701]

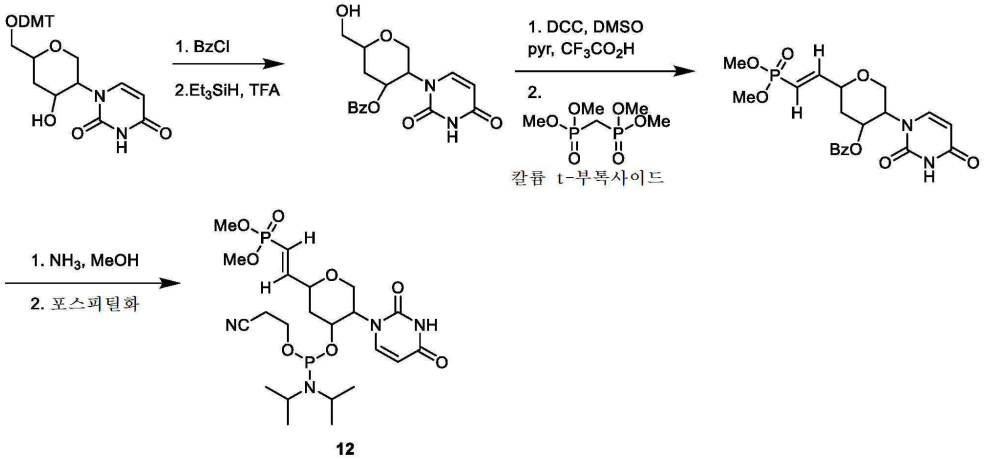
[0702] 또는



11

[0703]

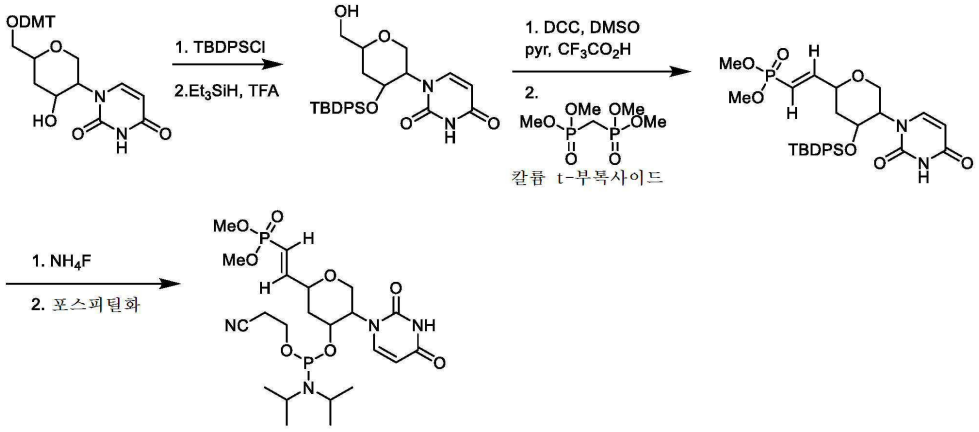
[0704] 실시예 6. 화합물 12의 제조



12

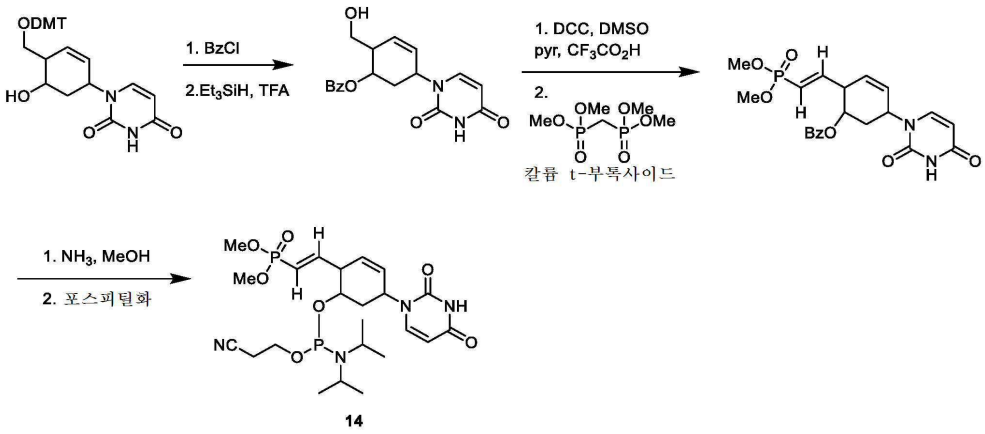
[0705]

[0706] 또는



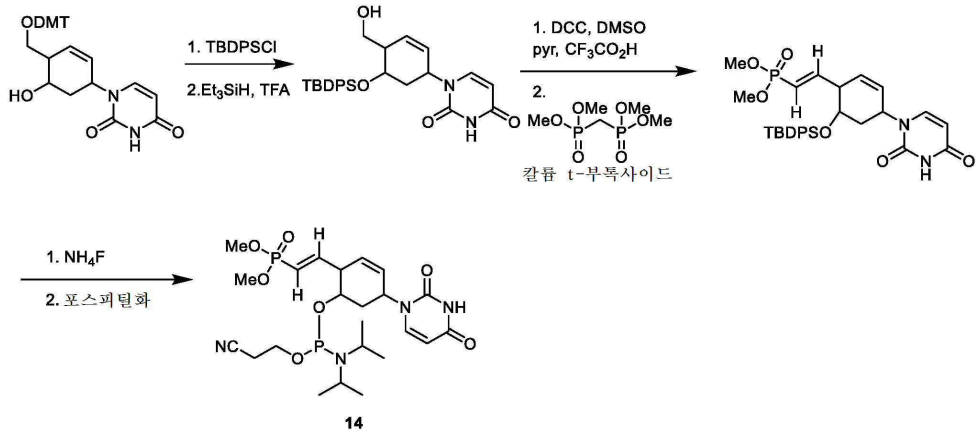
[0707]

[0708] **실시예 7. 화합물 14의 제조**



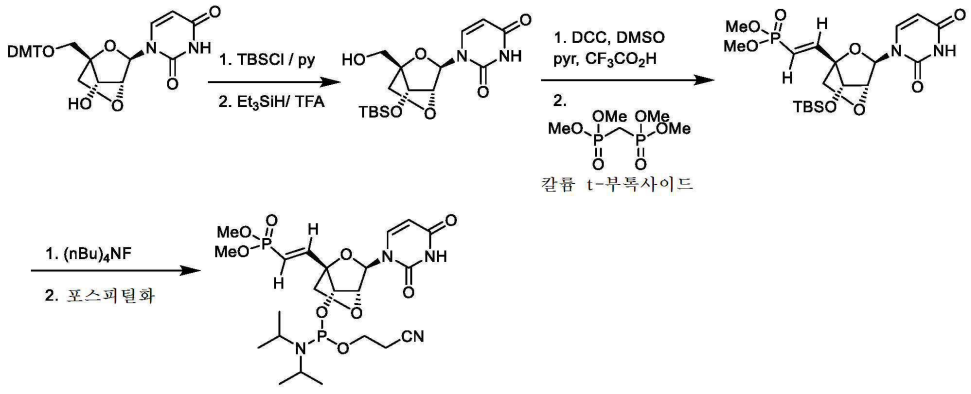
[0709]

[0710] 또는



[0711]

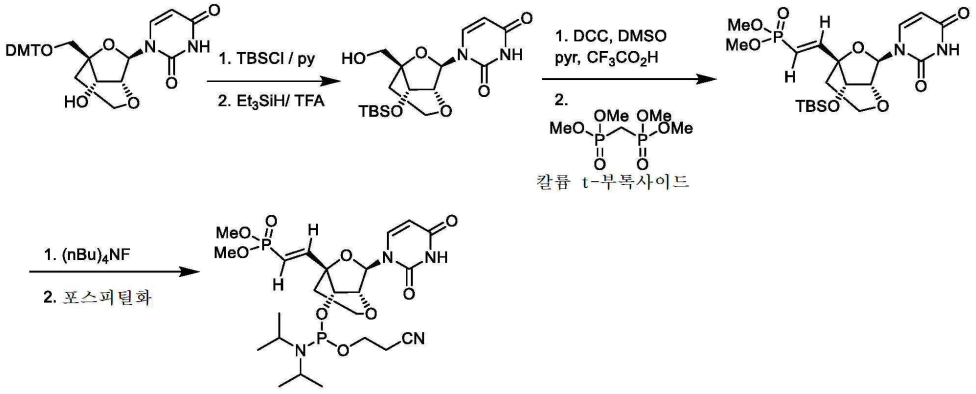
[0712] 실시예 8. 화합물 15의 제조



15

[0713]

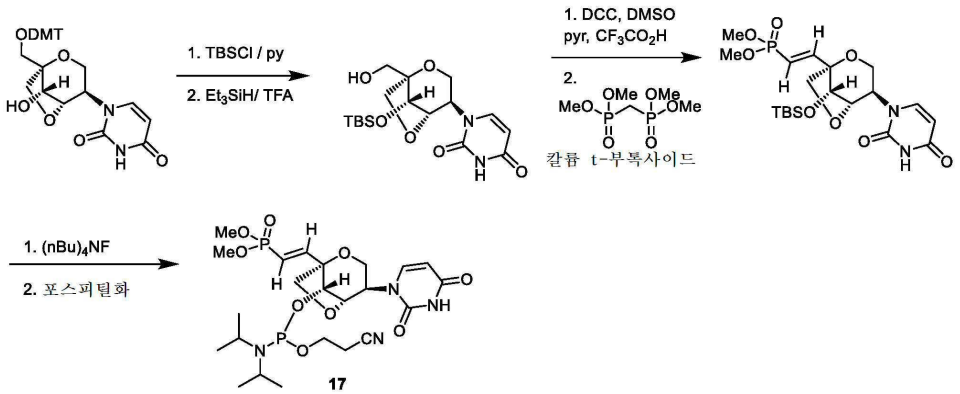
[0714] 실시예 9. 화합물 16의 제조



16

[0715]

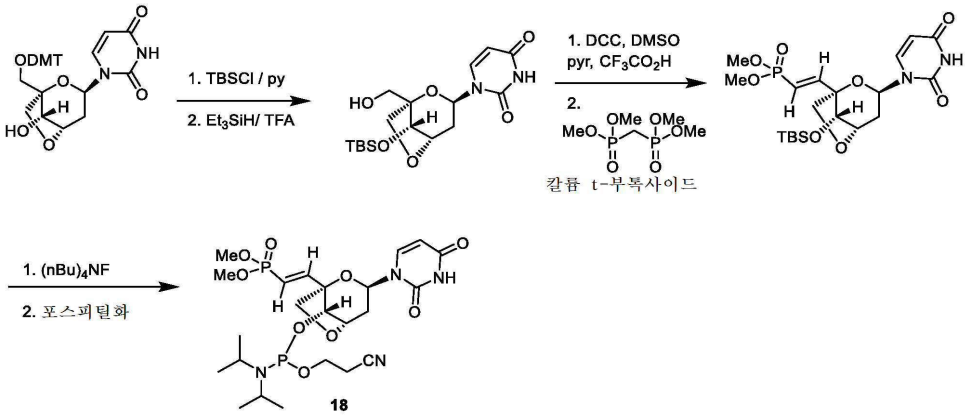
[0716] 실시예 10. 화합물 17의 제조



17

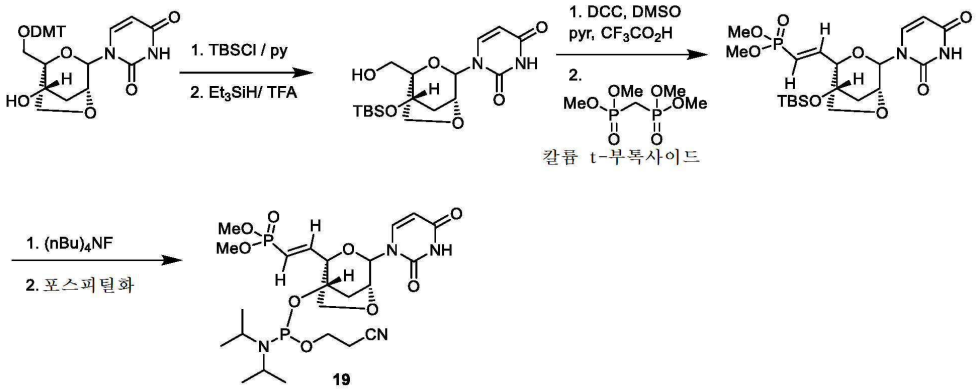
[0717]

[0718] 실시예 11. 화합물 18의 제조



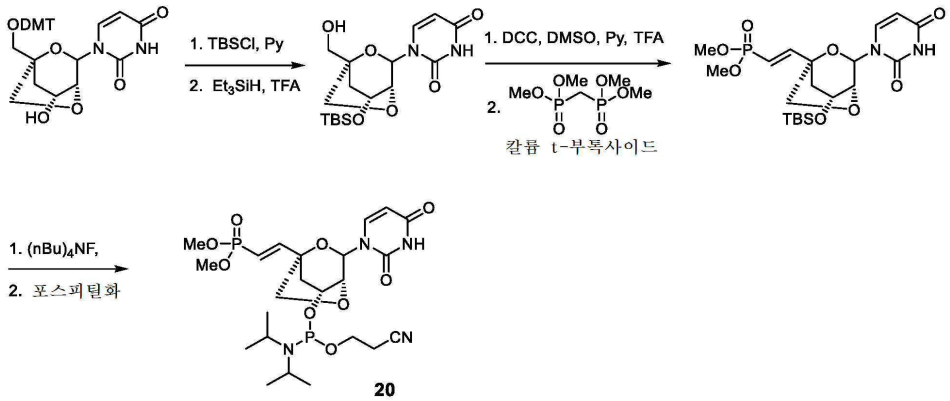
[0719]

[0720] 실시예 12. 화합물 19의 제조



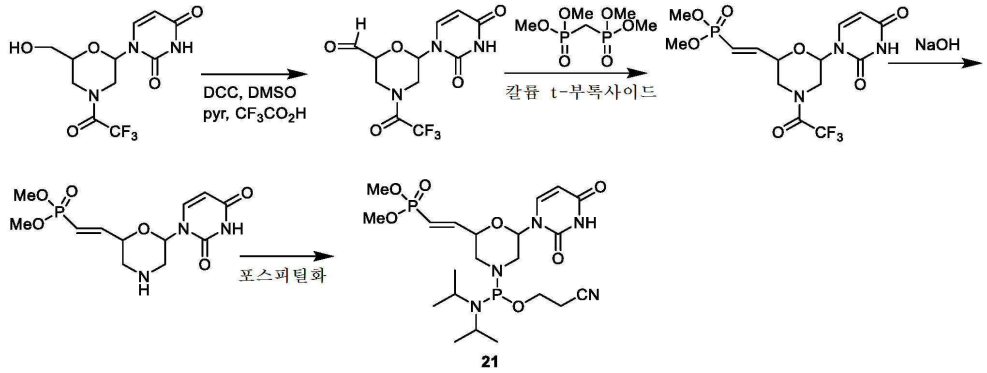
[0721]

[0722] 실시예 13. 화합물 20의 제조



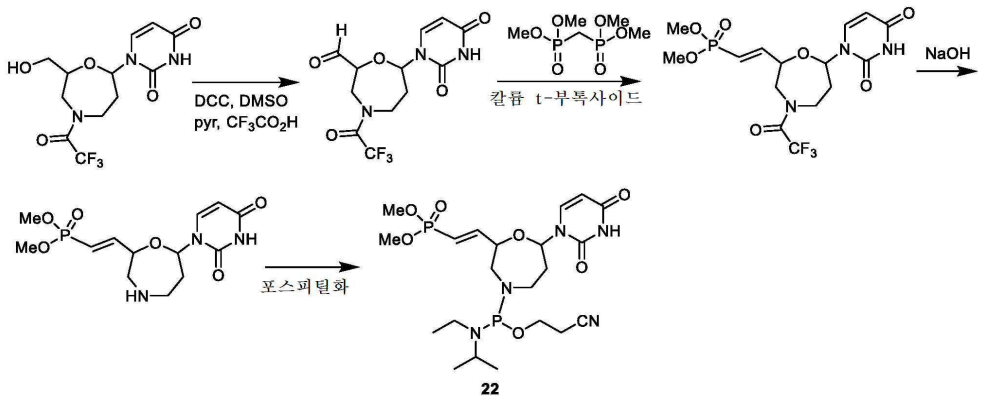
[0723]

[0724] 실시예 14. 화합물 21의 제조



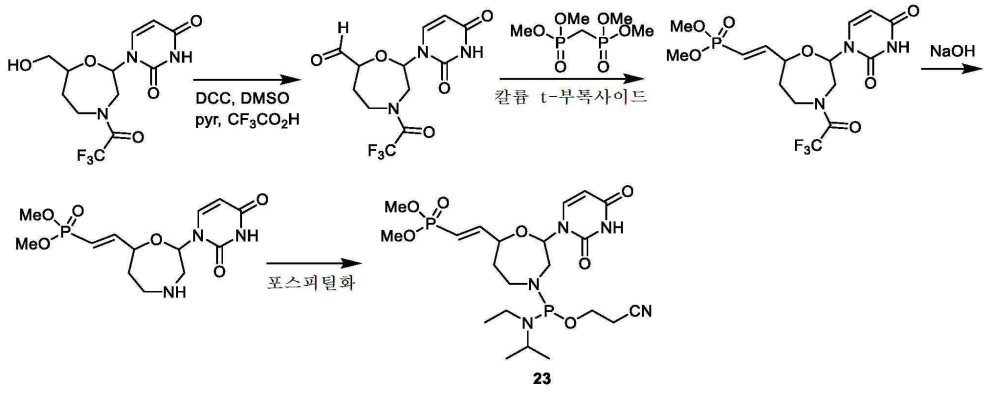
[0725]

[0726] 실시예 15. 화합물 22의 제조



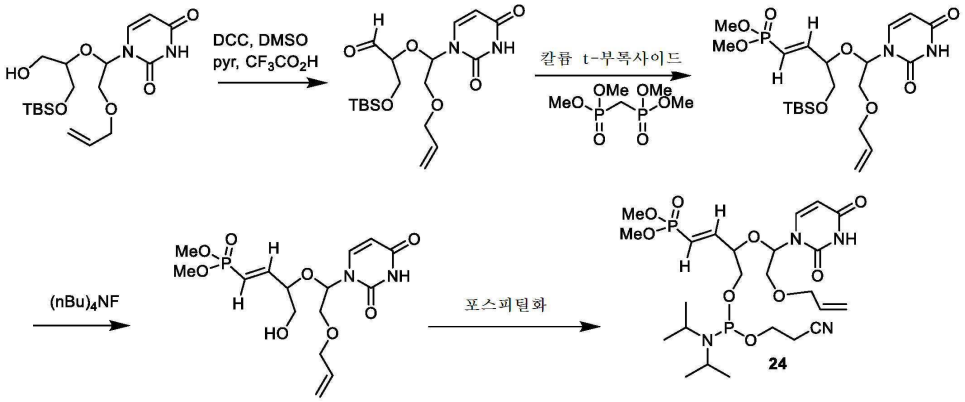
[0727]

[0728] 실시예 16. 화합물 23의 제조



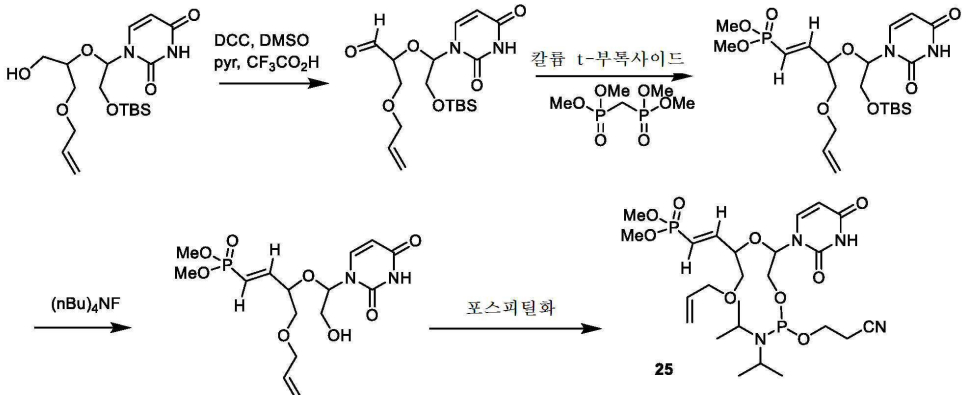
[0729]

[0730] 실시예 17. 화합물 24의 제조



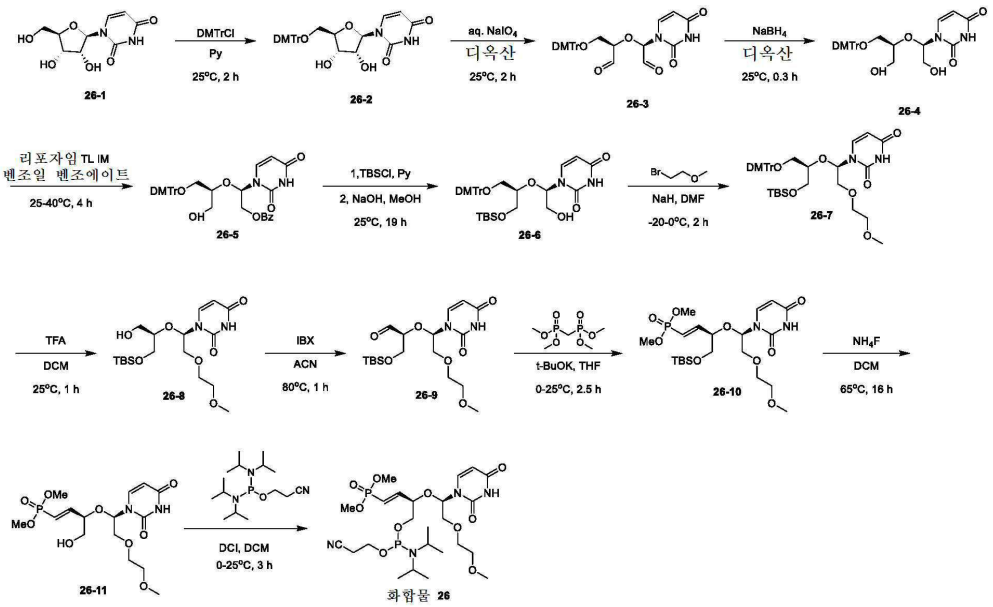
[0731]

[0732] 실시예 18. 화합물 25의 제조



[0733]

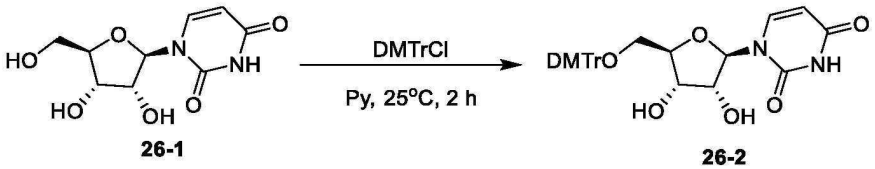
[0734] 실시예 19. 화합물 26의 제조



[0735]

[0736] 화합물 26의 제조를 위한 합성 절차

[0737] **화합물 26-2**



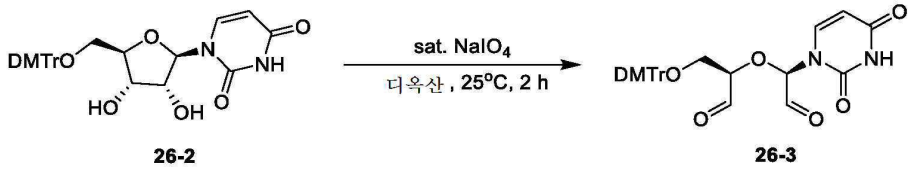
[0738]

[0739] Py(3500 mL) 중 화합물 26-1(500 g, 2.05 mol, 1.00 eq)의 용액에 DMTrCl(763 g, 2.25 mol, 1.10 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10/1, 화합물 26-2: R_f = 0.60)는 화합물 26-1이 완전히 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 DCM(5.00L)으로 희석하고, $NaHCO_3$(2.00 L x 2)로 세척하였다. 유기층을 합하여 염수(2.00 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트/TEA = 50/1/0.5% 내지 0/1/0.5%)에 의해 정제하였다. 화합물 26-2(700 g, 56.3% 수율, 90.0% 순도)를 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm 11.35 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20-7.28 (m, 5H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 5.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 6H), 3.18-3.30 (m, 2H)

[0740]

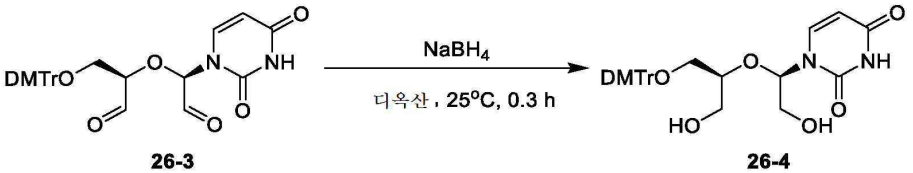
[0741] **화합물 26-3**



[0742]

[0743] 디옥산(2500 mL) 중 화합물 26-2(250 g, 457 mmol, 1.00 eq)의 용액에 포화 $NaIO_4$(103 g, 484 mmol, 4.85 mL, 1.06 eq) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10/1, 화합물 26-3: R_f = 0.49)는 화합물 26-2가 완전히 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하였다. 조질 생성물 화합물 26-3(250 g)을 무색 오일로서 수득하고, 추가의 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0744] **화합물 26-4**



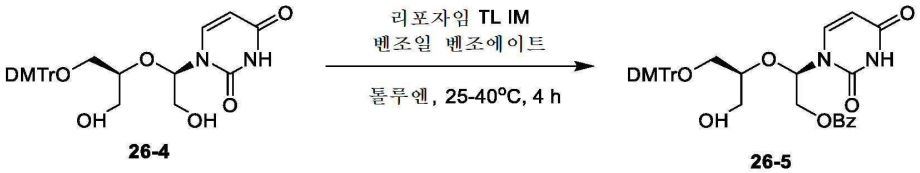
[0745]

[0746] 디옥산(3000 mL) 중 화합물 26-3(250 g, 459 mmol, 1.00 eq)의 용액에 $NaBH_4$(17.3 g, 459 mmol, 1.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.3시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10/1, 화합물 26-4: R_f = 0.41)는 화합물 26-3이 완전히 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 아세톤으로 켄칭하고, 20% 아세트산으로 중화하고, 농축하여 감압 하에 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 DCM(2.00 L)으로 희석하고, H_2O(2.00 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 26-4(250 g)를 무색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm 11.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 4H), 7.17-7.21 (m, 5H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 5.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H)

[0747]

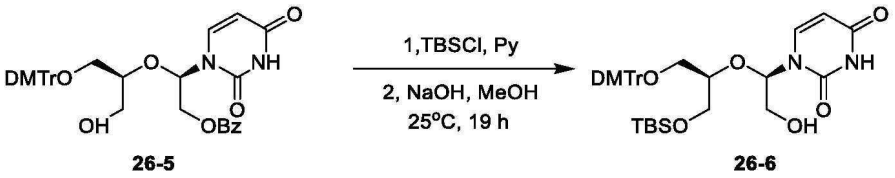
[0748] **화합물 26-5**



[0749]

[0750] 톨루엔(2500 mL) 중 화합물 26-4(50.0 g, 91.1 mmol, 1.00 eq)의 용액에 25℃의 벤조일 벤조에이트(30.9 g, 136 mmol, 25.7 mL, 1.50 eq) 및 리포자임 TL IM(30.0 g, 29.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 20/1, 화합물 26-5: R_f = 0.58)는 화합물 26-4가 완전히 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 메탄올(250 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트/TEA = 10/1/0.5% 내지 1/2/0.5%)에 의해 정제하였다. 화합물 26-5(37.5 g, 63.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0751] **화합물 26-6**



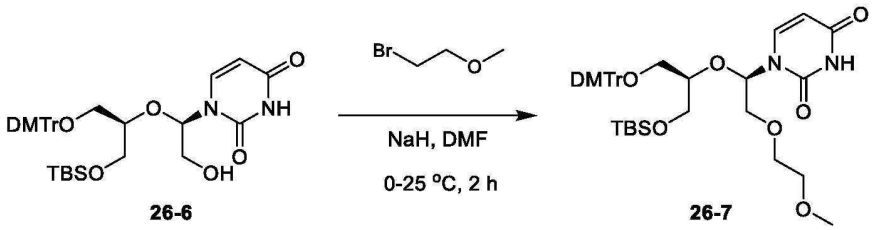
[0752]

[0753] Py(1700 mL) 중 화합물 26-5(340 g, 520 mmol, 1.00 eq)의 용액에 TBSCl157 g, 1.04 mol, 127 mL, 2.00 eq)을 25℃ 미만에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 19시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 20/1, 화합물 26-6: R_f = 0.37)는 화합물 26-5가 완전히 소비되었음을 나타내었다. 물(340 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 뉴클레오시드를 함유하는 생성된 혼합물을 MeOH(1.00 L)에 용해시킨 다음, 0℃에서 MeOH 중 NaOH(1.00 L, pH = 10)를 적가한 다음, 0℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 포화 수성 NH_4Cl(1.00 L)을 혼합물에 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 물(1.00 L)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(1.00 L)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트/TEA = 10/1/0.5% 내지 0/1/0.5%)에 의해 정제하였다. 화합물 26-6(250 g, 339 mmol, 65.2% 수율, 90.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm 11.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.14-7.22 (m, 5H), 6.82-6.88 (m, 4H), 5.83 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.47-5.57 (m, 1H), 5.11 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 0.8 Hz, 6H), 3.57-3.67 (m, 4H), 3.46-3.55 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 9H), -0.04 (d, J = 8.2 Hz, 5H)

[0754]

[0755] **화합물 26-7**



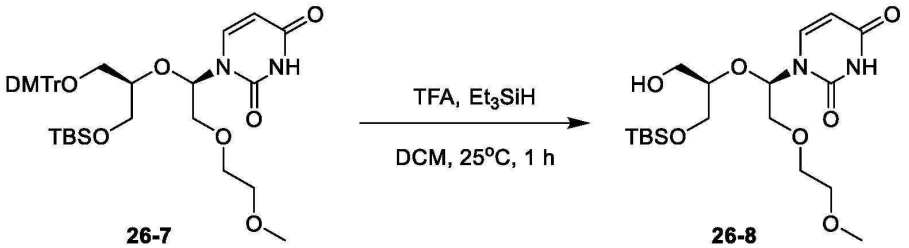
26-6 26-7

[0756]

[0757] DMF(500 mL) 중 화합물 26-6(50.0 g, 75.4 mmol, 1.00 eq)의 용액에 -20℃에서 NaH(9.96 g, 248. mmol, 1.81 uL, 60% 순도, 3.30 eq)를 첨가하고, -20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 알콕시 브로마이드(15.7 g, 113. mmol, 10.6 mL, 1.50 eq)를 반응물에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/2, 화합물 7: R_f = 0.43)는 화합물 26-6이 완전히 소비되었음을 나타내었다. 25℃에서 NH_4Cl(1.00 L x 2)을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭한 후, 에틸 아세테이트(500 mL)로 희석하고, 물(500 mL)로 세척하였다. 유기층을 합하여 염수(500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트/TEA = 10/1/0.5% 내지 0/1/0.5%). 화합물 26-7(34.0 g, 47.1 mmol, 62.5% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0758] ^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6 δ ppm 11.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.14-7.22 (m, 5H), 6.81-6.88 (m, 4H), 5.96-6.02 (m, 1H), 5.55 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 0.8 Hz, 6H), 3.70 (dd, J = 6.0., 2.2 Hz, 2H), 3.62-3.66 (m, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 2H), 3.20-3.22 (m, 3H), 2.94-3.00 (m, 2H), 0.72-0.82 (m, 9H), -0.04 (d, J = 7.4 Hz, 5H)

[0759] **화합물 26-8**



26-7 26-8

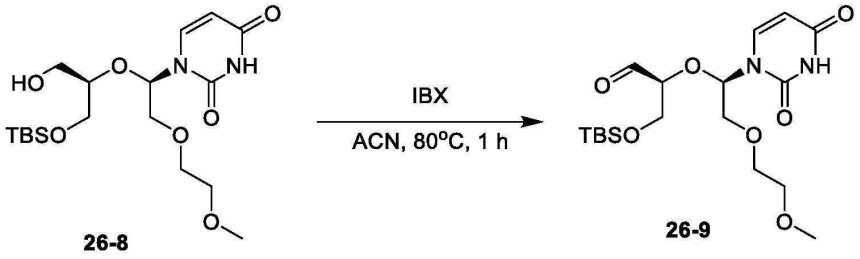
[0760]

[0761] DCM(468 mL) 중 화합물 26-7(46.8 g, 64.9 mmol, 1.00 eq)의 용액에 TFA(43.1 g, 378 mmol, 28.0 mL, 5.83 eq) 및 Et_3SiH(15.1 g, 129 mmol, 20.7 mL, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1, 화합물 26-8: R_f = 0.43)는 화합물 26-7이 완전히 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 DCM(500 mL)으로 희석하고, H_2O(500 mL)로 세척하였다. 유기층을 합하여 $NaHCO_3$(500 mL x 3) 및 염수(500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 0/1)에 의해 정제하였다. 화합물 26-8(17.0 g, 36.5 mmol, 56.3% 수율, 90.0% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0762] **^{1}H NMR**: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm 11.87 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75-7.87 (m, 4H), 7.63-7.74 (m, 5H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 4H), 6.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 6H), 4.09-4.20 (m, 4H), 4.02 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.95-3.09 (m, 4H), 1.28 (s, 9H), 0.48 (d, J = 8.2 Hz, 6H)

[0763]

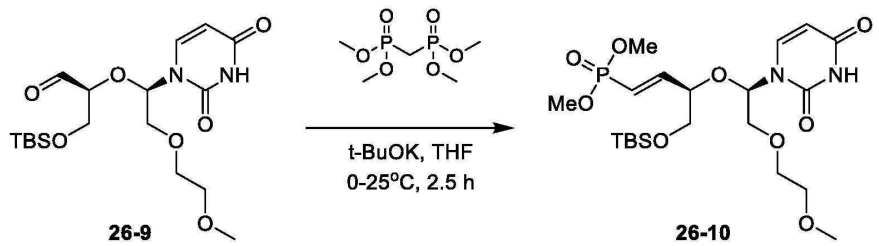
[0764] **화합물 26-9**



[0765]

[0766] ACN(170 mL) 중 화합물 26-8(17.0 g, 40.6 mmol, 1.00 eq)의 용액에 IBX(17.1 g, 60.9 mmol, 1.50 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 26-8이 완전히 소비되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 조질 생성물 화합물 26-9(17.0 g, 조질)를 무색 오일로서 수득하고, 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0767] **화합물 26-10**



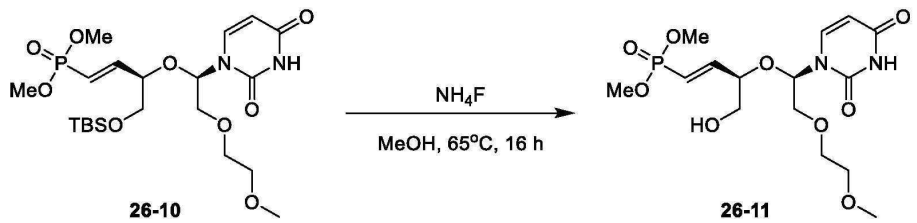
[0768]

[0769] THF(100 mL) 중 화합물 테트라메틸 메틸렌디포스포네이트(15.1 g, 65.3 mmol, 1.60 eq)의 용액에 t-BuOK(6.87 g, 61.2 mmol, 1.50 eq)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 THF(70.0 mL) 중 화합물 26-9(17.0 g, 40.8 mmol, 1.00 eq)에 적가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 25℃에 도달하도록 한 후, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1, 화합물 10: R_f = 0.07)는 화합물 26-9가 완전히 소비되었음을 나타내었다. NH_4Cl(500 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭한 후, 에틸 아세테이트(200 mL)로 희석하고, 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1 내지 10/1)에 의해 정제하였다. 화합물 26-10(11.4 g, 16.3 mmol, 40.1% 수율, 75.0% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR: 400 MHz, $CDCl_3$ δ ppm 9.19 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 6.51-6.67 (m, 1H), 6.13 (t, J = 4.78 Hz, 1H), 5.82-5.95 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 8.04, 1.88 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.63-3.78 (m, 12H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 3H), 0.82-0.94 (m, 9H), 0.00-0.10 (m, 6H)

[0770]

[0771] **화합물 26-11**



[0772]

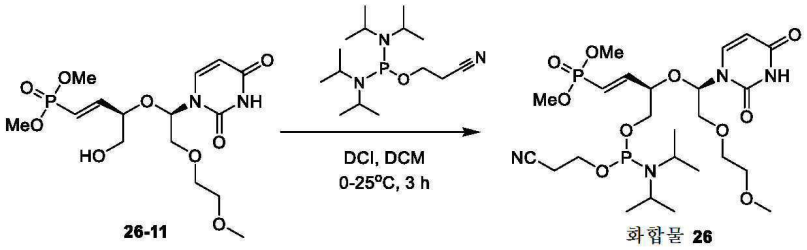
[0773] 메탄올(114 mL) 중 화합물 26-10(11.4 g, 21. mmol, 1.00 eq)의 용액에 NH_4F(6.46 g, 174 mmol, 8.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 20/1, 화합물 10: R_f = 0.28)는 화합물 26-10이 완전히 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼

크로마토그래피(SiO_2, 에틸 아세테이트/메탄올 = 100/1 내지 10/1)에 의해 정제하였다. 화합물 26-11(5.90 g, 13.0 mmol, 59.6% 수율, 90.0% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

^{1}H NMR: 400 MHz DMSO-d_6, δ ppm 11.29 (s, 1H) 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 6.42-6.62 (m, 1H) 5.90-5.98 (m, 2H) 5.62 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H) 5.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H) 4.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 4.10 (q, J = 5.2 Hz, 1H) 3.70-3.76 (m, 2H) 3.50-3.58 (m, 8H) 3.43-3.49 (m, 1H) 3.36-3.41 (m, 2H) 3.21 (s, 3H) 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H) 1.91 (s, 1H)

[0774]

[0775] **화합물 26**



[0776]

[0777] DCM(49.0 mL) 중 화합물 26-11(4.90 g, 12.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에 0℃에서 DCI(2.27 g, 19.2 mmol, 1.60 eq) 및 2-시아노에틸 N,N,N',N-테트라이소프로필포스포로디아미다이트(6.51 g, 21.6 mmol, 6.86 mL, 1.80 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(DCM/MeOH = 10/1, 화합물 26: R_f = 0.58)는 화합물 26-11이 완전히 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 DCM(50.0 mL)으로 희석하고, 수성 $NaHCO_3$(50.0 mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 합하여 염수(50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트/TEA = 100/1/0.5% 내지 0/1/0.5%)에 의해 정제하였다. 화합물 26(5.40 g, 8.52 mmol, 70.9% 수율, 96.0% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다.

