



등록특허 10-2761594



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월03일
(11) 등록번호 10-2761594
(24) 등록일자 2025년01월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 9/90 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/705* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 9/90 (2013.01)
A61K 39/00 (2025.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7003234
- (22) 출원일자(국제) 2018년07월03일
심사청구일자 2021년06월29일
- (85) 번역문제출일자 2020년02월03일
- (65) 공개번호 10-2020-0024905
- (43) 공개일자 2020년03월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/068015
- (87) 국제공개번호 WO 2019/008001
국제공개일자 2019년01월10일

(30) 우선권주장
PCT/EP2017/0666676 2017년07월04일
유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문현

WO2014100385 A1*

(뒷면에 계속)

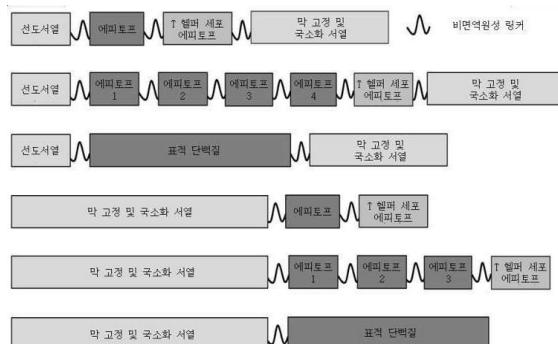
전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 최성호

(54) 발명의 명칭 신규 핵산 분자

(57) 요 약

본 발명은 적어도 하나의 항원성 웹티드 또는 단백질 및 바람직하게는 항원성 웹티드 또는 단백질을 관심 있는 세포 구획으로 표적화하는 적어도 하나의 추가 서열을 암호화하는 새로운 인공 핵산 분자를 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 핵산 분자를 포함하는 (약제학적) 조성물 또는 백신 및 키트를 제공한다. 핵산 분자, (약제학적) 조성물 또는 백신 및 키트는 암, 감염성 질환, 자가 면역 질환, 알러지 또는 이식편대숙주병과 같은 다양한 질환을 치료하는 데 유용하다.

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61K 39/0011 (2025.01)
A61K 39/395 (2013.01)
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/70521 (2013.01)
A61K 2039/53 (2013.01)
A61K 2039/6031 (2013.01)
A61K 2039/605 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)

(72) 발명자

코발치크, 알렉산드라

독일 72076 뮌헨 파울 에를리히 스트라쎄 15 큐
어백 아게 아이피 디파트먼트 내

하이덴라이히, 레지나

독일 72076 뮌헨 파울 에를리히 스트라쎄 15 큐
어백 아게 아이피 디파트먼트 내

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140137455 A
WO2002085933 A1
US20030091590 A1
WO2015082922 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 항원성 웨티드 또는 단백질,

적어도 하나의 T 헬퍼 에피토프,

및 적어도 하나의 외부 원형질막에 위치한 면역 반응 활성화 신호 전달 단백질로부터 유래된 적어도 하나의 추가 아미노산 서열을 암호화하는 적어도 하나의 암호화 영역(coding region)을 포함하며,

여기서 상기 적어도 하나의 외부 원형질막에 위치한 면역 반응 활성화 신호 전달 단백질은 CTLA4이며,

여기서 상기 적어도 하나의 추가 아미노산 서열은 CTLA4로부터 유래한 적어도 하나의 막 관통 도메인을 포함하거나 이로 이루어지는 인공 핵산 분자로,

상기 인공 핵산 분자는 mRNA인 인공 핵산 분자.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 아미노산 서열이 적어도 하나의 세포질 도메인을 추가로 포함하는, 인공 핵산 분자.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 항원성 웨티드 또는 단백질은 종양 항원, 바이러스성, 박테리아성, 원생동물성, 진균성 또는 동종이형 항원으로부터 선택되거나 유래되며, 여기서 상기 적어도 하나의 항원성 웨티드 또는 단백질은 선택적으로 서열 번호: 3719 - 27945; 76420 - 76439, 76440 - 76474 중 어느 하나에 상응하는 아미노산 서열, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 이루어지며, 및/또는 선택적으로 서열 번호: 27946 - 52172; 76495 - 76514, 52173 - 76399; 76570 - 76589, 76515 - 76549, 76590 - 76624 중 어느 하나에 따른 핵산 서열 또는 상기 서열 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체에 의해 암호화된, 인공 핵산 분자.

청구항 4

제3항에 있어서, 여기서 상기 종양 항원은 BRAF, PIK3CA, KRAS, IDH1, TP53, NRAS, AKTI, SF3B1, CDKN2A, RPSAP58, EGFR, NY-ESO1, MUC-1, 5T4, Her2, MAGE-A3, LY6K, CEACAM6, CEA, MCAK, KK-LC1 가스트린(Gastrin), VEGFR2, MMP-7, MPHOSPH1, MAGE-A4, MAGE-A1, MAGE-C1, PRAME, 서바이빈(Survivin), MAGE-A9, MAGE-C2, FGFR2, WT1, PSA, PSMA, 전립선-특이적 항원 전구체, 키타큐슈(Kita-kyushu) 폐암 항원 1, 영양막(Trophoblast) 당단백질, 사이클린-의존성 키나아제 억제자(inhibitor) 2A, 사이클린-의존성 키나아제 억제자 2A, 동형체(isoform) 1/2/3, 다발성 종양 억제자(suppressor) 1/사이클린-의존성 키나아제 4 억제자 p16, GTPase NRas 또는 상기 종양 항원 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 인공 핵산 분자.

청구항 5

제1항에 있어서, 여기서 적어도 하나의 추가 아미노산 서열은 서열번호 76636에 상응하는 아미노산 서열 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 이루어진 적어도 하나의 세포질 도메인 및 적어도 하나의 막 관통 도메인을 포함하거나 이로 이루어지며, 서열번호 76659, 76682, 76705, 76728, 76751, 76774, 76797, 76820, 76843, 76866, 76889, 76912, 76935, 76947, 77066, 77004 - 77017 중 어느 하나에 상응하는 핵산 서열 또는 상기 서열 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체에 상응하는 핵산 서열에 의해 암호화되는 인공 핵산 분자.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 막 관통 도메인은 서열번호 200 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체에 상응하는 아미노

산 서열을 포함하거나 이로 이루어지며, 서열번호 408, 616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656, 1864, 2072, 2280, 2488, 2696, 2904 중 어느 하나에 상응하는 핵산 서열 또는 상기 서열 중 어느 하나의 단편, 변이체, 또는 유도체에 의해 암호화되는 인공 핵산 분자.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 인공 핵산 분자의 적어도 하나의 암호화 영역에서 적어도 하나의 신호 웹티드, 및/또는 적어도 하나의 링커를 추가로 암호화하는, 인공 핵산 분자.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 인공 핵산 분자는 하기 화학식 (I)의 적어도 하나의 암호화 영역을 5'→3' 방향으로 포함하는 인공 핵산 분자:

$-(SIG)_a-(L)_b-[(AN)_c-(L)_d]_e-[(IM)_m-(L)_n]_o-(TMD/TMCD)_p-$

(I)

여기서

"SIG"는 신호 웹티드를 암호화하고,

"L"은 링커 서열을 암호화하고,

각각의 "AN"은 동일하거나 상이한 항원성 웹티드 또는 단백질을 암호화하고,

"IM"은 헬퍼 에피토프를 암호화하고,

"TMD/TMCD"는 제6항에 정의된 CTLA4의 막 관통 도메인으로부터 유래된 아미노산 서열, 및 선택적으로 제5항에 정의된 세포질 도메인을 암호화하고,

m, o는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 선택된 정수이고,

b, d, n은 각각 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 선택된 정수이고,

c는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 선택된 정수이고,

e는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 선택된 정수이고,

a는 1이고,

p는 1임.

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 인공 핵산 분자는 변형된, 인공 핵산 분자.

청구항 11

제1항에 있어서, 여기서

- 상기 적어도 하나의 암호화 영역의 G/C 함량은 상응하는 야생형 인공 핵산의 상응하는 암호화 서열의 G/C 함량과 비교하여 증가되고,
- 상기 적어도 하나의 암호화 영역의 C 함량은 상응하는 야생형 인공 핵산의 상응하는 암호화 서열의 C 함량과 비교하여 증가되고, 및/또는
- 상기 적어도 하나의 암호화 영역에서의 코돈은 인간 코돈 사용(codon usage)에 적합하며, 여기서 코돈 적응지수 (codon adaptation index, CAI)는 인공 핵산의 적어도 하나의 암호화 서열에서 증가 또는 최대화되고,
- 여기서 상기 인공 핵산에 의해 암호화된 아미노산 서열은 상응하는 야생형 인공 핵산에 의해 암호화된 아미노

산 서열과 비교하여 변형되지 않는, 인공 핵산 분자.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 적어도 하나의 암호화 영역이 서열 번호: 585, 1001, 1417, 1833, 2249, 793, 1209, 1625, 2041, 2457, 2665, 2873, 616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656, 1864, 2072, 2280, 2488, 2696, 2904, 76682, 76705, 76728, 76751, 76774, 76797, 76820, 76843, 76866, 76889, 76912, 76935, 76947, 77004-77017, 77066, 564, 772, 980, 1188, 1396, 1604, 1812, 2020, 2228, 2436, 2644, 2852 중 어느 하나에 상응하는 핵산 서열을 포함하거나 이로 이루어지는, 인공 핵산 분자.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 인공 핵산 분자는 5'에서 3' 방향으로 다음 요소들을 포함하는, 인공 핵산 분자:

- a) 5'-CAP 구조,
- b) 선택적으로 5'-UTR 요소,
- c) 제1항 내지 제7항 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 정의된 적어도 하나의 암호화 서열,
- d) 선택적으로 3'-UTR 요소,
- e) 선택적으로 폴리(A) 테일,
- f) 선택적으로 폴리(C) 테일, 및
- g) 선택적으로 히스톤 스템-루프.

청구항 14

제1항 내지 제7항 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 인공 핵산 분자 및 선택적으로 약제학상 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하는 백신.

청구항 15

제1항 내지 제7항 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 적어도 2개의 복수의 인공 핵산 분자 및 선택적으로 약제학상 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하고, 여기서 상기 복수의 인공 핵산 분자 중 적어도 2개는 선택적으로 제3항, 또는 제4항에 정의된 바와 같은 항원성 웨პ티드 또는 단백질로부터 선택된 상이한 항원성 웨პ티드 또는 단백질, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화하는, 백신.

청구항 16

제14항에 있어서, 여기서 상기 인공 핵산 분자는

- a) 하나 또는 그 이상의 양이온성 또는 다가양이온성 화합물, 및/또는
- b) 하나 또는 그 이상의 지질과

복합체화되어, 지질 나노입자, 리포플렉스 및/또는 리포좀을 형성하는 백신.

청구항 17

제1항 내지 제7항 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 인공 핵산 분자, 및 선택적으로 액체 비히클 및/또는 선택적으로 상기 인공 핵산 분자 또는 조성물의 투여 및 투여량에 관한 정보를 갖는 기술 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 18

제1항 내지 제7항 및 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 인공 핵산 분자를 포함하는 암; 바이러스, 박테리아, 진균 또는 원생동물 감염을 포함하는 감염성 질환; 자가 면역 질환; 이식편대숙주병 (GvHD) 또는 알러지의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 19

제14항에 따른 백신, 및 선택적으로 액체 비히클 및/또는 선택적으로 상기 인공 핵산 분자 또는 조성물의 투여 및 투여량에 관한 정보를 갖는 기술 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질 및 바람직하게는 항원성 펩티드 또는 단백질을 관심 있는 세포 구획으로 표적화하는 적어도 하나의 추가 서열을 암호화하는 인공 핵산 분자에 관한 것이다. 또한 본 발명은 상기 핵산 분자를 포함하는 (약제학적) 조성물 또는 백신 및 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

기존의 단백질-기반 백신과 달리, 핵산 백신은 백신 항원을 암호화하는 DNA 또는 RNA와 같은 핵산 분자를 기반으로 한다. DNA 백신은 전형적으로 진핵 생물 프로모터의 제어 하에 박테리아 플라스미드에 삽입된 항원-암호화 유전자(들)로 구성되는 반면, RNA 백신은 일반적으로 메신저 RNA (mRNA) 또는 다른 항원-암호화 RNA 분자를 이용할 수 있다. 단백질 백신과 같이, 핵산 백신은 근육 내, 피하, 점막 또는 경피 전달을 포함한 다양한 경로를 통해 전달될 수 있다. 그러나, 단백질 항원과는 달리, 효과적인 핵산 백신은 생체 내에서 항원 발현을 유도하기 위해 주사 부위에서 세포의 세포질로 진입하여, 주조직 적합성 분자 (major histocompatibility molecule, MHC) 및 T-세포 인식에 대한 항원 제시를 가능하게 해야 한다 (Li and Petrovsky Expert Rev Vaccines. 2016; 15(3): 313-329, McNamara et al. J Immunol Res. 2015; 2015: 794528).

[0003]

DNA 백신은 숙주에 투여되고 숙주 세포에 의해 내재화되는데, 여기서 항원-암호화 DNA 플라스미드는 핵에서 전사되고 숙주 세포 기관(machinery)에 의해 세포질에서 번역된다. DNA 백신과 달리, 항원-암호화 mRNA는 세포를 형질주입시키기 위해 번역이 일어나는 세포질 내로 들어가기만 하면 된다. 어느 쪽이든, 생성된 단백질은 펩티드로 가공되고, 이는 궁극적으로 주조직 적합성 복합체 (major histocompatibility complex, MHC) 분자와 관련하여 숙주 세포의 표면에 제시된다. 펩티드-MHC 복합체는 항원-특이적 T 세포에 의해 인식되어 세포 숙주 면역 반응을 일으킨다 (McNamara et al. J Immunol Res. 2015; 2015: 794528).

[0004]

MHC 수용체 제시에는 두 가지(branches)가 있다. 모든 유핵세포(nucleated cell) 및 또한 혈소판에서 풍부하게 발현된 MHC 클래스 I 분자는 소포체 (endoplasmatic reticulum, ER)에서 바이러스성 펩티드 및 종양 항원을 포함하여 내생적으로 생성된 펩티드에 결합한다. 구체적으로, MHC 클래스 I 분자는 내인성 단백질의 단백질 분해 절단(proteolytic cleavage)으로부터 생성된 펩티드를 제공한다. 절단된 펩티드 단편은 소포체 (ER)의 항원 펩티드 수송체 (antigen peptide transporter, TAP)에 결합하고, 여기서 N-말단 잔기를 추가로 트리밍(trimming)한 다음 MHC 클래스 I 복합체에 결합한다 (Murphy K (2011) Janeways Immunobiology. New York: Garland Science).

[0005]

대조적으로, MHC 클래스 II 분자는 주로 대식세포, B 세포, 및 특히 수지상 세포 (dendritic cells, DCs)와 같은 전문 항원 제시 세포 (antigen-presenting cells, APCs)에 의해 발현된다. MHC 클래스 II 분자는 세포내이입 소포(endocytic vesicle)의 세포내이입된(endocytosed) 항원으로부터 펩티드를 획득한다. 구체적으로, 클래스 II 분자는 주로 내포작용(endocytosis) 과정 동안 APC에 의해 흡수되는 외인성 또는 원형질막 단백질의 펩티드를 제공한다. 항원은 변성 환경 및 단백질 분해 및 변성 효소 세트를 갖는 일련의 엔도솜 구획(endosomal compartment)을 통해 가공된다 (Bryant et al. Adv. Immunol. 2002;80:71-114). MHC 클래스 II 에피토프의 주요 비율은 엔도솜 및 리소좀 프로테아제에 의한 펩티드의 절단 및 가공에 의해 생성되므로, MHC 클래스 II 에피토프는 주로 세포 내 경로(endocytic pathway)에 존재하거나 또는 세포 내 경로를 통해 이동하는 세포내이입 단백질 및 항원으로부터 유래된다. 세포 내 경로에 직접 접근할 수 없는 단백질 (예를 들어, 세포질, 비내포작용성(nonendocytic) 세포 소기관, 또는 핵에 자연적으로 위치한 항원)은 일반적으로 MHC 클래스 II 상황에서 제대로 제시되지 않는다.

[0006]

항원/MHC 복합체는 항원-특이적 TCR (T-세포 수용체)을 갖는 T-림프구에 의해 인식된다. MHC 클래스 I 상황에서 제시된 항원성 펩티드는 CD8⁺ 세포 독성 T-림프구 (cytotoxic T-lymphocytes, CTLs)에 의해 인식되는 반면, 항원성 펩티드 및 MHC 클래스 II 분자의 복합체는 CD4⁺-T 헬퍼(T helper)- 세포에 의해 인식된다. CD8⁺ CTL은 암성 또는 바이러스-감염된 세포에 대한 세포 독성 활성을 포함하는 중요한 세포-매개 이펙터(cell-mediated effector) 기능을 매개하지만, CD4⁺ T 헬퍼 세포는 CTL 이펙터 기능 및 항체 생산을 조정하는 데 중요한 역할을 한다. 핵산 백신은 전통적인 펩티드/단백질 백신에 비해 백신 설계가 간단하여 비용 및 생산 시간이 단축되는 많은 장점을 갖는다. 더욱이, 핵산 백신은 하나의 면역화로 다수의 항원을 용이하게 전달할 수 있고 체액성 및 세포성 면역 반응을 유도하여 종양/병원체 탈출을 덜 가능하게 한다. 또한, 펩티드 기반 백신과 달리, 핵산 기반 백신은 환자의 HLA 유형에 의해 제한되지 않는다. 또한, 항원의 생체 내 발현 및 내인성 번역 후 변형은 적

절한 가공 및 면역 제시를 보장하는 천연 단백질 구조를 초래한다. 안전성 측면에서, 병원체로부터 단백질을 정제할 필요 없이 핵산의 클로닝 또는 합성은 백신 제조에서 병원성 미생물의 사용 필요성을 피하여, 핵산 백신이 일반적으로 안전하고 견딜 수 있게 한다 (Li and Petrovsky Expert Rev Vaccines. 2016; 15(3): 313–329, McNamara et al. J Immunol Res. 2015; 2015: 794528).

[0007] 유망한 특성에도 불구하고, DNA 백신은 펩티드 백신, 세포 백신, 바이러스 백터 백신 및 RNA 백신을 포함한 다른 유형의 백신보다 면역 반응이 덜한 것으로 밝혀졌다. 숙주 계놈으로의 통합을 통한 종양 형성 가능성에 대한 우려와 결합된 DNA 백신의 상대적으로 열악한 면역원성은 RNA-기반 백신이 특히 매력적이게 만든다. 그러나, RNA 백신에 의해 암호화된 항원은 전형적으로 세포질에서 번역되고 프로테아좀(proteasome)에 의해 분해되어, 주로 CD8⁺ T 세포에 대한 MHC 클래스 I-매개 제시를 초래한다. CTL-매개 면역 반응을 촉진시키거나, 또는 심지어 항체 생산을 유도하기 위해, MHC 클래스 II 경로를 통한 생산적인 T 헬퍼 세포 반응의 추가 자극이 매우 바람직할 것이다 (McNamara et al. J Immunol Res. 2015; 2015: 794528).

[0008] 항원 발현을 향상시키기 위한 신규 플라스미드 백터 및 코돈 최적화, 전달 효율을 높이기 위한 새로운 유전자 형질주입 또는 전기천공법, 면역 자극을 최대화하기 위한 단백질 또는 생 바이러스 백터 부스팅 요법(live virus vector boosting regimen), 및 전통적 또는 분자 보조제를 이용한 핵산 백신의 제형화를 포함하는 핵산 백신의 치료 가능성을 이용하기 위해 임상전 모델에서 상이한 전략이 시험되었다 (Li and Petrovsky Expert Rev Vaccines. 2016; 15(3): 313–329). 몇몇 연구는 항원-암호화 서열에 리소좀 표적화 신호의 첨가가 생산적인 T 헬퍼 세포 반응을 야기할 수 있음을 입증하였다. 또한, 신호 펩티드 및 HLA 클래스 II 분류에 융합된 종양 항원 mRNA는 HLA 클래스 I 및 II 제시를 초래할 수 있다 (WO200212281; Marks et al. 1995 J Cell Biol. 1995;131:351-369; Kreiter et al. 2007 J Immunol. 2008 Jan 1;180(1):309-18.). Diebold 등은 (Gene Ther. 2001 Mar;8(6):487-93) 트랜스페린 수용체 (transferrin receptor, TfR) 또는 불변 사슬 융합으로써 cDNA를 발현하는 수지상 세포가 MHC 클래스 I 반응 외에 MHC 클래스 II 특이적 면역 반응을 생성할 수 있음을 입증하였다. Kreiter 등은 (J Immunol. 2008 Jan 1;180(1):309-18) N-말단 리더 펩티드와 RNA-암호화된 항원의 C 말단에 부착된 MHC 클래스 I 트래피킹 신호 (MHC class I trafficking signal, MITD)를 결합하는 것은 인간 및 쥐(murine) 수지상 세포(DC)에서 MHC 클래스 I 및 클래스 II 에피토프의 제시를 강하게 향상시킨다고 보고했다.

[0009] 최초 발견 이후 20년 동안 핵산 백신 기술은 많은 진전을 이루었다. 그러나, CD8⁺ 및 CD4⁺ T 세포 반응 둘 다를 증폭시키고 이에 의해 핵산 기반 백신의 치료적 또는 예방적 효능을 증가시키는 효과적인 전략이 여전히 누락되어 있다.

[0010] Boyle 등 (Nature. 1998 Mar 26;392(6674):408-11), Deliyannis 등 (Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun 6;97(12):6676-80) 및 Xu 등은 (J Gene Med. 2009 Apr;11(4):354-60) 모두 CTLA4의 세포 외 도메인과의 융합 단백질을 암호화하는 DNA 백신을 기술한다. 이들 세포 외 도메인은 특이적으로 융합된 항원 Kall을 표적으로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 본 발명이 속하는 기술 분야의 요구를 준수하고 본 명세서에 특정된 질환의 치료를 위한 개선된 치료 접근법을 제공하는 것이다. 본 발명의 기초가 되는 목적은 특허청구의 대상에 의해, 그중에서도 각각의 세포 구획에서 MHC-I 및 MHC-II의 개선된 항원 "적재(loader)"를 위한 기능성 막관통 도메인을 갖는 융합 단백질을 암호화하는 핵산을 제공함으로써 해결된다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명을 이하에서 상세하게 설명하지만, 본 발명은 여기에 기술된 특정 방법론, 프로토콜 및 시약이 다양할 수 있으므로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0013] 이하에서, 본 발명의 요소들이 설명될 것이다. 이들 요소는 특정 실시예와 함께 나열되지만, 추가적인 실시예를

생성하기 위해 임의의 방식 및 임의의 수로 조합될 수 있음을 이해해야 한다. 다양하게 설명된 예 및 바람직한 실시예는 본 발명을 명시적으로 기술된 실시예로만 제한하도록 해석되어서는 안 된다. 이러한 서술은 명시적으로 기술된 실시예들을 임의의 수의 개시된 및/또는 바람직한 요소들과 결합하는 실시예들을 뒷받침하고 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 출원에서 기술된 모든 요소들의 임의의 치환 및 조합은 문맥상 달리 나타내지 않는 한 본 출원의 설명에 의해 개시된 것으로 간주되어야 한다.

[0014] 다음의 본 명세서 및 청구 범위 전체에서, 문맥상 달리 요구하지 않는 한, 용어 "포함하다(comprise)" 및 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변형은 언급된 구성, 정수 또는 단계를 시사하지만 언급되지 않은 다른 구성, 정수 또는 단계를 배제하지 않는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 용어 "구성하다(consist of)"는 용어 "포함하다(comprise)"의 특정 실시예이며, 여기서 언급되지 않은 다른 구성, 정수 또는 단계는 제외된다. 본 발명과 관련하여, 용어 "포함하다(comprise)"는 용어 "구성하다(consist of)"를 포함한다. 따라서 "포함하는(comprising)"이라는 용어는 "포함하는(including)" 및 "구성되는(consisting)"을 포함하며, 예를 들어, X를 "포함하는(comprising)" 조성물은 X로만 구성되거나 X + Y와 같은 추가적인 것을 포함할 수 있다.

[0015] 본 발명을 설명하는 문맥에서(특히 청구 범위와 관련하여) 사용된 용어 "a" 및 "an" 및 "the" 및 유사한 참조는 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 값의 범위에 대한 인용은 단지 그 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 속기 방법으로 기능하도록 의도되었다. 본 명세서에서 달리 지시되지 않는 한, 각각의 개별 값은 본 명세서에서 개별적으로 인용된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 본 명세서의 어떤 언어도 본 발명의 실시에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0016] "실질적으로(substantially)"라는 단어는 "완전히(completely)"를 배제하지 않으며, 예를 들어, Y로부터 "실질적으로 없는(substantially free)" 조성물은 Y가 완전히 없을 수 있다. 필요한 경우, "실질적으로"라는 단어는 본 발명의 정의에서 생략될 수 있다.

[0017] 수치 x와 관련하여 용어 "약"은 x ± 10 %를 의미한다.

[0018] 본 발명에서, 달리 나타내지 않으면, 대안 및 실시예의 상이한 특징이 서로 결합될 수 있다.

[0019] 명확성과 가독성을 위해 다음 정의가 제공된다. 이들 정의에 대해 언급된 임의의 기술적 특징은 본 발명의 각각 및 모든 실시예에서 읽을 수 있다. 추가적인 정의 및 설명은 이들 실시예의 문맥 속에서 구체적으로 제공될 수 있다.

정의

[0021] 인공 핵산 분자: 인공 핵산 분자는 자연적으로 발생하지 않는 핵산 분자, 예를 들어 DNA 또는 RNA, 인 것으로 전형적으로 이해될 수 있다. 다시 말해, 인공 핵산 분자는 비천연 핵산 분자로 이해될 수 있다. 이러한 핵산 분자는 이의 (자연적으로 발생하지 않는) 개별 서열 때문에 및/또는 다른 변형, 예를 들어 자연적으로 발생하지 않는 뉴클레오티드의 구조적 변형 때문에 비천연적일 수 있다. 인공 핵산 분자는 DNA 분자, RNA 분자 또는 DNA 및 RNA 부분을 포함하는 하이브리드 분자일 수 있다. 전형적으로, 인공 핵산 분자는 원하는 인공 뉴클레오티드 서열 (이종(heterologous) 서열)에 상응하도록 유전자 조작 방법에 의해 설계 및/또는 생성될 수 있다. 이와 관련하여 인공 서열은 보통 자연적으로 발생하지 않을 수 있는 서열, 즉 적어도 하나의 뉴클레오티드에 의해 야생형 서열과 상이한 서열이다. "야생형"이라는 용어는 자연에서 발생하는 서열로 이해될 수 있다. 또한, "인공 핵산 분자"라는 용어는 "하나의 단일 분자"를 의미하는 것으로 제한되지 않지만, 전형적으로 동일한 분자의 총체(ensemble)를 포함하는 것으로 이해된다. 따라서, 이것은 표본(aliquot)에 포함된 복수의 동일한 분자에 관한 것일 수 있다.

[0022] DNA: 디옥시-리보핵산(deoxy-ribonucleic acid)의 일반적인 약어이다. 이는 핵산 분자, 즉 뉴클레오티드로 구성된 중합체이다. 이들 뉴클레오티드는 보통 디옥시-아데노신-모노포스페이트, 디옥시-티미딘-모노포스페이트, 디옥시-구아노신-모노포스페이트 및 디옥시-시티딘-모노포스페이트 단량체이며, 이들은 - 그들 자신에 의해 - 당일부(디옥시리보스), 염기 일부 및 인산염 일부로 이루어지고, 특유의 백본(backbone) 구조에 의해 중합된다. 백본 구조는 전형적으로 첫 번째 뉴클레오티드의 당 일부, 즉 디옥시리보스와 인접한 두 번째 단량체의 인산 일부 사이의 이황화 결합에 의해 형성된다. 모노머의 특정 순서, 즉 당/인산-백본에 연결된 염기들의 순서를 DNA 서열이라고 한다. DNA는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 이중 가닥 형태에서, 첫 번째 가닥의 뉴클레오티드는 전형적으로 예를 들어 A/T 염기쌍 및 G/C 염기쌍에 의해 두 번째 가닥의 뉴클레오티드와 혼성화된다.

- [0023] 이중 서열: 만약 2개의 서열이 만약 동일한 유전자에서 유래할 수 없는 경우 일반적으로 '이중'인 것으로 이해된다. 즉, 비록 이중 서열이 동일한 유기체로부터 유래될 수 있더라도, 이들은 동일한 mRNA에서와 같이, 동일한 핵산 분자에서 자연적으로(자연에서) 발생하지 않는다.
- [0024] 클로닝 부위: 클로닝 부위(cloning site)는 전형적으로 오픈 리딩 프레임(open reading frame)을 포함하는 핵산 서열과 같은 핵산 서열의 삽입에 적합한 핵산 분자의 일부인 것으로 이해된다. 삽입은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 기술자에게 공지된 임의의 문자 생물학적 방법, 예를 들어 제한(restriction) 및 결합(ligation)에 의해 수행될 수 있다. 클로닝 부위는 전형적으로 하나 또는 그 이상의 제한 효소 인식 부위(제한 부위)를 포함한다. 이들 하나 또는 그 이상의 제한 부위는 이를 부위에서 DNA를 절단하는 제한 효소에 의해 인식될 수 있다. 하나 이상의 제한 부위를 포함하는 클로닝 부위는 또한 다중 클로닝 부위(multiple cloning site, MCS) 또는 폴리링커(polylinker)로 지칭될 수 있다.
- [0025] 핵산 문자: 핵산 문자는 핵산 구성 성분들을 포함하는 문자, 바람직하게는 핵산 구성성분들로 이루어진 문자이다. 용어 핵산 문자는 바람직하게는 DNA 또는 RNA 문자를 지칭한다. 이는 바람직하게는 용어 "폴리뉴클레오티드(polynucleotide)"와 동의어로 사용된다. 바람직하게는 핵산 문자는 당/인산-백본의 인산디에스테르 결합(phosphodiester-bond)에 의해 서로 공유결합된 뉴클레오티드 단량체를 포함하거나 이로 구성된 중합체이다. 용어 "핵산 문자"는 또한 변형된 핵산 문자, 예컨대 염기-변형된, 당-변형된 또는 백본-변형된 등의 DNA 또는 RNA 문자를 포함한다.
- [0026] 오픈 리딩 프레임: 본 발명과 관련하여 오픈 리딩 프레임(ORF)은 전형적으로 웨티드 또는 단백질로 번역될 수 있는 몇 개의 뉴클레오티드 트리플렛(triplet)의 서열일 수 있다. 오픈 리딩 프레임은 바람직하게는 5'-말단에 개시코돈, 즉 일반적으로 아미노산 메티오닌(ATG)을 암호화하는 3개의 연속 뉴클레오티드의 조합 및 일반적으로 3개의 뉴클레오티드의 배수인 길이를 나타내는 후속 영역을 포함한다. ORF는 바람직하게는 정지 코돈(예를 들어, TAA, TAG, TGA)에 의해 종결된다. 일반적으로 이것은 오픈 리딩 프레임의 유일한 정지 코돈이다. 따라서, 본 발명과 관련하여 오픈 리딩 프레임은 바람직하게는 개시 코돈(예를 들어 ATG)으로 시작하고 바람직하게는 정지 코돈(예를 들어 TAA, TGA 또는 TAG)으로 종결되는, 3개로 나눌 수 있는 다수의 뉴클레오티드 서열이다. 오픈 리딩 프레임은 분리될 수 있거나 더 긴 핵산 서열, 예를 들어 벡터 또는 mRNA에 병합될 수 있다. 오픈 리딩 프레임은 또한 "(단백질) 암호화 서열" 또는 바람직하게는 "암호화 서열"로 지칭될 수 있다.
- [0027] 펩티드: 웨티드 또는 폴리펩티드는 전형적으로 웨티드 결합에 의해 연결된 아미노산 단량체의 중합체이다. 이는 일반적으로 50개 이하의 단량체 단위를 포함한다. 그럼에도 불구하고, 용어 웨티드는 50개 이상의 단량체 단위를 갖는 문자를 제외하는 것은 아니다. 전형적으로 50 내지 600개의 단량체 단위를 갖는 긴 웨티드도 마찬가지로 폴리펩티드로 지칭된다.
- [0028] 다가(Polyvalent)/다가(multivalent) 조성물: 용어 "다가 조성물(polyvalent composition)" 또는 "다가 조성물(multivalent composition)"은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에 의해 인식되고 이해될 것이며, 예를 들어 상이한 항원 또는 상이한 항원의 에피토프를 포함하거나 동일한 항원의 상이한 에피토프, 또는 이의 조합을 포함하는 조성물 또는 백신을 의미하는 것으로 의도된다. 상기 용어는 상기 백신 또는 조성물이 하나 이상의 원자가를 갖는다는 것을 설명한다. 본 발명과 관련하여, 다가 암 백신은 항원성 웨티드 또는 여러 상이한 항원으로부터 유래된 단백질을 암호화하거나 동일한 항원으로부터 상이한 에피토프, 또는 이들의 조합을 암호화하는 적어도 하나의 인공 핵산 문자, 예를 들어 RNA를 포함할 것이다.
- [0029] 단백질: 단백질은 전형적으로 하나 또는 그 이상의 웨티드 또는 폴리펩티드를 포함한다. 단백질은 보통 단백질이 그의 생물학적 기능을 발휘하는 데 필요할 수 있는 3차원 형태로 접힌다.
- [0030] 제한 부위: 제한 효소 인식 부위라고도 하는 제한 부위는 제한 효소에 의해 인식되는 뉴클레오티드 서열이다. 제한 부위는 전형적으로 짧은, 바람직하게는 회문식(palindromic) 뉴클레오티드 서열, 예를 들어 4 내지 8개의 뉴클레오티드를 포함하는 서열이다. 제한 부위는 바람직하게는 제한 효소에 의해 특이적으로 인식된다. 제한 효소는 전형적으로 이 부위에서 제한 부위를 포함하는 뉴클레오티드 서열을 절단한다. 이중 가닥 DNA 서열과 같은 이중 가닥 뉴클레오티드 서열에서, 제한 효소는 전형적으로 뉴클레오티드 서열의 양쪽 가닥 모두를 절단한다.
- [0031] RNA, mRNA: RNA는 리보핵산의 일반적인 약어이다. 이는 핵산 문자, 즉 뉴클레오티드로 이루어진 중합체이다, 이러한 뉴클레오티드는 일반적으로 소위 백본을 따라 서로 연결된 아데노신-모노포스페이트, 우리딘-모노포스페이트, 구아노신-모노포스페이트 및 시티딘-모노포스페이트 단량체이다. 백본은 첫 번째 단량체의 당, 즉 리보스와 이에 인접한 두번? 단량체의 인산염 일부 사이의 인산디에스테르 결합에 의해 형성된다. 단량체들의 특이적인

연속을 RNA 서열이라고 한다. 보통 RNA는 예를 들어 세포 내에서 DNA 서열의 전사에 의해 얻을 수 있다. 진핵 세포에서, 전사는 통상 핵 또는 미토콘드리아 내에서 수행된다. 체내에서, DNA의 전사는 보통 mRNA로 축약되는 소위 메신저 RNA로 가공되는, 소위 미성숙 RNA를 생산한다. 예를 들어 진핵 생물 유기체 내 미성숙 RNA의 가공은, 예를 들어 스플라이싱(splicing), 5'-캡핑(5'-capping), 폴리아데닐화, 핵 또는 미토콘드리아로부터의 배출 등과 같은 다양한 다른 전사 후 변형을 포함한다. 이러한 가공 과정들을 통틀어 RNA의 성숙이라고도 칭한다. 성숙한 메신저 RNA는 보통 특정 펩티드 또는 단백질의 아미노산 서열로 번역될 수 있는 뉴클레오티드 서열을 제공한다. 일반적으로, 성숙 mRNA는 5'-캡, 5'-UTR, 오픈 리딩 프레임, 3'-UTR 및 폴리(A) 서열을 포함한다.

[0032] 인공 RNA, 바람직하게는 본 발명의 mRNA는 예를 들어 고체상 RNA 합성과 같은 화학적 합성뿐만 아니라 RNA 시험관내 전사 반응과 같은 시험관내 방법을 포함하여 본 발명이 속하는 기술 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0033] RNA 시험관내 전사/시험관내 전사: 용어 "RNA 시험관내 전사(RNA in vitro transcription)" 또는 "시험관내 전사(in vitro transcription)"는 여기서 RNA가 무세포계(cell-free system) (시험관내)에서 합성되는 과정에 관한 것이다. DNA, 특히 플라스미드 DNA (또는 PCR 산물)는 일반적으로 RNA 전사체 생성을 위한 주형으로 사용된다. RNA는 적절한 DNA 주형의 DNA-의존적 시험관내 전사에 의해 수득될 수 있으며, 본 발명에 따르면 바람직하게는 선형화된 플라스미드 DNA 주형이다. 시험관내 전사를 제어하기 위한 프로모터는 임의의 DNA-의존적 RNA 중합효소 대한 임의의 프로모터일 수 있다. DNA-의존적 RNA 중합효소의 특정 예는 T7, T3 및 SP6 RNA 중합효소이다. 시험관내 RNA 전사를 위한 DNA 주형은 시험관내 전사될 각각의 RNA에 상응하는 핵산, 특히 cDNA의 클로닝 및 시험관내 전사를 위한 적절한 벡터, 예를 들어 플라스미드 DNA에 도입함으로써 수득될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 상기 DNA 주형은 시험관내 전사되기 전에 적합한 제한 효소로 선형화된다. cDNA는 mRNA의 역전사 또는 화학적 합성에 의해 수득될 수 있다. 또한, 시험관내 RNA 합성을 위한 DNA 주형은 또한 유전자 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0034] RNA 시험관내 전사에 사용된 시약은 전형적으로 다음을 포함한다: 박테리오파지-암호화된 RNA 중합효소 (T7, T3, SP6, 또는 Syn5)와 같은 각각의 RNA 중합효소에 대해 높은 결합 친화도를 갖는 프로모터 서열을 갖는 DNA 주형 (선형화된 플라스미드 DNA 또는 PCR 산물); 4개의 염기 (아데닌, 시토신, 구아닌 및 우라실)에 대한 리보뉴클레오티드(ribonucleotide) 트리 포스페이트 (nucleotide triphosphates, NTPs); 선택적으로, 본 명세서에 정의된 바와 같은 캡(cap) 유사체 (예를 들어, m7G(5')ppp(5')G (m7G)); 선택적으로, 본 명세서에 정의된 추가의 변형된 뉴클레오티드; DNA 주형 내에서 프로모터 서열에 결합할 수 있는 DNA-의존성 RNA 중합효소 (예를 들어, T7, T3, SP6 또는 Syn5 RNA 중합효소); 선택적으로, 임의의 오염된 RNase를 불활성화시키는 리보뉴클레아제 (ribonuclease, RNase) 억제제; 선택적으로, 전사를 억제할 수 있는 파이로인산염(pyrophosphate)을 분해하는 파이로포스파테이스(pyrophosphatase); 중합효소에 대한 보조인자로 Mg²⁺ 이온을 공급하는 MgCl₂; 항산화제, 및/또는 스페르미딘(spermidine)과 같은 폴리아민을 최적 농도로 함유할 수 있는 적당한 pH값을 유지하기 위한 완충제 또는 WO2017 / 109161에 개시된 바와 같은 완충 시스템.

[0035] 핵산 백신 생산과 관련하여, GMP-등급 RNA(GMP-grade RNA)를 제공하는 것이 필요할 수 있다. GMP-등급 RNA는 규제 당국에 의해 승인된 제조 공정을 사용하여 적합하게 제조될 수 있다. 따라서, 특히 바람직한 실시예에서, WO2016/180430에 따라, DNA 및 RNA 수준에 대한 다양한 품질 관리 단계를 구현하면서, 현행 우수의약품제조관리기준 (good manufacturing practice, GMP) 하에서 RNA 생산이 수행된다. 따라서, 본 발명의 RNA는 GMP-등급 RNA, 특히 GMP-등급 RNA mRNA이다.

[0036] 수득된 RNA 생성물은 바람직하게는 PureMessenger[®] (CureVac, Tübingen, Germany; WO2008/077592에 따른 RP-HPLC) 및/또는 접선 유동 여과 (tangential flow filtration) (WO2016/193206에 기술됨)를 사용하여 정제된다. 본 발명과 관련하여 핵산 서열이 보고되는 경우, 이들 서열은 일반적으로 특정 RNA 또는 DNA 서열뿐만 아니라 상응하는 DNA 또는 RNA 대응물을 각각 포함한다. 예를 들어, DNA 서열이 제공되는 경우, 통상의 기술자는 상응하는 RNA 서열이 티민을 우라실 잔기로 교환하거나 그 반대로 교환함으로써 수득됨을 알고 있다.

[0037] 핵산 분자의 서열: 핵산 분자의 서열은 전형적으로 특정적이고 개별적인 순서, 즉 이의 뉴클레오티드의 연속인 것으로 이해된다. 단백질 또는 펩티드의 서열은 통상 순서, 즉 이의 아미노산의 순연속인 것으로 이해된다.

[0038] 서열 동일성: 2개 또는 그 이상의 서열이 뉴클레오티드 또는 아미노산의 동일한 길이 및 순서를 나타내는 경우 그 서열은 동일하다. 동일성 백분율은 전형적으로 2개의 서열이 동일한 정도를 설명하는, 즉 이는 전형적으로 참조-서열의 동일한 뉴클레오티드와 그들 서열 위치가 일치하는 뉴클레오티드의 백분율을 설명한다. 동일성 정

도(“% 동일성”)를 결정하기 위해, 비교될 서열은 전형적으로 동일한 길이, 즉 비교될 서열의 가장 긴 서열의 길이를 나타내는 것으로 간주된다. 이는 8개의 뉴클레오티드로 이루어진 첫 번째 서열이 첫 번째 서열을 포함하는 10개의 뉴클레오티드로 이루어진 두 번째 서열과 80% 동일하다는 것을 의미한다. 다시 말해서, 본 발명과 관련하여, 서열의 동일성은 바람직하게 동일한 길이를 갖는 2개 또는 그 이상의 서열에서 동일한 위치를 갖는 서열의 뉴클레오티드 또는 아미노산의 백분율에 관한 것이다. 구체적으로, 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 “% 동일성”은 최적의 비교 목적을 위해 서열을 정렬시키고(예를 들어, 갭(gap)이 다른 서열과의 최상의 정렬을 위해 어느 하나의 서열에 도입될 수 있음) 상응하는 위치에서 아미노산 또는 뉴클레오티드를 비교함으로써 결정될 수 있다. 갭은 일반적으로 정렬에서의 그들의 실제 위치에 관계없이 동일하지 않은 위치로 간주된다. “최상의 정렬(best alignment)”은 전형적으로 가장 높은 퍼센트 동일성을 야기하는 2개의 서열의 정렬이다. 동일성 백분율은 비교되는 서열에서 동일한 뉴클레오티드의 수에 의해 결정된다(즉, % 동일성 = 동일한 위치의 # / 전체 위치의 # x 100). 두 서열 사이의 동일성 백분율의 결정은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에게 공지된 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다.

[0039]

안정화된 핵산 분자: 안정화된 핵산 분자는 변형이 없는 핵산 분자에 비해, 예를 들어 엑소- 또는 엔도뉴클레아제 분해(degradation)와 같은 환경적 요소 또는 효소적 소화에 의한 붕괴(disintegration) 또는 분해(degradation)에 보다 안정하게 변화된 핵산 분자, 바람직하게는 DNA 또는 RNA 분자이다. 바람직하게는 본 발명의 내용에 있어서 안정화된 핵산 분자는 세포, 예를 들어 원핵 또는 진핵 세포, 바람직하게는 인간 세포와 같은 포유동물 세포에서 안정화된다. 안정화 효과는 또한 예를 들어 안정화된 핵산 분자를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 방법에서 예를 들자면 완충 용액 등에서 세포 외부에서 발휘될 수 있다.

[0040]

형질주입(transfection): 용어 “형질주입”은 DNA 또는 RNA(예를 들어 mRNA) 분자와 같은 핵산 분자를 세포 내, 바람직하게는 진핵 세포 내로 도입하는 것을 지칭한다. 본 발명의 내용에 있어서, 용어 “형질주입”은 핵산 분자를 세포 내, 바람직하게는 포유 동물 내와 같은 진핵 세포 내에 도입하기 위해 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법을 포함한다. 이러한 방법은 예를 들어 전기 천공법, 예를 들어 양이온성 지질 및/또는 리포좀을 기초로 하는 리포펙션(lipofection), 칼슘 인산염 침전법, 나노입자 기반 형질주입, 바이러스 기반 형질주입 또는 DEAE-덱스트란 또는 폴리에틸렌이민 등과 같은 양이온성 중합체에 기초한 형질주입을 포함한다. 바람직하게는 도입은 비바이러스성이다.

[0041]

벡터: 용어 “벡터”는 핵산 분자, 바람직하게는 인공 핵산 분자를 지칭한다. 본 발명의 내용에 있어서 벡터는 오픈 리딩 프레임을 포함하는 핵산 서열과 같은 원하는 핵산 서열을 통합 또는 보유하는 데 적합하다. 이러한 벡터는 저장 벡터(storage vector), 발현 벡터(expression vector), 클로닝 벡터(cloning vector), 운반 벡터(transfer vector) 등일 수 있다. 저장 벡터는 핵산 분자, 예를 들어 mRNA 분자를 편리하게 저장할 수 있도록 하는 벡터이다. 따라서 벡터는, 예를 들어 mRNA의 3'-UTR 및 암호화 서열에 상응하는 서열과 같은 원하는 mRNA 서열 또는 그의 일부에 상응하는 서열을 포함할 수 있다. 발현 벡터는 RNA, 예를 들어 mRNA, 또는 웨티드, 폴리 웨티드 또는 단백질과 같은 발현 생산물의 생산에 사용될 수 있다. 예를 들어, 발현 벡터는 프로모터 서열, 예를 들어 RNA 중합효소 프로모터 서열과 같은 벡터의 서열 신장의 전사에 필요한 서열을 포함할 수 있다. 클로닝 벡터는 전형적으로 핵산 서열을 벡터에 통합하는 데 사용될 수 있는 클로닝 부위를 포함하는 벡터이다. 클로닝 벡터는, 예를 들어 플라스미드 벡터 또는 박테리오파지 벡터일 수 있다. 운반 벡터는 핵산 분자를 세포 또는 유기체에 운반하는 데 적합한 벡터, 예를 들어 바이러스 벡터일 수 있다. 본 발명의 내용에 있어서 벡터는 예를 들어 RNA 벡터 또는 DNA 벡터일 수 있다. 바람직하게, 벡터는 DNA 분자이다. 바람직하게 본 출원의 관점에서 벡터는 클로닝 부위, 항생제 내성 인자와 같은 선별 마커, 및 복제 원점과 같은 벡터의 중심에 적합한 서열을 포함한다.

[0042]

수송체(Vehicle): 수송체는 전형적으로 약학적 활성 화합물과 같은 화합물 저장, 수송, 및/또는 투여에 적합한 물질로 이해된다. 예를 들어, 이는 약학적 활성 화합물 저장, 수송, 및/또는 투여에 적합한 생리학적으로 허용 가능한 액체일 수 있다.

[0043]

본 출원은 본 출원의 발명의 일부인 전자 형식의 서열 목록과 함께 제출된다 (WIPO 표준 ST.25). 본 출원과 함께 제출된 서열 목록의 전자 형식에 포함된 정보는 그 전문이 본 명세서에 인용문헌으로 포함된다. 본 명세서에서 “서열 번호: (서열 번호:)”가 참조로 되는 경우, 각각의 식별자를 갖는 서열 목록에서 상응하는 핵산 서열 또는 아미노산 (amino acid, aa) 서열이 언급된다. 많은 서열의 경우, 서열 목록은 또한 특정 구조적 특징, 서열 최적화, GenBank 식별자, 또는 그의 암호화 능력에 관한 추가의 상세한 정보를 제공한다. 특히, 이러한 정보는 WIPO 표준 ST.25 서열 목록에서 숫자 식별자 <223>으로 제공된다. 따라서, 상기 숫자 식별자 <223> 하에 제공된 정보는 본 명세서에 그 전체가 명백하게 포함되며, 본 발명의 설명의 필수적인 부분으로 이해되어

야 한다.

[0044] 본 발명은 부분적으로 면역 반응에 관여하는 신호 전달 단백질군으로부터 유래된 적합한 "표적화" 서열에 대한 항원 융합이 유리하게는 이를 항원을 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 가공 구획으로 보낸다는 놀라운 발견에 기초한다. 이를 "표적화" 서열은 바람직하게 막 관통 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. 사용된 "표적화" 서열을 함유하는 단백질 (예를 들어, CTLA4)은 원형질막의 외부면에서 발현되고, 바람직하게는 MHC 클래스 I 및 특히 MHC 클래스 II 경로와 교차하는 엔도솜 경로(endosomal pathway)로 들어가기 위해 쉽고 반복적으로 내재화된 "고속 재생(fast recycling)" 단백질이다. 따라서, 본 발명의 "표적화" 접근법은 바람직하게는 특정 세포 유형보다는 원하는 세포 내 경로에 대한 항원을 표적화한다는 점에서 다른 종래 기술의 접근법과 상이하다.

[0045] 항원 서열을 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II 가공 구획으로 효과적으로 전달하기 위해, 핵산 분자는 원형질막에 상주하는 고속-재생 단백질로부터 유래된 적합한 아미노산 서열에 융합된 항원/에피토프를 암호화하도록 조작될 수 있다. 단백질의 전장 (full-length) 아미노산 서열, 또는 바람직하게는 그의 막 관통 (및 선택적으로 세포질) 도메인을, 바람직하게는 적합한 신호 펩티드와 함께 사용함으로써 표적화를 달성할 수 있다. 이를 서열을 관심 항원성 펩티드 또는 단백질에 융합시키는 것은 바람직하게는 항원/에피토프의 원형질막으로의 국소화, 및 소포체, 엔도솜 또는 리소좀과 같은 MHC 클래스 I 및 II 가공 및 로딩이 일어나는 세포 구획으로의 재순환을 용이하게 한다. 본 명세서에 제시된 전례없는 표적화 전략은 면역 세포의 원형질막에 존재하는 면역-반응 활성화 신호 전달 (IRST_{epm}) 단백질군으로부터 유래된 아미노산 서열 (특히 막 관통 도메인)에 의해 부여되는 고속-재생 특성을 이용한다. 항원성 펩티드 또는 단백질을 원형질막으로 효과적으로 보내고, 이들의 앵커리지 (anchorage)를 정착시키고 융합된 IRST_{epm}-유래 단백질 도메인을 통한 MHC 가공 및 로딩 경로와 교차하는 세포 구획으로의 재순환에 의해 수용 세포 (recipient cell)에서 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II에 의해 암호화된 항원/에피토프의 제시 및 따라서 핵산 기반 백신에 의한 면역원성 에피토프 또는 전체 항원에 대한 항원-특이적 면역 반응의 유도가 바람직하게 증가된다. 따라서, 본 명세서에 제시된 표적화 접근법은 상이한 트래피킹 (trafficking) 서열의 융합을 통해 번역된 항원성 단백질 또는 펩티드를 엔도솜/리소좀 구획으로 직접 유도하는 최첨단의 접근법을 사용하는 대신 막-결합된 IRST_{epm}-단백질의 고속-재생의 공통 경로를 이용한다.