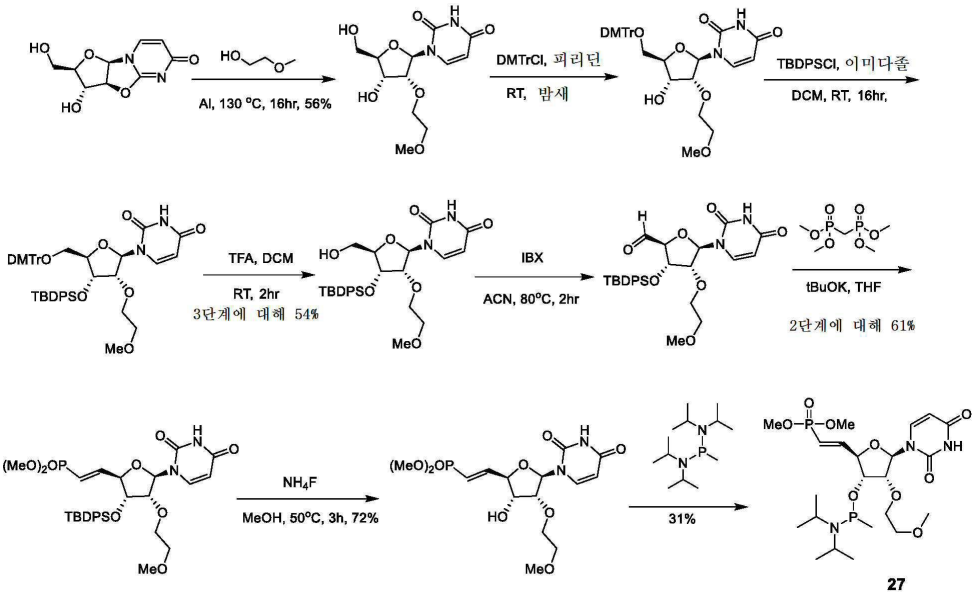
^{31}P 디커플링된 ^{1}H NMR: (400MHz, CD_3CN): δ 7.42-7.45(dd, J =8Hz,1H), δ 6.42-6.47(dd, J=17.2 Hz, 1H), 5.97-5.84(m, 2H), 5.54-5.52(d, J=8Hz, 1H), 4.27-4.23(m, 1H), 3.75-3.50(br, 12 H), 3.36-3.30(br, 2H), 3.18(s, 3H), 2.60-2.57(m, 2H), 1.10-1.09(d, 12H)

^{31}P NMR (400 MHz, CD_3CN) δ148.6, 148.4, 19.24, 19.22

[0778]

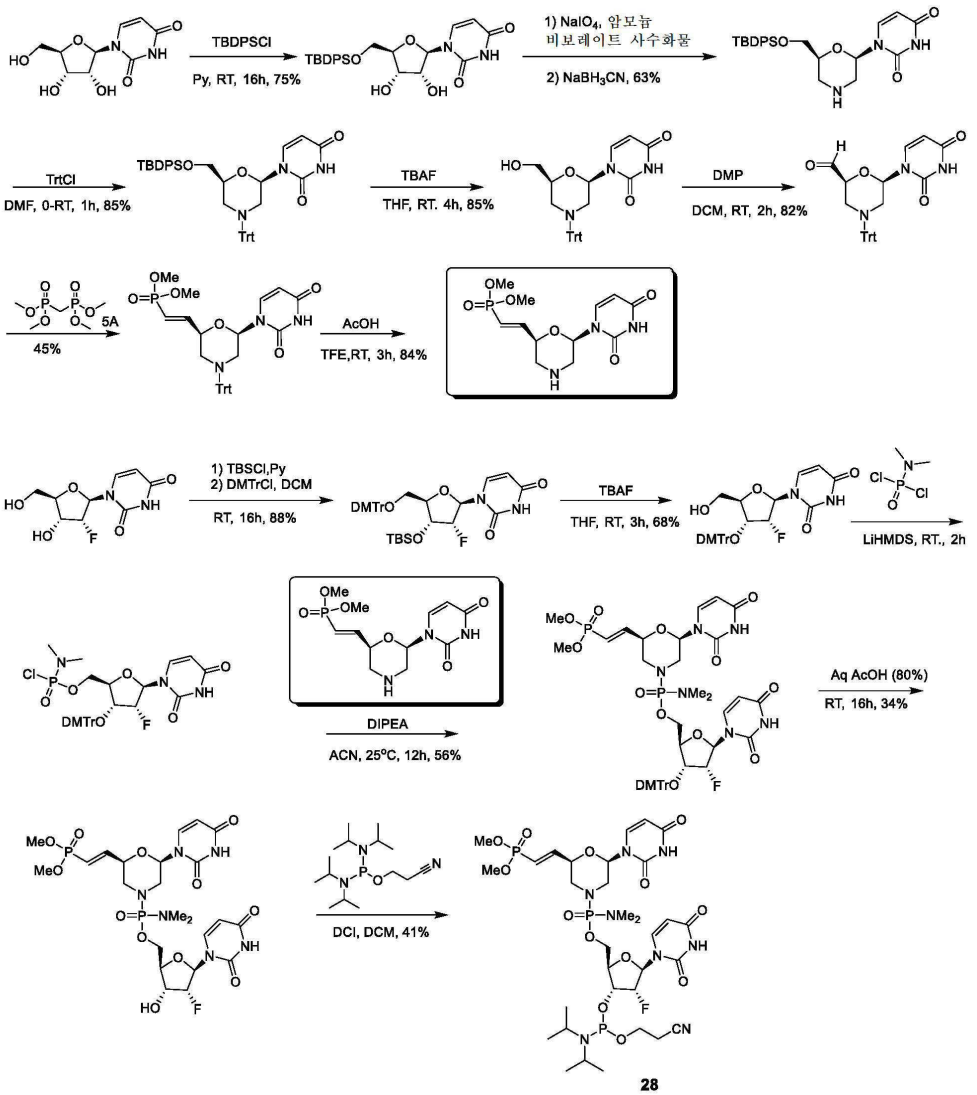
[0779] $C_{24}H_{42}N_4O_{10}P_2$에 대해 계산된 MS (ESI) $(M-H)^-$ m/z = 607.2, 실측치 607.2

[0780] 실시예 20. 화합물 27의 제조



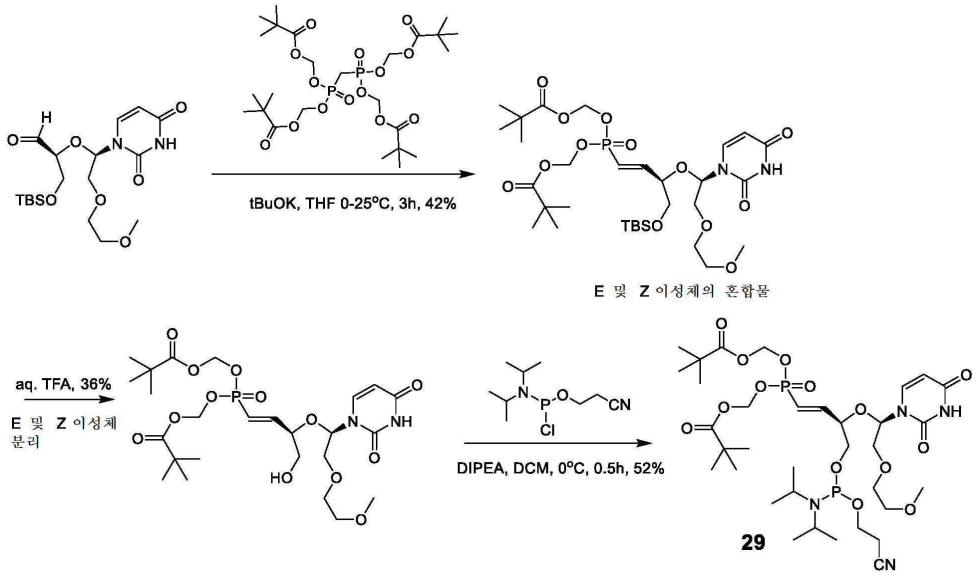
[0781]

[0782] 실시예 21. 화합물 28의 제조



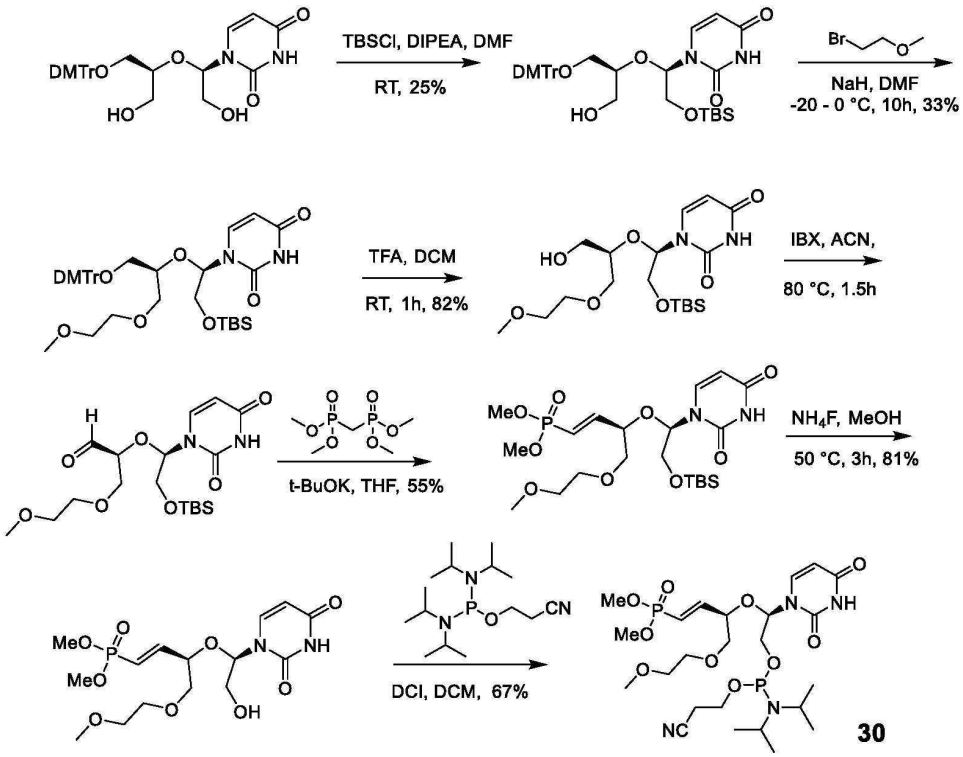
[0783]

[0784] 실시예 22. 화합물 29의 제조



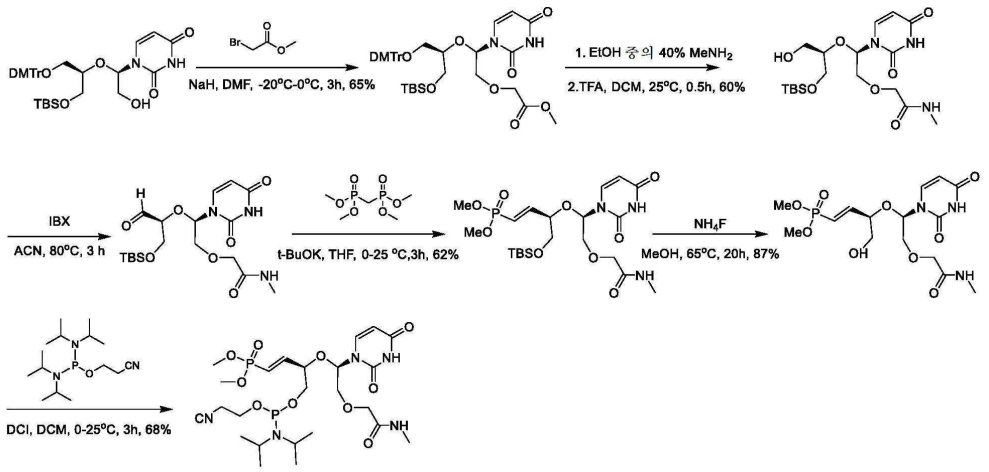
[0785]

[0786] 실시예 23. 화합물 30의 제조



[0787]

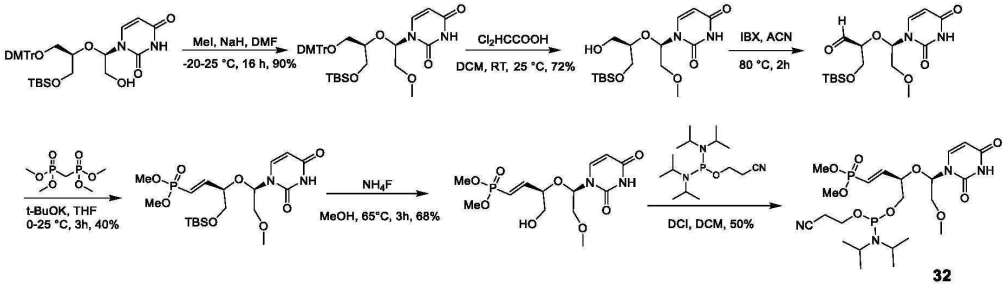
[0788] **실시예 24. 화합물 31의 제조**



31

[0789]

[0790] **실시예 25. 화합물 32의 제조**

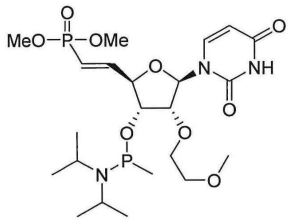


32

[0791]

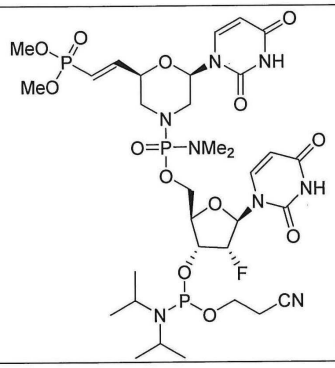
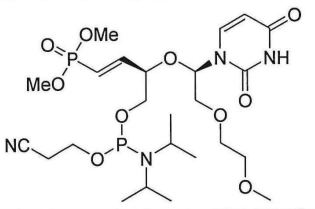
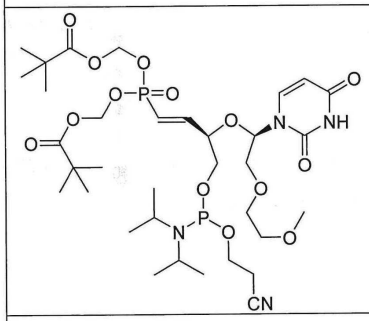
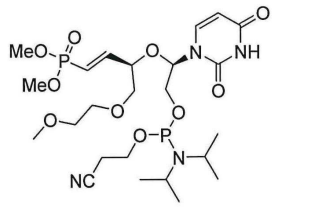
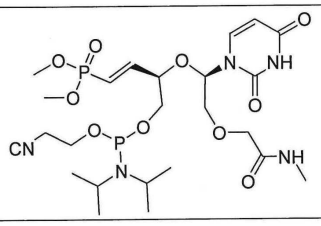
[0792] **실시예 26. 분석 데이터**

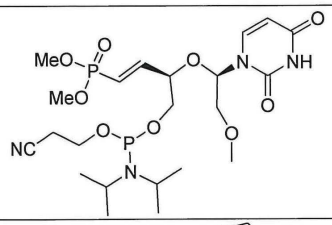
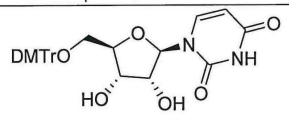
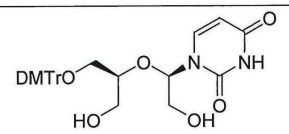
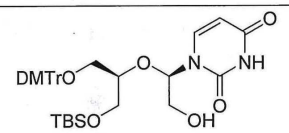
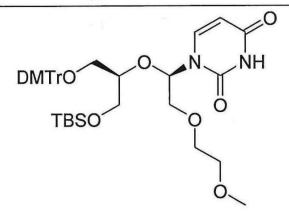
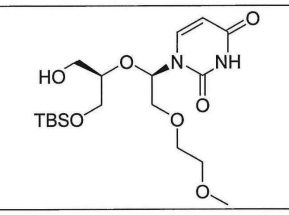
[0793] 본원에서 설명되는 다양한 화합물에 대한 ^{31}P 디커플링된 ^{1}H NMR, ^{31}P NMR 및 MS (ESI) 데이터가 아래에 제시된다:

화학적 구조	분석 (NMR 및 MS) 데이터
	^{31}P 디커플링된 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN): δ 7.39-7.35(dd,J =7.6Hz,1H), δ6.77(m,1H), 6.0(m,1H), 5.82-5.78 (dd,J=3.6,14Hz,1H), 5.66-5.63(dd, J=4, 8Hz,1H), 4.52-4.46(m,1H), 4.16-4.01(m, 2H), 3.73-3.47(br,12 H), 3.28(s,3H), 1.26(d,J=6.4Hz,3H), 1.18-1.16(d,J=6.4Hz, 6H), 1.09-1.08(d,J=6.4Hz,6H) ^{31}P NMR (400 MHz, CD_3CN) δ125.7, 125.5, 19.09, 18.95 $C_{24}H_{42}N_4O_{10}P_2$에 대해 계산된 MS (ESI) (M+H)+ m/z = 652.2, 실측치 652.2

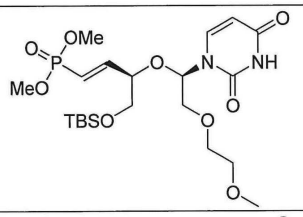
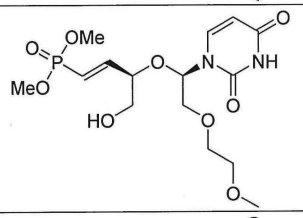
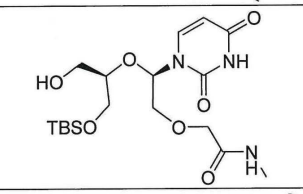
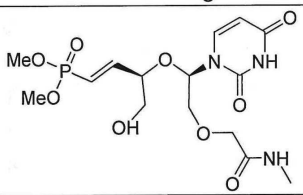
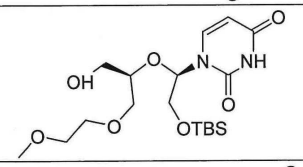
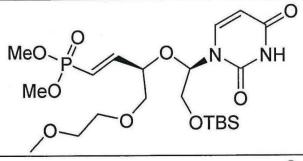
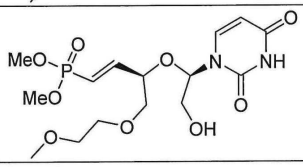
[0794]

[0795]

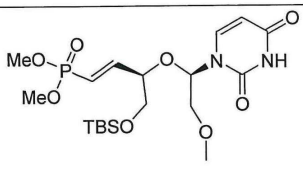
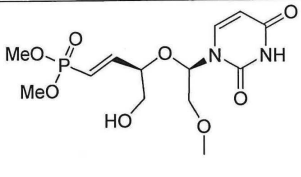
	^{31}P 디커플링된 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN): δ7.70-7.61(m,1H), δ7.55-7.48(m, 1H), 7.08-6.73(br, 1H), 6.01(br, 1H), 5.69(br, 4H), 5.3 (m, 1H), 4.78-4.49(m, 2H), 4.11(br, 3H), 3.90-3.48(br,14H), 2.83-2.59(Br,10H), 1.35-1.20(m,12H) ^{31}P NMR (400 MHz, CD_3CN) δ150.75, 150.71, 150.05, 149.99, 20.54, 20.44, 15.39, 15.29 $C_{32}H_{50}FN_8O_{13}P_3$에 대해 계산된 MS (ESI) $(M-H)^-$ m/z = 865.2, 실측치 865.2
	^{31}P 디커플링된 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN): δ 7.42-7.45(dd, J =8Hz,1H), δ 6.42-6.47(dd, J=17.2 Hz, 1H), 5.97-5.84(m, 2H), 5.54-5.52(d, J=8Hz, 1H), 4.27-4.23(m, 1H), 3.75-3.50(br, 12 H), 3.36-3.30(br, 2H), 3.18(s, 3H), 2.60-2.57(m, 2H), 1.10-1.09(d, 12H) ^{31}P NMR (400 MHz, CD_3CN) δ148.6, 148.4, 19.24, 19.22 $C_{24}H_{42}N_4O_{10}P_2$에 대해 계산된 MS (ESI) $(M-H)^-$ m/z = 607.2, 실측치 607.2
	^{31}P 디커플링된 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN): δ 7.55 (dd, J =8Hz,1H), δ 6.58-6.69 (m, J=17.2 Hz, 1H), 6.11-6.02 (m, 2H), 5.66-5.47 (m, 5H), 4.36-4.38 (m, 1H), 3.88-3.60 (m, 9 H), 3.46-3.44 (br, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.69 (dt, J=1.6Hz, 6Hz, 2H), 1.20 (m, 30H) ^{31}P NMR (400 MHz, CD_3CN) δ148.69, 148.49, 16.79 $C_{34}H_{58}N_4O_{14}P_2$에 대해 계산된 MS (ESI) $(M-H)^-$ m/z = 807.3, 실측치 807.3
	^{31}P 디커플링된 ^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN): δ 7.55-7.52(dd, J =8Hz,1H), δ 6.58-6.52(dd, J=17.2 Hz, 1H), 6.08-5.94(m, 2H), 5.67-5.64(d, J=8Hz, 1H), 4.39-4.35(m, 1H), 3.95-3.79(br, 4 H),3.75-3.58 (br, 12H), 3.57-3.49(br, 2H), 3.33(br, 3H), 2.68-2.65(t, 2H), 1.18-1.13(m, 12H) ^{31}P NMR (400 MHz, CD_3CN) δ149.05, 148.82, 19.41, 19.38 $C_{24}H_{42}N_4O_{10}P_2$에 대해 계산된 MS (ESI) $(M-H)^-$ m/z = 607.2, 실측치 607.2
	^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN): δ7.55 (d, J=8Hz,1H), 6.83 (br, 1H) δ6.57 (ddd, J=5.2, 17.2, 39.2 Hz, 1H), 6.12-5.95 (m, 2H), 5.68(d, J=8Hz, 1H), 4.4 (br, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.88-3.52 (br, 14H), 2.35-2.68 (br, 5H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 12H) ^{31}P NMR (400 MHz, CD_3CN) δ148.6, 148.4, 19.28 화학식 $C_{24}H_{41}N_5O_{10}P_2$에 대해 계산된 MS (ESI) $(M-H)^-$ m/z = 620.2, 실측치 620.2

	^{1}H NMR (400MHz, CD_3CN): δ9.02, (br,1H), δ7.51 (d, J=8Hz,1H), 6.53 (br, 1H) δ6.06 (br, 2H), 5.68(d, J=8Hz, 1H), 4.37 (m,1H), 3.87-3.7 (m, 4H), 3.69-3.63 (m, 10H), 3.35 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 1.22 (m, 12H) ^{31}P NMR (400 MHz, CD_3CN) δ148.7, 148.4, 19.19, 19.15 화학식 $C_{22}H_{38}N_4O_9P_2$에 대해 계산된 MS (ESI) $(M-H)^-$ m/z = 563.2, 실측치 563.2
	^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm 11.35 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20-7.28 (m, 5H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 5.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.92-3.99 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 6H), 3.18-3.30 (m, 2H).
	^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm 11.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 4H), 7.17-7.21 (m, 5H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 5.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.96-3.02 (m, 2H)
	^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm 11.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 4H), 7.14-7.22 (m, 5H), 6.82-6.88 (m, 4H), 5.83 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.47-5.57 (m, 1H), 5.11 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 0.8 Hz, 6H), 3.57-3.67 (m, 4H), 3.46-3.55 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 2H), 0.72-0.78 (m, 9H), -0.04 (d, J = 8.2 Hz, 5H)
	^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm11.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.14-7.22 (m, 5H), 6.81-6.88 (m, 4H), 5.96-6.02 (m, 1H), 5.55 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 0.8 Hz, 6H), 3.70 (dd, J = 6.0., 2.2 Hz, 2H), 3.62-3.66 (m, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.50-3.53 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 2H), 3.20-3.22 (m, 3H), 2.94-3.00 (m, 2H), 0.72-0.82 (m, 9H), -0.04 (d, J = 7.4 Hz, 5H)
	^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm11.87 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75-7.87 (m, 4H), 7.63-7.74 (m, 5H), 7.36 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 4H), 6.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 6H), 4.09-4.20 (m, 4H), 4.02 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.95-3.09 (m, 4H), 1.28 (s, 9H), 0.48 (d, J = 8.2 Hz, 6H).

[0796]

	^{1}H NMR: 400 MHz, $CDCl_3$ δ ppm 9.19 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.16 Hz, 1H), 6.51-6.67 (m, 1H), 6.13 (t, *J* = 4.78 Hz, 1H), 5.82-5.95 (m, 1H), 5.72 (dd, *J* = 8.04, 1.88 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.63-3.78 (m, 12H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 3H), 0.82-0.94 (m, 9H), 0.00-0.10 (m, 6H).
	^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ ppm 11.29 (s, 1H) 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) 6.42-6.62 (m, 1H) 5.90-5.98 (m, 2H) 5.62 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H) 5.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H) 4.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H) 4.10 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H) 3.70-3.76 (m, 2H) 3.50-3.58 (m, 8H) 3.43-3.49 (m, 1H) 3.36-3.41 (m, 2H) 3.21 (s, 3H) 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H) 1.91 (s, 1H)
	^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 δ 11.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.66 (br s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.73-3.57 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.34-3.25 (m, 2H), 2.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)
	^{1}HNMR: 400 MHz CD_3CN δ 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.61-6.47 (m, 1H), 6.06-5.86 (m, 2H), 5.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.80-3.51 (m, 10H), 2.73-2.67 (m, 4H) ^{31}PNMR: 162 MHz CD_3CN, δ 19.71 (s, 1P)
	^{1}HNMR:400MHz,DMSO d6 11.23(s,1H),7.63(d, *J* =8.02Hz,1H),5.85(dd, *J* =6.56,4.98Hz,1H),5.60(dd, *J* =7.92,1.66Hz,1H),4.65(t, *J* =5.58Hz,1H),3.63-3.84(m,2H),3.40-3.60(m,7H),3.26(s,3H),0.81(s,9H),0.01(d, *J* =6.66Hz,5H).
	^{1}HNMR:400MHz, DMSO d6 7.72(d, *J* =8.22Hz,1H),6.38-6.61(m,1H),5.76-6.09(m,2H),5.61(dd, *J* =8.02,2.16Hz,1H),4.29-4.43(m,1H),3.66-3.92(m,2H),3.41-3.63(m,12H),3.17-3.26(m,3H),0.73-0.87(m,10H),0.01(d, *J* =7.04Hz,7H).
	^{1}HNMR:400MHz,DMSO d6 11.26(d,*J* =1.52Hz,1H),7.71(d,*J* =8.04Hz,1H),6.43-6.58(m,1H),5.88-6.06(m,1H),5.75-5.85(m,1H),5.61(dd,*J* =7.96,2.08Hz,1H),5.14(t,*J* =6.02Hz,1H),4.34(brd,*J* =1.52Hz,1H),3.42-3.70(m,14H),3.26(s,3H)

[0797]

	^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 11.31 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 6.45-6.56 (m, 1H), 5.91-6.03 (m, 2H), 5.62 (dd, *J* = 8.40, 2.40 Hz, 1 H), 4.24 (br s, 1H), 3.72-3.76 (m, 1 H), 3.61-3.69 (m, 3H), 3.52-3.59 (m, 6 H), 3.26 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (d, *J* = 1.60 Hz, 6H). ^{31}P NMR: 162 MHz, DMSO-d_6 19.93 (s, 1P)
	^{1}H NMR: 400 MHz, DMSO-d_6 11.31 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 6.47-6.58 (m, 1H), 5.87-5.99 (m, 2H), 5.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.10-4.19 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 6.00 Hz, 2H), 3.56 (dd, *J* = 11.2, 4.40 Hz, 6H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.17-3.18 (m, 2H). ^{31}P NMR: 162 MHz, DMSO-d_6 20.04 (s, 1P).

[0798]

[0799] **분자 생물학 실시예**

[0800] **실시예 1. 서열**

[0801] 표 1, 3, 5, 6 및 7은 본원에서 설명되는 표적 서열을 제시한다. 표 2, 4, 8 및 9는 본원에서 설명되는 폴리핵

산 분자 서열을 제시한다.

[0802] 표 1. KRAS 표적 서열

Id #	NM_033360.2 에서의 서열 위치	NM_033360.2 에서의 표적 부위	서열 번호
182	182-200	AAAUGACUGAAUAUAAACUUGUG	1
183	183-201	AAUGACUGAAUAUAAACUUGUGG	2
197	197-215	AACUUGUGGUAGUUGGAGCUGGU	3
224	224-242	UAGGCAAGAGUGCCUUGACGAUA	4
226	226-244	GGCAAGAGUGCCUUGACGAUACA	5
227	227-245	GCAAGAGUGCCUUGACGAUACAG	6
228	228-246	CAAGAGUGCCUUGACGAUACAGC	7
232	232-250	AGUGCCUUGACGAUACAGCUAAU	8
233	233-251	GUGCCUUGACGAUACAGCUAAUU	9
236	236-254	CCUUGACGAUACAGCUAAUUCAG	10
237	237-255	CUUGACGAUACAGCUAAUUCAGA	11
245	245-263	UACAGCUAAUUCAGAAUCAUUUU	12
266	266-284	UUGUGGACGAAUAUGAUCCAACA	13
269	269-287	UGGACGAAUAUGAUCCAACAAUA	14
270	270-288	GGACGAAUAUGAUCCAACAAUAG	15

[0803]

[0804] 표 2. KRAS siRNA 서열

Id #	NM_033360.2 에서의 서열 위치	센스 가닥 서열 (5′-3′)	서열 번호	안티센스 가닥 서열 (5′-3′)	서열 번호
182	182-200	AUGACUGAAUAUAAACUUGTT	16	CAAGUUUAUAUUCAGUCAUTT	17
183	183-201	UGACUGAAUAUAAACUUGUTT	18	ACAAGUUUAUAUUCAGUCATT	19
197	197-215	CUUGUGGUAGUUGGAGCUGTT	20	CAGCUCCAACUACCACAAGTT	21
224	224-242	GGCAAGAGUGCCUUGACGATT	22	UCGUCAAGGCACUCUUGCCTT	23
226	226-244	CAAGAGUGCCUUGACGAUATT	24	UAUCGUCAAGGCACUCUUGTT	25
227	227-245	AAGAGUGCCUUGACGAUACTT	26	GUAUCGUCAAGGCACUCUUTT	27
228	228-246	AGAGUGCCUUGACGAUACATT	28	UGUAUCGUCAAGGCACUCUTT	29
232	232-250	UGCCUUGACGAUACAGCUATT	30	UAGCUGUAUCGUCAAGGCATT	31
233	233-251	GCCUUGACGAUACAGCUAATT	32	UUAGCUGUAUCGUCAAGGCTT	33
236	236-254	UUGACGAUACAGCUAAUUCTT	34	GAAUUAGCUGUAUCGUCAATT	35
237	237-255	UGACGAUACAGCUAAUUCATT	36	UGAAUUAGCUGUAUCGUCATT	37
245	245-263	CAGCUAAUUCAGAAUCAUUTT	38	AAUGAUUCUGAAUUAGCUGTT	39
266	266-284	GUGGACGAAUAUGAUCCAATT	40	UUGGAUCAUAUUCGUCCACTT	41
269	269-287	GACGAAUAUGAUCCAACAATT	42	UUGUUGGAUCAUAUUCGUCTT	43
270	270-288	ACGAAUAUGAUCCAACAAUTT	44	AUUGUUGGAUCAUAUUCGUTT	45

[0805]

[0806] 표 3. EGFR 표적 서열

hs Id #	NM_005228.3 에서의 19mer 위치	NM_005228.3 에서의 총 23mer 표적 부위의 서열	서열 번호
68	68-86	GGCGGCCGGAGUCCCGAGCUAGC	46
71	71-89	GGCCGGAGUCCCGAGCUAGCCCC	47
72	72-90	GCCGGAGUCCCGAGCUAGCCCCG	48
73	73-91	CCGGAGUCCCGAGCUAGCCCCGG	49
74	74-92	CGGAGUCCCGAGCUAGCCCCGGC	50
75	75-93	GGAGUCCCGAGCUAGCCCCGGCG	51
76	76-94	GAGUCCCGAGCUAGCCCCGGCGG	52
78	78-96	GUCCCGAGCUAGCCCCGGCGGCC	53
114	114-132	CCGGACGACAGGCCACCUCGUCG	54
115	115-133	CGGACGACAGGCCACCUCGUCGG	55
116	116-134	GGACGACAGGCCACCUCGUCGGC	56
117	117-135	GACGACAGGCCACCUCGUCGGCG	57
118	118-136	ACGACAGGCCACCUCGUCGGCGU	58
120	120-138	GACAGGCCACCUCGUCGGCGUCC	59
121	121-139	ACAGGCCACCUCGUCGGCGUCCG	60
122	122-140	CAGGCCACCUCGUCGGCGUCCGC	61
123	123-141	AGGCCACCUCGUCGGCGUCCGCC	62
124	124-142	GGCCACCUCGUCGGCGUCCGCCC	63

[0807]

125	125-143	GCCACCUCGUCGGCGUCCGCCCG	64
126	126-144	CCACCUCGUCGGCGUCCGCCCGA	65
127	127-145	CACCUCGUCGGCGUCCGCCCGAG	66
128	128-146	ACCUCGUCGGCGUCCGCCCGAGU	67
129	129-147	CCUCGUCGGCGUCCGCCCGAGUC	68
130	130-148	CUCGUCGGCGUCCGCCCGAGUCC	69
131	131-149	UCGUCGGCGUCCGCCCGAGUCCC	70
132	132-150	CGUCGGCGUCCGCCCGAGUCCCC	71
135	135-153	CGGCGUCCGCCCGAGUCCCCGCC	72
136	136-154	GGCGUCCGCCCGAGUCCCCGCCU	73
141	141-159	CCGCCCGAGUCCCCGCCUCGCCG	74
164	164-182	CCAACGCCACAACCACCGCGCAC	75
165	165-183	CAACGCCACAACCACCGCGCACG	76
166	166-184	AACGCCACAACCACCGCGCACGG	77
168	168-186	CGCCACAACCACCGCGCACGGCC	78
169	169-187	GCCACAACCACCGCGCACGGCCC	79
170	170-188	CCACAACCACCGCGCACGGCCCC	80
247	247-265	CGAUGCGACCCUCCGGGACGGCC	81
248	248-266	GAUGCGACCCUCCGGGACGGCCG	82
249	249-267	AUGCGACCCUCCGGGACGGCCGG	83
251	251-269	GCGACCCUCCGGGACGGCCGGGG	84
252	252-270	CGACCCUCCGGGACGGCCGGGGC	85
254	254-272	ACCCUCCGGGACGGCCGGGGCAG	86
329	329-347	AAAGAAAGUUUGCCAAGGCACGA	87
330	330-348	AAGAAAGUUUGCCAAGGCACGAG	88
332	332-350	GAAAGUUUGCCAAGGCACGAGUA	89
333	333-351	AAAGUUUGCCAAGGCACGAGUAA	90
334	334-352	AAGUUUGCCAAGGCACGAGUAAC	91
335	335-353	AGUUUGCCAAGGCACGAGUAACA	92
336	336-354	GUUUGCCAAGGCACGAGUAACAA	93
337	337-355	UUUGCCAAGGCACGAGUAACAAG	94
338	338-356	UUGCCAAGGCACGAGUAACAAGC	95
361	361-379	UCACGCAGUUGGGCACUUUUGAA	96
362	362-380	CACGCAGUUGGGCACUUUUGAAG	97
363	363-381	ACGCAGUUGGGCACUUUUGAAGA	98
364	364-382	CGCAGUUGGGCACUUUUGAAGAU	99
365	365-383	GCAGUUGGGCACUUUUGAAGAUC	100
366	366-384	CAGUUGGGCACUUUUGAAGAUCA	101
367	367-385	AGUUGGGCACUUUUGAAGAUCAU	102
368	368-386	GUUGGGCACUUUUGAAGAUCAUU	103
369	369-387	UUGGGCACUUUUGAAGAUCAUUU	104
377	377-395	UUUUGAAGAUCAUUUUCUCAGCC	105
379	379-397	UUGAAGAUCAUUUUCUCAGCCUC	106
380	380-398	UGAAGAUCAUUUUCUCAGCCUCC	107
385	385-403	AUCAUUUUCUCAGCCUCCAGAGG	108
394	394-412	UCAGCCUCCAGAGGAUGUUCAAU	109
396	396-414	AGCCUCCAGAGGAUGUUCAAUAA	110
397	397-415	GCCUCCAGAGGAUGUUCAAUAAC	111
401	401-419	CCAGAGGAUGUUCAAUAACUGUG	112
403	403-421	AGAGGAUGUUCAAUAACUGUGAG	113
407	407-425	GAUGUUCAAUAACUGUGAGGUGG	114
409	409-427	UGUUCAAUAACUGUGAGGUGGUC	115
410	410-428	GUUCAAUAACUGUGAGGUGGUCC	116

[0808]

411	411-429	UUCAAUAACUGUGAGGUGGUCCU	117
412	412-430	UCAAUAACUGUGAGGUGGUCCUU	118
413	413-431	CAAUAACUGUGAGGUGGUCCUUG	119
414	414-432	AAUAACUGUGAGGUGGUCCUUGG	120
416	416-434	UAACUGUGAGGUGGUCCUUGGGA	121
418	418-436	ACUGUGAGGUGGUCCUUGGGAAU	122
419	419-437	CUGUGAGGUGGUCCUUGGGAAUU	123
425	425-443	GGUGGUCCUUGGGAAUUUGGAAA	124
431	431-449	CCUUGGGAAUUUGGAAAUUACCU	125
432	432-450	CUUGGGAAUUUGGAAAUUACCUA	126
433	433-451	UUGGGAAUUUGGAAAUUACCUAU	127
434	434-452	UGGGAAUUUGGAAAUUACCUAUG	128
458	458-476	GCAGAGGAAUUAUGAUCUUUCCU	129
459	459-477	CAGAGGAAUUAUGAUCUUUCCUU	130
463	463-481	GGAAUUAUGAUCUUUCCUUCUUA	131
464	464-482	GAAUUAUGAUCUUUCCUUCUUAA	132
466	466-484	AUUAUGAUCUUUCCUUCUUAAAG	133
468	468-486	UAUGAUCUUUCCUUCUUAAAGAC	134
471	471-489	GAUCUUUCCUUCUUAAAGACCAU	135
476	476-494	UUCCUUCUUAAAGACCAUCCAGG	136
477	477-495	UCCUUCUUAAAGACCAUCCAGGA	137
479	479-497	CUUCUUAAAGACCAUCCAGGAGG	138
481	481-499	UCUUAAAGACCAUCCAGGAGGUG	139
482	482-500	CUUAAAGACCAUCCAGGAGGUGG	140
492	492-510	AUCCAGGAGGUGGCUGGUUAUGU	141
493	493-511	UCCAGGAGGUGGCUGGUUAUGUC	142
494	494-512	CCAGGAGGUGGCUGGUUAUGUCC	143
495	495-513	CAGGAGGUGGCUGGUUAUGUCCU	144
496	496-514	AGGAGGUGGCUGGUUAUGUCCUC	145
497	497-515	GGAGGUGGCUGGUUAUGUCCUCA	146
499	499-517	AGGUGGCUGGUUAUGUCCUCAUU	147
520	520-538	UUGCCCUCAACACAGUGGAGCGA	148
542	542-560	AAUUCCUUUGGAAAACCUGCAGA	149
543	543-561	AUUCCUUUGGAAAACCUGCAGAU	150
550	550-568	UGGAAAACCUGCAGAUCAUCAGA	151
551	551-569	GGAAAACCUGCAGAUCAUCAGAG	152
553	553-571	AAAACCUGCAGAUCAUCAGAGGA	153
556	556-574	ACCUGCAGAUCAUCAGAGGAAAU	154
586	586-604	ACGAAAAUUCCUAUGCCUUAGCA	155
587	587-605	CGAAAAUUCCUAUGCCUUAGCAG	156
589	589-607	AAAAUUCCUAUGCCUUAGCAGUC	157
592	592-610	AUUCCUAUGCCUUAGCAGUCUUA	158
593	593-611	UUCCUAUGCCUUAGCAGUCUUAU	159
594	594-612	UCCUAUGCCUUAGCAGUCUUAUC	160
596	596-614	CUAUGCCUUAGCAGUCUUAUCUA	161
597	597-615	UAUGCCUUAGCAGUCUUAUCUAA	162
598	598-616	AUGCCUUAGCAGUCUUAUCUAAC	163
599	599-617	UGCCUUAGCAGUCUUAUCUAACU	164
600	600-618	GCCUUAGCAGUCUUAUCUAACUA	165
601	601-619	CCUUAGCAGUCUUAUCUAACUAU	166
602	602-620	CUUAGCAGUCUUAUCUAACUAUG	167
603	603-621	UUAGCAGUCUUAUCUAACUAUGA	168
604	604-622	UAGCAGUCUUAUCUAACUAUGAU	169

[0809]

605	605-623	AGCAGUCUUAUCUAACUAUGAUG	170
608	608-626	AGUCUUAUCUAACUAUGAUGCAA	171
609	609-627	GUCUUAUCUAACUAUGAUGCAAA	172
610	610-628	UCUUAUCUAACUAUGAUGCAAAU	173
611	611-629	CUUAUCUAACUAUGAUGCAAAUA	174
612	612-630	UUAUCUAACUAUGAUGCAAAUAA	175
613	613-631	UAUCUAACUAUGAUGCAAAUAAA	176
614	614-632	AUCUAACUAUGAUGCAAAUAAAA	177
616	616-634	CUAACUAUGAUGCAAAUAAAACC	178
622	622-640	AUGAUGCAAAUAAAACCGGACUG	179
623	623-641	UGAUGCAAAUAAAACCGGACUGA	180
624	624-642	GAUGCAAAUAAAACCGGACUGAA	181
626	626-644	UGCAAAUAAAACCGGACUGAAGG	182
627	627-645	GCAAAUAAAACCGGACUGAAGGA	183
628	628-646	CAAAUAAAACCGGACUGAAGGAG	184
630	630-648	AAUAAAACCGGACUGAAGGAGCU	185
631	631-649	AUAAAACCGGACUGAAGGAGCUG	186
632	632-650	UAAAACCGGACUGAAGGAGCUGC	187
633	633-651	AAAACCGGACUGAAGGAGCUGCC	188
644	644-662	GAAGGAGCUGCCCAUGAGAAAUU	189
665	665-683	UUUACAGGAAAUCCUGCAUGGCG	190
668	668-686	ACAGGAAAUCCUGCAUGGCGCCG	191
669	669-687	CAGGAAAUCCUGCAUGGCGCCGU	192
670	670-688	AGGAAAUCCUGCAUGGCGCCGUG	193
671	671-689	GGAAAUCCUGCAUGGCGCCGUGC	194
672	672-690	GAAAUCCUGCAUGGCGCCGUGCG	195
674	674-692	AAUCCUGCAUGGCGCCGUGCGGU	196
676	676-694	UCCUGCAUGGCGCCGUGCGGUUC	197
677	677-695	CCUGCAUGGCGCCGUGCGGUUCA	198
678	678-696	CUGCAUGGCGCCGUGCGGUUCAG	199
680	680-698	GCAUGGCGCCGUGCGGUUCAGCA	200
681	681-699	CAUGGCGCCGUGCGGUUCAGCAA	201
682	682-700	AUGGCGCCGUGCGGUUCAGCAAC	202
683	683-701	UGGCGCCGUGCGGUUCAGCAACA	203
684	684-702	GGCGCCGUGCGGUUCAGCAACAA	204
685	685-703	GCGCCGUGCGGUUCAGCAACAAC	205
686	686-704	CGCCGUGCGGUUCAGCAACAACC	206
688	688-706	CCGUGCGGUUCAGCAACAACCCU	207
690	690-708	GUGCGGUUCAGCAACAACCCUGC	208
692	692-710	GCGGUUCAGCAACAACCCUGCCC	209
698	698-716	CAGCAACAACCCUGCCCUGUGCA	210
700	700-718	GCAACAACCCUGCCCUGUGCAAC	211
719	719-737	CAACGUGGAGAGCAUCCAGUGGC	212
720	720-738	AACGUGGAGAGCAUCCAGUGGCG	213
721	721-739	ACGUGGAGAGCAUCCAGUGGCGG	214
724	724-742	UGGAGAGCAUCCAGUGGCGGGAC	215
725	725-743	GGAGAGCAUCCAGUGGCGGGACA	216
726	726-744	GAGAGCAUCCAGUGGCGGGACAU	217
733	733-751	UCCAGUGGCGGGACAUAGUCAGC	218
734	734-752	CCAGUGGCGGGACAUAGUCAGCA	219
736	736-754	AGUGGCGGGACAUAGUCAGCAGU	220
737	737-755	GUGGCGGGACAUAGUCAGCAGUG	221
763	763-781	UUCUCAGCAACAUGUCGAUGGAC	222

[0810]

[0811]

765	765-783	CUCAGCAACAUGUCGAUGGACUU	223
766	766-784	UCAGCAACAUGUCGAUGGACUUC	224
767	767-785	CAGCAACAUGUCGAUGGACUUCC	225
769	769-787	GCAACAUGUCGAUGGACUUCCAG	226
770	770-788	CAACAUGUCGAUGGACUUCCAGA	227
771	771-789	AACAUGUCGAUGGACUUCCAGAA	228
772	772-790	ACAUGUCGAUGGACUUCCAGAAC	229
775	775-793	UGUCGAUGGACUUCCAGAACCAC	230
789	789-807	CAGAACCACCUGGGCAGCUGCCA	231
798	798-816	CUGGGCAGCUGCCAAAAGUGUGA	232
800	800-818	GGGCAGCUGCCAAAAGUGUGAUC	233
805	805-823	GCUGCCAAAAGUGUGAUCCAAGC	234
806	806-824	CUGCCAAAAGUGUGAUCCAAGCU	235
807	807-825	UGCCAAAAGUGUGAUCCAAGCUG	236
810	810-828	CAAAAGUGUGAUCCAAGCUGUCC	237
814	814-832	AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAAU	238
815	815-833	GUGUGAUCCAAGCUGUCCCAAUG	239
817	817-835	GUGAUCCAAGCUGUCCCAAUGGG	240
818	818-836	UGAUCCAAGCUGUCCCAAUGGGA	241
819	819-837	GAUCCAAGCUGUCCCAAUGGGAG	242
820	820-838	AUCCAAGCUGUCCCAAUGGGAGC	243
821	821-839	UCCAAGCUGUCCCAAUGGGAGCU	244
823	823-841	CAAGCUGUCCCAAUGGGAGCUGC	245
826	826-844	GCUGUCCCAAUGGGAGCUGCUGG	246
847	847-865	GGGGUGCAGGAGAGGAGAACUGC	247
871	871-889	AGAAACUGACCAAAAUCAUCUGU	248
872	872-890	GAAACUGACCAAAAUCAUCUGUG	249
873	873-891	AAACUGACCAAAAUCAUCUGUGC	250
877	877-895	UGACCAAAAUCAUCUGUGCCCAG	251
878	878-896	GACCAAAAUCAUCUGUGCCCAGC	252
881	881-899	CAAAAUCAUCUGUGCCCAGCAGU	253
890	890-908	CUGUGCCCAGCAGUGCUCCGGGC	254
892	892-910	GUGCCCAGCAGUGCUCCGGGCGC	255
929	929-947	CCCCAGUGACUGCUGCCACAACC	256
930	930-948	CCCAGUGACUGCUGCCACAACCA	257
979	979-997	GGGAGAGCGACUGCCUGGUCUGC	258
980	980-998	GGAGAGCGACUGCCUGGUCUGCC	259
981	981-999	GAGAGCGACUGCCUGGUCUGCCG	260
982	982-1000	AGAGCGACUGCCUGGUCUGCCGC	261
983	983-1001	GAGCGACUGCCUGGUCUGCCGCA	262
984	984-1002	AGCGACUGCCUGGUCUGCCGCAA	263
989	989-1007	CUGCCUGGUCUGCCGCAAAUUCC	264
990	990-1008	UGCCUGGUCUGCCGCAAAUUCCG	265
991	991-1009	GCCUGGUCUGCCGCAAAUUCCGA	266
992	992-1010	CCUGGUCUGCCGCAAAUUCCGAG	267
994	994-1012	UGGUCUGCCGCAAAUUCCGAGAC	268
995	995-1013	GGUCUGCCGCAAAUUCCGAGACG	269
996	996-1014	GUCUGCCGCAAAUUCCGAGACGA	270
997	997-1015	UCUGCCGCAAAUUCCGAGACGAA	271
999	999-1017	UGCCGCAAAUUCCGAGACGAAGC	272
1004	1004-1022	CAAAUUCCGAGACGAAGCCACGU	273
1005	1005-1023	AAAUUCCGAGACGAAGCCACGUG	274
1006	1006-1024	AAUUCCGAGACGAAGCCACGUGC	275