[0046] 이를 위해, 본 발명자들은 이러한 항원 융합 단백질을 암호화하는 핵산 분자를 생성하고 종양 모델에서 이들의 치료 가능성을 조사하였다. 따라서, 관심 있는 항원성 단백질, 펩티드 또는 에피토프를 몇몇 고속-재생 면역-반응 활성화 신호 전달 단백질로부터 유래된 선택된 도메인 또는 전장 단백질에 결합시켰다. 전형적으로, 핵산 구조물은 단백질의 세포 외 도메인을 제거하고 이를 항원/에피토프로 대체함으로써 설계되었다. 원형질막의 외부부위로의 수송 및 고정을 최적화하기 위해 신호 펩티드 및 막 관통 도메인이 포함될 수 있다. 또한, MHC 클래스 I 및 클래스 II 분자에 의한 면역원성 펩티드의 정확한 제시를 허용하기 위해 적합한 링커가 도입되었다. 암호화된 에피토프에 대한 항원-특이적 면역 반응의 유도를 증가시키기 위해 T 헬퍼 세포 에피토프가 포함될 수 있다. 설계 전략은 특정 에피토프 또는 전체 항원을 MHC 클래스 I- 및 클래스 II-풍부 세포 구획으로의 표적화를 허용하였다.

[0047] 놀랍게도, 항원성 융합 단백질은 항원-특이적 T 세포 반응을 효과적으로 유도할 수 있었고, 마우스 모델에서 종양 성장을 효과적으로 감소시키는 것으로 나타났다.

[0048] 본 명세서에 제시된 신규한 표적화 접근법은 바람직하게는 MHC 가공 경로로의 항원 진입을 보장하는 편리하고 효과적인 수단을 제공한다. 따라서, 상기 표적화 전략은 바람직하게는 항원성 펩티드 또는 단백질 또는 에피토프에 대한 항원-특이적 면역 반응의 유도를 향상시키고 핵산 백신의 증가된 치료 효능에 대한 새로운 가능성을 열어 준다.

[0049] 제1 측면에서, 본 발명은 하기 정의된 바와 같은 a. 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질 및 b. 외부 원형질막에 위치한 적어도 하나의 면역 반응 신호 전달 단백질로부터 유래된 적어도 하나의 추가 아미노산 서열을 암호화하는 적어도 하나의 암호화 영역을 포함하는 인공 핵산 분자에 관한 것이다. 바람직하게는, 상기 적어도 하나의 추가 아미노산 서열은 상기 단백질의 적어도 하나의 막 관통 도메인을 포함하거나 이로 구성된다. 특정 이론에 구속되기를 원하지 않으면서, 외부 원형질막에 위치된 적어도 하나의 면역 반응 신호 전달 단백질(본 명세서에서 "IRST_{epm}으로도 지칭됨")로부터 유래된 적어도 하나의 추가 아미노산 서열은 개선된 MHC 클래스 I 및 II 제시 효율, 바람직하게는 CD8⁺ 및 CD4⁺ T 세포 부분 집합의 동시 자극 및 확장을 초래한다.

[0050] 본 발명의 인공 핵산 분자-바람직하게는 후술되는 바와 같은 RNA일 수 있음-는 따라서 적어도 하나의 IRST_{epm} 유

래 아미노산 서열 (바람직하게는 융합된 아미노산 서열을 원하는 MHC 가공 및 로딩 구획으로 보내는 능력에 기초하여 선택됨) 및 적어도 하나의 항원성 웨티드 또는 단백질 (바람직하게는 치료 또는 예방될 특정 질환 또는 상태에 기초하여 선택됨)을 암호화한다.

[0051] 둘 다 전형적으로 융합 단백질로써 발현되며, 이는 "본 명세서에서 항원성 융합 단백질"로도 지칭된다. 하기 기재된 바와같이, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 몇몇 (동일 또는 상이한) IRST_{epm}-유래 아미노산 서열, 몇몇 (동일 또는 상이한) 항원성 웨티드 또는 단백질, 및 선택적으로 추가의 (폴리)웨티드, 단백질, 또는 단백질 도메인 (예를 들어, 신호 웨티드, 웨티드 링커, 및 T 헬퍼 에피토프)를 본 명세서에 개시된 임의의 조합으로 암호화할 수 있다. 그러나, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 항원성 웨티드 또는 단백질, 및 적어도 하나의 IRST_{epm}-유래 추가 아미노산 서열을 포함하는 "항원성 폴리웨티드 구조물"을 암호화하는 것으로 생각된다.

암호화 영역

IRST_{epm}-유래 아미노산 서열

[0054] 본 발명자들은 놀랍게도 외부 원형질막에 위치한 면역 반응-활성화 신호 전달 단백질("IRST_{epm}")로부터 유래된 적절한 표적화 서열에 항원성 웨티드 또는 단백질을 융합시키는 것이 MHC 제시를 효과적으로 매개하여, 바람직하게는 T 세포 반응을 증가시킨다는 것을 발견하였다. 특정 이론에 구속 되고자 하지 않으면서, IRST_{epm}-유래 아미노산 서열은 바람직하게는 표적화 서열을 포함할 수 있으며, 이는 MHC 가공 및 로딩의 한정된 세포내 구획으로의 전위를 매개하여 항원성 웨티드 및 이에 융합된 단백질의 MHC 클래스 I 및 클래스 II 제시를 향상시킨다.

[0055] "면역 반응-활성화 신호 전달"이라는 용어는 신호가 수용체와 상호 작용하여 제2 전달자 또는 다른 하류 표적의 수준 또는 활성의 변화를 야기하고 궁극적으로 면역 반응의 활성화 또는 영구화를 초래하는 일련의 연쇄 반응을 지칭한다. 용어 "IRST_{epm} 단백질"은 따라서 외부 원형질막, 즉 세포질과 반대쪽을 향하는 원형질막의 엽(leaflet)에 위치하는 단백질을 지칭하며, 이는 이러한 신호 전달 연쇄 반응에 관여한다. 따라서, IRST_{epm} 단백질은 바람직하게는 면역 세포, 더욱 바람직하게는 항원-제시 세포 (antigen-presenting cells, APCs)의 원형질막에서 발현된다. 세포 내 신호 전달 경로의 복잡성으로 인해, 용어 IRST_{epm} 단백질은 면역 반응의 조절에서 이 중 역할을 갖는 단백질을 포함할 수 있고 상이한 환경에서 억제 및 활성화 효과를 가질 수 있음을 인식할 것이다. 바람직한 IRST_{epm} 단백질은 하기 표 1에 표시되어 있다. 바람직하게는, "IRST_{epm} 단백질"은 세포 표면에서 빠르게 재순환된다.

[0056] 상기 설명된 바와같이, 본 발명의 인공 핵산 분자는 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 IRST_{epm} 단백질로부터 "유래된" 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

[0057] 본 명세서에서 사용된 용어 "유래된"은 일반적으로 서열이 기준 서열로부터 분리되거나, 관련되거나, 이를 기초로 하거나 또는 상동할 수 있음을 나타낸다. 따라서, 기준 서열로부터 "유래된" 서열은 상기 기준 서열과 동일한 서열 (즉, 상기 기준 서열과 100% 서열 동일성을 나타내는 전장 서열)뿐만 아니라 상기 기준 서열의 변이체, 단편 및 유도체를 포함한다. 상기 정의는 아미노산 서열 및 핵산 서열 모두에 적용 가능하며, 적절히 변형하여 준용한다(*mutatis mutandis*).

[0058] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 바람직하게는 적어도 하나의 암호화 영역에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 IRST_{epm} 단백질로부터 유래된 적어도 하나의 아미노산 서열, 또는 임의의 상기 단백질의 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화한다.

[0059] 본 명세서에 사용된 용어 "(단백질/아미노산 서열) 변이체"는 일반적으로 "서열 변이체", 즉 기준(또는 "부모") 단백질 또는 (폴리)웨티드의 기준(또는 "부모") 아미노산 서열과 적어도 하나의 아미노산 잔기가 상이한 아미노산 서열을 포함하는 단백질 또는 (폴리)웨티드를 의미한다.

[0060] "변이" 단백질/(폴리)웨티드는 바람직하게는 이들의 아미노산 서열에서 각각의 기준 서열과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 돌연변이, 치환, 삽입 또는 결실을 포함할 수 있다. 치환은 보존적 또는 비보존적 치환으로부터 선택될 수 있다. 단백질/(폴리-)웨티드 "변이체"는 적어도 하나의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있으며, 여기서 동일한 클래스로부터 유래된 아미노산은 서로 교환된다. 특히, 이들은 지방족 결사슬, 양 또는 음으로

하전된 결사슬을 갖는 아미노산, 결사슬 또는 아미노산에 방향족기를 가지며, 이의 결사슬은 수소 가교를 형성 할 수 있는, 예를 들어 하이드록실 기능을 갖는 결사슬이다. 보존적 구조에 의해, 예를 들어 극성 결사슬을 갖는 아미노산은 상응하는 극성 결사슬을 갖는 다른 아미노산으로 대체될 수 있거나, 또는, 예를 들어 소수성 결사슬을 특징으로 하는 아미노산은 상응하는 소수성 결사슬을 갖는 다른 아미노산으로 치환될 수 있다 (예를 들어, 트레오닌 (세린)에 의한 세린 (트레오닌) 또는 이소류신 (류신)에 의한 류신 (이소류신)). 그러나, 비보존적 아미노산 치환도 본 명세서에서 예상된다.

[0061] 바람직하게는, 본 명세서에 사용된 용어 "변이체"는 자연 발생 변이체, 예를 들어 번역 후 단백질 분해 공정을 거친 프리프로단백질(preproprotein), 프로단백질(proprotein), 및 단백질/(폴리)펩티드(이는 N-말단 메티오닌, 신호 펩티드의 제거 및/또는 비활성 또는 비기능성 단백질의 활성 또는 기능성 단백질로의 전환을 포함할 수 있다), 및 자연 발생 돌연변이 단백질/(폴리)펩티드를 포함한다. 용어 "변이체"는 단백질/(폴리)펩티드의 조작된 변이체를 추가로 포함하며, 이는 특정 생물학적 특성 및/또는 기능성을 도입하거나 폐지하기 위해 (서열-)변형 될 수 있다. 단백질/(폴리)펩티드와 관련하여 용어 "전사 변이체(transcript variant)" 또는 "스플라이스 변이체(스플라이스 변이체)"는 동일한 유전자에서 초기에 전사된 후에 전령 RNA로부터 생성된 변이체를 의미하지만, 이후에 대안적 (또는 차별적) 스플라이싱(splicing)이 적용되며, 여기서 유전자의 특정 엑손은 최종 가공된 전령 RNA (messenger RNA, mRNA) 내에 포함되거나 배제될 수 있다. 용어 "변이체"는 기준 단백질/(폴리-)펩티드와 비교하여 최소 정도의 서열 동일성 (및 바람직하게는 원하는 생물학적 기능/특성)에 의해 본질적으로 정의될 수 있음에 유의할 것이다. 따라서, 단편 또는 특정 유도체 (기준 단백질/(폴리)펩티드와 아미노산 서열이 다른 점)도 "변이체"로 분류될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 정의된 "변이체"는 기준 단백질/(폴리)펩티드 또는 이의 단편 또는 유도체로부터 유래되거나, 분리되거나, 관련되거나 또는 이를 기초로 할 수 있다.

[0062] 본 명세서에 사용된 용어 "(단백질/아미노산 서열)변이체"는 바람직하게는 각각의 자연 발생 (야생형) 단백질/(폴리)펩티드의 아미노산 서열, 또는 이의 단편 또는 유도체와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 (폴리)펩티드를 지칭한다.

[0063] 본 명세서에 사용된 바와같이, 용어 "(단백질/아미노산 서열) 단편"은 일반적으로 기준 (또는 "부모") 단백질/(폴리)펩티드의 전장 아미노산 서열의 연속적인 서브서열(subsequence), 즉 그 아미노산 서열과 관련하여, 상기 기준 단백질/(폴리)펩티드의 아미노산 서열과 비교하여 N-말단의(N-terminally), C-말단의(C-terminally) 및/또는 내부순차적으로(intrasequentially) 절단된 단백질/펩티드를 지칭한다. 이러한 절단은 각각 아미노산 수준 또는 핵산 수준에서 발생할 수 있다. 다시 말해서, "단편"은 전형적으로 아미노산 서열의 전장 서열의 짧은 부분일 수 있다. 따라서, 단편은 전형적으로 전장 아미노산 서열 내의 상응하는 스트레치(stretch)와 동일한 서열로 구성된다. 상기 용어는 조작된 단편뿐만 아니라 자연적으로 발생하는 단편 (예컨대, 생체 내에서 자연적으로 발생하는 프로테아제(protease) 활성으로 인한 단편)을 포함한다.

[0064] 본 명세서에 사용된 용어 "(단백질/아미노산 서열) 단편"은 적어도 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 10개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 15개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 20개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 25개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 40 개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 50 개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 60개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 70개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 80개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 90개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 100개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 125개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 150개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 175개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 200개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 250개의 인접 아미노산 잔기의 아미노산 서열을 포함하는 단백질/(폴리)펩티드, 또는 이의 변이체 또는 유도체를 지칭할 수 있다.

[0065] 본 발명과 관련하여 서열의 바람직한 단편은 기준 단백질/(폴리)펩티드에서 개체(entity)의 연속 스트레치에 상응하는 아미노산의 연속 스트레치로 구성되며, 이는 전체(즉 전장) 기준 단백질/펩티드의 적어도 20%, 바람직하게는 적어도 30%, 더욱 바람직하게는 적어도 40%, 더욱 바람직하게는 적어도 50%, 더욱더 바람직하게는 적어도 60%, 더욱더 바람직하게는 적어도 70%, 및 가장 바람직하게는 적어도 80%, 또는 단편이 유래된 이의 변이체 또는 유도체를 나타낸다.

[0066] 이러한 단편과 관련하여 지시된 서열 동일성은 바람직하게는 기준 단백질/(폴리)펩티드의 전체 아미노산 서열을 지칭한다. 바람직하게는, "단편"은 전형적으로 기준 단백질/(폴리)펩티드의 아미노산 서열, 또는 이의 변이체 또는 유도체와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%,

92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0067] 본 명세서에 사용된 바와같이, 용어 "(단백질/아미노산 서열) 유도체"는 일반적으로 새로운 또는 추가의 특성 또는 기능성을 포함하도록 기준 (또는 "부모") 단백질/(폴리)펩티드에 관해 변형된 단백질/(폴리)펩티드로 이해된다. 유도체는 원하는 생물학적 기능성 (예를 들어, 표적 결합 친화성 또는 특이성 또는 효소 활성을 부여, 향상, 감소 또는 폐지하는 부분(moiety) 또는 도메인을 도입 또는 제거함으로써), 제조 특성 (예를 들어, 증가된 용해도 또는 향상된 분비를 부여하거나 정제를 허용하는 부분을 도입함으로써) 또는 의학적 용도를 위한 약동학적/약역학적 특성 (예를 들어, 증가된 안정성, 생체 이용률, 흡수; 분포 및/또는 감소된 간극(clearance)을 부여하는 부분을 도입함으로써)을 포함하도록 변형될 수 있다. 유도체는 생물학적 특성 또는 관심 있는 기능을 부여하는 부분 또는 도메인을 도입하거나 제거함으로써 제조될 수 있다. 이러한 부분 또는 도메인은 번역 후 변형 또는 표준 유전자 공학 기술을 사용하여 핵산 서열 수준에서 아미노산 서열 (예를 들어, 아미노 및/또는 카복시 말단 잔기)에 도입될 수 있다 (Sambrook J et al., 2012 (4th ed.), Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York 참조). "유도체"는 자연적으로 발생하는 (야생형) 단백질/(폴리)펩티드 아미노산 서열, 또는 이의 변이체 또는 단편으로부터 유래 (및 따라서 선택적으로 포함)될 수 있다.

[0068] "(단백질/아미노산 서열) 유도체"는 그들의 아미노산 서열에서 (예를 들어, (폴리)펩티드 부분 및/또는 단백질 도메인의 도입 또는 제거에 의해) 이들이 유래하는 기준 단백질/(폴리)펩티드와 상이할 수 있으며, 따라서 "변이체"로써도 자격이 있을 수 있음을 이해할 것이다. 그러나, "(단백질/아미노산 서열) 변이체"는 주로 기준 아미노산 서열과의 서열 동일성 측면에서 정의되는 반면, 유도체는 바람직하게는 기준 단백질과 비교하여 특정 생물학적 특성 또는 기능성의 존재 또는 부재에 의해 특징 지어진다. 그럼에도 불구하고, "(단백질/아미노산 서열) 유도체"는 바람직하게는 기준 단백질/(폴리)펩티드의 아미노산 서열, 또는 이의 변이체 또는 단편과 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

[0069] 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 문자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 하기 표 1에 나타낸 단백질 중 어느 하나로부터 유래된 적어도 하나의 추가 아미노산 서열, 또는 상기 단백질 중 어느 하나의 (바람직하게는 기능적인) 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화한다.

[0070] 바람직하게는, 본 발명과 관련하여, "기능성(functional)" 단편, 변이체 또는 유도체는 각각의 "부모" 또는 "기준" 서열과 동일하거나 비교 가능한 생물학적 기능성을 실질적으로 나타낸다. 상기 정의는 "기능성" 단백질/펩티드/아미노산 서열 단편, 변이체 또는 유도체뿐만 아니라 "기능성" 핵산 서열/폴리뉴클레오티드 단편, 변이체 또는 유도체에 적용 가능하다. 바람직한 생물학적 기능성은 바람직하게는 각각의 서열과 관련하여 표시된다. 일반적으로, "기능성" 단백질/펩티드/아미노산 서열 단편, 변이체 또는 유도체는 바람직하게는 동일하거나 비교 가능한 결합 특성, 표적화 특성, 면역 반응 유도 특성 등을 "부모" 또는 "기준" 서열로써 나타낼 수 있다. "기능성" 핵산은 바람직하게는 각각의 "부모" 또는 "기준" 서열로써 원하는 단백질/펩티드/아미노산 서열을 생성하기 위해 암호화 및 발현 (즉, 선택적으로 전사 및 번역)되는 것과 동일하거나 비교 가능한 능력을 나타낼 수 있다.

[0071] "기능성" IRST_{epm} 단백질 단편, 변이체 및 유도체는 바람직하게는 항원성 단백질 또는 펩티드 (바람직하게는 이에 융합됨)를 MHC 클래스 I 및 바람직하게는 MHC 클래스 II 가공 구획으로 보낼 수 있다. "기능성" IRST_{epm} 단백질 단편, 변이체 및 유도체의 사용은 바람직하게는 CD4⁺ T 헬퍼 세포 반응을 향상시키고, 따라서 증가된 CD8⁺ CTL 및/또는 항체-매개 면역성을 향상시킨다.

표 1

표 1: IRST_{epm} 단백질

#	UniProt 식별자	단백질 이름	약식 이름	서열 번호: wt 아미노 산 서열	서열 번호: wt 핵산 서열	서열 번호: 최 적화된 핵산 서 열
---	----------------	--------	-------	-----------------------	--------------------	---------------------------

1	P16410	세포독성 T-림프구 단백질 4	CTLA4	서열 번호: 169	377	585, 793, 1001, 1209, 1417, 1625, 1833, 2041, 2249, 2457, 2665, 2873
2	P32248	C-C 캐모카인 리셉터 타입 7	CCR7	서열 번호: 173	381	589, 797, 1005, 1213, 1421, 1629, 1837, 2045, 2253, 2461, 2669, 2877
3	A0A5B9	T-세포 리셉터 베타-2 사슬 C 영역	TRBC2	서열 번호: 157	365	573, 781, 989, 1197, 1405, 1613, 1821, 2029, 2237, 2445, 2653, 2861
4	B7Z8K6	T-세포 리셉터 텔타 사슬 C 영역	TRDC	서열 번호: 158	366	574, 782, 990, 1198, 1406, 1614, 1822, 2030, 2238, 2446, 2654, 2862
5	B9A064	면역글로불린 람다-유사 폴리펩티드 5	IGLL5	서열 번호: 159	367	575, 783, 991, 1199, 1407, 1615, 1823, 2031, 2239, 2447, 2655, 2863
6	000206	톨-유사 수용체 4	TLR4	서열 번호: 160	368	576, 784, 992, 1200, 1408, 1616, 1824, 2032, 2240, 2448, 2656, 2864
7	P01730	T-세포 표면 당단백질 CD4	CD4	서열 번호: 161	369	577, 785, 993, 1201, 1409, 1617, 1825, 2033, 2241, 2449, 2657, 2865
8	P01850	T-세포 수용체 베타-1 사슬 C 영역	TRBC1	서열 번호: 162	370	578, 786, 994, 1202, 1410, 1618, 1826, 2034, 2242, 2450, 2658, 2866
9	P07766	T-세포 표면 당단백질 CD3 앱실론 사슬	CD3E	서열 번호: 163	371	579, 787, 995, 1203, 1411, 1619, 1827, 2035, 2243, 2451, 2659, 2867
10	P08575	수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 C	PTPRC	서열 번호: 164	372	580, 788, 996, 1204, 1412, 1620, 1828, 2036, 2244, 2452, 2660, 2868
11	P08637	저친화성 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 III-A	FCG3A	서열 번호: 165	373	581, 789, 997, 1205, 1413, 1621, 1829, 2037, 2245, 2453, 2661, 2869

12	P10747	T-세포-특이적 표면 당단백질 CD28	CD28	서열 번호: 166	374	582, 790, 998, 1206, 1414, 1622, 1830, 2038, 2246, 2454, 2662, 2870
13	P11912	B-세포 항원 수용체 복합체-연관 단백질 알파 사슬	CD79A	서열 번호: 167	375	583, 791, 999, 1207, 1415, 1623, 1831, 2039, 2247, 2455, 2663, 2871
14	P15391	B-림프구 항원 CD19	CD19	서열 번호: 168	376	792, 1000, 1208, 1416, 1624, 1832, 2040, 2248, 2456, 2664, 2872, 584
15	P16671	혈소판 당단백질 4	CD36	서열 번호: 170	378	586, 794, 1002, 1210, 1418, 1626, 1834, 2042, 2250, 2458, 2666, 2874
16	P26718	NKG2-D 유형 II 내재 성 막단백질	NKG2D	서열 번호: 171	379	587, 795, 1003, 1211, 1419, 1627, 1835, 2043, 2251, 2459, 2667, 2875
17	P30273	고친화성 면역글로불린 엡실론 수용체 서브유닛 감마	FCERG	서열 번호: 172	380	588, 796, 1004, 1212, 1420, 1628, 1836, 2044, 2252, 2460, 2668, 2876
18	P40259	B-세포 항원 수용체 복합체-연관 단백질 베타 사슬	CD79B	서열 번호: 174	382	590, 798, 1006, 1214, 1422, 1630, 1838, 2046, 2254, 2462, 2670, 2878
19	P42081	T-림프구 활성화 항원 CD86	CD86	서열 번호: 175	383	591, 799, 1007, 1215, 1423, 1631, 1839, 2047, 2255, 2463, 2671, 2879
20	Q15762	CD226 항원	CD226	서열 번호: 176	384	592, 800, 1008, 1216, 1424, 1632, 1840, 2048, 2256, 2464, 2672, 2880
21	Q685J3	뮤신-17	MUC17	서열 번호: 177	385	593, 801, 1009, 1217, 1425, 1633, 1841, 2049, 2257, 2465, 2673, 2881
22	Q9NNX6	CD209	CD209 항원	서열 번호: 178	386	594, 802, 1010, 1218, 1426, 1634, 1842, 2050, 2258, 2466, 2674, 2882

23	Q9NR97	TLR8	톨유사 수용체 8	서열 번호: 179	387	803, 1219, 1427, 1635, 1843, 2051, 2259, 2467, 2675, 2883, 595	1011,
----	--------	------	-----------	------------	-----	--	-------

[0073] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 서열 번호: 157-179 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열, 또는 상기 서열 중 임의의 서열의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 임의의 이들 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 IRST_{epm}-유래 추가 아미노산 서열을 적어도 하나의 암호화 영역에서 암호화할 수 있다.

[0074] 따라서, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 암호화 영역은 서열 번호: 365-387 중 어느 하나에 따른 핵산 서열, 또는 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 임의의 이들 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 상기 서열 중 임의의 서열의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0075] 용어 "(핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자) 변이체"는 핵산 서열 변이체, 즉 적어도 하나의 핵산이 기준 (또는 "부모") 핵산 또는 유전자의 기준 (또는 "부모") 핵산 서열과 상이한 핵산 서열을 포함하는 핵산 서열 또는 유전자를 지칭한다. 따라서 변이 핵산 또는 유전자는 바람직하게는 그들의 핵산 서열에서 각각의 기준 서열과 비교하여 적어도 하나의 돌연변이, 치환, 삽입 또는 결실을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 명세서에 사용된 용어 "변이체"는 자연 발생 변이체 및 핵산 서열 또는 유전자의 조작된 변이체를 포함한다. 따라서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 "변이체"는 참조 핵산 서열에서 유래하거나, 분리되거나, 관련되거나, 기초하거나 또는 상동일 수 있다. "변이체"는 바람직하게는 각각의 자연발생 (야생형) 핵산 서열 또는 유전자, 또는 이의 상동체, 단편 또는 유도체에 대해 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0076] 용어 "(핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자) 단편"은 전장 기준 (또는 "부모") 핵산 서열 또는 유전자의 연속적인 부분 서열을 지칭한다. 다시 말해서, "단편"은 전형적으로 전장 핵산 서열 또는 유전자의 짧은 부분일 수 있다. 따라서, 단편은 전형적으로 전장 핵산 서열 또는 유전자 내의 상응하는 스트레치와 동일한 서열로 구성된다. 이 용어는 자연적으로 생성된 단편뿐만 아니라 조작된 단편을 포함한다. 본 발명과 관련하여 서열의 바람직한 단편은, 단편이 유래된 전체(즉 전장) 핵산 서열 또는 유전자의 적어도 20%, 바람직하게는 적어도 30%, 보다 바람직하게는 적어도 40%, 보다 바람직하게는 적어도 50%, 더욱더 바람직하게는 적어도 60%, 더욱더 바람직하게는 적어도 70%, 및 가장 바람직하게는 적어도 80%를 나타내는, 단편이 유래된 핵산 또는 유전자에서 개체의 연속 스트레치에 상응하는 핵산의 연속 스트레치로 구성된다. 이러한 단편과 관련하여 나타낸 서열 동일성은 바람직하게는 전체 핵산 서열 또는 유전자를 지칭한다. 바람직하게는, "단편"은 이로부터 유래된 기준 핵산 서열 또는 유전자에 대해 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함할 수 있다.

[0077] 용어 "(핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자) 유도체"는 새로운 또는 추가의 특성 또는 기능성을 포함하도록 기준 (또는 "부모") 핵산과 관련하여 변형된 핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자로 이해되어야 한다. 유도체는 원하는 생물학적 기능성(예를 들어, 효소 분해에 대한 내성, 번역 효능), 제조 특성, 또는 의료용 약동학적/약역학적 특성을 포함하도록 변형될 수 있다. 유도체는 생물학적 특성 또는 관심 있는 기능을 부여하는 핵산 서열

또는 추가 부분을 도입 또는 제거함으로써 제조될 수 있다. 이러한 핵산 서열 또는 추가 부분은 표준 유전 공학 기술을 사용하여 도입될 수 있다(Sambrook J et al., 2012 (4th ed.), Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York 참조). "유도체"는 자연 발생 (야생형) 핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자, 또는 이의 변이체 또는 단편으로부터 유래(및 따라서 선택적으로 포함)될 수 있다.

[0078] 용어 "(핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자) 유도체"는 그들의 핵산 서열에서 (예를 들어, (폴리)뉴클레오티드의 도입 또는 제거에 의해) 이들이 유래하는 기준 핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자와 상이할 수 있으며, 따라서 "변이체"로써도 자격이 있을 수 있음을 이해할 것이다. 그러나, "(핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자) 변이체"는 주로 기준 핵산 서열과의 %서열 동일성 측면에서 정의되는 반면, "유도체"는 바람직하게는 기준 핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자와 비교하여 특정 생물학적 특성 또는 기능성의 존재 또는 부재에 의해 특징 지어진다. 그럼에도 불구하고, "(핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자) 유도체"는 바람직하게는 기준 핵산 서열/폴리뉴클레오티드/유전자의 핵산 서열, 또는 이의 변이체 또는 단편과 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

[0079] 본 발명과 관련하여, "(핵산 서열/폴리뉴클레오티드) 유도체"는 특히 이들이 유래된 "부모" 또는 "기준" 핵산 서열과 비교하여 변형되거나 안정화된 핵산 서열/폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 그러나 이러한 변형/안정화된 핵산 서열/폴리뉴클레오티드는 "변이체"로도 정의될 수 있음을 이해할 것이다.

[0080] 상기 핵산 서열의 "기능성" 단편, 변이체 또는 유도체는 바람직하게는 본 명세서에 정의된 바와 같은 IRST_{epm}-유래 추가 아미노산 서열을 암호화 (및 따라서 발현을 허용)한다.

[0081] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 암호화 영역은 바람직하게는 서열 번호: 365-387, 573-595, 781-803, 989-1011, 1197-1219, 1613-1635, 1821-1843, 2029-2051, 2237-2259, 2445-2467, 2653-2675, 2861-2883 중 어느 하나에 따른 핵산 서열 또는 바람직하게는 이를 서열 중 임의의 서열과 선호도가 증가하는 순서대로 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 상기 서열 중 어느 하나의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0082] 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의, 또는 적어도 두 개의 복수의 (동일한 또는 상이한) IRST_{epm} 유래 아미노산 서열을 암호화 할 수 있음을 이해할 것이다 ("모노시스트로닉(Monocistronic), 바이-(bi-) 및 멀티시스트로닉(multicistronic) RNA" 참조).

[0083] 일반적으로, "동일한" 서열 (또는 (폴리) 펩티드 또는 핵산 분자와 같은 상기 서열을 특징으로 하는 분자)은 100 % 서열 동일성을 공유하는 반면, "상이한" 서열 (또는 (폴리) 펩티드 또는 핵산 분자와 같은 상기 서열을 특징으로 하는 분자)은 100 % 미만, 예컨대 99 % 또는 그 이하, 90 % 또는 그 이하, 80 % 또는 그 이하, 70 % 또는 그 이하, 60 % 또는 그 이하, 50 % 또는 그 이하, 40 % 또는 그 이하, 30 % 또는 그 이하, 20 % 또는 그 이하, 10 % 또는 그 이하, 5 % 또는 그 이하 또는 2 % 또는 그 이하의 서열 동일성을 공유한다.

[0084] 특히 바람직한 IRST_{epm} 단백질은 CTLA4일 수 있다. 본 발명의 독창적인(inventive) 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역에 의해 암호화된 추가 아미노산 서열(들)은 CTLA4로부터 유래될 수 있다.

[0085] 따라서, 바람직한 실시예에서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 서열 번호: 169에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 서열 번호: 169와 선호도가 증가하는 순서대로 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 CTLA-4 유래 추가 아미노산 서열, 또는 이의 (바람직하게는 기능적인) 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화할 수 있다.

[0086] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 서열 번호: 377, 585, 793, 1001, 1209, 1417, 1625, 1833, 2041, 2249, 2457, 2665 또는 2873 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 상기 서열 중 어느 하나와 선호도가 증가하는 순서대로 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 핵산 서열, 또는 상기 서열 중 어느 하나의 (바람직하게는 기능적인) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0087] 막 관통 도메인 (Transmembrane domain, TMD)

[0088] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역에 암호화된 적어도 하나의 IRST_{epm} 유래 추가 아미노산 서열은 IRST_{epm} 유래 막 관통 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

[0089] 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에서, 상기 적어도 하나의 IRST_{epm} 유래 추가 아미노산 서열은 바람직하게는 b. 적어도 하나의 막 관통 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

[0090] "막 관통 도메인"은 막-스패닝(membrane-spanning)이며, 전형적으로 짧은 (50 개 미만의 아미노산) 나선형 또는 베타-가닥 단백질 도메인이다. 막 관통 도메인은 실험적으로, 예를 들어 X-선 회절에 의해 결정될 수 있거나, 또는 서열 유사성에 기초하거나 MHMM, MemeSAT, Phobius 및 소수성 모멘트 플롯(hydrophobic moment plot) 방법과 같은 공지된 예측 도구를 사용하여 예측될 수 있다. 특정 이론에 구속되고자 하지 않으면서, "고속 재생" IRST_{epm} 유래 막 관통 도메인은 유리하게 융합된 항원성 펩티드 또는 단백질을 원형질막에 고정시킬 수 있으며, 여기서 이들이 재생되고 MHC I 및 특히 MHC II 가공의 세포 구획으로 안내된다.

[0091] 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 하기 표 2에 나타낸 바와 같은 적어도 하나의 막 관통 도메인 또는 상기 막 관통 도메인 중 임의의 것의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화한다.

표 2

표 2: IRST_{epm}-유래 막 관통 도메인

#	UniProt 식별자	약식 이 름	단백질 이름	TM 도메인 아미노산 위치	서열 번호: wt 아미노산 서열	서열 번호: wt 핵산 서 열	서열 번호: 최적화 된 핵산 서열
24	P16671	CD36	혈소판 당단백질 4 (지방 산 트랜스로카야제 (Fatty acid translocase, FAT) (당단 백질 IIIb) (GPIIIB) (백 혈구 분화 항원 CD36) (PAS IV) (PAS-4) (혈소 판 콜라겐 수용체) (혈소 판 당단백질 IV) (GPIV) (트롬보스폰딘 수용체) (CD 항원 CD36)	8-29	서열 번호: 180	388	596, 804, 1012, 1220, 1428, 1636, 1844, 2052, 2260, 2468, 2676, 2884
25	P16671	CD36	#24 참조	440-461	서열 번호: 182	390	598, 806, 1014, 1222, 1430, 1638, 1846, 2054, 2262, 2470, 2678, 2886
26	P32248	CCR7	C-C 케모카인 수용체 유 형 7 (C-C CKR-7) (CC-CKR-7) (CCR-7) (BLR2) (CDw197) (엡스타 인-바 바이러스-유도 G- 단백질 연결 수용체 1) (EBI1) (EBV-유도 G-단백 질 연결 수용체 1) (MIP-3 베타 수용체) (CD 항원 CD197)	60-86	서열 번호: 181	389	597, 805, 1013, 1221, 1429, 1637, 1845, 2053, 2261, 2469, 2677, 2885

27	P32248	CCR7	#26 참조	96-116	서열 번호: 183	391	599, 807, 1015, 1223, 1431, 1639, 1847, 2055, 2263, 2471, 2679, 2887
28	P32248	CCR7	#26 참조	131-152	서열 번호: 184	392	600, 808, 1016, 1224, 1432, 1640, 1848, 2056, 2264, 2472, 2680, 2888
29	P32248	CCR7	#26 참조	171-191	서열 번호: 185	393	601, 809, 1017, 1225, 1433, 1641, 1849, 2057, 2265, 2473, 2681, 2889
30	P32248	CCR7	#26 참조	220-247	서열 번호: 186	394	602, 810, 1018, 1226, 1434, 1642, 1850, 2058, 2266, 2474, 2682, 2890
31	P32248	CCR7	#26 참조	264-289	서열 번호: 187	395	603, 811, 1019, 1227, 1435, 1643, 1851, 2059, 2267, 2475, 2683, 2891
32	P32248	CCR7	#26 참조	314-331	서열 번호: 188	396	604, 812, 1020, 1228, 1436, 1644, 1852, 2060, 2268, 2476, 2684, 2892
33	A0A5B9	TRBC2	T-세포 수용체 베타-2 사슬 C 영역	146-168	서열 번호: 189	397	605, 813, 1021, 1229, 1437, 1645, 1853, 2061, 2269, 2477, 2685, 2893
34	B7Z8K6	TRDC	T-세포 수용체 델타 사슬 C 영역	131-153	서열 번호: 190	398	606, 814, 1022, 1230, 1438, 1646, 1854, 2062, 2270, 2478, 2686, 2894
35	000206	TLR4	톨-유사 수용체 4 (hToll) (CD 항원 CD284)	632-652	서열 번호: 191	399	607, 815, 1023, 1231, 1439, 1647, 1855, 2063, 2271, 2479, 2687, 2895
36	P01730	CD4	T-세포 표면 당단백질 CD4 (T-세포 표면 항원 T4/Leu-3) (CD 항원 CD4)	397-418	서열 번호: 192	400	608, 816, 1024, 1232, 1440, 1648, 1856, 2064, 2272, 2480, 2688, 2896
37	P01850	TRBC1	T-세포 수용체 베타-1 사슬 C 영역	152-172	서열 번호: 193	401	609, 817, 1025, 1233, 1441, 1649, 1857, 2065, 2273, 2481, 2689, 2897
38	P07766	CD3E	T-세포 표면 당단백질 CD3 앱실론 사슬 (T-세포 표면 항원 T3/Leu-4 앱실론 사슬) (CD 항원 CD3e)	127-152	서열 번호: 194	402	610, 818, 1026, 1234, 1442, 1650, 1858, 2066, 2274, 2482, 2690, 2898
39	P08575	PTPRC	수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 C (EC 3.1.3.48) (백혈구 공통 항원) (L-CA) (T200) (CD 항원 CD45)	576-597	서열 번호: 195	403	611, 819, 1027, 1235, 1443, 1651, 1859, 2067, 2275, 2483, 2691, 2899
40	P08637	FCG3A	저친화성 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 III-A (CD16a 항원) (Fc-감마 RIII-알파) (Fc-감마 RIII) (Fc-감마 RIIIa) (FcRIII) (FcRIIIa) (FcR-10) (IgG Fc 수용체 III-2) (CD 항원 CD16a)	209-229	서열 번호: 196	404	612, 820, 1028, 1236, 1444, 1652, 1860, 2068, 2276, 2484, 2692, 2900
41	P10747	CD28	T-세포-특이적 표면 당단백질 CD28 (TP44) (CD 항원 CD28)	153-179	서열 번호: 197	405	613, 821, 1029, 1237, 1445, 1653, 1861, 2069, 2277, 2485, 2693, 2901

42	P11912	CD79A	B-세포 항원 수용체 복합체-연관 단백질 알파 사슬 (Ig-알파) (MB-1 막 당단백질) (막-결합 면역글로불린-연관 단백질) (표면 IgM-연관 단백질) (CD 항원 CD79a)	144-165	서열 번호: 198	406	614, 822, 1030, 1238, 1446, 1654, 1862, 2070, 2278, 2486, 2694, 2902
43	P15391	CD19	B-림프구 항원 CD19 (B-림프구 표면 항원 B4) (분화 항원 CD19) (T-세포 표면 항원 Leu-12) (CD 항원 CD19)	292-313	서열 번호: 199	407	615, 823, 1031, 1239, 1447, 1655, 1863, 2071, 2279, 2487, 2695, 2903
44	P16410	CTLA4	세포독성 T-림프구 단백질 4 (세포독성 T-림프구-연관 항원 4) (CTLA-4) (CD 항원 CD152)	162-182	서열 번호: 200	408	616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656, 1864, 2072, 2280, 2488, 2696, 2904
45	P26718	NKG2D	NKG2-D 유형 II 내재성 막 단백질 (킬러 세포 렉틴-유사 수용체 서브페밀리 K 멤버 1) (NK 세포 수용체 D) (NKG2-D-활성화 NK 수용체) (CD 항원 CD314)	52-72	서열 번호: 201	409	617, 825, 1033, 1241, 1449, 1657, 1865, 2073, 2281, 2489, 2697, 2905
46	P30273	FCERG	고친화성 면역글로불린 엡실론 수용체 서브유닛 감마 (Fc 수용체 감마-사슬) (FcR감마) (Fc-엡실론 RI-감마) (IgE Fc 수용체 서브유닛 감마) (FceRI 감마)	24-44	서열 번호: 202	410	618, 826, 1034, 1242, 1450, 1658, 1866, 2074, 2282, 2490, 2698, 2906
47	P40259	CD79B	B-세포 항원 수용체 복합체-연관 단백질 베타 사슬 (B-세포-특이적 당단백질 B29) (Ig-베타) (면역글로불린-연관 B29 단백질) (CD 항원 CD79b)	160-180	서열 번호: 203	411	619, 827, 1035, 1243, 1451, 1659, 1867, 2075, 2283, 2491, 2699, 2907
48	P42081	CD86	T-림프구 활성화 항원 CD86 (활성화 B7-2 항원) (B70) (BU63) (CTLA-4 카운터-수용체 B7.2) (FUN-1) (CD 항원 CD86)	248-268	서열 번호: 204	412	620, 828, 1036, 1244, 1452, 1660, 1868, 2076, 2284, 2492, 2700, 2908
49	Q15762	CD226	CD226 항원 (DNAX 보조 분자 1) (DNAM-1) (CD 항원 CD226)	255-275	서열 번호: 205	413	621, 829, 1037, 1245, 1453, 1661, 1869, 2077, 2285, 2493, 2701, 2909
50	Q685J3	MUC17	뮤신-17 (MUC-17) (소장 뮤신-3) (MUC-3)	4394-4414	서열 번호: 206	414	622, 830, 1038, 1246, 1454, 1662, 1870, 2078, 2286, 2494, 2702, 2910
51	Q9NNX6	CD209	CD209 항원 (C-유형 렉틴 도메인 패밀리 4 멤버 L) (수지상 세포-특이적 ICAM-3-그래밍 비-인테그린 1) (DC-SIGN) (DC-SIGN1) (CD 항원 CD209)	38-58	서열 번호: 207	415	623, 831, 1039, 1247, 1455, 1663, 1871, 2079, 2287, 2495, 2703, 2911
52	Q9NR97	TLR8	톨-유사 수용체 8 (CD 항원 CD288)	828-848	서열 번호: 208	416	624, 832, 1040, 1248, 1456, 1664, 1872, 2080, 2288, 2496, 2704, 2912

[0093] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자는 서열 번호: 180-208 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열, 또는 상기 서열 중 임의의 서열의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이를 구성되는, 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 임의의 이들 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%,

30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 IRST_{epm}-유래 막 관통 도메인을 적어도 하나의 암호화 영역에서 암호화할 수 있다.

[0094] 따라서, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 서열 번호: 388-416, 596-624, 804-832, 1012-1040, 1220-1248, 1428-1456, 1636-1664, 1844-1872, 2052-2080, 2260-2288, 2468-2496, 2676-2704, 2884-2912 중 어느 하나에 따른 핵산 서열, 또는 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 상기 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 상기 서열 중 임의의 서열의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0095] 보다 바람직하게는, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 서열 번호: 200에 따른 아미노산 서열, 또는 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 서열 번호: 200와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 이의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화할 수 있다.

[0096] 바람직하게는, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 서열 번호: 408, 616, 824, 1032, 1240, 1448, 1656, 1864, 2072, 2280, 2488, 2696 또는 2904 중 어느 하나에 따른 핵산 서열, 또는 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 상기 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 상기 서열 중 임의의 서열의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0097] 세포질 도메인 (Cytoplasmic domain, CD)

[0098] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역에서 암호화된 적어도 하나의 IRST_{epm} 유래 추가 아미노산 서열은 IRST_{epm} 유래 세포질 도메인을 선택적으로 (추가로) 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에서, 상기 적어도 하나의 추가 IRST_{epm} 유래 아미노산 서열은 바람직하게는 (추가로) c. 적어도 하나의 세포질 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

[0099] "세포질 도메인"은 전형적으로 세포의 내부와 상호 작용하는 세포 내 도메인이다. 특정 이론에 구속되고자 하지 않으면서, IRST_{epm} 유래 세포질 도메인은 MHC I 및 특히 MHC II 가공 구획에 대한 암호화된 항원성 펩티드 또는 단백질에 대한 더욱 유리한 표적화 특성을 부여할 수 있는 것으로 생각된다.

[0100] 바람직하게는, IRST_{epm} 유래 세포질 도메인은 IRST_{epm} 유래 막 관통 도메인에 추가로 존재할 수 있다. 세포질 도메인 및 막 관통 도메인은 동일하거나 상이한 IRST_{epm} 단백질로부터 유래될 수 있다. 일부 바람직한 실시예에 따르면, 세포질 도메인 및 막 관통 도메인은 하나의 연속적인 추가의 IRST_{epm} 유래 아미노산 서열에 존재한다.

[0101] 막 관통 도메인 + 세포질 도메인 (CD)

[0102] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역에 암호화된 적어도 하나의 IRST_{epm} 유래 추가 아미노산 서열은 IRST_{epm} 유래 막 관통 도메인 및 IRST_{epm} 유래 세포질 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에서, 상기 적어도 하나의 추가적인 IRST_{epm} 유래 아미노산 서열은 바람직하게는 b. 적어도 하나의 막 관통 도메인 및 c. 적어

도 하나의 세포질 도메인을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

표 3

표 3: 막 관통 도메인 및 세포질 도메인을 포함하는 IRST_{epm}-유래 단백질

#	UniProt 식별자	약식 이름	TM + Cys 도메인 아미노산 위치	서열 번호: (AA)	유전자 이름	서열 번호: wt 핵산	서열 번호: 족적 화된 핵산
53	P16671	CD36	440-472	서열 번호: 76645	CD36 GP3B GP4	76668	76691, 76714, 76737, 76760, 76783, 76806, 76829, 76852, 76875, 76898, 76921, 76944
54	P32248	CCR7	153-191	서열 번호: 76646	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	76669	76692, 76715, 76738, 76761, 76784, 76807, 76830, 76853, 76876, 76899, 76922, 76945
55	P32248	CCR7	248-289	서열 번호: 76647	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	76670	76693, 76716, 76739, 76762, 76785, 76808, 76831, 76854, 76877, 76900, 76923, 76946
56	A0A5B9	TRBC2	145-178	서열 번호: 76625	TRBC2 TCRBC2	76648	76671, 76694, 76717, 76740, 76763, 76786, 76809, 76832, 76855, 76878, 76901, 76924
57	B7Z8K6	TRDC	131-154	서열 번호: 76626	TRDC	76649	76672, 76695, 76718, 76741, 76764, 76787, 76810, 76833, 76856, 76879, 76902, 76925
58	000206	TLR4	632-839	서열 번호: 76627	TLR4	76650	76673, 76696, 76719, 76742, 76765, 76788, 76811, 76834, 76857, 76880, 76903, 76926

59	P01730	CD4	397-458	서열 번호: 76628	CD4	76651	76674, 76697, 76720, 76743, 76766, 76789, 76812, 76835, 76858, 76881, 76904, 76927
60	P01850	TRBC1	152-178	서열 번호: 76629	TRBC1	76652	76675, 76698, 76721, 76744, 76767, 76790, 76813, 76836, 76859, 76882, 76905, 76928
61	P07766	CD3E	27-207	서열 번호: 76630	CD3E T3E	76653	76676, 76699, 76722, 76745, 76768, 76791, 76814, 76837, 76860, 76883, 76906, 76929
62	P08575	PTPRC	576-1304	서열 번호: 76631	PTPRC CD45	76654	76677, 76700, 76723, 76746, 76769, 76792, 76815, 76838, 76861, 76884, 76907, 76930
63	P08637	FCG3A	209-254	서열 번호: 76632	FCGR3A CD16A FCG3 FCGR3 IGFR3	76655	76678, 76701, 76724, 76747, 76770, 76793, 76816, 76839, 76862, 76885, 76908, 76931

64	P10747	CD28	153-179	서열 번호: 76633	CD28	76656	76679, 76702, 76725, 76748, 76771, 76794, 76817, 76840, 76863, 76886, 76909, 76932
65	P11912	CD79A	144-226	서열 번호: 76634	CD79A IGA MB1	76657	76680, 76703, 76726, 76749, 76772, 76795, 76818, 76841, 76864, 76887, 76910, 76933
66	P15391	CD19	292-556	서열 번호: 76635	CD19	76658	76681, 76704, 76727, 76750, 76773, 76796, 76819, 76842, 76865, 76888, 76911, 76934
67	P16410	CTLA4	162-223	서열 번호: 76636	CTLA4 CD152	76659	76682, 76705, 76728, 76751, 76774, 76797, 76820, 76843, 76866, 76889, 76912, 76935, 76947, 77004-7 7017, 77066
68	P26718	NKG2D	1-72	서열 번호: 76637	KLRK1 D12S2489E NKG2D	76660	76683, 76706, 76729, 76752, 76775, 76798, 76821, 76844, 76867, 76890, 76913, 76936

69	P30273	FCERG	24-86	서열 번호: 76638	FCER1G	76661	76684, 76707, 76730, 76753, 76776, 76799, 76822, 76845, 76868, 76891, 76914, 76937
70	P40259	CD79B	160-229	서열 번호: 76639	CD79B B29 IGB	76662	76685, 76708, 76731, 76754, 76777, 76800, 76823, 76846, 76869, 76892, 76915, 76938
71	P42081	CD86	248-329	서열 번호: 76640	CD86 CD28LG2	76663	76686, 76709, 76732, 76755, 76778, 76801, 76824, 76847, 76870, 76893, 76916, 76939
72	Q15762	CD226	255-336	서열 번호: 76641	CD226 DNAM1	76664	76687, 76710, 76733, 76756, 76779, 76802, 76825, 76848, 76871, 76894, 76917, 76940
73	Q685J3	MUC17	4393-4493	서열 번호: 76642	MUC17 MUC3	76665	76688, 76711, 76734, 76757, 76780, 76803, 76826, 76849, 76872, 76895, 76918, 76941

74	Q9NNX6	CD209	1-58	서열 번호: 76643	CD209 CLEC4L	76666	76689, 76712, 76735, 76758, 76781, 76804, 76827, 76850, 76873, 76896, 76919, 76942
75	Q9NR97	TLR8	828-1041	서열 번호: 76644	TLR8 UNQ249/PRO286	76667	76690, 76713, 76736, 76759, 76782, 76805, 76828, 76851, 76874, 76897, 76920, 76943

[0104]

바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자는 서열 번호: 76625 - 76647 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열, 또는 상기 서열 중 임의의 서열의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 임의의 이들 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 IRST_{epm}-유래 막 관통 도메인 및 적어도 하나의 세포질 도메인을 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 암호화할 수 있다.