1007	1007-1025	AUUCCGAGACGAAGCCACGUGCA	276
1008	1008-1026	UUCCGAGACGAAGCCACGUGCAA	277
1010	1010-1028	CCGAGACGAAGCCACGUGCAAGG	278
1013	1013-1031	AGACGAAGCCACGUGCAAGGACA	279
1014	1014-1032	GACGAAGCCACGUGCAAGGACAC	280
1015	1015-1033	ACGAAGCCACGUGCAAGGACACC	281
1016	1016-1034	CGAAGCCACGUGCAAGGACACCU	282
1040	1040-1058	CCCCCCACUCAUGCUCUACAACC	283
1042	1042-1060	CCCCACUCAUGCUCUACAACCCC	284
1044	1044-1062	CCACUCAUGCUCUACAACCCCAC	285
1047	1047-1065	CUCAUGCUCUACAACCCCACCAC	286
1071	1071-1089	UACCAGAUGGAUGUGAACCCCGA	287
1073	1073-1091	CCAGAUGGAUGUGAACCCCGAGG	288
1074	1074-1092	CAGAUGGAUGUGAACCCCGAGGG	289
1075	1075-1093	AGAUGGAUGUGAACCCCGAGGGC	290
1077	1077-1095	AUGGAUGUGAACCCCGAGGGCAA	291
1078	1078-1096	UGGAUGUGAACCCCGAGGGCAAA	292
1080	1080-1098	GAUGUGAACCCCGAGGGCAAAUA	293
1084	1084-1102	UGAACCCCGAGGGCAAAUACAGC	294
1085	1085-1103	GAACCCCGAGGGCAAAUACAGCU	295
1087	1087-1105	ACCCCGAGGGCAAAUACAGCUUU	296
1088	1088-1106	CCCCGAGGGCAAAUACAGCUUUG	297
1089	1089-1107	CCCGAGGGCAAAUACAGCUUUGG	298
1096	1096-1114	GCAAAUACAGCUUUGGUGCCACC	299
1097	1097-1115	CAAAUACAGCUUUGGUGCCACCU	300
1098	1098-1116	AAAUACAGCUUUGGUGCCACCUG	301
1104	1104-1122	AGCUUUGGUGCCACCUGCGUGAA	302
1106	1106-1124	CUUUGGUGCCACCUGCGUGAAGA	303
1112	1112-1130	UGCCACCUGCGUGAAGAAGUGUC	304
1116	1116-1134	ACCUGCGUGAAGAAGUGUCCCCG	305
1117	1117-1135	CCUGCGUGAAGAAGUGUCCCCGU	306
1118	1118-1136	CUGCGUGAAGAAGUGUCCCCGUA	307
1119	1119-1137	UGCGUGAAGAAGUGUCCCCGUAA	308
1120	1120-1138	GCGUGAAGAAGUGUCCCCGUAAU	309
1121	1121-1139	CGUGAAGAAGUGUCCCCGUAAUU	310
1122	1122-1140	GUGAAGAAGUGUCCCCGUAAUUA	311
1123	1123-1141	UGAAGAAGUGUCCCCGUAAUUAU	312
1124	1124-1142	GAAGAAGUGUCCCCGUAAUUAUG	313
1125	1125-1143	AAGAAGUGUCCCCGUAAUUAUGU	314
1126	1126-1144	AGAAGUGUCCCCGUAAUUAUGUG	315
1127	1127-1145	GAAGUGUCCCCGUAAUUAUGUGG	316
1128	1128-1146	AAGUGUCCCCGUAAUUAUGUGGU	317
1129	1129-1147	AGUGUCCCCGUAAUUAUGUGGUG	318
1130	1130-1148	GUGUCCCCGUAAUUAUGUGGUGA	319
1132	1132-1150	GUCCCCGUAAUUAUGUGGUGACA	320
1134	1134-1152	CCCCGUAAUUAUGUGGUGACAGA	321
1136	1136-1154	CCGUAAUUAUGUGGUGACAGAUC	322
1137	1137-1155	CGUAAUUAUGUGGUGACAGAUCA	323
1138	1138-1156	GUAAUUAUGUGGUGACAGAUCAC	324
1139	1139-1157	UAAUUAUGUGGUGACAGAUCACG	325
1140	1140-1158	AAUUAUGUGGUGACAGAUCACGG	326
1142	1142-1160	UUAUGUGGUGACAGAUCACGGCU	327
1145	1145-1163	UGUGGUGACAGAUCACGGCUCGU	328

[0812]

1147	1147-1165	UGGUGACAGAUCACGGCUCGUGC	329
1148	1148-1166	GGUGACAGAUCACGGCUCGUGCG	330
1149	1149-1167	GUGACAGAUCACGGCUCGUGCGU	331
1150	1150-1168	UGACAGAUCACGGCUCGUGCGUC	332
1151	1151-1169	GACAGAUCACGGCUCGUGCGUCC	333
1152	1152-1170	ACAGAUCACGGCUCGUGCGUCCG	334
1153	1153-1171	CAGAUCACGGCUCGUGCGUCCGA	335
1154	1154-1172	AGAUCACGGCUCGUGCGUCCGAG	336
1155	1155-1173	GAUCACGGCUCGUGCGUCCGAGC	337
1156	1156-1174	AUCACGGCUCGUGCGUCCGAGCC	338
1157	1157-1175	UCACGGCUCGUGCGUCCGAGCCU	339
1160	1160-1178	CGGCUCGUGCGUCCGAGCCUGUG	340
1200	1200-1218	AUGGAGGAAGACGGCGUCCGCAA	341
1201	1201-1219	UGGAGGAAGACGGCGUCCGCAAG	342
1203	1203-1221	GAGGAAGACGGCGUCCGCAAGUG	343
1204	1204-1222	AGGAAGACGGCGUCCGCAAGUGU	344
1205	1205-1223	GGAAGACGGCGUCCGCAAGUGUA	345
1207	1207-1225	AAGACGGCGUCCGCAAGUGUAAG	346
1208	1208-1226	AGACGGCGUCCGCAAGUGUAAGA	347
1211	1211-1229	CGGCGUCCGCAAGUGUAAGAAGU	348
1212	1212-1230	GGCGUCCGCAAGUGUAAGAAGUG	349
1213	1213-1231	GCGUCCGCAAGUGUAAGAAGUGC	350
1214	1214-1232	CGUCCGCAAGUGUAAGAAGUGCG	351
1215	1215-1233	GUCCGCAAGUGUAAGAAGUGCGA	352
1216	1216-1234	UCCGCAAGUGUAAGAAGUGCGAA	353
1217	1217-1235	CCGCAAGUGUAAGAAGUGCGAAG	354
1219	1219-1237	GCAAGUGUAAGAAGUGCGAAGGG	355
1220	1220-1238	CAAGUGUAAGAAGUGCGAAGGGC	356
1221	1221-1239	AAGUGUAAGAAGUGCGAAGGGCC	357
1222	1222-1240	AGUGUAAGAAGUGCGAAGGGCCU	358
1223	1223-1241	GUGUAAGAAGUGCGAAGGGCCUU	359
1224	1224-1242	UGUAAGAAGUGCGAAGGGCCUUG	360
1225	1225-1243	GUAAGAAGUGCGAAGGGCCUUGC	361
1226	1226-1244	UAAGAAGUGCGAAGGGCCUUGCC	362
1229	1229-1247	GAAGUGCGAAGGGCCUUGCCGCA	363
1230	1230-1248	AAGUGCGAAGGGCCUUGCCGCAA	364
1231	1231-1249	AGUGCGAAGGGCCUUGCCGCAAA	365
1232	1232-1250	GUGCGAAGGGCCUUGCCGCAAAG	366
1233	1233-1251	UGCGAAGGGCCUUGCCGCAAAGU	367
1235	1235-1253	CGAAGGGCCUUGCCGCAAAGUGU	368
1236	1236-1254	GAAGGGCCUUGCCGCAAAGUGUG	369
1237	1237-1255	AAGGGCCUUGCCGCAAAGUGUGU	370
1238	1238-1256	AGGGCCUUGCCGCAAAGUGUGUA	371
1239	1239-1257	GGGCCUUGCCGCAAAGUGUGUAA	372
1241	1241-1259	GCCUUGCCGCAAAGUGUGUAACG	373
1261	1261-1279	ACGGAAUAGGUAUUGGUGAAUUU	374
1262	1262-1280	CGGAAUAGGUAUUGGUGAAUUUA	375
1263	1263-1281	GGAAUAGGUAUUGGUGAAUUUAA	376
1264	1264-1282	GAAUAGGUAUUGGUGAAUUUAAA	377
1266	1266-1284	AUAGGUAUUGGUGAAUUUAAAGA	378
1267	1267-1285	UAGGUAUUGGUGAAUUUAAAGAC	379
1289	1289-1307	CUCACUCUCCAUAAAUGCUACGA	380
1313	1313-1331	UAUUAAACACUUCAAAAACUGCA	381

[0813]

1320	1320-1338	CACUUCAAAAACUGCACCUCCAU	382
1321	1321-1339	ACUUCAAAAACUGCACCUCCAUC	383
1322	1322-1340	CUUCAAAAACUGCACCUCCAUCA	384
1323	1323-1341	UUCAAAAACUGCACCUCCAUCAG	385
1324	1324-1342	UCAAAAACUGCACCUCCAUCAGU	386
1328	1328-1346	AAACUGCACCUCCAUCAGUGGCG	387
1332	1332-1350	UGCACCUCCAUCAGUGGCGAUCU	388
1333	1333-1351	GCACCUCCAUCAGUGGCGAUCUC	389
1335	1335-1353	ACCUCCAUCAGUGGCGAUCUCCA	390
1338	1338-1356	UCCAUCAGUGGCGAUCUCCACAU	391
1344	1344-1362	AGUGGCGAUCUCCACAUCCUGCC	392
1345	1345-1363	GUGGCGAUCUCCACAUCCUGCCG	393
1346	1346-1364	UGGCGAUCUCCACAUCCUGCCGG	394
1347	1347-1365	GGCGAUCUCCACAUCCUGCCGGU	395
1348	1348-1366	GCGAUCUCCACAUCCUGCCGGUG	396
1353	1353-1371	CUCCACAUCCUGCCGGUGGCAUU	397
1354	1354-1372	UCCACAUCCUGCCGGUGGCAUUU	398
1355	1355-1373	CCACAUCCUGCCGGUGGCAUUUA	399
1357	1357-1375	ACAUCCUGCCGGUGGCAUUUAGG	400
1360	1360-1378	UCCUGCCGGUGGCAUUUAGGGGU	401
1361	1361-1379	CCUGCCGGUGGCAUUUAGGGGUG	402
1362	1362-1380	CUGCCGGUGGCAUUUAGGGGUGA	403
1363	1363-1381	UGCCGGUGGCAUUUAGGGGUGAC	404
1366	1366-1384	CGGUGGCAUUUAGGGGUGACUCC	405
1369	1369-1387	UGGCAUUUAGGGGUGACUCCUUC	406
1370	1370-1388	GGCAUUUAGGGGUGACUCCUUCA	407
1371	1371-1389	GCAUUUAGGGGUGACUCCUUCAC	408
1372	1372-1390	CAUUUAGGGGUGACUCCUUCACA	409
1373	1373-1391	AUUUAGGGGUGACUCCUUCACAC	410
1374	1374-1392	UUUAGGGGUGACUCCUUCACACA	411
1404	1404-1422	CCUCUGGAUCCACAGGAACUGGA	412
1408	1408-1426	UGGAUCCACAGGAACUGGAUAUU	413
1409	1409-1427	GGAUCCACAGGAACUGGAUAUUC	414
1411	1411-1429	AUCCACAGGAACUGGAUAUUCUG	415
1412	1412-1430	UCCACAGGAACUGGAUAUUCUGA	416
1419	1419-1437	GAACUGGAUAUUCUGAAAACCGU	417
1426	1426-1444	AUAUUCUGAAAACCGUAAAGGAA	418
1427	1427-1445	UAUUCUGAAAACCGUAAAGGAAA	419
1430	1430-1448	UCUGAAAACCGUAAAGGAAAUCA	420
1431	1431-1449	CUGAAAACCGUAAAGGAAAUCAC	421

[0814]

[0815] 표 4. EGFR siRNA 서열

hs Id #	**NM_005228.3** 에서의 서열 위치	센스 가닥 서열 **(5′-3′)**	서열번호	안티센스 가닥 서열 **(5′-3′)**	서열번호
68	68-86	CGGCCGGAGUCCCGAGCUATT	422	UAGCUCGGGACUCCGGCCGTT	423
71	71-89	CCGGAGUCCCGAGCUAGCCTT	424	GGCUAGCUCGGGACUCCGGTT	425
72	72-90	CGGAGUCCCGAGCUAGCCCTT	426	GGGCUAGCUCGGGACUCCGTT	427

[0816]

[0817]

73	73-91	GGAGUCCCGAGCUAGCCCCTT	428	GGGGCUAGCUCGGGACUCCTT	429
74	74-92	GAGUCCCGAGCUAGCCCCGTT	430	CGGGGCUAGCUCGGGACUCTT	431
75	75-93	AGUCCCGAGCUAGCCCCGGTT	432	CCGGGGCUAGCUCGGGACUTT	433
76	76-94	GUCCCGAGCUAGCCCCGGCTT	434	GCCGGGGCUAGCUCGGGACTT	435
78	78-96	CCCGAGCUAGCCCCGGCGGTT	436	CCGCCGGGGCUAGCUCGGGTT	437
114	114-132	GGACGACAGGCCACCUCGUTT	438	ACGAGGUGGCCUGUCGUCCTT	439
115	115-133	GACGACAGGCCACCUCGUCTT	440	GACGAGGUGGCCUGUCGUCTT	441
116	116-134	ACGACAGGCCACCUCGUCGTT	442	CGACGAGGUGGCCUGUCGUTT	443
117	117-135	CGACAGGCCACCUCGUCGGTT	444	CCGACGAGGUGGCCUGUCGTT	445
118	118-136	GACAGGCCACCUCGUCGGCTT	446	GCCGACGAGGUGGCCUGUCTT	447
120	120-138	CAGGCCACCUCGUCGGCGUTT	448	ACGCCGACGAGGUGGCCUGTT	449
121	121-139	AGGCCACCUCGUCGGCGUCTT	450	GACGCCGACGAGGUGGCCUTT	451
122	122-140	GGCCACCUCGUCGGCGUCCTT	452	GGACGCCGACGAGGUGGCCTT	453
123	123-141	GCCACCUCGUCGGCGUCCGTT	454	CGGACGCCGACGAGGUGGCTT	455
124	124-142	CCACCUCGUCGGCGUCCGCTT	456	GCGGACGCCGACGAGGUGGTT	457
125	125-143	CACCUCGUCGGCGUCCGCCTT	458	GGCGGACGCCGACGAGGUGTT	459
126	126-144	ACCUCGUCGGCGUCCGCCCTT	460	GGGCGGACGCCGACGAGGUTT	461
127	127-145	CCUCGUCGGCGUCCGCCCGTT	462	CGGGCGGACGCCGACGAGGTT	463
128	128-146	CUCGUCGGCGUCCGCCCGATT	464	UCGGGCGGACGCCGACGAGTT	465
129	129-147	UCGUCGGCGUCCGCCCGAGTT	466	CUCGGGCGGACGCCGACGATT	467
130	130-148	CGUCGGCGUCCGCCCGAGUTT	468	ACUCGGGCGGACGCCGACGTT	469
131	131-149	GUCGGCGUCCGCCCGAGUCTT	470	GACUCGGGCGGACGCCGACTT	471
132	132-150	UCGGCGUCCGCCCGAGUCCTT	472	GGACUCGGGCGGACGCCGATT	473
135	135-153	GCGUCCGCCCGAGUCCCCGTT	474	CGGGGACUCGGGCGGACGCTT	475
136	136-154	CGUCCGCCCGAGUCCCCGCTT	476	GCGGGGACUCGGGCGGACGTT	477
141	141-159	GCCCGAGUCCCCGCCUCGCTT	478	GCGAGGCGGGGACUCGGGCTT	479
164	164-182	AACGCCACAACCACCGCGCTT	480	GCGCGGUGGUUGUGGCGUUTT	481
165	165-183	ACGCCACAACCACCGCGC	482	UGCGCGGUGGUUGUGGCG	483

		ATT		UTT	
166	166-184	CGCCACAACCACCGCGCA CTT	484	GUGCGCGGUGGUUGUGGC GTT	485
168	168-186	CCACAACCACCGCGCACG GTT	486	CCGUGCGCGGUGGUUGUG GTT	487
169	169-187	CACAACCACCGCGCACGG CTT	488	GCCGUGCGCGGUGGUUGU GTT	489
170	170-188	ACAACCACCGCGCACGGC CTT	490	GGCCGUGCGCGGUGGUUG UTT	491
247	247-265	AUGCGACCCUCCGGGACG GTT	492	CCGUCCCGGAGGGUCGCA UTT	493
248	248-266	UGCGACCCUCCGGGACGG CTT	494	GCCGUCCCGGAGGGUCGC ATT	495
249	249-267	GCGACCCUCCGGGACGGC CTT	496	GGCCGUCCCGGAGGGUCG CTT	497
251	251-269	GACCCUCCGGGACGGCCG GTT	498	CCGGCCGUCCCGGAGGGU CTT	499
252	252-270	ACCCUCCGGGACGGCCGG GTT	500	CCCGGCCGUCCCGGAGGG UTT	501
254	254-272	CCUCCGGGACGGCCGGGG CTT	502	GCCCCGGCCGUCCCGGAG GTT	503
329	329-347	AGAAAGUUUGCCAAGGCA CTT	504	GUGCCUUGGCAAACUUUC UTT	505
330	330-348	GAAAGUUUGCCAAGGCAC GTT	506	CGUGCCUUGGCAAACUUU CTT	507
332	332-350	AAGUUUGCCAAGGCACGA GTT	508	CUCGUGCCUUGGCAAACU UTT	509
333	333-351	AGUUUGCCAAGGCACGAG UTT	510	ACUCGUGCCUUGGCAAAC UTT	511
334	334-352	GUUUGCCAAGGCACGAGU ATT	512	UACUCGUGCCUUGGCAAA CTT	513
335	335-353	UUUGCCAAGGCACGAGUA ATT	514	UUACUCGUGCCUUGGCAA ATT	515
336	336-354	UUGCCAAGGCACGAGUAA CTT	516	GUUACUCGUGCCUUGGCA ATT	517
337	337-355	UGCCAAGGCACGAGUAAC ATT	518	UGUUACUCGUGCCUUGGC ATT	519
338	338-356	GCCAAGGCACGAGUAACA ATT	520	UUGUUACUCGUGCCUUGG CTT	521
361	361-379	ACGCAGUUGGGCACUUUU GTT	522	CAAAAGUGCCCAACUGCG UTT	523
362	362-380	CGCAGUUGGGCACUUUUG ATT	524	UCAAAAGUGCCCAACUGC GTT	525
363	363-381	GCAGUUGGGCACUUUUGA ATT	526	UUCAAAAGUGCCCAACUG CTT	527
364	364-382	CAGUUGGGCACUUUUGAA GTT	528	CUUCAAAAGUGCCCAACU GTT	529
365	365-383	AGUUGGGCACUUUUGAAG ATT	530	UCUUCAAAAGUGCCCAAC UTT	531
366	366-384	GUUGGGCACUUUUGAAGA UTT	532	AUCUUCAAAAGUGCCCAA CTT	533
367	367-385	UUGGGCACUUUUGAAGAU CTT	534	GAUCUUCAAAAGUGCCCA ATT	535
368	368-386	UGGGCACUUUUGAAGAUC ATT	536	UGAUCUUCAAAAGUGCCC ATT	537

[0818]

369	369-387	GGGCACUUUUGAAGAUCAUTT	538	AUGAUCUUCAAAAGUGCCCTT	539
377	377-395	UUGAAGAUCAUUUUCUCAGTT	540	CUGAGAAAAUGAUCUUCAATT	541
379	379-397	GAAGAUCAUUUUCUCAGCCTT	542	GGCUGAGAAAAUGAUCUUCTT	543
380	380-398	AAGAUCAUUUUCUCAGCCUTT	544	AGGCUGAGAAAAUGAUCUUTT	545
385	385-403	CAUUUUCUCAGCCUCCAGATT	546	UCUGGAGGCUGAGAAAAUGTT	547
394	394-412	AGCCUCCAGAGGAUGUUCATT	548	UGAACAUCCUCUGGAGGCUTT	549
396	396-414	CCUCCAGAGGAUGUUCAAUTT	550	AUUGAACAUCCUCUGGAGGTT	551
397	397-415	CUCCAGAGGAUGUUCAAUATT	552	UAUUGAACAUCCUCUGGAGTT	553
401	401-419	AGAGGAUGUUCAAUAACUGTT	554	CAGUUAUUGAACAUCCUCUTT	555
403	403-421	AGGAUGUUCAAUAACUGUGTT	556	CACAGUUAUUGAACAUCCUTT	557
407	407-425	UGUUCAAUAACUGUGAGGUTT	558	ACCUCACAGUUAUUGAACATT	559
409	409-427	UUCAAUAACUGUGAGGUGGTT	560	CCACCUCACAGUUAUUGAATT	561
410	410-428	UCAAUAACUGUGAGGUGGUTT	562	ACCACCUCACAGUUAUUGATT	563
411	411-429	CAAUAACUGUGAGGUGGUCTT	564	GACCACCUCACAGUUAUUGTT	565
412	412-430	AAUAACUGUGAGGUGGUCCTT	566	GGACCACCUCACAGUUAUUTT	567
413	413-431	AUAACUGUGAGGUGGUCCUTT	568	AGGACCACCUCACAGUUAUTT	569
414	414-432	UAACUGUGAGGUGGUCCUUTT	570	AAGGACCACCUCACAGUUATT	571
416	416-434	ACUGUGAGGUGGUCCUUGGTT	572	CCAAGGACCACCUCACAGUTT	573
418	418-436	UGUGAGGUGGUCCUUGGGATT	574	UCCCAAGGACCACCUCACATT	575
419	419-437	GUGAGGUGGUCCUUGGGAATT	576	UUCCCAAGGACCACCUCACTT	577
425	425-443	UGGUCCUUGGGAAUUUGGATT	578	UCCAAAUUCCCAAGGACCATT	579
431	431-449	UUGGGAAUUUGGAAAUUACTT	580	GUAAUUUCCAAAUUCCCAATT	581
432	432-450	UGGGAAUUUGGAAAUUACCTT	582	GGUAAUUUCCAAAUUCCCATT	583
433	433-451	GGGAAUUUGGAAAUUACCUTT	584	AGGUAAUUUCCAAAUUCCCTT	585
434	434-452	GGAAUUUGGAAAUUACCUATT	586	UAGGUAAUUUCCAAAUUCCTT	587
458	458-476	AGAGGAAUUAUGAUCUUUCTT	588	GAAAGAUCAUAAUUCCUCUTT	589
459	459-477	GAGGAAUUAUGAUCUUUCCTT	590	GGAAAGAUCAUAAUUCCUCTT	591
463	463-481	AAUUAUGAUCUUUCCUUC	592	AGAAGGAAAGAUCAUAAU	593

[0819]

		UTT		UTT	
464	464-482	AUUAUGAUCUUUCCUUCU UTT	594	AAGAAGGAAAGAUCAUAA UTT	595
466	466-484	UAUGAUCUUUCCUUCUUA ATT	596	UUAAGAAGGAAAGAUCAU ATT	597
468	468-486	UGAUCUUUCCUUCUUAAA GTT	598	CUUUAAGAAGGAAAGAUC ATT	599
471	471-489	UCUUUCCUUCUUAAAGAC CTT	600	GGUCUUUAAGAAGGAAAG ATT	601
476	476-494	CCUUCUUAAAGACCAUCC ATT	602	UGGAUGGUCUUUAAGAAG GTT	603
477	477-495	CUUCUUAAAGACCAUCCA GTT	604	CUGGAUGGUCUUUAAGAA GTT	605
479	479-497	UCUUAAAGACCAUCCAGG ATT	606	UCCUGGAUGGUCUUUAAG ATT	607
481	481-499	UUAAAGACCAUCCAGGAG GTT	608	CCUCCUGGAUGGUCUUUA ATT	609
482	482-500	UAAAGACCAUCCAGGAGG UTT	610	ACCUCCUGGAUGGUCUUU ATT	611
492	492-510	CCAGGAGGUGGCUGGUUA UTT	612	AUAACCAGCCACCUCCUG GTT	613
493	493-511	CAGGAGGUGGCUGGUUAU GTT	614	CAUAACCAGCCACCUCCU GTT	615
494	494-512	AGGAGGUGGCUGGUUAUG UTT	616	ACAUAACCAGCCACCUCC UTT	617
495	495-513	GGAGGUGGCUGGUUAUGU CTT	618	GACAUAACCAGCCACCUC CTT	619
496	496-514	GAGGUGGCUGGUUAUGUC CTT	620	GGACAUAACCAGCCACCU CTT	621
497	497-515	AGGUGGCUGGUUAUGUCC UTT	622	AGGACAUAACCAGCCACC UTT	623
499	499-517	GUGGCUGGUUAUGUCCUC ATT	624	UGAGGACAUAACCAGCCA CTT	625
520	520-538	GCCCUCAACACAGUGGAG CTT	626	GCUCCACUGUGUUGAGGG CTT	627
542	542-560	UUCCUUUGGAAAACCUGC ATT	628	UGCAGGUUUUCCAAAGGA ATT	629
543	543-561	UCCUUUGGAAAACCUGCA GTT	630	CUGCAGGUUUUCCAAAGG ATT	631
550	550-568	GAAAACCUGCAGAUCAUC ATT	632	UGAUGAUCUGCAGGUUUU CTT	633
551	551-569	AAAACCUGCAGAUCAUCA GTT	634	CUGAUGAUCUGCAGGUUU UTT	635
553	553-571	AACCUGCAGAUCAUCAGA GTT	636	CUCUGAUGAUCUGCAGGU UTT	637
556	556-574	CUGCAGAUCAUCAGAGGA ATT	638	UUCCUCUGAUGAUCUGCA GTT	639
586	586-604	GAAAAUUCCUAUGCCUUA GTT	640	CUAAGGCAUAGGAAUUUU CTT	641
587	587-605	AAAAUUCCUAUGCCUUAG CTT	642	GCUAAGGCAUAGGAAUUU UTT	643
589	589-607	AAUUCCUAUGCCUUAGCA GTT	644	CUGCUAAGGCAUAGGAAU UTT	645
592	592-610	UCCUAUGCCUUAGCAGUC UTT	646	AGACUGCUAAGGCAUAGG ATT	647

[0820]

593	593-611	CCUAUGCCUUAGCAGUCU UTT	648	AAGACUGCUAAGGCAUAG GTT	649
594	594-612	CUAUGCCUUAGCAGUCUU ATT	650	UAAGACUGCUAAGGCAUA GTT	651
596	596-614	AUGCCUUAGCAGUCUUAU CTT	652	GAUAAGACUGCUAAGGCA UTT	653
597	597-615	UGCCUUAGCAGUCUUAUC UTT	654	AGAUAAGACUGCUAAGGC ATT	655
598	598-616	GCCUUAGCAGUCUUAUCU ATT	656	UAGAUAAGACUGCUAAGG CTT	657
599	599-617	CCUUAGCAGUCUUAUCUA ATT	658	UUAGAUAAGACUGCUAAG GTT	659
600	600-618	CUUAGCAGUCUUAUCUAA CTT	660	GUUAGAUAAGACUGCUAA GTT	661
601	601-619	UUAGCAGUCUUAUCUAAC UTT	662	AGUUAGAUAAGACUGCUA ATT	663
602	602-620	UAGCAGUCUUAUCUAACU ATT	664	UAGUUAGAUAAGACUGCU ATT	665
603	603-621	AGCAGUCUUAUCUAACUA UTT	666	AUAGUUAGAUAAGACUGC UTT	667
604	604-622	GCAGUCUUAUCUAACUAU GTT	668	CAUAGUUAGAUAAGACUG CTT	669
605	605-623	CAGUCUUAUCUAACUAUG ATT	670	UCAUAGUUAGAUAAGACU GTT	671
608	608-626	UCUUAUCUAACUAUGAUG CTT	672	GCAUCAUAGUUAGAUAAG ATT	673
609	609-627	CUUAUCUAACUAUGAUGC ATT	674	UGCAUCAUAGUUAGAUAA GTT	675
610	610-628	UUAUCUAACUAUGAUGCA ATT	676	UUGCAUCAUAGUUAGAUA ATT	677
611	611-629	UAUCUAACUAUGAUGCAA ATT	678	UUUGCAUCAUAGUUAGAU ATT	679
612	612-630	AUCUAACUAUGAUGCAAA UTT	680	AUUUGCAUCAUAGUUAGA UTT	681
613	613-631	UCUAACUAUGAUGCAAAU ATT	682	UAUUUGCAUCAUAGUUAG ATT	683
614	614-632	CUAACUAUGAUGCAAAUA ATT	684	UUAUUUGCAUCAUAGUUA GTT	685
616	616-634	AACUAUGAUGCAAAUAAA ATT	686	UUUUAUUUGCAUCAUAGU UTT	687
622	622-640	GAUGCAAAUAAAACCGGA CTT	688	GUCCGGUUUUAUUUGCAU CTT	689
623	623-641	AUGCAAAUAAAACCGGAC UTT	690	AGUCCGGUUUUAUUUGCA UTT	691
624	624-642	UGCAAAUAAAACCGGACU GTT	692	CAGUCCGGUUUUAUUUGC ATT	693
626	626-644	CAAAUAAAACCGGACUGA ATT	694	UUCAGUCCGGUUUUAUUU GTT	695
627	627-645	AAAUAAAACCGGACUGAA GTT	696	CUUCAGUCCGGUUUUAUU UTT	697
628	628-646	AAUAAAACCGGACUGAAG GTT	698	CCUUCAGUCCGGUUUUAU UTT	699
630	630-648	UAAAACCGGACUGAAGGA GTT	700	CUCCUUCAGUCCGGUUUU ATT	701
631	631-649	AAAACCGGACUGAAGGAG	702	GCUCCUUCAGUCCGGUUU	703

[0821]

		CTT		UTT	
632	632-650	AAACCGGACUGAAGGAGC UTT	704	AGCUCCUUCAGUCCGGUU UTT	705
633	633-651	AACCGGACUGAAGGAGCU GTT	706	CAGCUCCUUCAGUCCGGU UTT	707
644	644-662	AGGAGCUGCCCAUGAGAA ATT	708	UUUCUCAUGGGCAGCUCC UTT	709
665	665-683	UACAGGAAAUCCUGCAUG GTT	710	CCAUGCAGGAUUUCCUGU ATT	711
668	668-686	AGGAAAUCCUGCAUGGCG CTT	712	GCGCCAUGCAGGAUUUCC UTT	713
669	669-687	GGAAAUCCUGCAUGGCGC CTT	714	GGCGCCAUGCAGGAUUUC CTT	715
670	670-688	GAAAUCCUGCAUGGCGCC GTT	716	CGGCGCCAUGCAGGAUUU CTT	717
671	671-689	AAAUCCUGCAUGGCGCCG UTT	718	ACGGCGCCAUGCAGGAUU UTT	719
672	672-690	AAUCCUGCAUGGCGCCGU GTT	720	CACGGCGCCAUGCAGGAU UTT	721
674	674-692	UCCUGCAUGGCGCCGUGC GTT	722	CGCACGGCGCCAUGCAGG ATT	723
676	676-694	CUGCAUGGCGCCGUGCGG UTT	724	ACCGCACGGCGCCAUGCA GTT	725
677	677-695	UGCAUGGCGCCGUGCGGU UTT	726	AACCGCACGGCGCCAUGC ATT	727
678	678-696	GCAUGGCGCCGUGCGGUU CTT	728	GAACCGCACGGCGCCAUG CTT	729
680	680-698	AUGGCGCCGUGCGGUUCA GTT	730	CUGAACCGCACGGCGCCA UTT	731
681	681-699	UGGCGCCGUGCGGUUCAG CTT	732	GCUGAACCGCACGGCGCC ATT	733
682	682-700	GGCGCCGUGCGGUUCAGC ATT	734	UGCUGAACCGCACGGCGC CTT	735
683	683-701	GCGCCGUGCGGUUCAGCA ATT	736	UUGCUGAACCGCACGGCG CTT	737
684	684-702	CGCCGUGCGGUUCAGCAA CTT	738	GUUGCUGAACCGCACGGC GTT	739
685	685-703	GCCGUGCGGUUCAGCAAC ATT	740	UGUUGCUGAACCGCACGG CTT	741
686	686-704	CCGUGCGGUUCAGCAACA ATT	742	UUGUUGCUGAACCGCACG GTT	743
688	688-706	GUGCGGUUCAGCAACAAC CTT	744	GGUUGUUGCUGAACCGCA CTT	745
690	690-708	GCGGUUCAGCAACAACCC UTT	746	AGGGUUGUUGCUGAACCG CTT	747
692	692-710	GGUUCAGCAACAACCCUG CTT	748	GCAGGGUUGUUGCUGAAC CTT	749
698	698-716	GCAACAACCCUGCCCUGU GTT	750	CACAGGGCAGGGUUGUUG CTT	751
700	700-718	AACAACCCUGCCCUGUGC ATT	752	UGCACAGGGCAGGGUUGU UTT	753
719	719-737	ACGUGGAGAGCAUCCAGU GTT	754	CACUGGAUGCUCUCCACG UTT	755
720	720-738	CGUGGAGAGCAUCCAGUG GTT	756	CCACUGGAUGCUCUCCAC GTT	757

[0822]

721	721-739	GUGGAGAGCAUCCAGUGG CTT	758	GCCACUGGAUGCUCUCCA CTT	759
724	724-742	GAGAGCAUCCAGUGGCGG GTT	760	CCCGCCACUGGAUGCUCU CTT	761
725	725-743	AGAGCAUCCAGUGGCGGG ATT	762	UCCCGCCACUGGAUGCUC UTT	763
726	726-744	GAGCAUCCAGUGGCGGGA CTT	764	GUCCCGCCACUGGAUGCU CTT	765
733	733-751	CAGUGGCGGGACAUAGUC ATT	766	UGACUAUGUCCCGCCACU GTT	767
734	734-752	AGUGGCGGGACAUAGUCA GTT	768	CUGACUAUGUCCCGCCAC UTT	769
736	736-754	UGGCGGGACAUAGUCAGC ATT	770	UGCUGACUAUGUCCCGCC ATT	771
737	737-755	GGCGGGACAUAGUCAGCA GTT	772	CUGCUGACUAUGUCCCGC CTT	773
763	763-781	CUCAGCAACAUGUCGAUG GTT	774	CCAUCGACAUGUUGCUGA GTT	775
765	765-783	CAGCAACAUGUCGAUGGA CTT	776	GUCCAUCGACAUGUUGCU GTT	777
766	766-784	AGCAACAUGUCGAUGGAC UTT	778	AGUCCAUCGACAUGUUGC UTT	779
767	767-785	GCAACAUGUCGAUGGACU UTT	780	AAGUCCAUCGACAUGUUG CTT	781
769	769-787	AACAUGUCGAUGGACUUC CTT	782	GGAAGUCCAUCGACAUGU UTT	783
770	770-788	ACAUGUCGAUGGACUUCC ATT	784	UGGAAGUCCAUCGACAUG UTT	785
771	771-789	CAUGUCGAUGGACUUCCA GTT	786	CUGGAAGUCCAUCGACAU GTT	787
772	772-790	AUGUCGAUGGACUUCCAG ATT	788	UCUGGAAGUCCAUCGACA UTT	789
775	775-793	UCGAUGGACUUCCAGAAC CTT	790	GGUUCUGGAAGUCCAUCG ATT	791
789	789-807	GAACCACCUGGGCAGCUG CTT	792	GCAGCUGCCCAGGUGGUU CTT	793
798	798-816	GGGCAGCUGCCAAAAGUG UTT	794	ACACUUUUGGCAGCUGCC CTT	795
800	800-818	GCAGCUGCCAAAAGUGUG ATT	796	UCACACUUUUGGCAGCUG CTT	797
805	805-823	UGCCAAAAGUGUGAUCCA ATT	798	UUGGAUCACACUUUUGGC ATT	799
806	806-824	GCCAAAAGUGUGAUCCAA GTT	800	CUUGGAUCACACUUUUGG CTT	801
807	807-825	CCAAAAGUGUGAUCCAAG CTT	802	GCUUGGAUCACACUUUUG GTT	803
810	810-828	AAAGUGUGAUCCAAGCUG UTT	804	ACAGCUUGGAUCACACUU UTT	805
814	814-832	UGUGAUCCAAGCUGUCCC ATT	806	UGGGACAGCUUGGAUCAC ATT	807
815	815-833	GUGAUCCAAGCUGUCCCA ATT	808	UUGGGACAGCUUGGAUCA CTT	809
817	817-835	GAUCCAAGCUGUCCCAAU GTT	810	CAUUGGGACAGCUUGGAU CTT	811
818	818-836	AUCCAAGCUGUCCCAAUG	812	CCAUUGGGACAGCUUGGA	813

[0823]

		GTT		UTT	
819	819-837	UCCAAGCUGUCCCAAUGG GTT	814	CCCAUUGGGACAGCUUGG ATT	815
820	820-838	CCAAGCUGUCCCAAUGGG ATT	816	UCCCAUUGGGACAGCUUG GTT	817
821	821-839	CAAGCUGUCCCAAUGGGA GTT	818	CUCCCAUUGGGACAGCUU GTT	819
823	823-841	AGCUGUCCCAAUGGGAGC UTT	820	AGCUCCCAUUGGGACAGC UTT	821
826	826-844	UGUCCCAAUGGGAGCUGC UTT	822	AGCAGCUCCCAUUGGGAC ATT	823
847	847-865	GGUGCAGGAGAGGAGAAC UTT	824	AGUUCUCCUCUCCUGCAC CTT	825
871	871-889	AAACUGACCAAAAUCAUC UTT	826	AGAUGAUUUUGGUCAGUU UTT	827
872	872-890	AACUGACCAAAAUCAUCU GTT	828	CAGAUGAUUUUGGUCAGU UTT	829
873	873-891	ACUGACCAAAAUCAUCUG UTT	830	ACAGAUGAUUUUGGUCAG UTT	831
877	877-895	ACCAAAAUCAUCUGUGCC CTT	832	GGGCACAGAUGAUUUUGG UTT	833
878	878-896	CCAAAAUCAUCUGUGCCC ATT	834	UGGGCACAGAUGAUUUUG GTT	835
881	881-899	AAAUCAUCUGUGCCCAGC ATT	836	UGCUGGGCACAGAUGAUU UTT	837
890	890-908	GUGCCCAGCAGUGCUCCG GTT	838	CCGGAGCACUGCUGGGCA CTT	839
892	892-910	GCCCAGCAGUGCUCCGGG CTT	840	GCCCGGAGCACUGCUGGG CTT	841
929	929-947	CCAGUGACUGCUGCCACA ATT	842	UUGUGGCAGCAGUCACUG GTT	843
930	930-948	CAGUGACUGCUGCCACAA CTT	844	GUUGUGGCAGCAGUCACU GTT	845
979	979-997	GAGAGCGACUGCCUGGUC UTT	846	AGACCAGGCAGUCGCUCU CTT	847
980	980-998	AGAGCGACUGCCUGGUCU GTT	848	CAGACCAGGCAGUCGCUC UTT	849
981	981-999	GAGCGACUGCCUGGUCUG CTT	850	GCAGACCAGGCAGUCGCU CTT	851
982	982-1000	AGCGACUGCCUGGUCUGC CTT	852	GGCAGACCAGGCAGUCGC UTT	853
983	983-1001	GCGACUGCCUGGUCUGCC GTT	854	CGGCAGACCAGGCAGUCG CTT	855
984	984-1002	CGACUGCCUGGUCUGCCG CTT	856	GCGGCAGACCAGGCAGUC GTT	857
989	989-1007	GCCUGGUCUGCCGCAAAU UTT	858	AAUUUGCGGCAGACCAGG CTT	859
990	990-1008	CCUGGUCUGCCGCAAAUU CTT	860	GAAUUUGCGGCAGACCAG GTT	861
991	991-1009	CUGGUCUGCCGCAAAUUC CTT	862	GGAAUUUGCGGCAGACCA GTT	863
992	992-1010	UGGUCUGCCGCAAAUUCC GTT	864	CGGAAUUUGCGGCAGACC ATT	865
994	994-1012	GUCUGCCGCAAAUUCCGA GTT	866	CUCGGAAUUUGCGGCAGA CTT	867

[0824]

995	995-1013	UCUGCCGCAAAUUCCGAG ATT	868	UCUCGGAAUUUGCGGCAG ATT	869
996	996-1014	CUGCCGCAAAUUCCGAGA CTT	870	GUCUCGGAAUUUGCGGCA GTT	871
997	997-1015	UGCCGCAAAUUCCGAGAC GTT	872	CGUCUCGGAAUUUGCGGC ATT	873
999	999-1017	CCGCAAAUUCCGAGACGA ATT	874	UUCGUCUCGGAAUUUGCG GTT	875
1004	1004-1022	AAUUCCGAGACGAAGCCA CTT	876	GUGGCUUCGUCUCGGAAU UTT	877
1005	1005-1023	AUUCCGAGACGAAGCCAC GTT	878	CGUGGCUUCGUCUCGGAA UTT	879
1006	1006-1024	UUCCGAGACGAAGCCACG UTT	880	ACGUGGCUUCGUCUCGGA ATT	881
1007	1007-1025	UCCGAGACGAAGCCACGU GTT	882	CACGUGGCUUCGUCUCGG ATT	883
1008	1008-1026	CCGAGACGAAGCCACGUG CTT	884	GCACGUGGCUUCGUCUCG GTT	885
1010	1010-1028	GAGACGAAGCCACGUGCA ATT	886	UUGCACGUGGCUUCGUCU CTT	887
1013	1013-1031	ACGAAGCCACGUGCAAGG ATT	888	UCCUUGCACGUGGCUUCG UTT	889
1014	1014-1032	CGAAGCCACGUGCAAGGA CTT	890	GUCCUUGCACGUGGCUUC GTT	891
1015	1015-1033	GAAGCCACGUGCAAGGAC ATT	892	UGUCCUUGCACGUGGCUU CTT	893
1016	1016-1034	AAGCCACGUGCAAGGACA CTT	894	GUGUCCUUGCACGUGGCU UTT	895
1040	1040-1058	CCCCACUCAUGCUCUACA ATT	896	UUGUAGAGCAUGAGUGGG GTT	897
1042	1042-1060	CCACUCAUGCUCUACAAC CTT	898	GGUUGUAGAGCAUGAGUG GTT	899
1044	1044-1062	ACUCAUGCUCUACAACCC CTT	900	GGGGUUGUAGAGCAUGAG UTT	901
1047	1047-1065	CAUGCUCUACAACCCCAC CTT	902	GGUGGGGUUGUAGAGCAU GTT	903
1071	1071-1089	CCAGAUGGAUGUGAACCC CTT	904	GGGGUUCACAUCCAUCUG GTT	905
1073	1073-1091	AGAUGGAUGUGAACCCCG ATT	906	UCGGGGUUCACAUCCAUC UTT	907
1074	1074-1092	GAUGGAUGUGAACCCCGA GTT	908	CUCGGGGUUCACAUCCAU CTT	909
1075	1075-1093	AUGGAUGUGAACCCCGAG GTT	910	CCUCGGGGUUCACAUCCA UTT	911
1077	1077-1095	GGAUGUGAACCCCGAGGG CTT	912	GCCCUCGGGGUUCACAUC CTT	913
1078	1078-1096	GAUGUGAACCCCGAGGGC ATT	914	UGCCCUCGGGGUUCACAU CTT	915
1080	1080-1098	UGUGAACCCCGAGGGCAA ATT	916	UUUGCCCUCGGGGUUCAC ATT	917
1084	1084-1102	AACCCCGAGGGCAAAUAC ATT	918	UGUAUUUGCCCUCGGGGU UTT	919
1085	1085-1103	ACCCCGAGGGCAAAUACA GTT	920	CUGUAUUUGCCCUCGGGG UTT	921
1087	1087-1105	CCCGAGGGCAAAUACAGC	922	AGCUGUAUUUGCCCUCGG	923