[0105]

따라서, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 서열 번호: 76648 - 76670, 76694 - 76716, 76717 - 76739, 76671 - 76693, 77004 - 770017, 76763 - 76785, 76786 - 76808, 76809 - 76831, 76832 - 76854, 76855 - 76877, 76878 - 76900, 76901 - 76923, 76924 - 76946, 76947, 76740 - 76762, 77066 중 어느 하나에 따른 핵산 서열, 또는 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 상기 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 상기 서열 중 임의의 서열의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0106]

보다 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 서열 번호: 76636에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 서열 번호: 76636와 선호도가 증가하는 순서대로 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 CTLA-4 유래 막 관통 도메인 및 세포질 도메인, 또는 이의 (바람직하게는 기능적인) 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화할 수 있다.

[0107]

바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 서열 번호: 76659, 76705, 76728, 76682, 77004-77017, 76774, 76797, 76820, 76843, 76866, 76912, 76889, 76935, 76947, 76751, 77066 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 상기 서열 중 어느 하나와 선호도가 증가하는 순서대로 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게

는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 핵산 서열, 또는 상기 서열 중 어느 하나의 (바람직하게는 기능적인) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0108] 본 발명의 RNA의 핵산 서열은 하나 이상의 RNA 종을 포함하는 조성물에서 상이한 RNA 종의 분화를 허용하는 방식으로 개조될 수 있다. 바람직하게는, 상기 RNA의 핵산 서열은 각각의 RNA에 의해 암호화된 아미노산 서열의 변화를 도입하지 않고 개조된다. 바람직하게는, 상기 RNA의 핵산 서열은 PCR 기반 분석 방법을 통해 상이한 RNA 종의 분화를 허용하기 위해 10 - 200 개 뉴클레오티드의 스트레치로 개조된다. 상기 개조된 서열 스트레치(들)는 비번역 영역(untranslated region, UTR)에, 신호 펩티드의 암호화 서열에, 에피토프의 암호화 서열에, 링커 영역에, 헬퍼 에피토프의 암호화 서열에, CTLA4 막 관통 영역에, CTLA4 세포질 영역에, CTLA4 막 관통 및 세포질 영역에 위치될 수 있다. 바람직하게는, 조성물에서 상이한 RNA 종의 분화를 허용하는 개조된 서열 스트레치가 CTLA4 막 관통 및 세포질 영역에 도입된다. 비제한적인 예로써, 2 개의 상이한 RNA 종을 포함하는 조성물로써, 여기서 분화를 허용하는 개조된 서열 스트레치는 CTLA4 막 관통 및 세포질 영역에 있다 (예를 들어, 서열 번호: 77004 및 서열 번호: 77005). 추가의 비제한적인 예로써, 3 개의 상이한 RNA 종을 포함하는 조성물로써, 여기서 분화를 허용하는 개조된 서열 스트레치는 CTLA4 막 관통 및 세포질 영역에 있다 (예를 들어, 서열 번호: 77004 및 서열 번호: 77005 및 서열 번호: 77006). 추가의 비제한적인 예로써, 13 개의 상이한 RNA 종을 포함하는 조성물로써, 여기서 분화를 허용하는 개조된 서열 스트레치는 CTLA4 막 관통 및 세포질 영역에 있다 (예를 들어, 서열 번호: 77004 - 서열 번호: 77017).

항원성 펩티드 또는 단백질 (AN)

[0110] 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 a. 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화한다. 바람직한 실시예에 따르면, 상기 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화하는 핵산 서열은 적어도 하나의 IRST_{epm} 유래 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열에 (프레임으로) 융합될 수 있다. 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 발현은 바람직하게는 적어도 하나의 IRST_{epm} 유래 추가 아미노산 서열에 (선택적으로 적절한 링커를 통해) 결합된 적어도 하나의 항원성 단백질 또는 펩티드를 포함하는 융합 단백질을 생성할 수 있다. 상기 추가 아미노산 서열은 바람직하게는 항원성 펩티드 또는 단백질을 MHC 클래스 I 및 보다 바람직하게는 MHC 클래스 II 가공 구획으로 향하게 하여, 향상된 MHC 클래스 I 및/또는 바람직하게는 MHC 클래스 II 제시를 초래한다.

[0111] 일반적으로, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 의해 암호화된 항원성 융합 단백질에서 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 항원성 펩티드 또는 단백질과 임의의 IRST_{epm} 유래 추가 아미노산 서열, 임의의 링커, 및 본 명세서에 기재된 임의의 신호 펩티드의 조합을 임의의 적합한 순서로 고려한다.

[0112] 용어 "항원성 펩티드 또는 단백질"은 일반적으로 적절한 조건 하에서 면역계의 성분 (예컨대 항체 또는 면역 세포)과 상호 작용/인식될 수 있는 임의의 펩티드 또는 단백질을 지칭한다. "항원성 펩티드 또는 단백질"은 바람직하게는 "에피토프(들)" 또는 "항원 결정기(들)"를 통해 면역계의 성분과 상호 작용/인식된다. 따라서, 용어 "항원성 펩티드 또는 단백질"은 적어도 하나의 (기능성) 에피토프를 포함하거나 이로 구성되거나 또는 이를 제공할 수 있는 (폴리-) 펩티드를 지칭한다. 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 전장 항원성 펩티드 또는 단백질, 또는 바람직하게는 이의 단편을 암호화하는 것이 특히 예상된다. 상기 단편은 상기 항원성 펩티드 또는 단백질의 (기능성) 에피토프를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 바람직하게는, 상기 단편 또는 에피토프는 숙주 세포에서 발현되고, MHC 클래스 I 및 바람직하게는 MHC 클래스 II 가공 구획으로 향하고, 및 면역계의 성분에 의해 인식된다.

[0113] 용어 "면역계의 성분"은 바람직하게는 면역 세포, 면역 세포 수용체 및 적응 면역계의 항체를 지칭한다. "항원성 펩티드 또는 단백질"은 바람직하게는 세포 내 기계 장치에 의해 가공되어 MHC 분자 상의 면역 세포에 제공될 수 있으며, 바람직하게는 항원-특이적 면역 반응 (예를 들어, 세포-매개 면역 또는 항체의 형성)을 초래한다. "항원성 펩티드 또는 단백질"은 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 변역 생성물일 수 있다.

[0114] 용어 "에피토프" 또는 "항원 결정기"는 면역계에 의해 인식되는 항원성 펩티드 또는 단백질의 일부 또는 단편을 지칭한다. 상기 단편은 전형적으로 약 5 개 내지 약 20 개 또는 훨씬 더 많은 아미노산을 포함할 수 있다. 에피토프는 "구조적(conformational)" (또는 "불연속적"), 즉 이들이 유래된 항원성 펩티드 또는 단백질의 아미노산의 불연속적 서열로 구성될 수 있지만, 예를 들어 MHC-복합체의 3 차원 구조로 합쳐질 수 있으며, 또는 "선형", 즉 이들이 유래된 항원성 펩티드 또는 단백질의 연속적인 아미노산 서열로 구성될 수 있다. 용어 "에피토프"는 일반적으로 "T 세포 에피토프" (T 세포 수용체를 통해 T 세포에 의해 인식됨) 및 "B 세포 에피토프" (B 세포 수

용체를 통해 B 세포에 의해 인식됨)를 포함한다. "B 세포 에피토프"는 전형적으로 본 명세서에 정의된 바와 같은 (천연의(native)) 단백질 또는 웨티드 항원의 외부 표면에 위치하고, 바람직하게는 5 내지 15 개 아미노산, 보다 바람직하게는 5 내지 12 개 아미노산, 더욱더 바람직하게는 6 내지 9 개 아미노산을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. "T 세포 에피토프"는 전형적으로 MHC-I 또는 MHC-II 결합 형태, 즉 에피토프를 포함하는 항원성 단백질 또는 웨티드 단편, 및 MHC-I 또는 MHC-II 표면 분자에 의해 형성된 복합체로 T 세포에 의해 인식된다. "T 세포 에피토프"는 전형적으로 약 6 내지 약 20 개 또는 그 이상의 아미노산의 길이를 가질 수 있고, MHC 클래스 I 분자에 의해 제시된 T 세포 에피토프는 바람직하게는 약 8 내지 약 10 개의 아미노산, 예를 들어 8, 9 또는 10 (또는 심지어 11, 또는 12 개의 아미노산)의 길이를 가질 수 있다. MHC 클래스 II 분자에 의해 제공된 T 세포 에피토프는 바람직하게는 약 13 개 또는 그 이상의 아미노산, 예를 들어 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 또는 그 이상의 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 본 발명과 관련하여, 용어 "에피토프"는 특히 T 세포 에피토프를 지칭할 수 있다.

[0115] 본 명세서에서 "적어도 하나의 항원성 웨티드 또는 단백질"을 암호화하는 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 언급할 때, 상기 인공 핵산 분자는 하나 또는 그 이상의 전장 (야생형/변이체/유도체) 항원성 웨티드(들) 또는 단백질(들), 또는 상기 (야생형/변이체/유도체) 항원성 웨티드 또는 단백질의 하나 또는 그 이상의 단편(들), 특히 (기능성) 에피토프(들)를 암호화할 수 있는 것으로 생각된다. 상기 전장 (야생형/변이체/유도체) 항원성 웨티드(들) 또는 단백질(들), 또는 그의 단편(들)은 바람직하게는 적어도 하나의 (기능성) 에피토프를 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 제공하거나, 즉 상기 (야생형/변이체/유도체) 항원성 웨티드(들) 또는 단백질(들) 또는 이의 단편(들)은 바람직하게는 천연 에피토프 (바람직하게는 B 세포에 의해 인식됨)를 포함하거나 이로 구성되거나 또는 MHC-I 또는 MHC-II 분자에 의해 가공되고 제시되어 MHC-결합 에피토프 (바람직하게는 T 세포에 의해 인식됨)를 제공할 수 있다. "기능성" 에피토프는 대상체에서 원하는 적응 면역 반응을 유도할 수 있는 에피토프를 지칭한다.

[0116] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 의해 암호화된 적어도 하나의 항원성 웨티드 또는 단백질은 선택적으로 적절한 웨티드 링커를 통해 (본 명세서에 정의된 "항원성 융합 단백질"을 제공) 적어도 하나의 IRST_{epm} 유래 아미노산 서열에 N-말단의, C-말단의 또는 내부순차적으로 융합되거나 포함될 수 있다. 따라서, 그중에서도 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 본 명세서에 정의된 바와 같은 항원성 웨티드 또는 단백질을 포함하거나 본 명세서에 정의된 기능성 에피토프를 생성하는 IRST_{epm} 유래 아미노산 서열을 암호화하는 것이 본 명세서에서 특히 예상된다.

[0117] 적절한 항원성 웨티드 또는 단백질의 선택은 일반적으로 치료 또는 예방될 상태 또는 질환에 의존한다. 일반적으로, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 임의의 항원성 웨티드 또는 단백질 (또는 항원성 웨티드 또는 단백질의 임의의 원하는 조합)을 암호화할 수 있다. 본 명세서에서 바람직하게는 본 명세서에 정의된 바와 같은 (예를 들어, 다가 백신 참조) 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개 또는 그 이상의 (동일 또는 상이한) 항원성 웨티드 또는 단백질의 복수의 임의의 조합을 암호화하는 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 제공하는 것이 또한 예상된다. 또는 단백질, 바람직하게는 본원에 정의된 바와 같은 단백질 (예를 들어 다가 백신 참조).

[0118] 바람직한 항원성 웨티드 및 단백질은 하기에 특정된다.

[0119] 종양 항원으로부터 유래된 항원성 웨티드 또는 단백질

[0120] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 종양 항원으로부터 유래된 적어도 하나의 항원성 웨티드 또는 단백질을 암호화한다.

[0121] 용어 "종양 항원"은 (바람직하게는 악성) 종양 또는 암 질환으로부터 유래되거나 이와 관련된 항원을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 용어 "암" 및 "종양"은 주변 조직을 침범하고 면 신체 부위로 전이하는 경향이 있는 세포의 제어되지 않고 일반적으로 빠른 증식을 특징으로 하는 신생물(neoplasm)을 지칭하기 위해 상호 교환적으로 사용된다. 이 용어는 양성 및 악성 신생물을 포함한다. 암에서 악성 종양은 전형적으로 역형성(anaplasia), 침습성 및 전이를 특징으로 하며; 반면 양성 악성 종양(benign malignancy)은 일반적으로 이러한 특성을 갖지 않는다. 용어 "암" 및 "종양"은 특히 종양 성장을 특징으로 하는 신생물뿐만 아니라 혈액 및 림프계의 암을 지칭한다.

"종양 항원"은 전형적으로 종양/암 세포, 바람직하게는 포유동물 종양/암 세포로부터 유래되고, 포유동물, 바람직하게는 인간 종양, 예를 들어 전신(systemic) 또는 고형 종양으로부터 유래된 종양 세포 내에 또는 표면에 위치될 수 있다. "종양 항원"은 일반적으로 종양-특이적 항원 (tumor-specific antigens, TSAs) 및 종양-연관-

항원 (tumor-associated-antigens, TAAs) 을 포함한다. TSA는 정상 "건강한" 세포가 아닌 종양 세포에 의해서만 제시될 수 있다. 그들은 일반적으로 종양 특이적 돌연변이로 인해 발생한다. 보다 일반적인 TAA는 일반적으로 종양 세포와 건강한 세포 모두에 의해 제시된다. 이들 항원은 인식되고 항원-제시 세포는 세포 독성 T 세포에 의해 파괴될 수 있다. 추가로, 종양 항원은 또한 예를 들어 돌연변이된 수용체의 형태로 종양의 표면에서 발생할 수 있다. 이 경우, 이들은 항체로 인식될 수 있다.

[0122]

바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역에 의해 암호화된 적어도 하나의 항원성 웨პ티드 또는 단백질은 T세포에 의해 인식되는 흑색종 항원 1(Melanoma antigen recognized by T-cells 1), 진핵생물 번역 개시인자 4 감마 1, 히스톤 H1.2, 사이클린-의존 키나아제 4, 40S 리보솜 단백질 S21, DNA 복제 허가 인자 MCM4, 액틴(Actin), 감마-장 평활근, 멜라닌세포 단백질 PMEL, 포스포리피드 전달 단백질, 비멘틴(Vimentin), 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 D, 흑색종-연관 항원 1, 과당-비스포스페이트 알돌라아제 A, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(I)/G(S)/G(T) 서브유닛 베타-2, ER 막 단백질 복합체 서브유닛 7, 액틴, 세포질 1, 고 운동성 그룹 단백질 B1, 코일드-코일-헬릭스-코일-헬릭스(Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix) 도메인-함유 단백질 2, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DP 베타 1 사슬, 60S 리보솜 단백질 L13, 티모신 베타-10, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(s) 서브유닛 알파 동형 쇼트, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 서브유닛 베타-2-유사 1, Bax 억제인자 1, 빌름스 종양(Wilms tumor) 단백질, 감마-세크레타 아제 C-말단 단편 59, 티미딜산 신타아제(Thymidylate synthase), 60S 리보솜 단백질 L10, Lys-63-특이적 탈유비퀴틴화효소 BRCC36, 미엘린 염기성 단백질, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-2 알파 사슬, 레귤레이터(Ragulator) 복합체 단백질 LAMTOR5, 40S 리보솜 단백질 S25, POTE 안키린 도메인 패밀리 멤버 F, 사망 인자 4-유사 단백질 1, 흑색종-연관 항원 3, 헴 옥시게나제 1, G2/유사분열-특이적 사이클린-B1, 프로테아좀 서브유닛 알파 유형-5, 단백질 THEMIS2, 지방산 신타아제, 맘마글로빈(Mammaglobin)-A, 액틴-관련 단백질 2, 60S 리보솜 단백질 L28, 60S 산성 리보솜 단백질 P0, 세포성 종양 항원 p53, 프로테아좀 서브유닛 베타 유형-3, DNA (시토신-5)-메틸전이효소 1, 카테닌(Catenin) 베타-1, 미오신(Myosin)-9, 레티큘로칼빈(Reticulocalbin)-2, 이질성 핵 리보핵단백질 A1, 60S 리보솜 단백질 L8, 리보뉴클레오시드-디포스페이트 환원효소 서브유닛 M2, 흑색종-연관 항원 B2, 단백질 SSX2, 중식 세포 핵 항원, 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-2, 열충격 단백질 HSP 90-베타, 오르니틴 탈카르복시화효소(Ornithine decarboxylase), 유비퀴틴-접합 효소 E2 E3, 60S 리보솜 단백질 L19, 소핵 리보핵단백질-연관 단백질 B 및 B', 연장 인자 2, 추정 소핵 리보핵단백질 G-유사 단백질 15, 세린-tRNA 리가아제, 세포질, 베타-2-마이크로글로불린, ADP/ATP 트랜스로카제 2, 아실-CoA 불포화화효소, 유비퀴틴-60S 리보솜 단백질 L40, 프리라민(Prelamin)-A/C, 열충격 동족 71 kDa 단백질, 흑색종-연관 항원 2, 베타-아드레날린 수용체 키나아제 1, 파르네실 피로인산염 신타아제(Farnesyl pyrophosphate synthase), 40S 리보솜 단백질 S8, 글루타메이트 카르복시펩티드분해효소 2, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 PP1-베타 촉매 서브유닛, ATP-결합 카세트 서브페밀리 F 멤버 2, 감마-인터페론-유발성 리소좀 티올 환원효소, 스트레스-70 단백질, 미토콘드리아, 뮤신(Mucin)-1, Rac GTP 가수분해효소-활성화 단백질 1, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-39 알파 사슬, 40S 리보솜 단백질 S16, 티로시나아제(Tyrosinase), HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, 알파 사슬 E, 이기능성 퓨린 생합성 단백질 PURH, 트랜스페린 수용체 단백질 1, ELAV-유사 단백질 1, U1 소핵 리보핵단백질 A, 열충격 70 kDa 단백질 1-유사, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DR 알파 사슬, T-복합체 단백질 1 서브유닛 알파, 암배아(Carcinoembryonic) 항원-관련 세포 부착 분자 5, 히스톤 H2AX, 라민(Lamin)-B1, 60S 산성 리보솜 단백질 P2, 액틴, 세포질 2, B-립프구 항원 CD20, 액틴, 대동맥 평활근, 프로버블 완전 전사 활성자 SNF2L2, 미오튜불라린(Myotubularin)-관련 단백질 5, 프로테아좀 서브유닛 베타 유형-1, 60S 리보솜 단백질 L7a, 히스톤 H3.3, 60S 리보솜 단백질 L24, 40S 리보솜 단백질 S3, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-7 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-15 알파 사슬, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Sgk1, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 PP1-알파 촉매 서브유닛, 이질성 핵 리보핵단백질 K, L-도파크롬 토토머라아제(L-dopachrome tautomerase), 단백질 플라이트리스(flightless)-1 상동체, 듀얼 특이성 단백질 포스파타아제 5, TSC22 도메인 패밀리 단백질 3, 암/고환 항원 1, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 65 kDa 조절 서브유닛 A 알파 동형, 단백질 운반 단백질 Sec23B, 단백질 운반 단백질 Sec23A, CD59 당단백질, 콜라겐 알파-5(IV) 사슬, AT-풍부 상호작용 도메인-함유 단백질 3A, 폴리파리미딘 트랙트-결합 단백질 1, 스페르민 신타아제(Spermine synthase), 글루타민-과당-6-포스페이트 아미노전이효소 [이성화] 1, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 L, 단백질 BTG2, DNA-유도 RNA 중합효소 II 서브유닛 RPB1, 마이엘로블라스틴(Myeloblastin), HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-3 알파 사슬, 임포틴(Importin) 서브유닛 알파-5, rRNA 2'-O-메틸전이효소 피브릴라린(fibrillarin), 사이클린-A2, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX5, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 2, IST1 상동체, 60S 리보솜 단백질 L35, 삼탄당인산 이소머라아제(Triosephosphate isomerase), 분류 넥신(Sorting nexin)-5, 흑색종-연관

항원 4, 유비퀼린(Ubiquilin)-4, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-2 알파 사슬, 인터페론-유도 막관통 단백질 1, 아밀로이드 베타 A4 단백질, 열충격 70 kDa 단백질 1B, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-1 알파 사슬, G 항원 12H, 트랜스알돌라아제(Transaldolase), 추정 pre-mRNA-스플라이싱 인자 ATP-의존 RNA 나선효소 DHX16, 14-3-3 단백질 감마, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 SMG1, 사이클린-L1, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 탈수소효소(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), 매우 긴 사슬 지방산 단백질의 신장 1(Elongation of very long chain fatty acids protein 1), 미세소관-연관 단백질 RP/EB 패밀리 멤버 2, T-복합체 단백질 1 서브유닛 앱실론, 스팽고리피드(Sphingolipid) 엘타(4)-불포화화효소 DES1, 매우 긴 사슬 지방산 단백질의 신장 5, ORM1-유사 단백질 2, 바쿨로바이러스(Baculoviral) IAP 반복-함유 단백질 7, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM68, 추정 HTLV-1-관련 내생적 서열, 미엘린 단백질지질 단백질, SAM 및 SH3 도메인-함유 단백질 1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 SIAH1, 머슬블라인드(Muscleblind)-유사 단백질 2, 아넥신(Annexin) A1, 핵 유비퀴티스 카세인 및 사이클린-의존 키나아제 기질 1, 다면발현성 조절자 1, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 알파 서브복합체 서브유닛 3, CD99 항원, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(o) 서브유닛 알파, 칼신테닌(Calsyntenin)-1, GPI 트랜스아미다제 요소 PIG-T, 페리리핀(Perilipin)-3, WD40 반복-함유 단백질 SMU1, 단백질 S100-B, 아넥신 A11, 히스톤 H2B 유형 2-F, 칼모듈린(Calmodulin), 포스포이노시타이드-3-키나아제-상호작용 단백질 1(Phosphoinositide-3-kinase-interacting protein 1), THO 복합체 서브유닛 4, 신경모세포 분화-연관 단백질 AHNAK, 포스포세린 아미노전이효소, 히스톤 디아세틸레이스 7, 겔솔린(Gelsolin), 밀착연접 단백질 ZO-1, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 철-황 단백질 7, 미토콘드리아, LIM 도메인 전사 인자 LM04, 스펙트린(Spectrin) 베타 사슬, 비적혈구 1, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 서브유닛 C2, 테스티칸(Testican)-2, 알파-아듀신(Alpha-adducin), V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 F, 40S 리보솜 단백질 SA, Bcl-2-연관 전사 인자 1, ATP 신타아제-커플링 인자 6, 미토콘드리아, 포스파티딜에탄올아민-결합 단백질 1, 40S 리보솜 단백질 S29, 셉틴(Septin)-2, 메틸-CpG-결합 도메인 단백질 3, 형질전환/전사 도메인-연관 단백질, 전사 인자 HES-1, 파라лем민(Paralemmin)-2, 소듐/칼륨-운반 ATP가수분해효소 서브유닛 알파-3, 스타스민(Stathmin), 이질성 핵 리보핵단백질 L-유사, 결절 조절자 3, 인터페론-유도 GTP-결합 단백질 Mx2, 신경원 막 당단백질 M6-b, 콘택틴(Contactin)-1, 시토졸 비특이적 디펩티드분해효소, 노엘린(Noelin)-2, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 DCLK1, U2 소핵 리보핵단백질 B, 핵 자가항원성 정자 단백질, 60S 리보솜 단백질 L5, 소포체-글리체 중간 구획 단백질 1, 예정된 세포 사멸 단백질 4, 엔도플라스민(Endoplasmic), 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 F, 코필린(Cofilin)-1, 피루브산염 키나아제 PKM, 돌리킬-디포스포올리고당-단백질 글리코실전이효소 서브유닛 STT3A(Dolichyl-diphosphooligosaccharide-protein glycosyltransferase subunit STT3A), 5'(3')-디옥시리보뉴클레오티다아제(deoxyribonucleotidase), 시토졸 유형, CKLF-유사 MARVEL 막관통 도메인-함유 단백질 6, 분할 및 폴리아데닐화 특이성 인자 서브유닛 1, 중성 아미노산 수송체 B(0), 단백질 PRRC1, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX49, 핵공 복합체 단백질 Nup160, ATP 신타아제 서브유닛 베타, 미토콘드리아, 신호 웹티드분해효소 복합체 서브유닛 2, 단백질 키나아제 C 아이오타 유형, 히스톤 아세틸전이효소 p300, 히스톤 H2A 유형 1-A, 소핵 리보핵단백질 G, 뉴클레오솜 어셈블리 단백질 1-유사 1, 40S 리보솜 단백질 S11, 염색체 구조 유지 단백질 3, 센트린(Centrin)-2, GTP-결합 핵 단백질 Ran, 40S 리보솜 단백질 S3a, ATP-의존 RNA 나선효소 A, T-복합체 단백질 1 서브유닛 eta, 프로테아좀-연관 단백질 ECM29 상동체, GPN-루프 GTP가수분해효소 1, 60S 리보솜 단백질 L10a, 이질성 핵 리보핵단백질 C1/C2, 하이드록시메틸글루타릴-CoA 신타아제(Hydroxymethylglutaryl-CoA synthase), 세포질, 스테롤 0-아실전이효소 1(Sterol 0-acyltransferase 1), 투베린(Tuberin), 진핵생물 번역 연장 인자 1 앱실론-1, 포스포이노시타이드 3-키나아제 조절 서브유닛 4(Phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit 4), 아넥신(Annexin) A2, U2 소핵 리보핵단백질 A', 세린/트레오닌-단백질 키나아제 SIK1, 뉴클레오린(Nucleolin), L-락테이트 탈수소효소 B 사슬, L-락테이트 탈수소효소 A 사슬, 알라딘, 미세소관-연관 단백질 4, 퍼옥시레독신(Peroxiredoxin)-5, 미토콘드리아, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-7 알파 사슬, 카르바모일-포스페이트 신타아제 (Carbamoyl-phosphate synthase)[암모니아], 미토콘드리아, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 12, 키넥틴(Kinectin), 케라틴(Keratin), 유형 I 세포골격 18, 40S 리보솜 단백질 S5, 뉴클레오솜 어셈블리 단백질 1-유사 4, U4/U6 소핵 리보핵단백질 Prp31, ELAV-유사 단백질 3, 마이너 조직 적합성 단백질 HA-1, 저친화성 면역글로불린 앱실론 Fc 수용체, 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 2, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX3X, 추정 호메오도메인 전사 인자 2, 전사 인자 BTF3, 리보솜 생물발생 단백질 BRX1 상동체, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-8 알파 사슬, 디나민(Dynamin)-2, ELAV-유사 단백질 4, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX3Y, 히스톤 탈메틸효소 UTY, 푸밀리오(Pumilio) 상동체 3, 히스톤 H4, 히스톤 H3.2, 단백질 S100-A9, 대식세포 이동 억제성 인자, 헤모글로빈 서브유닛 알파, 40S 리보솜 단백질 S17, 콜라겐 알파-1(I) 사슬, 콜라겐 알파-2(I) 사슬, T-복합체 단백질 1 서브유닛 세타, 컬린(Cullin)-1, DNA 복제 허가인자MCM7, Bo1A-유사 단백질 2, DNA 토포이소머라아제 2-베타, 프로테아좀 서브유닛 알파 유형-4, 이기능성 글루타메이트/프롤린-tRNA 리가아제, 소듐

/칼륨-운반 ATP가수분해효소 서브유닛 알파-1, MICOS 복합체 서브유닛 MIC60, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라아제 A, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 베타 서브복합체 서브유닛 7, 징크핑거(Zinc finger) MYM-유형 단백질 2, 형질전환 단백질 RhoA, 추정 엔도플라스민(endoplasmin)-유사 단백질, 플라스미노겐(Plasminogen) 활성자 억제인자 1 RNA-결합 단백질, 특정할 수 없는(Uncharacterized) 단백질 C20orf24, 임포틴 서브유닛 베타-1, 흑색종-연관 항원 D2, 단백질 스판들리(Spindly), 코트며 서브유닛 앱실론, Xk1p2를 위한 표적화 단백질, H/ACA 리보핵단백질 복합체 서브유닛 4, H/ACA 리보핵단백질 복합체 서브유닛 3, 소뇌 악화-관련 단백질 2, 세포외낭 복합체 요소 2, 1-포스파티딜이노시톨 3-포스페이트 5-키나아제(1-phosphatidylinositol 3-phosphate 5-kinase), 프로테아좀 활성자 복합체 서브유닛 3, 핵공 복합체 단백질 Nup205, 신경성 로커스 노치 상동체 단백질 1(Neurogenic locus notch homolog protein 1), 리소좀 보호 단백질, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 38-유사, 알파-1B-당단백질, 뉴로필린(Neuropilin)-2, 칼레티콜린(Calreticulin), 필라민(Filamin)-A, 신테닌(Syntenin)-1, 카펩신(Cathepsin) D, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-51 알파 사슬, 프로필린(Profilin)-1, 럼프구-특이적 단백질 1, 시네민(Synemin), 인슐린 수용체 기질 2, ETS 트랜스위치 변이체 5, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 Mdm2, U1 소핵 리보핵단백질 70 kDa, 코트며 서브유닛 감마-1, T-복합체 단백질 1 서브유닛 감마, DCN1-유사 단백질 1, U3 소핵소체 리보핵단백질 단백질 IMP3, 포스포글리세르산염 키나아제 1, 디프탈라이드(Diphthamide) 생합성 단백질 1, 메티오닌 아미노펩티드분해효소 2, 디펩티딜 펩티드분해효소 9, 염화물 세포내 채널 단백질 4, 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A 환원효소(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase), 아설-단백질 싸이오가수분해효소 2, 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 14, 골지체-특이적 브레펠딘(brefeldin) A-저항 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 BRE1A, Ab1 상호작용체 2, 핵공 복합체 단백질 Nup88, 타이오레독신-유사 단백질 4A, 막관통 emp24 도메인-함유 단백질 2, 글리코겐 포스포릴라아제(Glycogen phosphorylase), 균육 형태, 연접 플라코글로빈(Junction plakoglobin), 돌리킬-디포스포올리고당-단백질 글리코실전이효소 서브유닛 2, 추정 진핵생물 번역 개시인자 2 서브유닛 3-유사 단백질, 세린/트레오닌-단백질 키나아제/엔도리보뉴클레아제 IRE1, 인터페론-유도 GTP-결합 단백질 Mx1, 방추사-연관 MMXD 복합체 서브유닛 MIP18, 살피레독신(Sulfiredoxin)-1, 핵소체 GTP-결합 단백질 1, 10 kDa 열충격 단백질, 미토콘드리아, 아녹타민(Anoctamin)-6, 핵소체 프리-리보솜-연관(pre-ribosomal-associated) 단백질 1, RNA-결합 단백질 34, S-아데노실메티오 닌(adenosylmethionine) 신타아제 동형 유형-2, 막관통 단백질 209, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-13 알파 사슬, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 11, 아탁신(Ataxin)-10, 공포 단백질 분류-연관 단백질 13B, SWI4 1 상동체의 억제자, 골진(Golgin) 서브페밀리 A 멤버 7, 스토마틴(Stomatin)-유사 단백질 2, 미토콘드리아, 핵공 복합체 단백질 Nup107, N-알파-아세틸전이효소 10, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 6B1, 일반 전사 인자 II-I 반복 도메인-함유 단백질 2B, 이질성 핵 리보핵단백질 A0, 콘텐신 복합체 서브유닛 3, 핵 pre-mRNA 도메인-함유 단백질 1A의 조절(Regulation of nuclear pre-mRNA domain-containing protein 1A), 나선효소 SRCAP, 스파르틴(Spartin), 특정할 수 없는 단백질 ZMYM6NB, CLIP-연관 단백질 1, 알파-액티닌-4, 핵소체 단백질 58, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Kist, 전사 인자 Sp2, 아포지질단백질 L1, 탄키라제(Tankyrase)-2, 특정할 수 없는 단백질 C19orf43, 열충격 단백질 HSP 90-알파, X-ray 수선 교차-보완성 단백질 5, 핵소체 단백질 7, U5 소핵 리보핵단백질 200 kDa 나선효소, 15 kDa 셀레노단백질 (selenoprotein), 리보솜 RNA 가공 단백질 1 상동체 B, 116 kDa U5 소핵 리보핵단백질 요소, 방종양성(Paraneoplastic) 항원 Ma1, 레티노산-유도 단백질 1, ADP-라이보실화 인자 GTP가수분해효소-활성화 단백질 2, 핵소체 단백질 56, RNA-결합 단백질 14, 진핵생물 개시인자 4A-I, 셉틴-7, 단백질 폴리브로모(polybromo)-1, 아넥신 A4, 동원체 단백질 F, 60S 리보솜 단백질 L22-유사 1, 히스톤 H2B 유형 1-A, ADP-의존 글루코키나아제, 이질성 핵 리보핵단백질 U, 고친화성 cAMP-특이적 3',5'-사이클릭 포스포디에스터가수분해효소 7A, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 UBR2, m7GpppX 디포스파타아제, 미세소관-액틴 교차결합 인자 1, 동형 1/2/3/5, YTH 도메인-함유 단백질 1, 진핵생물 번역 개시인자 5A-1, 활성화 전사 인자 7-상호작용 단백질 1, 막관통 단백질 258, U3 소핵소체 RNA-연관 단백질 6 상동체, 핵소체 RNA 나선효소 2, DNA-유도 RNA 중합효소 II 서브유닛 RPB7, RRP12-유사 단백질, 26S 단백질분해효소 조절 서브유닛 6B, 26S 단백질분해효소 조절 서브유닛 7, 26S 단백질분해효소 조절 서브유닛 4, 핵소체 단백질 11, 프로티모신(Prothymosin) 알파, 베자틴(Vezatin), 단백질 AF-10, 음성 연장 인자 C/D, 전사 인자 E2F1, RNA-결합 단백질 6, 진핵생물 번역 개시인자 4 감마 3, 넥스트 투 BRCA1 유전자 1 단백질(Next to BRCA1 gene 1 protein), 미토콘드리아 내수송 수용체 서브유닛 TOM7 상동체, 이질성 핵 리보핵단백질 U-유사 단백질 1, 폴리 [ADP-리보스] 중합효소 1, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 C, 콘텐신-2 복합체 서브유닛 G2, 전사 1-알파/베타의 신호 변환기 및 활성자(Signal transducer and activator of transcription 1-alpha/beta), 전사 3의 신호 변환기 및 활성자(Signal transducer and activator of transcription 3), 아탁신-2-유사 단백질, G 패치 도메인-함유 단백질 4, 골지체 상주(resident) 단백질 GCP60, AP-1 복합체 서브유닛 시그마-3, 분할 자극 인자 서브유닛 3, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX24, RNA 중합

효소 II 전사 서브유닛 23의 중재자, 분류 및 어셈블리 기계 요소 50 상동체, 단백질 LAP2, 스펙트린 베타 사슬, 적혈구, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RBBP6, 40S 리보솜 단백질 S18, 케라티노사이트(Keratinocyte)-연관 단백질 2, 돌리킬-디포스포올리고당-단백질 글리코실전이효소 서브유닛 DAD1, 마이너 조직 적합성 항원 H13, 카테닌 알파-2, TBC1 도메인 패밀리 멤버 31, 폴리 [ADP-리보스] 중합효소 4, 염기성 류신 지퍼(zipper) 및 W2 도메인-함유 단백질 1, 중성 알파-글루코시다아제(glucosidase) AB, RuvB-유사 2, 단백질 MCM10 상동체, 플렉신 (Plexin)-C1, DNA 수선 단백질 XRCC1, 단백질 AATF, 짧은 과도(transient) 수용체 전위 채널 4-연관 단백질, 세포 주기 진행 단백질 1, 이수소폴산 환원효소, 미토콘드리아, 스플라이싱 인자 3A 서브유닛 3, RNMT-활성화 미니 단백질, 코트머 서브유닛 멜타, 코트머 서브유닛 알파, 마더스 어게인스트 데카펜타플렉 상동체 9(Mothers against decapentaplegic homolog 9), 유비퀴틴-유사 단백질 FUBI, 리신-tRNA 리가아제, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 6A1, 미토콘드리아, 폴리콤(Polycomb) 단백질 SUZ12, SNARE-연관 단백질 스내핀(Snapin), 신호 인식 입자 54 kDa 단백질, 프로버블 JmjC 도메인-함유 히스톤 탈메틸화 단백질 2C, 추정 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX11-유사 단백질 8, 일반 전사 인자 3C 폴리펩티드 1, 톤소쿠(Tonsoku)-유사 단백질, 핵공 복합체 단백질 Nup214, ATP-의존 6-포스포프록토키나아제(phosphofructokinase), 혈소판 유형, 알파-엔도설판(endosulfine), 60S 리보솜 단백질 L26, DNA 미스매치 수선 단백질 Msh2, 크로모도메인-나선효소-DNA-결합 단백질 8, 세포 분열 주기 단백질 27 상동체, 막관통 단백질 43, 클라트린(Clathrin) 중쇄 1, 디스인테그린 및 금속단백분해효소 도메인-함유 단백질 10, 단백질 CASP, 젬-연관 단백질 5, 리보솜 생물발생 단백질 LAS1L, WD 반복-함유 단백질 34, DnaJ 상동체 서브페밀리 B 멤버 4, 티로신-단백질 키나아제 Fyn, 활성화 신호 코인TEGR레이터 (cointegrator) 1, 추정 미토콘드리아 내수송 내막 트랜스로카제(translocase) 서브유닛 Tim23B, 퍼옥시좀 아실-조효소 A 산화효소 1, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DO 알파 사슬, 폴리 [ADP-리보스] 중합효소 14, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 18, 60S 리보솜 단백질 L7, 징크핑거 단백질 548, 단백질 FAM32A, 열충격 단백질 HSP 90-알파 A2, Myc-연관 징크핑거 단백질, 이질성 핵 리보핵단백질 A2/B1, V-유형 양성자 ATP가수분해 효소 116 kDa 서브유닛 a 동형 4, 징크핑거 단백질 770, 단백질 SSXT, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 43, 신호 형질도입 어댑터 분자 2, 시르힌, DTW 도메인-함유 단백질 1, 뼈 형태발생 단백질 수용체 유형-2, 세포질 분열 단백질 7의 데디케이터, SUMO-활성화 효소 서브유닛 1, 슈퍼킬러 바이러스사멸 활성 2-유사 2, 60S 리보솜 단백질 L15, 전사 연장 인자 SPT6, 60S 리보솜 단백질 L18a, 카탈라아제, 터프텔린(Tuftelin)-상호작용 단백질 11, 간암-유래 성장 인자-관련 단백질 2, 추정 아넥신 A2-유사 단백질, 단백질 운반 단백질 Sec16A, 전사 연장 인자 SPT5, 스플라이싱 인자 3B 서브유닛 4, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 17B, Pre-mRNA-스플라이싱 인자 CWC22 상동체, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 mTOR, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF213, RNA 중합효소 I-특이적 전사 개시인자 RRN3, 핵 수용체 공동억제자 2, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DQ 알파 1 사슬, 핵공 막 당단백질 210, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 베타 서브복합체 서브유닛 10, 리신-특이적 히스톤 탈메틸효소 1A, 타이오레독신-상호작용 단백질, 60S 리보솜 단백질 L27, 추정 연장 인자 1-알파-유사 3, 긴-사슬-지방산-CoA 리가아제 4, 신호 인식 입자 수용체 서브유닛 알파, 배아 스템 세포-특이적 5-하이드록시메틸시토신-결합 단백질, DNA-유도 RNA 중합효소 I, II, 및 III 서브유닛 RPABC5, 다이스토닌(Dystonin), 60S 리보솜 단백질 L23a, ATP-구연산염 신타아제, 단백질 퀘이킹(quaking), 호모시스테인-반응성 소포체-상주 유비퀴틴-유사 도메인 멤버 1 단백질, 트랜스듀신(Transducin)-유사 인핸서 단백질 2, 감마-인터페론-유발성 단백질 16, 세포질 디네인 1 중쇄 1, 포도구균 핵산분해효소 도메인-함유 단백질 1, 타이오레독신, 리보뉴클레오시드-디포스페이트 환원효소 큰 서브유닛, 라민-B 수용체, 아스파라진 합성효소 [글루타민-가수분해], 이질성 핵 리보핵단백질 L, 카프린(Caprin)-1, DNA-의존 단백질 키나아제 촉매 서브유닛, RAC-베타 세린/트레오닌-단백질 키나아제, 복제 인자 C 서브유닛 1, Pre-mRNA-가공 인자 40 상동체 A, 나선효소-유사 전사 인자, Pre-mRNA-스플라이싱 인자 RBM22, 키네신-유사 단백질 KIF18A, 공포 단백질 분류-연관 단백질 13A, 래프틀린(Raftlin), 코일드-코일 도메인-함유 단백질 94, 신호-유도 증식-연관 1-유사 단백질 2, Pre-mRNA-가공-스플라이싱 인자 8, 세린/아르기닌-풍부 스플라이싱 인자 3, T-복합체 단백질 1 서브유닛 제타-2, 페리필린(Periphilin)-1, 전이-연관 단백질 MTA2, 스파탁신(Spatacsin), 이질성 핵 리보핵단백질 A/B, 단백질 RRP5 상동체, 60 kDa 열충격 단백질, 미토콘드리아, 단백질 운반 단백질 Sec61 서브유닛 베타, 40S 리보솜 단백질 S19, 단백질 DEK, 사이클린-의존 키나아제 조절 서브유닛 2, 단백질 이황화-이소머라아제 A3, 이질성 핵 리보핵단백질 R, 라미나(Lamina)-연관 폴리펩티드 2, 동형 알파, ATP 신타아제 F(0) 복합체 서브유닛 C1, 미토콘드리아, 사이토스핀(Cytospin)-A, 징크핑거 단백질 557, 징크핑거 단백질 669, WD 반복-함유 단백질 6, 전사 6의 신호 변환기 및 활성화, 항원 웹티드 수송체 1, 레티노산 수용체 RXR-감마, 진핵생물 번역 개시인자 2-알파 키나아제 1, CDK5 조절 서브유닛-연관 단백질 2, 3기능성 퓨린 생합성 단백질 아데노신-3, R3H 도메인-함유 단백질 4, WD 반복-함유 단백질 27, UAP56-상호작용 인자, 히스톤 아세틸전이효소 KAT8, 프로버블 tRNA N6-아데노신 트레오닐카르바모일전이효소, 디옥시뉴클레오티딜전이효소 말단-상호작용 단백질 2, 세르핀(Serpin) B8, ATP 신타아제 서브유닛 알파, 미토콘드리아, 1,4-

알파-글루칸-분지 효소, 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 3-키나아제 촉매 서브유닛 알파 동형 (Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform), 프로버블 트레오닌-tRNA 리가아제 2, 세포질, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 127, 글루코실 세라미다제(Glucosylceramidase), ATP가수분해효소 패밀리 AAA 도메인-함유 단백질 5, 카세인(Casein) 키나아제 II 서브유닛 알파, 감마-튜불린 복합체 요소 2, 인터그레이터 복합체 서브유닛 11, KRAB 도메인을 가진 포고 (Pogo) 전치요소, 핵 인자 적혈구 2-관련 인자 2, 세르핀 B9, 폴리클린(Folliliculin)-상호작용 단백질 2, 엑스포틴(Exportin)-5, 단백질 운반 단백질 Sec61 서브유닛 감마, 브레펠딘(Brefeldin) A-억제 구아닌 뉴클레오티드-교환 단백질 1, 하전된 다포체 단백질 5, 칼페인(Calpain) 작은 서브유닛 1, PR 도메인 징크핑거 단백질 15, DnaJ 상동체 서브페밀리 C 멤버 11, 유비퀴틴-접합 효소 E2 변이체 3, 정세포 폐리핵 RNA-결합 단백질 (Spermatid perinuclear RNA-binding protein), 시토졸 카르복시펩티드분해효소 1, DNA 수선 단백질 RAD51 상동체 1, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 C-유사 단백질, 메티오닌 아미노펩티드분해효소 1, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 11, 단백질 UXT, 나르딜라이신(Nardilysin), RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 13, 앱센트 인 흑색종 1 단백질(Absent in melanoma 1 protein), 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 22, ADP-당 과이로포스파타아제, Ras GTP가수분해효소-활성화 단백질-결합 단백질 1, 핵공 복합체 단백질 Nup155, 징크핑거 단백질 550, 징크핑거 단백질 674, 뉴클레오포린(Nucleoporin) NUP188 상동체, 신호 인식 임자 서브유닛 SRP72, 옥시스테롤(Oxysterol)-결합 단백질-관련 단백질 8, 프로버블 양이온-운반 ATP가수분해효소 13A3, 벤드 4.1-유사 단백질 2, 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 13, 시토크롬 b-c1 복합체 서브유닛 9, 유사분열 체크포인트 단백질 BUB3, 세포외낭 복합체 요소 4, 파타틴(Patatin)-유사 포스포라이페이스 도메인-함유 단백질 2, 튜불린 베타-4A 사슬, ATP-결합 카세트 서브페밀리 F 멤버 3, Pre-mRNA-스플라이싱 인자 ATP-의존 RNA 나선효소 DHX15, 액틴-관련 단백질 2/3 복합체 서브유닛 2, 단백질 FAM60A, 크로모박스 (Chromobox) 단백질 상동체 6, 스플라이싱 인자 3B 서브유닛 1, FAS-연관 인자 2, 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 3, 히스톤 디아세틸레이스 9, F-박스 온리 단백질 5, ATP-결합 카세트 서브페밀리 D 멤버 1, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 d 1, 잔류 상동체의 인핸서, ATP 신타아제 서브유닛 엠실론-유사 단백질, 미토콘드리아, 폴리아데닐산-결합 단백질 1, 단백질 OS-9, 인터페론-유도, 이중가닥 RNA-활성화 단백질 키나아제, 알파-택시린(taxilin), 테트라트리코펩티드 반복 단백질 9C, 막관통 emp24 도메인-함유 단백질 4, 비-수용체 티로신-단백질 키나아제 TYK2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 AMFR, 프로테아좀 서브유닛 알파 유형-2, 뉴클레オリ신 TIA-1 동형 p40, 뉴클레オリ신 TIAR, 키네신-유사 단백질 KIF20A, 비특이적 지질-전달 단백질, 엑토뉴클레오시드(Ectonucleoside) 트리포스페이트 디포스포가수분해효소 1, FACT 복합체 서브유닛 SSRP1, 이중가닥 RNA-결합 단백질 슈타우펜(Staufen) 상동체 1, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 6 조절 서브유닛 3, SUMO-특이적 아이소펩티드분해효소(isopeptidase) USPL1, 5'-뉴클레오티다아제 도메인-함유 단백질 1, 세린/아르기닌-풍부 스플라이싱 인자 6, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 17A, A-키나아제 앵커 단백질 2, 징크핑거 단백질 RIf, 히스톤-N-메틸전이효소 SETD2, 네스프린-2, 특정 할 수 없는 단백질 C14orf119, 사이클린-G-연관 키나아제, 페옥시좀 막 단백질 2, 뉴클레오포린 GLE1, 핵공 복합체 단백질 Nup93, 60S 리보솜 외수송 단백질 NMD3, 14 kDa 포스포히스티딘 포스파타아제, MKI67 FHA 도메인-상호작용 핵소체 포스포단백질, 키네신-연관 단백질 3, U4/U6 소핵 리보핵단백질 Prp4, 막관통 emp24 도메인-함유 단백질 3, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 MARCH7, 미다신(Midasin), 코일드-코일을 가진 Arf-GAP, ANK 반복 및 PH 도메인-함유 단백질 2, 징크핑거 단백질 330, 단백질 FAM208B, 열충격 70 kDa 단백질 14, COP9 시그널로좀 복합체 서브유닛 6, 액신-1, 프로테아좀 서브유닛 베타 유형-8, 세포질분열 단백질 11의 테디케이터, 미토콘드리아 Rho GTP가수분해효소 2, 시스테인-풍부 PDZ-결합 단백질, 액소솜 복합체 액소솜클레아제 RRP44, 콜라겐 유형 IV 알파-3-결합 단백질, 비질린(Vigilin), WD 반복-함유 단백질 1, 세포질 FMR1-상호작용 단백질 1, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 I, 표피 성장 인자 수용체 기질 15, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 Topors, 튜불린 베타 사슬, 코헤신(Cohesin) 서브유닛 SA-2, 포스파티딜이노시톨 3,4,5-trisphosphate-dependent Rac exchanger 1 protein), 포스포지질-운반 ATP가수분해효소 IG, 공포 단백질 분류-연관 단백질 26A, 신탁신-결합 단백질 3, 중심체 단백질 CEP57L1, 플렉스트린 상동성 도메인-함유 패밀리 B 멤버 2, 징크핑거 단백질 706, 크로마틴 서브페밀리 D 멤버 2의 SWI/SNF-관련 바탕질-연관 액틴-의존 조절자, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 E 2, 40S 리보솜 단백질 S13, 양이온-비의존 만노스-6-포스페이트 수용체, 뉴클레오포린 Nup37, RNA 중합효소 II 연장 인자 ELL, 이질성 핵 리보핵단백질 F, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 13, 타파신, 콘덴신-2 복합체 서브유닛 D3, 소포체-골지체 중간 구획 단백질 3, 트레오닌-tRNA 리가아제, 세포질, 콜린/에탄올아민포스포전이효소 1, 28S 리보솜 단백질 S17, 미토콘드리아, 단백질 니반 (Niban), 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 7, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF19A, 인터류킨 인핸서-결합 인자 2, 전이 소포체 ATP가수분해효소, 핵 인자 NF-카파-B p100 서브유닛, 포스포라이페이스 D2, 산성 섬유아세