[0825]

		UTT		GTT	
1088	1088-1106	CCGAGGGCAAAUACAGCU UTT	924	AAGCUGUAUUUGCCCUCG GTT	925
1089	1089-1107	CGAGGGCAAAUACAGCUU UTT	926	AAAGCUGUAUUUGCCCUC GTT	927
1096	1096-1114	AAAUACAGCUUUGGUGCC ATT	928	UGGCACCAAAGCUGUAUU UTT	929
1097	1097-1115	AAUACAGCUUUGGUGCCA CTT	930	GUGGCACCAAAGCUGUAU UTT	931
1098	1098-1116	AUACAGCUUUGGUGCCAC CTT	932	GGUGGCACCAAAGCUGUA UTT	933
1104	1104-1122	CUUUGGUGCCACCUGCGU GTT	934	CACGCAGGUGGCACCAAA GTT	935
1106	1106-1124	UUGGUGCCACCUGCGUGA ATT	936	UUCACGCAGGUGGCACCA ATT	937
1112	1112-1130	CCACCUGCGUGAAGAAGU GTT	938	CACUUCUUCACGCAGGUG GTT	939
1116	1116-1134	CUGCGUGAAGAAGUGUCC CTT	940	GGGACACUUCUUCACGCA GTT	941
1117	1117-1135	UGCGUGAAGAAGUGUCCC CTT	942	GGGGACACUUCUUCACGC ATT	943
1118	1118-1136	GCGUGAAGAAGUGUCCCC GTT	944	CGGGGACACUUCUUCACG CTT	945
1119	1119-1137	CGUGAAGAAGUGUCCCCG UTT	946	ACGGGGACACUUCUUCAC GTT	947
1120	1120-1138	GUGAAGAAGUGUCCCCGU ATT	948	UACGGGGACACUUCUUCA CTT	949
1121	1121-1139	UGAAGAAGUGUCCCCGUA ATT	950	UUACGGGGACACUUCUUC ATT	951
1122	1122-1140	GAAGAAGUGUCCCCGUAA UTT	952	AUUACGGGGACACUUCUU CTT	953
1123	1123-1141	AAGAAGUGUCCCCGUAAU UTT	954	AAUUACGGGGACACUUCU UTT	955
1124	1124-1142	AGAAGUGUCCCCGUAAUU ATT	956	UAAUUACGGGGACACUUC UTT	957
1125	1125-1143	GAAGUGUCCCCGUAAUUA UTT	958	AUAAUUACGGGGACACUU CTT	959
1126	1126-1144	AAGUGUCCCCGUAAUUAU GTT	960	CAUAAUUACGGGGACACU UTT	961
1127	1127-1145	AGUGUCCCCGUAAUUAUG UTT	962	ACAUAAUUACGGGGACAC UTT	963
1128	1128-1146	GUGUCCCCGUAAUUAUGU GTT	964	CACAUAAUUACGGGGACA CTT	965
1129	1129-1147	UGUCCCCGUAAUUAUGUG GTT	966	CCACAUAAUUACGGGGAC ATT	967
1130	1130-1148	GUCCCCGUAAUUAUGUGG UTT	968	ACCACAUAAUUACGGGGA CTT	969
1132	1132-1150	CCCCGUAAUUAUGUGGUG ATT	970	UCACCACAUAAUUACGGG GTT	971
1134	1134-1152	CCGUAAUUAUGUGGUGAC ATT	972	UGUCACCACAUAAUUACG GTT	973
1136	1136-1154	GUAAUUAUGUGGUGACAG ATT	974	UCUGUCACCACAUAAUUA CTT	975
1137	1137-1155	UAAUUAUGUGGUGACAGA UTT	976	AUCUGUCACCACAUAAUU ATT	977

[0826]

1138	1138-1156	AAUUAUGUGGUGACAGAUCTT	978	GAUCUGUCACCACAUAAUUTT	979
1139	1139-1157	AUUAUGUGGUGACAGAUCATT	980	UGAUCUGUCACCACAUAAUTT	981
1140	1140-1158	UUAUGUGGUGACAGAUCACTT	982	GUGAUCUGUCACCACAUAATT	983
1142	1142-1160	AUGUGGUGACAGAUCACGGTT	984	CCGUGAUCUGUCACCACAUTT	985
1145	1145-1163	UGGUGACAGAUCACGGCUCTT	986	GAGCCGUGAUCUGUCACCATT	987
1147	1147-1165	GUGACAGAUCACGGCUCGUTT	988	ACGAGCCGUGAUCUGUCACTT	989
1148	1148-1166	UGACAGAUCACGGCUCGUGTT	990	CACGAGCCGUGAUCUGUCATT	991
1149	1149-1167	GACAGAUCACGGCUCGUGCTT	992	GCACGAGCCGUGAUCUGUCTT	993
1150	1150-1168	ACAGAUCACGGCUCGUGCGTT	994	CGCACGAGCCGUGAUCUGUTT	995
1151	1151-1169	CAGAUCACGGCUCGUGCGUTT	996	ACGCACGAGCCGUGAUCUGTT	997
1152	1152-1170	AGAUCACGGCUCGUGCGUCTT	998	GACGCACGAGCCGUGAUCUTT	999
1153	1153-1171	GAUCACGGCUCGUGCGUCCTT	1000	GGACGCACGAGCCGUGAUCTT	1001
1154	1154-1172	AUCACGGCUCGUGCGUCCGTT	1002	CGGACGCACGAGCCGUGAUTT	1003
1155	1155-1173	UCACGGCUCGUGCGUCCGATT	1004	UCGGACGCACGAGCCGUGATT	1005
1156	1156-1174	CACGGCUCGUGCGUCCGAGTT	1006	CUCGGACGCACGAGCCGUGTT	1007
1157	1157-1175	ACGGCUCGUGCGUCCGAGCTT	1008	GCUCGGACGCACGAGCCGUTT	1009
1160	1160-1178	GCUCGUGCGUCCGAGCCUGTT	1010	CAGGCUCGGACGCACGAGCTT	1011
1200	1200-1218	GGAGGAAGACGGCGUCCGCTT	1012	GCGGACGCCGUCUUCCUCCTT	1013
1201	1201-1219	GAGGAAGACGGCGUCCGCATT	1014	UGCGGACGCCGUCUUCCUCTT	1015
1203	1203-1221	GGAAGACGGCGUCCGCAAGTT	1016	CUUGCGGACGCCGUCUUCCTT	1017
1204	1204-1222	GAAGACGGCGUCCGCAAGUTT	1018	ACUUGCGGACGCCGUCUUCTT	1019
1205	1205-1223	AAGACGGCGUCCGCAAGUGTT	1020	CACUUGCGGACGCCGUCUUTT	1021
1207	1207-1225	GACGGCGUCCGCAAGUGUATT	1022	UACACUUGCGGACGCCGUCTT	1023
1208	1208-1226	ACGGCGUCCGCAAGUGUAATT	1024	UUACACUUGCGGACGCCGUTT	1025
1211	1211-1229	GCGUCCGCAAGUGUAAGAATT	1026	UUCUUACACUUGCGGACGCTT	1027
1212	1212-1230	CGUCCGCAAGUGUAAGAAGTT	1028	CUUCUUACACUUGCGGACGTT	1029
1213	1213-1231	GUCCGCAAGUGUAAGAAGUTT	1030	ACUUCUUACACUUGCGGACTT	1031
1214	1214-1232	UCCGCAAGUGUAAGAAGU	103	CACUUCUUACACUUGCGG	103

[0827]

		GTT	2	ATT	3
1215	1215-1233	CCGCAAGUGUAAGAAGUGCTT	1034	GCACUUCUUACACUUGCGGTT	1035
1216	1216-1234	CGCAAGUGUAAGAAGUGCGTT	1036	CGCACUUCUUACACUUGCGTT	1037
1217	1217-1235	GCAAGUGUAAGAAGUGCGATT	1038	UCGCACUUCUUACACUUGCTT	1039
1219	1219-1237	AAGUGUAAGAAGUGCGAAGTT	1040	CUUCGCACUUCUUACACUUTT	1041
1220	1220-1238	AGUGUAAGAAGUGCGAAGGTT	1042	CCUUCGCACUUCUUACACUTT	1043
1221	1221-1239	GUGUAAGAAGUGCGAAGGGTT	1044	CCCUUCGCACUUCUUACACTT	1045
1222	1222-1240	UGUAAGAAGUGCGAAGGGCTT	1046	GCCCUUCGCACUUCUUACATT	1047
1223	1223-1241	GUAAGAAGUGCGAAGGGCCTT	1048	GGCCCUUCGCACUUCUUACTT	1049
1224	1224-1242	UAAGAAGUGCGAAGGGCCUTT	1050	AGGCCCUUCGCACUUCUUATT	1051
1225	1225-1243	AAGAAGUGCGAAGGGCCUUTT	1052	AAGGCCCUUCGCACUUCUUTT	1053
1226	1226-1244	AGAAGUGCGAAGGGCCUUGTT	1054	CAAGGCCCUUCGCACUUCUTT	1055
1229	1229-1247	AGUGCGAAGGGCCUUGCCGTT	1056	CGGCAAGGCCCUUCGCACUTT	1057
1230	1230-1248	GUGCGAAGGGCCUUGCCGCTT	1058	GCGGCAAGGCCCUUCGCACTT	1059
1231	1231-1249	UGCGAAGGGCCUUGCCGCATT	1060	UGCGGCAAGGCCCUUCGCATT	1061
1232	1232-1250	GCGAAGGGCCUUGCCGCAATT	1062	UUGCGGCAAGGCCCUUCGCTT	1063
1233	1233-1251	CGAAGGGCCUUGCCGCAAATT	1064	UUUGCGGCAAGGCCCUUCGTT	1065
1235	1235-1253	AAGGGCCUUGCCGCAAAGUTT	1066	ACUUUGCGGCAAGGCCCUUTT	1067
1236	1236-1254	AGGGCCUUGCCGCAAAGUGTT	1068	CACUUUGCGGCAAGGCCCUTT	1069
1237	1237-1255	GGGCCUUGCCGCAAAGUGUTT	1070	ACACUUUGCGGCAAGGCCCTT	1071
1238	1238-1256	GGCCUUGCCGCAAAGUGUGTT	1072	CACACUUUGCGGCAAGGCCTT	1073
1239	1239-1257	GCCUUGCCGCAAAGUGUGUTT	1074	ACACACUUUGCGGCAAGGCTT	1075
1241	1241-1259	CUUGCCGCAAAGUGUGUAATT	1076	UUACACACUUUGCGGCAAGTT	1077
1261	1261-1279	GGAAUAGGUAUUGGUGAAUTT	1078	AUUCACCAAUACCUAUUCCTT	1079
1262	1262-1280	GAAUAGGUAUUGGUGAAUUTT	1080	AAUUCACCAAUACCUAUUCTT	1081
1263	1263-1281	AAUAGGUAUUGGUGAAUUUTT	1082	AAAUUCACCAAUACCUAUUTT	1083
1264	1264-1282	AUAGGUAUUGGUGAAUUUATT	1084	UAAAUUCACCAAUACCUAUTT	1085
1266	1266-1284	AGGUAUUGGUGAAUUUAAATT	1086	UUUAAAUUCACCAAUACCUTT	1087

[0828]

1267	1267-1285	GGUAUUGGUGAAUUUAAAGTT	1088	CUUUAAAUUCACCAAUACCTT	1089
1289	1289-1307	CACUCUCCAUAAAUGCUACTT	1090	GUAGCAUUUAUGGAGAGUGTT	1091
1313	1313-1331	UUAAACACUUCAAAAACUGTT	1092	CAGUUUUUGAAGUGUUUAATT	1093
1320	1320-1338	CUUCAAAAACUGCACCUCCTT	1094	GGAGGUGCAGUUUUUGAAGTT	1095
1321	1321-1339	UUCAAAAACUGCACCUCCATT	1096	UGGAGGUGCAGUUUUUGAATT	1097
1322	1322-1340	UCAAAAACUGCACCUCCAUTT	1098	AUGGAGGUGCAGUUUUUGATT	1099
1323	1323-1341	CAAAAACUGCACCUCCAUCTT	1100	GAUGGAGGUGCAGUUUUUGTT	1101
1324	1324-1342	AAAAACUGCACCUCCAUCATT	1102	UGAUGGAGGUGCAGUUUUUTT	1103
1328	1328-1346	ACUGCACCUCCAUCAGUGGTT	1104	CCACUGAUGGAGGUGCAGUTT	1105
1332	1332-1350	CACCUCCAUCAGUGGCGAUTT	1106	AUCGCCACUGAUGGAGGUGTT	1107
1333	1333-1351	ACCUCCAUCAGUGGCGAUCTT	1108	GAUCGCCACUGAUGGAGGUTT	1109
1335	1335-1353	CUCCAUCAGUGGCGAUCUCTT	1110	GAGAUCGCCACUGAUGGAGTT	1111
1338	1338-1356	CAUCAGUGGCGAUCUCCACTT	1112	GUGGAGAUCGCCACUGAUGTT	1113
1344	1344-1362	UGGCGAUCUCCACAUCCUGTT	1114	CAGGAUGUGGAGAUCGCCATT	1115
1345	1345-1363	GGCGAUCUCCACAUCCUGCTT	1116	GCAGGAUGUGGAGAUCGCCTT	1117
1346	1346-1364	GCGAUCUCCACAUCCUGCCTT	1118	GGCAGGAUGUGGAGAUCGCTT	1119
1347	1347-1365	CGAUCUCCACAUCCUGCCGTT	1120	CGGCAGGAUGUGGAGAUCGTT	1121
1348	1348-1366	GAUCUCCACAUCCUGCCGGTT	1122	CCGGCAGGAUGUGGAGAUCTT	1123
1353	1353-1371	CCACAUCCUGCCGGUGGCATT	1124	UGCCACCGGCAGGAUGUGGTT	1125
1354	1354-1372	CACAUCCUGCCGGUGGCAUTT	1126	AUGCCACCGGCAGGAUGUGTT	1127
1355	1355-1373	ACAUCCUGCCGGUGGCAUUTT	1128	AAUGCCACCGGCAGGAUGUTT	1129
1357	1357-1375	AUCCUGCCGGUGGCAUUUATT	1130	UAAAUGCCACCGGCAGGAUTT	1131
1360	1360-1378	CUGCCGGUGGCAUUUAGGGTT	1132	CCCUAAAUGCCACCGGCAGTT	1133
1361	1361-1379	UGCCGGUGGCAUUUAGGGGTT	1134	CCCCUAAAUGCCACCGGCATT	1135
1362	1362-1380	GCCGGUGGCAUUUAGGGGUTT	1136	ACCCCUAAAUGCCACCGGCTT	1137
1363	1363-1381	CCGGUGGCAUUUAGGGGUGTT	1138	CACCCCUAAAUGCCACCGGTT	1139
1366	1366-1384	GUGGCAUUUAGGGGUGACUTT	1140	AGUCACCCCUAAAUGCCACTT	1141
1369	1369-1387	GCAUUUAGGGGUGACUCC	114	AGGAGUCACCCCUAAAUG	114

[0829]

		UTT	2	CTT	3
1370	1370-1388	CAUUUAGGGGUGACUCCUUTT	1144	AAGGAGUCACCCCUAAAUGTT	1145
1371	1371-1389	AUUUAGGGGUGACUCCUUCTT	1146	GAAGGAGUCACCCCUAAAUTT	1147
1372	1372-1390	UUUAGGGGUGACUCCUUCATT	1148	UGAAGGAGUCACCCCUAAATT	1149
1373	1373-1391	UUAGGGGUGACUCCUUCACTT	1150	GUGAAGGAGUCACCCCUAATT	1151
1374	1374-1392	UAGGGGUGACUCCUUCACATT	1152	UGUGAAGGAGUCACCCCUATT	1153
1404	1404-1422	UCUGGAUCCACAGGAACUGTT	1154	CAGUUCCUGUGGAUCCAGATT	1155
1408	1408-1426	GAUCCACAGGAACUGGAUATT	1156	UAUCCAGUUCCUGUGGAUCTT	1157
1409	1409-1427	AUCCACAGGAACUGGAUAUTT	1158	AUAUCCAGUUCCUGUGGAUTT	1159
1411	1411-1429	CCACAGGAACUGGAUAUUCTT	1160	GAAUAUCCAGUUCCUGUGGTT	1161
1412	1412-1430	CACAGGAACUGGAUAUUCUTT	1162	AGAAUAUCCAGUUCCUGUGTT	1163
1419	1419-1437	ACUGGAUAUUCUGAAAACCTT	1164	GGUUUUCAGAAUAUCCAGUTT	1165
1426	1426-1444	AUUCUGAAAACCGUAAAGGTT	1166	CCUUUACGGUUUUCAGAAUTT	1167
1427	1427-1445	UUCUGAAAACCGUAAAGGATT	1168	UCCUUUACGGUUUUCAGAATT	1169
1430	1430-1448	UGAAAACCGUAAAGGAAAUTT	1170	AUUUCCUUUACGGUUUUCATT	1171
1431	1431-1449	GAAAACCGUAAAGGAAAUCTT	1172	GAUUUCCUUUACGGUUUUCTT	1173

[0830]

[0831] 표 5. AR 표적 서열

ID	코드	표적 서열	서열 번호	NM_000044.3	엑손	종
XD-01817K1	**17**	**CAAAGGUUCUCUGCUAGACGACA**	**1174**	**1987-2005**	**1**	**h**
XD-01827K1	**27**	**UCUGGGUGUCACUAUGGAGCUCU**	**1175**	**2819-2837**	**2**	**h**
XD-01828K1	**28**	**CUGGGUGUCACUAUGGAGCUCUC**	**1176**	**2820-2838**	**2**	**h**
XD-01829K1	**29**	**GGGUGUCACUAUGGAGCUCUCAC**	**1177**	**2822-2840**	**2**	**h**
XD-01821K1	21	UACUACAACUUUCCACUGGCUCU	1178	2207-2225	1	h
XD-01825K1	25	AAGCUUCUGGGUGUCACUAUGGA	1179	2814-2832	2	h,m
XD-01826K1	26	CUUCUGGGUGUCACUAUGGAGCU	1180	2817-2835	2	h

[0832]

[0833] 표 6. β-카테닌 표적 서열

R #	일반명	유전자	표적 서열			
R-1146	1797mfm	CTNNB1	CUGUUGGAUUGAUUCGAAAUU	서열 번호 1181	UUUCGAAUCAAUCCAACAGUU	서열 번호 1182
R-1147	1870mfm	CTNNB1	ACGACUAGUUCAGUUGCUUUU	서열 번호 1183	AAGCAACUGAACUAGUCGUUU	서열 번호 1184

[0834]

[0835] 표 7. PIK3CA* 및 PIK3CB* 표적 서열

유전자 기호	유전자 ID	명칭	표적 유전자 (97-mer)	서열 번호
PIK3CA	5290	PIK3CA_1746	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCAGCTCAAAGCAATTTCTACATAGTGAAGCCACAGATGTATGTAGAAATTGCTTTGAGCTGTTGCCTACTGCCTCGGA	1185
PIK3CA	5290	PIK3CA_2328	TGCTGTTGACAGTGAGCGAAAGGATGAAACACAAAAGGTATAGTGAAGCCACAGATGTATACCTTTTGTGTTTCATCCTTCTGCCTACTGCCTCGGA	1186
PIK3CA	5290	PIK3CA_2522	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCATGTCAGAGTTACTGTTTCATAGTGAAGCCACAGATGTATGAAACAGTAACTCTGACATGATGCCTACTGCCTCGGA	1187
PIK3CA	5290	PIK3CA_3555	TGCTGTTGACAGTGAGCGCAACTAGTTCATTTCAAAATTATAGTGAAGCCACAGATGTATAATTTTGAAATGAACTAGTTTTGCCTACTGCCTCGGA	1188
PIK3CA	5290	PIK3CA_3484	TGCTGTTGACAGTGAGCGCACAGCAAGAACAGAAATAAAATAGTGAAGCCACAGATGTATTTTATTTCTGTTCTTGCTGTATGCCTACTGCCTCGGA	1189
PIK3CB	5291	PIK3CB_862	TGCTGTTGACAGTGAGCGACAAGATCAAGAAAATGTATGATAGTGAAGCCACAGATGTATCATACATTTTCTTGATCTTGCTGCCTACTGCCTCGGA	1190
PIK3CB	5291	PIK3CB_183	TGCTGTTGACAGTGAGCGCAGCAAGTTCACAATTACCCAATAGTGAAGCCACAGATGTATTGGGTAATTGTGAACTTGCTTTGCCTACTGCCTCGGA	1191
PIK3CB	5291	PIK3CB_1520	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCCCTTCGATAAGATTATTGAATAGTGAAGCCACAGATGTATTCAATAATCTTATCGAAGGGATGCCTACTGCCTCGGA	1192
PIK3CB	5291	PIK3CB_272	TGCTGTTGACAGTGAGCGAGAGCTTGAAGATGAAACACGATAGTGAAGCCACAGATGTATCGTGTTTCATCTTCAAGCTCCTGCCTACTGCCTCGGA	1193
PIK3CB	5291	PIK3CB_948	TGCTGTTGACAGTGAGCGACACCAAAGAAAACACGAATTATAGTGAAGCCACAGATGTATAATTCGTGTTTTCTTTGGTGGTGCCTACTGCCTCGGA	1194

[0836]

[0837] *종은 호모 사피엔스이다.

[0838] 표 8. PIK3CA 및 PIK3CB siRNA 서열

유전자 기호	유전자 ID	명칭	siRNA 가이드	서열 번호	siRNA 패신저	서열 번호
PIK3CA	5290	PIK3CA_1746	UGUAGAAAUUGCUUUGAGCUGU	1195	AGCUCAAAGCAAUUUCUACAUA	1196
PIK3CA	5290	PIK3CA_2328	UACCUUUUGUGUUUCAUCCUUC	1197	AGGAUGAAACACAAAAGGUAUA	1198
PIK3CA	5290	PIK3CA_2522	UGAAACAGUAACUCUGACAUGA	1199	AUGUCAGAGUUACUGUUUCAUA	1200
PIK3CA	5290	PIK3CA_3555	UAAUUUUGAAAUGAACUAGUUU	1201	ACUAGUUCAUUUCAAAAUUAUA	1202

[0839]

PIK3CA	5290	PIK3CA_3484	UUUUAUUUCUGUUCUUGCUGUA	1203	CAGCAAGAACAGAAAUAAAAUA	1204
PIK3CB	5291	PIK3CB_862	UCAUACAUUUUCUUGAUCUUGC	1205	AAGAUCAAGAAAAUGUAUGAUA	1206
PIK3CB	5291	PIK3CB_183	UUGGGUAAUUGUGAACUUGCUU	1207	GCAAGUUCACAAUUACCCAAUA	1208
PIK3CB	5291	PIK3CB_1520	UUCAAUAAUCUUAUCGAAGGGA	1209	CCUUCGAUAAGAUUAUUGAAUA	1210
PIK3CB	5291	PIK3CB_272	UCGUGUUUCAUCUUCAAGCUCC	1211	AGCUUGAAGAUGAAACACGAUA	1212
PIK3CB	5291	PIK3CB_948	UAAUUCGUGUUUUCUUUGGUGG	1213	ACCAAAGAAAACACGAAUUAUA	1214

[0840]

[0841] 표 9. 추가의 폴리핵산 분자 서열

	염기 시작 위치	가이드 가닥	서열 번호	패신저 가닥	서열 번호
EGFR R1246	333	ACUCGUGCCUUGGCAA ACUUU	1215	AGUUUGCCAAGGCACGA GUUU	1216
EGFR R1195	333	ACUCGUGCCUUGGCAA ACUUU	1217	AGUUUGCCAAGGCACGA GUUU	1218
EGFR R1449	333	ACUCGUGCCUUGGCAA ACUUU	1219	AGUUUGCCAAGGCACGA GUUU	1220
KRAS R1450	237	UGAAUUAGCUGUAUCG UCAUU	1221	TGACGAUACAGCUAAUUC AUU	1222
KRAS R1443	237	UGAAUUAGCUGUAUCG UCAUU	1223	UGACGAUACAGCUAAUU CAUU	1224
KRAS R1194	237	UGAAUUAGCUGUAUCG UCAUU	1225	UGACGAUACAGCUAAUU CAUU	1226
CTNNB1 R1442	1248	UAAGUAUAGGUCCUCA UUAUU	1227	UAAUGAGGACCUAUACU UAUU	1228
CTNNB1 R1404	1797	TUUCGAAUCAAUCCAA CAGUU	1229	CUGUUGGAUUGAUUCGA AAUU	1230
CTNNB1 R1441	1797	UUUCGAAUCAAUCCAA CAGUU	1231	CUGUUGGAUUGAUUCGA AAUU	1232
CTNNB1 R1523	1797	UUUCGAAUCAAUCCAA CAGUU	1233	CUGUUGGAUUGAUUCGA AAUU	1234
HPRT R1492	425	AUAAAAUCUACAGUCA UAGUU	1235	CUAUGACUGUAGAUUUU AUUU	1236
HPRT R1526	425	UUAAAAUCUACAGUCA UAGUU	1237	CUAUGACUGUAGAUUUU AAUU	1238
HPRT R1527	425	UUAAAAUCUACAGUCA UAGUU	1239	CUAUGACUGUAGAUUUU AAUU	1240
AR R1245	2822	GAGAGCUCCAUAGUGA CACUU	1241	GUGUCACUAUGGAGCUC UCUU	1242

[0842]

[0843] **실시예 2. 일반적인 실험 프로토콜**

[0844] **siRNA의 정량을 위한 줄기-루프 qPCR 검정**

[0845] 혈장 샘플을 TE 버퍼에서 직접 희석하였다. 50 mg 조직 조각을 FastPrep-24 조직 균질화기(MP Biomedicals)를 사용하여 1 mL의 트리졸에서 균질화한 다음, TE 버퍼에서 희석하였다. 처리하지 않은 동물의 혈장 또는 균질화된 조직에 siRNA를 넣은 다음, TE 버퍼로 연속 희석하여 표준 곡선을 생성하였다. siRNA의 안티센스 가닥을 25 nM의 서열 특이적 줄기-루프 RT 프라이머를 갖는 TaqMan 마이크로RNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 사용하여 역전사시켰다. RT 단계의 cDNA를 1.5 μM의 정방향 프라이머, 0.75 μM의 역방향 프라이머, 및 0.2 μM의 프로브를 갖는 TaqMan 패스트 어드밴스드 마스터 믹스(TaqMan Fast Advanced Master Mix; Applied Biosystems)를 사용한 실시간 PCR에 이용하였다. 정량적 PCR 반응을 ViiA 7 실시간 PCR 시스템(Life Technologies)에서 표준 순환 조건을 사용하여 수행하였다. Ct 값을 표준 곡선으로부터 도출된 선형 방정식을 사용하여 혈장 또는 조직 농도로 변환하였다.

[0846] **mRNA 녹다운의 결정을 위한 비교 qPCR 검정**

[0847] 조직 샘플을 상기 기재된 바와 같이 트리졸에서 균질화하였다. 총 RNA를 RNeasy RNA 단리 96웰 플레이트(Qiagen)를 사용하여 단리한 다음, 500 ng RNA를 High Capacity RNA to cDNA 키트(ThermoFisher)를 사용하여 역전사시켰다. KRAS, EGFR, CTNNB1 및 PPIB mRNA를 ViiA 7 실시간 PCR 시스템으로 수행된 TaqMan qPCR 분석에 의해 정량하였다. EGFR 및 CTNNB1에 대한 TaqMan 프라이머 및 프로브를 사전 검증된 유전자 발현 분석으로서 Applied Biosystems로부터 구입하였다. 사전 검증된 유전자 발현 검정으로서 Applied Biosystems으로부터 구입한 PPIB에 대한 모든 TaqMan 프라이머 및 프로브와 함께, PPIB(하우스키핑 유전자)를 내부 RNA 로딩 대조군으로 사용하였다. 표적 유전자(KRAS, CTNNB1, 또는 EGFR) Ct 값과 PPIB Ct 값 간의 차이(△Ct)를 계산하는 비교 Ct 방법에 의해 결과를 계산한 다음, 2차 차이(△△Ct)를 취하여 PBS 대조군에 대해 추가로 표준화하였다.

[0848] **동물**

[0849] 모든 동물 연구는 USDA 동물 복지법뿐만 아니라 "실험 동물의 관리 및 사용 가이드"(National Research Council publication, 8th Ed., 2011년 개정)에 개괄된 규정을 준수하는 엑스플로라 바이오랩스(Explora BioLabs)의 실험 동물 관리 및 사용 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)에 따른 프로토콜에 따라 수행하였다. 모든 마우스는 찰스 리버 연구실(Charles River Laboratories) 또는 할란 연구실(Harlan Laboratories)에서 입수하였다.

[0850] **H358, HCC827, 및 Hep-3B2 1-7 피하 옆구리 종양 모델**

[0851] H358 피하 옆구리 종양 모델의 경우, 종양 세포를 접종하고, 하기 방법에 따라 종양을 확립하였다. 암컷 NCr nu/nu 마우스를 세포 주사 전날 귀 태그(ear-tag)에 의해 확인하였다. 마우스를 접종하기 전에 체중을 측정하였다. H358 세포를 10% FBS/RPMI 배지를 이용하여 배양하고, 0.05% 트립신 및 세포 스트리퍼(MediaTech)를 사용하여 채취하였다. 마트리겔이 존재하는 0.05 ml 행크 균형 염 용액(HBSS: Hank's Balanced Salt Solution) 내의 5백만 개의 H358 세포(1:1)를 각각의 마우스의 우측 상부 옆구리에 피하 주사하였다. 접종 후 7일부터 디지털 캘리퍼스를 사용한 종양 부피 측정에 의해 종양 성장을 모니터링하였고, 평균 종양 부피가 >100 및 ≤ 300 mm^3에 도달할 때까지 매주 2회 실시하였다. 종양이 원하는 부피(평균 100 내지 300 mm^3)가 되면, 동물을 무작위로 추출하고, 매우 크거나 작은 종양을 가진 마우스를 희생시켰다. 마우스를 필요한 그룹으로 나누고, 종양 부피에 의해 무작위로 추출하였다. 이어서, 마우스를 개별 실험에 기재된 바와 같이 처리하였다.

[0852] Hep3B 동소이식 간 종양 모델의 경우, 종양 세포를 접종하고, 하기 방법에 따라 종양을 확립하였다. 암컷 NCr nu/nu 마우스를 전날 귀 태그에 의해 확인하였고, 마우스는 이소플루란으로 마취하였다. 이어서, 체온을 유지하기 위해 마우스를 물 순환 가열 패드에 바로 누운 자세로 놓았다. 흉골 아래에서 작은 횡절개를 수행하여 간을 노출시켰다. 암세포를 28-게이지 바늘을 사용하여 간의 좌상엽에 천천히 주사하였다. 세포의 투명한 소기포(bleb)가 간 캡슐을 통해 관찰될 수 있도록, 세포를 간 내에 30도 각도로 주사하였다. Hep 3B2.1-7 세포는 차가운 PBS(0.1-5x10^6 세포)에 현탁시키고, 희석된 마트리겔과 혼합하여(PBS에서 30x) 제조하였다. 30-50 ul의 세포/마트리겔을 접종하였다. 주사 후, 멸균 거즈의 작은 조각을 주사 부위에 놓고, 1분 동안 가벼운 압력을 가하여 출혈을 방지하였다. 이어서, 복부를 6-0 실크 봉합사로 봉합하였다. 종양 세포 이식 후, 동물을 따뜻한 우리에 유지시키고, 1-2시간 동안 관찰한 다음, 마취로부터 완전히 회복된 후 동물 우리로 돌려보냈다. 종양 이식 후 7-10일에 동물을 무작위로 추출하고, 필요한 그룹으로 나눈 다음, 개별 실험에서 기재된 바와 같이 처리하였다.

[0853] **LNCap 피하 옆구리 종양 모델**

[0854] LNCaP 세포(ATCC® CRL-1740™)를 비필수 아미노산 및 피루브산나트륨이 보충된 RPMI + 10% FBS에서 약 80%의 융합도(confluency)까지 성장시켰다. 세포를 마트리겔과 1:1로 혼합하고, 5-7*10^6개의 세포를 수컷 SCID 마우스(6-8주)에 피하 주사하였다. 종양은 일반적으로 3-5주 내에 100-350 mm^3의 크기로 발달하였다. 이 범위 내의 종양을 갖는 동물을 무작위로 추출하고, 꼬리 정맥 내로의 주사에 의해 ASC로 처리하였다. PD 연구를 위해, 동물을 주사 후 96시간에 희생시키고, 장기 파편을 채취하고, 칭량하고, 액체 질소에서 동결시켰다. RNA 단리를 위해, 장기 샘플을 트리졸에서 균질화하고, RNA를 제조사의 지침에 따라 Qiagen RNeasy 96 플러스 키트를 사용하여 제조하였다. RNA 농도를 분광 방법에 의해 결정하였다. RNA를 역전사에 의해 cDNA로 전환시키고, 특이적 표적의 발현을 △△CT 방법 및 검증된 Taqman 검정(Thermofisher)을 사용한 qPCR에 의해 정량하였다. 샘플을 PPIB의 발현 수준에 대해 표준화하였다.

[0855] **펩티드 합성**

[0856] 펩티드를 표준 Fmoc 화학을 사용하여 고상에서 합성하였다. 두 펩티드는 N-말단에 시스테인을 가지며, 절단된 펩티드를 HPLC에 의해 정제하고, 질량 분광학에 의해 확인하였다. INF7 펩티드는 서열 번호 2055로 제시되어 있다. 멜리틴 펩티드는 서열 번호 2060으로 제시되어 있다.

[0857] **항-EGFR 항체**

[0858] 항-EGFR 항체는 인간 표피 성장 인자 수용체(EGFR)에 대한 완전 인간 IgG1κ 모노클로날 항체이다. 이것은 인간 항-EGFR 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주(2F8)로부터 유래된 항체 유전자를 갖는 GS 벡터를 이용한 형질감염에 의해 CHO 세포주 CHO-K1SV로부터 유래된, 차이니즈 햄스터 난소 세포주 DJT33에서 생산된다. 표준 포유동물 세포 배양 및 정제 기술이 항-EGFR 항체의 제조에 사용된다.

[0859] 글리칸이 없는 항-EGFR 항체의 이론적인 분자량(MW)은 146.6 kDa이다. 항체의 주요 글리코실화된 이소형의 실험적 MW는 질량 분광 분석법에 의해 결정된 바와 같이 149 kDa이다. 환원 조건 하에 SDS-PAGE를 사용하여, 경쇄의 MW는 대략 25 kDa이고 중쇄의 MW는 대략 50 kDa인 것으로 밝혀졌다. 중쇄는 2개의 사슬간 디술파이드 결합에 의해 서로 연결되고, 하나의 경쇄는 하나의 사슬간 디술파이드 결합에 의해 각각의 중쇄에 부착된다. 경쇄는 2개의 사슬내 디술파이드 결합을 가지며, 중쇄는 4개의 사슬내 디술파이드 결합을 갖는다. 항체는 N-아세틸-글루코사민, 만노스, 푸코스 및 갈락토스로 구성된 글리칸으로 중쇄의 Asn305에서 N-연결 글리코실화된다. 존재하는

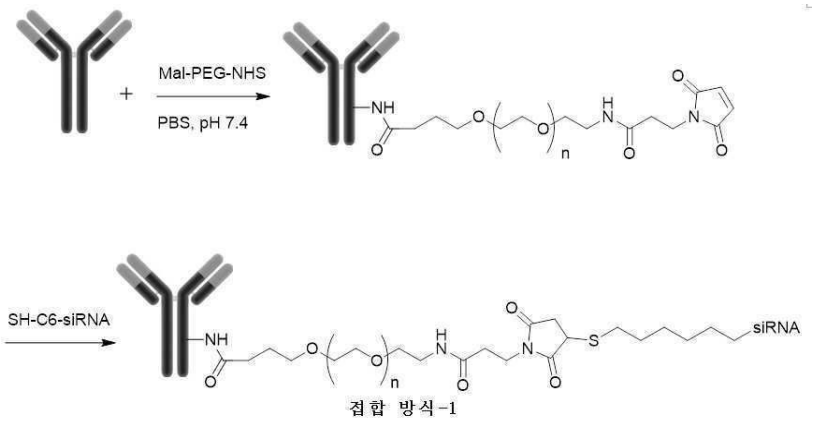
주요 글리칸은 0개 또는 1개의 말단 갈락토스 잔기를 함유하는 푸코실화 이중 안테나(bi-antennary) 구조이다.

[0860] IgG1κ 항체의 하전된 이소형 패턴을 영상 모세관 IEF, 아가로스 IEF 및 분석 양이온 교환 HPLC를 사용하여 조사하였다. 다수의 하전된 이소형이 발견되고, 주요 이소형은 대략 8.7의 등전점을 갖는다.

[0861] 항-EGFR 항체의 주요 작용 메카니즘은 A431 암 세포에서 EGF유도 EGFR 인산화의 농도 의존적 억제이다. 추가로, 낮은 항체 농도에서 항체 의존적 세포 매개 세포독성(ADCC)의 유도가 전임상 세포 시험관내 연구에서 관찰되었다.

[0862] **실시예 3: 항체-PEG-EGFR 및 항체-EGFR 접합체의 합성, 정제 및 분석**

[0863]



접합 방식-1

[0864] **단계 1: 말레이미드-PEG-NHS와, 이어서 SH-EGFR과의 항체 접합**

[0865] 항-EGFR 항체(EGFR-Ab)를 1X 포스페이트 버퍼(pH 7.4)로 교환하고, 5 mg/ml 이하의 농도로 만들었다. 이 용액에, 2 당량의 SMCC 링커 또는 말레이미드-PEGxkDa-NHS(x = 1, 5, 10, 20)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 회전시켰다. 반응하지 않은 말레이미드-PEG를 50 kDa MWCO 아미콘(Amicon) 스핀 필터 및 PBS pH 7.4를 사용한 스핀 여과에 의해 제거하였다. 항체-PEG-Mal 접합체를 수집하고, 반응 용기로 옮겼다. SH-C6-EGFR(2 당량)을 실온에서 PBS 중의 항체-PEG-말레이미드에 첨가하고, 밤새 회전시켰다. 반응 혼합물을 분석 SAX 컬럼 크로마토그래피에 의해 분석하고, 반응하지 않은 항체 및 siRNA와 함께 접합체가 관찰되었다.

[0866] **단계 2: 정제**

[0867] 조질 반응 혼합물을 이온 교환 크로마토그래피 방법-1을 사용하여 AKTA 익스플로러(explorer) FPLC에 의해 정제하였다. 항체-PEG-EGFR 접합체를 함유하는 분획을 모으고, 농축하고, PBS, pH 7.4로 버퍼를 교환하였다. SMCC 링커, PEG1kDa, PEG5kDa 및 PEG10kDa와의 항체 siRNA 접합체를 siRNA 로딩에 기초하여 분리하였다.

[0868] **단계-3: 정제된 접합체의 분석**

[0869] 단리된 접합체를 질량 분광 분석법 또는 SDS-PAGE에 의해 규명하였다. 접합체의 순도를 음이온 교환 크로마토그래피 방법-2 또는 음이온 교환 크로마토그래피 방법-3을 이용한 분석용 HPLC에 의해 평가하였다.

[0870] **음이온 교환 크로마토그래피 방법-1**

[0871] 1. 컬럼: Tosoh Bioscience, TSKGel SuperQ-5PW, 21.5 mm ID X 15 cm, 13 um

[0872] 2. 용매 A: 20 mM TRIS 버퍼, pH 8.0; 용매 B: 20 mM TRIS, 1.5 M NaCl, pH 8.0; 유속: 6.0 ml/분

[0873] 3. 구배:

[0874] a. %A %B 컬럼 부피

[0875] b. 100 0 1.00

[0876] c. 60 40 8.00

[0877] d. 40 60 2.00

[0878] e. 40 60 5.00

[0879] f. 0 100 2.00

[0880] g. 100 0 2.00

[0881] **음이온 교환 크로마토그래피 방법-2**

[0882] 1. 컬럼: Thermo Scientific, ProPac™ SAX-10, Bio LC™, 4 X 250 mm

[0883] 2. 용매 A: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올; 용매 B: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올, 1.5 M NaCl; 유속: 1.0 ml/분

[0884] 3. 구배:

[0885] a. 시간 %A %B

[0886] b. 0.0 90 10

[0887] c. 3.00 90 10

[0888] d. 11.00 40 60

[0889] e. 13.00 40 60

[0890] f. 15.00 90 10

[0891] g. 20.00 90 10

[0892] **음이온 교환 크로마토그래피 방법-3**

[0893] 1. 컬럼: Thermo Scientific, ProPac™ SAX-10, Bio LC™, 4 X 250 mm

[0894] 2. 용매 A: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올; 용매 B: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올, 1.5 M NaCl

[0895] 3. 유속: 0.75 ml/분

[0896] 4. 구배:

[0897] a. 시간 %A %B

[0898] b. 0.0 90 10

[0899] c. 3.00 90 10

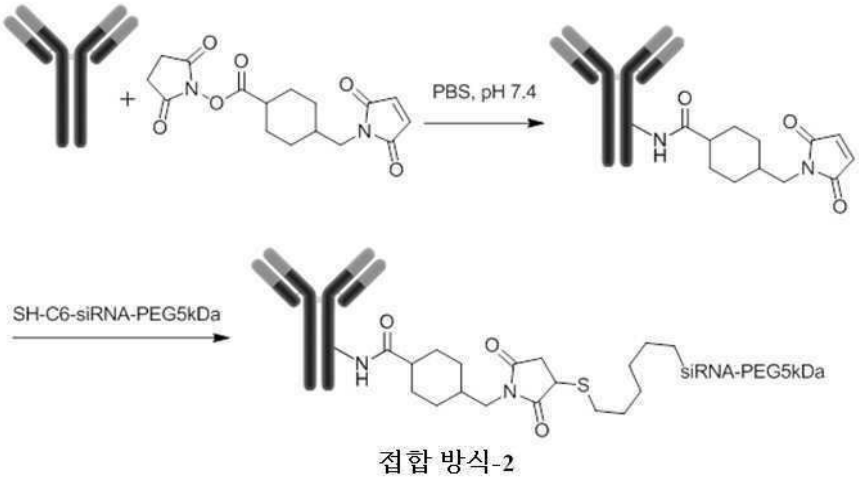
[0900] d. 11.00 40 60

[0901] e. 23.00 40 60

[0902] f. 25.00 90 10

[0903] g. 30.00 90 10

[0904] **실시예 4: 항체-siRNA-PEG 접합체의 합성, 정제 및 분석**



접합 방식-2

[0905]

[0906] **단계 1: SMCC 링커와, 이어서 SH-KRAS-PEG5kDa와의 항체 접합**

[0907] 항-EGFR 항체를 1X 포스페이트 버퍼(pH 7.4)로 교환하고, 5 mg/ml 이하의 농도로 만들었다. 이 용액에, 2 당량의 SMCC 링커(숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 회전시켰다. 반응하지 않은 SMCC 링커를 50 kDa MWCO 아미콘 스핀 필터 및 PBS 버퍼 pH 7.4를 사용한 스핀 여과에 의해 제거하였다. 잔류액을 수집하고, 2당량의 SH-C6-KRAS-PEG5kDa를 실온에서 첨가하고, 밤새 회전시켰다. 반응 혼합물을 분석 SAX 컬럼 크로마토그래피에 의해 분석하였다.