포 성장 인자 세포내-결합 단백질, 알라닌-tRNA 리가아제, 세포질, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 2C, 어트랙틴(Attractin), 히스톤-리신 N-메틸전이효소, H3 리신-79 특이적, 디나민(Dynamin)-1-유사 단백질, 피리딘 뉴클레오티드-이황화 산화환원효소 도메인-함유 단백질 1, 크로모도메인-나선효소-DNA-결합 단백질 7, 폴리피리미딘 트랙트-결합 단백질 3, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-52 알파 사슬, 세포 분열 주기-연관 7-유사 단백질, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 10, 저산소증 유발성 인자 1-알파, 전이-연관 단백질 MTA3, 옥시스테롤-결합 단백질-관련 단백질 3, tRNA (아데닌(58)-N(1))-메틸전이효소 비-촉매 서브유닛 TRM6, 핵소체 복합체 단백질 4 상동체, 제미닌(Geminin), 크로모도메인-나선효소-DNA-결합 단백질 1-유사, 골격근 성장동안 상향-조절되는 단백질 5(Up-regulated during skeletal muscle growth protein 5), 인터그레이터 복합체 서브유닛 3, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 6, RNA 결합 모티프 단백질, X-연관-유사-1, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 PLK1, 당단백질 엔도-알파-1,2-만노시다아제-유사(endo-alpha-1,2-mannosidase-like) 단백질, 감기-유발성 RNA-결합 단백질, DNA 미스매치 수선 단백질 Msh6, 세린 하이드록시메틸전이효소, 시토졸, 저장-작동식 칼슘 진입-연관 조절 인자, FACT 복합체 서브유닛 SPT16, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 EZH1, 트래피킹(Trafficking) 단백질 입자 복합체 서브유닛 4, DnaJ 상동체 서브페밀리 C 멤버 3, 메켈린(Meckelin), 세린/트레오닌-단백질 키나아제 pim-2, RNA-결합 단백질 7, 글루타티온 S-전이효소 Mu 2, 단백질 패치 상동체 1, ARF GTP가수분해효소-활성화 단백질 GIT2, 타이오레독신-관련 막관통 단백질 2, 징크핀거 CCCH 도메인-함유 단백질 18, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX47, 진핵생물 번역 개시인자 2 서브유닛 3, AP-1 복합체 서브유닛 베타-1, 셉틴-6, DNA 토포이소머라아제 2-알파, 코일린, ATP가수분해효소 패밀리 AAA 도메인-함유 단백질 2, 콜린-포스페이트 시티딜전이효소 A, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 pim-1, 사멸-연관 단백질 키나아제 2, 전사 종결 인자 2, C-1-테트라하이드로폴산(tetrahydrofolate) 신타아제, 세포질, 주요 조직 적합성 복합체 클래스 I-관련 유전자 단백질, 엘타(24)-스테롤 환원효소, 단백질 SET, PPAR-감마-유사 단백질 1의 구성 공활성자PPAR-감마-유사 단백질 1, DNA 복제 복합체 GINS 단백질 PSF1, AP-1 복합체 서브유닛 mu-2, 돌리콜-포스페이트 만노실전이효소 (Dolichol-phosphate mannosyltransferase) 서브유닛 1, 이질성 핵 리보핵단백질 M, 플라스틴(Plastin)-3, THO 복합체 서브유닛 2, 60S 리보솜 단백질 L4, 핵소기나아제(Hexokinase)-2, 리보솜-결합 단백질 1, 프로테아좀 서브유닛 베타 유형-5, 후기-촉진 복합체 서브유닛 2, 단백질-티로신 키나아제 2-베타, NEDD8 얼티밋 버스터 1(NEDD8 ultimate buster 1), 바쿨로바이러스(Baculoviral) IAP 반복-함유 단백질 6, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 CBL-B, 바시진, 포스파티딜이노시톨 4-키나아제 유형 2-베타(Phosphatidylinositol 4-kinase type 2-beta), 히스톤-결합 단백질 RBBP7, 고이동성 그룹 단백질 B3, 림프구 항원 75, 추정 RRN3-유사 단백질 RRN3P1, 염화물 세포내 채널 단백질 1, 막관통 emp24 도메인-함유 단백질 7, 미오신 가벼운 폴리펩티드 6, 프로테아좀 억제인자 PI31 서브유닛, 키네신-유사 단백질 KIF20B, rRNA-가공 단백질 FCF1 상동체, 사이클린-의존 키나아제 6, 필라민 A, 복제 단백질 A 32 kDa 서브유닛, ATP-의존 RNA 나선효소 DHX8, 시스테인 및 글리신-풍부 단백질 1, ER 막 단백질 복합체 서브유닛 2, 분할 자극 인자 서브유닛 1, 엑스포틴-2, 단백질 KIAA0100, 사이클린-의존 키나아제 억제인자 3, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 M, 시그마 비-오피오이드(non-opioid) 세포내 수용체 1, DNA 수선 단백질 RAD50, 핵공 복합체 단백질 Nup153, 단백질 SCO1 상동체, 미토콘드리아, F-박스/LRR-반복 단백질 3, 폰빌레브란트(von Willebrand) 인자, DNA 뉴클레오티딜엑소전이효소, 내피 분화-관련 인자 1, 세린/아르기닌-풍부 스플라이싱 인자 9, 프로버블 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 마코린-2, 항원 KI-67, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 17, 비정규 폴리(A) RNA 중합효소 PAPD5, 인터류킨-9 수용체, 트래피킹 단백질 입자 복합체 서브유닛 5, 마그네슘 수송체 단백질 1, 형질전환 산성 코일드-코일-함유 단백질 3, 막-연관 티로신- 및 트레오닌-특이적 cdc2-억제성 키나아제, Ig 카파 사슬 C 영역, 다기능성 단백질 ADE2, TPT1-유사 단백질, AP-5 복합체 서브유닛 제타-1, 단백질 운반 단백질 Sec31A, DnaJ 상동체 서브페밀리 C 멤버 7, WD 반복-함유 단백질 82, 디스코-상호작용 단백질 2 상동체 A, DNA 복제 허가인자MCM5, 디스크 라지 호모로그 1(Disks large homolog 1), 유비퀴틴-접합 효소 E2 J1, 핵소체 전사 인자 1, 구연산염 신타아제, 미토콘드리아, GMP 환원효소 2, 단일 Ig IL-1-관련 수용체, 설프하이드릴 산화효소 1, 사이클린-D1-결합 단백질 1, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-15 베타 사슬, Pre-mRNA-스플라이싱 인자 ISY1 상동체, CUGBP Elav-유사 패밀리 멤버 1, 감마-세크레타아제 서브유닛 PEN-2, 티로신-단백질 키나아제 BAZ1B, 인플루엔자 바이러스 NS1A-결합 단백질, 타겟 오브 라파마이신 복합체 서브유닛 LST8(Target of rapamycin complex subunit LST8), 스플라이싱 인자 3B 서브유닛 2, 임포틴 서브유닛 알파-1, 컬린-4A, 탄산무수화효소 9, CUL3-매개 RhoA 분해 단백질 3을 위한 BTB/POZ 도메인-함유 어댑터, 흑색종-연관 항원 10, 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 6, 40S 리보솜 단백질 S26, 긴-사슬-지방산-CoA 리가아제 3, N6-아데노신-메틸전이효소 서브유닛 METTL14, 유비퀴틴-접합 효소 E2 H, 아데닐로석신산 합성효소 동질효소 2(Adenylosuccinate synthetase isozyme 2), 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 56 kDa 조절 서브유닛 액실론 동형, 액틴-결합 단백질 IPP, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 4, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 23, 미토콘드리아 운반체 상동체 1, 마이크로구형다핵세포 단백질

1(Microspherule protein 1), 스플라이싱 인자 3B 서브유닛 3, 카세인 키나아제 I 동형 델타, 단백질 kish-A, 세이핀(Seipin), CMP-N-아세틸뉴라민산-베타-갈락토사미드-알파-2,3-시알릴전이효소 2(CMP-N-acetylneuraminate-beta-galactosamide-alpha-2,3-sialyltransferase 2), 구순파열 및 구개 막관통 단백질 1, 프로테아좀 서브유닛 베타 유형-6, RNA-결합 단백질 42, 알파-에놀라아제, 독특한(Unconventional) 미오신-Ic, THO 복합체 서브유닛 5 상동체, 용질 운반체 패밀리 35 멤버 B1, 균형질/소포체 칼슘 ATP가수분해효소 1, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX50, 스플라이싱 인자, 프롤린- 및 글루타민-풍부, DDB1- 및 CUL4-연관 인자 11, EH 도메인-함유 단백질 1, COP9 시그널로좀(signalosome) 복합체 서브유닛 7a, 컬린-2, 글루타티온 S-전이효소 A4, WD 반복-함유 단백질 19, 세린 팔미토일전이효소 2, CARD 함유 세포자멸사-연관 스펙-유사 단백질, DNA 손상-유발성 전사 3 단백질, 에를린-2, DNA 중합효소 알파 서브유닛 B, 갑상선 아데노마-연관 단백질, AP-3 복합체 서브유닛 델타-1, 연장 시냅토태그민(synaptotagmin)-2, 트랜스포틴-1, NudC 도메인-함유 단백질 3, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 35, 프롤린 및 세린-풍부 단백질 1, Hsp90 공동-샤페론 Cdc37, 유비퀴틴-접합 효소 E2 S, 탈린-1, 동원체 단백질 NDC80 상동체, 인터그레이터 복합체 서브유닛 4, BRISC 복합체 서브유닛 Abro1, 필라멘트화 1의 인핸서(Enhancer of filamentation 1), SET 및 MYND 도메인-함유 단백질 4, 류신-풍부 PPR 모티프-함유 단백질, 미토콘드리아, HAUS 오그민(augmin)-유사 복합체 서브유닛 1, T-복합체 단백질 1 서브유닛 제타, FERM, RhoGEF 및 플렉스트린(pleckstrin) 도메인-함유 단백질 2, 만노스-1-포스페이트 구아닐전이효소 알파, 염색체 구조 유지 연성 헌지 도메인-함유 단백질 1, A-키나아제 앵커 단백질 11, tRNA-스플라이싱 리가아제 RtcB 상동체, 자매 크로마티드 응집 단백질 PDS5 상동체 A, 자가포식-관련 단백질 101, ATP-결합 카세트 서브패밀리 F 멤버 1, 안키린(Ankyrin) 반복 및 KH 도메인-함유 단백질 1, 포스포판토테노일시스테인 탈카르복시화효소(Phosphopantethenoylcysteine decarboxylase), 이기능성 메틸렌테트라하이드로폴산(methylenetetrahydrofolate) 탈수소효소/사이클로가수분해효소, 미토콘드리아, 류신-풍부 반복 플라이트리스-상호작용 단백질 2, ADP-라이보실화 인자 GTP가수분해효소-활성화 단백질 3, 플렉신-B2, 안키린 반복 및 LEM 도메인-함유 단백질 2, 전사 5B의 신호 변환기 및 활성자, DNA-유도 RNA 중합효소 I 서브유닛 RPA2, 선 오브 세븐리스 상동체 1(Son of sevenless homolog 1), 포르민(Formin)-유사 단백질 1, 세포골격-연관 단백질 5, DNA dC->dU-편집 효소 APOBEC-3F, 일반 전사 인자 3C 폴리펩티드 2, DCC-상호작용 단백질 13-알파, 뉴클레오시드 디포스페이트 키나아제 3, 디펩티딜 웹티드분해효소 8, 미오투불라린(Myotubularin), 유비퀴틴 융합 분해 단백질 1 상동체, 표피 성장 인자 수용체 기질 15-유사 1, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 N1, 스핑고미엘린 포스포디에스터가수분해효소 4, 프로버블 돌리킬 피로인산염 Glc1Man9GlcNAc2 알파-1,3-글루코실전이효소, 감마-튜불린 복합체 요소 5, 브로모도메인 인접 징크핑거 도메인 단백질 2A, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 4 조절 서브유닛 3A, 단백질 yippee-유사 5, 단백질 TASOR, 단백질 FAM177A1, 60S 리보솜 단백질 L34, TBCC 도메인-함유 단백질 1, T-복합체 단백질 1 서브유닛 베타, 플렉틴, GDP-만노스 4,6 탈수효소, 단백질 아르기닌 N-메틸전이효소 3, 독특한 미오신-If, TBC1 도메인 패밀리 멤버 9B, 폴리 [ADP-리보스] 중합효소 10, 운반 및 골지체 조직화 단백질 6 상동체, 단백질 운반 단백질 Sec24A, GMP 신타아제 [글루타민-가수분해], 핵공 복합체 단백질 Nup133, SHC SH2 도메인-결합 단백질 1, 3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소 유형-2, 번역 개시인자 eIF-2B 서브유닛 델타, 유비퀴틴-연관 단백질 2-유사, DNA dC->dU-편집 효소 APOBEC-3B, 프로테아좀 활성자 복합체 서브유닛 4, cAMP-의존 단백질 키나아제 유형 I-알파 조절 서브유닛, 6-포스포프록토-2-키나아제/파당-2,6-비스포스파타아제 4(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4), 칼슘 및 인테그린-결합 단백질 1, 아연 수송체 ZIP6, DDB1- 및 CUL4-연관 인자 15, 알파-케토글루타레이트-의존 디옥시게나제 FTO(Alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase FTO), 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 6 촉매 서브유닛, U4/U6 소핵 리보핵단백질 Prp3, 추정 나선효소 MOV-10, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 10, CAD 단백질, 임포틴-4, 필라민-B, 징크핑거 도메인을 가진 프로버블 나선효소, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 12, 프롤린-풍부 단백질 12, WD 반복-함유 단백질 70, 핵소키나아제-1, 니샤린(Nischarin), 단백질 SPT2 상동체, 바르데-비들(Bardet-Biedl) 증후군 1 단백질, 유비퀴틴-유사 도메인-함유 CTD 포스파타아제 1, 예정된 세포 사멸 단백질 5, Na(+)/H(+) 교환 조절 공동인자 NHE-RF1, Hom s 1, 종양 과사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 10B, 글루코코르티코이드 조절 요소-결합 단백질 1, 하이드록시아실-조효소 A 탈수소효소, 미토콘드리아, 근세포-특이적 인핸서 인자 2A, 징크핑거 단백질 106, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 35, 프로버블 RNA-결합 단백질 23, 아나모르신(Anamorsin), 후기-촉진 복합체 서브유닛 1, 편모내 운반 단백질 172 상동체, 단백질 PRRC2B, TRPM8 채널-연관 인자 1, DNA 손상-결합 단백질 1, ORM1-유사 단백질 3, WD 반복-함유 단백질 18, 키티네이스(Chitinase) 도메인-함유 단백질 1, 단백질 VPRBP, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM22, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 17, 니네인(Ninein), 골진 서브패밀리 A 멤버 4, 멀티풀 C2 및 막관통 도메인-함유 단백질 1, 뉴클레오시드 디포스페이트-연관 부분 X 모티프 19, 프로버블 나선효소 세나타신(senataxin), 폴리쿨린(Folliculin)-상호작용 단백질 1, Ras GTP가수분해효소-활성화-유사 단백질 IQGAP1, 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 1, F-박스 온리 단백

질 8(F-box only protein 8), 흑색종 억제성 활성 단백질 3, IQ 도메인-함유 단백질 D, 디하이드록시아세톤 포스페이트 아실전이효소, 단백질 DBF4 상동체 A, F-박스 온리 단백질 25, 헤르만스키-푸들라크(Hermansky-Pudlak) 증후군 5 단백질, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 서브유닛 베타-5, 시토졸 포스포라이페이스 A2, 60S 산성 리보솜 단백질 P1, ATP-결합 카세트 서브페밀리 B 멤버 7, 미토콘드리아, 듀얼 특이성 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 7, Lon 단백질분해효소 상동체 2, 퍼옥시좀, 단백질 남성화장치(virilizer) 상동체, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 SETD1A, 엔도솜/리소좀(lysosomal) 칼륨 채널 TMEM175, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 TAO2, 세포 분열 조절 단백질 6 상동체, AT-풍부 상호작용 도메인-함유 단백질 4B, 전사 활성자 BRG1, 안카린 반복 및 SOCS 박스 단백질 3, 리보핵산분해효소 P/MRP 단백질 서브유닛 POP1, 트랜스린-연관 단백질 X, 포스포트리에스터가수분해효소-관련 단백질, 메티오닌 아데노실전이효소 2 서브유닛 베타, 염색체 전파 정확도 단백질 8 상동체(Chromosome transmission fidelity protein 8 homolog), 카테닌 알파-1, 스플라이싱 인자 3A 서브유닛 1, 오로라(Aurora) 키나아제 B, Vam6/Vps39-유사 단백질, 켈치(Kelch)-유사 단백질 13, 인터류킨-6 수용체 서브유닛 베타, 안카린 반복 도메인-함유 단백질 17, 단백질 IWS1 상동체, G2/M 기-특이적 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제, 선종성 결장폴립증단백질(Adenomatous polyposis coli protein), 플로틸린(Flotillin)-2, 칼페스타틴(Calpastatin), 사이클린-의존 키나아제 9, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 리스테린(listerin), 구아노신-3',5'-비스(디포스페이트) 3'-파이로포스포가수분해효소 MESH1, 단백질 PRR14L, MAP 키나아제-활성화 단백질 키나아제 5, Nck-연관 단백질 1, 핵공 당단백질 p62, DNA 절제 수선 단백질 ERCC-6-유사, 켈치 반복 및 BTB 도메인-함유 단백질 4, N-아세틸뉴라민산 분해효소, DENN 도메인-함유 단백질 4C, 지방 아실-CoA 환원효소 2, 28S 리보솜 단백질 S33, 미토콘드리아, RNA-결합 단백질 4B, 징크핑거 단백질 143, cAMP-반응성 요소 조절자, WD 반복-함유 단백질 43, CTD 작은 포스파타아제-유사 단백질 2, Ras-관련 GTP-결합 단백질 C, DNA 수선 및 재조합 단백질 RAD54B, HIV Tat-특이적 인자 1, 음성 연장 인자 A, Rho-연관 단백질 키나아제 1, E3 ISG15-단백질 리가아제 HERC5, 신장 암 분화 유전자 1 단백질, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 UBR4, 프롤릴 4-수산화효소 서브유닛 알파-1, 고대메트진신(Archaemetzincin)-2, EH 도메인-결합 단백질 1, 히알루로난 매개 운동 수용체, 보존 올리고머 골지체 복합체 서브유닛 5, 리보솜 L1 도메인-함유 단백질 1, G-단백질 신호 10의 조절자, 단백질 Jade-2, DNA-유도 RNA 중합효소 II 서브유닛 RPB3, 전자 전달 플라빈단백질 서브유닛 베타, 단백질 Mis18-알파, 포스파티딜이노시톨 4-키나아제 베타, 시토크롬 P450 20A1, 이소 P 과립 단백질 5 상동체, CCAAT/인핸서-결합 단백질 제타, MORF4 패밀리-연관 단백질 1-유사 1, 프로테아좀 서브유닛 베타 유형-2, cAMP-의존 단백질 키나아제 유형 I-베타 조절 서브유닛, Rap1 GTP가수분해효소-GDP 해리 자극기 1, 프로버블 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 HERC4, 단백질 SON, 프로테아좀 활성자 복합체 서브유닛 2, CCR4-NOT 전사 복합체 서브유닛 1, DNA 분절 인자 서브유닛 베타, CREB-결합 단백질, SCAN 도메인-함유 단백질 1, 사이클린-의존 키나아제 억제인자 1C, ERI1 엑소리보핵산분해효소 3, 사이클린-I, 밀착연접 단백질 ZO-2, DNA-유도 RNA 중합효소 II 서브유닛 RPB11-b1, 보존 올리고머 골지체 복합체 서브유닛 4, Cip1-상호작용 징크핑거 단백질, 뉴페리신, 사이클린-의존 키나아제 1, RCC1 및 BTB 도메인-함유 단백질 1, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 H, 징크핑거 SWIM 도메인-함유 단백질 1, DNA-유도 RNA 중합효소 II 서브유닛 RPB4, Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM37, DEP 도메인-함유 단백질 1A, 소핵 리보핵단백질 Sm D1, 지질다당류-반응성 및 베이지-유사 앵커 단백질, 전자 전달 플라빈단백질 서브유닛 알파, 미토콘드리아, 용질 운반체 패밀리 43 멤버 3, 인테그린 알파-4, 우리딘-시티딘 키나아제-유사 1, KH 도메인-함유, RNA-결합, 신호 형질도입-연관 단백질 1, Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 18, 스테로이드 수용체 RNA 활성자 1, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 7C, 미토콘드리아, 플로틸린-1, 유방암 유형 1 감수성 단백질, Ra1 GTP가수분해효소-활성화 단백질 서브유닛 베타, F-박스 온리 단백질 22, 글리세롤-3-포스페이트 탈수소효소, 미토콘드리아, 프로피오닐(Propionyl)-CoA 카르복실라아제 베타 사슬, 미토콘드리아, 유트로핀(Utrophin), 고환-발현 서열 10 단백질, SEC14-유사 단백질 1, 에틸말로닐(Ethylmalonyl)-CoA 탈카르복시화효소, HEAT 반복-함유 단백질 2, 60S 리보솜 단백질 L6, 미토콘드리아 역동성 단백질 MID51, 징크핑거 단백질 131, 공포 단백질 분류-연관 단백질 53 상동체, 추정 소듐-쪽지음 중성 아미노산 수송체 10, KN 모티프 및 안카린 반복 도메인-함유 단백질 2, 피리독살(Pyridoxal)-의존 탈카르복시화효소 도메인-함유 단백질 1, 피닌(Pinin), V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 H, 유비퀴틴-접합 효소 E2 B, 핵인자 카파-B 키나아제-상호작용 단백질의 억제인자, 이중가닥-파손 수선 단백질 rad21 상동체, PRA1 패밀리 단백질 3, DEP 도메인-함유 단백질 1B, ATP-결합 카세트 서브페밀리 B 멤버 10, 미토콘드리아, SHC-형질전환 단백질 1, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 PP1-감마 촉매 서브유닛, 진핵생물 번역 개시인자 2 서브유닛 1, 후기-촉진 복합체 서브유닛 7, TATA-결합 단백질-연관 인자 172, 2'-5'-올리고아데닐산 신타아제 3, LisH 도메인-함유 단백질 ARMC9, 안카린 반복 및 SOCS 박스 단백질 6, DNA 중합효소 엡실론 촉매 서브유닛 A, 세스트린(Sestrin)-1, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 촉매 서브유닛 A, 트리뉴클레오티드 반복-함유 유전자 6A 단백질, TNFAIP3-상호작용 단백질 2, 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 조절 서브유닛 감마, TELO2-상호작용 단백질 1 상

동체, 류신-풍부 반복 및 코일드-코일 도메인-함유 단백질 1, 막관통 emp24 도메인-함유 단백질 9, F-박스/LRR-반복 단백질 5, 예정된 세포 사멸 6-상호작용 단백질, 리보솜 생성 인자 1, 엑소토신(Exostosin)-2, 블룸(Bloom) 증후군 단백질, U1 소핵 리보핵단백질 C, 전사 인자 RFX3, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 34, 중합효소 I 및 전사 방출 인자, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 12, 이질성 핵 리보핵단백질 C-유사 1, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 ATR, 뉴로콘드린(Neurochondrin), 부신피질 이형성 단백질 상동체, Ran GTP 가수분해효소-활성화 단백질 1, 아르파틴(Arfaptin)-2, 페리센트린(Pericentrin), 헤르만스키-푸들라크 증후군 4 단백질, 콜린/에탄올아민 키나아제, WD 반복-함유 단백질 3, 퍼옥시좀 막 단백질 4, 디낵틴(Dynactin) 서브유닛 1, AP-3 복합체 서브유닛 mu-1, 알신, RNA-결합 단백질 28, 징크핑거 MYM-유형 단백질 3, RNA 중합효소 II-연관 단백질 1, 일반 전사 인자 3C 폴리펩티드 5, EH 도메인-함유 단백질 4, 헌팅틴(Huntingtin), Set1/Ash2 히스톤 메틸전이효소 복합체 서브유닛 ASH2, 비-POU 도메인-함유 옥타머-결합 단백질, 고대 유비퀴터스 단백질 1(Ancient ubiquitous protein 1), 코일드-코일 도메인-함유 단백질 93, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX27, 핵 호흡 인자 1, 판코니 빈헬 그룹 D2 단백질(Fanconi anemia group D2 protein), E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 UHRF1, 사이클릭 AMP-의존 전사 인자 ATF-1, HEAT 반복-함유 단백질 5B, NmrA-유사 패밀리 도메인-함유 단백질 1, 테트라트리코펩ти드(Tetratricopeptide) 반복 단백질 21B, 이노시톨 1,4,5-트리스포스페이트 수용체 유형 1(Insitol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1), 페리리핀(Perilipin)-2, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 C 1, 단백질 NOXP20, 짧은 과도 수용체 전위 채널 1, 미토콘드리아 내수송 수용체 서브유닛 TOM22 상동체, AP-3 복합체 서브유닛 mu-2, 말산 탈수소효소, 미토콘드리아, 퀴논 산화환원효소, 듀얼 특이성 단백질 포스파타아제 14, 세포 분열 주기 및 세포자멸사 조절자 단백질 1, 단백질 PAT1 상동체 1, 트로포미오신 알파-4 사슬, 40S 리보솜 단백질 S15a, 프레폴딘(Prefoldin) 서브유닛 4, 뉴로비친(Neurobeachin)-유사 단백질 2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF130, 칼모듈린-조절 스펙트린-연관 단백질 1, HEAT 반복-함유 단백질 3, 탄수화물 술포전이효소 14, 아이소코리스마테이스(Isochorismatase) 도메인-함유 단백질 1, Rab GTP가수분해효소-활성화 단백질 1-유사, 76 kDa의 중심체 단백질, 엑스포틴-1, 폰빌레브란트 인자 A 도메인-함유 단백질 8, Ras-관련 단백질 Rab-5A, MAU2 크로마티드 응집 인자 상동체, 켈치-유사 단백질 24, 단백질 FAM171B, 단백질 yippee-유사 1, 핵 인자 카파-B 키나아제 서브유닛 알파의 억제인자, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX56, 특정할 수 없는 단백질 C18orf8, 단백질 LLP 상동체, AP-2 복합체 서브유닛 시그마, 마에스트로(Maestro) 열-유사 반복-함유 단백질 패밀리 멤버 1, 핵소체 단백질 9, 고이동성 그룹 단백질 20A, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DR 베타 3 사슬, 임포틴-9, 단백질 어선더(asunder) 상동체, 리보핵산분해효소 UK114, 징크핑거 BED 도메인-함유 단백질 1, 티로신-단백질 키나아제 JAK1, 추정 RNA-결합 단백질 15, AKT-상호작용 단백질, 베르너(Werner) 증후군 ATP-의존 나선효소, SON의 단백질 하류 이웃(Protein downstream neighbor of Son), 단백질 아르테미스(artemis), 아데노실호모시스테네이즈(Adenosylhomocysteinase) 2, 리간드-의존 핵 수용체-상호작용 인자 1, 켈치-유사 단백질 8, 아데노실호모시스테네이즈, DNA-유도 RNA 중합효소 I, II, 및 III 서브유닛 RPABC3, 전사 인자 25, 핵 이동 단백질 nudC, COP9 시그날로좀 복합체 서브유닛 1, 핵단백질 TPR, 중성 알파-글루코시다아제 C, UPF0585 단백질 C16orf13, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 KCTD3, DBF4-유형 징크핑거-함유 단백질 2, NADH 탈수소효소 [유비퀴닌] 철-황 단백질 8, 미토콘드리아, 단백질 unc-50 상동체, 액포(Vacuole) 막 단백질 1, SUMO-활성화 효소 서브유닛 2, 유사분열 체크포인트 세린/트레오닌-단백질 키나아제 BUB1 베타, EKC/KEOPS 복합체 서브유닛 TPRKB, PRKC 세포자멸사 WT1 조절자 단백질, 프로버블 메틸전이효소 TARBP1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 HUWE1, 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 8, 류신-tRNA 리가아제, 세포질, 스트리아틴(Striatin)-상호작용 단백질 2, 징크핑거 단백질 페가수스(Pegasus), A-키나아제 앵커 단백질 10, 미토콘드리아, RNA 중합효소 II 서브유닛 A C-말단 도메인 포스파타아제, DNA 수선 단백질 보완성 XP-G 세포, 단백질 포스파타아제 1G, 인터류킨-1 수용체-연관 키나아제-유사 2, 듀얼 특이성 단백질 키나아제 CLK2, 스텐을 조절 요소-결합 단백질 2, 액틴-관련 단백질 2/3 복합체 서브유닛 4, 복제 인자 C 서브유닛 5, 히스톤 디아세틸레이스 3, 40S 리보솜 단백질 S10, 단백질 unc-93 상동체 B1, 소듐- 및 염화물-의존 타우린 수송체, 컬린-7, 동원체-연관 단백질 1, 히스톤 디아세틸레이스 1, 신탁신-결합 단백질 5, 스페리올린(Speriolin)-유사 단백질, 적혈구 분화-관련 인자 1, 유비퀴틴-접합 효소 E2 J2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 Hakai, 아넥신 A5, cAMP-의존 단백질 키나아제 촉매 서브유닛 알파, 시토크롬 c, COMM 도메인-함유 단백질 2, 아키린(Akirin)-1, ORM1-유사 단백질 1, 소듐 채널 및 클라트린 링커 1, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 14, 염색체 구조 유지 단백질 4, BCL-6 공동억제자, NEDD8-활성화 효소 E1 조절 서브유닛, RANBP2-유사 및 GRIP 도메인-함유 단백질 2, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 19, 아파дин(Afadin), 튜불린 베타-2A 사슬, N-알파-아세틸전이효소 50, 오리진(Origin) 인식 복합체 서브유닛 1, 신탁신-결합 단백질 2, Ab1 상호작용체 1, FERM 도메인-함유 단백질 4A, 60S 리보솜 서브유닛 생물발생 단백질 NIP7 상동체, 돌리콜-포스페이트 만노실전이효소 서브유닛 3, 단백질 인에이블드(enabled) 상동체, F-액틴-캡핑(F-actin-capping) 단백질 서브유닛 베타, 동원체 단백질 W, 히

스톤 H1.1, 크룩 넥(Crooked neck)-유사 단백질 1, 엑스포틴-T, 콘드로이틴 황산염 글루쿠로닐전이효소 (Chondroitin sulfate glucuronyltransferase), 78 kDa 글루코스-조절 단백질, X-ray 수선 교차-보완성 단백질 6, WD 및 테트라트리코펩티드 반복 단백질 1, DNA 복제 허가인자MCM3, 망막모세포종-유사 단백질 1, 알파-2-마크로글로불린 수용체-연관 단백질, 면역글로불린-결합 단백질 1(Retinoblastoma-like protein 1), 골수 백혈병 인자 2, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 NSD3, 세세르닌(Secernin)-1, DNA dC->dU-편집 효소 APOBEC-3D, 신팩신-18, WD 반복-함유 단백질 91, 튜불린-특이적 샤페론 A, MAP3K12-결합 억제성 단백질 1, 스펙트린 알파 사슬, 비적혈구 1, 전사 조절자 ATRX, 핵 수용체 공동억제자 1, 단백질 키나아제 C 텔타 유형, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX42, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TTC3, RAB6A-GEF 복합체 파트너 단백질 1, B-세포 수용체-연관 단백질 31, 폴리(A)-특이적 리보핵산분해효소 PARN, 번역 개시인자 eIF-2B 서브유닛 엡실론, RNA-결합 단백질 8A, Pre-mRNA-가공 인자 6, 분할 및 폴리아데닐화 특이성 인자 서브유닛 7, 39S 리보솜 단백질 L20, 미토콘드리아, 흑색 종-연관 항원 F1, 리신-특이적 탈메틸효소 2B, 번역 인자 GUF1, 미토콘드리아, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 E 1, 60S 리보솜 단백질 L9, 액틴-관련 단백질 2/3 복합체 서브유닛 5, 프레폴린 서브유닛 6, 세린 하이드록시메틸전이효소, 미토콘드리아, 인터페론 알파-유발성 단백질 6, 포식 및 세포 운동 단백질 2, 전사 개시 인자 IIE 서브유닛 베타, F-박스 온리 단백질 21, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 7A-관련 단백질, 미토콘드리아, NFKB 1의 미토콘드리아 유비퀴틴 리가아제 활성자, NAD(P)H 탈수소효소 [퀴논] 1, 리신-특이적 탈메틸효소 5D, 주요 촉진자 슈퍼페밀리 도메인-함유 단백질 12, 카세인 키나아제 II 서브유닛 베타, Sec1 패밀리 도메인-함유 단백질 1, 수용체 발현-증강 단백질 3, 동원체 단백질 Nuf2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 마코린(makorin)-1, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DHX37, 엑소솜 복합체 요소 RRP41, 안지오(Angio)-연관 이동 세포 단백질, 트랜스-3-하이드록시-L-프롤린 탈수효소(Trans-3-hydroxy-L-proline dehydratase), 징크핑거 도메인 2를 가진 나선효소, 판코니 빈혈 그룹 I 단백질, 페스카딜로(Pescadillo) 상동체, 핵소체 및 방추체-연관 단백질 1, 망막모세포종-연관 단백질, DNA 수선 단백질 XRCC2, 테를린(Derlin)-1, DNA (시토신-5)-메틸전이효소 3A, 추정 로필린(rhophilin)-2-유사 단백질 RHPN2P1, TRAF2 및 NCK-상호작용 단백질 키나아제, 뉴클레오시드 디포스페이트 키나아제 6, 메틸스테롤 일산소첨가효소 1(Methylsterol monooxygenase 1), 단백질 HIRA, 프로버블 포스포지질-운반 ATP가수분해효소 IF, 인터그레이터 복합체 서브유닛 12, 신호 웨პ티드분해효소 복합체 촉매 서브유닛 SEC11C, 소로린(Sororin), 히스톤 H2B 유형 1-K, 인터그레이터 복합체 서브유닛 8, 톨-상호작용 단백질, 아밀로이드 단백질-결합 단백질 2, 182 kDa 탄키라제(tankyrase)-1-결합 단백질, 세포질 FMR1-상호작용 단백질 2, 열충격 단백질 105 kDa, 크로모도메인-나선효소-DNA-결합 단백질 2, 26S 단백질분해효소 조절 서브유닛 10B, 징크핑거 MYND 도메인-함유 단백질 11, 일반 전사 인자 IIH 서브유닛 5, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 19, 톱니모양(Serrate) RNA 이펙터 분자 상동체, Ras GTP가수분해효소-활성화 단백질-결합 단백질 2, 열충격 70 kDa 단백질 4, 코트머 서브유닛 베타, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 알파 서브복합체 서브유닛 13, DDB1- 및 CUL4-연관 인자 10, 음성 연장 인자 E, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 66, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 MGRN1, WD 반복-함유 단백질 36, 독특한 미오신-Ie, PH 도메인 류신-풍부 반복-함유 단백질 포스파타아제 1, 팍실린(Paxillin), 키네신-유사 단백질 KIF21A, 2',3'-사이클릭-뉴클레오티드 3'-포스포디에스터가수분해효소, 단백질 FAM192A, 프로테아좀 서브유닛 베타 유형-4, 분류 넥신-14, 크루펠(Krueppel)-유사 인자 6, 트로포모듈린(Tropomodulin)-3, 핵 수용체-결합 단백질, 질소 투과효소 조절자 2-유사 단백질, OTU 도메인-함유 단백질 5, 히스톤-결합 단백질 RBBP4, 분류 넥신-24, 폴리(rC)-결합 단백질 2, 공포(Vacuolar) 응합 단백질 CCZ1 상동체, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX19B, 연장 인자 1-감마, 아데닐산 시클라아제 유형 3(Adenylate cyclase type 3), MICOS 복합체 서브유닛 MIC19, 페리틴 경쇄, 글루타레독신(Glutaredoxin)-3, Pre-B-세포 백혈병 전사 인자 3, AP-2 복합체 서브유닛 알파-1, 40S 리보솜 단백질 S24, mRNA-디캐핑 단백질 3의 인핸서, 신경모세포종-증폭 서열, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 7, 엑소솜 요소 10, 사이클린-의존 키나아제 14, 트랜스위치 단백질 SEC62, PPAR-감마-유사 단백질 1의 구성 공활성자 페옥시좀 증식체-활성화 수용체 감마(Constitutive coactivator of peroxisome proliferator-activated receptor gamma), 단백질 SCAF11, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 21, 아르파틴(Arfaptin)-1, AP-2 복합체 서브유닛 mu, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 36, 글루타티온 S-전이효소 카파 1, 켈치 반복 및 BTB 도메인-함유 단백질 7, 칼슘 항상성 소포체 단백질, RNA 중합효소 II-연관 단백질 3, 징크핑거 E-박스-결합 호메오박스 1, 디네인 경쇄 1, 세포질, 39S 리보솜 단백질 L2, 미토콘드리아, 피드게틴(Fidgetin)-유사 단백질 1, WD 반복-함유 단백질 46, 엑소솜 복합체 요소 RRP40, 유비퀴놀-시토크롬-c 환원효소 복합체 어셈블리 인자 1, 안티자임(antizyme) 억제인자 1, 트랜스케톨레이스(Transketolase), 탄수화물 술포전이효소 10, LanC-유사 단백질 1, 히스톤 H2A.V, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIP12, 독특한 미오신-VI, 인테그린-연관 단백질 키나아제, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 WNK1, 동원체 단백질 M, 안키린 반복 패밀리 A 단백질 2, 작은 연장 복합체 서브유닛 1(Little elongation complex subunit 1), 디옥시뉴클레오시드 트리포스페이트 트리포스포가수분해효소 SAMHD1, 라노스테롤(Lanosterol) 14-알파 탈메

틸효소, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 베타 서브복합체 서브유닛 4, TFIIB 기본 전사 인자 복합체 나선효소 XPD 서브유닛, 티미딘 키나아제, 시토졸, 퍼옥시레독신-6, LYR 모티프-함유 단백질 1, SWI/SNF 복합체 서브유닛 SMARCC2, 리신-특이적 히스톤 탈메틸효소 1B, 유도 골수 백혈병 세포 분화 단백질 Mc1-1, V-유형 양성자 ATP가 수분해효소 16 kDa 단백질지질 서브유닛, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DP 알파 1 사슬, ATP 신타아제 서브유닛 g, 미토콘드리아, 인터페론 조절 인자 9, 분할 및 폴리아데네닐화 특이성 인자 서브유닛 2, 센트린-특이적 단백질분해효소 6, 징크핑거 CCCH 도메인-함유 단백질 4, 스쿠알렌 일산소첨가효소(Squalene monooxygenase), RNA 시티딘 아세틸전이효소, 리보핵산분해효소 억제인자, UDP-글루코스:당단백질 글루코실전이효소 2, 이기능성 세포자멸사 조절자, 크로마틴 서브페밀리 E 멤버 1의 SWI/SNF-관련 바탕질-연관 액틴-의존 조절자, 징크핑거 단백질 302, 포스파티딜이노시톨 4-포스페이트 5-키나아제 유형-1 알파, 막관통 emp24 도메인-함유 단백질 10, 포스파티딜이노시톨-결합 클라트린 어셈블리 단백질, DnaJ 상동체 서브페밀리 B 멤버 14, 에즈린(Ezrin), 모에신(Moesin), 전사 연장 인자 B 폴리펩티드 2, 작은 동원체-연관 단백질, RANBP2-유사 및 GRIP 도메인-함유 단백질 1, 미토콘드리아 분열 1 단백질, 스플라이시오솜 RNA 나선효소 DDX39B, 활성화 신호 코인터그레이터 1 복합체 서브유닛 2, 섬유아세포 성장 인자 수용체 1, 60S 리보솜 단백질 L7-유사 1, 티로신-단백질 키나아제 JAK2, 복제 인자 C 서브유닛 2, SAGA-연관 인자 29, B-세포 링커 단백질, 크로마틴 서브페밀리 A 멤버 5의 SWI/SNF-관련 바탕질-연관 액틴-의존 조절자, Myc 프로토-종양유전자 단백질, 번역-조절된 종양 단백질(Translationally-controlled tumor protein), 바콜로바이러스 IAP 반복-함유 단백질 2, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Chk1, 40S 리보솜 단백질 S9, 갈락토실갈اكت로실자일로스단백질(Galactosylgalactosylxylosylprotein) 3-베타-글루코론산전이효소 3, BRISC 및 BRCA1-A 복합체 멤버 1, 크로마틴 서브페밀리 D 멤버 3의 SWI/SNF-관련 바탕질-연관 액틴-의존 조절자, 티로신-tRNA 리가아제, 세포질, 라파마이신 복합체 2 서브유닛 MAPKAP1의 표적, 90 kDa 열충격 단백질 ATP가수분해효소 상동체 1의 활성자, 클래스 E 염기성 헬릭스-루프-헬릭스 단백질 40, 60S 리보솜 단백질 L27a, 섬모- 및 편모-연관 단백질 20, 폴리리보뉴클레오티드 5'-하이드록실-키나아제 Clp1, 연장 복합체 단백질 3, 결절 조절자 2, 저밀도 지질단백질 수용체 어댑터 단백질 1, 단백질 FAM136A, 셀레노단백질 T(Selenoprotein T), cAMP-의존 단백질 키나아제 촉매 서브유닛 베타, 작은 EDRK-풍부 인자 2, A-키나아제 앙커 단백질 13, 레닌(Renin) 수용체, 염색체 정렬-유지 포스포단백질 1, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 27, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 40, 단백질 FAM3C, 슈도우리딜산염(Pseudouridylate) 신타아제 7 상동체, 사이클린-의존 키나아제 11A, 사이클린-의존 키나아제 11B, 징크핑거 FYVE 도메인-함유 단백질 16, 사이클릭 AMP-의존 전사 인자 ATF-6 베타, 브리징 인터그레이터 3(Bridging integrator 3,), 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 11, RNA-결합 단백질 43, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Chk2, 60S 리보솜 단백질 L13a, G2/유사분열-특이적 사이클린-B2, 트립토판-tRNA 리가아제, 미토콘드리아, B-림프구 항원 CD19, 아스트로택틴(Astrotactin)-2, Rab GDP 해리 억제인자 베타, 독특한 미오신-Id, 니프-B-유사 단백질(Nipped-B-like protein), E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RAD18, 운동성 정자 도메인-함유 단백질 2, 미세소관-연관 단백질 RP/EB 패밀리 멤버 1, DNA 복제 혀가인자 MCM2, 메티오닌 신타아제 환원효소, 류신-풍부 반복-함유 단백질 58, 프로테아좀 어셈블리 샤페론 2, 뉴로구이딘(Neuroguidin), 40S 리보솜 단백질 S7, PRELI 도메인 함유 단백질 3B, 사이클린-T1, 돌리킨-디포스포올리고당-단백질 글리코실전이효소 48 kDa 서브유닛, 큰 프롤린-풍부 단백질 BAG6, 미오신-7B, DnaJ 상동체 서브페밀리 B 멤버 5, 핵 인자 인터류킨-3-조절 단백질, Ras-관련 단백질 Rab-7a, Fizzy-관련 단백질 상동체, CUGBP Elav-유사 패밀리 멤버 2, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 PAK 2, 세린/트레오닌/티로신-상호작용-유사 단백질 1, 모노카복실레이트 수송체 7, 옥시스테롤(Oxysterol)-결합 단백질-관련 단백질 9, DnaJ 상동체 서브페밀리 A 멤버 1, 코핀(Copine)-8, 포크헤드 박스(Forkhead box) 단백질 K2, RNA 중합효소 II 서브유닛 A C-말단 도메인 포스파타아제 SSU72, 알파-갈락토시다아제 A, Mis18-결합 단백질 1, 데스민(Desmin), DNA-(무퓨린 또는 무피리미딘 부위) 분해효소, tRNA (시토신(34)-C(5))-메틸전이효소, 콘덴신(Condensin)-2 복합체 서브유닛 H2, 단백질 C10, TRAF3-상호작용 JNK-활성화 조절자, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 E, TCF3 융합 파트너, 무기물 파이로포스파타아제(Inorganic pyrophosphatase), LBH 도메인-함유 단백질 1, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 베타 서브복합체 서브유닛 11, 미토콘드리아, 유비퀼린-2, 감마-택시린, 디-N-아세틸키토비아제(Di-N-acetylchitobiase), 분류 넥신-17, Ras-관련 GTP-결합 단백질 A, 트로포미오신 알파-3 사슬, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 39C, 오로라 키나아제 A, 히스톤 H2B 유형 2-E, 소르비톨 탈수소효소, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Nek6, U3 소핵소체 리보핵단백질 단백질 MPP10, 60S 리보솜 단백질 L31, 임포틴-8, 복제 인자 C 서브유닛 4, 추정 폴리콤 그룹 단백질 ASXL1, 단백질 PML, DNA-유도 RNA 중합효소 I, II, 및 III 서브유닛 RPABC2, 번역 활성자 GCN1, 징크핑거 단백질 195, 취약 X 정신 지체 증후군-관련 단백질 1, 듀얼 특이성 티로신-인산화-조절 키나아제 1A, 인터그레이터 복합체 서브유닛 1, RNA 슈도우리딜산염(pseudouridylate) 신타아제 도메인-함유 단백질 4, 포스듀신(Phosducin)-유사 단백질 3, 골지체 포스포단백질 3, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(I)/G(S)/G(O) 서브유닛 감마-5, 연골-연관 단백질, 유비퀴틴-연관 도메

인-함유 단백질 2, 이질성 핵 리보핵단백질 Q, 세마포린(Semaphorin)-7A, 펜타트리코펩티드 반복 도메인-함유 단백질 3, 미토콘드리아, Egl 나인 상동체 2(Egl nine homolog 2), 파킨슨병 7 도메인-함유 단백질 1, 핵공 복합체 단백질 Nup98-Nup96, 글리코겐 신타아제 키나아제-3 베타, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 KCTD20, 튜불린 감마-1 사슬, LYR 모티프-함유 단백질 2, NF-카파-B 억제인자 베타, 키네신-유사 단백질 KIF18B, 히스톤 디아세틸레이스 5, HCLS1-연관 단백질 X-1, 40S 리보솜 단백질 S4, X 동형, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 MARCH6, 켈치-유사 단백질 20, 말단 우리딜릴전이효소 4, TNF 수용체-연관 인자 1, DnaJ 상동체 서브페밀리 B 맴버 12, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 UBR5, DNA 메틸전이효소 1-연관 단백질 1, 징크핑거 MIZ 도메인-함유 단백질 1, 세포 자멸사 억제인자 5, 39S 리보솜 단백질 L55, 미토콘드리아, 포스페이트 운반체 단백질, 미토콘드리아, 포르민-결합 단백질 1, F-박스 온리 단백질 33, 단백질-리신 N-메틸전이효소 EEF2KMT, 성장 인자 수용체-결합 단백질 2, 60S 리보솜 단백질 L23, 신경상피 세포-형질전환 유전자 1 단백질, 이소류신-tRNA 리가아제, 세포질, 특정할 수 없는 단백질 KIAA1551, 60S 리보솜 단백질 L30, 단백질 BRICK1, 단백질 PRRC2C, 세포골격-연관 단백질 2-유사, 사이클린-의존 키나아제 12, 한냉충격 도메인-함유 단백질 E1, 진핵생물 번역 개시인자 4H, 세포 분열 주기 5-유사 단백질, 리소좀-관련 세포소기관 복합체 1 서브유닛 1의 생물발생, 베타-카테닌-유사 단백질 1, 60S 리보솜 단백질 L37a, 페옥시좀 다기능성 효소 유형 2, 유비퀴틴-40S 리보솜 단백질 S27a, RAD50-상호작용 단백질 1, 디나민-결합 단백질, 디포스포이노시톨 폴리포스페이트 포스포가수분해효소(Diphosphoinositol polyphosphate phosphohydrolase) 1, 디포스포이노시톨 폴리포스페이트 포스포가수분해효소 2, 코트머 서브유닛 베타', 플라코필린-4, tRNA 슈도우리딘 신타아제-유사 1, 단백질 ERGIC-53, F-박스 온리 단백질 3, ATP 신타아제 미토콘드리아 F1 복합체 어셈블리 인자 1, tRNA (구아닌(26)-N(2))-디메틸전이효소, 폴리 [ADP-리보스] 중합효소 3, 드레브린(Drebrin)-유사 단백질, YEATS 도메인-함유 단백질 4, 분류 넥신-3, 구리 운반 단백질 ATOX1, U3 소핵소체 RNA-연관 단백질 14 상동체 A, 아세토락테이트 신타아제(Acetolactate synthase)-유사 단백질, 이노신-5'-모노포스페이트 탈수소효소 2, 막관통 단백질 107, 미토콘드리아 내수송 수용체 서브유닛 TOM5 상동체, 리보솜 생물발생 단백질 WDR12, WD 반복-함유 단백질 74, 104 kDa 의 중심체 단백질, 프로버블 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM8, UPF0769 단백질 C21orf59, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 잇치(Itchy) 상동체, 유비퀼린-1, 폐리틴 중쇄, 단일가닥 DNA-결합 단백질 2, PERQ 아미노산-풍부 위드 GYF 도메인-함유 단백질 2, 전사 어댑터 1, 징크핑거 단백질 296, UV-자극 스캐폴드 단백질 A, WD 반복-함유 단백질 63, 예정된 세포 사멸 단백질 6, WD 반복-함유 단백질 62, 베타-파빈(Beta-parvin), DnaJ 상동체 서브페밀리 A 맴버 2, 단백질 sel-1 상동체 1, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-11 베타 사슬, 레티노산 수용체 알파, 공포 단백질 분류-연관 단백질 51 상동체, 기형-유사 키나아제 1, 아르기닌-글루타민산 디펩티드 반복 단백질, 망간-운반 ATP가수분해효소 13A1, 미오튜뷸라린-관련 단백질 10, 이중가닥 RNA-특이적 아데노신 탈아미노효소, 아데닐산 시클라아제 유형 6, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 6C, N-알파-아세틸전이효소 30, COP9 시그널로좀 복합체 서브유닛 2, 세포 분열 주기-연관 단백질 2, 징크핑거 단백질 697, 텔로미어 단백질의 보호 1(Protection of telomeres protein 1), 우리던 디포스페이트 글루코스 파이로포스파타아제(Uridine diphosphate glucose pyrophosphatase), 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 48, RNA-결합 단백질 EWS, 급속초기 반응 유전자 5 단백질, PCI 도메인-함유 단백질 2, MAP7 도메인-함유 단백질 1, 60S 리보솜 단백질 L18, WD 반복 및 코일드-코일-함유 단백질 C2orf44, 카나댑틴(Kanadaptin), 이중가닥 RNA-결합 단백질 슈타우펜 상동체 2, F-박스 온리 단백질 11, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 CHFR, 이질성 핵 리보핵단백질 U-유사 단백질 2, 카텝신 Z, MOB 키나아제 활성자 1A, 리신-특이적 탈메틸효소 5C, 리신-특이적 탈메틸효소 5A, 프로버블 양이온-운반 ATP가수분해효소 13A4, 센트린(Sentrin)-특이적 단백질분해효소 5, SRR1-유사 단백질, 표피 성장 인자 수용체 키나아제 기질 8, 세포질 디네인 1 가벼운 중간 사슬 1, 징크핑거 단백질 619, 지방 아실-CoA 환원효소 1, NHP2-유사 단백질 1, RNA-결합 단백질 27, RNA-결합 단백질 26, 게라닐게라닐 피로인산염 신타아제(Geranylgeranyl pyrophosphate synthase), 미오신 포스파타아제 Rho-상호작용 단백질, 단백질 키나아제 C 렘타-결합 단백질, 히스티딘 트리아드 뉴클레오티드-결합 단백질 1, 인터페론-관련 발달 조절자 1, GPI 만노실전이효소 3, 유비퀴틴-유사 단백질 7, 엑스포틴-6, 남성-특이적 치명적인 3 상동체(Male-specific lethal 3 homolog), 플랩 엔도핵산분해효소 1(Flap endonuclease 1), 연장 인자 1-알파 1, COP9 시그널로좀 복합체 서브유닛 3, HIG1 도메인 패밀리 맴버 2A, 미토콘드리아, 3-포스포이노시타이드-의존 단백질 키나아제 1, 소듐-짝지음 중성 아미노산 수송체 2, 편모내 운반 단백질 81 상동체, 분할 및 폴리아데닐화 특이성 인자 서브유닛 3, 57 kDa 의 중심체 단백질, 인터페론-자극 유전자 20 kDa 단백질, DNA-유도 RNA 중합효소 II 서브유닛 RPB2, 단백질 킨토운(kintoun), 류신-풍부 반복-함유 단백질 20, 프로버블 18S rRNA (구아닌-N(7))-메틸전이효소, 이질성 핵 리보핵단백질 A3, 막관통 단백질 263, 글루타티온 S-전이효소 P, 아데닐로석신산 분해효소(Adenylosuccinate lyase), ER 막 단백질 복합체 서브유닛 1, JmjC 도메인-함유 단백질 8, AN1-유형 징크핑거 단백질 5, 결린-3, MICOS 복합체 서브유닛 MIC27, 셀레노단백질 H, 동원체 단백질 H, 베타-헥소사미니다아제 서브유닛 알파(Beta-hexosaminidase subunit alpha), 아연 포스포디에스터가수분해효소

ELAC 단백질 2, BRCA1-A 복합체 서브유닛 BRE, SRSF 단백질 키나아제 1, 인슐린-유사 성장 인자 2 mRNA-결합 단백질 2, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 85B, 55 kDa 의 중심체 단백질, COMM 도메인-함유 단백질 4, 14-3-3 단백질 세타, 아르마딜로(Armadillo) 반복-함유 X-연관 단백질 3, 특정할 수 없는 단백질 C6orf226, DNA-유도 RNA 중합효소 I 서브유닛 RPA1, 신탁신-결합 단백질 1, 소핵 리보핵단백질 Sm D2, T-복합체 단백질 1 서브유닛 엘타, 뉴클레오포스민(Nucleophosmin), 세린/아르기닌 반복 바탕질 단백질 2, PC4 및 SFRS1-상호작용 단백질, 나르딜라이신(Nardilysin) (N-아르기닌 이염기성 전환효소), 동형 CRA_d, 레귤레이터(Ragulator) 복합체 단백질 LAMTOR4, 골진 서브페밀리 B 멤버 1, E3 SUMO-단백질 리가아제 PIAS3, 프로히비틴(Prohibitin), 마스파르딘(Maspardin), 크로모도메인-나선효소-DNA-결합 단백질 6, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 D, 타페린(Taperin), 코로닌(Coronin)-1C, 임포틴 서브유닛 알파-4, Pre-mRNA-가공 인자 19, 단일가닥 DNA-결합 단백질, 미토콘드리아, 공포 단백질 분류-연관 단백질 33A, STAGA 복합체 65 서브유닛 감마, F-박스 온리 단백질 38, 단백질 C-ets-1, DNA 수선 엔도핵산분해효소 XPF, 클라트린 경쇄 A, 성장 단백질 4의 억제인자, 단백질 zer-1 상동체, 아포지질단백질 L2, 세린/아르기닌-관련 단백질 53, 전사 개시인자 IIB, Ras 억제자 단백질 1, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 116 kDa 서브유닛 a 동형 1, 스캐빈저(Scavenger) 수용체 클래스 B 멤버 1, 임포틴-11, 주기성 트립토판 단백질 1 상동체, 세퀴스토좀(Sequestosome)-1, DNA 복제 허가인자 MCM6, 루푸스 라 단백질(Lupus La protein), 40S 리보솜 단백질 S2, DNA-유도 RNA 중합효소 I, II, 및 III 서브유닛 RPABC4, 듀얼 특이성 단백질 키나아제 CLK3, 미토콘드리아 내수송 내막 트랜스로카제 서브유닛 TIM50, 사이클린-의존 키나아제 7, 인터류킨 인핸서-결합 인자 3, 폴리(U)-결합-스플라이싱 인자 PUF60, Fc 수용체-유사 A, 이질성 핵 리보핵단백질 H, 핵소체 복합체 단백질 2 상동체, DNA 토포이소머라아제 1, 진핵생물 개시인자 4A-II, 내부 동원체 단백질, ZW10 상호작용체, 엡실론-사코글리칸(Epsilon-sarcoglycan), 단백질 이황화-이소머라아제 A6, 전사 인자 E2F7, GDP-L-푸코오스 신타아제(GDP-L-fucose synthase), Runt-관련 전사 인자 3, 크로모도메인-나선효소-DNA-결합 단백질 4, SRA 스템-루프-상호작용 RNA-결합 단백질, 미토콘드리아, 폴리 [ADP-리보스] 중합효소 9, 징크 핑거 단백질 451, 코트머 서브유닛 제타-1, 진핵생물 번역 개시인자 4B, 사멸-연관 단백질 키나아제 3, 류신-풍부 반복-함유 단백질 47, 구아닐산-결합 단백질 1, 액틴-관련 단백질 2/3 복합체 서브유닛 1B, 프로테아좀 성숙 단백질, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX41, 일반 소포성 운반 인자 p115, SH2 도메인-함유 단백질 3C, 폴리아데닐산-결합 단백질-상호작용 단백질 1, 히스톤 H3.1, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX6, 폴리(rC)-결합 단백질 1, 스테로이드 호르몬 수용체 ERR1, 세포골격-연관 단백질 4, 인테그린 베타-7, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 A, F-박스 온리 단백질 7, GPN-루프 GTP가수분해효소 2, 흑색종-연관 항원 12, 염기성 류신 지퍼 및 W2 도메인-함유 단백질 2, 스토마틴(Stomatin)-유사 단백질 3, 콘덴신 복합체 서브유닛 1, 셉틴(Septin)-11, 글루타민-의존 NAD(+) 합성효소, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 5, 유비퀴틴-유사 조절자-활성화 효소 1, 디스코(Disco)-상호작용 단백질 2 상동체 B, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-24 알파 사슬, 인터그레이터 복합체 서브유닛 2, UPF0428 단백질 CXorf56, MMS19 뉴클레오티드 절제 수선 단백질 상동체, AF4/FMR2 패밀리 멤버 4, Ras-관련 C3 보툴리눔 독소 기질 1, 뼈 형태발생 단백질 수용체 유형-1B, 멀티풀 표피 성장 인자-유사 도메인 단백질 8, 캐라틴, 유형 II 세포골격 1, 종양 억제자 후보(Tumor suppressor candidate) 3, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 24, 핵 핵산-결합 단백질 C1D(Nuclear nucleic acid-binding protein C1D), 페카넥스(Pecanex)-유사 단백질 1, 종양에서 우선적으로 발현되는 흑색종 항원(Melanoma antigen preferentially expressed in tumors), RNA 엑소뉴클레아제 4, YTH 도메인-함유 패밀리 단백질 2, 프로버블 이기능성 메틸렌테트라하이드로폴산 탈수소효소/사이클로가수분해효소 2, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-29 알파 사슬, 유비퀴틴-유사 단백질 ISG15, N-아세틸전이효소 8, 단백질 푸룬(prune) 상동체 2, 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 3-키나아제 촉매 서브유닛 엘타 동형(Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta isoform), 글루타티온 과산화효소 1, 더모카인(Dermokine), PRELI 도메인-함유 단백질 1, 미토콘드리아, 추정 WAS 단백질 패밀리 상동체 3, 미토콘드리아 내수송 내막 트랜스로카제 서브유닛 Tim23, SLAM 패밀리 멤버 6, 프로버블 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 FAF-Y, 아넥신 A3, 미세소관-연관 단백질 1B, 글리옥실레이트 환원효소/하이드록시피루브산염 환원효소, 40S 리보솜 단백질 S4, Y 동형 1, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX4, EH 도메인-함유 단백질 2, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 45, 트리뉴클레오티드 반복-함유 유전자 18 단백질, 알도-케토 환원효소 패밀리 1 멤버 C1, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 35, 프리즐드(Frizzled)-2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 HECTD1, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 S1, 페옥시좀 막 단백질 PEX16, 프로-인터류킨-16, 아미도포스포리보실전이효소 (Amidophosphoribosyltransferase), Hsc70-상호작용 단백질, YEATS 도메인-함유 단백질 2, 단백질 아르기닌 N-메틸전이효소 1, 사이클릭 AMP-반응성 요소-결합 단백질 3-유사 단백질 2, 용질 운반체 패밀리 25 멤버 46, 일반 전사 인자 II-I, 40S 리보솜 단백질 S30, 2'-5'-올리고아데닐산 신타아제 1, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 알파 서브복합체 서브유닛 1, 레티콜로칼бин(Reticulocalbin)-1, S-아데노실메티오닌 신타아제 동형 유형-1, 멤

브랄린(Membralin), 디나민-유사 120 kDa 단백질, 미토콘드리아, 성장 호르몬-유발성 막관통 단백질, 열충격-관련 70 kDa 단백질 2, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 B, Ras-특이적 구아닌 뉴클레오티드-방출 인자 1, 전암-의존 음이온-선택성 채널 단백질 2, 단백질 unc-13 상동체 D, 골지체 단백질 1, 진핵생물 번역 개시인자 6, 프로버블 리보핵산분해효소 ZC3H12D, 레귤레이터(Ragulator) 복합체 단백질 LAMTOR1, 리보뉴클레오시드-디포스페이트 환원효소 서브유닛 M2 B, 징크핑거 단백질 638, B- 및 T-램프구 감쇠자(attenuator), CD44 항원, 코르동-블루(Cordon-bleu) 단백질-유사 1, C-C 케모카인 수용체 유형 7, 레귤레이터(Ragulator) 복합체 단백질 LAMTOR3, IgG 수용체 FcRn 큰 서브유닛 p51, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 LATS1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 CHIP, T세포 활성화 Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질, 혈소판 내피 세포 부착 분자, TBC1 도메인 패밀리 멤버 22A, 소포체 상주 단백질 44, 지방분해-자극 지질단백질 수용체, 글루코스-6-포스페이트 이소머라아제, 시스타틴-C, Ras-관련 단백질 Rab-11A, 카드헤린 EGF LAG 세븐-패스 G-유형 수용체 1(Cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 1), 종양 단백질 p53-유발성 단백질 11, 짧은-사슬 탈수소효소/환원효소 3, 프로버블 리보솜 생물발생 단백질 RLP24, 세롤로플라스민(Ceruloplasmin), 세라마이드 글루코실전이효소, 디스트로핀(Dystrophin), 특정할 수 없는 단백질 CXorf21, MyoD 패밀리 억제인자 도메인-함유 단백질, 옵스큐린(Obscurin)-유사 단백질 1, 베타-1,4-갈락토실전이효소 1, 혈장 막 칼슘-운반 ATP가수분해효소 1, 소포-연관 막 단백질 3, 단백질 CDV3 상동체, 페옥시레독신-1, 메틸전이효소-유사 단백질 7A, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DO 베타 사슬, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 알파, ATP-결합 카세트 서브패밀리 A 멤버 6, 14-3-3 단백질 베타/알파, 글리코실전이효소 8 도메인-함유 단백질 1, 세린 결합자 3, NACHT, LRR 및 PYD 도메인-함유 단백질 2, 바클로바이러스 IAP 반복-함유 단백질 5, 알파-만노시다아제 2, DnaJ 상동체 서브패밀리 C 멤버 5, Fas 세포사멸 억제성 분자 3, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DM 알파 사슬, 이질성 핵 리보핵단백질 A1-유사 2, 전사 조절자 단백질 BACH2, 징크핑거 단백질 107, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX46, 키뉴레니네이스(Kynureninase), 인터류킨-4 수용체 서브유닛 알파, 폴리펩티드 N-아세틸갈락토사미닐전이효소 1, 파이브로모듈린, 중심소체주변 물질 1 단백질(Pericentriolar material 1 protein), 60S 리보솜 단백질 L3, 글리코실포스파티딜이노시톨 앵커 부착 1 단백질, AT-풍부 상호작용 도메인-함유 단백질 5B, 탄수화물 술포전이효소 2, 웨치-유사 ECH-연관 단백질 1, DmX-유사 단백질 1, 14-3-3 단백질 제타/델타, 플렉신-B3, 연장 인자 Tu, 미토콘드리아, 프로토카드헤린-9, 모노글리세리드 리파아제, 아파딘- 및 알파-액티닌-결합 단백질, 혈소판 당단백질 4, 막관통 단백질 C16orf54, 컬린-연관 NEDD8-해리 단백질 1, 프롤린 및 세린-풍부 단백질 2, 프로-카데신 H(Procathepsin H), RUN 및 FYVE 도메인-함유 단백질 1, 뉴로파이브로민(Neurofibromin), 루코시알린(Leukosialin), 아레스틴(Arrestin) 도메인-함유 단백질 4, TP53-표적 유전자 5 단백질, 비타민 D-결합 단백질, 종양 피사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 13C, 포스페이트-조절 중성 엔도펩ти드분해효소, 인터류킨-1 베타, 인터류킨-17 수용체 A, 추정 열충격 70 kDa 단백질 7, 시토크롬 b 아스코르빈산-의존 단백질 3, 소포-연관 막 단백질 1, Ras GTP가수분해효소-활성화 단백질 nGAP, BRCA2 및 CDKN1A-상호작용 단백질, Rab GTP가수분해효소-활성화 단백질 1, 흑색종-연관 항원 C2, C-C 모티프 케모카인 3, Ig 감마-1 사슬 C 영역, 혈청 알부민, 기저 막-특이적 해파란 항산염 프로테오글리칸 핵심단백질, 단백질 포스파타아제 1M, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(I)/G(S)/G(T) 서브유닛 베타-1, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-23 알파 사슬, 징크핑거 단백질 ZPR1, 시토크롬 c 산화효소 어셈블리 인자 3 상동체, 미토콘드리아, Rho-GAP 도메인을 가진 Arf-GAP, ANK 반복 및 PH 도메인-함유 단백질 1, 케라틴, 유형 I 세포골격 9, 음이온 교환 단백질 2, 종양 감수성 유전자 101 단백질, A-키나아제 앵커 단백질 1, 미토콘드리아, 4-하이드록시페닐피루브산염 디옥시게나제-유사 단백질, 뉴클레오솜-리모델링 인자 서브유닛 BPTF, 센트린-3, 우리딘-시티딘 키나아제 2, 이소발래릴-CoA 탈수소효소, 미토콘드리아, 알킬디하이드록시아세톤포스페이트 신타아제, 페옥시좀, 폴리아데닐산-결합 단백질 4, 폴리아데닐산-결합 단백질 3, 브로모도메인 인접 징크핑거 도메인 단백질 2B, 단백질 unc-45 상동체 A, 철-황 클러스터 어셈블리 2 상동체, 미토콘드리아, ATP-의존 RNA 나선효소 DHX36, 다양체 저항 단백질 1, WD 반복-함유 단백질 11, 세린-풍부 코일드-코일 도메인-함유 단백질 2, 단백질 KRI1 상동체, 192 kDa 의 중심체 단백질, 징크핑거 단백질 829, 단백질 키나아제 C-결합 단백질 1, AT-풍부 상호작용 도메인-함유 단백질 1A, Msx2-상호작용 단백질, 긴-사슬-지방산-CoA 리가아제 1, 인터세포성 부착 분자 3, 트리클(Treacle) 단백질, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 7A2, 미토콘드리아, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-5 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-55 알파 사슬, 디하이드로피리미디네이스-관련 단백질 2, 디옥시우리딘 5'-트리포스페이트 뉴클레오티도가수분해효소(nucleotidohydrolase), 미토콘드리아, 트랜스로콘(Translocon)-연관 단백질 서브유닛 알파, 소포체 상주 단백질 29, 리소좀 알파-글루코시다아제, 아르마딜로 반복-함유 단백질 8, Pre-rRNA-가공 단백질 TSR1 상동체, 단백질 FAM98B, 40S 리보솜 단백질 S28, Rab GDP 해리 억제인자 알파, 리소좀-연관 막 당단백질 2, 메닌, 특정할 수 없는 단백질 Clorf131, 단백질 MON2 상동체, 주요 촉진자 슈퍼패밀리 도메인-함유 단백질 10, 단백질 CNPPD1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 MYCBP2, NEDD4 패밀리-상호작용 단백질 1, 이노시톨 헥사키스포스페이트 키나아제 2(Insitol

hexakisphosphate kinase 2), 트랜스로콘-연관 단백질 서브유닛 엘타, 분할 및 폴리아데닐화 특이성 인자 서브유닛 5, 징크핑거 단백질 281, 칼페인-1 촉매 서브유닛, 코핀-1, 오르니틴 탈카르복시화효소 안티자임 1, ER 분해-증강 알파-만노시다아제-유사 단백질 1, 핵 외피 통합 막 단백질 1, ER 막 단백질 복합체 서브유닛 4, 60S 리보솜 단백질 L17, 하전된 다포체 단백질 2a, Pre-mRNA 분할 복합체 2 단백질 Pcf11, 미오신-7, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 베타 서브복합체 서브유닛 5, 미토콘드리아, 단백질 투명 상동체 3, 시토크롬 b-c1 복합체 서브유닛 8, 인트론-결합 단백질 아쿠아리우스(aquarius), 세린/트레오닌-단백질 키나아제 38, 39S 리보솜 단백질 L43, 미토콘드리아, 단백질 투명 상동체 1, 60S 리보솜 단백질 L37, 공포 단백질 분류-연관 단백질 4A, COMM 도메인-함유 단백질 3, POTE 안키린 도메인 패밀리 멤버 E, TAR DNA-결합 단백질 43, 혜모글로빈 서브유닛 엘타, 유비퀴틴-접합 효소 E2 D2, CDK5 조절 서브유닛-연관 단백질 1, 핵 외수송 중재자 인자 NEMF, 후기 분비 경로 단백질 AVL9 상동체(Late secretory pathway protein AVL9 homolog), 연장 인자 1-베타, 폴리(A) RNA 중합효소 GLD2, 작은 연장 복합체 서브유닛 2(Little elongation complex subunit 2), 세포자멸사 1의 조절자, 징크핑거 단백질 24, G1/S-특이적 사이클린-E2, 신호 웨პ티드분해효소 복합체 서브유닛 1, Lon 단백질분해효소 상동체, 미토콘드리아, 디옥시뉴클레오티딜전이효소 말단-상호작용 단백질 1, 망막모세포종-유사 단백질 2, 컬린-4B, DDB1- 및 CUL4-연관 인자 8, 직신(Zyxin), 단백질 SDA1 상동체, 머슬블라인드-유사 단백질 3, U6 snRNA-연관 Sm-유사 단백질 LSm7, RuvB-유사 1, 칼슘-결합 단백질 39-유사, 작은 서브유닛 프로세스오솜(processome) 요소 20 상동체, 미토콘드리아-가공 웨პ티드분해효소 서브유닛 알파, DNA 리가아제 1, 감마-아미노뷰티르산 수용체-연관 단백질-유사 1, 전이 사슬-연관 막 단백질 1, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 철-황 단백질 5, 헴 옥시게나제 2, WD 반복-함유 단백질 35, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 알파 서브복합체 서브유닛 12, 핵 인자 적혈구 2-관련 인자 3, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 1, 튜불린 알파-1C 사슬, 분류 넥신-4, CWF19-유사 단백질 1, 메티오닌-tRNA 리가아제, 세포질, 핵산분해효소-민감성 요소-결합 단백질 1, pre-mRNA 3' 말단 가공 단백질 WDR33, 지방산 불포화화효소 2, 과다 로커스 단백질 4(Surfeit locus protein 4), 단백질 BIVM-ERCC5, 인터페론-유도 나선효소 C 도메인-함유 단백질 1, 융합된 상동체의 억제자, 별아교세포 포스포단백질 PEA-15, 단백질 ELYS, 용질 운반체 패밀리 23 멤버 2, 스플라이싱 인자 3B 서브유닛 5, 립포카인-활성화 킬러 T세포-유래 단백질 키나아제, 전사 2의 신호 변환기 및 활성화, 징크핑거 단백질 280C, 퍼옥시좀 아실-조효소 A 산화효소 3, 산화 스트레스-유도 성장 억제인자 2, 철-반응성 요소-결합 단백질 2, StAR-관련 지질 전달 단백질 7, 미토콘드리아, F-액틴-캐핑 단백질 서브유닛 알파-2, 미토콘드리아 폴산 수송체/운반체, 단백질-리신 N-메틸전이효소 METTL10, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 4 동형 1, 미토콘드리아, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질-유사 3-유사 단백질, Rho-관련 BTB 도메인-함유 단백질 1, Pre-mRNA-스플라이싱 인자 SPF27, 세린/아르기닌-풍부 스플라이싱 인자 1, 리보솜 생물발생 단백질 BMS1 상동체, BRCA1-연관 단백질, 지질다당류-유도 종양 피사 인자-알파인자, TraB 도메인-함유 단백질, 포스파티딜이노시톨 4-키나아제 알파, 마이크로솜 글루타티온 S-전이효소 3, 프롤릴 엔도웨პ티드분해효소, 공포 단백질 분류-연관 단백질 41 상동체, GTP가수분해효소-활성화 단백질 및 VPS9 도메인-함유 단백질 1, 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 4, 단백질 SDE2 상동체, ADP-라이보실화 인자 5, 핵 pre-mRNA 도메인-함유 단백질 2의 조절, ADP/ATP 트랜스로카제 3, 60S 리보솜 단백질 L36, 미오토로핀(Myotrophin), 단백질 PRRC2A, NSFL1 공동인자 p47, 인터페론 조절 인자 2-결합 단백질 1, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 4, S-포밀글루타티온 가수분해효소, E3 유비퀴틴/ISG15 리가아제 TRIM25, 오메가-아미다제 NIT2, COP9 시그널로좀 복합체 서브유닛 8, 아스파라진-tRNA 리가아제, 세포질, 글루코스-6-포스페이트 1-탈수소효소, 트랜스겔린(Transgelin)-2, 악성 T세포-증폭 서열 1, 시냅스낭 막 단백질 VAT-1 상동체, 칼넥신(Calnexin), 파라피브로민(Parafibromin), 전사 인자 12, 연장 시냅토태그민(synaptotagmin)-1, 스펙트린 베타 사슬, 비적혈구 4, COX 어셈블리 미토콘드리아 단백질 2 상동체, 럼프구 시토졸 단백질 2, DNA 중합효소 앱실론 서브유닛 3, 분류 넥신-1, BAG 패밀리 분자 샤퐐론 조절자 3, 베타-에놀라아제, RNA-결합 단백질 4, 데스트린(Destrin), 진핵생물 번역 개시인자 1A, Y-염색체, 5'-3' 엑소리보핵산분해효소 2, 뉴클레오포린 SEH1, 레티큘론(Reticulon)-4, 26S 단백질분해효소 조절 서브유닛 6A, 열충격 70 kDa 단백질 4L, 세포골격-연관 단백질 2, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 124, 세린-트레오닌 키나아제 수용체-연관 단백질, 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 12, 아탁신-3, 폴리글루타민-결합 단백질 1, 전사 억제자 p66-알파, 쌍성 양극성 헬릭스 단백질(Paired amphipathic helix protein) Sin3a, 리보스-5-포스페이트 이소머라아제, 막관통 및 코일드-코일 도메인-함유 단백질 1, 디네인 경쇄 로드블록-유형 1(Dynein light chain roadblock-type 1), Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 1, 이소구연산염(Isocitrate) 탈수소효소 [NADP] 세포질, 3기능성 효소 서브유닛 알파, 미토콘드리아, 분할 자극 인자 서브유닛 2, 말단 반복-결합 인자 2-상호작용 단백질 1, RNA-결합 단백질 FUS, Far 상류 요소-결합 단백질 3, TATA-결합 단백질-연관 인자 2N, 프로사포신, Myb-결합 단백질 1A, 장벽-자동통합 인자(Barrier-to-autointegration factor), 신호 인식 입자 서브유닛 SRP68, 단백질 FAM219A, 트리웨პ티딜-웨პ티드분해효소 1, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-38 알파 사슬, 프로테아좀 서브유닛 베타 유형-7, 뉴데신

(Neudesin), 투불린 베타-6 사슬, 액틴-관련 단백질 2/3 복합체 서브유닛 3, 용질 운반체 패밀리 35 멤버 F5, 미오펠린(Myoferlin), HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-44 알파 사슬, 과당-비스포스페이트 알돌라라아제 B, 중성 콜레스테롤 에스터 가수분해효소 1, FERM 도메인-함유 단백질 6, 사이클러 AMP-의존 전사 인자 ATF-4, 전사 인자 AP-1, 성장 억제 및 DNA 손상-유발성 단백질 GADD45 알파, 프로버블 C-만노실전이효소 DPY19L4, 인테그린 알파-3, 단백질 운반 단백질 Sec61 서브유닛 알파 동형 2, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 7, 엑소솜 복합체 요소 RRP42, WD 반복-함유 단백질 48, 단백질 LDOC1, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 KCTD4, DNA-결합 단백질 SATB2, 트리블(Tribbles) 상동체 3, 소핵 리보핵단백질 E, SH3 도메인-결합 글루타민산-풍부-유사 단백질 3, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-4 베타 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-4 알파 사슬, 지방산-결합 단백질, 간, 중합체성 면역글로불린 수용체, DAZ-연관 단백질 2, Lck-상호작용 막관통 어댑터 1, 시스테인-풍부 단백질 2-결합 단백질, 이기능성 3'-포스포아데노신 5'-포스포황산염 신타아제 2, 이기능성 3'-포스포아데노신 5'-포스포황산염 신타아제 1, 포스파티딜이노시톨 5-포스페이트 4-키나아제 유형-2 알파, 칼신테닌(Calsyntenin)-3, Ras-관련 단백질 Rab-20, 구조-특이적 엔도핵산분해효소 서브유닛 SLX4, 미오신 조절 가벼운 폴리펩티드 9, 중심체-연관 단백질 350, StAR-관련 지질 전달 단백질 5, WASH 복합체 서브유닛 7, 라이소카디오리핀(lysocardiolipin) 아실전이효소 1, 푸로마이신(Puromycin)-민감성 아미노펩ти드분해효소-유사 단백질, 근세포-특이적 인핸서 인자 2D, 리보솜 RNA 가공 단백질 36 상동체, G1/S-특이적 사이클린-D3, 디펩티딜 웨პ티드분해효소 1, 히스톤 아세틸전이효소 KAT6A, 추정 ATP-의존 RNA 나선효소 DHX57, 히스톤-아르기닌 메틸전이효소 CARM1, 미오신 조절 경쇄 12A, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 NDUFA4, Ras-관련 단백질 Rab-5B, 데름시딘(Dermcidin), 고리 평거 및 막관통 도메인-함유 단백질 2, 이노시톨 1,4,5-트리스포스페이트 수용체 유형 3, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM56, DNA 수선 단백질 보완성 XP-C 세포, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-35 알파 사슬, 유비퀴틴-접합 효소 E2 C, 바르테-비들 증후군 2 단백질, 단백질 S100-A8, 징크핑거 단백질 608, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 KCTD1, 세린-풍부 도메인 1을 가진 RNA-결합 단백질, 라미닌 서브유닛 베타-3, UDP-N-아세틸글루코사민-돌리킬-포스페이트 N-아세틸글루코사민포스포전이효소, DAZ-연관 단백질 1, 리보솜 단백질 S6 키나아제 알파-1, 유형 II 이노시톨 3,4-비스포스페이트 4-포스파타아제, 징크핑거 CCHC 도메인-함유 단백질 14, 프레폴린(Prefoldin) 서브유닛 5, 단백질 프레닐전이효소 알파 서브유닛 반복-함유 단백질 1, 페옥시좀 막 단백질 PEX14, 단백질 FAM134C, 돌리콜 키나아제, 진핵생물 웨პ티드 사슬 방출 인자 서브유닛 1, 사이클린-H, 인산화 CTD-상호작용 인자 1, 골지체-연관 PDZ 및 코일드-코일 모티프-함유 단백질, 단백질 파르네실전이효소/케라닐케라닐전이효소 유형-1 서브유닛 알파, SPRY 도메인-함유 단백질 3, 혈소판-활성화 인자 아세틸가수분해효소 IB 서브유닛 알파, 연장 인자 Tu GTP-결합 도메인-함유 단백질 1, 단백질 RMD5 상동체 B, 프로버블 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 HECTD4, KIF1-결합 단백질, CDNA FLJ25829 f1s, 클론 TST08126, 열충격 단백질 베타-1, 세르핀 B12, S1 RNA-결합 도메인-함유 단백질 1, 아그린(Agrin), 압하이드롤레이스(Abhydrolase) 도메인-함유 단백질 2, 머스켈린(Muskelin), DNA 중합효소 엘타 촉매 서브유닛, 징크핑거 단백질 419, 안지오모틴(Angiomotin), 단백질 스마우그(Smaug) 상동체 2, N-아세틸갈락토사민-6-설플레이스(N-acetylgalactosamine-6-sulfatase), 프로버블 C-만노실전이효소 DPY19L3, Src 기질 코르탁틴(cortactin), 신호 웨პ티드분해효소 복합체 촉매 서브유닛 SEC11A, 마트린(Matrin)-3, NFX1-유형 징크핑거-함유 단백질 1, UPF0505 단백질 C16orf62, DNA 손상-조절 자가포식 조절자 단백질 2, 세마포린(Semaphorin)-4C, 니만-피크(Niemann-Pick) C1 단백질, 막관통 9 슈퍼페밀리 멤버 2, 사이클린-의존 키나아제 19, 프로버블 글루타메이트-tRNA 리가아제, 미토콘드리아, 콘드로이틴 황산염 프로테오글리칸 4(Chondroitin sulfate proteoglycan 4), 페옥시좀 카르니틴 0-옥탄오일전이효소, WD 반복-함유 단백질 44, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 1, 미세소관 역동성 단백질 1의 조절자, GPI 트랜스아미다제 요소 PIG-S, 유비퀴틴-단백질 리가아제 E3C, 전사 연장 조절자 1, 분류 넥신-9, N-아세틸글루코사민-6-설플레이스, 티모신 베타-4, 통합 막 단백질 GPR155, 편모내 운반 단백질 122 상동체, 칼포닌(Calponin)-3, 불활성 하이드록시스테로이드 탈수소효소-유사 단백질 1, 칼사이클린(Calcyclin)-결합 단백질, F-박스 온리 단백질 31, MORN 반복-함유 단백질 1, 백혈구 수용체 클러스터 멤버 8, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 NLK, 히스톤 아세틸전이효소 KAT6B, 단백질 FAM26F, MORN 반복-함유 단백질 2, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 YTHDC2, 류신-풍부 반복-함유 단백질 1, 스팽고미엘린 포스포디에스터가수분해효소 2, 미오신 조절 경쇄 12B, 분류 넥신-6, 웨პ티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라아제-유사 2, 핵소체 GTP-결합 단백질 2, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 MRCK 알파, 2-옥소이소발레레이트 탈수소효소 서브유닛 알파, 미토콘드리아, 염색체 구조 유지 단백질 1A, 유비퀴틴-유사 조절자-활성화 효소 6, SAFB-유사 전사 조절자, 추정 열충격 단백질 HSP 90-베타 2, 유비퀴틴-유사 단백질 3, 켈치 반복 및 BTB 도메인-함유 단백질 6, WD 반복-함유 단백질 81, DDB1- 및 CUL4-연관 인자 13, T-복합체 단백질 11-유사 단백질 1, 아스파르트산염-tRNA 리가아제, 세포질, MAP 키나아제-활성화 단백질 키나아제 2, 갑상선 수용체-상호작용 단백질 11, 클러스테린(Clusterin)-연관 단백질 1, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 32, 저밀도 지질단백질 수용체 클래스 A 도메인-함유 단백질 3, 호메오도메인-상호작용 단백질 키나

아제 2, 징크핑거 단백질 318, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 BRE1B, O-아세틸-ADP-리보스 디아세틸레이스 1, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 141, 엔도리보뉴클레아제 다이서(Dicer), EVI5-유사 단백질, MAP 키나아제-상호작용 세린/트레오닌-단백질 키나아제 2, 니코틴아미드 포스포리보실전이효소, 피브로넥틴 유형 III 도메인-함유 단백질 3B, 알파-카툴린(catalin), TOX 고이동성 그룹 박스 패밀리 멤버 4, 활성화 T세포 5의 핵 인자, 연장 복합체 단백질 5, 단백질 FAM13A, 전사 인자 E2F3, 튜불린-특이적 샤페론 공동인자 E-유사 단백질, 포스포지질 스크램블아제 4, 복합체 I 중간-연관 단백질 30, 미토콘드리아, 복제 단백질 A 70 kDa DNA-결합 서브유닛, 아데닐 릴 시클라아제-연관 단백질 1, 단백질 아르기닌 N-메틸전이효소 7, LIM 도메인 키나아제 2, NADPH-시토크롬 P450 환원효소, 웨티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라아제 D, 안카린 반복 및 IBR 도메인-함유 단백질 1, 작은 G 단백질 신호 조절자 2, 단백질-글루타메이트 O-메틸전이효소, 아연 수송체 5, 웨티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라아제 FKBP8, 눈 결손 상동체 3(Eyes absent homolog 3), 니코틴아미드 리보시드 키나아제 1(Nicotinamide riboside kinase 1), PCNA-상호작용 파트너, 베타-만노시다아제, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX17, 시너진(Synergin) 감마, 크레멘(Kremen) 단백질 2, 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 VAV3, DNA 중합효소 제타 촉매 서브유닛, 히스톤 아세틸전이효소 유형 B 촉매 서브유닛, 인터페론 조절 인자 2-결합 단백질-유사, 단백질 YIF1B, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 8, 그룹 XV 포스포라이페이스 A2, 프로버블 C-만노실전이효소 DPY19L1, 프로버블 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 HERC1, 이두로네이트 2-설파테이스(Iduronate 2-sulfatase), 유형 2 락토사민 알파-2,3-시알릴전이효소(Type 2 lactosamine alpha-2,3-sialyltransferase), 단백질 FAM65B, 단백질 RCC2, DNA 리가아제 3, FAS-연관 인자 1, 게라닐게라닐 전이효소 유형-2 서브유닛 알파, CLIP-연관 단백질 2, 징크핑거 단백질 746, G 패치 도메인 및 KOW 모티프-함유 단백질, 레티노이드-유발성 세린 카르복시펩티드분해효소, 켈치-유사 단백질 15, 트래피킹 단백질 입자 복합체 서브유닛 3, Xaa-Pro 아미노펩티드분해효소 1, PMS1 단백질 상동체 1, SEC23-상호작용 단백질, 신데틴(Syndetin), CDK5 조절 서브유닛-연관 단백질 3, 엔도필린(Endophilin)-B1, GON-4-유사 단백질, MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A, KRAB 및 SCAN 도메인 5을 가진 징크핑거 단백질, 징크핑거 CW-유형 PWWP 도메인 단백질 1, 보존 올리고머 골지체 복합체 서브유닛 6, 독특한 미오신-Va, N6-아데노신-메틸전이효소 70 kDa 서브유닛, 아릴아민 N-아세틸전이효소 1, CD82 항원, 라토스테롤 산화효소(Lathosterol oxidase), 시냅브린(Synembryon)-B, 미토콘드리아 에놀라아제 슈퍼패밀리 멤버 1, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 N2, 헤르만스키-푸들라크 종후군 1 단백질, 단백질 4.1, 리신-특이적 탈메틸효소 2A, TP53-조절 키나아제, 투불린 베타-4B 사슬, 인테그린 알파-V, 단백질 이황화-이소머라아제 A5, 올리고리보핵산 분해효소, 미토콘드리아, 단백질 퍼리(furry) 상동체-유사, N-알파-아세틸전이효소 16, NatA 보조 서브유닛, 트로피닌(Trophinin), 공포 단백질 분류-연관 단백질 13C, F-박스/LRR-반복 단백질 14, F-박스/LRR-반복 단백질 17, 막관통 단백질 218, 단백질 unc-13 상동체 B, RNA-결합 단백질 랠리(Raly), 테트라트리코펩티드 반복 1을 가진 인터페론-유도 단백질(Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1), 미토콘드리아 내 수용체 서브유닛 TOM70, RNA 중합효소 II-연관 인자 1 상동체, 시토카인 수용체-유사 인자 3, 시토졸 아미노펩티드분해효소, 단백질 zyg-11 상동체 B, N-아세틸글루코사민-1-포스포전이효소 서브유닛s 알파/베타, 단백질 운반 단백질 Sec61 서브유닛 알파 동형 1, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 7(Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7), 편모내 운반 단백질 43 상동체, 징크핑거 단백질 627, 징크핑거 단백질 614, 징크핑거 단백질 324B, S100P-결합 단백질, 초기 엔도솜 항원 1, 포스포지질 스크램블아제 1(Phospholipid scramblase 1), 시알리데이스(Sialidase)-1, 핵 인자 카파-B 키나아제 서브유닛 베타의 억제인자, 디옥시리보스-포스페이트 알돌라아제, Rho-관련 BTB 도메인-함유 단백질 3, 리보솜 단백질 S6 키나아제 멜타-1, 뉴클레오포린 NDC1, 임포틴-7, 사이클린-의존 키나아제 2-연관 단백질 1, PAS 도메인-함유 세린/트레오닌-단백질 키나아제, 공포 단백질 분류-연관 단백질 18 상동체, 막관통 및 TPR 반복-함유 단백질 3, 알파/베타 가수분해효소 도메인-함유 단백질 17B, 급속초기 반응 유전자 5-유사 단백질, 카세인 키나아제 II 서브유닛 알파', DNA 절제 수선 단백질 ERCC-6-유사 2, 3'(2'),5'-비스포스페이트 뉴클레오티다아제 1, MAP 키나아제-활성화 사멸 도메인 단백질, 디액틴 서브유닛 2, 점막-연관 림프구 조직 림프종 트랜스위치 단백질 1, 추정 디옥시리보핵산분해효소 TATDN1, 인터페론 조절 인자 3, 투불린 폴리글루타밀레이스 복합체 서브유닛 2, 미세소관 역동성 단백질 3의 조절자, 프로버블 히스티딘-tRNA 리가아제, 미토콘드리아, 39S 리보솜 단백질 L52, 미토콘드리아, 텍토닌(Tectonin) 베타-프로펠러 반복-함유 단백질 2, 7SK snRNA 메틸포스페이트 캐핑 효소, 프롤린-풍부 핵 수용체 공동활성자 1, 유비퀴논 생합성 단백질 COQ9, 미토콘드리아, 클러스터된 미토콘드리아 단백질 상동체 (Clustered mitochondria protein homolog), 텍사메타손(Dexamethasone)-유도 단백질, 세마포린(Semaphorin)-4F, 지방산-결합 단백질, 표피, 아실아미노-산-방출 효소, 징크핑거 MYM-유형 단백질 4, YTH 도메인-함유 패밀리 단백질 3, A-키나아제 앵커 단백질 6, 람다-크리스탈린 상동체, 텔로머레이즈 단백질 요소 1, DNA 나선효소 B, 프레세닐린(Presenilin)-1, 징크핑거 단백질 428, NF-카파-B-억제 인자, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DHX35, 프롤릴 3-수산화효소 OGFOD1, N-알파-아세틸전이효소 20, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF135, 트롬보

스폰딘-3, NADH-유비퀴논 산화환원효소 사슬 5, 단백질 키나아제의 억제인자의 52 kDa 억제자(52 kDa repressor of the inhibitor of the protein kinase), 호메오도메인-상호작용 단백질 키나아제 1, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 RI03, YY1-연관 단백질 1, 미오신-14, LIM 도메인 및 액틴-결합 단백질 1, 징크핑거 단백질 462, 단백질 YIPF5, 추정 SMEK 상동체 3, 하전된 다포체 단백질 4b, 소안구-연관 전사 인자, 건강하지 않은 리보솜 생물 발생 단백질 2 상동체(Unhealthy ribosome biogenesis protein 2 homolog), 프로버블 28S rRNA (시토신-C(5))-메틸전이효소, 소포-연관 막 단백질 7, 류실-시스티닐 아미노펩티드분해효소, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 2, GRAM 도메인-함유 단백질 4, 핵 인자 적혈구 2-관련 인자 1, 특정할 수 없는 단백질 KIAA2013, 라이소포스포지질 아실전이효소 LPCAT4, 액틴-관련 단백질 6, 간세포 성장 인자-조절 티로신 키나아제 기질, 징크핑거 단백질 74, 포스포퓨린(Phosphofurin) 산성 클러스터 분류 단백질 1, PH 도메인 류신-풍부 반복-함유 단백질 포스파타아제 2, HMG 박스-함유 단백질 1, 아릴 탄화수소 수용체, LIM 및 SH3 도메인 단백질 1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 시노비올린(synoviolin), 공포 단백질 분류-연관 단백질 13D, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 25, RNA 중합효소-연관 단백질 CTR9 상동체, 하전된 다포체 단백질 7, RAB6A-GEF 복합체 파트너 단백질 2, UDP-글루코스:당단백질 글루코실전이효소 1, DNA-유도 RNA 중합효소 II 서브유닛 RPB9, 산화질소 신타아제, 내피, 웨პ티딜-프롤리 시스-트랜스 이소머라아제 FKBP3, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 15, WASH 복합체 서브유닛 스트럼펠린(strumpellin), 셀레노시스테인 삽입 서열-결합 단백질 2-유사, 핵 캡-결합 단백질 서브유닛 2, 메틸전이효소-유사 단백질 22, F-박스 온리 단백질 9, DmX-유사 단백질 2, 엑토뉴클레오티드 파이로포스파타아제/포스포디에스터가수분해효소 폐밀리 멤버 2, 크레아틴 키나아제 B-유형, 단백질 FAM91A1, 쌍성 박스 단백질 Pax-3(Paired box protein Pax-3), 인테그린 베타-3, 단백질 SEC13 상동체, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 SETDB2, 4 MBT 도메인 단백질 1을 가진 Scm-유사, 포크헤드 박스 단백질 M1, 뉴런 단백질 2에서 단백질 키나아제 C 및 카세인 키나아제 기질(Protein kinase C and casein kinase substrate in neurons protein 2), 클라트린 상호작용체 1, 단백질 FAM189B, 핵 수용체-상호작용 단백질 1, 중심립, 섬모 및 방추체-연관 단백질, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 38, 헤어리스의 재결합 결합 단백질 억제자(Recombining binding protein suppressor of hairless), 홀리데이 연접 인식 단백질(Holliday junction recognition protein), 인테그린 알파-5, 면역글로불린 슈퍼페밀리 멤버 8, 신호-유도 증식-연관 1-유사 단백질 1, 진핵생물 번역 개시인자 2A, 미토콘드리아 내수송 내막 트랜스로카제 서브유닛 Tim17-A, 단백질 스트로베리 노치 상동체 1(Protein strawberry notch homolog 1), 스플라이싱 인자 3B 서브유닛 6, 글루타민-tRNA 리가아제, BRCA2-상호작용 전사 억제자 EMSY, E3 SUMO-단백질 리가아제 NSE2, 망막(Retinal) 탈수소효소 1, 알파-N-아세틸글루코사미니다아제, E3 SUMO-단백질 리가아제 RanBP2, 소포체 메탈로펩티드분해효소 1, 류신-풍부 반복 플라이트리스-상호작용 단백질 1, 특정할 수 없는 단백질 C15orf41, 고친화성 cAMP-특이적 및 IBMX-무반응 3',5'-사이클릭 포스포디에스터가수분해효소 8A, 소듐/칼륨-운반 ATP가수분해효소 서브유닛 알파-2, 뉴로플라스틴(Neuroplastin), 루코트리엔(Leukotriene) A-4 가수분해효소, DNA-유도 RNA 중합효소 I 및 III 서브유닛 RPAC1, 방추사 어셈블리 체크포인트 단백질 MAD2A, 엑소솜 복합체 요소 RRP4, SET 도메인-함유 단백질 4, 막관통 단백질 70, 미토콘드리아, 방추사 어셈블리 체크포인트 단백질 MAD1, 아키린(Akirin)-2, BCL2/아데노바이러스 E1B 19 kDa 단백질-상호작용 단백질 2, U3 소핵소체 RNA-연관 단백질 15 상동체, 파신(Fascin), 프로테아좀 서브유닛 알파 유형-7, 14-3-3 단백질 앱실론, 스픈들린(Spindlin)-3, LETM1 및 EF-핸드 도메인-함유 단백질 1, 미토콘드리아, 핵소체 단백질 14, 유비퀴틴-접합 효소 E2 Z, 연장 복합체 단백질 1, DNA 수선 단백질 XRCC4, 임포틴-5, 스플라이싱 인자 1, 포스파티딜이노시톨 4-포스페이트 3-키나아제 C2 도메인-함유 서브유닛 베타, 아세틸-조효소 A 수송체 1, 징크핑거 단백질 275, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 HACE1, AT-풍부 상호작용 도메인-함유 단백질 2, 테트라스파닌-33, 페옥시좀 어셈블리 인자 2, 구강안면수족지증후군(Oral-facial-digital syndrome) 1 단백질, 활성화 T세포의 핵 인자, 세포질 1, TBC1 도메인 폐밀리 멤버 8, 단백질 MEF2BNB, 복합체 I 어셈블리 인자 TMEM126B, 미토콘드리아, DNA 중합효소 델타 서브유닛 3, 감마-세크레타아제 서브유닛 APH-1A, Bcl-2-변형 인자, 부고환-특이적 알파-만노시다아제, Ras 연관 도메인-함유 단백질 3, 특정할 수 없는 단백질 C15orf61, 스픈들린-1, 콜린에스터가수분해효소(Cholinesterase), 아세틸-CoA 카르복실라아제 1, 막관통 단백질 87A, 리실 산화효소 상동체 3, 크로마틴 서브페밀리 E 멤버 1-연관의 SWI/SNF-관련 바탕질-연관 액틴-의존 조절자, 프로스타마이드/프로스타글란딘 F 신타아제(Prostamide/prostaglandin F synthase), E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM4, MAGUK p55 서브페밀리 멤버 2, Far 상류 요소-결합 단백질 1, 디메틸아닐린 일산소첨가효소 [N-산화물-형성] 4, 디하이드로페리미딘 탈수소효소 [NADP(+)], 정자형성(Spermatogenesis)-연관 단백질 20, AN1-유형 징크핑거 단백질 6, YTH 도메인-함유 폐밀리 단백질 1, SUN 도메인-함유 단백질 2, 45 kDa 칼슘-결합 단백질, 인터그레이터 복합체 서브유닛 6, 단백질 라인 상동체 1(Protein Lines homolog 1), 프롤린-풍부 단백질 7, 징크핑거 MIZ 도메인-함유 단백질 2, RNA-결합 단백질 5, 세린/아르기닌-풍부 스플라이싱 인자 10, 테트라스파닌(Tetraspanin)-4, 리보솜 RNA 작은 서브유닛 메틸전이효소 NEP1, 프레세닐린(Presenilin)-2, 프롤릴 3-수산화효소 2, 미토겐-활성