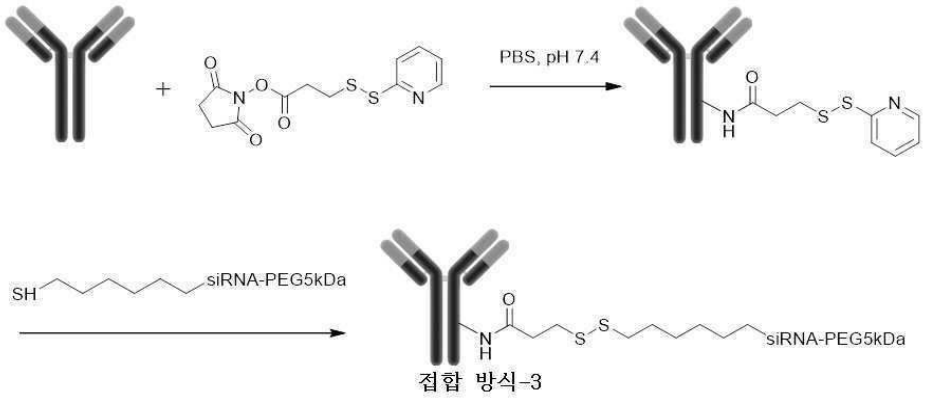
[0908] **단계 2: 정제**

[0909] 조질 반응 혼합물을 음이온 교환 크로마토그래피 방법-1을 사용한 AKTA 익스플로러 FPLC에 의해 정제하였다. 항체-KRAS-PEG 접합체를 함유하는 분획을 모으고, 농축하고, PBS, pH 7.4로 버퍼를 교환하였다.

[0910] **단계 3: 정제된 접합체의 분석**

[0911] 단리된 접합체를 질량 분광 분석법 또는 SDS-PAGE에 의해 규명하였다. 접합체의 순도를 음이온 교환 크로마토그래피 방법-3(실시예 1에 기재됨)을 사용한 분석 HPLC에 의해 평가하였다.

[0912] **실시예 5: 항체-S-S-siRNA-PEG 접합체의 합성, 정제 및 분석**



접합 방식-3

[0913]

[0914] **단계 1: SPDP 링커와, 이어서 SH-siRNA-PEG5kDa와의 항체 접합**

[0915] 항-EGFR 항체를 1X 포스페이트 버퍼(pH 7.4)로 교환하고, 5 mg/ml 이하의 농도로 만들었다. 이 용액에, 2당량의 SPDP 링커(숙신이미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 회전시켰다. 반응하지 않은 SPDP 링커를 50 kDa MWCO 아미콘 스핀 필터 및 pH 7.4 PBS 버퍼를 사용한 스핀 여과에 의해 제거하였다. 잔류액을 수집하고, 2당량의 SH-C6-siRNA-PEG5kDa를 실온에서 첨가하고, 밤새 회전시켰다. 반응 혼합물을 분석 SAX 컬럼 크로마토그래피에 의해 분석하고, 반응하지 않은 항체와 함께 접합체가 결정되었다.

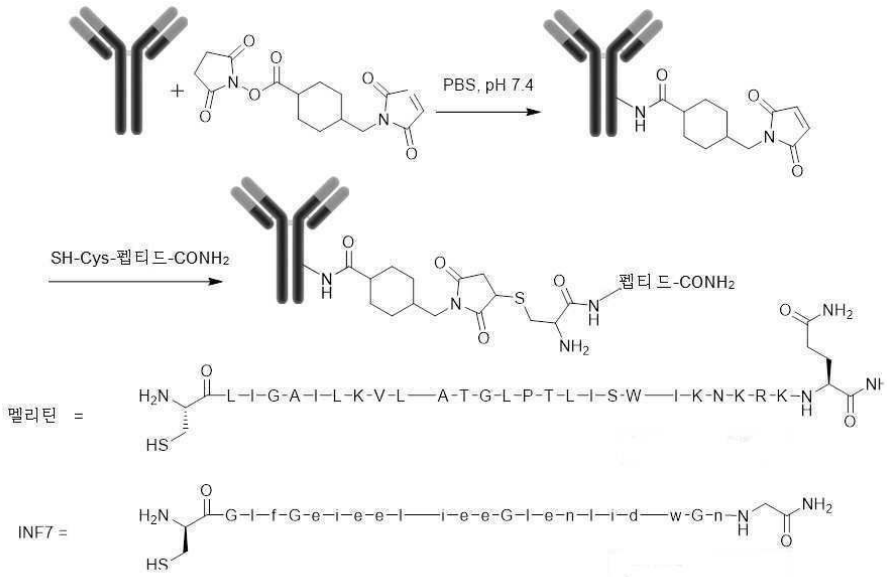
[0916] **단계 2: 정제**

[0917] 조질 반응 혼합물을 음이온 교환 크로마토그래피 방법-1을 사용한 AKTA 익스플로러 FPLC에 의해 정제하였다. 항체-PEG-siRNA 접합체를 함유하는 분획을 모으고, 농축하고, PBS, pH 7.4로 버퍼를 교환하였다.

[0918] **단계-3: 정제된 접합체의 분석**

[0919] 단리된 접합체를 질량 분광 분석법 또는 SDS-PAGE에 의해 규명하였다. 접합체의 순도를 음이온 교환 크로마토그래피 방법-2를 사용한 분석 HPLC에 의해 평가하였다.

[0920] **실시예 6: 항체-SMCC-엔도솜 탈출 펩티드 접합체의 합성, 정제 및 분석**



접합 방식-4

[0921]

[0922] **단계 1: SMCC 링커 또는 말레이미드-PEG-NHS와, 이어서 SH-Cys-펩티드-$CONH_2$와의 항체 접합**

[0923] 항-EGFR 항체를 1X 포스페이트 버퍼(pH 7.4)로 교환하고, 10 mg/ml 이하의 농도로 만들었다. 이 용액에, 3당량의 SMCC 링커(숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트) 또는 말레이미드-PEG1kDa-NHS를 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 회전시켰다. 반응하지 않은 SMCC 링커 또는 PEG 링커를 50 kDa MWCO 아미콘 스핀 필터 및 PBS 버퍼 pH 7.4(멜리틴 접합체의 경우 25 mM MES pH=6.1)를 사용한 스핀 여과에 의해 제거하였다. 잔류액을 수집하고, 3당량의 SH-Cys-펩티드-$CONH_2$를 실온에서 첨가하고, 밤새 회전시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 HIC 크로마토그래피 또는 양이온 교환 크로마토그래피에 의해 정제하여 항-EGFR 항체-펩티드 또는 항-EGFR 항체-PEG1k-펩티드를 단리하였다.

[0924] **단계 2: 정제**

[0925] 조질 반응 혼합물을 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법-1 또는 양이온 교환 크로마토그래피 방법-1을 사용한 AKTA 익스플로러 FPLC에 의해 정제하였다. 항체-펩티드 접합체를 함유하는 분획을 모으고, 농축하고, PBS, pH 7.4로 버퍼를 교환하였다(멜리틴 접합체의 경우 10 mM 아세테이트 pH=6.0).

[0926] **단계-3: 정제된 접합체의 분석**

[0927] 단리된 접합체를 질량 분광 분석법 또는 SDS-PAGE에 의해 규명하였다. 순도 및 펩티드 로딩을 HIC 방법-2 또는 양이온 교환 크로마토그래피 방법-2를 사용한 분석 HPLC에 의해 평가하였다.

[0928] **양이온 교환 크로마토그래피 방법-1**

[0929] 1. 컬럼: GE Healthcare HiPrep SP HP 16/10

[0930] 2. 용매 A: 50 mM MES pH=6.0; 용매 B: 50 mM MES + 0.5M NaCl pH=6.0; 유 속: 2.0 ml/분

[0931] 3. 구배:

[0932] a. %A %B 컬럼 부피

[0933] b. 100 0 0.1

[0934] c. 100 0 플러쉬 루프 12 ml

[0935] d. 100 0 2.5

[0936] e. 0 100 15

[0937] f. 0 100 5

[0938] g. 100 0 0.5

[0939] h. 100 0 5

[0940] **양이온 교환 크로마토그래피 방법-2**

[0941] 1. 컬럼: Thermo Scientific, MAbPac™ SCX-10, Bio LC™, 4 X 250 mm (제 품 # 074625)

[0942] 2. 용매 A: 20 mM MES pH=5.5; 용매 B: 20 mM MES + 0.3 M NaCl pH=5.5; 유속: 0.5 ml/분

[0943] 3. 구배:

[0944] a. 시간 %A %B

[0945] b. 0.0 100 0

[0946] c. 5 100 0

[0947] d. 50 0 100

[0948] e. 80 0 100

[0949] f. 85 100 0

[0950] g. 90 100 0

[0951] **소수성 상호작용 크로마토그래피 방법-1(HIC 방법-1)**

[0952] 1. 컬럼: GE Healthcare Butyl Sepharose High Performance (17-5432-02) 200 ml

[0953] 2. 용매 A: 50 mM 인산나트륨 + 0.8M 황산암모늄 (pH=7.0); 용매 B: 80% 50 mM 인산나트륨 (pH=7.0), 20% IPA; 유속: 3.0 ml/분

[0954] 3. 구배:

[0955] a. %A %B 컬럼 부피

[0956] b. 100 0 0.1

[0957] c. 0 100 3

[0958] d. 0 100 1.35

[0959] e. 100 0 0.1

[0960] f. 100 0 0.5

[0961] **소수성 상호작용 크로마토그래피 방법-2(HIC 방법-2)**

[0962] 1. 컬럼: Tosoh Bioscience TSKgel 부틸-NPR 4.6mm ID x 10cm 2.5 μm

[0963] 2. 용매 A: 100 mM 인산나트륨 + 1.8 M 황산암모늄 (pH=7.0); 용매 B: 80% 100 mM 인산나트륨 (pH=7.0), 20% IPA; 유속: 0.5 ml/분

[0964] 3. 구배:

[0965] a. 시간 %A %B

[0966] b. 0 100 0

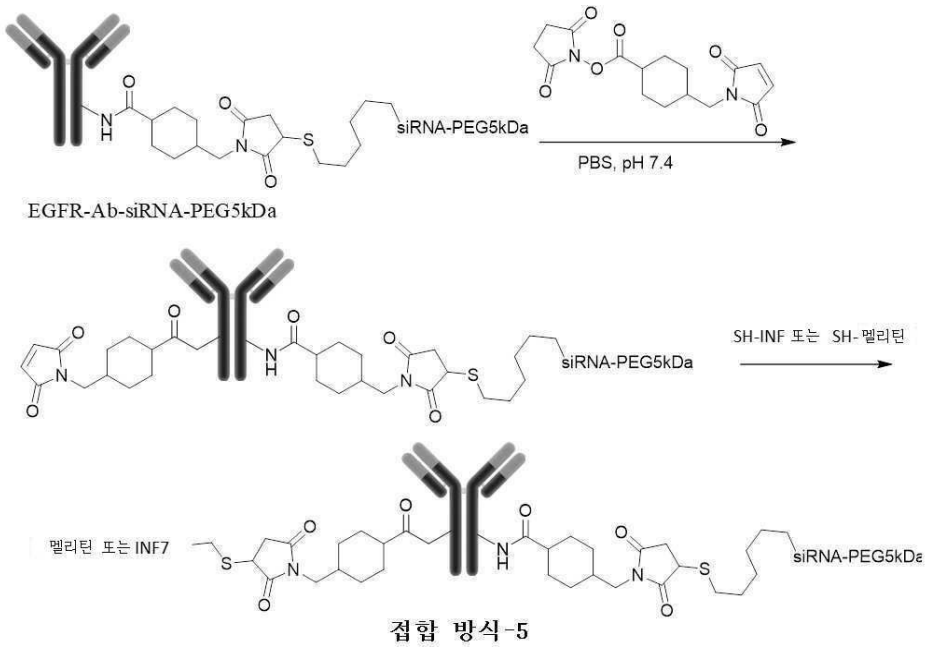
[0967] c. 3 50 50

[0968] d. 21 0 100

[0969] e. 23 0 100

[0970] f. 25 100 0

[0971] **실시예 7: EEP-항체-siRNA-PEG 접합체의 합성, 정제 및 분석**



접합 방식-5

[0972]

[0973] **단계 1: PEG24 링커, 이어서 SH-Cys-펩티드-$CONH_2$의 EGFR-Ab-siRNA-PEG에 대한 접합**

[0974] 1의 siRNA 로딩을 갖는 EGFR-Ab-siRNA-PEG 접합체를 PBS, pH 7.4 버퍼 중의 4당량의 PEG1k 링커(숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카르복실레이트)와 접합시키고, 실온에서 1.5시간 동안 회전시켰다. 반응하지 않은 PEG1k 링커를 50 kDa MWCO 아미콘 스핀 필터 및 PBS 버퍼 pH 7.4를 사용한 스핀 여과에 의해 제거하였다. 잔류액을 수집하고, 4당량의 SH-Cys-펩티드-$CONH_2$를 실온에서 첨가하고, 밤새 회전시켰다.

[0975] **단계 2: 정제**

[0976] 이어서, 반응하지 않은 펩티드가 HPLC에 의해 모니터링할 때 제거될 때까지, 반응 혼합물을 PBS 버퍼 pH 7.4 및 50 kDa 아미콘 스핀 필터를 사용한 반복된 스핀 여과에 의해 정제하였다. 생성물은 0, 1, 2, 3개 또는 그 초과의 펩티드가 항체 골격에 접합된 접합체의 혼합물을 함유한다.

[0977] **단계 3: 정제된 접합체의 분석**

[0978] 단리된 접합체를 질량 분광 분석법 또는 SDS-PAGE에 의해 규명하였다. 접합체의 순도 및 펩티드 로딩을 HIC 방법-2 또는 양이온 교환 크로마토그래피 방법-2를 사용한 분석 HPLC에 의해 평가하였다.

[0979] **실시예 8. 종양 PK/PD 연구**

[0980] 피하 옆구리 H358 종양을 갖는 암컷 NCr nu/nu 마우스에게 0.5 mg/kg(siRNA 기준)의 EGFR 항체-siRNA-EEP 접합체를 투여할 것이다. 다수의 EEP(엔도솜 분해성 모이어티)는 대조군에 비해 표적 유전자의 최상의 녹다운을 초래하는 최적의 엔도솜 탈출을 보이는 펩티드 서열을 결정하기 위해 사용될 것이다.

[0981] **실시예 9. 나노입자를 이용한 ABC 접합체의 제제화**

[0982] 예시적인 ABC 접합체를 시클로덱스트린 중합체(10 kDa) 및 과량의 비접합된 siRNA(ED 40-60 nm, PDI 0.1-0.2)를 사용하여 자가 조립된 나노입자 내로 패키징한다. 이들 입자에서, 예시적인 ABC 접합체는 항체 표적과 상호작용하는 능력을 유지한다. 생체내 순환에서 입자의 안정성 및 표적 결합능은 패키징 siRNA의 변형을 통해

조절된다.

[0983] **나노입자 형성**

[0984] 나노입자를 1.6 mg/mL의 최종 siRNA 농도로 제조한다. 1:20의 비율로 CY5-siRNA를 함유하는 siRNA를 먼저 물에 2x의 최종 농도로 희석한다. 시클로덱스트린 중합체(CDP)를 중성 pH에서 10 mM 포스페이트 버퍼에서 3:1의 질소 대 인 비율(N:P)을 달성하기 위해 필요한 2x의 최종 농도로 희석한다. CDP를 siRNA에 빠르게 첨가하고, 피펫팅에 의해 더 혼합한다. 입자를 투여 또는 분석하기 전에 적어도 15분 동안 인큐베이팅한다.

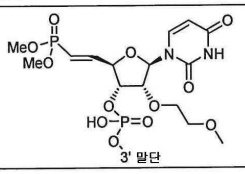
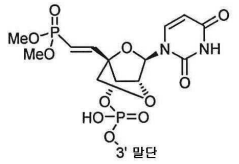
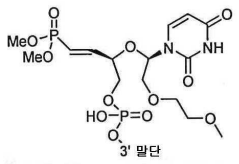
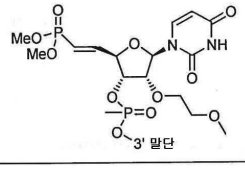
[0985] **시험관내 EGFR 결합**

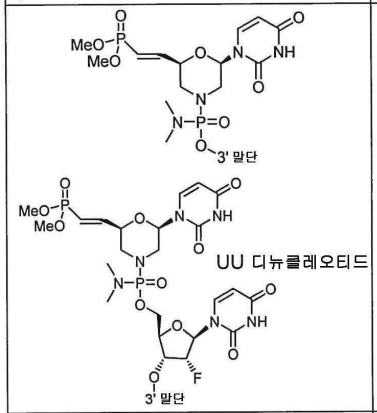
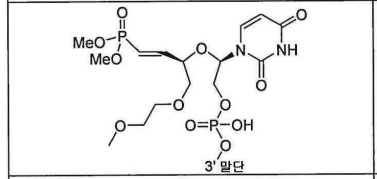
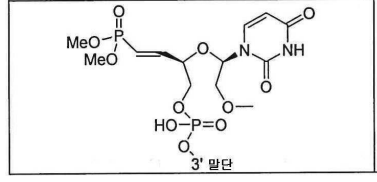
[0986] 다양한 양의 예시적인 ABC 접합체를 함유하는 나노입자를 소 태아 혈청으로 10 nM의 최종 농도로 희석하고, 150 nM의 정제된 EGFR-Fc 단백질(Sino Biological)이 로딩된 단백질 G 다이나비드(Dynabead)(Thermofisher)와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이팅한다. 비드를 0.01% 트윈 20 및 0.05% BSA를 함유하는 PBS로 2회 세척한 다음, 비드가 결합한 나노입자를 0.01% 트윈 20 및 100 ug/ml 헤파린을 함유하는 물로 파괴한다. 투입물, 결합하지 않은 분획, 세척물 및 비드 용리액에 함유된 CY5-siRNA의 양을 TECAN 인피니트(Infinite) M200 Pro(여기 635 nm; 방출 675 nm)를 사용하여 형광에 의해 정량한다.

[0987] **실시예 10. siRNA 합성**

[0988] 모든 siRNA 단일 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 완전히 조립하고, HPLC를 사용하여 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다.

[0989] 실시예 11 내지 15에 사용된 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드(화합물 3, 15, 26, 27 및 28)는 하기 표에 제시된다.

구조	Cmpd #
	3
	15
	26
	27

구조	Cmpd #
	28
	30
	32

[0990]

[0991] 화합물 3을 비교를 위한 표준물질로 사용하였다.

[0992] 화합물 15, 26, 27, 28, 30 및 32를 개별 가이드 가닥에 통합시켰다.

[0993] 화합물 28을 디뉴클레오티드로서 고상 합성 동안 패신저의 5' 말단에 통합시켰다.

[0994] 모든 siRNA 패신저 가닥은 5' 말단에 C6-NH_2 접합 핸들을 함유하였다.

[0995] 19개 염기의 상보성 및 3' 디뉴클레오티드 오버행을 갖는 21mer 이중체의 경우, 접합 핸들은 반전된 무염기 포스포디에스테르를 통해 siRNA 패신저 가닥에 연결되었다(도 1a 참조).

[0996] 19개 염기의 상보성 및 하나의 3' 디뉴클레오티드 오버행을 갖는 블런트 말단 이중체의 경우, 접합 핸들을 말단 염기 상의 포스포디에스테르를 통해 siRNA 패신저 가닥에 연결시켰다(도 1b 참조).

[0997] 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 이중 가닥 siRNA를 수득하였다.

[0998] **실시예 11. HCT116 세포에서 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조의 시험관내 활성**

[0999] **siRNA 설계 및 합성:** 21mer HPRT 가이드 가닥을 마우스 HPRT에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAAAAUCUACAGUCAUAGUU이었다.

[1000] 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조(화합물 3, 15 및 27)를 포함하는 3가지 버전을 제조하였다. 가이드 및 완전 상보성 ORNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 도 1b에 기재된 바와 같이 이중 가닥 siRNA를 수득하였다.

[1001] **시험관내 연구:** 상이한 siRNA를 100 nM, 10 nM, 1 nM, 0.1 nM, 0.01 nM, 0.001 nM 및 0.0001 nM의 최종 농도에서 인간 결장직장 암종 HCT116 세포 내로 형질감염시켰다. siRNA는 제조자의 "정방향 형질감염" 지침에 따라 시판되는 형질감염 시약인 리포펙타민(Lipofectamine) RNAiMAX(Life Technologies)와 함께 제제화되었다. 세포는 웰당 50000개의 세포로 24웰 조직 배양 플레이트 상에 형질감염되기 24시간 전에 3회 플레이팅되었다. 형질감염 48시간 후에, 세포를 PBS로 세척하고, TRIzol® 시약(Life Technologies)으로 수집하였다. 제조자의 지침에 따라, Direct-zol-96 RNA 키트(Zymo Research)를 사용하여 RNA를 단리하였다. 제조자의 지침에 따라, 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 사용하여 10 ㎕의 RNA를 cDNA로 역전사시켰다. cDNA 샘플은 TaqMan® 패스트 어드밴스트 매스터 믹스(Fast Advanced Master Mix)(Applied Biosystems)를 사용하여 HPRT-특이적 및 PPIB-특이적 TaqMan 유전자 발현 프로브(Thermo Fisher)에 의해 qPCR에 의해 평가되었다. 각각의 샘플 내에서 HPRT 값을 PPIB 유전자 발현으로 표준화하였다. HPRT 하향조절의 정량은 표준 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 방법을 사용하여 수행되었다. 모든 실험은 3회 수행되었다.

[1002] 도 2는 이중체의 시험관내 형질감염 후, HPRT siRNA의 가이드 가닥 상의 신규한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조가 RISC에 로딩될 수 있고 표적 HPRT 유전자의 서열 특이적 하향조절을 매개할 수 있음을 나타내는 용량 반응 곡선을 도시한 것이다. 유사체(화합물 15 및 27)의 활성은 표준 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드(화합물 3)와 유사하였다.

[1003] **실시예 12. 횡문근육종 세포에서 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조의 시험관내 활성**

[1004] **siRNA 설계 및 합성:** 21mer 미오스타틴(MSTN) 가이드 가닥을 인간 MSTN에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAUUAUUUGUUCUUUGCCUU이었다. 상이한 구조(화합물 3, 15, 26, 27 및 28)를 포함하는 5가지 버전을 제조하였다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 도 1a에 기재된 바와 같이 이중 가닥 siRNA를 수득하였다.

[1005] **시험관내 연구**: siRNA의 활성을 형질감염된 인간 횡문근육종 세포(SJCRH30, ATCC CRL-2061)에서 평가하였다. 10% 열 불활성화된 FBS(Gibco) 및 10 mM FIEPES 및 1 mM 피루브산나트륨이 보충된 RPMI-1640에서 세포를 성장시켰다. siRNA 형질감염을 위해, 세포를 24웰 플레이트 상에 20,000 세포/웰의 밀도로 플레이팅하고, 제조자의 "정방향 형질감염" 지침에 따라 리포펙타민 RNAiMAX(Life Technologies)를 사용하여 다양한 농도의 siRNA(0.0001-100 nM의 최종 농도)로 형질감염시켰다. 형질감염 72시간 후에, 세포를 PBS로 세척하고, 300 ㎕/웰의 TRIzol® 시약(Life Technologies)으로 수집하였다. 제조자의 지침에 따라, Direct-zol-96 RNA 키트(Zymo Research)를 사용하여 RNA를 단리하였다. 제조자의 지침에 따라, 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 사용하여 10 ㎕의 RNA를 cDNA로 역전사시켰다. cDNA 샘플은 TaqMan® 패스트 어드밴스트 매스터 믹스(Applied Biosystems)를 사용하여 MSTN-특이적 및 PPIB-특이적 TaqMan 유전자 발현 프로브(Thermo Fisher)를 사용하는 qPCR 및 ΔΔCt 방법에 의해 평가되었다. 개별 실험은 3회 또는 2회 수행되었다.

[1006] 하기 표는 유사체(화합물 15, 26, 27 및 28)의 50% 최대 억제 농도 및 표준 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드(화합물 3)에 대해 달성된 최대 녹다운을 나타낸다.

[1007]

GS의 5' 말단 상의 화합물	3	28	26	15	27
IC50 (pM)	74.0	55.7	86.5	80.3	16.2
최대 KD (%비처리 대조군)	87.77	86.51	84.61	85.47	87.24

[1008] 도 3은 이중체의 시험관내 형질감염 후, MSTN siRNA의 가이드 가닥 상의 신규한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조가 RISC에 로딩될 수 있고 표적 MSTN 유전자의 서열 특이적 하향조절을 매개할 수 있음을 나타내는 용량 반응 곡선을 도시한 것이다. 유사체(화합물 15, 26, 27 및 28)의 활성은 표준 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드(화합물 3)와 유사하였다.

[1009] **실시예 13. 2017-PK-407-WT: siRNA의 생체내 트랜스페린 mAb 접합체 전달**

[1010] 그룹 1-4의 경우, 21mer HPRT 가이드 가닥을 마우스 HPRT에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAAAAUCUACAGUCAUAGUU이었다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 상기 설명된 바와 같은 이중 가닥 siRNA를 수득하였다. 가이드 가닥은 화합물 3 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조를 이용하였다. 패신저 가닥은 반전된 무염기 포스포디에스테르 연결을 통해 5' 말단에 접합 핸들을 가졌다(도 1a 참조).

[1011] 그룹 5-8의 경우, 21mer HPRT 가이드 가닥을 마우스 HPRT에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAAAAUCUACAGUCAUAGUU이었다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 도 c에서 설명되는 바와 같은 이중 가닥 siRNA를 수득하였다. 가이드 가닥은 화합물 15 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조를 이용하였다. 패신저 가닥은 말단 염기 상의 포스포디에스테르 연결을 통해 5' 말단에 접합 핸들을 가졌다(도 1b 참조).

[1012] 그룹 9-12의 경우, 21mer HPRT 가이드 가닥을 마우스 HPRT에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAAAAUCUACAGUCAUAGUU이었다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 이중 가닥 siRNA를 수득하였다. 가이드 가닥은 화합물 27 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조를 이용하였다. 패신저 가닥은 말단 염기 상의 포스포디에스테르 연결을 통해 5' 말단에 접합 핸들을 가졌다(도 1b 참조).

[1013] 그룹 13-16의 경우, 21mer MSTN 가이드 가닥을 인간 MSTN에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAUUAUUUGUUCUUUGCCUU이었다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 이중 가닥 siRNA를 수득하였다. 가이드 가닥은 화합물 28 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조를 이용하였다. 패신저 가닥은 반전된 무염기 포스포디에스테르 연결을 통해 5' 말단에 접합 핸들을 가졌다(도 1a 참조).

[1014] 그룹 17-20의 경우, 21mer MSTN 가이드 가닥을 인간 MSTN에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAUUAUUUGUUCUUUGCCUU이었다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 이중 가닥 siRNA를 수득하였다. 가이드 가닥은 화합물 3 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조를 이용하였다. 패신저 가닥은 반전된 무염기 포스포디에스테르 연결을 통해 5' 말단에 접합 핸들을 가졌다(도 1a 참조).

[1015] **비스-말레이미드(BisMal) 링커를 사용한 항체 siRNA 접합체 합성**

[1016] **단계 1: TCEP를 사용한 항체 환원**

[1017] 항체를 1 mM DTPA와 함께 25 mM 보레이트 버퍼(pH 8)로 버퍼를 교환하고, 10 mg/ml 이하의 농도로 만들었다. 이 용액에, 동일한 보레이트 버퍼 중의 4당량의 TCEP를 첨가하고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이팅하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 pH 6.0의 10 mM 아세테이트 버퍼 중의 BisMal-siRNA(1.25당량)의 용액과 조합하고, 밤새 4℃에서 유지하였다. 분석 SAX 컬럼 크로마토그래피에 의한 반응 혼합물의 분석은 반응하지 않은 항체 및 siRNA와 함께 항체 siRNA 접합체를 나타내었다. 반응 혼합물을 10 EQ의 N-에틸말레이미드(DMSO 중 10 mg/mL의)로 처리하여 임의의 임의의 남아있는 유리 시스테인 잔기를 캡핑하였다.

[1018] **단계 2: 정제**

[1019] 조질 반응 혼합물을 음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법-1을 사용한 AKTA Pure FPLC에 의해 정제하였다. DAR1 및 DAR2 항체-siRNA 접합체를 함유하는 분획을 단리하고, 농축하고, pH 7.4의 PBS로 버퍼를 교환하였다.

[1020] **음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법-1**

[1021] 1. 컬럼: Tosoh Bioscience, TSKGel SuperQ-5PW, 21.5 mm ID X 15 cm, 13 um

[1022] 2. 용매 A: 20 mM TRIS 버퍼, pH 8.0; 용매 B: 20 mM TRIS, 1.5 M NaCl, pH 8.0; 유속: 6.0 ml/분

[1023] 3. 구배:

[1024] a. %A %B 컬럼 부피

[1025] b. 100 0 1

[1026] c. 81 19 0.5

[1027] d. 50 50 13

[1028] e. 40 60 0.5

[1029] f. 0 100 0.5

[1030] g. 100 0 2

[1031] **음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법-2**

[1032] 1. 컬럼: Thermo Scientific, ProPac™ SAX-10, Bio LC™, 4 X 250 mm

[1033] 2. 용매 A: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올; 용매 B: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올, 1.5 M NaCl; 유속: 0.75 ml/분

[1034] 3. 구배:

[1035] a. 시간 %A %B

[1036] b. 0.0 90 10

[1037] c. 3.00 90 10

[1038] d. 11.00 40 60

[1039] e. 14.00 40 60

[1040] f. 15.00 20 80

[1041] g. 16.00 90 10

[1042] h. 20.00 90 10

[1043] **단계 3: 정제된 접합체의 분석**

[1044] 접합체의 순도는 음이온 교환 크로마토그래피 방법-2를 사용하여 분석 HPLC에 의해 평가되었다.

접합체	SAX 체류 시간 (min)	% 순도 (피크 면적에 의한)
TfR-mAb--화합물 3-HPRT DAR 1	9.41	99
TfR-mAb-화합물 15-HPRT DAR 1	8.83	99
TfR-mAb-화합물 27-HPRT DAR 1	8.54	99
TfR-mAb-화합물 28-MSTN DAR 1	8.96	99
TfR-mAb-화합물 3-MSTN DAR 1	9.39	99

[1045]

[1046] **생체내 연구**

[1047] 생체내 실험(야생형 CD-1 마우스)에서 골격근에서의 미오스타틴(MSTN) 및 HPRT의 mRNA 하향조절을 매개하는 능력에 대해 접합체를 평가하였다. PBS 비히클 대조군 및 지시된 ASC 및 용량을 정맥내(iv) 주사를 통해 마우스에게 투여하였다(하기 표 참조). 168시간 후, 비복근(gastroc) 근육 조직을 수거하고, 액체 질소에서 급속 냉동시켰다. 비교 qPCR 검정을 사용하여 표적 조직에서의 mRNA 녹다운을 결정하였다. 전체 RNA를 조직으로부터 추출하고, 역전사시키고, 적절하게 설계된 프라이머 및 프로브를 사용하여 TaqMan qPCR을 사용하여 mRNA 수준을 정량하였다. PPIB(하우스키핑 유전자)는 내부 RNA 로딩 대조군으로서 사용되었으며, 결과는 비교 Ct 방법에 의해 계산되었으며, 여기서 표적 유전자 Ct 값과 PPIB Ct 값 간의 차이(△Ct)가 계산된 후, 2차 차이(△△Ct)를 취하여 PBS 대조군에 대해 추가로 표준화되었다.

그룹	시험 품목	N	siRNA 용량 (mg/kg)	용량 부피 (mL/kg)	채취 시간 (h)
1	TfR1-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	3	**5.0**	168
2	TfR1-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	1	**5.0**	168
3	TfR1-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	0.3	**5.0**	168
4	TfR1-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	0.1	**5.0**	168
5	TfR1-mAb-화합물 15-HPRT DAR1	4	3.0	**5.0**	168
6	TfR1-mAb-화합물 15-HPRT DAR1	4	1	**5.0**	168
7	TfR1-mAb-화합물 15-HPRT DAR1	4	0.3	**5.0**	168

[1048]

8	TfR1-mAb-화합물 15-HPRT DAR1	4	0.1	**5.0**	168
9	TfR1-mAb-화합물 27-HPRT DAR1	4	0.5	**5.0**	168
10	TfR1-mAb-화합물 27-HPRT DAR1	4	0.5	**5.0**	168
11	TfR1-mAb-화합물 27-HPRT DAR1	4	0.5	**5.0**	168
12	TfR1-mAb-화합물 27-HPRT DAR1	4	0.5	**5.0**	168
13	TfR1-mAb-화합물 28-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
14	TfR1-mAb-화합물 28-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
15	TfR1-mAb-화합물 28-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
16	TfR1-mAb-화합물 28-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
17	TfR1-mAb-화합물 3-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
18	TfR1-mAb-화합물 3-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
19	TfR1-mAb-화합물 3-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
20	TfR1-mAb-화합물 3-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
21	PBS 대조군	5		**5.0**	168

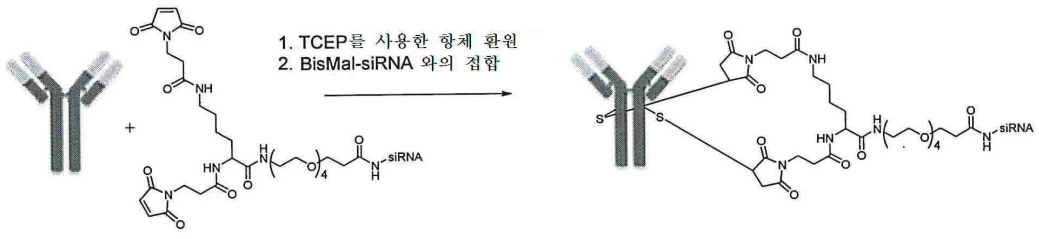
[1049]

[1050] 도 4는 siRNA 가이드 가닥 상의 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조가 트랜스페린 수용체를 표적으로 하는 항-TfR mAb에 접합될 때 위 근육에서 이들의 표적 유전자의 용량 의존적 하향조절을 나타냄을 보여준다. 유사체의 활성은 표준 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조와 유사하였다.

[1051] **실시예 14. 2017-PK-421-WT: siRNA의 생체내 트랜스페린 mAb 접합체 전달**

[1052] 그룹 1-12의 경우, 21mer MSTN 가이드 가닥은 인간/마우스 MSTN에 대해 설계되었다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAUUAUUUGUUCUUUGCCUU이었다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 이중 가닥 siRNA를 수득하였다. 5' 말단에 3개의 상이한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조(화합물 3, 15 및 26)를 갖는 3개의 가이드 가닥을 제조하였다. 패신저 가닥은 포스포디에스테르-반전된 무염기 연결을 통해 5' 말단에 접합 핸들을 가졌다.

[1053] 항-TfR1 mAb-MSTN DAR1 접합체는 다음과 같이 합성되었다:



[1054]

[1055] **단계 1: TCEP를 사용한 항체 환원**

[1056] 항체를 1 mM DTPA와 함께 25 mM 보레이트 버퍼(pH 8)로 버퍼를 교환하고, 10 mg/ml 이하의 농도로 만들었다. 이 용액에, 동일한 보레이트 버퍼 중의 4당량의 TCEP를 첨가하고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이팅하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 pH 6.0의 10 mM 아세테이트 버퍼 중의 BisMal-siRNA(1.25당량)의 용액과 조합하고, 밤새 4℃에서 유지하였다. 분석 SAX 컬럼 크로마토그래피에 의한 반응 혼합물의 분석은 반응하지 않은 항체 및 siRNA와 함께 항체 siRNA 접합체를 나타내었다. 반응 혼합물을 10 EQ의 N-에틸말레이미드(DMSO 중 10 mg/mL의)로 처리하여 임의의 남아있는 유리 시스테인 잔기를 캡핑하였다.

[1057] **단계 2: 정제**

[1058] 조질 반응 혼합물을 음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법-1을 사용한 AKTA Pure FPLC에 의해 정제하였다. DAR1 및 DAR2 항체-siRNA 접합체를 함유하는 분획을 단리하고, 농축하고, pH 7.4의 PBS로 버퍼를 교환하였다.

[1059] **음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법-1**

[1060] 1. 컬럼: Tosoh Bioscience, TSKGel SuperQ-5PW, 21.5 mm ID X 15 cm, 13 um

[1061] 2. 용매 A: 20 mM TRIS 버퍼, pH 8.0; 용매 B: 20 mM TRIS, 1.5 M NaCl, pH 8.0; 유속: 6.0 ml/분

[1062] 3. 구배:

[1063] a. %A %B 컬럼 부피

[1064] b. 100 0 1

[1065] c. 81 19 0.5

[1066] d. 50 50 13

[1067] e. 40 60 0.5

[1068] f. 0 100 0.5

[1069] g. 100 0 2

[1070] **음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법-2**

[1071] 1. 컬럼: Thermo Scientific, ProPac™ SAX-10, Bio LC™, 4 X 250 mm

[1072] 2. 용매 A: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올; 용매 B: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올, 1.5 M NaCl; 유속: 0.75 ml/분

[1073] 3. 구배:

[1074] a. 시간 %A %B

[1075] b. 0.0 90 10

[1076] c. 3.00 90 10

[1077] d. 11.00 40 60

[1078] e. 14.00 40 60

[1079] f. 15.00 20 80

[1080] g. 16.00 90 10

[1081] h. 20.00 90 10

[1082] **단계 3: 정제된 접합체의 분석**

[1083] 접합체의 순도는 음이온 교환 크로마토그래피 방법-2를 사용하여 분석 HPLC에 의해 평가되었다.

[1084]

접합체	SAX 체류 시간 (min)	% 순도 (피크 면적에 의한)
TfR-화합물 3-MSTN.mff3s DAR 1	8.99	99
TfR-화합물 15-MSTN DAR 1	9.12	99
TfR-화합물 26-MSTN DAR 1	9.09	99

[1085] **생체내 연구**

[1086] 생체내 실험(야생형 CD-1 마우스)에서 골격근에서의 미오스타틴(MSTN)의 mRNA 하향조절을 매개하는 능력에 대해 접합체를 평가하였다. 하기 표에 나타낸 바와 같이, PBS 비히클 대조군 및 지시된 ASC 및 용량을 정맥내(iv) 주사를 통해 마우스에게 투여하였다. 168시간 후, 비복근(gastroc), 사두근(quad) 및 (C) 심장 근육 조직을 수거

하고, 액체 질소에서 급속 냉동시켰다. 방법 섹션에서 설명된 바와 같이, 비교 qPCR 검정을 사용하여 표적 조직에서의 mRNA 녹다운을 결정하였다. 전체 RNA를 조직으로부터 추출하고, 역전사시키고, 적절하게 설계된 프라이머 및 프로브를 사용하여 TaqMan qPCR을 사용하여 mRNA 수준을 정량하였다. PPIB(하우스키핑 유전자)는 내부 RNA 로딩 대조군으로서 사용되었으며, 결과는 비교 Ct 방법에 의해 계산되었으며, 여기서 표적 유전자 Ct 값과 PPIB Ct 값 간의 차이(△Ct)가 계산된 후, 2차 차이(△△Ct)를 취하여 PBS 대조군에 대해 추가로 표준화되었다.

[1087]

그룹	시험 품목	N	siRNA 용량 (mg/kg)	용량 부피 (mL/kg)	채취 시간 (h)
1	TfR1-mAb-화합물 26-MSTN DAR1	4	3	**5.0**	168
2	TfR1-mAb-화합물 26-MSTN DAR1	4	1	**5.0**	168
3	TfR1-mAb-화합물 26-MSTN DAR1	4	0.3	**5.0**	168
4	TfR1-mAb-화합물 26-MSTN DAR1	4	0.1	**5.0**	168
5	TfR1-mAb-화합물 15-MSTN DAR1	4	3.0	**5.0**	168
6	TfR1-mAb-화합물 15-MSTN DAR1	4	1	**5.0**	168
7	TfR1-mAb-화합물 15-MSTN DAR1	4	0.3	**5.0**	168
8	TfR1-mAb-화합물 15-MSTN DAR1	4	0.1	**5.0**	168
9	TfR1-mAb-화합물 3-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
10	TfR1-mAb-화합물 3-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
11	TfR1-mAb-화합물 3-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
12	TfR1-mAb-화합물 3-MSTN DAR1	4	0.5	**5.0**	168
13	PBS 대조군	5		**5.0**	168

[1088]

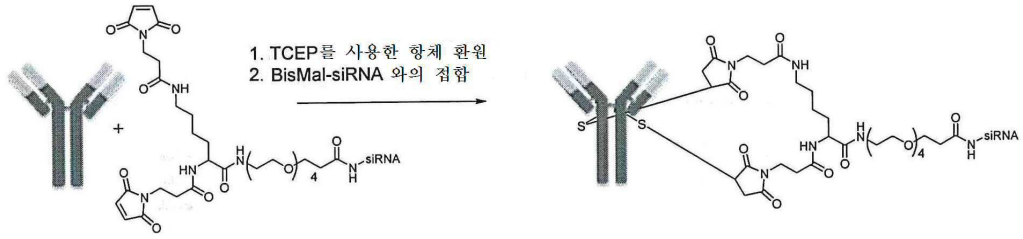
[1089] 도 5는 가이드 가닥의 5' 말단에 상이한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조를 함유하는 항체 siRNA 접합체에 의한 비복근, 사두근 및 심장 근육에서의 MSTN mRNA 하향조절을 입증한다. 유사체의 활성은 표준 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조와 유사하였다.

[1090] **실시예 15. 2017-PK-422-WT: siRNA의 생체내 트랜스페린 mAb 접합체 전달**

[1091] 그룹 1-4 및 9-12의 경우, 21mer HPRT 가이드 가닥을 마우스 HPRT에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAAAAUCUACAGUCAUAGUU이었다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 이중 가닥 siRNA를 수득하였다. 5' 말단에 화합물 3 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조를 갖는 가이드 가닥을 제조하였다. 패신저 가닥은 반전된 무염기 포스포디에스테르 링커를 통해 5' 말단에 접합 핸들을 가졌다(도 1a 참조).

[1092] 그룹 5-8 및 13-16의 경우, 21mer HPRT 가이드 가닥을 마우스 HPRT에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAAAAUCUACAGUCAUAGUU이었다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 이중 가닥 siRNA를 수득하였다. 5' 말단에 화합물 26 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조를 갖는 가이드 가닥을 제조하였다. 패신저 가닥은 말단 포스포로티오에이트를 통해 5' 말단에 접합 핸들을 가졌다(도 1b 참조).