화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 1, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 121, 파골세포-자극 인자 1, 39S 리보솜 단백질 L35, 미토콘드리아, UDP-N-아세틸헥소aminase-유사 단백질 1, RNA-결합 단백질 39, 타이오레독신-유사 단백질 AAED1, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 K, 단백질 타임리스(timeless) 상동체, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 6, ATP-결합 카세트 서브페밀리 A 멤버 3, 빈클린(Vinculin), 미세소관-연관 단백질 1A, C-Jun-아미노-말단 키나아제-상호작용 단백질 2, 플라코필린-2, 39S 리보솜 단백질 L34, 미토콘드리아, Ras-관련 단백질 Rab-27A, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 타우줄드(tousled)-유사 1, 단백질 S100-A4, 센트리올린(Centriolin), 전사 억제자 CTCF, 골진 서브페밀리 A 멤버 3, 사멸-유도자 제거자(obliterator) 1, 글리코겐 탈분지(debranching) 효소, 막관통 단백질 181, A-키나아제 앵커 단백질 9, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 MYLIP, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(i) 서브유닛 알파-2, 웨티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라아제 FKBP4, 메타신(Metaxin)-1, 특정할 수 없는 단백질 KIAA1143, 불구 상동체 2, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 타우줄드-유사 2, T 세포에 의해 인식되는 편평상피 세포 암종 항원 3(Squamous cell carcinoma antigen recognized by T-cells 3), 천연 저항-연관 대식세포 단질 2, S-아데노실-L-메티오닌-의존 tRNA 4-디메틸와이오신(4-demethylwyosine) 신타아제, 푸로마이신(Puromycin) 민감성 아미노펩티드분해효소, 프로토카드헤린 감마-A11, 진핵생물 웨티드 사슬 빙출 인자 GTP-결합 서브유닛 ERF3A, 프로토카드헤린 Fat 1, H(+)/C1(-) 교환 수송체 7, 징크핑거 단백질 407, 데스모플라킨(Desmoplakin), 웰치-유사 단백질 7, H(+)/C1(-) 교환 수송체 3, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 3C, 인터류킨-17 수용체 C, 용질 운반체 패밀리 22 멤버 18, 소듐/칼륨-운반 ATP가수분해효소 서브유닛 베타-1, ATP-결합 카세트 서브페밀리 B 멤버 8, 미토콘드리아, 소르빈(Sorbin) 및 SH3 도메인-함유 단백질 2, 히스티딘-tRNA 리가아제, 세포질, 프로버블 양이온-운반 ATP가수분해효소 13A2, 독특한 미오신-Ib, MAP/미세소관 친화성-조절 키나아제 3, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 플라빈단백질 2, 미토콘드리아, 세라마이드 신타아제 5, 전사 중간 인자 1-베타, 아르기닌-tRNA 리가아제, 세포질, 신경분비 단백질 VGF, U8 snoRNA-디캐핑 효소, 부고환 분비 단백질 E1, 페닐알라닌-tRNA 리가아제 알파 서브유닛, 징크핑거 단백질 536, 혈관 내피 성장 인자 A, 디캐핑 및 엑소리보핵산분해효소 단백질, 글리아(Glia)-유래 네신, PITH 도메인-함유 단백질 1, 감마-아미노뷰티르산 수용체 서브유닛 베타-3, 리신-특이적 탈메틸효소 3B, 단백질 투명 상동체 2, 핵 단백질 국소화 단백질 4 상동체, 알데하이드 탈수소효소 패밀리 1 멤버 A3, 유비퀴틴-유사 단백질 5, 징크핑거 BED 도메인-함유 단백질 5, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 5, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 1, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX18, 염색체 구조 유지 단백질 2, 디하이드로피리미디네이스-관련 단백질 1, 미토콘드리아 내수송 수용체 서브유닛 TOM20 상동체, ADP-라이보실화 인자 3, WD 반복-함유 단백질 26, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 3, 징크핑거 단백질 579, 우리딘 포스포릴라아제 1, MORF4 패밀리-연관 단백질 1, 세포외낭 복합체 요소 1, 케라틴, 유형 I 세포골격 10, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 18, 유사분열 체크포인트 세린/트레오닌-단백질 키나아제 BUB1, 막관통 단백질 131, 세라마이드 신타아제 6, MICOS 복합체 서브유닛 MIC25, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF114, JNK1/MAPK8-연관 막 단백질, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 14, 브레펠린 A-억제 구아닌 뉴클레오티드-교환 단백질 2, 엑소솜 복합체 요소 MTR3, PR 도메인 징크핑거 단백질 4, 단백질 CutA, 트래피킹 단백질 입자 복합체 서브유닛 2-유사 단백질, TGF-베타-활성화 키나아제 1 및 MAP3K7-결합 단백질 1, 사이클린-의존 키나아제 2-연관 단백질 2, 윙스 어파트(Wings apart)-유사 단백질 상동체, Pre-mRNA-스플라이싱 인자 ATP-의존 RNA 나선효소 PRP16, 2공 칼슘 채널 단백질 1, DNA/RNA-결합 단백질 KIN17, 리보핵단백질 PTB-결합 1, 스테롤 조절 요소-결합 단백질 1, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 알파 서브복합체 어셈블리 인자 4, 프롤린-풍부 핵 수용체 공동활성자 2, 징크핑거 단백질 526, 단백질 위즈(Wiz), PHD 평거 단백질 23, 카르복시메틸렌부테놀리다아제(Carboxymethylenebutenolidase) 상동체, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 15B, 추정 PIP5K1A 및 PSMD4-유사 단백질, 아실-단백질 싸이오가수분해효소 1, 알파-1,2-만노실전이효소 ALG9, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 10, 소포 운반 단백질 SEC20, 3기능성 도메인 단백질, 이노시톨 혼합설휘트리트 및 디포스포이노시톨-펜타키스포스페이트 키나아제 1, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX10, 징크핑거 단백질 292, 류신-풍부 반복 및 칼포닌 상동성 도메인-함유 단백질 3, 칼슘-결합 단백질 39, 작은 통합 막 단백질 15, 단백질 포스파타아제 1A, ATP-의존 RNA 나선효소 DHX29, 염색체 구조 유지 단백질 6, 칼데스몬(Caldesmon), REST 공동억제자 1, 칼모듈린-유사 단백질 4, F-박스/WD 반복-함유 단백질 5, 징크핑거 RNA-결합 단백질, L-아미노아디핀산염-세미알데하이드 탈수소효소-포스포판테테이닐 전이효소(L-amino adipate-semialdehyde dehydrogenase-phosphopantetheinyl transferase), Hom s 5, 하모닌(Harmonin), tRNA 셀레노시스테인 1-연관 단백질 1, 공포 단백질 분류-연관 단백질 35, 아르지니노숙신산염(Argininosuccinate) 신타아제, RNA-결합 단백질 3, 40S 리보솜 단백질 S6, 미오신-11, 탄산무수화효소 12, 미오신-10, 카르복시-말단 도메인 RNA 중합효소 II 폴리펩티드 A 작은 포스파타아제 2, 전기생성 소듐 중탄산염 공동수송체 1, 표피 성장 인자 수용체, 39S 리보솜 단백질 L49, 미토콘드리아, ELKS/Rab6-상호작용/CAST 패밀리 멤버 1, 스타테린(Statherin), ATP-의존 RNA 나선효소 DDX1,

6-포스포프록토-2-키나아제/과당-2,6-비스포스파타아제 3, 포르민-유사 단백질 3, 연장 복합체 단백질 2, 프로스타글란딘 G/H 신타아제 1, ATP-의존 DNA 나선효소 Q5, 핵소체 단백질 10, 타이오레독신-유사 단백질 1, ETS 트랜스위치 변이체 3, 액틴, 알파 골격근, KAT8 조절 NSL 복합체 서브유닛 3, 중성 및 염기성 아미노산 운반 단백질 rBAT, 미오튜불라린-관련 단백질 2, 글루타티온 S-전이효소 Mu 4, ADP-라이보실화 인자-유사 단백질 2-결합 단백질, A-키나아제-상호작용 단백질 1, 분류 넥신-7, 세린-단백질 키나아제 ATM, 폴리 [ADP-리보스] 중합효소, 피에조-유형 기계민감성 이온 채널 요소 1(Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1), 다약제 저항-연관 단백질 1, 글루타티온-특이적 감마-글루타밀사이클로전이효소 1, 대식세포 메탈로엘라스테이스, SURP 및 G-페치 도메인-함유 수용체 1, 슈도우리딜산염 신타아제 7 상동체-유사 단백질, La-관련 단백질 1, 아데닐산 키나아제 2, 미토콘드리아, ATR-상호작용 단백질, 막관통 단백질 41B, 단백질 SZT2, 과도 수용체 전위 양이온 채널 서브페밀리 V 멤버 2, 포스파티딜콜린 수송체 ABCB4, Ras GTP가수분해효소-활성화-유사 단백질 IQGAP2, F-박스 DNA 나선효소 1, Fas 세포사멸 억제성 분자 1, 인터페론 조절 인자 2-결합 단백질 2, 불활성 세린/트레오닌-단백질 키나아제 VRK3, 보체 C1q 종양因子 인자-관련 단백질 3, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 106, LIM 및 노화(senescent) 세포 항원-유사-함유 도메인 단백질 1, 피브리노겐 알파 사슬, 사이토스핀(Cytospin)-B, DNA-유도 RNA 중합효소 III 서브유닛 RPC7, 넌센스 전사 1의 조절자, 케라틴, 유형 II 세포골격 2 표피, 젠(Gem)-연관 단백질 4, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 ASH1L, MORC 패밀리 CW-유형 징크핑거 단백질 4, C-말단-결합 단백질 2, 염기성 침(salivary) 프롤린-풍부 단백질 2, 침 산성 프롤린-풍부 포스포단백질 1/2, 히스톤 샤페론 ASF1A, Beclin-1, 추정 메틸전이효소-유사 단백질 15P1, 추정 말초 벤조디아제핀(benzodiazepine) 수용체-관련 단백질, 단백질 FAM216A, AP-2 복합체 서브유닛 베타, PHD 및 고리 평거 도메인-함유 단백질 1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRAF7, 전암-의존 음이온-선택성 채널 단백질 3, F-박스/WD 반복-함유 단백질 11, 단백질 O-GlcNAcase, 튜불린-접힘 공동인자 B, 활성화 신호 코인터그레이터 1 복합체 서브유닛 1, 폴리피리미딘 트랙트-결합 단백질 2, 미토콘드리아 계놈 유지 액소뉴클레아제 1, NEDD4-결합 단백질 2-유사 1, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 38, 단백질 sel-1 상동체 3, RNA 중합효소 III 전사 MAF1 상동체의 억제자, 베르시칸(Versican) 핵심단백질, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 2E, 내피 PAS 도메인-함유 단백질 1, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 NSD2, 아밀로이드-유사 단백질 2, 전사 개시인자 TFIID 서브유닛 4, 시스테인 및 히스티딘-풍부 단백질 1, 포르민-유사 단백질 2, KRR1 작은 서브유닛 프로세오솜 요소 상동체, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 116 kDa 서브유닛 a 동형 3, 디메실린(Dymeclin), 히스톤 디아세틸레이스 4, 용질 운반체 패밀리 2, 촉진 글루코스 수송체 멤버 1, 트리펩티딜-펩티드분해효소 2, 프로버블 UDP-당 수송체 단백질 SLC35A5, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX60-유사, 시스타틴(Cystatin)-A, 스플라이싱 인자 U2AF 65 kDa 서브유닛, 막-결합 전사 인자 부위-1 단백질분해효소, UBX 도메인-함유 단백질 4, 키네신-유사 단백질 KIF11, FAST 키나아제 도메인-함유 단백질 2, LEM 도메인-함유 단백질 2, 갈렉틴(Galectin)-3, 용질 운반체 패밀리 12 멤버 6, BCL2/아데노바이러스 E1B 19 kDa 단백질-상호작용 단백질 3, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 56 kDa 조절 서브유닛 감마 동형, 바르데-비들 증후군 4 단백질, 프로게스틴 및 adipoQ 수용체 패밀리 멤버 4, 40S 리보솜 단백질 S23, 퍼옥시좀 막 단백질 PMP34, 에그젤리-관련 단백질에 대한 다낭신장병 및 수용체(Polycystic kidney disease and receptor for egg jelly-related protein), 단백질 레드(RED), 단백질 KHNNY, 40S 리보솜 단백질 S15, 추정 메틸전이효소 NSUN6, Sin3 히스톤 디아세틸레이스 공동억제자 복합체 요소 SDS3, 단백질 S100-A10, 흑색종-연관 항원 D4, 칼슘/칼모듈린-의존 단백질 키나아제 유형 IV, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF19B, 거дин(Girdin), 테스틴, 크로마틴 서브페밀리 B 멤버 1의 SWI/SNF-관련 바탕질-연관 액틴-의존 조절자, 칼슘 흡수 단백질 2, 미토콘드리아, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 25, 성장 단백질 5의 억제인자, 선 오브 세븐리스 상동체 2, 트랜스-글지체 네트워크 통합 막 단백질 2, 인슐린-유사 성장 인자 2 mRNA-결합 단백질 3, 전사 인자 SOX-8, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 DCLK2, 골진 서브페밀리 A 멤버 5, TBC1 도메인 패밀리 멤버 13, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DR 베타 5 사슬, E3 SUMO-단백질 리가아제 CBX4, PWPP 도메인-함유 단백질 MUM1, 인터페론-유도 막관통 단백질 2, DNA 중합효소 카파, 메티오닌 신타아제, 크로마틴 서브페밀리 A 함유 DEAD/H 박스 1의 SWI/SNF-관련 바탕질-연관 액틴-의존 조절자, 트랜스위치 단백질 SEC63 상동체, 크로모도메인 Y-유사 단백질, 프로콜라겐-리신, 2-옥소글루타레이트 5-디옥시게나제 2, F-박스 온리 단백질 28, 3부 모티프-함유 단백질 34, 튜불린-티로신 리가아제, DNA 토포이소머라아제 3-베타-1, 헤르만스키-푸들라크 증후군 3 단백질, G/T 미스매치-특이적 티민 DNA 글리코실레이즈, 트랜스듀신 베타-유사 단백질 3, 음성 활성산소의 조절자, BAG 패밀리 분자 샤페론 조절자 2, 강글리오시드 GM2 활성자, RNA-결합 단백질 12B, 베타-갈락토시드 알파-2,6-시알릴전이효소 1, 디넥틴 서브유닛 5, N-말단 Xaa-Pro-Lys N-메틸전이효소 1, Ran-결합 단백질 9, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF216, SET 도메인-함유 단백질 5, F-박스/WD 반복-함유 단백질 7, TRIO 및 F-액틴-결합 단백질, 플레크스 트린 상동성 도메인-함유 패밀리 A 멤버 2, 베타-액틴-유사 단백질 2, 인터페론 유전자 단백질의 자극기, 추정

V-set 및 면역글로불린 도메인-함유-유사 단백질 IGHV40R15-8, Ig 카파 사슬 V-I 영역 HK102, 아라키도네이트(Arachidonate) 5-리폭시게네이스, U2 snRNP-연관 SURP 모티프-함유 단백질, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-3 알파 사슬, 핵공 복합체 단백질 Nup50, 트리뉴클레오티드 반복-함유 유전자 6B 단백질, 4개의 반 LIM 도메인 단백질 2(Four and a half LIM domains protein 2), 단백질 이황화-이소머리아제, 방사상 스포크 헤드(Radial spoke head) 단백질 3 상동체, 콜라겐 알파-3(VI) 사슬, 시냅토브레빈(Synaptobrevin) 상동체 YKT6, 미오튜불라린-관련 단백질 6, 폴리펩티드 N-아세틸갈اكتوسaminyl전이효소 2, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 5B, 미토콘드리아, Dol-P-Man:Man(7)GlcNAc(2)-PP-Dol 알파-1,6-만노실전이효소, 세르글리신(Serglycin), UDP-글루코론산 탈카르복시화효소 1, 인테그린 베타-2, 포크헤드-연관 도메인-함유 단백질 1, 징크핑거 단백질 36, C3H1 유형-유사 2, 염화물 세포내 채널 단백질 6, Rab3 GTP가수분해효소-활성화 단백질 비-촉매 서브유닛, 구아닐산-결합 단백질 4, 세포 분열 조절 단백질 42 상동체, 40S 리보솜 단백질 S27-유사, 셉틴-9, 마크로시알린(Macrosialin), 세린/트레오닌-단백질 키나아제 RI01, 전사 연장 인자 A 단백질 1, 막판통 단백질 14A, 단백질 네프로(nempro) 상동체, 토신(Torsin)-4A, 단백질 CEBPZOS, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-57 알파 사슬, Ras-관련 단백질 M-Ras, DNA 중합효소 엘타 서브유닛 2, 징크핑거 단백질 343, ADP-라이보실화 인자 6, 디스코이딘(Discoidin), CUB 및 LCCL 도메인-함유 단백질 2, 디옥시하이푸신(Deoxyhypusine) 신타아제, 라이소포스포지질 아실전이효소 5, 핵 캡-결합 단백질 서브유닛 1, 40S 리보솜 단백질 S27, 세르핀 H1, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 30A, A-키나아제 앵커 단백질 8-유사, 액틴-관련 단백질 3, 이노시톨-테트라키스포스페이트 1-키나아제(Insitol-tetrakisphosphate 1-kinase), STE20-관련 키나아제 어댑터 단백질 알파, 그랜칼신(Grancalcin), 전사 억제자 p66-베타, 시토크롬 b-245 중쇄, 라노스테롤(Lanosterol) 신타아제, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 12A, 단백질 FAM168A, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-16 베타 사슬, 로타린(Rotatin), 히스톤 H2A 유형 1-B/E, SH3 도메인-결합 글루타민산-풍부-유사 단백질, WD 반복 도메인 포스포이노시타이드-상호작용 단백질 3, 리신-특이적 탈메틸효소 6B, 폴리 [ADP-리보스] 중합효소 8, 편모내 운반 단백질 25 상동체, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 setd3, Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 12, 세포 분열 주기 단백질 16 상동체, ATP-의존 아연 메탈로프로테아제 YME1L1, 유비퀴틴 싸이오가수분해효소 OTUB1, 호메오박스-함유 단백질 1, 단백질 FAM162A, 그룹 XIIB 분비 포스포라이페이스 A2-유사 단백질, SH3 도메인-결합 단백질 2, 14-3-3 단백질 eta, CTTNBP2 N-말단-유사 단백질, 클라스핀(Clapin), ADP-라이보실화 인자 4, 게라닐게라닐 전이효소 유형-1 서브유닛 베타, 갈렉틴(Galectin)-2, CAAAX 프레닐 단백질분해효소 1 상동체, 포스포라이페이스 D1, DNA-유도 RNA 중합효소 III 서브유닛 RPC4, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 MARK2, FGFR1 종양유전자 파트너 2, 4F2 세포-표면 항원 중쇄, 브로모도메인-함유 단백질 8, 미토콘드리아 조효소 A 수송체 SLC25A42, 말단 우리딜릴전이효소 7, 하이신(Hyccin), 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2B 촉매 서브유닛 베타 동형, 전사 인자 SOX-9, F-박스/LRR-반복 단백질 6, 아디포넥틴(adiponectin) 수용체 단백질 1, 리보솜 단백질 S6 키나아제 베타-1, 징크핑거 단백질 655, 프로버블 아미노펩티드분해효소 NPEPL1, 돌리킬-디포스포올리고당-단백질 글리코실전이효소 서브유닛 1, 핵 전사 인자 Y 서브유닛 감마, COUP 전사 인자 2, 크로모도메인-나선효소-DNA-결합 단백질 1, 글리코겐 포스포릴라아제, 뇌 형태, 디스인테그린 및 금속단백질분해효소 도메인-함유 단백질 23, 인슐린-유사 성장인자 I, 센트린-특이적 단백질분해효소 2, 액틴, 알파 심장 1, 세포자멸사-유도 인자 1, 미토콘드리아, 덴티클리스(Denticleless) 단백질 상동체, 균형질/소포체 칼슘 ATP가수분해효소 2, 크로모도메인-나선효소-DNA-결합 단백질 3, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 EHMT1, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 6, 크로마틴 복합체 서브유닛 BAP18, 후기-촉진 복합체 서브유닛 16, 세포외낭 복합체 요소 6, 디하이드로돌리킬 디포스페이트 신타아제 복합체 서브유닛 NUS1, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 27, DNA-유도 RNA 중합효소 II 서브유닛 RPB11-b2, 텐신(Tensin)-1, 케라틴, 유형 I 세포골격 19, UPF0568 단백질 C14orf166, 형태형성 1의 디세벨드(Disheveled)-연관 활성자, 싸이오퓨린 S-메틸전이효소, 터프텔린, 자가포식-관련 단백질 9A, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 6 조절 안카린 반복 서브유닛 C, 류신-풍부 반복-함유 단백질 41, 막판통 단백질 50A, snRNA-활성화 단백질 복합체 서브유닛 4, 갈렉틴-8, WAS/WASL-상호작용 단백질 패밀리 멤버 1, ATP 신타아제 F(0) 복합체 서브유닛 C2, 미토콘드리아, MIT 도메인-함유 단백질 1, 28S 리보솜 단백질 S24, 미토콘드리아, 글리신-tRNA 리가아제, 유비퀴틴-단백질 리가아제 E3A, 이기능성 폴리뉴클레오티드 포스파타아제/키나아제, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 PLK2, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 16, 콜레스테릴 에스터 전달 단백질, Rho GDP-해리 억제인자 1, F-박스/LRR-반복 단백질 19, 인터류킨-12 서브유닛 알파, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 19, 2'-디옥시뉴클레오시드 5'-포스페이트 N-가수분해효소 1, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 15A, 막판통 단백질 140, DNA 손상-유발성 전사 4 단백질, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 28, 베타-2-신트로핀, 주베린(Joubertin), 리보스-포스페이트 파이로포스포키나아제 1, 불활성 티로신-단백질 키나아제 7, 단백질 LYRIC, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, 알파 사슬 G, 전사 어댑터 2-알파, 콜수 세포 핵 분화 항원, 인테그린 베타-1, 용질 운반체 패밀리 25 멤버 43, UDP-N-아세틸글루코사민 수송체, 징크핑거 단백질 573, 유비퀴틴

-접합 효소 E2 E1, A11-트랜스-레티놀 13,14-환원효소, 라미닌 서브유닛 감마-1, 브로모도메인 및 WD 반복-함유 단백질 1, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX51, 시토졸 퓨린 5'-뉴클레오티다아제, 스테롤 조절 요소-결합 단백질 분할-활성화 단백질, 탄카라제-1, 징크핑거 단백질 609, M-기 유도자 포스파타아제 2, 특정할 수 없는 단백질 C8orf59, 편모내 운반 단백질 27 상동체, RNA-결합 모티프, 단일가닥-상호작용 단백질 2, S-기 키나아제-연관 단백질 1, 미토콘드리아 분열 과정 단백질 1, 단백질 SHQ1 상동체, 카르복시펩티드분해효소 Q, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 10, 카디오리핀 신타아제 (CMP-형성), 스플라이싱 조절 글루타민/리신-풍부 단백질 1, ATP-결합 카세트 서브페밀리 A 멤버 7, AT-풍부 상호작용 도메인-함유 단백질 1B, 소듐/칼륨-운반 ATP가수분해효소 서브유닛 베타-3, 고리 핑거 단백질 214, UDP-글루쿠론산전이효소 1-10, 발달ally-조절 GTP-결합 단백질 2, 전사 인자 Maf, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 35, GRIP 및 코일드-코일 도메인-함유 단백질 2, 전사 인자 IIIB 90 kDa 서브유닛, TAF6-유사 RNA 중합효소 II p300/CBP-연관 인자-연관 인자 65 kDa 서브유닛 6L, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 6 조절 안키린 반복 서브유닛 B, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 27, 징크핑거 단백질 148, 글루타메이트-풍부 WD 반복-함유 단백질 1, TBC 도메인-함유 단백질 키나아제-유사 단백질, mRNA-디캐핑 단백질 4의 인핸서, 쿠논 산화환원효소-유사 단백질 1, 전사 개시인자 TFIID 서브유닛 2, 베타-헥소사미니다아제 서브유닛 베타, 막관통 단백질 234, 28S 리보솜 단백질 S29, 미토콘드리아, CAS1 도메인-함유 단백질 1, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 4, 리소좀-관련 세포소기관 복합체 1 서브유닛 3의 생물발생, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 11, 징크핑거 및 호메오박스 단백질 2, 간암-유래 성장 인자, 암/고환 항원 2, 히스톤 디아세틸레이스 6, 보존 올리고머 골지체 복합체 서브유닛 7, 스트리아틴-4, 트리카복실레이트 운반 단백질, 미토콘드리아, 일반 전사 인자 IIF 서브유닛 2, RNA 탈메틸효소 ALKBH5, 포스파티딜이노시티드 포스파타아제 SAC2, tRNA-스플라이싱 엔도핵산분해효소 서브유닛 Sen34, WAS/WASL-상호작용 단백질 패밀리 멤버 2, 프로토카드헤린 감마-C3, 라운드 정세포 염기성 단백질 1-유사 단백질, 알파-만노시다아제 2C1, 전사 인자 p65, 세린 단백질분해효소 23, 스플라이싱 인자, 아르기닌/세린-풍부 15, 신경병 표적 에스터가수분해효소, 튜불린 앱실론 사슬, MICOS 복합체 서브유닛 MIC13, 엔도핵산분해효소 도메인-함유 1 단백질, 소듐-의존 포스페이트 운반 단백질 4, 탈유비퀴틴화 단백질 VCIP135, 220 kDa의 키나아제 D-상호작용 기질, 다포체 서브유닛 12A, 이질성 핵 리보핵단백질 D-유사, 감마-아유신, 뉴클레오티드 교환 인자 SIL1, 단백질 FAM76B, 핵 유사분열 장치 단백질 1, 이소아스파르til 웹티드분해효소/L-아스파라기나제, 크로모박스 단백질 상동체 2, 섬모- 및 편모-연관 단백질 97, 험-결합 단백질 1, SCY1-유사 단백질 2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF123, 전사 종결 인자 1, COP9 시그널로좀 복합체 서브유닛 4, UDP-N-아세틸글루코사민-펩티드 N-아세틸글루코사미닐전이효소 110 kDa 서브유닛, 보존 올리고머 골지체 복합체 서브유닛 2, Rho-연관 단백질 키나아제 2, 특정할 수 없는 단백질 Clorf43, 단백질 FAM179B, 사이클리 AMP-반응성 요소-결합 단백질 1, 엔도텔린-전환 효소 1, 토신-1A-상호작용 단백질 1, ATP-결합 카세트 서브페밀리 E 멤버 1, 5'-3' 엑소리보핵산분해효소 1, MAX 유전자-연관 단백질, 단백질 MAK16 상동체, Rho-GAP 도메인을 가진 Arf-GAP, ANK 반복 및 PH 도메인-함유 단백질 3, 리신-특이적 탈메틸효소 5B, 신호 인식 입자 9 kDa 단백질, DnaJ 상동체 서브페밀리 C 멤버 16, CSC1-유사 단백질 1, 39S 리보솜 단백질 L38, 미토콘드리아, 골진 서브페밀리 A 멤버 2, N-알파-아세틸전이효소 25, NatB 보조 서브유닛, ADP-라이보실화 인자-유사 단백질 2, 단백질 아스테릭스(Asterix), 대퍼(Dapper) 상동체 1, 막관통 단백질 64, 전사 인자 EB, 마그네슘 수송체 NIPA2, DnaJ
상동체 서브페밀리 C 멤버 8, 막-결합 전사 인자 부위-2 단백질분해효소, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 134, 키뉴레닌(Kynurenine) 3-일산소첨가효소, 웨피딜-프롤릴 시스-트랜스 이소마라아제 F, 미토콘드리아, GH3 도메인-함유 단백질, AF4/FMR2 패밀리 멤버 1, 트래피킹 단백질 입자 복합체 서브유닛 9, 칼시뉴린 B 상동 단백질 1, 폴리(ADP-리보스) 글리코가수분해효소 ARH3, TERF1-상호작용 핵 인자 2, 프레폴딘 서브유닛 2, 푸밀리오 상동체 1, SH3 도메인을 가진 Arf-GAP, ANK 반복 및 PH 도메인-함유 단백질 2, 단백질 CMSS1, 베타-락타마아제-유사 단백질 2, ERO1-유사 단백질 알파, 단백질 SLX4IP, 공포 단백질 분류-연관 단백질 8 상동체, 고리 핑거 단백질 145, 유형 II 이노시톨 1,4,5-트리스포스페이트 5-포스파타아제, 막관통 전방 후방 형질전환 단백질 1 상동체(Transmembrane anterior posterior transformation protein 1 homolog), 글루타밀-tRNA(Gln) 아미도전이효소 서브유닛 A, 미토콘드리아, G1/S-특이적 사이클린-D2, 전사 종결 인자 1, 미토콘드리아, 스테롤 26-수산화효소, 미토콘드리아, 알파/베타 가수분해효소 도메인-함유 단백질 17C, PHD 핑거 단백질 10, SNF-관련 세린/트레오닌-단백질 키나아제, 전사 개시인자 TFIID 서브유닛 1-유사, 슈틴(Shootin)-1, 글루코코르티코이드 수용체, 히스톤 H2A 탈유비퀴틴화효소 MYSM1, CD9 항원, 칼슘 신호-조절 사이클로필린 리간드, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 베타 서브복합체 서브유닛 6, 티로실-DNA 포스포디에스터가수분해효소 2, 60 kDa SS-A/Ro 리보핵단백질, 인슐린-분해 효소, 시토졸 5'-뉴클레오티다아제 3A, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 26, 리보솜 단백질 S6 키나아제 알파-3, DNA 중합효소 eta, 글리실펩티드 N-테트라데칸오일전이효소 1, DNA-유도 RNA 중합효소 I, II, 및 III 서브유닛 RPABC1, 부피-조절 음이온 채널 서브유닛 LRRC8D, 웨피드-N(4)-(N-아세틸-베타-글루코

사미닐)아스파라진 아미다제, GA-결합 단백질 서브유닛 베타-1, 역방위 포르민-2, 옥시스테롤-결합 단백질, 포스포지질 하이드로페온사이드 글루타티온 과산화효소, 미토콘드리아, 크로마틴 어셈블리 인자 1 서브유닛 B, 추정 열충격 단백질 HSP 90-알파 A5, 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 3-키나아제 촉매 서브유닛 감마 동형, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 4, WD 반복-함유 단백질 47, 프로버블 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 FAF-X, 소포체 아미노펩티드분해효소 1, HEAT 반복-함유 단백질 1, cAMP-특이적 3',5'-사이클릭 포스포디에스터가수분해효소 4B, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 11-상호작용 단백질, 아틀라스틴(Atlastin)-3, 글리세롤-3-포스페이트 아실전이효소 4, 이기능성 조효소 A 신타아제, 아르기닐 아미노펩티드분해효소-유사 1, 산성류신-풍부 핵 포스포단백질 32 패밀리 멤버 A, 만노실-올리고당 글루코시다아제, rRNA 메틸전이효소 1, 미토콘드리아, tRNA-스플라이싱 엔도핵산분해효소 서브유닛 Sen15, 액토-NOX 이황화-티올 교환자 1, 징크핑거 단백질 662, 글루타민-과당-6-포스페이트 아미노전이효소 [이성화] 2, 전사 중간 인자 1-알파, 니코티네이트 포스포리보실전이효소, 5-아미노레볼린산염 신타아제, 비특이적, 미토콘드리아, 액틴-결합 단백질 아닐린, 추정 디옥시리보핵산분해효소 TATDN3, WD 반복-함유 단백질 61, 단백질 SCAF8, MKL/미오카дин(myocardin)-유사 단백질 2, TRPM8 채널-연관 인자 2, mTOR 의 라파마이신-무반응 컴페니언(myocardin), 핵 수용체 서브페밀리 2 그룹 C 멤버 2, 라이소포스포지질 아실전이효소 7, 복합체 I 어셈블리 인자 TIMMDC1, 미토콘드리아, KATNB1-유사 단백질 1, 추정 ATP-의존 RNA 나선획소 DHX30, RNA-결합 단백질 12, 막관통 단백질 214, PHD 핑거 단백질 3, COP9 시그날로좀 복합체 서브유닛 5, 중성 아미노산 수송체 A, AP-5 복합체 서브유닛 베타-1, PX 도메인-함유 단백질 키나아제-유사 단백질, 추정 불활성 탄산무수화효소 5B-유사 단백질, 작은 통합 막 단백질 4, DNA 교차-연결 수선 1A 단백질, 마더스 어게인스트 데카펜타플렉 상동체 2, TIP41-유사 단백질, 레티놀 탈수소효소 10, 해마(Hippocampus) 풍부 전사-유사 단백질 1, N-아세틸전이효소 9, MOB 키나아제 활성자 3A, 전사 억제자 단백질 YY1, 켈치-유사 단백질 6, 스쿠알렌 신타아제, N-알파-아세틸전이효소 38, NatC 보조 서브유닛, 세포질분열 단백질 2의 테디케이터, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM11, tRNA-특이적 아데노신 탈아미노효소 1, 막관통 단백질 248, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF167, 특정할 수 없는 단백질 C20orf196, 폴리콤 단백질 EED, 액소솜 복합체 요소 RRP46, 켈치-유사 단백질 11, POTE 안ки린 도메인 패밀리 멤버 I, 활성-의존 신경보호기 호메오박스 단백질, DNA-결합 단백질 억제인자 ID-4, 세세르닌(Secernin)-2, ETS-관련 전사 인자 Elf-1, TCDD-유발성 폴리 [ADP-리보스] 중합효소, 증식-연관 단백질 2G4, NudC 도메인-함유 단백질 1, ATP가수분해효소 패밀리 AAA 도메인-함유 단백질 2B, 징크핑거 및 호메오박스 단백질 3, 메틸말로닐-CoA 뮤테이스, 미토콘드리아, 단백질 RRNAD1, 포스포라이페이스 A-2-활성화 단백질, 글리세롤-3-포스페이트 아실전이효소 3, 단백질 FAM122B, 특정할 수 없는 단백질 KIAA1109, 페닐알라닌-tRNA 리가아제, 미토콘드리아, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2B 촉매 서브유닛 알파 동형, 타이오레독신 도메인-함유 단백질 11, 방광 암-연관 단백질, 막 공동인자 단백질, 활성화 T세포의 핵 인자, 세포질 2, 스미스-마제니스(Smith-Magenis) 증후군 염색체 영역 후보 유전자 8 단백질, 크루펠-유사 인자 3, CDK5 및 ABL1 효소 기질 1, 40S 리보솜 단백질 S14, 포스파티딜이노시톨 4-포스페이트 5-키나아제 유형-1 베타, 사이클린-의존 키나아제 16, SAP 도메인-함유 리보핵단백질, 단백질 NDRG1, WAS 단백질 패밀리 상동체 1, 인터페론 조절 인자 4, DNA-유도 DNA/RNA 중합효소 mu, 액틴-유사 단백질 6A, 세포질분열 단백질 4의 테디케이터, 단백질 퍼리 상동체, 텔로미어-연관 단백질 RIF1, Ras 연관 도메인-함유 단백질 1, 시토크롬 P450 2J2, 단백질 스크리블(scribble) 상동체, 프로헤파린-결합 EGF-유사 성장 인자, 시토졸 아실 조효소 A 싸이오 가수분해효소, 코헤신 서브유닛 SA-1, 미오메가린(Myomegalin), 트윈필린(Twinfilin)-1, 기질 상호작용 분자 1, 프로버블 U3 소핵소체 RNA-연관 단백질 11, 동원체-연관 단백질 E, 징크핑거 C3H1 도메인-함유 단백질, EF-핸드 도메인-함유 단백질 D1, 케라틴, 유형 II 세포골격 8, 래트로전이인자-유래 단백질 PEG10, 사이클린-의존 키나아제 2, UBX 도메인-함유 단백질 11, 페카넥스(Pecanex)-유사 단백질 3, Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 3, ADP-라이보실화 인자-유사 단백질 4C, 리보솜 생물발생 단백질 BOP1, KDEL 모티프-함유 단백질 2, 염색체 구조 유지 단백질 5, La-관련 단백질 4B, 산 세라미데이스(Acid ceramidase), 프로테아좀 어셈블리 샤페론 1, 라딕신(Radixin), 망막모세포종-결합 단백질 5, 포크헤드 박스 단백질 N2, rRNA-가공 단백질 UTP23 상동체, Src 키나아제-연관 포스포단백질 2, 부피-조절 음이온 채널 서브유닛 LRRC8C, 아실-CoA 탈수소효소 패밀리 멤버 9, 미토콘드리아, 베타-시누클레인(Beta-synuclein), 작은 코일드-코일 단백질, 클라렌 알파-2(VI) 사슬, 유비뉴클레인-2, 플라즈말лем마(Plasmalemma) 소포-연관 단백질, 마이토푸신(Mitofusin)-2, 작은 통합 막 단백질 20, 기질 상호작용 분자 2, 트레오닐카르바모일아데노신 tRNA 메틸싸이오전이효소(Threonylcarbamoyladenosine tRNA methylthiotransferase), 알파-용해성 NSF 부착 단백질, 추정 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 UBR7, BRCA1-연관 ATM 활성자 1, 그룹 XIVA 분비 포스포라이페이스 A2, 전사 인자 20, 칼륨 채널 서브페밀리 K 멤버 4, 카세인 키나아제 I 동형 알파, 봄베신(Bombesin) 수용체-활성화 단백질 C6orf89, 말초 혈장 막 단백질 CASK, 프롤린-풍부 단백질 PRCC, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 SIK2, 속주 세포 인자 1, 트랜스듀신(Transducin)-유사 인핸서 단백질 4, 리소좀-관련 세포소기관 복합체 1 서브유닛 6의 생물발생, 퀴에우인(Queuine) tRNA-리보실전이효소 서

브유닛 QTRTD1, RNA-결합 단백질 33, 류신-풍부 반복-함유 단백질 59, 전사 인자 Sp3, 진핵생물 개시인자 4A-III, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF181, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 7, 전사 연장 인자 SPT4, 호메오박스 단백질 TGIF2, 카르니틴 O-팔미토일전이효소 1, 간 동형, cGMP-억제 3',5'-사이클리 포스포디에스터 가수분해효소 B, 중합효소 멜타-상호작용 단백질 3, Runt-관련 전사 인자 2, THUMP 도메인-함유 단백질 3, 세르핀 B6, 인터류킨-32, 소듐-싹지음 중성 아미노산 수송체 1, 뉴클레오시드 디포스페이트 키나아제 A, 시토크롬 b, 추정 특정할 수 없는 단백질 ZNF436-AS1, 베타-1-신트로핀, 유사분열-방추체 조직화 단백질 2A, 칼슘/칼모듈린-의존 단백질 키나아제 II 억제인자 1, 넥딘(Necdin), FERM 도메인-함유 단백질 8, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 촉매 서브유닛 베타 동형, 전사 인자 4, SHC-형질전환 단백질 4, 세포질분열 단백질 8의 데디케이터, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 54, 전사 인자 jun-B, 주기성 트립토판 단백질 2 상동체, RUS1 패밀리 단백질 C16orf58, 프테린-4-알파-카르비놀아민 탈수효소(Pterin-4-alpha-carbinolamine dehydratase), 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 13, 염화물 세포내 채널 단백질 5, PHD 평거 단백질 20-유사 단백질 1, 55 kDa 적혈구 막 단백질, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 4, 라운드어바웃(Roundabout) 상동체 1, 추정 메틸전이효소 NSUN3, 톨-유사 수용체 9, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 DTX3L, SH3 도메인을 가진 Arf-GAP, ANK 반복 및 PH 도메인-함유 단백질 1, GRB2-관련 어댑터 단백질, 프록토사민-3-키나아제, TATA 요소 조절 인자, 핵 자가항원 Sp-100, 용질 운반체 패밀리 41 멤버 3, 추정 폴리콤 그룹 단백질 ASXL2, 단백질 ZGRF1, 막관통 emp24 도메인-함유 단백질 5, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF31, B-세포 수용체-연관 단백질 29, mRNA 캡 구아닌-N7 메틸전이효소, 유로모듈린(Uromodulin), 신호 변환기 CD24, 인테그린 알파-6, NF-카파-B 필수 조절자, 키네신-유사 단백질 KIFC1, 번역 기계-연관 단백질 16, 발린-tRNA 리가아제, COMM 도메인-함유 단백질 9, 28S 리보솜 단백질 S21, 미토콘드리아, 칼리린(Kalirin), 프로스타글란딘 F2 수용체 음성 조절자, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 2, Dol-P-Man:Man(5)GlcNAc(2)-PP-Dol 알파-1,3-만노실전이효소, tRNA-디하이드로우리딘(20) 신타아제 [NAD(P)+]-유사, 과다(Surfeit) 로커스 단백질 6, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 19, 진핵생물 번역 개시인자 4E, C-X-C 모티프 케모카인 14, 포식 및 세포 운동 단백질 1, 콜라겐 알파-1(XVIII) 사슬, 아이소코리스마테이스 도메인-함유 단백질 2, 코트머 서브유닛 감마-2, DNA-유도 RNA 중합효소 III 서브유닛 RPC1, 카즈린(Kazrin), 시냅토자닌-2-결합 단백질(Synaptojanin-2-binding protein), 85 kDa 의 중심체 단백질, 막관통 단백질 69, 올가미(Lariat) 탈분지 효소, 수용체 활성-변형 단백질 2, F-박스 온리 단백질 32, 전사 공동인자 혼적-유사 단백질 4, SH3 도메인-결합 단백질 1, 엡신(Epsin)-2, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 3, 레귤레이터(Ragulator) 복합체 단백질 LAMTOR2, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 9, 지방세포 혈장 막-연관 단백질, [피루브산염 탈수소효소 [아세틸-전달고리]]-포스파타아제 1, 미토콘드리아, 28S 리보솜 단백질 S12, 미토콘드리아, WD 반복 및 FYVE 도메인-함유 단백질 1, 단백질 이황화-이소머라아제 A4, 단백질 DEPP, 항원 웹티드 수송체 2, CDC42 작은 이팩터 단백질 1, 사이클린-의존 키나아제 13, MICOS 복합체 서브유닛 MIC10, 니카스트린(Nicastrin), 단백질 FAM73A, 보체 C1q 서브요소 서브유닛 C, 28S 리보솜 단백질 S7, 미토콘드리아, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 TA01, Ras GTP가수분해효소-활성화 단백질 3, 단백질 LDOC1L, 시토졸 10-포밀테트라하이드로폴산 탈수소효소, 스무셀린, WW 도메인-결합 단백질 5, 포스파티딜이노시티드 포스파타아제 SAC1, 39S 리보솜 단백질 L3, 미토콘드리아, 이노시톨-트리스포스페이트 3-키나아제 B, 적혈구 밴드 7 통합 막 단백질, 용질 운반체 패밀리 35 멤버 E1, 프로버블 28S rRNA (시토신(4447)-C(5))-메틸전이효소, Y-박스-결합 단백질 3, 프롤린-, 글루타민- 및 류신-풍부 단백질 1, HCLS1-결합 단백질 3, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 37, 단백질-L-이소아스파르트산염(D-아스파르트산염) O-메틸전이효소, 전사 활성자 Myb, 비정상 방추체-유사 소두증-연관 단백질(Abnormal spindle-like microcephaly-associated protein), 엑스포틴-4, GMP 환원효소 1, 정자-연관 항원 7, 티로신-단백질 키나아제 Fer, 코로닌-1B, 산성 류신-풍부 핵 포스포단백질 32 패밀리 멤버 B, 슬라펜(Schlafen) 패밀리 멤버 5, 대식세포 적혈모구 부착자(attacher), 히스톤 아세틸전이효소 KAT2A, 방추사 어셈블리 체크포인트 단백질 MAD2B, RecQ-매개 게놈 불안정 단백질 1, 세포증식의 상향-조절자, 뉴클레오시드 디포스페이트 키나아제, C-myc 프로모터-결합 단백질, 몰리브덴산염-음이온 수송체, 인터그레이터 복합체 서브유닛 5, 170 kDa 의 중심체 단백질, 단백질 CASC5, 에프린(Ephrin)-A4, 종양 억제자 p53-결합 단백질 1, 프로테아좀 ATP가수분해효소-연관 인자 1, 게피린(Gephyrin), 나선효소 SKI2W, 플레크스트린 상동성 도메인-함유 패밀리 G 멤버 2, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 수용체 R3, AP-5 복합체 서브유닛 mu-1, 핵 수용체 서브패밀리 1 그룹 D 멤버 1, DnaJ 상동체 서브패밀리 B 멤버 2, 멀린(Merlin), 애쉬윈(Ashwin), 막관통 단백질 176A, 시냅토태그민(Synaptotagmin)-유사 단백질 2, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 RIO2, AP-3 복합체 서브유닛 베타-1, 포크헤드 박스 단백질 01, 단백질 STON1-GTF2A1L, 리신-특이적 탈메틸효소 7A, 불활성 포스포라이페이스 C-유사 단백질 2, 전사 인자 MafG, 단백질 TBRG4, 네스프린(Nesprin)-1, 유형 I 이노시톨 1,4,5-트리스포스페이트 5-포스파타아제, 디스크 라지 호모로그 3, 긴-사슬-지방산-CoA 리가아제 5, 트래피킹 단백질 입자 복합체 서브유닛 1, 브로모도메인 고환-특이적 단백질, 헤테로크로마틴 단백질 1-결합 단백질 3, 히스톤 H1.3, 말렉틴(Malectin),

글리옥살라아제 도메인-함유 단백질 4, SRSF 단백질 키나아제 2, 트윈필린-2, ATP가수분해효소 WRNIP1, 트랜스젤린(Transgelin), 극피동물 미세소관-연관 단백질-유사 3, 히스톤 디아세틸레이스 복합체 서브유닛 SAP18, RE1-침묵 전사 인자, 단백질 티로신 포스파타아제 유형 IVA 1, 포스포라이페이스 D3, 미소섬유-연관 단백질 1(Microfibrillar-associated protein 1), 추정 단백질 아르기닌 N-메틸전이효소 9, 단백질 NYNRIN, NADH-시토크롬 b5 환원효소 1, 중심체 단백질 POC5, 프로트루딘(Protrudin), 전사 개시인자 TFIID 서브유닛 8, 운동성 정자 도메인-함유 단백질 1, 스플라이싱 인자, 아르기닌/세린-풍부 19, BTB/POZ 도메인-함유 어댑터 for CUL3-매개 RhoA 분해 단백질 2, 센트린-특이적 단백질분해효소 3, 인터페론 조절 인자 1, 40S 리보솜 단백질 S4, Y 동형 2, 막관통 단백질 147, 전사 조절자 카이소(Kaiso), HCG2043421, 동형 CRA_c, WD 반복-함유 단백질 78, 1,2-디하이드록시-3-케토-5-메틸싸이오펜텐 디옥시게나제, 알데하이드 탈수소효소 패밀리 16 멤버 A1, 단백질 포스파타아제 1D, 카스파제-1, CMP-N-아세틸뉴라민산-베타-갈락토사미드-알파-2,3-시알릴전이효소 1, 추정 40S 리보솜 단백질 S10-유사, 단백질 DENND6A, N-글리코실레이즈/DNA 분해효소, 켈치-유사 단백질 5, RNA-결합 단백질 40, 주요 프리온 단백질, 섬유아세포 성장 인자 수용체 기질 2, 취약 X 정신지체 단백질 1, 신호 인식 입자 14 kDa 단백질, 근육속막(Sarclemma) 막-연관 단백질, 5-포밀테트라하이드로폴산 사이클로-리가아제, 2',5'-포스포디에스터가수분해효소 12, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 U, 트랜스로콘-연관 단백질 서브유닛 감마, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질-유사 3, Ran-결합 단백질 6, 전사 인자 Sp4, 히스톤 디아세틸레이스 복합체 서브유닛 SAP130, 어댑터 단백질 CIKS, PDZ 및 LIM 도메인 단백질 5, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 40, 유로포르피리노겐(Uroporphyrinogen) 탈카르복시화효소, DNA 수선 단백질 RAD51 상동체 3, CGG 삼중 반복-결합 단백질 1, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 BAP1, ATP-의존 DNA 나선효소 Q1, 분류 넥신-8, 신탁신-결합 단백질 6, 단백질 신데모스(syndesmos), 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 6, 가메토제네틴(Gametogenetin)-결합 단백질 2, ATP-의존 6-포스포프록토키나아제, 근육 유형, ADP-라이보실화 인자-유사 단백질 6-상호작용 단백질 1, 단백질 dpy-30 상동체, Ras-유사 단백질 패밀리 멤버 11A, 중심 히스톤 마크로-H2A.1, 공포 단백질 분류-연관 단백질 16 상동체, ER 공간 단백질-보전 수용체 2, 유비퀴틴-접합 효소 E2 L3, 포스파티딘산 시티딜전이효소 1, 추정 산화환원효소 GLYR1, 39S 리보솜 단백질 L37, 미토콘드리아, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DQ 베타 1 사슬, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 14, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 7, 소포체 렉틴 1, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 17, 분화 1의 EP300-상호작용 억제인자, 코다닌(okdanin)-1, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 19, 미토콘드리아, 고친화성 양이온성 아미노산 수송체 1, 단백질 스트로베리 노치 상동체 2, 라반키린(Rabankyrin)-5, HEAT 반복-함유 단백질 6, 미토콘드리아 항바이러스-신호 단백질, 리프린(Liprin)-알파-1, 크로모도메인-나선효소-DNA-결합 단백질 9, Ras-특이적 구아닌 뉴클레오티드-방출 인자 Ra1GPS2, 막관통 9 슈퍼패밀리 멤버 1, 디펩티딜 펩티드분해효소 2, 라이소포스파티딜콜린 아실전이효소 1, E1A-결합 단백질 p400, DNA 분절 인자 서브유닛 알파, DNA 미스매치 수선 단백질 Mlh1, 수용체-상호작용 세린/트레오닌-단백질 키나아제 4, 알파-튜불린 N-아세틸전이효소 1, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-40 알파 사슬, RILP-유사 단백질 1, 아미노펩티드분해효소 B, 단백질 fem-1 상동체 A, DNA 중합효소 알파 촉매 서브유닛, 단백질 DGCR6L, 히스톤 디아세틸레이스 10, DENN 도메인-함유 단백질 4B, 막관통 단백질 102, 세포 분화 단백질 RCD1 상동체, GSK3-베타 상호작용 단백질, 멀티플 이노시톨 폴리포스페이트 포스파타아제 1, THAP 도메인-함유 단백질 11, 시냅토솜-연관 단백질 29, 인베르신(Inversin), 작은 통합 막 단백질 10, 키네신 경쇄 1, tRNA-스플라이싱 엔도핵산분해효소 서브유닛 Sen2, 추정 포스포라이페이스 B-유사 2, AP-1 복합체 서브유닛 감마-1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RFWD2, 인테그린 알파-X, 키토비오실디포스포돌리콜 베타-만노실전이효소, 3부 모티프-함유 단백질 44, 히스톤 H1.4, 리프린-베타-1, 징크핑거 HIT 도메인-함유 단백질 2, RELT-유사 단백질 1, 로테킨(Rhotekin), 긴-사슬 지방산 운반 단백질 1, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 50, 푸밀리오 상동체 2, 알파-액티닌-1, 공포 단백질 분류-연관 단백질 54, 에를린-1, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 28, 극피동물 미세소관-연관 단백질-유사 5, GRB2-연관-결합 단백질 1, 단백질 BANP, DNA 절재 수선 단백질 ERCC-1, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 17, 자가포식-관련 단백질 16-1, 구획 극성 단백질 디세벨드(dishevelled) 상동체 DVL-2, GRIP1-연관 단백질 1, 일주기 시계 단백질 PASD1, 사이클린-J-유사 단백질, 트리스테트라프롤린, Ra1 GTP가수분해효소-활성화 단백질 서브유닛 알파-1, DENN 도메인-함유 단백질 5B, 카스파제 동원 도메인-함유 단백질 19, 진핵생물 번역 개시인자 4 감마 2, 포스포라이페이스 DDHD1, 주요 촉진자 슈퍼패밀리 도메인-함유 단백질 1, 베타-글루쿠론산분해효소, 추정 단백질 PLEKHA9, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX59, 추정 히스톤 H2B 유형 2-D, 골화석증-연관 막관통 단백질 1, 구조-특이적 엔도핵산분해효소 서브유닛 SLX1, 니칼린(Nicalin), E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 XIAP, 능형 도메인-함유 단백질 2, 텔로미어 길이 조절 단백질 TEL2 상동체, 류신-풍부 반복 세린/트레오닌-단백질 키나아제 2, U3 소핵소체 RNA-연관 단백질 18 상동체, 캡-Gly 도메인-함유 링커 단백질 1, 자가포식-관련 단백질 13, WD 반복 및 FYVE 도메인-함유 단백질 3, 전사 개시인자 TFIID 서브유닛 4B, 포스파티딜이노시톨 N-아세틸글루코사미닐전이효소 서브유닛 H, 아디포넥틴 수용체 단백질

2, 단백질 GPR107, 종양 단백질 p53-유발성 단백질 13, p53 단백질 2의 세포자멸사-자극, 켈치 도메인-함유 단백질 3, 류신-풍부 반복 및 칼포닌 상동성 도메인-함유 단백질 1, 혈관 내피 성장 인자 수용체 1, 전사 인자 E2-알파, Pre-mRNA-가공 인자 17, 류파신(Leupaxin), 막관통 단백질 2, 헌팅턴-상호작용 단백질 1, NIPA-유사 단백질 3, 글루코사민-6-포스페이트 이소머라아제 2, U6 snRNA-연관 Sm-유사 단백질 LSm8, 슈퍼옥사이드 디스뮤테이스을 위한 구리 샤페론, 주요 촉진자 슈퍼페밀리 도메인-함유 단백질 8, 인터그레이터 복합체 서브유닛 7, 세포질 디네인 1 가벼운 중간 사슬 2, 단백질 앤젤(angel) 상동체 1, 단백질 크램프드(cramped)-유사, 막관통 단백질 261, 세포자멸사-저항성 E3 유비퀴틴 단백질 리가아제 1, 엔도핵산분해효소 G, 미토콘드리아, 썬명 어바웃 침묵 단백질 10(Something about silencing protein 10), 칼페인-7, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX60, KAT8 조절 NSL 복합체 서브유닛 1, 단백질 NPAT, Rab3 GTP가수분해효소-활성화 단백질 촉매 서브유닛, 막관통 단백질 223, tRNA 와이부토신-합성 단백질 2 상동체, T-복합체 단백질 11-유사 단백질 2, TATA 박스-결합 단백질-연관 인자 RNA 중합효소 I 서브유닛 B, Rab-유사 단백질 2A, 불활성 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 54, 내부 핵 막 단백질 Man1, 리보솜 단백질 S6 키나아제 알파-4, 넘브(Numb) 단백질 X 2의 리간드, DDB1- 및 CUL4-연관 인자 16, HCG2044777, TELO2-상호작용 단백질 2, 브로모도메인-함유 단백질 9, 징크핑거 단백질 644, 듀얼 특이성 단백질 포스파타아제 10, Tax1-결합 단백질 1, THAP 도메인-함유 단백질 4, DNA 토포이소머라아제 I, 미토콘드리아, NFATC2-상호작용 단백질, ATP가수분해효소 패밀리 AAA 도메인-함유 단백질 1, 단백질 흑(Hook) 상동체 1, 폴리펩티드 N-아세틸갈락토사미닐전이효소 18, 키네신-유사 단백질 KIF1C, 트래피킹 단백질 입자 복합체 서브유닛 11, 시토크롬 P450 4V2, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 철-황 단백질 2, 미토콘드리아, cAMP-의존 단백질 키나아제 유형 II-알파 조절 서브유닛, 막관통 단백질 245, 아세틸-CoA 아세틸전이효소, 미토콘드리아, AP-1 복합체 서브유닛 시그마-1A, mRNA 외수송 인자, Ski 종양유전자, 유방암 유형 2 감수성 단백질, E3 UFM1-단백질 리가아제 1, 리보핵산분해효소 H2 서브유닛 B, 베타-세크레타아제 2, 성장 억제-특이적 단백질 7, 치명적인(2) 거대 유충 단백질 상동체 2, 활성화 신호 코인터그레이터 1 복합체 서브유닛 3, 징크핑거 단백질 532, DNA-유도 RNA 중합효소 II 서브유닛 RPB11-a, 유비퀴틴/ISG15-접합 효소 E2 L6, 켈치-유사 단백질 12, tRNA-디하이드로우리딘(47) 신타아제 [NAD(P)(+)]-유사, BECN1-조절 자가포식 단백질 1에서 활성화 분자(Activating molecule in BECN1-regulated autophagy protein 1), 안지오모틴(Angiomotin)-유사 단백질 1, 플레크스트린 상동성 도메인-함유 패밀리 A 멤버 4, 리프린-알파-3, 다발형성 및 연장 단백질 제타-2, 5'-뉴클레오티다아제 도메인-함유 단백질 3, 성장 억제-특이적 단백질 8, 슬럿-ROBO Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 2, DNA dC->dU-편집 효소 APOBEC-3A, N-아세틸갈락토사민 키나아제, U6 snRNA-연관 Sm-유사 단백질 LSm4, 케라티노사이트-연관 막관통 단백질 2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 UBR1, 리보플라빈 키나아제, TFIID 기본 전사 인자 복합체 나선효소 XPB 서브유닛, GPN-루프 GTP가수분해효소 3, 질소 투과효소 조절자 3-유사 단백질, SH3KBP1-결합 단백질 1, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 4 조절 서브유닛 3B, 독특한 미오신-XVIIIfa, Ras GTP가수분해효소-활성화-유사 단백질 IQGAP3, 단백질 TRIM6-TRIM34, 칼포닌-2, 발달-조절 GTP-결합 단백질 1, 전사 개시인자 TFIID 서브유닛 1, 징크핑거 BED 도메인-함유 단백질 4, 유비퀴틴-유사 조절자-활성화 효소 7, 단백질 C12orf4, 프레폴린 서브유닛 1, 포스파티딘산 포스파타아제 LPIN1, N-아세틸락토사미나이드 베타-1,3-N-아세틸글루코사미닐전이효소 2, 미토콘드리아 분열 조절자 1, 팔라딘, 포크헤드 박스 단백질 J3, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 12, 포스포라이페이스 A1 멤버 A, 눈 결손 상동체 2, 듀얼 특이성 단백질 포스파타아제 6, COMM 도메인-함유 단백질 8, 핵 인자 NF-카파-B p105 서브유닛, 케토s아민-3-키나아제, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RLIM, 사이클린-L2, WD 반복 도메인 포스포이노시타이드-상호작용 단백질 4, DDB1- 및 CUL4-연관 인자 4-유사 단백질 1, 파티셔닝 결손 3 상동체, 3-케토디하이드로스핑고신 환원효소(3-ketodihydrophingosine reductase), 상류-결합 단백질 1, 자일로사이드 자일로스전이효소 1(Xyloside xylosyltransferase 1), 억제자 APC 도메인-함유 단백질 2, 트랜스로콘-연관 단백질 서브유닛 베타, 공포 단백질 분류-연관 단백질 33B, 프로버블 불활성 글리코실전이효소 25 패밀리 멤버 3, HMG 도메인-함유 단백질 4, 단백질 orai-3, 코핀-3, 골수-유래 성장 인자, BTB/POZ 도메인-함유 어댑터 for CUL3-매개 RhoA 분해 단백질 1, 칼슘-비의존 포스포라이페이스 A2-감마, 정자-특이적 항원 2, 글리세롤-3-포스페이트 아실전이효소 1, 미토콘드리아, 복제 개시자 1, 특정할 수 없는 단백질 C15orf39, 특정할 수 없는 단백질 C5orf34, FAD 신타아제, 브루톤(Bruton) 티로신 키나아제의 억제인자, 세포 성장-조절 핵소체 단백질, EF-핸드 도메인-함유 단백질 1, 중심체-연관 단백질 CEP250, SH3 도메인 및 테트라트리코펩티드 반복-함유 단백질 1, 켈치-유사 단백질 21, 컬린-9, 옵티뉴린, 켈치 도메인-함유 단백질 10, 양이온 채널 정자-연관 단백질 2, 용질 운반체 패밀리 35 멤버 C2, 카르복시펩티드분해효소 D, 퍼옥시좀 생물발생 인자 3, 키네신-유사 단백질 KIF3A, 리소좀-트래피킹 조절자, 특정할 수 없는 aarF 도메인-함유 단백질 키나아제 2, 트랜스포틴-3, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 24, 캡-Gly 도메인-함유 링커 단백질 2, 용질 운반체 패밀리 35 멤버 E4, 세스트린(Sestrin)-3, 징크핑거 도메인 단백질 1A에 인접한 브로모도메인(Bromodomain adjacent to zinc finger domain protein 1A), 탈수소효소/환원효소

SDR 패밀리 멤버 1, 사이클린-의존-유사 키나아제 5, 열충격 인자 단백질 2, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 TBK1, 유비퀴틴 접합 인자 E4 B, 밴드 4.1-유사 단백질 3, ADNP 호메오박스 단백질 2, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 6, DNA 손상 체크포인트 단백질 1의 중재자, 미토콘드리아 분열 인자, PDZ 도메인-함유 단백질 GIPC1, 세린 결합자 1, 넥틴(Nectin)-2, 포스포판토텐산염-시스테인 리가아제(Phosphopantetheate-cysteine ligase), 파라스페클(Paraspeckle) 요소 1, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 6, 공포 단백질 분류-연관 단백질 29, 에밀린(EMILIN)-2, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 33, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 14, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 2B, 코로닌(Coronin), 신호-유도 중식-연관 단백질 1, 2-하이드록시아실-CoA 분해효소 1, 켈치-유사 단백질 22, 공포 단백질 분류-연관 단백질 11 상동체, 1-포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 포스포디에스터가수분해효소 감마-1, 아실글리세롤 키나아제, 미토콘드리아, 막관통 단백질 9B, 인슐린-유사 성장 인자 2 mRNA-결합 단백질 1, 타타르산염-저항성 산 포스파타아제 유형 5, 켈치-유사 단백질 18, 글리코겐 포스포릴라아제, 간 형태, 단백질 Mis18-베타, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(i) 서브유닛 알파-1, 형태형성 2의 디세벨드-연관 활성자, 단백질 VAC14 상동체, 유비퀴틴-유사 단백질 4A, 소포-트래피킹 단백질 SEC22b, 징크핑거 CCCH-유형 항바이러스 단백질 1, 포스파티딜이노시톨 N-아세틸글루코사미닐전이효소 서브유닛 A, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 84, 소포-연관 막 단백질 4, UPF0606 단백질 KIAA1549L, 포스파티딜글리세로포스파타아제 및 단백질-티로신 포스파타아제 1, 특정할 수 없는 단백질 C11orf24, 60S 리보솜 단백질 L32, EF-핸드 칼슘-결합 도메인-함유 단백질 7, 글루코스-과당 산화환원효소 도메인-함유 단백질 2, 핵소체 단백질 6, NAD 키나아제, 메틸전이효소-유사 단백질 9, GTP-결합 단백질 2, 프로토카드헤린 베타-6, 미오튜불라린-관련 단백질 4, 세린 팔미토일전이효소 작은 서브유닛 A, G 패치 도메인-함유 단백질 11, GRB2-연관-결합 단백질 2, 구리-운반 ATP가수분해효소 1, 코일드-코일 및 C2 도메인-함유 단백질 2A, 나선효소 ARIP4, 특정할 수 없는 단백질 C20orf144, 감마-용해성 NSF 부착 단백질, 리신-특이적 탈메틸효소 6A, 단백질 S100-A6, 콜라겐 알파-2(VIII) 사슬, 에프린 유형-B 수용체 1, Fer-1-유사 단백질 5, 몰리브데넘 공동인자 설피라제(Molybdenum cofactor sulfurase), 시스테인-풍부 단백질 2, 테트라트리코펩ти드 반복 2를 가진 인터페론-유도 단백질, Fas-결합 인자 1, IQ 모티프 및 SEC7 도메인-함유 단백질 2, 베타-세크레타아제 1, GDNF 패밀리 수용체 알파-1, H/ACA 리보핵단백질 복합체 서브유닛 2, Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 17, 특정할 수 없는 단백질 C2orf15, 네스프린-3, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 35, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX53, DNA-결합 단백질 RXF6, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 KCTD7, 판코니 빈혈 그룹 M 단백질, 콜라겐 알파-4(IV) 사슬, 보체 C4-A, 콜라겐 알파-1(XIX) 사슬, 신경원 티로신-인산화 포스포이노시타이드-3-키나아제 어댑터 2, 키네신-유사 단백질 KIF27, 메프린(Meprin) A 서브유닛 베타, F-박스/LRR-반복 단백질 4, PHD 평거 단백질 14, 아릴설파테이스(Arylsulfatase) E, NACHT, LRR 및 PYD 도메인-함유 단백질 9, 켈치-유사 단백질 2, 단백질 RER1, L-락테이트 탈수효소 A-유사 6B, 디아실글리세롤 0-아실전이효소 2, PWWP 도메인-함유 단백질 2B, DNA 미스매치 수선 단백질 MLh3, 카데신 K, 시냅토자닌(Synaptojanin)-1, 징크핑거 MYND 도메인-함유 단백질 15, 히스톤 H2A 유형 2-A, D-도파크롬 탈카르복시화효소, FAST 키나아제 도메인-함유 단백질 1, F-박스 온리 단백질 41, 트레오닌 신타아제-유사 1, 베타-1,4-갈락토실전이효소 7, 어셔린(Usherin), 뉴클레오티드 디포스페이트 키나아제 B, 소포체 아미노펩티드분해효소 2, 비스코트-올드리치(Wiskott-Aldrich) 증후군 단백질, 연골 중간 층 단백질 1, 프로버블 포스포글리세르산염 뮤테이스 4, 종양 단백질 D52, 히스티딘 단백질 메틸전이효소 1 상동체, 글루타레독신-2, 미토콘드리아, 폴리시스틴-1, 섬모- 및 편모-연관 단백질 52, 옥시스테롤-결합 단백질 2, UV 절제 수선 단백질 RAD23 상동체 B, 단백질 부울레(boule)-유사, 베타-1,3-갈락토실전이효소 6, 소듐-짝지음 모노카복실레이트 수송체 2, 라베노신(Rabenosyn)-5, 류신-풍부 반복-함유 단백질 28, NUAK 패밀리 SNF1-유사 키나아제 2, 라미닌 서브유닛 알파-4, 오토펠린(Otoferlin), 프로콜라겐-리신, 2-옥소글루타레이트 5-디옥시게나제 1, 갈렉틴-1, 오보키마제(Ovochymase)-1, 엔보플라킨, 뉴런 내비게이터 2, VIP 웨პ티드, 액티빈 수용체 유형-2A, EF-핸드 1을 가진 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제, IRRE-유사 단백질 3의 Kin, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 26, 마이크로솜 글루타티온 S-전이효소 1, 감마-에놀라아제, 바탕질-리모델링-연관 단백질 5, HMG 도메인-함유 단백질 3, 셀레늄화물, 물 디키나아제 2(water dikinase 2), 막관통 당단백질 NMB, 시토크롬 b-245 경쇄, 전사 인자 7-유사 2, 종양 단백질 p63-조절 유전자 1-유사 단백질, 막관통 단백질 141, 단백질 FAM188B, 단백질 TANC1, 5-옥소프롤리나아제(5-oxoprolinase), 트립토판-tRNA 리가아제, 세포질, 레이쉬마노라이신-유사 웨პ티드분해효소 (Leishmanolysin-like peptidase), 키네신-유사 단백질 KIF7, 40S 리보솜 단백질 S12, 탄저병 독소 수용체 1, 액틴-관련 단백질 2/3 복합체 서브유닛 1A, 니코티네이트-뉴클레오티드 파이로포스포릴라아제 [카르복시화], 카스킨(Caskin)-2, 단백질 Wnt-5a, 탈수효소/환원효소 SDR 패밀리 멤버 4, 지방산 불포화화효소 1, Ra1BP1-연관 Eps 도메인-함유 단백질 1, 카드헤린-5, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 MLT, 전사 개시 단백질 SPT3 상동체, HEAT 반복-함유 단백질 5A, 용질 운반체 패밀리 26 멤버 6, CD109 항원, 스트레스-유도-포스포단백질 1, 핵 수용체 공동활성자 7, 리프린-알파-4, 중배엽 유도 초기 반응 단백질 1, 키뉴레닌-옥소글루타레

이트 아미노기전이효소 3, 류신-지퍼-유사 전사 조절자 1, 유비퀴틴-유사-접합 효소 ATG3, 단백질 시사(shisa)-5, 종양유전자에 의한 세포 부착 분자-관련/하향-조절, 유방암 항-에스트로겐 저항 단백질 3, 포스포아세틸글루코사민 뮤테이스, Ras-관련 단백질 Rab-14, 글루타메이트 수용체 이온성, 카이네이트 2(kainate 2), DNA-유도 RNA 중합효소 III 서브유닛 RPC3, 폴리콤 상동체 1의 인핸서, 핵 단백질 1, 흑색종-연관 항원 11, 이노시톨 폴리포스페이트 멀티키나아제, 분류 넥신-18, 폴리 [ADP-리보스] 중합효소 12, 유비퀴틴-접합 효소 E2 K, 류신-풍부 반복 및 면역글로불린-유사 도메인 단백질 2, 3기능성 효소 서브유닛 베타, 미토콘드리아, 세포질 디네인 2 중쇄 1, 티멧(Thimet) 올리고펩티드분해효소, mTOR 의 조절-연관 단백질, 단백질 FAM83H, DDB1- 및 CUL4-연관 인자 12, 크레이틴 키나아제 M-유형, 네스틴(Nestin), ADP-라이보실화 인자-결합 단백질 GGA1, DDRGK 도메인-함유 단백질 1, 라미닌 서브유닛 알파-1, 상류 자극 인자 1, 레티큘로칼빈-3, 저밀도 지질단백질 수용체-관련 단백질 4, PR 도메인 징크핑거 단백질 10, 글루타티온 S-전이효소 Mu 3, 리보솜 단백질 S6 키나아제 알파-5, 단백질 CLEC16A, 아연 수송체 SLC39A7, 아르마딜로 반복 함유 8, 동형 CRA_g, 특정할 수 없는 단백질 KIAA0355, 카세인분해 웨პ티드분해효소 B 단백질 상동체, 하이포잔틴-구아닌 포스포리보실전이효소, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 F, 로필린-2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 알카디아(Arkadia), 세포질분열 단백질 5의 데디케이터, 디네인 중쇄 14, 축삭, U5 소핵 리보핵단백질 40 kDa 단백질, 프로게스테론-유도-차단 인자 1, 소포-연관 막 단백질-연관 단백질 A, 스위치-연관 단백질 70, 프로저밀도 지질단백질 수용체-관련 단백질 1, 노엘린, D-3-포스포글리세르산염 탈수소효소, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 24, 세린 단백질분해효소 HTRA1, 39S 리보솜 단백질 L12, 미토콘드리아, 웨პ티드-프롤린 시스-트랜스 이소미라아제 FKBP9, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM21, Wee1-유사 단백질 키나아제, 하이드록시아실글루타티온 가수분해효소, 미토콘드리아, 용질 운반체 패밀리 12 멤버 4, 1-포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 포스포디에스터가수분해효소 감마-2, USP6 N-말단-유사 단백질, 콜라겐 알파-1(XV) 사슬, 핵 취약 X 정신 지체-상호작용 단백질 2, 단백질 unc-119 상동체 B, 세포 외낭 복합체 요소 6B, 아미노아실레이스-1, 켈치 도메인-함유 단백질 7B, pre-rRNA 가공 단백질 FTSJ3, 리아노딘 수용체 1, 뉴클레오빈딘(Nucleobindin)-1, 스트리아틴-3, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 ULK4, GTP-결합 단백질 Rheb, 프로버블 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 HERC3, 세포질분열 단백질 1의 데디케이터, 프롤린-풍부 단백질 11, 자매 크로마티드 응집 단백질 PDS5 상동체 B, 유방암 항-에스트로겐 저항 단백질 1, 비타민 K-의존 단백질 S, POZ-, AT 흑-, 및 징크핑거-함유 단백질 1, 프로버블 완전 전사 활성자 SNF2L1, 간세포 성장 인자 수용체, 류신-풍부 반복-함유 단백질 42, AMP 탈아미노효소 2, 단백질 포스파타아제 슬링샷 상동체 3, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 PLK3, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 3, 일반 전사 인자 IIF 서브유닛 1, 단백질 SOGA1, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 4 촉매 서브유닛, 징크핑거 단백질 3, 뉴로라이신, 미토콘드리아, T-박스 전사 인자 TBX3, 바르데-비들 증후군 10 단백질, 이노시톨-트리스포스페이트 3-키나아제 C, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 5, 포스포라이페이스 DDHD2, 징크핑거 단백질 530, 포스포리신 포스포히스티딘 무기물 피로인산염 포스파타아제, SPRY 도메인-함유 SOCS 박스 단백질 1, 슈퍼빌린, UDP-N-아세틸글루코사민/UDP-글루코스/GDP-만노스 수송체, 보체 부페 촉진(decay-accelerating) 인자, LIM 및 칼포닌 상동성 도메인-함유 단백질 1, 리소좀 Pro-X 카르복시펩티드분해효소, 추정 RNA 중합효소 II 서브유닛 B1 CTD 포스파타아제 RPAP2, 열충격 70 kDa 단백질 13, 알파-/베타 가수분해효소 도메인-함유 단백질 14B, 독특한 미오신-X, 미미틴, 미토콘드리아, 단백질 TALPID3, 63 kDa 의 중심체 단백질, 매우-긴-사슬 (3R)-3-하이드록시아실-CoA 탈수효소 3, HAUS 오그민-유사 복합체 서브유닛 6, 신경 세포 부착 분자 L1, 옥시스테롤-결합 단백질-관련 단백질 1, 카스파제 동원 도메인-함유 단백질 8, Ras-관련 단백질 Rap-2c, 분류 넥신-30, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 D3, 진행성 관절굳음증(ankylosis) 단백질 상동체, 블레오마이신 가수분해효소, 트래피킹 단백질 입자 복합체 서브유닛 2, 피루브산염 카르복실라아제, 미토콘드리아, 퍼옥시좀 증식체-활성화 수용체 감마 공동활성자 1-알파, 카드헤린 EGF LAG 세븐-패스 G-유형 수용체 2, 세포질분열 단백질 9의 데디케이터, C-Jun-아미노-말단 키나아제-상호작용 단백질 4, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 SHPRH, 알파-만노시다아제 2x, H/ACA 리보핵단백질 복합체 서브유닛 1, 징크핑거 단백질 503, 튜불린 폴리글루타밀레이스 TTL4, 옥시스테롤-결합 단백질-관련 단백질 10, 오리진 인식 복합체 서브유닛 5, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 PLK4, 디스크 라지 호모로그 5, H/ACA 리보핵단백질 복합체 비-중심 서브유닛 NAF1, 프롤릴 3-수산화효소 1, 단백질 FAM46B, 핵 인자 1 X-유형, 멀티플 PDZ 도메인 단백질, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 SIK3, 리보핵산분해효소 P 단백질 서브유닛 p21, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 MRCK 베타, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 55 kDa 조절 서브유닛 B 알파 동형, snRNA-활성화 단백질 복합체 서브유닛 1, Rab 단백질 게라닐게라닐전이효소 A 1, 시스틴/글루타메이트 수송체, ER 분해-증강 알파-만노시다아제-유사 단백질 3, RNA 슈도우리딜산염 신타아제 도메인-함유 단백질 2, DENN 도메인-함유 단백질 1B, 트리메틸구아노신 신타아제, 카테콜(Catechol) O-메틸전이효소, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 DZIP3, 미오튜불라린-관련 단백질 13, 에폭시드 가수분해효소 1, RNA-결합 모티프 단백질, X-연관-유사-2, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 9, 세포 주기 체크포인트 조절 단백질 RAD9A, UHRF1-결합 단백질 1-유사, 혈장 막

칼슘-운반 ATP가수분해효소 4, 아미노아실 tRNA 신타아제 복합체-상호작용 다기능성 단백질 1, 신경 비스코트-올드리치 증후군 단백질, 콜라겐 알파-1(VII) 사슬, 켈치 반복 및 BTB 도메인-함유 단백질 2, 단백질 FAM63A, 멀티플 스플라이싱 2을 가진 RNA-결합 단백질, 디스코이딘 도메인-함유 수용체 2, 액틴 필라멘트-연관 단백질 1, 단백질 스마우그 상동체 1, 혈청 파라옥소나제/아릴에스터가수분해효소 2, 안키린 반복 및 BTB/POZ 도메인-함유 단백질 2, 아연-결합 알코올 탈수소효소 도메인-함유 단백질 2, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 3, 액틴-관련 단백질 10, 지방종(Lipoma)-선호 파트너, 징크핑거 단백질 RFP, 매우-긴-사슬 에노일-CoA 환원효소, 연장 단백질 4 상동체 (S. 효모), 동형 CRA_b, 듀얼 특이성 단백질 포스파타아제 4, 아녹타민-1, 액틴-결합 LIM 단백질 3, 켈치-유사 단백질 9, 세포질 아코니트산(aconitate) 수화효소, 단백질 FAM178B, 세포 주기 조절 단백질 50A, tRNA 와이부토신-합성 단백질 4, 콜린포스포전이효소 1, 글리코겐 신타아제 키나아제-3 알파, 텍토닉-3, 쌍성 양극성 헬릭스 단백질 Sin3b, ATP-결합 카세트 서브페밀리 D 멤버 3, CCR4-NOT 전사 복합체 서브유닛 4, 미니-염색체 유지 복합체-결합 단백질, 통합 막 단백질 2C, 단백질 C-eets-2, 인터페론-유도 35 kDa 단백질, RNA-결합 단백질 NOB1, 셀레노시스테인 삽입 서열-결합 단백질 2, 에노일-CoA 엘타 이소머라아제 2, 미토콘드리아, 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-3, 파티셔닝 결손 3 상동체 B, F-박스 온리 단백질 42, 뇌-특이적 혈관신생 억제인자 1-연관 단백질 2, 헤모글로빈 서브유닛 감마-2, 아연 수송체 6, La-관련 단백질 4, 아연 수송체 7, 리보핵산분해효소 P 단백질 서브유닛 p30, 텐신-2, 부피-조절 음이온 채널 서브유닛 LRRC8E, 키네신-유사 단백질 KIF3B, 시토크롬 c 산화효소 어셈블리 단백질 COX11, 미토콘드리아, 3부 모티프-함유 단백질 47, 모노카복실레이트 수송체 1, DDB1- 및 CUL4-연관 인자 4, 키네신-유사 단백질 KIF1A, 키네신-유사 단백질 KIF13A, ATP 신타아제 F(0) 복합체 서브유닛 B1, 미토콘드리아, LIM 도메인-함유 단백질 아주바(ajuba), UDP-글루코스 6-탈수소효소, 전사 인핸서 인자 TEF-3, Mid1-상호작용 단백질 1, 리파아제 성숙 인자 2, 강글리오시드-유도 분화-연관 단백질 2, BAG 패밀리 분자 샤페론 조절자 4, InaD-유사 단백질, RNA 결합 단백질 폭스(fox)-1 상동체 2, 단백질 TANC2, 프로버블 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 HECTD2, 중앙(Medium)-사슬 특이적 아실-CoA 탈수소효소, 미토콘드리아, 프레닐시스테인 산화효소 1, 인터페론 알파-유발성 단백질 27-유사 단백질 2, RNA-결합 단백질 38, 에프린-A1, 글리신 탈수소효소 (탈탄산반응), 미토콘드리아, 단백질 FAM50A, ELM2 및 SANT 도메인-함유 단백질 1, UPF0668 단백질 C10orf76, 이음실 복합체 단백질 SC65, 5'-AMP-활성화 단백질 키나아제 촉매 서브유닛 알파-1, 퍼옥시좀 어셈블리 단백질 26, 타이오레독신 도메인-함유 단백질 5, 세포 주기 및 세포자멸사 조절자 단백질 2, X-박스-결합 단백질 1, 단백질 YIF1A, PAB-의존 폴리(A)-특이적 리보핵산분해효소 서브유닛 PAN2, 메티오닌-R-술폭시드 환원효소 B1, 칼시뉴린-결합 단백질 카빈(cabin)-1, 단백질 RTF2 상동체, 소포체-골지체 중간 구획 단백질 2, 일반 전사 인자 3C 폴리펩티드 3, N-아실뉴라민산 시티딜전이효소, 징크핑거 단백질 ZXDC, PRKCA-결합 단백질, 탈린-2, SURP 및 G-페치 도메인-함유 단백질 2, 키네신-1 중쇄, 신탕신-8, 갈렉틴-3-결합 단백질, 안키린 반복 및 징크핑거 도메인-함유 단백질 1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 NEURL1B, 전사 및 mRNA 외수송 인자 ENY2, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 21 kDa 단백질지질 서브유닛, 프로버블 RNA-결합 단백질 19, 셀레노단백질 0, 징크핑거 단백질 622, 오리진 인식 복합체 서브유닛 3, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 6 조절 안키린 반복 서브유닛 A, 39S 리보솜 단백질 L22, 미토콘드리아, 염색체 전파 정확도 단백질 8 상동체 동형 2, 징크핑거 단백질 574, 유비퀴틴-접합 효소 E2 T, 탄저병 독소 수용체 2, 섬모- 및 편모-연관 단백질 58, 미토겐-활성화 단백질 키나아제-결합 단백질 1, 글루코사민 6-포스페이트 N-아세틸전이효소, UPF0472 단백질 C16orf72, NAD(P) 트랜스수소화효소, 미토콘드리아, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF220, 콜라겐 알파-1(XII) 사슬, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 OSR1, 이노시톨-펜타키스포스페이트 2-키나아제, 일반 전사 인자 IIH 서브유닛 2, 폴리콤 그룹 고리 핑거 단백질 6, 이소구연산염 탈수소효소 [NAD] 서브유닛 알파, 미토콘드리아, 단백질 MMS22-유사, HAUS 오그민-유사 복합체 서브유닛 7, PIN2/TERF1-상호작용 텔로미레이즈 억제인자 1, 호메오박스 단백질 Hox-A13, 투비(Tubby)-관련 단백질 4, 골지체 막 단백질 TVP23 상동체 B, 포스포리보실 피로인산염 신타아제-연관 단백질 1, 단백질 포스파타아제 메틸에스터가수분해효소 1, 특정할 수 없는 aarF 도메인-함유 단백질 키나아제 5, 단백질 캐노피(canopy) 상동체 4, 아연 수송체 ZIP3, L-자일루로스 환원효소, 단백질 S100-A16, 징크핑거 SWIM 도메인-함유 단백질 8, 하전된 다포체 단백질 3, 아스파르til 아미노펩티드분해효소, TSC22 도메인 패밀리 단백질 4, 5'-AMP-활성화 단백질 키나아제 서브유닛 감마-1, CD99 항원-유사 단백질 2, CD81 항원, 이노시톨 1,4,5-트리스포스페이트 수용체-상호작용 단백질, 안키린-2, 류신-풍부 반복 단백질 SHOC-2, 안지오모티ن-유사 단백질 2, 징크핑거 단백질 580, 프로테아좀 서브유닛 베타 유형-10, 토신-1A-상호작용 단백질 2, 95 kDa 의 중심체 단백질, 세큐린(Securin), 26S 단백질분해효소 조절 서브유닛 8, 뉴클레오포린 NUP53, 니코틴아미드/니코틴산 모노뉴클레오티드 아데닐릴전이효소 1, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 13-유사, 단백질 FAM172A, N-아세틸-D-글루코사민 키나아제, Hsp70-결합 단백질 1, 리보솜 RNA-가공 단백질 7 상동체 A, 메틸말론산요증(Methylmalonic aciduria) 및 호모시스틴요증(homocystinuria) 유형 D 단백질, 미토콘드리아, 글리세롤-3-포스페이트 탈수소효소 1-유사 단백질, 3-케토아실-CoA 티올레이즈, 미토콘드리아, COMM 도메인-함유

단백질 6, 복제 단백질 A 14 kDa 서브유닛, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소미라아제 CWC27 상동체, 특정할 수 없는 단백질 C16orf45, NF-카파-B 억제인자-상호작용 Ras-유사 단백질 1, FRAS1-관련 세포의 바탕질 단백질 2, 세마포린-3C, 마트린(Maturin), U11/U12 소핵 리보핵단백질 48 kDa 단백질, 불활성 티로신-단백질 키나아제 막판통 수용체 ROR1, 공포 단백질 분류-연관 단백질 4B, UPF0469 단백질 KIAA0907, 흑색종-연관 항원 D1, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, 알파 사슬 F, 징크핑거 단백질 506, 키네신-유사 단백질 KIF22, 포스파티딜이노시톨 4-포스페이트 3-키나아제 C2 도메인-함유 서브유닛 알파, 사르코신 탈수효소, 미토콘드리아, 글루타민 및 세린-풍부 단백질 1, 알파-파빈, 막판통 단백질 97, 임포틴 서브유닛 알파-7, 60S 리보솜 단백질 L11, TBC1 도메인 패밀리 멤버 22B, 신경원 칼슘 셈서 1, 글루타밀-tRNA(Gln) 아미도전이효소 서브유닛 C, 미토콘드리아, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF187, 폰빌레브란트 인자 A 도메인-함유 단백질 5A, 클래스 E 염기성 헬릭스-루프-헬릭스 단백질 41, 박스 C/D snoRNA 단백질 1, C-말단-결합 단백질 1, 아실-CoA 합성효소 패밀리 멤버 4, Fos-관련 항원 2, 마이토푸신-1, 레티노산 수용체 감마, 특정할 수 없는 단백질 C17orf85, 매우-긴-사슬 (3R)-3-하이드록시아실-CoA 탈수효소 1, 3부 모티프-함유 단백질 65, 타이오레독신 환원효소 1, 세포질, Cdc42 이펙터 단백질 3, 염색체 응축의 조절자, 글루타민-풍부 단백질 1, 스피고신-1-포스페이트 포스파타아제 1, WD 반복-함유 단백질 92, 독특한 미오신-IXa, 리소좀-관련 세포소기관 복합체 1 서브유닛 4의 생물발생, 뉴로비친-유사 단백질 1, 포스포만노뮤테이스 1, 프로버블 포스포지질-운반 ATP가수분해효소 IIA, 타이오레독신 도메인-함유 단백질 9, 인터-알파-트립신 억제인자 중쇄 H5, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 CBL, E3 SUMO-단백질 리가아제 PIAS1, 테나신, NADH 탈수효소 [유비퀴논] 철-황 단백질 6, 미토콘드리아, 글루타티온 합성효소, 엑토뉴클레오시드 트리포스페이트 디포스포가수분해효소 4, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 B, 뇌 동형, TBC1 도메인 패밀리 멤버 14, DNA-유도 RNA 중합효소 I 및 III 서브유닛 RPAC2, X-연관 망막염 망막색소변성증 GTP가수분해효소 조절자, PTB 도메인-함유 포식 어댑터 단백질 1, 단백질 처칠(Churchill), SUN 도메인-함유 단백질 1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 펠리노 상동체 3, 시넵브린-A, SAP30-결합 단백질, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 7B, 유비뉴클레인-1, 시스테인-tRNA 리가아제, 세포질, 단백질 FAM135A, GYF 도메인 함유 단백질 1이 풍부한 PERQ 아미노산(PERQ amino acid-rich with GYF domain-containing protein 1), 시토크롬 c1, 햄 단백질, 미토콘드리아, FUN14 도메인-함유 단백질 1, 이소구연산염 탈수효소 [NAD] 서브유닛 감마, 미토콘드리아, DNA 손상-결합 단백질 2, 인테그린 베타-5, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 2A, KN 모티프 및 안키린 반복 도메인-함유 단백질 1, 작은 유비퀴틴-관련 조절자 1, 데를린-3, 복제 인자 C 서브유닛 3, 베타-크리스탈린 B2, 연장 복합체 단백질 6, 켈치 도메인-함유 단백질 2, 포카드헤신(Focadhesin), 26S 프로테아좀 비-ATP가수분해효소 조절 서브유닛 7, U4/U6.U5 tri-snRNP-연관 단백질 2, 칼페인-5, 사이클린 E 변이체 ex7de1, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 10, 베타-용해성 NSF 부착 단백질, SMC5-SMC6 복합체 국소화 인자 단백질 2, WW 도메인-결합 단백질 2, F-박스/WD 반복-함유 단백질 8, 세라마이드 신타아제 2, WD 반복-함유 단백질 WRAP73, 막판통 단백질 165, 징크핑거 단백질 AEBP2, 하전된 다포체 단백질 4a, 전사 어댑터 3, 트래피킹 키네신-결합 단백질 2, [페루브산염 탈수효소 (아세틸-전달고리)] 키나아제 동질효소 4, 미토콘드리아, 시토크롬 b-c1 복합체 서브유닛 리에스크(Rieske), 미토콘드리아, 단백질 이미성D 상동체 2, 니브린(Nibrin), SNW 도메인-함유 단백질 1, 정자-연관 항원 5, TSC22 도메인 패밀리 단백질 1, RBPJ 1과 상호작용하는 공동억제자(Corepressor interacting with RBPJ 1), 키네신-유사 단백질, 일반 전사 인자 II-I 반복 도메인-함유 단백질 1, RNA-결합 단백질 PNO1, 공포 단백질 분류-연관 단백질 52 상동체, 액틴-관련 단백질 5, Ran-결합 단백질 17, 중간 필라멘트 패밀리 오판(orphan) 2, 유비퀴틴-접합 효소 E2 G2, 골수 백혈병 인자 1, 폴리(A) 중합효소 알파, 단백질 IMPACT, 프로토-종양유전자 티로신-단백질 키나아제 수용체 Ret, 열충격 인자 단백질 1, PDZ 도메인-함유 고리 핑거 단백질 4, 마더스 어게인 스트 데카펜타플렉 상동체 4(Mothers against decapentaplegic homolog 4), 고리 핑거 단백질 113A, 뉴런 내비 게이터 3, 보존 올리고머 골지체 복합체 서브유닛 3, CASP8-연관 단백질 2, 글루타티온 S-전이효소 오메가-1, BAH 및 코일드-코일 도메인-함유 단백질 1, 디액틴 서브유닛 4, 전사 연장 인자 B 폴리펩티드 1, 밀착연접-연관 단백질 1, 후기-촉진 복합체 서브유닛 5, DNA 복제 ATP-의존 나선효소/핵산분해효소 DNA2, 인테그린 알파-9, 사르코스판(Sarcospan), 카테닌 델타-1, 안키코빈(Ankycorbin), 라미나-연관 폴리펩티드 2, 동형 베타/감마, 편모내 운반 단백질 74 상동체, 액틴-관련 단백질 8, 뉴런-특이적 칼슘-결합 단백질 히포칼신(hippocalcin), Pre-mRNA-가공 인자 40 상동체 B, 종양 단백질 D54, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 4, 미리스토일화된 알라닌-풍부 C-키나아제 기질, 동원체 단백질 Spc25, B9 도메인-함유 단백질 1, 징크핑거 호메오박스 단백질 3, 막 메탈로-엔도펩티드분해효소-유사 1, 소포-연관 막 단백질-연관 단백질 B/C, 징크핑거 CCH 도메인-함유 단백질 11A, 60S 리보솜 단백질 L39-유사, 전사 개시인자 TFIID 서브유닛 7, 형질전환 성장 인자 베타-1, 맥스(Max)-유사 단백질 X, tRNA 슈도우리딘 신타아제 A, 미토콘드리아, 아스파라진 합성효소 도메인-함유 단백질 1, mRNA-캐핑 효소, 징크핑거 단백질 SNAI2, ETS 트랜스위치 변이체 1, 5'-AMP-활성화 단백질 키나아제 촉매 서브유닛 알파-2, 키네신-유사 단백질 KIFC3, 카텝신 L1, 아스파르til/아스파라진일 베타-수산화효소,

류신-풍부 반복-함유 단백질 61, 징크핑거 단백질 721, 플라빈 환원효소 (NADPH), 전압-의존 음이온-선택성 채널 단백질 1, KH 도메인-함유, RNA-결합, 신호 형질도입-연관 단백질 3, 프로버블 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 HERC6, ER 막 단백질 복합체 서브유닛 3, 호메오박스 단백질 Hox-B7, 징크핑거 C2HC 도메인-함유 단백질 1A, T-박스 전사 인자 TBX15, 추정 징크핑거 단백질 724, 징크핑거 단백질 486, 징크핑거 단백질 675, 프롤레일 엔도펩티드분해효소-유사, UBX 도메인-함유 단백질 8, 감마-아미노뷰티르산 수용체 서브유닛 pi, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX54, 리신-특이적 탈메틸효소 4B, 프로토카드헤린-1, 징크핑거 단백질 490, NKG2D 리간드 3, 특정할 수 없는 단백질 C18orf63, 웨პ티딜-프롤레일 시스-트랜스 이소머라아제 B, 혈장 알파-L-푸코시다제, 노치리스 (Notchless) 단백질 상동체 1, 아데노신 3'-포스포 5'-포스포황산염 수송체 1, 측좌핵-연관 단백질 1, 세포 분열 단백질 1-유사 1내 염색체의 바이오리엔테이션, CDK5 및 ABL1 효소 기질 2, 추정 tRNA (시티딘(32)/구아노신(34)-2'-O)-메틸전이효소, tRNA-스플라이싱 엔도핵산분해효소 서브유닛 Sen54, 베타-갈락토시다아제-1-유사 단백질 2, 단백질 아키에이즈(archease), 포르민-결합 단백질 1-유사, 진핵생물 번역 개시인자 2 서브유닛 2, 동원체/동원체 단백질 zw10 상동체, 페리독살 키나아제, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 14, 포스파티딘산 시티딜전이효소 2, M-기 포스포단백질 8, 리보핵산분해효소 P/MRP 단백질 서브유닛 POP5, DENN 도메인-함유 단백질 5A, 핵 수용체 공동활성자 6, UDP-N-아세틸헥사оз파이로포스포릴라아제, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 22, 전사 인자 COE2, 니반-유사 단백질 1, GREB1-유사 단백질, 소포성 통합-막 단백질 VIP36, 디액틴 서브유닛 6, 정자-연관 항원 16 단백질, 아벨손(Abelson) 티로신-단백질 키나아제 2, 오피오이드 성장 인자 수용체, 프로테아좀 유비퀴틴 수용체 ADRM1, 감마-아미노뷰티르산 수용체-연관 단백질, B-세포 CLL/림프종 9-유사 단백질, 레트로바이러스-유사 아스파트 단백질분해효소 1, 프로콜라겐-리신,2-옥소글루타레이트 5-디옥시게나제 3, 이기능성 아르기닌 탈메틸효소 및 리실-수산화효소 JMJD6, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 SETD7, Ras-연관 및 플레크스트린 상동성 도메인-함유 단백질 1, 사망 인자 4-유사 단백질 2, 키네신-유사 단백질 KIF15, 플레크스트린 상동성-유사 도메인 패밀리 B 멤버 1, 징크핑거 단백질 ubi-d4, KxDL 모티프-함유 단백질 1, 막관통 단백질 160, 매우 긴-사슬 특이적 아실-CoA 탈수소효소, 미토콘드리아, 신호 인식 입자 수용체 서브유닛 베타, 작은 G 단백질 신호 조절자 3, 소듐-의존 라이소포스파티딜콜린 심포터 1, DNA-유도 RNA 중합효소 III 서브유닛 RPC5, 단백질 Tob2, UPF0488 단백질 C8orf33, DNA-유도 RNA 중합효소 III 서브유닛 RPC2, 단백질 스파이어(spire) 상동체 1, 스펙트린 베타 사슬, 비적혈구 2, 포스파티딜이노시톨 전달 단백질 베타 동형, CCAAT/인핸서-결합 단백질 베타, Ras 및 Rab 상호작용체 2, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 2D, ADP-리보스 파이로포스파타아제, 미토콘드리아, 웨პ티딜-프롤레일 시스-트랜스 이소머라아제 FKBP14, 전사 인자 AP-2 알파 (활성화인핸서 결합 단백질 2 알파), 동형 CRA_c, 추정 뇌하수체 종양-형질전환 유전자 3 단백질, WW 도메인-함유 전사 조절자 단백질 1, AP-5 복합체 서브유닛 시그마-1, 단백질 EFR3 상동체 A, 튜불린 폴리글루타밀레이즈 TTLL7, Bo1A-유사 단백질 3, MORC 패밀리 CW-유형 징크핑거 단백질 3, 분할 자극 인자 서브유닛 2 tau 변이체, 플레크스트린 상동성 도메인-함유 패밀리 A 멤버 5, 코로닌-2B, 아핀(Arpin), 레티큘론-1, 41 kDa 의 중심체 단백질, NEDD8-접합 효소 Ubc12, 단백질 S100-A13, ATP 신타아제 서브유닛 a, 피브로넥틴 유형-III 도메인-함유 단백질 3A, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 56 kDa 조절 서브유닛 엘타 동형, 리파아제 성숙 인자 1, 뇌하수체 종양-형질전환 유전자 1 단백질-상호작용 단백질, GRAM 도메인-함유 단백질 1B, DNA 토포이소머라아제 3-알파, 특정할 수 없는 단백질, 디나민-1, 세포 분열 주기 단백질 23 상동체, Pre-mRNA-스플라이싱 인자 SYF1, 국소 부착 키나아제 1, SH2B 어댑터 단백질 1, 유방암 전이-억제자 1-유사 단백질, 추정 단백질 N-메틸전이효소 FAM86B1, 듀얼 특이성 단백질 키나아제 CLK1, 비-염색체 구조 유지 요소 4 상동체 A, 네프로시스틴 (Nephrocystin)-1, 액토뉴클레오시드 트리포스페이트 디포스포가수분해효소 6, 단백질 LSM12 상동체, 튜불린-티로신 리가아제-유사 단백질 12, 류신-풍부 반복-함유 단백질 57, 핵 인자 1 C-유형, 디포스포이노시톨 폴리포스페이트 포스포가수분해효소 3-알파, Ras 및 Rab 상호작용체 1, 아실-CoA 탈수소효소 패밀리 멤버 10, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 115, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 B-raf, GTP가수분해효소를 가진 Arf-GAP, ANK 반복 및 PH 도메인-함유 단백질 3, 28S 리보솜 단백질 S15, 미토콘드리아, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 NEDD4, 단기 능성 C1-테트라하이드로폴산 신타아제, 미토콘드리아, 3-하이드록시부티레이트 탈수소효소 유형 2, EGF-유사 도메인을 가진 시스테인-풍부 단백질 1(Cysteine-rich with EGF-like domain protein 1), 징크핑거 MYM-유형 단백질 1, 엑소토신-유사 2, LysM 및 추정 웨პ티딜글리칸-결합 도메인-함유 단백질 2, SLAIN 모티프-함유 단백질 2, SWI/SNF 복합체 서브유닛 SMARCC1, 하전된 다포체 단백질 1a, 시토크롬 c 산화효소 어셈블리 단백질 COX14, 특정할 수 없는 단백질 KIAA1522, 키네신-유사 단백질 KIF2C, 단백질-시스테인 N-팔미토일전이효소 HHAT, 디옥시구아노신 키나아제, 미토콘드리아, 칼륨 전압-의존성 채널 서브페밀리 G 멤버 1, 갑상선 전사 인자 1-연관 단백질 26, 89 kDa 의 중심체 단백질, 류신 지퍼 추정 종양 억제자 1, Rap 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 6, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 EHMT2, 판코니 빈혈 그룹 C 단백질, COBW 도메인-함유 단백질 5, MICAL-유사 단백질 2, 징크핑거 단백질 217, 단백질 CASC3, GPI-앵커 트랜스아미다제, 카스파제-8, 센트린-1, 유비퀴틴 카르복실-

말단 가수분해효소 43, 단백질 디글리케이즈 DJ-1, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 2, 듀얼 특이성 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 1, Rho-관련 GTP-결합 단백질 RhoE, 레티콜론-3, 시알린, 키트(Kit) 리간드, 핵 수용체 공동활성자 3, 칼모듈린-조절 스펙트린-연관 단백질 2, 비스코트-올드리치 증후군 단백질 패밀리 멤버 2, 히스톤 H1x, 마더스 어게인스트 테카펜타플렉 상동체 6, 활성화 전사 인자 7-상호작용 단백질 2, 특정할 수 없는 단백질 C17orf112, 백혈구 티로신 키나아제 수용체, PRELI 도메인 함유 단백질 3A, 당 포스페이트 교환자 3, 유형 I 이노시톨 3,4-비스포스페이트 4-포스파타아제, E3 유비퀴틴-단백질 리가야제 TRIM38, DNA 프리메이즈 작은 서브유닛, 플레크스트린 상동성-유사 도메인 패밀리 B 멤버 2, GDH/6PGL 내형질 이기능성 단백질, D-베타-하이드록시부티레이트 탈수소효소, 미토콘드리아, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 동질효소 L5, 염화물 채널 CLIC-유사 단백질 1, 징크핑거 SWIM 도메인-함유 단백질 7, mRNA-디캐핑 효소 1A, 동원체 단백질 J, G 단백질 경로 억제자 2, 단백질 CYR61, Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 35, 인테그린 알파-7, 전사 공동활성자 YAP1, 정자형성-연관 세린-풍부 단백질 2, 미오튜불라린-관련 단백질 14, GATS-유사 단백질 2, 산화 스트레스-반응성 세린-풍부 단백질 1, 티거(Tigger) 전치요소-유래 단백질 2, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 20, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(I)/G(S)/G(O) 서브유닛 감마-12, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 25, 단백질 FAM84B, 단백질 FAN, 산화질소 신타아제-상호작용 단백질, 스트리아틴, 포스유신-유사 단백질, 단백질 퍼지(fuzzy) 상동체, 투비-관련 단백질 3, SEC14 도메인 및 스펙트린 반복-함유 단백질 1, NHS-유사 단백질 1, 리신-특이적 탈메틸효소 3A, TGF-베타-활성화 키나아제 1 및 MAP3K7-결합 단백질 2, LON 웹티드분해효소 N-말단 도메인 및 고리 평거 단백질 1, DNA 토포이소마리아제 2-결합 단백질 1, MAP7 도메인-함유 단백질 3, BRCA1-연관 고리 도메인 단백질 1, DNA-유도 RNA 중합효소, 미토콘드리아, GAS2-유사 단백질 3, 프로버블 8-옥소-dGTP 디포스파타아제 NUDT15, 막관통 및 TPR 반복-함유 단백질 2, 셀레노단백질 N, 징크핑거 단백질 383, 종양 피사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 3, 막관통 단백질 39A, 테트라스파닌-10, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 LATS2, BRF1 단백질, 세포자멸사-유도 인자 2, GLTSCR1-유사 단백질, 칼모듈린-결합 전사 활성자 1, 신데칸-3, 특정할 수 없는 단백질 Clorf198, 세포 분열 주기 단백질 20 상동체, SH3 도메인-함유 단백질 19, 에프린-A5, 신필린-1, 크로마틴 서브패밀리 D 멤버 1의 SWI/SNF-관련 바탕질-연관 액틴-의존 조절자, 단백질 FAM204A, 듀얼 특이성 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 3, 종자-중심 연관 핵 단백질, 단백질 운반 단백질 Sec24B, 추정 UDP-GlcNAc:betaGal 베타-1,3-N-아세틸글루코사미닐전이효소 LOC100288842, 글리코개닌(Glycogenin)-2, EF-핸드 칼슘-결합 도메인-함유 단백질 11, ATP-의존 6-포스포프록토키나아제, 간 유형, 하이드록시아실글루타티온 가수분해효소-유사 단백질, StAR-관련 지질 전달 단백질 13, 디넥틴 서브유닛 3, 알파-인터넷넥신, 탈수소효소/환원효소 SDR 패밀리 멤버 on 염색체 X, 전사 개시인자 IIA 서브유닛 1, 코핀-2, 아실-CoA:라이소포스파티딜글리세롤 아실전이효소 1, 돌리킬-디포스포올리고당-단백질 글리코실전이효소 서브유닛 4, Fas-활성화 세린/트레오닌 키나아제, 징크핑거 CCCH 도메인-함유 단백질 7A, 골진-45, 산화환원효소 HTATIP2, 신경원 재생-관련 단백질, E3 유비퀴틴-단백질 리가야제 TRIM23, 공포 단백질 분류-연관 단백질 45, 황산염 음이온 수송체 1, 특정할 수 없는 단백질 C5orf42, 소핵 리보핵단백질 Sm D3, 셀레노단백질 K, Bcl-2 상동 길항제/킬러, 미토콘드리아 웹티드 메티오닌 술폭시드 환원효소, 잠재-형질전환 성장 인자 베타-결합 단백질 3, 특정할 수 없는 단백질 C11orf80, 인테그린 알파-11, A-키나아제 앵커 단백질 12, Ras-관련 단백질 Rab-1B, 아세틸-CoA 카르복실라리아제 2, RNA-결합 모티프 단백질, X-연관 2, 튜불린-특이적 샤페론 C, 텐신-3, 특정할 수 없는 단백질 CXorf57, ER 공간 단백질-보전 수용체 3, 불구 상동체 2-상호작용 단백질, 7-메틸구아노신 포스페이트-특이적 5'-뉴클레오티다아제, 아탁신-2, 카베올린(Caveolin)-2, 칼슘-반응성 트랜스활성자, 멜라노필린(Melanophilin), 코일드-코일 도메인-함유 단백질 130, 알파-액티닌-3, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 ULK3, 미엘린 발현 인자 2, 다기능성 메틸전이효소 서브유닛 TRM112-유사 단백질, 단백질 FAM214A, 칼륨 전압-의존성 채널 서브패밀리 KQT 멤버 5, 시알산염 0-아세틸에스터가수분해효소, 단백질 ELFN1, TATA-박스-결합 단백질, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 12, 오로라 키나아제 A-상호작용 단백질, 테트라트리코웹티드 반복 단백질 12, 전사 인자 E2F4, 캡-Gly 도메인-함유 링커 단백질 4, 글루타민 합성효소, 신호 웹티드 웹티드 분해효소-유사 2A, 글루코시드 자일로스전이효소 1, 젠-상호작용 단백질, 징크핑거 단백질 277, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 14, 칼슘-결합 미토콘드리아 운반체 단백질 아랄라(Aralar)1, N(G),N(G)-디메틸아르기닌 디메틸아미노가수분해효소 1, GTP-결합 단백질 Rit1, 바탕질 Gla 단백질, 세포 표면 당단백질 MUC18, 폴리웹티드 N-아세틸갈락토사미닐전이효소 5, 칼시포신(Calcyphosin), PEST 단백질분해 신호-함유 핵 단백질, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Nek7, 칼페인-3, 막-연관 수송체 단백질, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 B, 신장 동형, 시알리레이스(Sialidase)-4, 징크핑거 단백질 552, 코리파아제(Colipase)-유사 단백질 2, ATP-결합 카세트 서브패밀리 G 멤버 1, 푸마르산 수화효소, 미토콘드리아, 단백질 포스파타아제 억제인자 2, 티로신-단백질 키나아제 HCK, 2-옥소글루타레이트 탈수소효소, 미토콘드리아, 특정할 수 없는 단백질 ENSP00000382042, 고환 산 포스파타아제, 리소좀 산 포스파타아제, 단백질 FAM195A, 단백질 포스파타아제 1의 핵 억제인자, 엑소솜