[1093] 항-TfR1 mAb-HPRT DAR1 접합체는 다음과 같이 합성되었다:



[1094]

[1095] **단계 1: TCEP를 사용한 항체 환원**

[1096] 항체를 1 mM DTPA와 함께 25 mM 보레이트 버퍼(pH 8)로 버퍼를 교환하고, 10 mg/ml 이하의 농도로 만들었다. 이 용액에, 동일한 보레이트 버퍼 중의 4당량의 TCEP를 첨가하고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이팅하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 10 mM 아세테이트 버퍼(pH 6.0) 중의 BisMal-siRNA(1.25당량)의 용액과 조합하고, 밤새 4℃에서 유지하였다. 분석 SAX 컬럼 크로마토그래피에 의한 반응 혼합물의 분석은 반응하지 않은 항체 및 siRNA와 함께 항체 siRNA 접합체를 나타내었다. 반응 혼합물을 10 EQ의 N-에틸말레이미드(DMSO 중 10 mg/mL의)로 처리하여 임의의 남아있는 유리 시스테인 잔기를 캡핑하였다.

[1097] **단계 2: 정제**

[1098] 조질 반응 혼합물을 음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법-1을 사용한 AKTA Pure FPLC에 의해 정제하였다. DAR1 및 DAR2 항체-siRNA 접합체를 함유하는 분획을 단리하고, 농축하고, pH 7.4의 PBS로 버퍼를 교환하였다.

[1099] **음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법-1**

[1100] 1. 컬럼: Tosoh Bioscience, TSKGel SuperQ-5PW, 21.5 mm ID X 15 cm, 13 um

[1101] 2. 용매 A: 20 mM TRIS 버퍼, pH 8.0; 용매 B: 20 mM TRIS, 1.5 M NaCl, pH 8.0; 유속: 6.0 ml/분

[1102] 3. 구배:

[1103] a. %A %B 컬럼 부피

[1104] b. 100 0 1

[1105] c. 81 19 0.5

[1106] d. 50 50 13

[1107] e. 40 60 0.5

[1108] f. 0 100 0.5

[1109] g. 100 0 2

[1110] **음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법-2**

[1111] 1. 컬럼: Thermo Scientific, ProPac™ SAX-10, Bio LC™, 4 X 250 mm

[1112] 2. 용매 A: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올; 용매 B: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올, 1.5 M NaCl; 유속: 0.75 ml/분

[1113] 3. 구배:

[1114] a. 시간 %A %B

[1115] b. 0.0 90 10

[1116] c. 3.00 90 10

[1117] d. 11.00 40 60

[1118] e. 14.00 40 60

[1119] f. 15.00 20 80

[1120] g. 16.00 90 10

[1121] h. 20.00 90 10

[1122] **단계 3: 정제된 접합체의 분석**

[1123] 접합체의 순도는 음이온 교환 크로마토그래피 방법-2를 사용하여 분석 HPLC에 의해 평가되었다.

[1124]

접합체	SAX 체류 시간 (min)	% 순도 (피크 면적에 의한)
TfR-화합물 3-HPRT DAR 1	9.14	99
TfR-화합물 26-HPRT DAR 1	8.54	99
ASGR-화합물 3-HPRT DAR 1	9.3	99
ASGR-화합물 26-MSTN DAR 1	8.62	99

[1125] **생체내 연구**

[1126] 생체내 실험(야생형 CD-1 마우스)에서 근육 및 간에서의 HPRT의 mRNA 하향조절을 매개하는 능력에 대해 접합체를 평가하였다. 하기 표에 나타낸 바와 같이, PBS 비히클 대조군 및 지시된 ASC 및 용량을 정맥내(iv) 주사를 통해 마우스에게 투여하였다. 168시간 후, 비복근(gastroc) 및 간 조직을 수거하고, 액체 질소에서 급속 냉동시켰다. 방법 섹션에서 설명된 바와 같이, 비교 qPCR 검정을 사용하여 표적 조직에서의 mRNA 녹다운을 결정하였다. 전체 RNA를 조직으로부터 추출하고, 역전사시키고, 적절하게 설계된 프라이머 및 프로브를 사용하여 TaqMan qPCR을 사용하여 mRNA 수준을 정량하였다. PPIB(하우스키핑 유전자)는 내부 RNA 로딩 대조군으로서 사용되었으며, 결과는 비교 Ct 방법에 의해 계산되었으며, 여기서 표적 유전자 Ct 값과 PPIB Ct 값 간의 차이(△Ct)가 계산된 후, 2차 차이(△△Ct)를 취하여 PBS 대조군에 대해 추가로 표준화되었다.

[1127]

그룹	시험 품목	N	siRNA 용량 (mg/kg)	용량 부피 (mL/kg)	채취 시간 (h)
1	TfR1-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	1	5.0	168
2	TfR1-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	0.3	5.0	168
3	TfR1-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	0.1	5.0	168
4	TfR1-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	0.03	5.0	168
5	TfR1-mAb-화합물 26-HPRT DAR1	4	1	5.0	168
6	TfR1-mAb-화합물 26-HPRT DAR1	4	0.3	5.0	168

7	TfR1-mAb-화합물 26-HPRT DAR1	4	0.1	5.0	168
8	TfR1-mAb-화합물 26-HPRT DAR1	4	0.03	5.0	168
9	ASGR-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	1	5.0	168
10	ASGR-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	0.3	5.0	168
11	ASGR-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	0.1	5.0	168
12	ASGR-mAb-화합물 3-HPRT DAR1	4	0.03	5.0	168
13	ASGR-mAb-화합물 26-HPRT DAR1	4	1	5.0	168
14	ASGR-mAb-화합물 26-HPRT DAR1	4	0.3	5.0	168
15	ASGR-mAb-화합물 26-HPRT DAR1	4	0.1	5.0	168
16	ASGR-mAb-화합물 26-HPRT DAR1	4	0.03	5.0	168
17	PBS 대조군	5		5.0	168

[1128]

[1129] 도 6은 siRNA 가이드 가닥 상의 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조가 마우스에게 IV 투여한 후, 마우스 간 및 비복근에서 HPRT 표적 유전자의 용량 의존적 하향조절을 매개할 수 있음을 입증한다. 근육 상의 트랜스페린 수용체를 표적으로 하는 항-TfR mAb에 접합될 때, siRNA는 근육에서 HPRT 하향조절을 매개할 수 있었다. 간세포 상의 ASGR 수용체를 표적으로 하는 항-ASGR mAb에 접합될 때, siRNA는 간에서 HPRT 하향조절을 매개할 수 있었다.

[1130] **실시예 16. HCT116 세포에서 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조의 시험관내 활성**

[1131] **siRNA 설계 및 합성:** 21mer SSB 가이드 가닥을 마우스 SSB에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUACAUUAAAGUCUGUUGUUU이었다. 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조(화합물 3, 30 및 32)를 포함하는 3가지 버전을 제조하였다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조는 도 A3에 기술된 아미다이트를 사용하여 통합되었다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 상기 설명된 바와 같은 이중 가닥 siRNA를 수득하였다.

[1132] **시험관내 연구:** 상이한 siRNA를 100 nM, 10 nM, 1 nM, 0.1 nM, 0.01 nM, 0.001 nM 및 0.0001 nM의 최종 농도에서 인간 결장직장 암종 HCT116 세포 내로 형질감염시켰다. siRNA는 제조자의 "정방향 형질감염" 지침에 따라 시판되는 형질감염 시약인 리포펙타민 RNAiMAX(Life Technologies)와 함께 제제화되었다. 세포는 웰당 50000개의 세포로 24웰 조직 배양 플레이트 상에 형질감염되기 24시간 전에 3회 플레이팅되었다. 형질감염 48시간 후에, 세포를 PBS로 세척하고, TRIzol® 시약(Life Technologies)으로 수집하였다. 제조자의 지침에 따라, Direct-zol-96 RNA 키트(Zymo Research)를 사용하여 RNA를 단리하였다. 제조자의 지침에 따라, 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 사용하여 10 ㎕의 RNA를 cDNA로 역전사시켰다. cDNA 샘플은 TaqMan® 패스트 어드밴스트 매스터 믹스(Applied Biosystems)를 사용하여 HPRT-특이적 및 PPIB-특이적 TaqMan 유전자 발현 프로브(Thermo Fisher)에 의해 qPCR에 의해 평가되었다. 각각의 샘플 내에서 HPRT 값을 PPIB 유전자 발현으로 표준화하였다. HPRT 하향조절의 정량은 표준 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 방법을 사용하여 수행되었다. 모든 실험은 3회 수행되었다.

[1133] EC_{50} 값은 다음과 같았다:

샘플	EC50 (pM)
화합물 3-SSB	4.00
화합물 30-SSB	0.44
화합물 32-SSB	1.46

[1134]

[1135] 도 7은 이중체의 시험관내 형질감염 후, SSB siRNA의 가이드 가닥의 5' 말단 상의 신규한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조가 RISC에 로딩될 수 있고 표적 SSB 유전자의 서열 특이적 하향조절을 매개할 수 있음을

나타내는 용량 반응 곡선을 도시한 것이다. 유사체(화합물 30 및 32)의 활성은 표준 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드(화합물 3)와 유사하였다.

[1136] **실시예 17. 횡문근육종 세포에서 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조의 시험관내 활성**

[1137] **siRNA 설계 및 합성:** 21mer 미오스타틴(MSTN) 가이드 가닥을 마우스 및 인간 MSTN에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAUUAUUUGUUCUUUGCCUU이었다. 상이한 구조(화합물 3, 26, 30 및 32)를 포함하는 4가지 버전을 제조하였다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조는 상기 설명된 바와 같은 아미다이트를 사용하여 통합되었다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 상기 설명된 바와 같이 이중 가닥 siRNA를 수득하였다.

[1138] 또한, 21mer SSB 가이드 가닥을 마우스 SSB에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUACAUUAAAGUCUGUUGUUU이었다. 상이한 구조(화합물 3, 30 및 32)를 포함하는 3가지 버전을 제조하였다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조는 상기 설명된 바와 같은 아미다이트를 사용하여 통합되었다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 상기 설명된 바와 같이 이중 가닥 siRNA를 수득하였다.

[1139] **시험관내 연구**: siRNA의 활성을 형질감염된 인간 횡문근육종 세포(SJCRH30, ATCC CRL-2061)에서 평가하였다. 10% 열 불활성화된 FBS(Gibco) 및 10 mM FIEPES 및 1 mM 피루브산나트륨이 보충된 RPMI-1640에서 세포를 성장시켰다. siRNA 형질감염을 위해, 세포를 24웰 플레이트 상에 20,000개 세포/웰의 밀도로 플레이팅하고, 제조자의 "정방향 형질감염" 지침에 따라 리포펙타민 RNAiMAX(Life Technologies)를 사용하여 다양한 농도의 siRNA(0.0001-100 nM의 최종 농도)로 형질감염시켰다. 형질감염 72시간 후에, 세포를 PBS로 세척하고, 300 ㎕/웰의 TRIzol® 시약(Life Technologies)으로 수집하였다. 제조자의 지침에 따라, Direct-zol-96 RNA 키트(Zymo Research)를 사용하여 RNA를 단리하였다. 제조자의 지침에 따라, 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 사용하여 10 ㎕의 RNA를 cDNA로 역전사시켰다. cDNA 샘플은 TaqMan® 패스트 어드밴스트 매스터 믹스(Applied Biosystems)를 사용하여 MSTN-특이적 및 PPIB-특이적 TaqMan 유전자 발현 프로브(Thermo Fisher)를 사용하는 qPCR 및 ΔΔCt 방법에 의해 평가되었다. 개별 실험은 2회 또는 3회 수행되었다.

[1140] 도 8A는 이중체의 시험관내 형질감염 후, MSTN siRNA의 가이드 가닥 상의 신규한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조가 RISC에 로딩될 수 있고 표적 MSTN 유전자의 서열 특이적 하향조절을 매개할 수 있음을 나타내는 용량 반응 곡선을 도시한 것이다. 유사체(화합물 26, 30 및 32)의 활성은 표준 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드(화합물 3)와 유사하였다.

[1141] 도 8B는 이중체의 시험관내 형질감염 후, SSB siRNA의 가이드 가닥 상의 신규한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조가 RISC에 로딩될 수 있고 표적 SSB 유전자의 서열 특이적 하향조절을 매개할 수 있음을 나타내는 용량 반응 곡선을 도시한 것이다. 유사체(화합물 30 및 32)의 활성은 표준 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드(화합물 3)와 유사하였다.

[1142] **실시예 18. 외관상 건강한 인간 유래 불멸화 골격근 근모세포(MB)에서 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조의 시험관내 활성**

[1143] **siRNA 설계 및 합성:** 21mer 미오스타틴(MSTN) 가이드 가닥을 마우스 및 인간 MSTN에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUAUUAUUUGUUCUUUGCCUU이었다. 상이한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조(화합물 3, 26, 30 및 32)를 포함하는 4가지 버전을 제조하였다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조는 상기 설명된 바와 같은 아미다이트를 사용하여 통합되었다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 상기 설명된 바와 같이 이중 가닥 siRNA를 수득하였다.

[1144] 또한, 21mer SSB 가이드 가닥을 마우스 SSB에 대해 설계하였다. 가이드/안티센스 가닥의 서열(5'에서 3'으로)은 UUACAUUAAAGUCUGUUGUUU이었다. 상이한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조(화합물 3, 30 및 32)를 포함하는 3가지 버전을 제조하였다. 가이드 및 완전 상보성 RNA 패신저 가닥을 표준 포스파르아미다이트 화학을 사용하여 고체 상에 조립하고, HPLC를 통해 정제하였다. 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조는 상기 설명

된 바와 같은 아미다이트를 사용하여 통합되었다. RNAi의 분야에서 잘 설명된 염기, 당 및 포스페이트 변형을 사용하여 이중체의 효능을 최적화하고, 면역원성을 감소시켰다. 정제된 단일 가닥을 이중체화하여 상기 설명된 바와 같이 이중 가닥 siRNA를 수득하였다.

[1145] **시험관내 연구**: siRNA의 활성을 외관상 건강한 인간 유래 불멸화 골격근 근모세포(MB)(프랑스 소재 Institut de Myologie의 데니스 펄링(Denis Furling)으로부터 입수함)에서 평가하였다. MB 세포를 완전한 골격근 세포 성장 배지(PromoCell)에서 성장시켰다. 웰당 4000개의 (MB) 세포로 96웰 조직 배양 플레이트 상에서 3회 형질감염시키기 24시간 전에 세포를 플레이팅하였다. siRNA를 세포 내로 50 nM, 5.5556 nM, 0.6173 nM, 0.0686 nM, 0.0076 nM, 0.0008 nM 및 0.0001 nM의 최종 농도로 형질감염시켰다. siRNA는 제조자의 "정방향 형질감염" 프로토콜 지침에 따라 시판되는 형질감염 시약인 리포펙타민 RNAiMAX(Life Technologies)를 사용하여 제제화하였다. 형질감염 48시간 후에, 세포를 PBS로 세척하고, TRIzol® 시약(Life Technologies)으로 수집하였다. 제조자의 지침에 따라, Direct-zol-96 RNA 키트(Zymo Research)를 사용하여 RNA를 단리하였다. 제조자의 지침에 따라, 고용량 cDNA 역전사 키트(Applied Biosystems)를 사용하여 10 ㎕의 RNA를 cDNA로 역전사시켰다. cDNA 샘플은 TaqMan® 패스트 어드밴스트 매스터 믹스(Applied Biosystems)를 사용하여 SSB-특이적, MSTN-특이적 및 PPIB-특이적 TaqMan 유전자 발현 프로브(Thermo Fisher)를 사용하는 qPCR에 의해 평가되었다. 각각의 샘플 내에서 SSB 및 MSTN 발현 값을 PPIB 유전자 발현으로 표준화하였다. 표준 2-ΔΔCt 방법을 사용하여 SSB 및 MSTN 하향 조절의 정량을 수행하였다. 모든 실험은 3회 수행되었다.

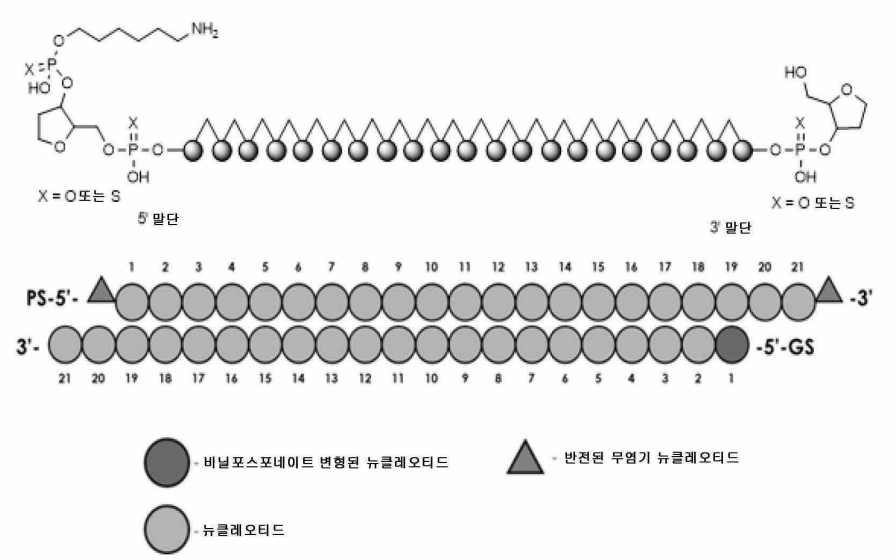
[1146] 도 9A는 이중체의 시험관내 형질감염 후, MSTN siRNA의 가이드 가닥 상의 신규한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조가 RISC에 로딩될 수 있고 표적 MSTN 유전자의 서열 특이적 하향조절을 매개할 수 있음을 나타내는 용량 반응 곡선을 도시한 것이다. 유사체(화합물 26, 30 및 32)의 활성은 표준 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드(화합물 3)와 유사하였다.

[1147] 도 9B는 이중체의 시험관내 형질감염 후, SSB siRNA의 가이드 가닥 상의 신규한 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드 구조가 RISC에 로딩될 수 있고 표적 SSB 유전자의 서열 특이적 하향조절을 매개할 수 있음을 나타내는 용량 반응 곡선을 도시한 것이다. 유사체(화합물 30 및 32)의 활성은 표준 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드(화합물 3)와 유사하였다.

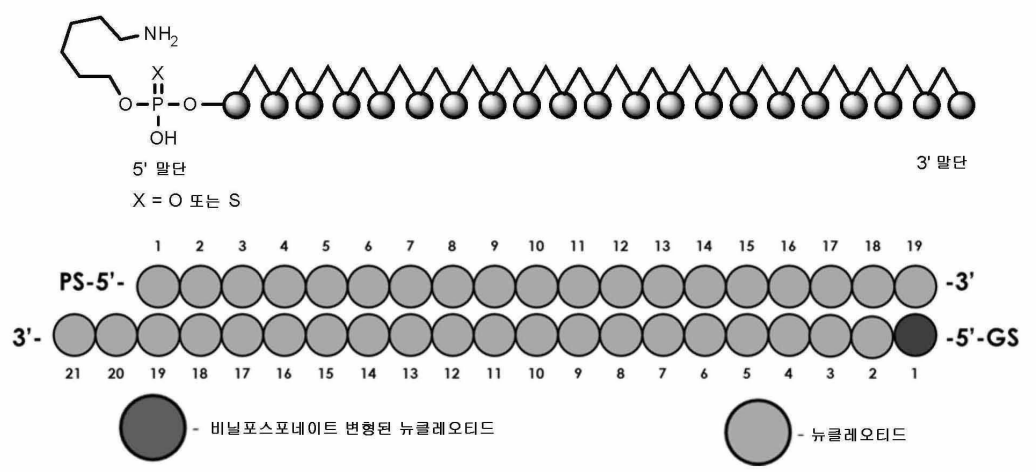
[1148] 본 개시내용의 바람직한 실시양태가 본원에서 제시되고 설명되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 개시내용을 벗어나지 않으면서 다양한 변형, 변경, 및 치환이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 실시될 것이다. 본원에서 설명되는 개시내용의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 개시내용을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해하여야 한다. 하기 청구범위는 본 개시내용의 범위를 정의하고, 이들 청구범위 및 그의 균등물에 속하는 방법 및 구조는 이에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

도면

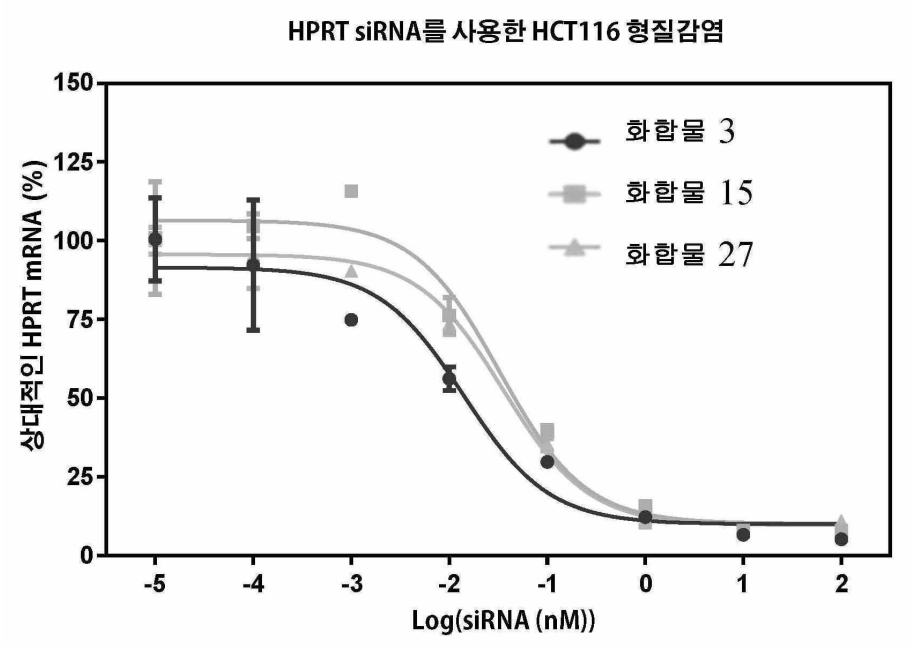
도면1a


X = O또는 S
5' 말단
3' 말단
X = O 또는 S
PS-5'-
-3'
3'-
-5'-GS
- 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드
- 반전된 무염기 뉴클레오티드
- 뉴클레오티드

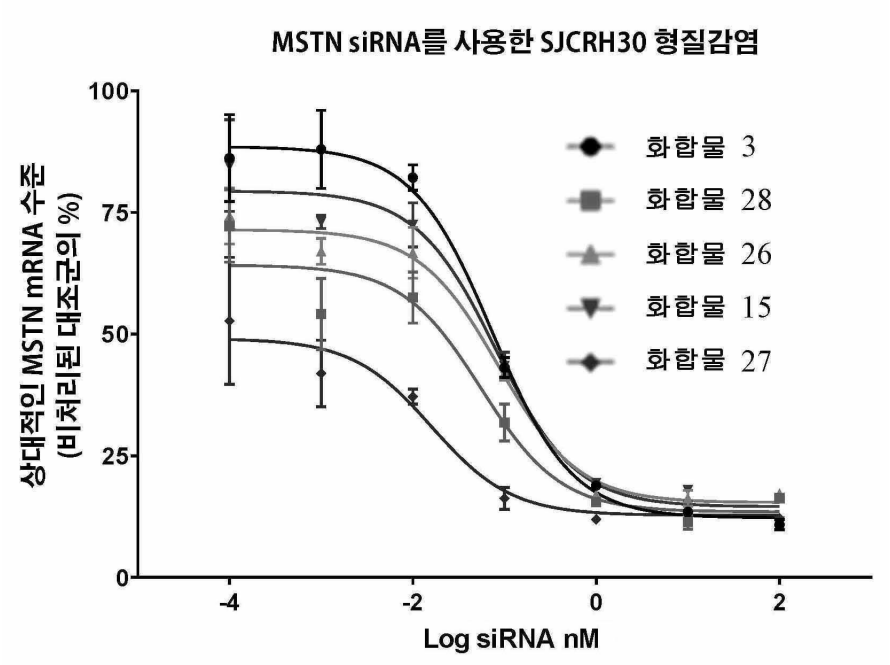
도면1b


5' 말단
X = O 또는 S
3' 말단
PS-5'-
-3'
3'-
-5'-GS
- 비닐포스포네이트 변형된 뉴클레오티드
- 뉴클레오티드

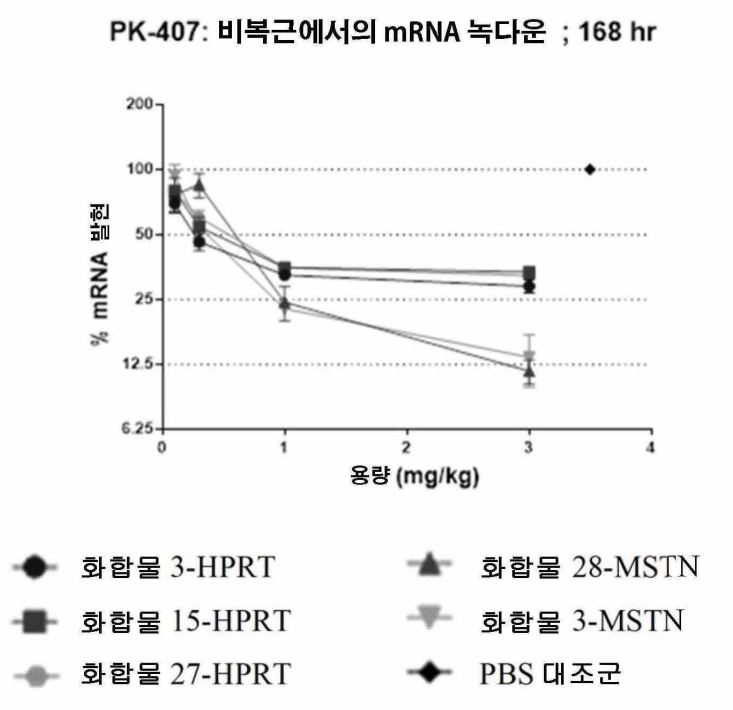
도면2


HPRT siRNA를 사용한 HCT116 형질감염
상대적인 HPRT mRNA (%)
150
125
100
75
50
25
0
-5
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log(siRNA (nM))
화합물 3
화합물 15
화합물 27

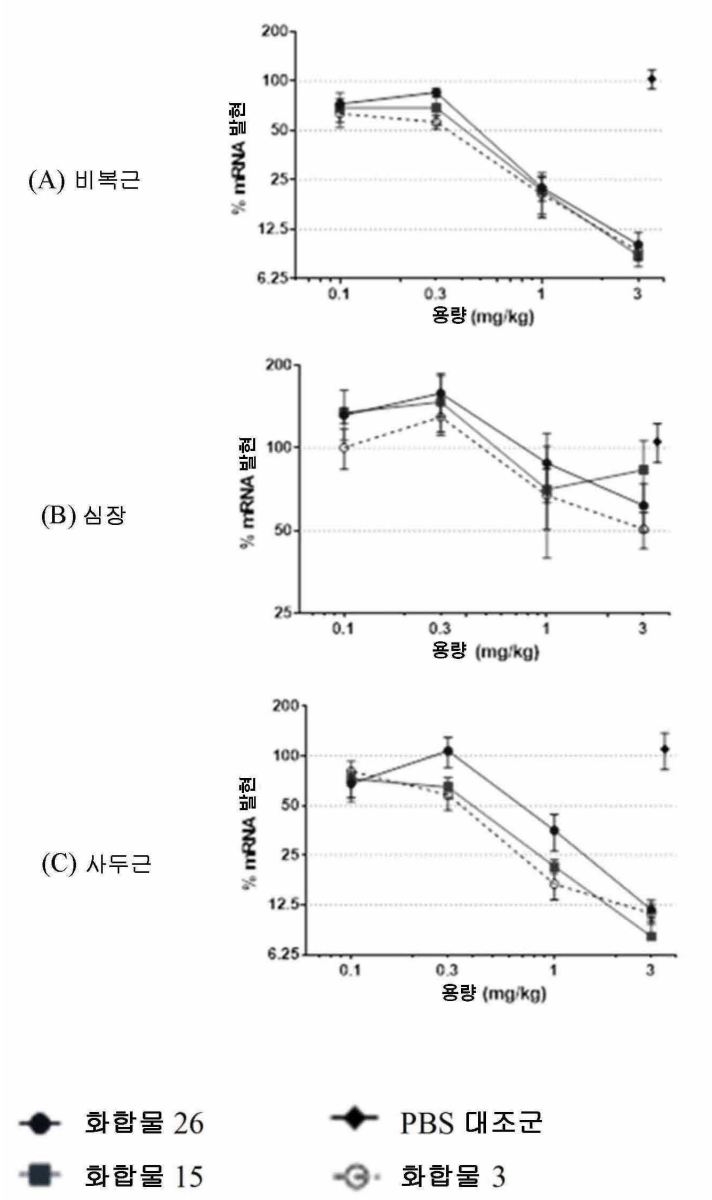
도면3


MSTN siRNA를 사용한 SJCRH30 형질감염
상대적인 MSTN mRNA 수준
(비처리된 대조군의 %)
100
75
50
25
0
-4
-2
0
2
Log siRNA nM
화합물 3
화합물 28
화합물 26
화합물 15
화합물 27

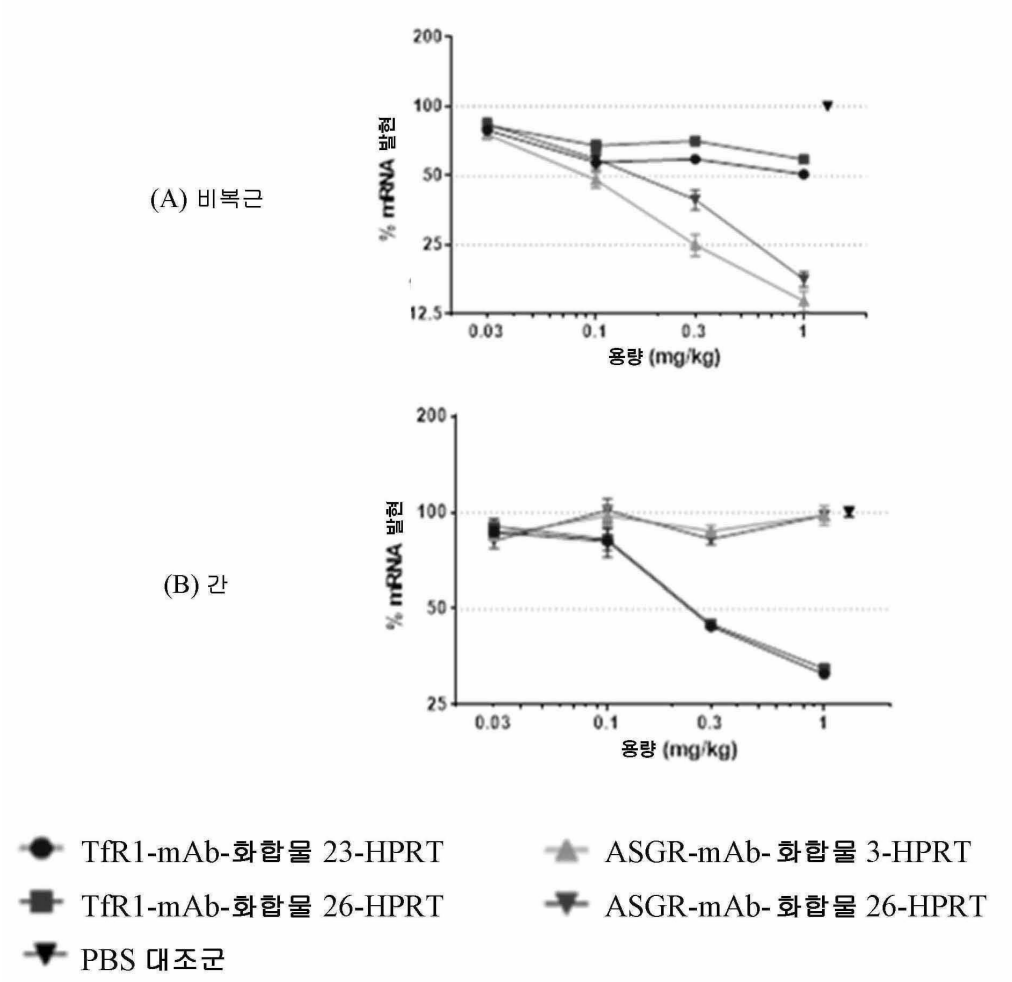
도면4


PK-407: 비복근에서의 mRNA 녹다운 ; 168 hr
% mRNA 발현
200
100
50
25
12.5
6.25
0
1
2
3
4
용량 (mg/kg)
화합물 3-HPRT
화합물 15-HPRT
화합물 27-HPRT
화합물 28-MSTN
화합물 3-MSTN
PBS 대조군

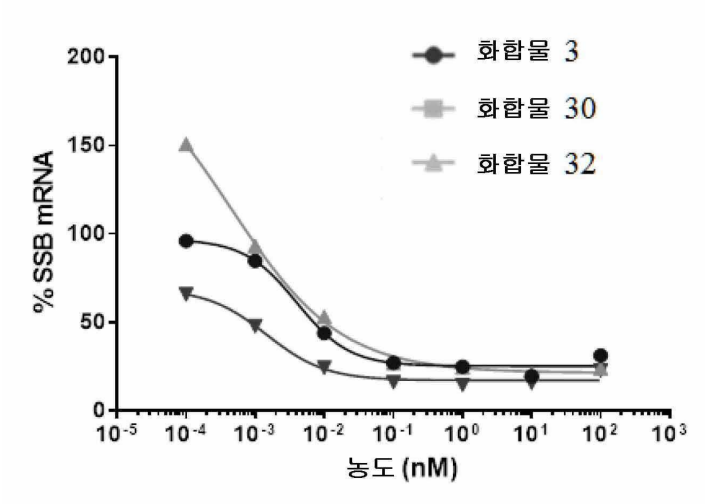
도면5


(A) 비복근
(B) 심장
(C) 사두근
% mRNA 발현
용량 (mg/kg)
200
100
50
25
12.5
6.25
0.1
0.3
1
3
화합물 26
화합물 15
PBS 대조군
화합물 3

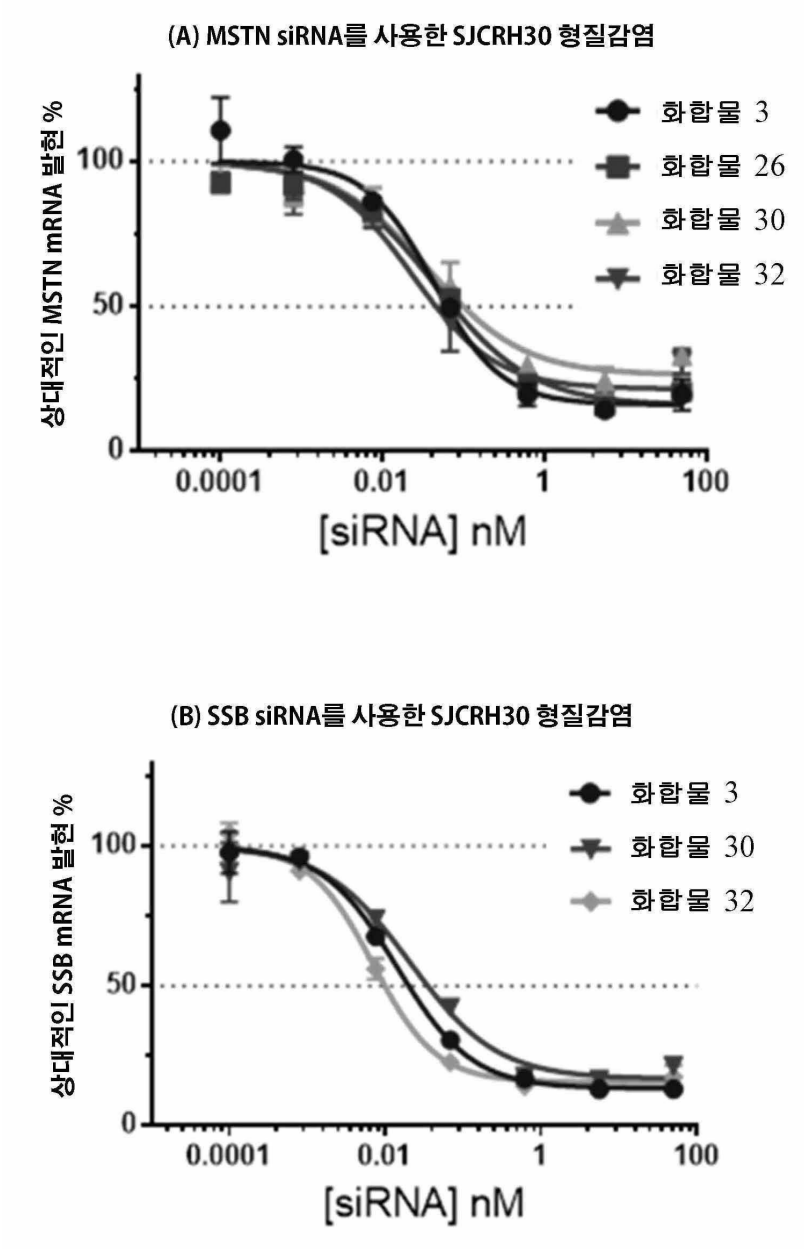
도면6


(A) 비복근
(B) 간
% mRNA 발현
200
100
50
25
12.5
0.03
0.1
0.3
1
용량 (mg/kg)
TfR1-mAb-화합물 23-HPRT
TfR1-mAb-화합물 26-HPRT
PBS 대조군
ASGR-mAb- 화합물 3-HPRT
ASGR-mAb- 화합물 26-HPRT

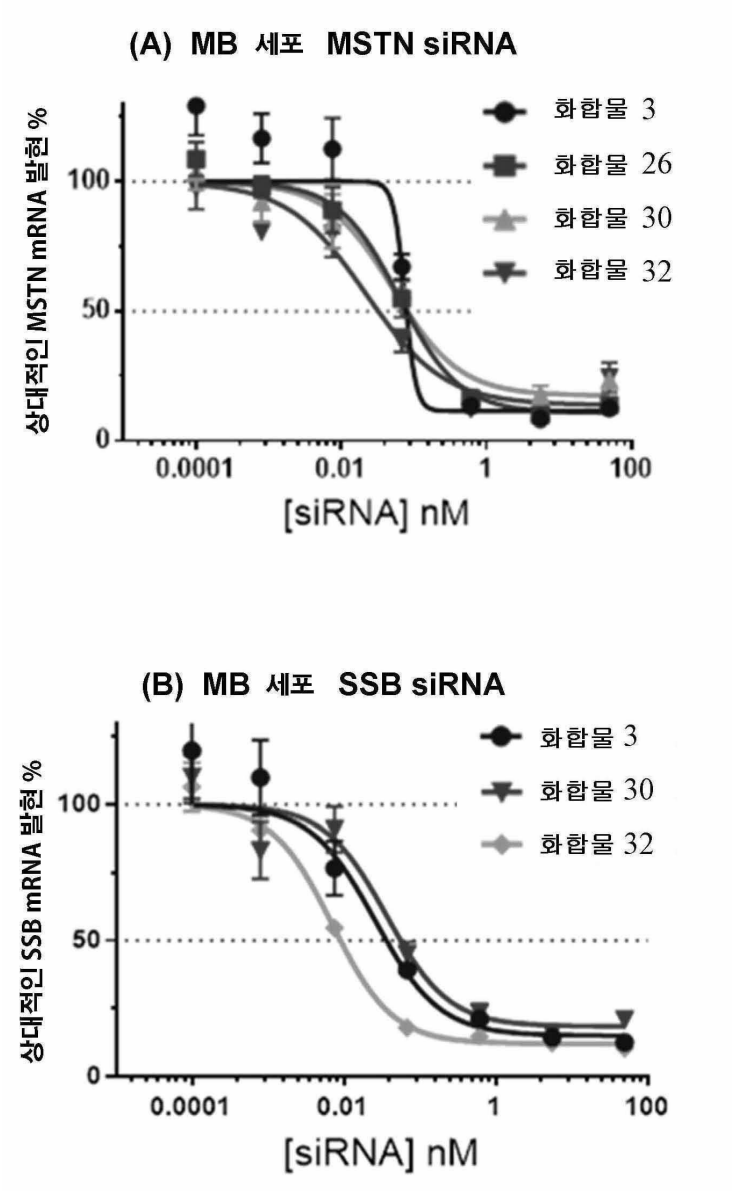
도면7


화합물 3
화합물 30
화합물 32
% SSB mRNA
200
150
100
50
0
10-5
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
103
농도 (nM)

도면8


(A) MSTN siRNA를 사용한 SJCRH30 형질감염
상대적인 MSTN mRNA 발현 %
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
[siRNA] nM
화합물 3
화합물 26
화합물 30
화합물 32
(B) SSB siRNA를 사용한 SJCRH30 형질감염
상대적인 SSB mRNA 발현 %
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
[siRNA] nM
화합물 3
화합물 30
화합물 32

도면9



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AVIDITY BIOSCIENCES LLC

<120> NUCLEIC ACID-POLYPEPTIDE COMPOSITIONS AND USES THEREOF

<130> 45532-719.601

<140> PCT/US2018/054444

<141> 2018-10-04

<150> 62/568,238

<151> 2017-10-04

<160> 1277

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

aaaugacuga auauaaacuu gug 23

<210> 2

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

aaugacugaa uauaaacuug ugg 23

<210> 3

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

aacuuguggu aguuggagcu ggu 23

<210> 4

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

uaggcaagag ugccuugacg aua 23

<210> 5

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

ggcaagagug ccuugacgau aca 23

<210> 6

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

gcaagagugc cuugacgaua cag 23

<210> 7

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

caagagugcc uugacgauac agc 23

<210> 8

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

agugccuuga cgauacagcu aau 23

<210> 9

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

gugccuugac gauacagcua auu 23

<210> 10

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

ccuugacgau acagcuaauu cag 23

<210> 11

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

cuugacgaua cagcuaauuc aga 23

<210> 12

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

uacagcuaau ucagaaucau uuu 23

<210> 13

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

uuguggacga auaugaucca aca 23

<210> 14

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

uggacgaaua ugauccaaca aua 23

<210> 15

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

ggacgaauau gauccaacaa uag 23

<210> 16

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 16

augacugaau auaaacuugt t 21

<210> 17

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 17

caaguuuaua uucagucaut t 21

<210> 18

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 18

ugacugaaua uaaacuugut t 21

<210> 19

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 19

acaaguuuau auucagucat t 21

<210> 20

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 20
cuugugguag uuggagcugt t 21
<210> 21
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 21
cagcuccaac uaccacaagt t 21
<210> 22
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 22
ggcaagagug ccuugacgat t 21
<210> 23
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 23

ucgucaaggc acucuugcct t 21

<210> 24

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 24

caagagugcc uugacgauat t 21

<210> 25

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 25

uaucgucaag gcacucuugt t 21

<210> 26

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 26

aagagugccu ugacgauact t 21

<210> 27

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 27

guaucgucaa ggcacucuut t 21

<210> 28

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 28

agagugccuu gacgauacat t 21

<210> 29

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 29

uguaucguca aggcacucut t 21

<210> 30

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 30

ugccuugacg auacagcuat t 21

<210> 31

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 31

uagcuguauc gucaaggcat t 21

<210> 32

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 32

gccuugacga uacagcuaat t 21

<210> 33

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 33
uuagcuguau cgucaaggct t 21

<210> 34
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 34
uugacgauac agcuaauuct t 21
<210> 35
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 35
gaauuagcug uaucgucaat t 21
<210> 36
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 36

ugacgauaca gcuaauucat t 21

<210> 37

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 37

ugaauuagcu guaucgucat t 21

<210> 38

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 38

cagcuaauuc agaaucauut t 21

<210> 39

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 39

aaugauucug aauuagcugt t 21

<210> 40

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 40

guggacgaau augauccaat t 21

<210> 41

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 41

uuggaucaua uucguccact t 21

<210> 42

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 42

gacgaauaug auccaacaat t 21

<210> 43

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 43

uuguuggauc auauucguct t 21

<210> 44

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 44

acgaauauga uccaacaaut t 21

<210> 45

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 45

auuguuggau cauauucgut t 21

<210> 46

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 46

ggcggccgga gucccgagcu agc 23

<210> 47

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

ggccggaguc ccgagcuagc ccc 23

<210> 48

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 48

gccggagucc cgagcuagcc ccg 23

<210> 49

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 49

ccggaguccc gagcuagccc cgg 23

<210> 50

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 50

cggagucccg agcuagcccc ggc 23

<210> 51

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

ggagucccga gcuagccccg gcg 23

<210> 52

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

gagucccgag cuagccccgg cgg 23

<210> 53

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

gucccgagcu agccccggcg gcc 23

<210> 54

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

ccggacgaca ggccaccucg ucg 23

<210> 55

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

cggacgacag gccaccucgu cgg 23

<210> 56

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

ggacgacagg ccaccucguc ggc 23

<210> 57

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

gacgacaggc caccucgucg gcg 23

<210> 58

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 58

acgacaggcc accucgucgg cgu 23

<210> 59

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

gacaggccac cucgucggcg ucc 23

<210> 60

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

acaggccacc ucgucggcgu ccg 23

<210> 61

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

caggccaccu cgucggcguc cgc 23

<210> 62

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 62

aggccaccuc gucggcgucc gcc 23

<210> 63

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

ggccaccucg ucggcguccg ccc 23

<210> 64

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

gccaccucgu cggcguccgc ccg 23

<210> 65

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

ccaccucguc ggcguccgcc cga 23

<210> 66

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

caccucgucg gcguccgccc gag 23

<210> 67

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 67

accucgucgg cguccgcccg agu 23

<210> 68

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

ccucgucggc guccgcccga guc 23

<210> 69

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

cucgucggcg uccgcccgag ucc 23

<210> 70

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

ucgucggcgu ccgcccgagu ccc 23

<210> 71

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

cgucggcguc cgcccgaguc ccc 23

<210> 72

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

cggcguccgc ccgagucccc gcc 23

<210> 73

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

ggcguccgcc cgagucccccg ccu 23

<210> 74

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

ccgcccgagu ccccgccucg ccg 23

<210> 75

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 75

ccaacgccac aaccaccgcg cac 23

<210> 76

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

caacgccaca accaccgcgc acg 23

<210> 77

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

aacgccacaa ccaccgcgca cgg 23

<210> 78

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

cgccacaacc accgcgcacg gcc 23

<210> 79

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 79

gccacaacca ccgcgcacgg ccc 23

<210> 80

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

ccacaaccac cgcgcacggc ccc 23

<210> 81

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

cgaugcgacc cuccgggacg gcc 23

<210> 82

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 82

gaugcgaccc uccgggacgg ccg 23

<210> 83

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

augcgacccu ccgggacggc cgg 23

<210> 84

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 84

gcgacccucc gggacggccg ggg 23

<210> 85

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 85

cgacccuccg ggacggccgg ggc 23

<210> 86

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

acccuccggg acggccgggg cag 23

<210> 87

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 87

aaagaaaguu ugccaaggca cga 23

<210> 88

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

aagaaaguuu gccaaggcac gag 23

<210> 89

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 89

gaaaguuugc caaggcacga gua 23

<210> 90

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

aaaguuugcc aaggcacgag uaa 23

<210> 91

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

aaguuugcca aggcacgagu aac 23

<210> 92

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

aguuugccaa ggcacgagua aca 23

<210> 93

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 93

guuugccaag gcacgaguaa caa 23

<210> 94

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

uuugccaagg cacgaguaac aag 23

<210> 95

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

uugccaaggc acgaguaaca agc 23

<210> 96

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

ucacgcaguu gggcacuuuu gaa 23

<210> 97

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

cacgcaguug ggcacuuuug aag 23

<210> 98

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 98

acgcaguugg gcacuuuuga aga 23

<210> 99

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 99

cgcaguuggg cacuuuugaa gau 23

<210> 100

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

gcaguugggc acuuuugaag auc 23

<210> 101

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 101

caguugggca cuuuugaaga uca 23

<210> 102

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

aguugggcac uuuugaagau cau 23

<210> 103

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

guugggcacu uuugaagauc auu 23

<210> 104

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

uugggcacuu uugaagauca uuu 23

<210> 105

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 105

uuuugaagau cauuuucuca gcc 23

<210> 106

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

uugaagauca uuuucucagc cuc 23

<210> 107

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 107

ugaagaucau uuucucagcc ucc 23

<210> 108

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 108

aucauuuucu cagccuccag agg 23

<210> 109

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 109

ucagccucca gaggauguuc aau 23

<210> 110

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 110

agccuccaga ggauguucaa uaa 23

<210> 111

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 111

gccuccagag gauguucaau aac 23

<210> 112

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 112

ccagaggaug uucaauaacu gug 23

<210> 113

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 113

agaggauguu caauaacugu gag 23

<210> 114

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 114

gauguucaau aacugugagg ugg 23

<210> 115

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 115

uguucaauaa cugugaggug guc 23

<210> 116

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

guucaauaac ugugaggugg ucc 23

<210> 117

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 117

uucaauaacu gugagguggu ccu 23

<210> 118

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 118

ucaauaacug ugaggugguc cuu 23

<210> 119

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 119

caauaacugu gagguggucc uug 23

<210> 120

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 120

aauaacugug aggugguccu ugg 23

<210> 121

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 121

uaacugugag gugguccuug gga 23

<210> 122

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 122

acugugaggu gguccuuggg aau 23

<210> 123

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 123

cugugaggug guccuuggga auu 23

<210> 124

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 124

ggugguccuu gggaauuugg aaa 23

<210> 125

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 125

ccuugggaau uuggaaauua ccu 23

<210> 126

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 126

cuugggaauu uggaaauuac cua 23

<210> 127

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 127

uugggaauuu ggaaauuacc uau 23

<210> 128

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 128

ugggaauuug gaaauuaccu aug 23

<210> 129

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 129

gcagaggaau uaugaucuuu ccu 23

<210> 130

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 130

cagaggaauu augaucuuuc cuu 23

<210> 131

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 131

ggaauuauga ucuuuccuuc uua 23

<210> 132

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 132

gaauuaugau cuuuccuucu uaa 23

<210> 133

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 133

auuaugaucu uuccuucuua aag 23

<210> 134

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 134

uaugaucuuu ccuucuuaaa gac 23

<210> 135

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 135

gaucuuuccu ucuuaaagac cau 23

<210> 136

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

uuccuucuua aagaccaucc agg 23

<210> 137

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 137

uccuucuuaa agaccaucca gga 23

<210> 138

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 138

cuucuuaaag accauccagg agg 23

<210> 139

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 139

ucuuaaagac cauccaggag gug 23

<210> 140

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 140

cuuaaagacc auccaggagg ugg 23

<210> 141

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 141

auccaggagg uggcugguua ugu 23

<210> 142

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 142

uccaggaggu ggcugguuau guc 23

<210> 143

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 143

ccaggaggug gcugguuaug ucc 23

<210> 144

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 144

caggaggugg cugguuaugu ccu 23

<210> 145

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 145

aggagguggc ugguuauguc cuc 23

<210> 146

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 146

ggagguggcu gguuaugucc uca 23

<210> 147

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 147

agguggcugg uuauguccuc auu 23

<210> 148

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 148

uugcccucaa cacaguggag cga 23

<210> 149

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 149

aauuccuuug gaaaaccugc aga 23

<210> 150

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 150

auuccuuugg aaaaccugca gau 23

<210> 151

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 151

uggaaaaccu gcagaucauc aga 23

<210> 152

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 152

ggaaaaccug cagaucauca gag 23

<210> 153

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 153

aaaaccugca gaucaucaga gga 23

<210> 154

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 154

accugcagau caucagagga aau 23

<210> 155

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 155

acgaaaauuc cuaugccuua gca 23

<210> 156

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

cgaaaauucc uaugccuuag cag 23

<210> 157

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 157

aaaauuccua ugccuuagca guc 23

<210> 158

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 158

auuccuaugc cuuagcaguc uua 23

<210> 159

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 159

uuccuaugcc uuagcagucu uau 23

<210> 160

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 160

uccuaugccu uagcagucuu auc 23

<210> 161

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 161

cuaugccuua gcagucuuau cua 23

<210> 162

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 162

uaugccuuag cagucuuauc uaa 23

<210> 163

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 163

augccuuagc agucuuaucu aac 23

<210> 164

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 164

ugccuuagca gucuuaucua acu 23

<210> 165

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 165

gccuuagcag ucuuaucuaa cua 23

<210> 166

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 166

ccuuagcagu cuuaucuaac uau 23

<210> 167

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 167

cuuagcaguc uuaucuaacu aug 23

<210> 168

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 168

uuagcagucu uaucuaacua uga 23

<210> 169

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 169

uagcagucuu aucuaacuau gau 23

<210> 170

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 170

agcagucuua ucuaacuaug aug 23

<210> 171

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 171

agucuuaucu aacuaugaug caa 23

<210> 172

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 172

gucuuaucua acuaugaugc aaa 23

<210> 173

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 173

ucuuaucuaa cuaugaugca aau 23

<210> 174

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 174

cuuaucuaac uaugaugcaa aua 23

<210> 175

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 175

uuaucuaacu augaugcaaa uaa 23

<210> 176

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 176

uaucuaacua ugaugcaaau aaa 23

<210> 177

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 177

aucuaacuau gaugcaaaua aaa 23

<210> 178

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 178

cuaacuauga ugcaaauaaa acc 23

<210> 179

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 179

augaugcaaa uaaaaccgga cug 23

<210> 180

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 180

ugaugcaaau aaaaccggac uga 23

<210> 181

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 181

gaugcaaaua aaaccggacu gaa 23

<210> 182

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 182

ugcaaauaaa accggacuga agg 23

<210> 183

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 183

gcaaauaaaa ccggacugaa gga 23

<210> 184

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 184

caaauaaaac cggacugaag gag 23

<210> 185

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 185

aauaaaaccg gacugaagga gcu 23

<210> 186

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 186

auaaaaccgg acugaaggag cug 23

<210> 187

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 187

uaaaaccgga cugaaggagc ugc 23

<210> 188

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 188

aaaaccggac ugaaggagcu gcc 23

<210> 189

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 189

gaaggagcug cccaugagaa auu 23

<210> 190

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 190

uuuacaggaa auccugcaug gcg 23

<210> 191

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 191

acaggaaauc cugcauggcg ccg 23

<210> 192

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 192

caggaaaucc ugcauggcgc cgu 23

<210> 193

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 193

aggaaauccu gcauggcgcc gug 23

<210> 194

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 194

ggaaauccug cauggcgccg ugc 23

<210> 195

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 195

gaaauccugc auggcgccgu gcg 23

<210> 196

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 196

aauccugcau ggcgccgugc ggu 23

<210> 197

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 197

uccugcaugg cgccgugcgg uuc 23

<210> 198

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 198

ccugcauggc gccgugcggu uca 23

<210> 199

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 199

cugcauggcg ccgugcgguu cag 23

<210> 200

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

gcauggcgcc gugcgguuca gca 23

<210> 201

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

cauggcgccg ugcgguucag caa 23

<210> 202

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

auggcgccgu gcgguucagc aac 23

<210> 203

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 203

uggcgccgug cgguucagca aca 23

<210> 204

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 204

ggcgccgugc gguucagcaa caa 23

<210> 205

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 205

gcgccgugcg guucagcaac aac 23

<210> 206

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 206

cgccgugcgg uucagcaaca acc 23

<210> 207

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 207

ccgugcgguu cagcaacaac ccu 23

<210> 208

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 208

gugcgguuca gcaacaaccc ugc 23

<210> 209

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 209

gcgguucagc aacaacccug ccc 23

<210> 210

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

cagcaacaac ccugcccugu gca 23

<210> 211

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 211

gcaacaaccc ugcccugugc aac 23

<210> 212

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

caacguggag agcauccagu ggc 23

<210> 213

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 213

aacguggaga gcauccagug gcg 23

<210> 214

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

acguggagag cauccagugg cgg 23

<210> 215

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 215

uggagagcau ccaguggcgg gac 23

<210> 216

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

ggagagcauc caguggcggg aca 23

<210> 217

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 217

gagagcaucc aguggcggga cau 23

<210> 218

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 218

uccaguggcg ggacauaguc agc 23

<210> 219

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 219

ccaguggcgg gacauaguca gca 23

<210> 220

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 220

aguggcggga cauagucagc agu 23

<210> 221

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 221

guggcgggac auagucagca gug 23

<210> 222

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 222

uucucagcaa caugucgaug gac 23

<210> 223

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 223

cucagcaaca ugucgaugga cuu 23

<210> 224

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 224

ucagcaacau gucgauggac uuc 23

<210> 225

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 225

cagcaacaug ucgauggacu ucc 23

<210> 226

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 226

gcaacauguc gauggacuuc cag 23

<210> 227

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 227

caacaugucg auggacuucc aga 23

<210> 228

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

aacaugucga uggacuucca gaa 23

<210> 229

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 229

acaugucgau ggacuuccag aac 23

<210> 230

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

ugucgaugga cuuccagaac cac 23

<210> 231

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 231

cagaaccacc ugggcagcug cca 23

<210> 232

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 232

cugggcagcu gccaaaagug uga 23

<210> 233

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 233

gggcagcugc caaaagugug auc 23

<210> 234

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

gcugccaaaa gugugaucca agc 23

<210> 235

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 235

cugccaaaag ugugauccaa gcu 23

<210> 236

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 236

ugccaaaagu gugauccaag cug 23

<210> 237

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 237

caaaagugug auccaagcug ucc 23

<210> 238

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 238

agugugaucc aagcuguccc aau 23

<210> 239

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 239

gugugaucca agcuguccca aug 23

<210> 240

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 240

gugauccaag cugucccaau ggg 23

<210> 241

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 241

ugauccaagc ugucccaaug gga 23

<210> 242

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 242

gauccaagcu gucccaaugg gag 23

<210> 243

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 243

auccaagcug ucccaauggg agc 23

<210> 244

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 244

uccaagcugu cccaauggga gcu 23

<210> 245

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 245

caagcugucc caaugggagc ugc 23

<210> 246

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 246

gcugucccaa ugggagcugc ugg 23

<210> 247

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 247

ggggugcagg agaggagaac ugc 23

<210> 248

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 248

agaaacugac caaaaucauc ugu 23

<210> 249

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 249

gaaacugacc aaaaucaucu gug 23

<210> 250

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 250

aaacugacca aaaucaucug ugc 23

<210> 251

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 251

ugaccaaaau caucugugcc cag 23

<210> 252

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 252

gaccaaaauc aucugugccc agc 23

<210> 253

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 253

caaaaucauc ugugcccagc agu 23

<210> 254

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 254

cugugcccag cagugcuccg ggc 23

<210> 255

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 255

gugcccagca gugcuccggg cgc 23

<210> 256

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 256

ccccagugac ugcugccaca acc 23

<210> 257

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

cccagugacu gcugccacaa cca 23

<210> 258

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 258

gggagagcga cugccugguc ugc 23

<210> 259

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 259

ggagagcgac ugccuggucu gcc 23

<210> 260

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 260

gagagcgacu gccuggucug ccg 23

<210> 261

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 261

agagcgacug ccuggucugc cgc 23

<210> 262

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 262

gagcgacugc cuggucugcc gca 23

<210> 263

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 263

agcgacugcc uggucugccg caa 23

<210> 264

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 264

cugccugguc ugccgcaaau ucc 23

<210> 265

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 265

ugccuggucu gccgcaaauu ccg 23

<210> 266

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 266

gccuggucug ccgcaaauuc cga 23

<210> 267

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 267

ccuggucugc cgcaaauucc gag 23

<210> 268

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 268

uggucugccg caaauuccga gac 23

<210> 269

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 269

ggucugccgc aaauuccgag acg 23

<210> 270

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 270

gucugccgca aauuccgaga cga 23

<210> 271

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 271

ucugccgcaa auuccgagac gaa 23

<210> 272

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 272

ugccgcaaau uccgagacga agc 23

<210> 273

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 273

caaauuccga gacgaagcca cgu 23

<210> 274

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 274

aaauuccgag acgaagccac gug 23

<210> 275

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 275

aauuccgaga cgaagccacg ugc 23

<210> 276

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 276

auuccgagac gaagccacgu gca 23

<210> 277

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 277

uuccgagacg aagccacgug caa 23

<210> 278

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 278

ccgagacgaa gccacgugca agg 23

<210> 279

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 279

agacgaagcc acgugcaagg aca 23

<210> 280

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 280

gacgaagcca cgugcaagga cac 23

<210> 281

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 281

acgaagccac gugcaaggac acc 23

<210> 282

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 282

cgaagccacg ugcaaggaca ccu 23

<210> 283

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 283

ccccccacuc augcucuaca acc 23

<210> 284

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 284

ccccacucau gcucuacaac ccc 23

<210> 285

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 285

ccacucaugc ucuacaaccc cac 23

<210> 286

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 286

cucaugcucu acaaccccac cac 23

<210> 287

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 287

uaccagaugg augugaaccc cga 23

<210> 288

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 288

ccagauggau gugaaccccg agg 23

<210> 289

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 289

cagauggaug ugaaccccga ggg 23

<210> 290

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 290

agauggaugu gaaccccgag ggc 23

<210> 291

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 291

auggauguga accccgaggg caa 23

<210> 292

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 292

uggaugugaa ccccgagggc aaa 23

<210> 293

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 293

gaugugaacc ccgagggcaa aua 23

<210> 294

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 294

ugaaccccga gggcaaauac agc 23

<210> 295

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 295

gaaccccgag ggcaaauaca gcu 23

<210> 296

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 296

accccgaggg caaauacagc uuu 23

<210> 297

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 297

ccccgagggc aaauacagcu uug 23

<210> 298

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 298

cccgagggca aauacagcuu ugg 23

<210> 299

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 299

gcaaauacag cuuuggugcc acc 23

<210> 300

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 300

caaauacagc uuuggugcca ccu 23

<210> 301

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 301

aaauacagcu uuggugccac cug 23

<210> 302

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 302

agcuuuggug ccaccugcgu gaa 23

<210> 303

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 303

cuuuggugcc accugcguga aga 23

<210> 304

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 304

ugccaccugc gugaagaagu guc 23

<210> 305

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 305

accugcguga agaagugucc ccg 23

<210> 306

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 306

ccugcgugaa gaaguguccc cgu 23

<210> 307

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 307

cugcgugaag aagugucccc gua 23

<210> 308

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 308

ugcgugaaga aguguccccg uaa 23

<210> 309

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 309

gcgugaagaa guguccccgu aau 23

<210> 310

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 310

cgugaagaag ugucccgua auu 23

<210> 311

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 311

gugaagaagu gucccguaa uua 23

<210> 312

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 312

ugaagaagug uccccguaau uau 23

<210> 313

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 313

gaagaagugu ccccguaauu aug 23

<210> 314

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 314

aagaaguguc cccguaauua ugu 23

<210> 315

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 315

agaagugucc ccguaauuau gug 23

<210> 316

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 316

gaaguguccc cguaauuaug ugg 23

<210> 317

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 317

aagugucccc guaauuaugu ggu 23

<210> 318

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 318

aguguccccg uaauuaugug gug 23

<210> 319

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 319

gugucccgu aauuaugugg uga 23

<210> 320

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 320

gucccguaa uuauguggug aca 23

<210> 321

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 321

ccccguaauu auguggugac aga 23

<210> 322

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 322

ccguaauuau guggugacag auc 23

<210> 323

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 323

cguaauuaug uggugacaga uca 23

<210> 324

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 324

guaauuaugu ggugacagau cac 23

<210> 325

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 325

uaauuaugug gugacagauc acg 23

<210> 326

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 326

aauuaugugg ugacagauca cgg 23

<210> 327

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 327

uuauguggug acagaucacg gcu 23

<210> 328

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 328

uguggugaca gaucacggcu cgu 23

<210> 329

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 329

uggugacaga ucacggcucg ugc 23

<210> 330

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 330

ggugacagau cacggcucgu gcg 23

<210> 331

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 331

gugacagauc acggcucgug cgu 23

<210> 332

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 332

ugacagauca cggcucgugc guc 23

<210> 333

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 333

gacagaucac ggcucgugcg ucc 23

<210> 334

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 334

acagaucacg gcucgugcgu ccg 23

<210> 335

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 335

cagaucacgg cucgugcguc cga 23

<210> 336

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 336

agaucacggc ucgugcgucc gag 23

<210> 337

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 337

gaucacggcu cgugcguccg agc 23

<210> 338

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 338

aucacggcuc gugcguccga gcc 23

<210> 339

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 339

ucacggcucg ugcguccgag ccu 23

<210> 340

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 340

cggcucgugc guccgagccu gug 23

<210> 341

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 341

auggaggaag acggcguccg caa 23

<210> 342

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 342

uggaggaaga cggcguccgc aag 23

<210> 343

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 343

gaggaagacg gcguccgcaa gug 23

<210> 344

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 344

aggaagacgg cguccgcaag ugu 23

<210> 345

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 345

ggaagacggc guccgcaagu gua 23

<210> 346

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 346

aagacggcgu ccgcaagugu aag 23

<210> 347

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 347

agacggcguc cgcaagugua aga 23

<210> 348

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 348

cggcguccgc aaguguaaga agu 23

<210> 349

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 349

ggcguccgca aguguaagaa gug 23

<210> 350

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 350

gcguccgcaa guguaagaag ugc 23

<210> 351

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 351

cguccgcaag uguaagaagu gcg 23

<210> 352

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 352

guccgcaagu guaagaagug cga 23

<210> 353

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 353

uccgcaagug uaagaagugc gaa 23

<210> 354

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 354

ccgcaagugu aagaagugcg aag 23

<210> 355

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 355

gcaaguguaa gaagugcgaa ggg 23

<210> 356

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 356

caaguguaag aagugcgaag ggc 23

<210> 357

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 357

aaguguaaga agugcgaagg gcc 23

<210> 358

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 358

aguguaagaa gugcgaaggg ccu 23

<210> 359

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 359

guguaagaag ugcgaagggc cuu 23

<210> 360

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 360

uguaagaagu gcgaagggcc uug 23

<210> 361

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 361

guaagaagug cgaagggccu ugc 23

<210> 362

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 362

uaagaagugc gaagggccuu gcc 23

<210> 363

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 363

gaagugcgaa gggccuugcc gca 23

<210> 364

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 364

aagugcgaag ggccuugccg caa 23

<210> 365

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 365

agugcgaagg gccuugccgc aaa 23

<210> 366

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 366

gugcgaaggg ccuugccgca aag 23

<210> 367

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 367

ugcgaagggc cuugccgcaa agu 23

<210> 368

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 368

cgaagggccu ugccgcaaag ugu 23

<210> 369

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 369

gaagggccuu gccgcaaagu gug 23

<210> 370

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 370

aagggccuug ccgcaaagug ugu 23

<210> 371

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 371

agggccuugc cgcaaagugu gua 23

<210> 372

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 372

gggccuugcc gcaaagugug uaa 23

<210> 373

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 373

gccuugccgc aaagugugua acg 23

<210> 374

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 374

acggaauagg uauuggugaa uuu 23

<210> 375

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 375

cggaauaggu auuggugaau uua 23

<210> 376

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 376

ggaauaggua uuggugaauu uaa 23

<210> 377

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 377

gaauagguau uggugaauuu aaa 23

<210> 378

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 378

auagguauug gugaauuuaa aga 23

<210> 379

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 379

uagguauugg ugaauuuaaa gac 23

<210> 380

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 380

cucacucucc auaaaugcua cga 23

<210> 381

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 381

uauuaaacac uucaaaaacu gca 23

<210> 382

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 382

cacuucaaaa acugcaccuc cau 23

<210> 383

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 383

acuucaaaaa cugcaccucc auc 23

<210> 384

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 384

cuucaaaaac ugcaccucca uca 23

<210> 385

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 385

uucaaaaacu gcaccuccau cag 23

<210> 386

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 386

ucaaaaacug caccuccauc agu 23

<210> 387

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 387

aaacugcacc uccaucagug gcg 23

<210> 388

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 388

ugcaccucca ucaguggcga ucu 23

<210> 389

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 389

gcaccuccau caguggcgau cuc 23

<210> 390

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 390

accuccauca guggcgaucu cca 23

<210> 391

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 391

uccaucagug gcgaucucca cau 23

<210> 392

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 392

aguggcgauc uccacauccu gcc 23

<210> 393

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 393

guggcgaucu ccacauccug ccg 23

<210> 394

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 394

uggcgaucuc cacauccugc cgg 23

<210> 395

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 395

ggcgaucucc acauccugcc ggu 23

<210> 396

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 396

gcgaucucca cauccugccg gug 23

<210> 397

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 397

cuccacaucc ugccgguggc auu 23

<210> 398

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 398

uccacauccu gccgguggca uuu 23

<210> 399

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 399

ccacauccug ccgguggcau uua 23

<210> 400

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 400

acauccugcc gguggcauuu agg 23

<210> 401

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 401

uccugccggu ggcauuuagg ggu 23

<210> 402

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 402

ccugccggug gcauuuaggg gug 23

<210> 403

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 403

cugccggugg cauuuagggg uga 23

<210> 404

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 404

ugccgguggc auuuaggggu gac 23

<210> 405

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 405

cgguggcauu uaggggugac ucc 23

<210> 406

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 406

uggcauuuag gggugacucc uuc 23

<210> 407

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 407

ggcauuuagg ggugacuccu uca 23

<210> 408

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 408

gcauuuaggg gugacuccuu cac 23

<210> 409

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 409

cauuuagggg ugacuccuuc aca 23

<210> 410

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 410

auuuaggggu gacuccuuca cac 23

<210> 411

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 411

uuuaggggug acuccuucac aca 23

<210> 412

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 412

ccucuggauc cacaggaacu gga 23

<210> 413

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 413

uggauccaca ggaacuggau auu 23

<210> 414

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 414

ggauccacag gaacuggaua uuc 23

<210> 415

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 415

auccacagga acuggauauu cug 23

<210> 416

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 416

uccacaggaa cuggauauuc uga 23

<210> 417

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 417

gaacuggaua uucugaaaac cgu 23

<210> 418

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 418

auauucugaa aaccguaaag gaa 23

<210> 419

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 419

uauucugaaa accguaaagg aaa 23

<210> 420

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 420

ucugaaaacc guaaaggaaa uca 23

<210> 421

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 421

cugaaaaccg uaaaggaaau cac 23

<210> 422

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 422

cggccggagu cccgagcuat t 21

<210> 423

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 423

uagcucggga cuccggccgt t 21

<210> 424

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 424

ccggaguccc gagcuagcct t 21

<210> 425

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 425

ggcuagcucg ggacuccggt t 21

<210> 426

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 426

cggagucccg agcuagccct t 21

<210> 427

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 427

gggcuagcuc gggacuccgt t 21

<210> 428

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 428

ggagucccga gcuagcccct t 21

<210> 429

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 429

ggggcuagcu cgggacucct t 21

<210> 430

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 430

gagucccgag cuagccccgt t 21

<210> 431

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 431

cggggcuagc ucgggacuct t 21

<210> 432

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 432

agucccgagc uagccccggt t 21

<210> 433

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 433

ccggggcuag cucgggacut t 21

<210> 434

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 434

gucccgagcu agccccggct t 21

<210> 435

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 435
gccggggcua gcucgggact t 21
<210> 436
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 436
cccgagcuag ccccggcggt t 21
<210> 437
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 437
ccgccggggc uagcucgggt t 21
<210> 438
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 438

ggacgacagg ccaccucgut t 21

<210> 439

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 439

acgagguggc cugucgucct t 21

<210> 440

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 440

gacgacaggc caccucguct t 21

<210> 441

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 441

gacgaggugg ccugucguct t 21

<210> 442

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 442

acgacaggcc accucgucgt t 21

<210> 443

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 443

cgacgaggug gccugucgut t 21

<210> 444

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 444

cgacaggcca ccucgucggt t 21

<210> 445

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 445

ccgacgaggu ggccugucgt t 21

<210> 446

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 446

gacaggccac cucgucggct t 21

<210> 447

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 447

gccgacgagg uggccuguct t 21

<210> 448

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 448

caggccaccu cgucggcgut t 21

<210> 449

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 449

acgccgacga gguggccugt t 21

<210> 450

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 450

aggccaccuc gucggcguct t 21

<210> 451

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 451

gacgccgacg aggtggccut t 21

<210> 452

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 452

ggccaccucg ucggcgucct t 21

<210> 453

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 453

ggacgccgac gaggtggcct t 21

<210> 454

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 454

gccaccucgu cggcguccgt t 21

<210> 455

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 455

cggacgccga cgaggtggct t 21

<210> 456

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 456

ccaccucguc ggcguccgct t 21

<210> 457

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 457

gcggacgccg acgaggtggt t 21

<210> 458

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 458

caccucgucg gcguccgcct t 21

<210> 459

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 459

ggcggacgcc gacgaggugt t 21

<210> 460

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 460

accucgucgg cguccgccct t 21

<210> 461

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 461

gggcggacgc cgacgaggut t 21

<210> 462

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 462

ccucgucggc guccgcccgt t 21

<210> 463

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 463

cgggcggacg ccgacgaggt t 21

<210> 464

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 464

cucgucggcg uccgcccgat t 21

<210> 465

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 465

ucgggcggac gccgacgagt t 21

<210> 466

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 466

ucgucggcgu ccgcccgagt t 21

<210> 467

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 467

cucgggcgga cgccgacgat t 21

<210> 468

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 468

cgucggcguc cgcccgagut t 21

<210> 469

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 469

acucgggcgg acgccgacgt t 21

<210> 470

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 470

gucggcgucc gcccgaguct t 21

<210> 471

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 471

gacucgggcg gacgccgact t 21

<210> 472
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 472
ucggcguccg cccgagucct t 21
<210> 473
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 473
ggacucgggc ggacgccgat t 21
<210> 474
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 474
gcguccgccc gagucccgt t 21
<210> 475
<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 475

cggggacucg ggcggacgct t 21

<210> 476

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 476

cguccgcccg agucccgct t 21

<210> 477

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 477

gcggggacuc gggcggacgt t 21

<210> 478

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 478

gcccgagucc ccgccucgct t 21

<210> 479

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 479

gcgaggcggg gacucgggct t 21

<210> 480

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 480

aacgccacaa ccaccgcgct t 21

<210> 481

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 481

gcgcgguggu uguggcguut t 21

<210> 482

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 482

acgccacaac caccgcgcat t 21

<210> 483

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 483

ugcgcggugg uuguggcgut t 21

<210> 484

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 484

cgccacaacc accgcgcact t 21

<210> 485

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 485

gugcgcggug guuguggcgt t 21

<210> 486

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 486

ccacaaccac cgcgcacggt t 21

<210> 487

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 487

ccgugcgcgg ugguuguggt t 21

<210> 488

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 488

cacaaccacc gcgcacggct t 21

<210> 489

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 489

gccgugcgcg gugguugugt t 21

<210> 490

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 490

acaaccaccg cgcacggcct t 21

<210> 491

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 491

ggccgugcgc ggugguugut t 21

<210> 492

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 492

augcgacccu ccgggacggt t 21

<210> 493

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 493

ccgucccgga gggucgcaut t 21

<210> 494

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 494

ugcgacccuc cgggacggct t 21

<210> 495

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 495

gccgucccgg agggucgcat t 21

<210> 496

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 496

gcgacccucc gggacggcct t 21

<210> 497

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 497

ggccgucccg gagggucgct t 21

<210> 498

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 498

gacccuccgg gacggccggt t 21

<210> 499

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 499

ccggccgucc cggaggguct t 21

<210> 500

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 500

acccuccggg acggccgggt t 21

<210> 501

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 501

cccggccguc ccggagggut t 21

<210> 502

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 502

ccuccgggac ggccggggct t 21

<210> 503

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 503

gccccggccg ucccggaggt t 21

<210> 504

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 504

agaaaguuug ccaaggcact t 21

<210> 505

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 505

gugccuuggc aaacuuucut t 21

<210> 506

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 506

gaaaguuugc caaggcacgt t 21

<210> 507

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 507

cgugccuugg caaacuuuct t 21

<210> 508

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 508

aaguuugcca aggcacgagt t 21

<210> 509

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 509
cucgugccuu ggcaaacuut t 21
<210> 510
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 510
aguuugccaa ggcacgagut t 21
<210> 511
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 511
acucgugccu uggcaaacut t 21
<210> 512
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 512

guuugccaag gcacgaguat t 21

<210> 513

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 513

uacucgugcc uuggcaaact t 21

<210> 514

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 514

uuugccaagg cacgaguaat t 21

<210> 515

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 515

uuacucgugc cuuggcaaat t 21

<210> 516

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 516

uugccaaggc acgaguaact t 21

<210> 517

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 517

guuacucgug ccuuggcaat t 21

<210> 518

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 518

ugccaaggca cgaguaacat t 21

<210> 519

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 519

uguuacucgu gccuuggcat t 21

<210> 520

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 520

gccaaggcac gaguaacaat t 21

<210> 521

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 521

uuguuacucg ugccuuggct t 21

<210> 522

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 522
acgcaguugg gcacuuuugt t 21
<210> 523
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 523
caaaagugcc caacugcgut t 21

<210> 524
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 524
cgcaguuggg cacuuuugat t 21
<210> 525
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 525

ucaaaagugc ccaacugcgt t 21

<210> 526

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 526

gcaguugggc acuuuugaat t 21

<210> 527

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 527

uucaaaagug cccaacugct t 21

<210> 528

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 528

caguugggca cuuuugaagt t 21

<210> 529

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 529

cuucaaaagu gcccaacugt t 21

<210> 530

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 530

aguugggcac uuuugaagat t 21

<210> 531

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 531

ucuucaaaag ugcccaacut t 21

<210> 532

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 532

guugggcacu uuugaagaut t 21

<210> 533

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 533

aucuucaaaa gugcccaact t 21

<210> 534

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 534

uugggcacuu uugaagauct t 21

<210> 535

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 535

gaucuucaaa agugcccaat t 21

<210> 536

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 536

ugggcacuuu ugaagaucat t 21

<210> 537

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 537

ugaucuucaa aagugcccat t 21

<210> 538

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 538

gggcacuuuu gaagaucaut t 21

<210> 539

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 539

augaucuuca aaagugccct t 21

<210> 540

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 540

uugaagauca uuuucucagt t 21

<210> 541

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 541

cugagaaaau gaucuucaat t 21

<210> 542

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 542

gaagaucauu uucucagcct t 21

<210> 543

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 543

ggcugagaaa augaucuuct t 21

<210> 544

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 544

aagaucauuu ucucagccut t 21

<210> 545

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 545

aggcugagaa aaugaucuut t 21

<210> 546

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 546

cauuuucuca gccuccagat t 21

<210> 547

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 547

ucuggaggcu gagaaaaugt t 21

<210> 548

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 548

agccuccaga ggauguucat t 21

<210> 549

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 549

ugaacauccu cuggaggcut t 21

<210> 550

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 550

ccuccagagg auguucaaut t 21

<210> 551

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 551

auugaacauc cucuggaggt t 21

<210> 552

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 552

cuccagagga uguucaauat t 21

<210> 553

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 553

uauugaacau ccucuggagt t 21

<210> 554

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 554

agaggauguu caauaacugt t 21

<210> 555

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 555

caguuauuga acauccucut t 21

<210> 556

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 556

aggauguuca auaacugugt t 21

<210> 557

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 557

cacaguuauu gaacauccut t 21

<210> 558

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 558

uguucaauaa cugugaggut t 21

<210> 559

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 559

accucacagu uauugaacat t 21

<210> 560

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 560

uucaauaacu gugagguggt t 21

<210> 561

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 561

ccaccucaca guuauugaat t 21

<210> 562

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 562

ucaauaacug ugagguggut t 21

<210> 563

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 563

accaccucac aguuauugat t 21

<210> 564

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 564

caauaacugu gaggugguct t 21

<210> 565

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 565

gaccaccuca caguuauugt t 21

<210> 566

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 566

aauaacugug aggugucct t 21

<210> 567

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 567

ggaccaccuc acaguuauut t 21

<210> 568

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 568

auaacuguga gugguccut t 21

<210> 569

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 569

aggaccaccu cacaguuaut t 21

<210> 570

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 570

uaacugugag gugguccuut t 21

<210> 571

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 571

aaggaccacc ucacaguuat t 21

<210> 572

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 572

acugugaggu gguccuuggt t 21

<210> 573

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 573

ccaaggacca ccucacagut t 21

<210> 574

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 574

ugugaggugg uccuugggat t 21

<210> 575

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 575

ucccaaggac caccucacat t 21

<210> 576

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 576

gugagguggu ccuugggaat t 21

<210> 577

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 577

uucccaagga ccaccucact t 21

<210> 578

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 578

ugguccuugg gaauuuggat t 21

<210> 579

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 579

uccaaauucc caaggaccat t 21

<210> 580

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 580

uugggaauuu ggaaauuact t 21

<210> 581

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 581

guaauuucca aauucccaat t 21

<210> 582

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 582

ugggaauuug gaaauuacct t 21

<210> 583

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 583

gguaauuucc aaauucccat t 21

<210> 584

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 584

gggaauuugg aaauuaccut t 21

<210> 585

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 585

agguaauuuc caaauuccct t 21

<210> 586

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 586

ggaauuugga aauuaccuat t 21

<210> 587

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 587

uagguaauuu ccaaauucct t 21

<210> 588

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 588

agaggaauua ugaucuuuct t 21

<210> 589

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 589

gaaagaucau aauuccucut t 21

<210> 590

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 590

gaggaauuau gaucuuucct t 21

<210> 591

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 591

ggaaagauca uaauuccuct t 21

<210> 592

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 592

aauuaugauc uuuccuucut t 21

<210> 593

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 593

agaaggaaag aucauaauut t 21

<210> 594

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 594

auuaugaucu uuccuucuut t 21

<210> 595

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 595

aagaaggaaa gaucauaaut t 21

<210> 596

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 596

uaugaucuuu ccuucuuaat t 21

<210> 597

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 597

uuaagaagga aagaucauat t 21

<210> 598

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 598
ugaucuuucc uucuuaaagt t 21

<210> 599
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 599
cuuuaagaag gaaagaucat t 21
<210> 600
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 600
ucuuuccuuc uuaaagacct t 21
<210> 601
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 601

ggucuuuaag aaggaaagat t 21

<210> 602

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 602

ccuucuuaaa gaccauccat t 21

<210> 603

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 603

uggauggucu uuaagaaggt t 21

<210> 604

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 604

cuucuuaaag accauccagt t 21

<210> 605

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 605

cuggaugguc uuuaagaagt t 21

<210> 606

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 606

ucuuaaagac cauccaggat t 21

<210> 607

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 607

uccuggaugg ucuuuaagat t 21

<210> 608

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 608

uuaaagacca uccaggaggt t 21

<210> 609

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 609

ccuccuggau ggucuuuaat t 21

<210> 610

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 610

uaaagaccau ccaggaggut t 21

<210> 611

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 611

accuccugga uggucuuuat t 21

<210> 612

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 612

ccaggaggug gcugguuaut t 21

<210> 613

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 613

auaaccagcc accuccuggt t 21

<210> 614

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 614

caggaggugg cugguuaugt t 21

<210> 615

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 615

cauaaccagc caccuccugt t 21

<210> 616

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 616

aggagguggc ugguuaugut t 21

<210> 617

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 617

acauaaccag ccaccuccut t 21

<210> 618

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 618

ggagguggcu gguuauguct t 21

<210> 619

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 619

gacauaacca gccaccucct t 21

<210> 620

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 620

gagguggcug guuaugucct t 21

<210> 621

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 621

ggacauaacc agccaccuct t 21

<210> 622

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 622

agguggcugg uuauguccut t 21

<210> 623

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 623

aggacauaac cagccaccut t 21

<210> 624

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 624

guggcugguu auguccucat t 21

<210> 625

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 625

ugaggacaua accagccact t 21

<210> 626

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 626

gcccucaaca caguggagct t 21

<210> 627

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 627

gcuccacugu guugagggct t 21

<210> 628

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 628

uuccuuugga aaaccugcat t 21

<210> 629

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 629

ugcagguuuu ccaaaggaat t 21

<210> 630

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 630

uccuuuggaa aaccugcagt t 21

<210> 631

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 631
cugcagguuu uccaaaggat t 21
<210> 632
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 632
gaaaaccugc agaucaucat t 21
<210> 633
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 633
ugaugaucug cagguuuuct t 21

<210> 634
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 634

aaaaccugca gaucaucagt t 21

<210> 635

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 635

cugaugaucu gcagguuuut t 21

<210> 636

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 636

aaccugcaga ucaucagagt t 21

<210> 637

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 637

cucugaugau cugcagguut t 21

<210> 638

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 638

cugcagauca ucagaggaat t 21

<210> 639

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 639

uuccucugau gaucugcagt t 21

<210> 640

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 640

gaaaauuccu augccuuagt t 21

<210> 641

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 641

cuaaggcaua ggaauuuuct t 21

<210> 642

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 642

aaaauuccua ugccuuagct t 21

<210> 643

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 643

gcuaaggcau aggaauuuut t 21

<210> 644

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 644

aauuccuaug ccuuagcagt t 21

<210> 645

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 645

cugcuaaggc auaggaauut t 21

<210> 646

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 646

uccuaugccu uagcagucut t 21

<210> 647

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 647

agacugcuaa ggcauaggat t 21

<210> 648

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 648

ccuaugccuu agcagucuut t 21

<210> 649

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 649

aagacugcua aggcauaggt t 21

<210> 650

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 650

cuaugccuua gcagucuuat t 21

<210> 651

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 651

uaagacugcu aaggcauagt t 21

<210> 652

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 652

augccuuagc agucuuauct t 21

<210> 653

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 653

gauaagacug cuaaggcaut t 21

<210> 654

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 654

ugccuuagca gucuuaucut t 21

<210> 655

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 655

agauaagacu gcuaaggcat t 21

<210> 656

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 656

gccuuagcag ucuuaucuat t 21

<210> 657

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 657

uagauaagac ugcuaaggct t 21

<210> 658

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 658

ccuuagcagu cuuaucuaat t 21

<210> 659

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 659

uuagauaaga cugcuaaggt t 21

<210> 660

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 660

cuuagcaguc uuaucuaact t 21

<210> 661

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 661

guuagauaag acugcuaagt t 21

<210> 662

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 662

uuagcagucu uaucuaacut t 21

<210> 663

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 663

aguuagauaa gacugcuaat t 21

<210> 664

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 664
uagcagucuu aucuaacuat t 21
<210> 665
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 665
uaguuagaua agacugcuat t 21
<210> 666
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 666
agcagucuua ucuaacuaut t 21
<210> 667
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 667

auaguuagau aagacugcut t 21

<210> 668

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 668

gcagucuuau cuaacuaugt t 21

<210> 669

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 669

cauaguuaga uaagacugct t 21

<210> 670

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 670

cagucuuauc uaacuaugat t 21

<210> 671

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 671

ucauaguuag auaagacugt t 21

<210> 672

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 672

ucuuaucuaa cuaugaugct t 21

<210> 673

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 673

gcaucauagu uagauaagat t 21

<210> 674

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 674

cuuaucuaac uaugaugcat t 21

<210> 675

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 675

ugcaucauag uuagauaagt t 21

<210> 676

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 676

uuaucuaacu augaugcaat t 21

<210> 677

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 677

uugcaucaua guuagauaat t 21

<210> 678

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 678

uaucuaacua ugaugcaaat t 21

<210> 679

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 679

uuugcaucau aguuagauat t 21

<210> 680

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 680

aucuaacuau gaugcaaaut t 21

<210> 681

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 681

auuugcauca uaguuagaut t 21

<210> 682

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 682

ucuaacuaug augcaaauat t 21

<210> 683

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 683

uauuugcauc auaguuagat t 21

<210> 684

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 684

cuaacuauga ugcaaauaat t 21

<210> 685

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 685

uuauuugcau cauaguuagt t 21

<210> 686

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 686

aacuaugaug caaauaaaat t 21

<210> 687

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 687

uuuuauuugc aucauaguut t 21

<210> 688

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 688

gaugcaaaua aaaccggact t 21

<210> 689

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 689

guccgguuuu auuugcauct t 21

<210> 690

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 690

augcaaauaa aaccggacut t 21

<210> 691

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 691

aguccgguuu uauuugcaut t 21

<210> 692

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 692

ugcaaauaaa accggacugt t 21

<210> 693

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 693

caguccgguu uuauuugcat t 21

<210> 694

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 694

caaauaaaac cggacugaat t 21

<210> 695

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 695

uucaguccgg uuuuauuugt t 21

<210> 696

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 696

aaauaaaacc ggacugaagt t 21

<210> 697

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 697

cuucaguccg guuuuauuut t 21

<210> 698

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 698

aauaaaaccg gacugaaggt t 21

<210> 699

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 699

ccuucagucc gguuuuauut t 21

<210> 700

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 700

uaaaaccgga cugaaggagt t 21

<210> 701

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 701

cuccuucagu ccgguuuuat t 21

<210> 702

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 702

aaaaccggac ugaaggagct t 21

<210> 703

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 703

gcuccuucag uccgguuuut t 21

<210> 704

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 704

aaaccggacu gaaggagcut t 21

<210> 705

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 705

agcuccuuca guccgguuut t 21

<210> 706

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 706

aaccggacug aaggagcugt t 21

<210> 707

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 707

cagcuccuuc aguccgguut t 21

<210> 708

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 708

aggagcugcc caugagaaat t 21

<210> 709

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 709

uuucucaugg gcagcuccut t 21

<210> 710

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 710

uacaggaaau ccugcauggt t 21

<210> 711

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 711

ccaugcagga uuuccuguat t 21

<210> 712

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 712

aggaaauccu gcauggcgct t 21

<210> 713

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 713

gcgccaugca ggauuuccut t 21

<210> 714

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 714

ggaaauccug cauggcgcct t 21

<210> 715

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 715

ggcgccaugc aggauuucct t 21

<210> 716

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 716

gaaauccugc auggcgccgt t 21

<210> 717

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 717

cggcgccaug caggauuuct t 21

<210> 718

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 718

aaauccugca uggcgccgut t 21

<210> 719

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 719

acggcgccau gcaggauuut t 21

<210> 720

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 720

aauccugcau ggcgccgugt t 21

<210> 721

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 721

cacggcgcca ugcaggauut t 21

<210> 722

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 722

uccugcaugg cgccgugcgt t 21

<210> 723

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 723

cgcacggcgc caugcaggat t 21

<210> 724

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 724

cugcauggcg ccgugcggut t 21

<210> 725

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 725

accgcacggc gccaugcagt t 21

<210> 726

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 726

ugcauggcgc cgugcgguut t 21

<210> 727

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 727

aaccgcacgg cgccaugcat t 21

<210> 728

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 728

gcauggcgcc gugcgguuct t 21

<210> 729

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 729

gaaccgcacg gcgccaugct t 21

<210> 730

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 730

auggcgccgu gcgguucagt t 21

<210> 731

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 731

cugaaccgca cggcgccaut t 21

<210> 732

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 732

uggcgccgug cgguucagct t 21

<210> 733

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 733
gcugaaccgc acggcgccat t 21

<210> 734
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 734
ggcgccgugc gguucagcat t 21
<210> 735
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 735
ugcugaaccg cacggcgcct t 21
<210> 736
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 736

gcgccgugcg guucagcaat t 21

<210> 737

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 737

uugcugaacc gcacggcgct t 21

<210> 738

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 738

cgccgugcgg uucagcaact t 21

<210> 739

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 739

guugcugaac cgcacggcgt t 21

<210> 740

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 740

gccgugcggu ucagcaacat t 21

<210> 741

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 741

uguugcugaa ccgcacggct t 21

<210> 742

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 742

ccgugcgguu cagcaacaat t 21

<210> 743

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 743

uuguugcuga accgcacggt t 21

<210> 744

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 744

gugcgguuca gcaacaacct t 21

<210> 745

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 745

gguuguugcu gaaccgcact t 21

<210> 746

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 746

gcgguucagc aacaacccut t 21

<210> 747

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 747

aggguuguug cugaaccgct t 21

<210> 748

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 748

gguucagcaa caacccugct t 21

<210> 749

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 749

gcaggguugu ugcugaacct t 21

<210> 750

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 750

gcaacaaccc ugcccugugt t 21

<210> 751

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 751

cacagggcag gguuguugct t 21

<210> 752

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 752

aacaacccug cccugugcat t 21

<210> 753

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 753
ugcacagggc aggguuguut t 21

<210> 754
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 754
acguggagag cauccagugt t 21
<210> 755
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 755
cacuggaugc ucuccacgut t 21
<210> 756
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 756

cguggagagc auccaguggt t 21

<210> 757

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 757

ccacuggaug cucuccacgt t 21

<210> 758

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 758

guggagagca uccaguggct t 21

<210> 759

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 759

gccacuggau gcucuccact t 21

<210> 760

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 760

gagagcaucc aguggcgggt t 21

<210> 761

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 761

cccgccacug gaugcucuct t 21

<210> 762

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 762

agagcaucca guggcgggat t 21

<210> 763

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 763

ucccgccacu ggaugcucut t 21

<210> 764

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 764

gagcauccag uggcgggact t 21

<210> 765

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 765

gucccgccac uggaugcuct t 21

<210> 766

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 766

caguggcggg acauagucat t 21

<210> 767

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 767

ugacuauguc ccgccacugt t 21

<210> 768

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 768

aguggcggga cauagucagt t 21

<210> 769

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 769

cugacuaugu cccgccacut t 21

<210> 770

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 770

uggcgggaca uagucagcat t 21

<210> 771

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 771

ugcugacuau gucccgccat t 21

<210> 772

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 772

ggcgggacau agucagcagt t 21

<210> 773

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 773

cugcugacua ugucccgcct t 21

<210> 774

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 774

cucagcaaca ugucgauggt t 21

<210> 775

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 775

ccaucgacau guugcugagt t 21

<210> 776

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 776

cagcaacaug ucgauggact t 21

<210> 777

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 777

guccaucgac auguugcugt t 21

<210> 778

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 778

agcaacaugu cgauggacut t 21

<210> 779

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 779

aguccaucga cauguugcut t 21

<210> 780

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 780

gcaacauguc gauggacuut t 21

<210> 781

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 781

aaguccaucg acauguugct t 21

<210> 782

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 782

aacaugucga uggacuucct t 21

<210> 783

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 783

ggaaguccau cgacauguut t 21

<210> 784

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 784

acaugucgau ggacuuccat t 21

<210> 785

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 785

uggaagucca ucgacaugut t 21

<210> 786

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 786
caugucgaug gacuuccagt t 21
<210> 787
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 787
cuggaagucc aucgacaugt t 21
<210> 788
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 788
augucgaugg acuuccagat t 21

<210> 789
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 789

ucuggaaguc caucgacaut t 21

<210> 790

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 790

ucgauggacu uccagaacct t 21

<210> 791

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 791

gguucuggaa guccaucgat t 21

<210> 792

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 792

gaaccaccug ggcagcugct t 21

<210> 793

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 793

gcagcugccc aggugguuct t 21

<210> 794

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 794

gggcagcugc caaaagugut t 21

<210> 795

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 795

acacuuuugg cagcugccct t 21

<210> 796

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 796

gcagcugcca aaagugugat t 21

<210> 797

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 797

ucacacuuuu ggcagcugct t 21

<210> 798

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 798

ugccaaaagu gugauccaat t 21

<210> 799

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 799

uuggaucaca cuuuuggcat t 21

<210> 800

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 800

gccaaaagug ugauccaagt t 21

<210> 801

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 801

cuuggaucac acuuuuggct t 21

<210> 802

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 802

ccaaaagugu gauccaagct t 21

<210> 803

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 803

gcuuggauca cacuuuuggt t 21

<210> 804

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 804

aaagugugau ccaagcugut t 21

<210> 805

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 805

acagcuugga ucacacuuut t 21

<210> 806

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 806

ugugauccaa gcugucccat t 21

<210> 807

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 807

ugggacagcu uggaucacat t 21

<210> 808

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 808

gugauccaag cugucccaat t 21

<210> 809

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 809

uugggacagc uuggaucact t 21

<210> 810

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 810

gauccaagcu gucccaaugt t 21

<210> 811

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 811

cauugggaca gcuuggauct t 21

<210> 812

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 812

auccaagcug ucccaauggt t 21

<210> 813

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 813

ccauugggac agcuuggaut t 21

<210> 814

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 814

uccaagcugu cccaaugggt t 21

<210> 815

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 815

cccauuggga cagcuuggat t 21

<210> 816

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 816

ccaagcuguc ccaaugggat t 21

<210> 817

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 817

ucccauuggg acagcuuggt t 21

<210> 818

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 818

caagcugucc caaugggagt t 21

<210> 819

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 819
cucccauugg gacagcuugt t 21
<210> 820
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 820
agcuguccca augggagcut t 21
<210> 821
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 821
agcucccauu gggacagcut t 21
<210> 822
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 822

ugucccaaug ggagcugcut t 21

<210> 823

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 823

agcagcuccc auugggacat t 21

<210> 824

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 824

ggugcaggag aggagaacut t 21

<210> 825

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 825

aguucuccuc uccugcacct t 21

<210> 826

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 826

aaacugacca aaaucaucut t 21

<210> 827

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 827

agaugauuuu ggucaguuut t 21

<210> 828

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 828

aacugaccaa aaucaucugt t 21

<210> 829

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 829

cagaugauuu uggucaguut t 21

<210> 830

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 830

acugaccaaa aucaucugut t 21

<210> 831

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 831

acagaugauu uuggucagut t 21

<210> 832

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 832
accaaaauca ucugugccct t 21
<210> 833
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 833
gggcacagau gauuuuggut t 21

<210> 834
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 834
ccaaaaucau cugugcccat t 21
<210> 835
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 835

ugggcacaga ugauuuuggt t 21

<210> 836

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 836

aaaucaucug ugcccagcat t 21

<210> 837

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 837

ugcugggcac agaugauuut t 21

<210> 838

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 838

gugcccagca gugcuccggt t 21

<210> 839

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 839

ccggagcacu gcugggcact t 21

<210> 840

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 840

gcccagcagu gcuccgggct t 21

<210> 841

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 841

gcccggagca cugcugggct t 21

<210> 842

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 842

ccagugacug cugccacaat t 21

<210> 843

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 843

uuguggcagc agucacuggt t 21

<210> 844

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 844

cagugacugc ugccacaact t 21

<210> 845

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 845

guuguggcag cagucacugt t 21

<210> 846

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 846

gagagcgacu gccuggucut t 21

<210> 847

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 847

agaccaggca gucgcucuct t 21

<210> 848

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 848

agagcgacug ccuggucugt t 21

<210> 849

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 849

cagaccaggc agucgcucut t 21

<210> 850

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 850

gagcgacugc cuggucugct t 21

<210> 851

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 851

gcagaccagg cagucgcuct t 21

<210> 852

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 852

agcgacugcc uggucugcct t 21

<210> 853

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 853

ggcagaccag gcagucgcut t 21

<210> 854

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 854

gcgacugccu ggucugccgt t 21

<210> 855

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 855

cggcagacca ggcagucgct t 21

<210> 856

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 856

cgacugccug gucugccgct t 21

<210> 857

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 857

gcggcagacc aggcagucgt t 21

<210> 858

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 858

gccuggucug ccgcaaauut t 21

<210> 859

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 859

aauuugcggc agaccaggct t 21

<210> 860

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 860

ccuggucugc cgcaaauuct t 21

<210> 861

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 861

gaauuugcgg cagaccaggt t 21

<210> 862

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 862

cuggucugcc gcaaauucct t 21

<210> 863

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 863

ggaauuugcg gcagaccagt t 21

<210> 864

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 864

uggucugccg caaauuccgt t 21

<210> 865

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 865

cggaauuugc ggcagaccat t 21

<210> 866

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 866

gucugccgca aauuccgagt t 21

<210> 867

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 867

cucggaauuu gcggcagact t 21

<210> 868

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 868

ucugccgcaa auuccgagat t 21

<210> 869

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 869

ucucggaauu ugcggcagat t 21

<210> 870

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 870

cugccgcaaa uuccgagact t 21

<210> 871

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 871

gucucggaau uugcggcagt t 21

<210> 872

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 872

ugccgcaaau uccgagacgt t 21

<210> 873

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 873

cgucucggaa uuugcggcat t 21

<210> 874

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 874

ccgcaaauuc cgagacgaat t 21

<210> 875

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 875

uucgucucgg aauuugcggt t 21

<210> 876

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 876

aauuccgaga cgaagccact t 21

<210> 877

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 877

guggcuucgu cucggaauut t 21

<210> 878

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 878

auuccgagac gaagccacgt t 21

<210> 879

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 879

cguggcuucg ucucggaaut t 21

<210> 880

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 880

uuccgagacg aagccacgut t 21

<210> 881

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 881

acguggcuuc gucucggaat t 21

<210> 882

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 882

uccgagacga agccacgugt t 21

<210> 883

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 883

cacguggcuu cgucucggat t 21

<210> 884

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 884

ccgagacgaa gccacgugct t 21

<210> 885

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 885

gcacguggcu ucgucucggt t 21

<210> 886

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 886

gagacgaagc cacgugcaat t 21

<210> 887

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 887

uugcacgugg cuucgucuct t 21

<210> 888

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 888
acgaagccac gugcaaggat t 21

<210> 889
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 889
uccuugcacg uggcuucgut t 21
<210> 890
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 890
cgaagccacg ugcaaggact t 21
<210> 891
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 891

guccuugcac guggcuucgt t 21

<210> 892

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 892

gaagccacgu gcaaggacat t 21

<210> 893

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 893

uguccuugca cguggcuuct t 21

<210> 894

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 894

aagccacgug caaggacact t 21

<210> 895

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 895

guguccuugc acguggcuut t 21

<210> 896

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 896

ccccacucau gcucuacaat t 21

<210> 897

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 897

uuguagagca ugaguggggt t 21

<210> 898

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 898

ccacucaugc ucuacaacct t 21

<210> 899

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 899

gguuguagag caugaguggt t 21

<210> 900

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 900

acucaugcuc uacaacccct t 21

<210> 901

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 901

gggguuguag agcaugagut t 21

<210> 902

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 902

caugcucuac aaccccacct t 21

<210> 903

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 903

gguggggguug uagagcaugt t 21

<210> 904

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 904

ccagauggau gugaacccct t 21

<210> 905

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 905

gggguucaca uccaucuggt t 21

<210> 906

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 906

agauggaugu gaaccccgat t 21

<210> 907

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 907

ucgggguuca cauccaucut t 21

<210> 908

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 908
gauggaugug aaccccgagt t 21

<210> 909
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 909
cucgggguuc acauccauct t 21
<210> 910
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 910
auggauguga accccgaggt t 21
<210> 911
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 911

ccucgggguu cacauccaut t 21

<210> 912

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 912

ggaugugaac cccgagggct t 21

<210> 913

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 913

gcccucgggg uucacaucct t 21

<210> 914

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 914

gaugugaacc ccgagggcat t 21

<210> 915

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 915

ugcccucggg guucacauct t 21

<210> 916

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 916

ugugaacccc gagggcaaat t 21

<210> 917

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 917

uuugcccucg ggguucacat t 21

<210> 918

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 918

aaccccgagg gcaaauacat t 21

<210> 919

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 919

uguauuugcc cucgggguut t 21

<210> 920

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 920

accccgaggg caaauacagt t 21

<210> 921

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 921

cuguauuugc ccucggggut t 21

<210> 922

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 922

cccgagggca aauacagcut t 21

<210> 923

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 923

agcuguauuu gcccucgggt t 21

<210> 924

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 924

ccgagggcaa auacagcuut t 21

<210> 925

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 925

aagcuguauu ugcccucggt t 21

<210> 926

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 926

cgagggcaaa uacagcuuut t 21

<210> 927

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 927

aaagcuguau uugcccucgt t 21

<210> 928

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 928

aaauacagcu uuggugccat t 21

<210> 929

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 929

uggcaccaaa gcuguauuut t 21

<210> 930

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 930

aauacagcuu uggugccact t 21

<210> 931

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 931

guggcaccaa agcuguauut t 21

<210> 932

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 932

auacagcuuu ggugccacct t 21

<210> 933

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 933

gguggcacca aagcuguaut t 21

<210> 934

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 934

cuuuggugcc accugcgugt t 21

<210> 935

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 935

cacgcaggug gcaccaaagt t 21

<210> 936

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 936

uuggugccac cugcgugaat t 21

<210> 937

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 937

uucacgcagg uggcaccaat t 21

<210> 938

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 938

ccaccugcgu gaagaagugt t 21

<210> 939

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 939

cacuucuuca cgcagguggt t 21

<210> 940

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 940

cugcgugaag aaguguccct t 21

<210> 941

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 941
gggacacuuc uucacgcagt t 21
<210> 942
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 942
ugcgugaaga agugucccct t 21
<210> 943
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 943
ggggacacuu cuucacgcat t 21

<210> 944
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 944

gcgugaagaa gugucccgt t 21

<210> 945

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 945

cggggacacu ucuucacgct t 21

<210> 946

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 946

cgugaagaag ugucccgut t 21

<210> 947

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 947

acggggacac uucuucacgt t 21

<210> 948

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 948

gugaagaagu gucccguat t 21

<210> 949

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 949

uacggggaca cuucuucact t 21

<210> 950

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 950

ugaagaagug uccccguaat t 21

<210> 951

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 951

uuacggggac acuucuucat t 21

<210> 952

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 952

gaagaagugu ccccguaaut t 21

<210> 953

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 953

auuacgggga cacuucuuct t 21

<210> 954

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 954

aagaaguguc cccguaauut t 21

<210> 955

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 955

aauuacgggg acacuucuut t 21

<210> 956

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 956

agaagugucc ccguaauuat t 21

<210> 957

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 957

uaauuacggg gacacuucut t 21

<210> 958

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 958

gaaguguccc cguaauuaut t 21

<210> 959

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 959

auaauuacgg ggacacuuct t 21

<210> 960

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 960

aagugucccc guaauuaugt t 21

<210> 961

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 961

cauaauuacg gggacacuut t 21

<210> 962

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 962

aguguccccg uaauuaugut t 21

<210> 963

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 963

acauaauuac ggggacacut t 21

<210> 964

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 964

gugucccgu aauuaugugt t 21

<210> 965

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 965

cacauaauua cggggacact t 21

<210> 966

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 966

ugucccgua auuauguggt t 21

<210> 967

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 967

ccacauaauu acggggacat t 21

<210> 968

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 968

gucccguaa uuauguggut t 21

<210> 969

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 969

accacauaau uacggggact t 21

<210> 970

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 970

ccccguaauu auguggugat t 21

<210> 971

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 971

ucaccacaua auuacggggt t 21

<210> 972

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 972

ccguaauuau guggugacat t 21

<210> 973

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 973

ugucaccaca uaauuacggt t 21

<210> 974

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 974
guaauuaugu ggugacagat t 21
<210> 975
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 975
ucugucacca cauaauuact t 21
<210> 976
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 976
uaauuaugug gugacagaut t 21
<210> 977
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 977

aucugucacc acauaauuat t 21

<210> 978

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 978

aauuaugugg ugacagauct t 21

<210> 979

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 979

gaucugucac cacauaauut t 21

<210> 980

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 980

auuauguggu gacagaucat t 21

<210> 981

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 981

ugaucuguca ccacauaaut t 21

<210> 982

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 982

uuauguggug acagaucact t 21

<210> 983

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 983

gugaucuguc accacauaat t 21

<210> 984

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 984

auguggugac agaucacggt t 21

<210> 985

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 985

ccgugaucug ucaccacaut t 21

<210> 986

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 986

uggugacaga ucacggcuct t 21

<210> 987

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 987
gagccgugau cugucaccat t 21
<210> 988
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 988
gugacagauc acggcucgut t 21

<210> 989
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 989
acgagccgug aucugucact t 21
<210> 990
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 990

ugacagauca cggcucgugt t 21

<210> 991

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 991

cacgagccgu gaucugucat t 21

<210> 992

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 992

gacagaucac ggcucgugct t 21

<210> 993

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 993

gcacgagccg ugaucuguct t 21

<210> 994

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 994

acagaucacg gcucgugcgt t 21

<210> 995

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 995

cgcacgagcc gugaucugut t 21

<210> 996

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 996

cagaucacgg cucgugcgut t 21

<210> 997

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 997

acgcacgagc cgugaucugt t 21

<210> 998

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 998

agaucacggc ucgugcguct t 21

<210> 999

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 999

gacgcacgag ccgugaucut t 21

<210> 1000

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1000

gaucacggcu cgugcgucct t 21

<210> 1001

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1001

ggacgcacga gccgugauct t 21

<210> 1002

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1002

aucacggcuc gugcguccgt t 21

<210> 1003

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1003

cggacgcacg agccgugaut t 21

<210> 1004

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1004

ucacggcucg ugcguccgat t 21

<210> 1005

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1005

ucggacgcac gagccgugat t 21

<210> 1006

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1006

cacggcucgu gcguccgagt t 21

<210> 1007

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1007

cucggacgca cgagccgugt t 21

<210> 1008

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1008

acggcucgug cguccgagct t 21

<210> 1009

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1009

gcucggacgc acgagccgut t 21

<210> 1010

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1010

gcucgugcgu ccgagccugt t 21

<210> 1011

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1011

caggcucgga cgcacgagct t 21

<210> 1012

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1012

ggaggaagac ggcguccgct t 21

<210> 1013

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1013

gcggacgccg ucuuccucct t 21

<210> 1014

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1014

gaggaagacg gcguccgcat t 21

<210> 1015

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1015

ugcggacgcc gucuuccuct t 21

<210> 1016

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1016

ggaagacggc guccgcaagt t 21

<210> 1017

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1017

cuugcggacg ccgucuucct t 21

<210> 1018

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1018

gaagacggcg uccgcaagut t 21

<210> 1019

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1019

acuugcggac gccgucuuct t 21

<210> 1020

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1020

aagacggcgu ccgcaagugt t 21

<210> 1021

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1021

cacuugcgga cgccgucuut t 21

<210> 1022

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1022

gacggcgucc gcaaguguat t 21

<210> 1023

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1023

uacacuugcg gacgccguct t 21

<210> 1024

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1024

acggcguccg caaguguaat t 21

<210> 1025

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1025

uuacacuugc ggacgccgut t 21

<210> 1026

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1026

gcguccgcaa guguaagaat t 21

<210> 1027

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1027

uucuuacacu ugcggacgct t 21

<210> 1028

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1028

cguccgcaag uguaagaagt t 21

<210> 1029

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1029

cuucuuacac uugcggacgt t 21

<210> 1030

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1030

guccgcaagu guaagaagut t 21

<210> 1031

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1031

acuucuuaca cuugcggact t 21

<210> 1032

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1032

uccgcaagug uaagaagugt t 21

<210> 1033

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1033

cacuucuuac acuugcggat t 21

<210> 1034

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1034

ccgcaagugu aagaagugct t 21

<210> 1035

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1035

gcacuucuua cacuugcggt t 21

<210> 1036

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1036

cgcaagugua agaagugcgt t 21

<210> 1037

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1037

cgcacuucuu acacuugcgt t 21

<210> 1038

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1038

gcaaguguaa gaagugcgat t 21

<210> 1039

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1039

ucgcacuucu uacacuugct t 21

<210> 1040

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1040
aaguguaaga agugcgaagt t 21
<210> 1041
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1041
cuucgcacuu cuuacacuut t 21
<210> 1042
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1042
aguguaagaa gugcgaaggt t 21
<210> 1043
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1043

ccuucgcacu ucuuacacut t 21

<210> 1044

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1044

guguaagaag ugcgaagggt t 21

<210> 1045

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1045

cccuucgcac uucuuacact t 21

<210> 1046

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1046

uguaagaagu gcgaagggct t 21

<210> 1047

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1047

gcccuucgca cuucuuacat t 21

<210> 1048

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1048

guaagaagug cgaagggcct t 21

<210> 1049

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1049

ggcccuucgc acuucuuact t 21

<210> 1050

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1050

uaagaagugc gaagggccut t 21

<210> 1051

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1051

aggcccuucg cacuucuuat t 21

<210> 1052

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1052

aagaagugcg aagggccuut t 21

<210> 1053

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1053
aaggcccuuc gcacuucuut t 21

<210> 1054
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1054
agaagugcga agggccuugt t 21
<210> 1055
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1055
caaggcccuu cgcacuucut t 21
<210> 1056
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1056

agugcgaagg gccuugccgt t 21

<210> 1057

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1057

cggcaaggcc cuucgcacut t 21

<210> 1058

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1058

gugcgaaggg ccuugccgct t 21

<210> 1059

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1059

gcggcaaggc ccuucgcact t 21

<210> 1060

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1060

ugcgaagggc cuugccgcat t 21

<210> 1061

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1061

ugcggcaagg cccuucgcat t 21

<210> 1062

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1062

gcgaagggcc uugccgcaat t 21

<210> 1063

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1063

uugcggcaag gcccuucgct t 21

<210> 1064

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1064

cgaagggccu ugccgcaaat t 21

<210> 1065

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1065

uuugcggcaa ggcccuucgt t 21

<210> 1066

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1066

aagggccuug ccgcaaagut t 21

<210> 1067

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1067

acuuugcggc aaggcccuut t 21

<210> 1068

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1068

agggccuugc cgcaaagugt t 21

<210> 1069

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1069

cacuuugcgg caaggcccut t 21

<210> 1070

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1070

gggccuugcc gcaaagugut t 21

<210> 1071

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1071

acacuuugcg gcaaggccct t 21

<210> 1072

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1072

ggccuugccg caaagugugt t 21

<210> 1073

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1073
cacacuuugc ggcaaggcct t 21

<210> 1074
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1074
gccuugccgc aaagugugut t 21
<210> 1075
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1075
acacacuuug cggcaaggct t 21
<210> 1076
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1076

cuugccgcaa aguguguaat t 21

<210> 1077

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1077

uuacacacuu ugcggcaagt t 21

<210> 1078

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1078

ggaauaggua uuggugaaut t 21

<210> 1079

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1079

auucaccaau accuauucct t 21

<210> 1080

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1080

gaauagguau uggugaauut t 21

<210> 1081

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1081

aauucaccaa uaccuauuct t 21

<210> 1082

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1082

aauagguauu ggugaauuut t 21

<210> 1083

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1083

aaauucacca auaccuauut t 21

<210> 1084

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1084

auagguauug gugaauuuat t 21

<210> 1085

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1085

uaaauucacc aauaccuaut t 21

<210> 1086

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1086

agguauuggu gaauuuaaat t 21

<210> 1087

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1087

uuuaaauuca ccaauaccut t 21

<210> 1088

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1088

gguauuggug aauuuaaagt t 21

<210> 1089

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1089

cuuuaaauuc accaauacct t 21

<210> 1090

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1090

cacucuccau aaaugcuact t 21

<210> 1091

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1091

guagcauuua uggagagugt t 21

<210> 1092

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1092

uuaaacacuu caaaaacugt t 21

<210> 1093

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1093

caguuuuuga aguguuuaat t 21

<210> 1094

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1094

cuucaaaaac ugcaccucct t 21

<210> 1095

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1095

ggaggugcag uuuuugaagt t 21

<210> 1096

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1096

uucaaaaacu gcaccuccat t 21

<210> 1097

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1097

uggaggugca guuuuugaat t 21

<210> 1098

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1098

ucaaaaacug caccuccaut t 21

<210> 1099

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1099

auggaggugc aguuuuugat t 21

<210> 1100

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1100

caaaaacugc accuccauct t 21

<210> 1101

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1101

gauggaggug caguuuuugt t 21

<210> 1102

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1102

aaaaacugca ccuccaucat t 21

<210> 1103

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1103

ugauggaggu gcaguuuuut t 21

<210> 1104

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1104

acugcaccuc caucaguggt t 21

<210> 1105

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1105

ccacugaugg aggugcagut t 21

<210> 1106

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1106
caccuccauc aguggcgaut t 21
<210> 1107
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1107
aucgccacug auggaggugt t 21
<210> 1108
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1108
accuccauca guggcgauct t 21

<210> 1109
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1109

gaucgccacu gauggaggut t 21

<210> 1110

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1110

cuccaucagu ggcgaucuct t 21

<210> 1111

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1111

gagaucgcca cugauggagt t 21

<210> 1112

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1112

caucaguggc gaucuccact t 21

<210> 1113

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1113

guggagaucg ccacugaugt t 21

<210> 1114

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1114

uggcgaucuc cacauccugt t 21

<210> 1115

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1115

caggaugugg agaucgccat t 21

<210> 1116

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1116

ggcgaucucc acauccugct t 21

<210> 1117

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1117

gcaggaugug gagaucgcct t 21

<210> 1118

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1118

gcgaucucca cauccugcct t 21

<210> 1119

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1119

ggcaggaugu ggagaucgct t 21

<210> 1120

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1120

cgaucuccac auccugccgt t 21

<210> 1121

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1121

cggcaggaug uggagaucgt t 21

<210> 1122

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1122

gaucuccaca uccugccggt t 21

<210> 1123

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1123

ccggcaggau guggagauct t 21

<210> 1124

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1124

ccacauccug ccgguggcat t 21

<210> 1125

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1125

ugccaccggc aggauguggt t 21

<210> 1126

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1126

cacauccugc cgguggcaut t 21

<210> 1127

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1127

augccaccgg caggaugugt t 21

<210> 1128

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1128

acauccugcc gguggcauut t 21

<210> 1129

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1129

aaugccaccg gcaggaugut t 21

<210> 1130

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1130

auccugccgg uggcauuuat t 21

<210> 1131

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1131

uaaaugccac cggcaggaut t 21

<210> 1132

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1132

cugccggugg cauuuagggt t 21

<210> 1133

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1133

cccuaaaugc caccggcagt t 21

<210> 1134

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1134

ugccgguggc auuuaggggt t 21

<210> 1135

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1135

ccccuaaaug ccaccggcat t 21

<210> 1136

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1136

gccgguggca uuuaggggut t 21

<210> 1137

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1137

accccuaaau gccaccggct t 21

<210> 1138

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1138

ccgguggcau uuaggggugt t 21

<210> 1139

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1139
caccccuaaa ugccaccggt t 21
<210> 1140
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1140
guggcauuua ggggugacut t 21
<210> 1141
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1141
agucaccccu aaaugccact t 21
<210> 1142
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1142

gcauuuaggg gugacuccut t 21

<210> 1143

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1143

aggagucacc ccuaaaugct t 21

<210> 1144

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1144

cauuuagggg ugacuccuut t 21

<210> 1145

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1145

aaggagucac cccuaaaugt t 21

<210> 1146

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1146

auuuaggggu gacuccuuct t 21

<210> 1147

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1147

gaaggaguca ccccuaaaut t 21

<210> 1148

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1148

uuuaggggug acuccuucat t 21

<210> 1149

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1149

ugaaggaguc accccuaaat t 21

<210> 1150

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1150

uuagggguga cuccuucact t 21

<210> 1151

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1151

gugaaggagu caccccuaat t 21

<210> 1152

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1152
uaggggugac uccuucacat t 21
<210> 1153
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1153
ugugaaggag ucaccccuat t 21

<210> 1154
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide
<400> 1154
ucuggaucca caggaacugt t 21
<210> 1155
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide
<400> 1155

caguuccugu ggauccagat t 21

<210> 1156

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1156

gauccacagg aacuggauat t 21

<210> 1157

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1157

uauccaguuc cuguggauct t 21

<210> 1158

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1158

auccacagga acuggauaut t 21

<210> 1159

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1159

auauccaguu ccuguggaut t 21

<210> 1160

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1160

ccacaggaac uggauauuct t 21

<210> 1161

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1161

gaauauccag uuccuguggt t 21

<210> 1162

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1162

cacaggaacu ggauauucut t 21

<210> 1163

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1163

agaauaucca guuccugugt t 21

<210> 1164

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1164

acuggauauu cugaaaacct t 21

<210> 1165

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1165

gguuuucaga auauccagut t 21

<210> 1166

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1166

auucugaaaa ccguaaaggt t 21

<210> 1167

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1167

ccuuuacggu uuucagaaut t 21

<210> 1168

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1168

uucugaaaac cguaaaggat t 21

<210> 1169

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1169

uccuuuacgg uuuucagaat t 21

<210> 1170

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1170

ugaaaaccgu aaaggaaaut t 21

<210> 1171

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1171

auuuccuuua cgguuuucat t 21

<210> 1172

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1172

gaaaaccgua aaggaaauct t 21

<210> 1173

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1173

gauuuccuuu acgguuuuct t 21

<210> 1174

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1174

caaagguucu cugcuagacg aca 23

<210> 1175

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1175

ucuggguguc acuauggagc ucu 23

<210> 1176

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1176

cuggguguca cuauggagcu cuc 23

<210> 1177

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1177

gggugucacu auggagcucu cac 23

<210> 1178

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1178

uacuacaacu uuccacuggc ucu 23

<210> 1179

<211> 23

<212> RNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

XD-01825K1 Human or Mouse target sequence

<400> 1179

aagcuucugg gugucacuau gga 23

<210> 1180

<211> 23

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 1180

cuucugggug ucacuaugga gcu 23

<210> 1181

<211> 21

<212> RNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Beta-catenin target sequence

<400> 1181

cuguuggauu gauucgaaau u 21

<210> 1182

<211> 21

<212> RNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Beta-catenin target sequence

<400> 1182

uuucgaauca auccaacagu u 21

<210> 1183

<211> 21

<212> RNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Beta-catenin target sequence

<400> 1183

acgacuaguu caguugcuuu u 21

<210> 1184

<211> 21

<212> RNA

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Beta-catenin target sequence

<400> 1184

aagcaacuga acuagucguu u 21

<210> 1185

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1185

tgctgttgac agtgagcgcc agctcaaagc aatttctaca tagtgaagcc acagatgtat 60

gtagaaattg ctttgagctg ttgcctactg cctcgga 97

<210> 1186

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1186

tgctgttgac agtgagcgaa aggatgaaac acaaaaggta tagtgaagcc acagatgtat 60

acctttttgtg tttcatcctt ctgcctactg cctcgga 97

<210> 1187

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1187

tgctgttgac agtgagcgcc atgtcagagt tactgtttca tagtgaagcc acagatgtat 60

gaaacagtaa ctctgacatg atgcctactg cctcgga 97

<210> 1188

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1188

tgctgttgac agtgagcgca actagttcat ttcaaaatta tagtgaagcc acagatgtat 60

aattttgaaa tgaactagtt ttgcctactg cctcgga 97

<210> 1189

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1189

tgctgttgac agtgagcgca cagcaagaac agaaataaaa tagtgaagcc acagatgtat 60

tttatttctg ttcttgctgt atgcctactg cctcgga 97

<210> 1190

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1190

tgctgttgac agtgagcgac aagatcaaga aaatgtatga tagtgaagcc acagatgtat 60

catacatttt cttgatcttg ctgcctactg cctcgga 97

<210> 1191

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1191

tgctgttgac agtgagcgca gcaagttcac aattacccaa tagtgaagcc acagatgtat 60

tgggtaattg tgaacttgct ttgcctactg cctcgga 97

<210> 1192

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1192

tgctgttgac agtgagcgcc ccttcgataa gattattgaa tagtgaagcc acagatgtat 60

tcaataatct tatcgaaggg atgcctactg cctcgga 97

<210> 1193

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1193

tgctgttgac agtgagcgag agcttgaaga tgaaacacga tagtgaagcc acagatgtat 60

cgtgtttcat cttcaagctc ctgcctactg cctcgga 97

<210> 1194

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1194

tgctgttgac agtgagcgac accaaagaaa acacgaatta tagtgaagcc acagatgtat 60

aattcgtgtt ttctttggtg gtgcctactg cctcgga 97

<210> 1195

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1195

uguagaaauu gcuuugagcu gu 22

<210> 1196

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1196

agcucaaagc aauuucuaca ua 22

<210> 1197

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1197

uaccuuuugu guuucauccu uc 22

<210> 1198

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1198

aggaugaaac acaaaaggua ua 22

<210> 1199

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1199

ugaaacagua acucugacau ga 22

<210> 1200

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1200

augucagagu uacuguuuca ua 22

<210> 1201

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1201

uaauuuugaa augaacuagu uu 22

<210> 1202

<211> 22

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

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

<400> 1202

acuaguucau uucaaaauua ua 22

<210> 1203

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1203

uuuuauuucu guucuugcug ua 22

<210> 1204

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1204

cagcaagaac agaaauaaaa ua 22

<210> 1205

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1205

ucauacauuu ucuugaucuu gc 22

<210> 1206

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1206

aagaucaaga aaauguauga ua 22

<210> 1207

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1207

uuggguaauu gugaacuugc uu 22

<210> 1208

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1208

gcaaguucac aauuacccaa ua 22

<210> 1209

<211> 22

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1209

uucaauaauc uuaucgaagg ga 22

<210> 1210

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1210

ccuucgauaa gauuauugaa ua 22

<210> 1211

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1211

ucguguuuca ucuucaagcu cc 22

<210> 1212

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1212

agcuugaaga ugaaacacga ua 22

<210> 1213

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1213

uaauucgugu uuucuuuggu gg 22

<210> 1214

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1214

accaaagaaa acacgaauua ua 22

<210> 1215

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1215

acucgugccu uggcaaacuu u 21

<210> 1216

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1216

aguuugccaa ggcacgaguu u 21

<210> 1217

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1217

acucgugccu uggcaaacuu u 21

<210> 1218

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1218

aguuugccaa ggcacgaguu u 21

<210> 1219

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1219

acucgugccu uggcaaacuu u 21

<210> 1220

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1220

aguuugccaa ggcacgaguu u 21

<210> 1221

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1221

ugaauuagcu guaucgucau u 21

<210> 1222

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide

<400> 1222

tgacgauaca gcuaauucau u 21

<210> 1223

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1223

ugaauuagcu guaucgucau u 21

<210> 1224

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1224

ugacgauaca gcuaauucau u 21

<210> 1225

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1225

ugaauuagcu guaucgucau u 21

<210> 1226

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1226

ugacgauaca gcuaauucau u 21

<210> 1227

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1227

uaaguauagg uccucauuau u 21

<210> 1228

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1228

uaaugaggac cuauacuuau u 21

<210> 1229

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<220><223> Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide

<400> 1229

tuucgaauca auccaacagu u 21

<210> 1230

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1230

cuguuggauu gauucgaaau u 21

<210> 1231

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1231

uuucgaauca auccaacagu u 21

<210> 1232

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1232

cuguuggauu gauucgaaau u 21

<210> 1233

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1233

uuucgaauca auccaacagu u 21

<210> 1234

<211> 21

<212> RNA

<213
> Artificial Sequence

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

<400> 1234

cuguuggauu gauucgaaau u 21

<210> 1235

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1235

auaaaaucua cagucauagu u 21

<210> 1236

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1236

cuaugacugu agauuuuauu u 21

<210> 1237

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1237

uuaaaaucua cagucauagu u 21

<210> 1238

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1238

cuaugacugu agauuuuaau u 21

<210> 1239

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1239

uuaaaaucua cagucauagu u 21

<210> 1240

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1240

cuaugacugu agauuuuaau u 21

<210> 1241

<211> 21

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1241

gagagcucca uagugacacu u 21

<210> 1242

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1242

gugucacuau ggagcucucu u 21

<210> 1243

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1243

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

1 5 10 15

Asn Leu Ile Asp Trp Gly Asn Ala

20

<210> 1244

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1244

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

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Cys
20

<210> 1245

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1245

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

Met Ile Trp Asp Tyr Gly Ser Gly Ser Cys Gly
20 25

<210> 1246

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1246

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

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly
20

<210> 1247

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1247

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

Met Ile Trp Asp Tyr Gly Ser Gly Ser Cys Lys
20 25

<210> 1248

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1248

Cys Leu Ile Gly Ala Ile Leu Lys Val Leu Ala Thr Gly Leu Pro Thr
1 5 10 15

Leu Ile Ser Trp Ile Lys Asn Lys Arg Lys Gln
20 25

<210> 1249

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1249

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
20 25

<210> 1250

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1250

Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Leu Leu Lys Asn Ile Phe
1 5 10

<210> 1251

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1251

Phe Phe Gly His Leu Phe Lys Leu Ala Thr Lys Ile Ile Pro Ser Leu
1 5 10 15

Phe Gln

<210> 1252

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1252

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

1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val
20

<210> 1253

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1253

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala
1 5 10 15

His Ser Lys

<210> 1254

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1254

Asp Pro Lys Gly Asp Pro Lys Gly Val Thr Val Thr Val Thr Val Thr
1 5 10 15

Val Thr Gly Lys Gly Asp Pro Lys Pro Asp
20 25

<210> 1255

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1255

Cys Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys Pro Phe Val Tyr Leu
1 5 10 15

Ile

<210> 1256

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1256

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
20 25

<210> 1257

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1257

Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu
1 5 10 15

Ala Lys Lys Ile Leu
20

<210> 1258

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1258

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
1 5 10 15

Ala

<210> 1259

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1259

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

1 5 10 15

Ile Arg Ala Phe

20

<210> 1260

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1260

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

1 5 10 15

Leu Trp Arg Ala

20

<210> 1261

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 1261

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210

> 1262

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1262

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

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Cys

20

<210> 1263

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1263

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

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly

20

<210> 1264

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 1264

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys Trp Lys Lys

35

<210> 1265

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1265

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

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Ser Ser Lys Lys Lys Lys

20 25

<210> 1266

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1266

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

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Gly Gly Tyr Cys

20

<210> 1267

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1267

Gly Leu Phe His Ala Ile Ala His Phe Ile His Gly Gly Trp His Gly

1 5 10 15

Leu Ile His Gly Trp Tyr Gly

20

<210> 1268

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1268

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

Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala
20 25 30

<210> 1269

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1269

Lys Trp Lys Leu Phe Lys Lys Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr
1 5 10 15

Thr Gly Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
20 25

<210> 1270

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1270

Gly Gly Phe Gly
1

<210> 1271

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1271

Ala Leu Ala Leu

1

<210> 1272

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1272

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 1273

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1273

uuauuauuug uucuuugccu u 21

<210> 1274

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1274

uuacauuaaa gucuguuguu u 21

<210> 1275

<211> 21

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 1275

uuaaaaucua cagucauagu u 21

<210> 1276

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1276

Glu Ala Phe Gln
1

<210> 1277

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1277

Cys Gly Ile Phe Gly Glu Ile Glu Glu Leu Ile Glu Glu Gly Leu Glu
1 5 10 15

Asn Leu Ile Asp Trp Gly Asn Gly
20