복합체 요소 CSL4, 소듐-싹지음 중성 아미노산 수송체 5, 단백질 아르기닌 N-메틸전이효소 5, 펩티드분해효소 M20 도메인-함유 단백질 2, 드레브린(Drebrin), NAD(P)H-수화물 에피머화효소, 1-포스파티딜이노시톨 4,5-비스 포스페이트 포스포디에스터가수분해효소 베타-1, DCN1-유사 단백질 2, DnaJ 상동체 서브페밀리 B 멤버 9, NACHT, LRR 및 PYD 도메인-함유 단백질 7, 시스타틴(Cystatin)-B, 지방 알데하이드 탈수소효소, D(2) 도파민 수용체, 레티큘론-2, COBW 도메인-함유 단백질 6, 미오신 경쇄 1/3, 골격근 동형, 징크핑거 Ran-결합 도메인-함유 단백질 2, 웹티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라아제 FKBPIA, 면역글로불린 슈퍼페밀리 멤버 10, 올팩토메딘(Olfactomedin)-유사 단백질 2B, 프로테아좀 활성자 복합체 서브유닛 1, 추정 특정할 수 없는 단백질 C10orf113, 단백질 이황화-이소머라아제 TMX3, 플라스틴-2, 막관통 단백질 14D, Nck-연관 단백질 1-유사, CXXC-유형 징크핑거 단백질 1, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(s) 서브유닛 알파 동형 XLas, 인터그레이터 복합체 서브유닛 10, 단백질 FAM217A, HAUS 오그민-유사 복합체 서브유닛 8, 중배엽 발달 후보 1, 징크핑거 단백질 827, DNA-유도 RNA 중합효소 I 서브유닛 RPA49, 심플레킨(Symplekin), 단백질 스핀스터 상동체 3(Protein spinster homolog 3), 28S 리보솜 단백질 S9, 미토콘드리아, 멜라닌세포-자극 호르몬 수용체, 엔테로펩티드분해효소, 폴리(A) 중합효소 감마, 리보솜 RNA 가공 단백질 1 상동체 A, 디스인테그린 및 금속단백분해효소 도메인-함유 단백질 15, 기본 전사 1의 활성자, 리보핵산분해효소 K6, 동원체 단백질 N, 후각 수용체 5K3, N-아세틸락토사미나이드 베타-1,6-N-아세틸글루코사미닐-전이효소, 동형 A, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 6 조절 서브유닛 1, 백혈구-연관 면역글로불린-유사 수용체 1, 39S 리보솜 단백질 L44, 미토콘드리아, Ig 람다-2 사슬 C 영역, 시알로어드헤신(Sialoadhesin), 막관통 내이 발현 단백질, 테트라스파닌(Tetraspanin)-18, 단백질-글루타민 감마-글루타밀전이효소 4, 엔도텔린(Endothelin)-1 수용체, 단백질 FAM127A, 폐리od 일주기 단백질 상동체 1, 자폐증 감수성 유전자 2 단백질, 전암-의존 T-유형 칼슘 채널 서브유닛 알파-1G, 단백질 흑(Hook) 상동체 2, 사이클린-Y-유사 단백질 2, BPI 접힘-함유 패밀리 A 멤버 2, 용질 운반체 패밀리 2, 촉진 글루코스 수송체 멤버 2, 퍼옥시다신-유사 단백질, 미토콘드리아 내수송 수용체 서브유닛 TOM6 상동체, 포스포릴라아제 b 키나아제 감마 촉매 사슬, 골격근/심장 동형, 이노신-5'-모노포스페이트 탈수소효소 1, 프롤린 및 세린-풍부 단백질 3, WD 반복-함유 단백질 54, 단백질 FAM117A, 카르복실에스터가수분해효소 3, 바르데-비들 증후군 7 단백질, 세포외낭 복합체 요소 5, 프로버블 포스포지질-운반 ATP가수분해효소 VA, Pre-B-세포 백혈병 전사 인자-상호작용 단백질 1, MICAL C-말단-유사 단백질, 단백질 운반 단백질 Sec24C, 애피플라킨, 불활성 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 17-유사 단백질 4, 키네신 중쇄 동형 5A, 히알루로난 및 프로테오글리칸 연결(link) 단백질 2, 편모내운반 단백질 46 상동체, 키네신-유사 단백질 KIF21B, OTU 도메인-함유 단백질 6B, C-X-C 모티프 케모카인 9, 특정할 수 없는 단백질 CXorf23, 170 kDa 단백질 B 의 중심체 단백질, 고환-특이적 Y-암호화-유사 단백질 2, 옥시스테롤 수용체 LXR-베타, 윌리엄스-보이렌 증후군 염색체 영역 16 단백질, 징크핑거 단백질 559, 글루타메이트-풍부 단백질 3, GLIPR1-유사 단백질 2, 플레크스트린 상동성 도메인-함유 패밀리 G 멤버 3, 추정 서비꼴 수용체-유사 단백질 4, 감마-글루타밀전이효소 6, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 pim-3, 리보핵산분해효소 H2 서브유닛 C, 뉴렉신-3, 뮤신-16, 비-염색체 구조 유지 요소 1 상동체, E2F-연관 포스포단백질, 액틴-결합 LIM 단백질 1, 비정규 폴리(A) RNA 중합효소 PAPD7, 핵 수용체-결합 인자 2, 집시(Gypsy) 레트로전이인자 인테그레이즈(integrase)-유사 단백질 1, 모노카복실레이트 수송체 4, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 60, 불활성 포스포라이페이스 D5, 미세소관 교차결합 인자 1, ATP 신타아제 서브유닛 텔타, 미토콘드리아, G 패치 도메인-함유 단백질 2, 단백질 이황화-이소머라아제 A2, ATP-결합 카세트 서브페밀리 A 멤버 9, 독특한 미오신-Ih, 밴드 4.1-유사 단백질 1, 기가소닌, 아실-CoA-결합 도메인-함유 단백질 6, 보체 수용체 유형 2, 진핵생물 연장 인자 2 키나아제, 큰 서브유닛 GTP가수분해효소 1 상동체, tRNA (우라실(54)-C(5))-메틸전이효소 상동체, 넥틴-1, 징크핑거 단백질 460, Ras 연관 도메인-함유 단백질 2, 슬릿-ROBO Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 3, ETS 도메인-함유 단백질 Elk-4, 뉴클레오포린-유사 단백질 2, U2 소핵 리보핵단백질 보조 인자 35 kDa 서브유닛-관련 단백질 2, 베스트로핀-3, 해파린-알파-글루코사미나이드 N-아세틸전이효소, 단백질 SGT1 상동체, 콜린-포스페이트 시티딜전이효소 B, 피브릴린-3, GPALPP 모티프-함유 단백질 1, 감수분열 억제 여성 단백질 1, ETS 도메인-함유 단백질 Elk-3, 엠비진(Embigin), 단백질 TFG, 포스포만노뮤티에스 2, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 G 1, T-박스 전사 인자 TBX20, 베타-1,3-갈락토실전이효소 5, 후각 수용체 12D2, 라미닌 서브유닛 알파-5, 포크헤드 박스 단백질 03, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼페밀리 멤버 18, 백혈구 엘라스테이스 억제인자, 용질 운반체 패밀리 22 멤버 9, 핵산분해효소 EXOG, 미토콘드리아, 뮤신-풍부 반복 LGI 패밀리 멤버 4, 아노스민(Anosmin)-1, 152 kDa 의 중심체 단백질, 셀레노시스테인-특이적 연장 인자, YRPW 모티프 단백질 1과 관련된 헤어리/인핸서-오브-스플릿(Hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif protein 1), 스캐폴드 부착 인자 B1, 시토크롬 b-c1 복합체 서브유닛 2, 미토콘드리아, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 8, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 1, 포스포지질 포스파타아제 5, 징크핑거 단백질 623, 징크핑거 단백질 791, KRAB 및 SCAN 도메인 1을 가진 징크핑거 단백질, 징크핑거 단백질 397, O-아세틸-ADP-리보스 디아세틸레이스 마크로D1, Ig 람다 사슬 V-II

영역 BOH, Ig 카파 사슬 V-I 영역 위커(Walker), MYCBP-연관 단백질, 60S 리보솜 단백질 L36a, 포스포라이페이스 ABHD3, TBC1 도메인 패밀리 멤버 9, Ras GTP가수분해효소-활성화 단백질 1, 용질 운반체 패밀리 35 멤버 E2B, 칼슘 채널 플라워(flower) 상동체, T세포-특이적 표면 당단백질 CD28, 무균 알파 모티프 도메인-함유 단백질 9-유사, 하이드록시스테로이드 탈수소효소-유사 단백질 2, 3부 모티프-함유 단백질 26, 비타민 D 25-수산화효소, Pre-mRNA-스플라이싱 인자 SLU7, WD 반복-함유 단백질 75, 징크핑거 단백질 213, 징크핑거 단백질 845, Ras-관련 단백질 Rab-6A, 징크핑거 단백질 264, 에스트라디올 17-베타-탈수소효소 8, 듀얼 특이성 단백질 포스파타아제 16, 단백질 1in-7 상동체 C, 주요 볼트 단백질, 인터페론-유도 단백질 44, 골지체 pH 조절자 A, 에탄올아민 키나아제 1, 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 조절 서브유닛 알파, 단백질 포스파타아제 1K, 미토콘드리아, 막관통 단백질 222, DC-STAMP 도메인-함유 단백질 2, 염기성 침 프롤린-풍부 단백질 4, Ig 카파 사슬 V-I 영역 WAT, 피브로넥틴, FERM 도메인-함유 단백질 3, 징크핑거 단백질 507, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 알파서브복합체 서브유닛 8, 후각 수용체 8I2, 포스포티로신 및 3-포스포티로신 및 3-포스포이노시타이드를 위한 듀얼 어댑터, 스플라이싱 인자 3A 서브유닛 2, 디네인 중쇄 6, 축삭, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-30 알파사슬, 트립토편 2,3-디옥시게나제, MKL/미오카дин-유사 단백질 1, Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 5, 단백질 포스파타아제 2C-유사 도메인-함유 단백질 1, 히스타틴-3, 60S 리보솜 단백질 L36a-유사, 암/고환 항원 47A, 97 kDa 의 중심체 단백질, 갑상선 호르몬 수용체-연관 단백질 3, 베타-갈락토시드 알파-2,6-시알릴전이효소 2, 전사 인자 ETV6, 감마-글루타밀트랜스펩ти드분해효소 1, 종양원성 18 단백질의 억제(Suppression of tumorigenicity 18 protein), 칼페인-12, 뉴로펩티드 FF 수용체 1, AP-1 복합체 서브유닛 감마-유사 2, 특정할 수 없는 단백질 C2orf16, 예정된 세포 사멸 단백질 10, TBC1 도메인 패밀리 멤버 2B, 조혈 SH2 도메인-함유 단백질, 트롬보스폰딘 유형-1 도메인-함유 단백질 7B, 짹지어진 박스 단백질 Pax-9, 뮤신-3A, 5-포스포하이드록시-L-리신 포스포-분해효소, 세포외 바탕질 단백질 FRAS1, 막관통 단백질 201, 모노아실글리세롤 리파아제 ABHD12, 저밀도 지질단백질 수용체-관련 단백질 1B, DENN 도메인-함유 단백질 1A, 염기성 헬릭스-루프-헬릭스 도메인-함유 단백질 KIAA2018, 후각 수용체 5H15, 뮤신-풍부 반복-함유 단백질 16A, 칼슘/칼모듈린-의존 단백질 키나아제 유형 1, G-단백질 짹지음 수용체 98, 종양 억제자 후보 2, 스트레스-연관 소포체 단백질 1, 아넥신 A7, 테트라스파닌(Tetraspanin)-8, 60S 리보솜 단백질 L12, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX52, 리불로오스-포스페이트 3-에피머화효소, 진핵생물 번역 개시인자 5B, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 40, 트레이스 아민-연관 수용체 6(Trace amine-associated receptor 6), 테트라-펩티드 반복 호메오박스 단백질 1, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 4 조절 서브유닛 2, 단백질 가피쿠아(capicua) 상동체, 스팽고미엘린 포스포디에스터가수분해효소 3, 소듐 채널 단백질 유형 5 서브유닛 알파, 칼시뉴린 서브유닛 B 유형 2, 메틸크로토노일-CoA 카르복실라아제 서브유닛 알파, 미토콘드리아, 켈치 반복 및 BTB 도메인-함유 단백질 12, 티틴, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 베타 서브복합체 서브유닛 1, Pre-mRNA-스플라이싱 인자 SYF2, 징크핑거 단백질 215, 콜라겐 알파-6(VI) 사슬, 징크핑거 단백질 491, 포스포에놀피루브산염 카르복시키나아제, 시토졸 [GTP], 징크핑거 단백질 726, PDZ 도메인-함유 단백질 8, 징크핑거 단백질 470, 글루코스-6-포스페이트 트랜스로카제, 단백질 바순(bassoon), 섬모발생(Ciliogenesis)-연관 TTC17-상호작용 단백질, 혜파란-황산염 6-0-술포전이효소 2, 스타빌린(Stabilin)-2, 데스모글레인(Desmoglein)-2, 종양 피사 인자 리간드 슈퍼페밀리 멤버 11, 아르지네이스(Arginase)-1, 레페틴(Repetin), 칼륨-운반 ATP가수분해효소 알파 사슬 1, C1GALT1-특이적 샤페론 1, UPF0729 단백질 C18orf32, 콜레스테롤 24-수산화효소, 스페르미딘 신타아제, FHA 도메인-함유 단백질 A 을 가진 TRAF-상호작용 단백질, 단백질 FAM173B, 라이디히 세포 종양 10 kDa 단백질 상동체, 너-특이적 혈관신생 억제인자 1-연관 단백질 2-유사 단백질 1, 일반 전사 인자 3C 폴리펩티드 4, 시냅토자닌-2, 단백질 KIAA2022, 조절 인자 X-연관 단백질, 프레폴린 서브유닛 3, 폴리(ADP-리보스) 글리코가수분해효소, 분류 넥신-29, 3-하이드록시이소부тирيل-CoA 가수분해효소, 미토콘드리아, 옥시스테롤-결합 단백질 1, F-BAR 및 이중 SH3 도메인 단백질 2, 리모델링 및 간격 인자 1, 치모겐(Zymogen) 과립 단백질 16 상동체 B, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 3, Rap 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 2, 디네인 중쇄 1, 축삭, 세포질분열 단백질 3의 데디케이터, 뉴클레오포린 p58/p45, MARCKS-관련 단백질, MARVEL 도메인-함유 단백질 2, ADP-라이보실화 인자-결합 단백질 GGA2, 암-관련 뉴클레오시드-트리포스파타아제, 독특한 미오신-VIIb, 사이클린-의존 키나아제-유사 5, Dol-P-Glc:Glc(2)Man(9)GlcNAc(2)-PP-Dol 알파-1,2-글루코실전이효소, 뮤신-풍부 반복-함유 단백질 40, 용질 운반체 패밀리 7 멤버 13, 방향화효소(Aromatase), 트롬복산-A 신타아제(Thromboxane-A synthase), 저산소증 상향-조절 단백질 1, 트랜스린(Translin), ADP-라이보실화 인자-유사 단백질 11, 웨პ티딜프롤릴 이소머라아제 도메인 및 WD 반복-함유 단백질 1, 프로토-종양유전자 vav, 단백질 mab-21-유사 3, 종양원성의 억제 7 단백질-유사 (Suppressor of tumorigenicity 7 protein-like), 아포지질단백질 B 수용체, 디스트로핀-관련 단백질 2, 오렉신(Orexin) 수용체 유형 1, 핵소체 단백질 16, 60S 리보솜 단백질 L29, 칼륨-운반 ATP가수분해효소 알파 사슬 2, 소듐-드라이븐(driven) 염화물 중탄산염 교환자, 특정할 수 없는 단백질 C9orf171, 안키린 반복 및 LEM 도메인

인-함유 단백질 1, 바소히빈(Vasohibin)-2, 추정 핵산분해효소 HARBI1, 히알루로니다제-4, G-단백질 짹지음 수용체 패밀리 C 그룹 6 멤버 A, 뉴클레오포린 Nup43, 텔타(14)-스테롤 환원효소, 포스포지질-운반 ATP가수분해효소 ID, GTP-결합 단백질 1, G 패치 도메인-함유 단백질 8, IQ 모티프 및 SEC7 도메인-함유 단백질 1, 셀레노단백질 S, DnaJ 상동체 서브패밀리 C 멤버 13, 류신-풍부 반복 및 피브로넥틴 유형-III 도메인-함유 단백질 4, 디네인 중쇄 9, 축삭, 디네인 중쇄 10, 축삭, 극피동물 미세소관-연관 단백질-유사 4, 멜라토닌 수용체 유형 1A, CTP 신타아제 2, 유비퀴틴-유사 조절자-활성화 효소 ATG7, 카르복시-말단 도메인 RNA 중합효소 II 폴리펩티드 A 작은 포스파타아제 1, 호중구 시토졸 인자 4, 콜라겐 알파-2(IV) 사슬, 단백질 unc-13 상동체 C, TBC1 도메인 패밀리 멤버 4, 아실-조효소 A 합성효소 ACSM5, 미토콘드리아, FH1/FH2 도메인-함유 단백질 1, FYVE, RhoGEF 및 PH 도메인-함유 단백질 5, 섬모- 및 편모-연관 단백질 54, 알파-케토글루타레이트-의존 디옥시계나제 alkB 상동체 7, 미토콘드리아, WD 반복-함유 단백질 7, 전사 인자 SOX-30, 양이온성 아미노산 수송체 3, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 10, 글리피칸(Glypican)-4, 메탈로포스포에스터가수분해효소 도메인을 가진 막관통 단백질, 전사 인자 SOX-6, 28S 리보솜 단백질 S14, 미토콘드리아, 스테로이드 21-수산화효소, XK-관련 단백질 5, N-아세틸화-알파-연관 산성 디펩티드분해효소 2, 뮤신-17, 부티로필린-유사 단백질 8, 징크핑거 단백질 28, 주요 축진자 슈퍼패밀리 도메인-함유 단백질 9, 소핵 리보핵단백질-연관 단백질 N, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 42A, 프리즐드-4, 추정 3부 모티프-함유 단백질 49B, C-C 케모카인 수용체 유형 9, 72 kDa 의 중심체 단백질, 아데노신 수용체 A2b, 단백질 CREG1, P2X 퓨리노셉터 7, F-박스 온리 단백질 44, BEN 도메인-함유 단백질 7, Rho 구아닌 뉴클레오퍼드 교환 인자 11, 치명적인 (3)악성 뇌 종양-유사 단백질 3, 메탈로환원효소 STEAP2, CD97 항원, 추정 특정할 수 없는 단백질 ENSP00000381562, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 동질효소 L3, 막관통 단백질 114, 류신-트웬티(twenty) 호메오박스, 단백질 Tob1, 디옥시리보핵산분해효소-1-유사 1, 신경원 아세틸콜린 수용체 서브유닛 알파-4, 럼프구 항원 86, 텐틴 바탕질 산성 포스포단백질 1, 스트리아틴-상호작용 단백질 1, 징크핑거 단백질 425, 불활성 포스포라이페이스 C-유사 단백질 1, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 2, SPARC-관련 모듈 칼슘-결합 단백질 1, NACHT, LRR 및 PYD 도메인-함유 단백질 4, 후각 수용체 4K1, BUB3-상호작용 및 GLEBS 모티프-함유 단백질 ZNF207, 단백질 SSX4, 추정 특정할 수 없는 단백질 ENSP00000383407, 폰빌레브란트 인자 A 도메인-함유 단백질 5B2, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 8C, 미토콘드리아, 레트로전이인자 gag 도메인-함유 단백질 1, 핵 수용체 공동활성자 2, 라미닌 서브유닛 알파-2, 톨-유사 수용체 3, 막관통 채널-유사 단백질 2, 클라트린 코트 어셈블리 단백질 AP180(Clathrin coat assembly protein AP180), 고리 핑거 단백질 148, 징크핑거 단백질 ZFPM2, 뇌 도파민 신경영양 인자, 고환- 및 난소-특이적 PAZ 도메인-함유 단백질 1, 서비콜 유형-1 수용체 3, 수용체 발현-증강 단백질 2, 시크리토그라닌(Secretogranin)-1, 프로토카드헤린(Protocadherin)-19, 단백질 RMD5 상동체 A, 단백질 도페이(dopey)-2, 단백질 FAM193A, 소포 운반 단백질 SFT2B, C-X-C 케모카인 수용체 유형 4, 시알산-결합 Ig-유사 렉틴 9, 류신-풍부 반복 및 칼포닌 상동성 도메인-함유 단백질 2, 디네인 조절 복합체 단백질 1, 감마-아미노뷰티르산 수용체 서브유닛 텔타, 후각-축진 복합체 서브유닛 CDC26, 핵 전사 인자 Y 서브유닛 알파, 독특한 미오신-XV, 후각 수용체 5D18, 소듐- 및 염화물-의존 글리신 수송체 2, 페옥시레독신-4, 류신-풍부 반복-함유 단백질 26, 근긴장성 이영양증 WD 반복-함유 단백질, 징크핑거 단백질 853, 인테그린 베타-6, AF4/FMR2 패밀리 멤버 2, RAS 구아닐-방출 단백질 2, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 8, 코르눌린, 결장암에서 전이-연관 단백질 1(Metastasis-associated in colon cancer protein 1), 미토콘드리아 내수송 내막 트랜스로카제 서브유닛 Tim17-B, 프로토카드헤린 Fat 4, 막관통 단백질 205, CX3C 케모카인 수용체 1, 이노시톨 폴리포스페이트 5-포스파타아제 K, 토신-3A, PAX-상호작용 단백질 1, 신경돌기 결과물의 G 단백질-조절 유도자 3(G protein-regulated inducer of neurite outgrowth 3), 클래스 A 염기성 헬릭스-루프-헬릭스 단백질 15, 글루타티온 과산화효소 7, N-말단 EF-핸드 칼슘-결합 단백질 2, Ig 중쇄 V-II 영역 MCE, CDGSH 철-황 도메인-함유 단백질 3, 미토콘드리아, 아포지질단백질 L6, 시냅신-2, 염화물 운반 단백질 6, dCTP 파이로포스파타아제 1, 히스타민 H1 수용체, 피루브산염 탈수소효소 단백질 X 요소, 미토콘드리아, 미스매치 수선 엔도핵산분해효소 PMS2, CD160 항원, 용질 운반체 패밀리 15 멤버 3, tRNA 디메틸알릴전이효소, 미토콘드리아, 전압-의존 L-유형 칼슘 채널 서브유닛 알파-1D, Ras-관련 단백질 Rab-30, 결장직장 돌연변이 암 단백질, 베타-1,4-갈락토실전이효소 6, 엑소피린-5, 리보솜 생물발생 단백질 TSR3 상동체, 액틴 필라멘트-연관 단백질 1-유사 2, 진핵생물 웨비드 사슬 방출 인자 GTP-결합 서브유닛 ERF3B, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 5A, 미토콘드리아, 단백질 ENL, CD2 항원 세포질 꼬리(tail)-결합 단백질 2, 뉴라빈(Neurabin)-2, 폰빌레브란트 인자 A 도메인-함유 단백질 9, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 47, 미토콘드리아 운반체 상동체 2, 맥스-결합 단백질 MNT, 핵공 복합체 단백질 Nup85, N-알파-아세틸전이효소 35, NatC 보조 서브유닛, 사이클릭 GMP-AMP 신타아제, 미오신 경쇄 키나아제 2, 골격/심장 근육, C-유형 렉틴 도메인 패밀리 4 멤버 F, 프로테아좀 어셈블리 샤퐐론 4, 시토크롬 c 산화효소 어셈블리 단백질 COX15 상동체, R3H 도메인-함유 단백질 2, 단백질 FAM46A, DnaJ 상동체 서브패밀리 C 멤버 10, 안드로글로빈(Androglobin), 안키린 반복 도메인-함유 단백질

13C, 눈 결손 상동체 1, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 EZH2, 비스틴(Bystin), 디펩티딜 웨프티드분해효소 3, 악성 뇌 종양에서 결손된 1 단백질(Deleted in malignant brain tumors 1 protein), 플레크스트린 상동성 도메인-함유 패밀리 B 멤버 1, 다양체 저항-연관 단백질 4, CapZ-상호작용 단백질, 뮤신-20, AFG3-유사 단백질 2, 옵스큐린, 리파아제 멤버 J, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 14B, 키네신-유사 단백질 KIFC2, 분류 넥신-19, 뮤신-7, 추정 특정할 수 없는 단백질 FLJ37218, 단백질 FAM78A, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 7B, 미토콘드리아, 39S 리보솜 단백질 L17, 미토콘드리아, CLOCK-상호작용 심박조율기(pacemaker), DNA-결합 단백질 RFX7, 단백질 EVI2B, 구리-운반 ATP가수분해효소 2, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 베타 서브복합체 서브유닛 8, 미토콘드리아, 중심-결합 인자 서브유닛 베타, CWF19-유사 단백질 2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 고리1, 유비퀴틴-접합 효소 E2 A, 디옥시리보핵산분해효소-2-알파, 편모내 운반 단백질 80 상동체, 단백질 yippee-유사 3, 칼슘-의존 분비 활성자 1, 단백질 YIPF1, 7-디하이드로콜레스테롤 환원효소, 감마-튜불린 복합체 요소 6, 편모내 운반 단백질 140 상동체, 핵공 막 당단백질 210-유사, 리보핵산분해효소 3, 단백질 S100-A7, 단백질 AF-17, 판코니 빈 혈 그룹 E 단백질, NEDD8-활성화 효소 E1 촉매 서브유닛, WD 반복-함유 단백질 97, 혈액학 및 신경계 발현 1 단백질, 특정할 수 없는 단백질 C20orf195, 추정 글리코실화-의존 세포 부착 분자 1, 핵소체 및 코일드-바디(coiled-body) 포스포단백질 1, 편모내 운반 단백질 88 상동체, 신데칸(Syndecan)-1, XK-관련 단백질 9, 특정할 수 없는 단백질 C9orf78, cTAGE 패밀리 멤버 5, 글루타릴-CoA 탈수소효소, 미토콘드리아, BMP/레티노산-유발성 신경-특이적 단백질 2, 호메오도메인-상호작용 단백질 키나아제 3, 골수 기질 항원 2, 근세포-특이적 인핸서 인자 2C, 기질 세포-유래 인자 2, 럼프구-제한 막 단백질, 미오신-결합 단백질 H-유사, WD 반복-함유 단백질 5, 디스인테그린 및 금속단백분해효소 도메인-함유 단백질 17, 뇌 해면상 혈관종 2 단백질, DNA dC->dU-편집 효소 APOBEC-3C, 단백질 FAM185A, 면 상류 요소-결합 단백질 2(Far upstream element-binding protein 2), 공포 단백질 분류-연관 단백질 VTA1 상동체, TBC1 도메인 패밀리 멤버 30, 인터세포성 부착 분자 1, 소포성, 암에서 과발현(overexpressed in cancer), 프로써바이벌(prosurvival) 단백질 1, 전이 사슬-연관 막 단백질 2, Nesh-SH3의 표적, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 VRK1, 특정할 수 없는 단백질 DKFZp434B061, 추정 코일드-코일-헬릭스-코일드-코일-헬릭스 도메인-함유 단백질 CHCHD2P9, 미토콘드리아, 아탁신-7, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 G, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 65 kDa 조절 서브유닛 A 베타 동형, 세포외낭 복합체 요소 3, 카텝신 B, G1/S-특이적 사이클린-E1, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 30, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 51, 인터류킨-1 수용체 보조 단백질-유사 1, 안키린-1, 막관통 단백질 106C, 포스파티딜이노시톨 전달 단백질 알파 동형, 트랜스포틴-2, 폴리호메오틱-유사 단백질 3, 하전된 다포체 단백질 2b, 유비퀴틴 D, 고리 평거 단백질 언케프트(unkempt) 상동체, 단백질 SMG7, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF144A, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 15, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 8A, 미토콘드리아, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 플라빈단백질 3, 미토콘드리아, 칼시프레신-1, 소포-융합 ATP가수분해효소, 추정 ATP-의존 RNA 나선효소 DHX33, 알파-시누클레인, 탄산무수화효소 2, 보체 인자 H, RalBP1-연관 Eps 도메인-함유 단백질 2, 세마포린-3A, 중심 히스톤 마크로-H2A.2, 멜라노트랜스페린, SKI 패밀리 전사 공동억제자 2, 콜라겐 알파-1(VI) 사슬, 닥스훈트 상동체 1, 단백질 BTG1, 사이클린-의존 키나아제 18, T-박스 전사 인자 TBX2, IgGFC-결합 단백질, 전암-의존 L-유형 칼슘채널 서브유닛 알파-1C, 징크평거 단백질 516, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(o1f) 서브유닛 알파, 흑색종-연관 항원 9, 프로토카드해린 감마-B2, 고리 평거 단백질 112, 전사 인자 SOX-10, 퍼옥시좀 어셈블리 단백질 12, 콜라겐 알파-1(XI) 사슬, 3부 모티프-함유 단백질 67, H(+)/C1(-) 교환 수송체 5, 프로버블 포스포지질-운반 ATP가수분해효소 VB, 알도스 환원효소, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 제타, 키네신-유사 단백질 KIF2A, 아르기닐-tRNA-단백질 전이효소 1, ATP 신타아제 서브유닛 앱실론, 미토콘드리아, 알파-단백질 키나아제 2, 추정 핵소키나아제 HKDC1, 전이-연관 단백질 MTA1, 발작(Seizure) 6-유사 단백질 2, 염화물 채널 단백질 2, RNA 3'-말단 포스페이트 시클라라아제, 폴리(rC)-결합 단백질 4, 산화 저항 단백질 1, 키네신 경쇄 4, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM33, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 감마, 크로모박스 단백질 상동체 8, 카텝신 F, 인테그린 베타-8, C-유형 렉틴 도메인 패밀리 11 멤버 A, 캐라틴, 유형 I 세포골격 27, 안키린 반복 및 SAM 도메인-함유 단백질 1A, 진핵생물 번역 개시인자 2-알파 키나아제 4, 형질전환 성장 인자-베타-유도 단백질 ig-h3, 절끼(Jerky) 단백질 상동체, 푸코오스-1-포스페이트 구아닐릴전이효소, ATP-결합 카세트 서브패밀리 A 멤버 13, 소듐-의존 포스페이트 수송체 2, 외부 치밀 섬유 단백질 2-유사, G1/S-특이적 사이클린-D1, 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 촉매 서브유닛 유형 3, 면역-관련 GTP가수분해효소 패밀리 Q 단백질, 막관통 O-메틸전이효소, 횡산염 수송체, 단백질 eva-1 상동체 A, 추정 티로신-단백질 포스파타아제 옥실린, 안키린 반복 및 SOCS 박스 단백질 11, 단백질 꼬르동-블루, 베스트로핀(Bestrophin)-1, 추정 리보솜-결합 인자 A, 미토콘드리아, 프로토카드해린 감마-A2, 포르민-1, 핵 수용체 서브패밀리 1 그룹 D 멤버 2, 인터류킨-17 수용체 D, 루트레틴(Rootletin), 세린 결합자 5, 글루타메이트 수용체 이온성, 카이네이트(kainate) 3, 플렉신-A2, tRNA (우라실-5-)-메틸전이효소 상동체 A, WD 반복-함유 단백질 60, 헤미센틴(Hemicentin)-1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제

MIB2, 리소좀-연관 막 당단백질 1, 디네인 중쇄 도메인-함유 단백질 1, 특정할 수 없는 단백질 C17orf51, UPF0669 단백질 C6orf120, La-관련 단백질 7, DNA-결합 단백질 RFX5, 알파-1-신트로핀, 낸스-호난(Nance-Horan) 증후군 단백질, 덱코프-관련 단백질 3, 전암-의존 T-유형 칼슘 채널 서브유닛 알파-1H, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-69 알파 사슬, F-박스/LRR-반복 단백질 18, 아레스틴(Arrestin) 도메인-함유 단백질 1, 막-연관 구아닐산 키나아제, WW 및 PDZ 도메인-함유 단백질 2, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 mu, 타이오레독신 도메인-함유 단백질 12, 부착 G 단백질-짝지음 수용체 A3, 프롤린 신타아제 공동-전사된 박테리아 상동체 단백질, 용질 운반체 패밀리 52, 리보플라빈 수송체, 멤버 2, 낭포성 섬유증 막관통 전도도 조절자, 키네신-유사 단백질 KIF3C, 엔도텔린 B 수용체, 시데로플렉신(Sideroflexin)-3, 튜불린 알파-3E 사슬, SH3 도메인-함유 고리 평거 단백질 3, GTP-결합 단백질 Di-Ras2, 저밀도 지질단백질 수용체-관련 단백질 2, 피린(Pirin), 트리뉴클레오티드 반복-함유 유전자 6C 단백질, 판코니 빈혈 그룹 B 단백질, 응고인자 인자 VIII, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM13, 리소포스파티드산 수용체 1, 콜라겐 알파-1(XXII) 사슬, 저친화성 소듐-글루코스 공동수송체, 밀도-조절 단백질, 특정할 수 없는 단백질 C15orf52, 징크핑거 SWIM 도메인-함유 단백질 6, 프로토카드헤린 감마-A12, 임포틴 서브유닛 알파-3, 큐빌린(Cubilin), 추정 구획 극성 단백질 디세벨드 상동체 DVL1P1, 아그레간 핵심단백질, 프로히비틴-2, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 33, 미오튜불라린-관련 단백질 3, 포스포릴라아제 b 키나아제 조절 서브유닛 알파, 골격근 동형, 비오틴-단백질 리가아제, 1-포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 포스포디에스터가수분해효소 베타-4, 단백질 AHNAK2, 이노신 트리포스페이트 파이로포스파타아제, 카드헤린-2, DNA 나선효소 MCM9, 추정 신호 펩티드분해효소 복합체 촉매 서브유닛 SEC11B, 마에스트로 열-유사 반복-함유 단백질 패밀리 멤버 6, 프롤릴 4-수산화효소 서브유닛 알파-2, 통합 막 단백질 DGCR2/IDD, 징크핑거 단백질 469, 소르빈 및 SH3 도메인-함유 단백질 1, 다약제 저항-연관 단백질 5, 다운 증후군 임계(critical) 영역 단백질 3, V-set 및 면역글로불린 도메인-함유 단백질 10-유사, 코로닌-6, 키네신-유사 단백질 KIF13B, 트리블(Tribbles) 상동체 2, STAM-결합 단백질, 징크핑거 E-박스-결합 호메오박스 2, FERM 도메인-함유 단백질 5, 트로포모들린-2, 림프구 인핸서-결합 인자 1, 포스포이노시타이드 1-연관 스캐폴드 단백질을 위한 일반 수용체(General receptor for phosphoinositides 1-associated scaffold protein), 세포질분열 단백질 10의 데디케이터, 단백질 ITFG3, 열충격 단백질 베타-8, 분비 포스포라이페이스 A2 수용체, FYVE, RhoGEF 및 PH 도메인-함유 단백질 6, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 SOWAHB, 뉴림(Nurim), 통합 막 단백질 GPR137C, 케라틴, 유형 II 세포골격 1b, 네트린 수용체 UNC5A, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 C, UPF0606 단백질 KIAA1549, RNA-결합 단백질 노바-1, 징크핑거 단백질 317, 라이소포스파티딜콜린 아실전이효소 2, 아스파르트산염 아미노전이효소, 미토콘드리아, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 SETDB1, 프리즐드-1, ATP-결합 카세트 서브패밀리 C 멤버 11, SH3 도메인을 가진 Arf-GAP, ANK 반복 및 PH 도메인-함유 단백질 3, 소듐-의존 포스페이트 운반 단백질 2C, 디네인 경쇄 4, 축삭, 사이클린-의존 키나아제 3, 비타민 K-의존 감마-카르복실라아제, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 KCTD15, 사이클린-관련 단백질 FAM58A, 3부 모티프-함유 단백질 2, 칼슘/칼모듈린-의존 3',5'-사이클릭 뉴클레오티드 포스포디에스터가수분해효소 1C, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 서브유닛 베타-4, 유비퀴틴-유사-접합 효소 ATG10, 단백질 SMG8, 추정 이기능성 UDP-N-아세틸글루코사민 전이효소 및 탈유비퀴틴화효소 ALG13, 단백질 네이키드 큐티클 상동체 1(Protein naked cuticle homolog 1), 단백질 S100-A1, 방종양성 항원 Ma2, 막관통 단백질 10GB, 헤페스틴(Hephaestin), POU 도메인, 클래스 2, 전사 인자 1, 말테이스-글루코아밀라아제(Maltase-glucoamylase), 장, 켈치 도메인-함유 단백질 8B, VWFA 및 캐시(cache) 도메인-함유 단백질 1, 아데닐산 키나아제 동종효소 5, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 KCTD9, 안키린-3, TBC1 도메인 패밀리 멤버 8B, 편모내 운반 단백질 56, G-단백질 짝지음 수용체 56, 프로토카드헤린 Fat 3, 콜택틴(cortactin)-결합 단백질 2, 5,6-디하이드록시인돌-2-카복실산 산화효소, 다약제 및 독소 압출 단백질 1, 퍼옥시좀 생물발생 인자 1, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 알파 서브복합체 서브유닛 9, 미토콘드리아, 로포린(Ropporin)-1A, 히스톤 디아세틸레이스 11, 콜라겐 알파-1(VIII) 사슬, 징크핑거 HIT 도메인-함유 단백질 1, 시트론(Citron) Rho-상호작용 키나아제, 특정할 수 없는 단백질 C20orf194, 소듐/칼륨/칼슘 교환자 1, 쌍성 박스 단백질 Pax-1, 호메오박스 단백질 TGIF1, 막관통 9 슈퍼패밀리 멤버 4, CUB 및 스시(sushi) 도메인-함유 단백질 1, FRAS1-관련 세포외 바탕질 단백질 1, 류신-풍부 반복 단백질 1, 단백질 FAM127B, 2-하이드록시아실스팡고신 1-베타-갈락토신 전이효소, 신경교종 종양 억제자 후보 영역 유전자 1 단백질, 텍토닉(Tectonic)-1, 징크핑거 단백질 618, 팔미토일-단백질 싸이오가수분해효소 1, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 36, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 31, 뉴로비친, 아데노실호모시스테네이즈 3, 낫 꼬리 단백질 상동체(Sickle tail protein homolog), 피브로시스틴(Fibrocystin), 마스터마인드(Mastermind)-유사 단백질 2, 프리즐드-8, 소포 운반 단백질 SFT2C, 페카넥스-유사 단백질 2, 종양원성의 억제 5 단백질(Suppression of tumorigenicity 5 protein), 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 10, 바탕질 금속단백분해효소-24, 퍼옥시좀 생물발생 인자 19, 단백질 피콜로(piccolo), 프로스타글란딘 환원효소 1, 전기생성 소듐 중탄산염 공동수송체 4, 신경원 PAS 도메인-함유 단백질 3, 호메오박스

even-skipped 상동체 단백질 2, 케라틴, 유형 II 세포골격 3, 단백질 쥬몬지(Jumonji), 지질단백질 리파아제, 인터페론 알파-유발성 단백질 27, 미토콘드리아, 징크핑거 ZZ-유형 및 EF-핸드 도메인-함유 단백질 1, 중배엽 유도 초기 반응 단백질 3, 평형화(Equilibrative) 뉴클레오시드 수송체 1, 프로미닌-2, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 39, 열충격 70 kDa 단백질 12A, 소듐- 및 염화물-의존 크레이atin 수송체 1, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 23, 섬모(Ciliary) 신경영양 인자, 소듐-의존 멀티비타민 수송체, 엘라스틴, 이기능성 혜파란 황산염 N-디아세틸레이스/N-술포전이효소 3, 28 kDa 열- 및 산-안정 포스포단백질, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 T, 단백질 파르네실전이효소 서브유닛 베타, 콘택틴-연관 단백질-유사 3B, DnaJ 상동체 서브페밀리 B 멤버 11, 액틴-유사 단백질 6B, G-단백질 짹지음 수용체 143, 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라아제, 고환 음이온 수송체 1, 디스코-상호작용 단백질 2 상동체 C, 아연 수송체 ZIP14, RNA 슈도우리딜산염 신타아제 도메인-함유 단백질 1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 HERC2, 리소포스파티드산 포스파타아제 유형 6, 글루코코르티코이드 조절 요소-결합 단백질 2, 보체 수용체 유형 1, 피브릴린-2, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 기질 1, 미오신-IIIB, 콜라겐 알파-2(XI) 사슬, 콜라겐 알파-1(III) 사슬, 콜라겐 알파-3(IV) 사슬, REST 공동억제자 2, 콜라겐 알파-1(V) 사슬, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 21, FH2 도메인-함유 단백질 1, CDK-활성화 키나아제 어셈블리 인자 MAT1, 알파-1,3-만노실-당단백질 4-베타-N-아세틸글루코사마닐전이효소 B, 단백질-메티오닌 술폭시드 산화효소 MICAL1, A-키나아제 앵커 단백질 8, 리보솜 단백질 S6 키나아제 알파-6, 케라틴, 유형 II 세포골격 71, PH-상호작용 단백질, 폴리아데닐산-결합 단백질 2, 헤미센틴-2, 보체 C3, 비오티니데이즈, T세포 면역조절 단백질, 징크핑거 CCHC 도메인-함유 단백질 14, 신경원 세포 부착 분자, 로포린-1B, 중심체 단백질 C10orf90, 성장/분화 인자 15, 가운데다리의 성출-유사 단백질 2, 극피동물 미세소관-연관 단백질-유사 6, 피브로시스틴-L, DIS3-유사 엑소뉴클레아제 1, 탄산무수화효소 14, 소포-트래피킹 단백질 SEC22c, 류신-풍부 반복-함유 단백질 C10orf11, 징크핑거 단백질 879, UDP-갈락토스 수송체, 알파/베타 가수분해효소 도메인-함유 단백질 13, 단백질 EURL 상동체, 포르포빌리노겐 탈아미노효소, 미세소관-연관 단백질 1A/1B 경쇄 3B, 흑색종-유래 성장 조절 단백질, 혈소판-유래 성장 인자 D, 프로버블 디메틸아데노신 전이효소, Ras 연관 도메인-함유 단백질 5, 콘소르틴(Consortin), 전사 인자 Sp1, 데를린-2, 용질 운반체 패밀리 25 멤버 35, 이노시톨 1,4,5-트리스포스페이트 수용체 유형 2, 만노스-6-포스페이트 이소마라아제, RNA-결합 랠리-유사 단백질, 신탁신-7, 엑소뉴클레아제 3'-5' 도메인-함유 단백질 2, 글로보사이드 알파-1,3-N-아세틸갈락토사마닐전이효소 1, 아실-CoA 합성효소 짧은-사슬 패밀리 멤버 3, 미토콘드리아, 플렉스트린 상동성 도메인-함유 패밀리 H 멤버 1, 미토콘드리아 tRNA-특이적 2-싸이오유리딜레이즈(thiouridylase) 1, UDP-글루코스 4-에피마라아제, 전압-의존성 칼슘 채널 서브유닛 알파-2/델타-2, 키네신-유사 단백질 KIF1B, 탄산무수화효소-관련 단백질, 트리블 상동체 1, 레시틴 레티놀 아실전이효소, 조직-유형 플라스미노겐 활성자, 라미닌 서브유닛 베타-1, 징크핑거 단백질 바소누클린(basonuclin)-1, T-림프종 침입 및 전이-유도 단백질 1, 지방세포 인핸서-결합 단백질 1, 에스트라디올 17-베타-탈수소효소 11, LINE-1 레트로전치요소 ORF2 단백질, 징크핑거 및 SCAN 도메인-함유 단백질 25, AP2-연관 단백질 키나아제 1, 섬유집-상호작용 단백질 2, 열충격 인자 단백질 4, 류신-풍부 반복-함유 G-단백질 짹지음 수용체 6, 인터페론-유도 막관통 단백질 10, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF13, 칼륨/소듐 과분극-활성화 사이클릭 뉴클레오티드-의존성 채널 4, 단백질 wntless 상동체, 인테그린-알파 FG-GAP 반복-함유 단백질 2, 네프릴리신, 류신-풍부 반복-함유 단백질 34, 아르마딜로 반복-함유 X-연관 단백질 2, G 단백질-狎지음 수용체 키나아제 4, G 단백질-狎지음 수용체 키나아제 6, T세포 표면 당단백질 CD8 베타 사슬, 분류 네신-13, 메틸크로토노일-CoA 카르복실라아제 베타 사슬, 미토콘드리아, 연장 복합체 단백질 4, 미토콘드리아 칼슘 유니포터 조절자 1, 징크핑거 단백질 382, 유비퀴틴-접합 효소 E2 N, 디아실글리세롤 키나아제 제타, 단백질 unc-119 상동체 A, 알파-2-마크로글로불린, 스프라우티-관련, EVH1 도메인-함유 단백질 1, 징크핑거 단백질 캐스터 상동체 1, 단백질-메티오닌 술폭시드 산화효소 MICAL3, 포스포릴라아제 b 키나아제 조절 서브유닛 베타, 튜불린 알파-1A 사슬, 다약제 저항-연관 단백질 7, B-세포 CLL/림프종 9 단백질, 콜라겐 알파-1(IV) 사슬, 네불린, 세린/아르기닌-풍부 스플라이싱 인자 4, 독특한 미오신-VIIa, 칼슘-결합 미토콘드리아 운반체 단백질 SCaMC-2, 28S 리보솜 단백질 S2, 미토콘드리아, 상류 자극 인자 2, 소듐/칼륨/칼슘 교환자 5, 단백질 사이드킥(sidekick)-1, 흑색종-연관 항원 6, 소포 운반 단백질 USE1, 슬럿-ROBO Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 2C, 플렉신-A3, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF139, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DHX58, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Sgk3, IRRE-유사 단백질 1의 Kin, 락토퍼옥시다아제, SH3 도메인-결합 단백질 4, 동원체 단백질 R, 플렉스트린 상동성 도메인-함유 패밀리 M 멤버 2, 심방 나트륨배설촉진 펩티드 수용체 2, 라미닌 서브유닛 베타-2, 징크핑거 단백질 ZIC 1, 푸라트로핀-1, 고친화성 cAMP-특이적 및 IBMX-무반응 3',5'-사이클릭 포스포디에스터가수분해효소 8B, 트레오닌 신타아제-유사 2, 인터류킨-24, 포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 3-키나아제 촉매 서브유닛 베타 동형, 뉴런 내비게이터 1, KDEL 모티프-함유 단백질 1, 세라마이드 신타아제 1, COX 어셈블리 미토콘드리아 단백질 상동체, DnaJ 상동체 서브페밀리 A 멤버 4, 음이온 교환 단백질 3, 아데닐산 시클라아제 유

형 1, 플렉신-D1, 프로콜라겐 갈락토실전이효소 1, 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체, 전사 단백질 SWT1, 코핀-9, 단백질 HEG 상동체 1, 막관통 단백질 98, 징크핑거 단백질 ZIC 2, RAC-감마 세린/트레오닌-단백질 키나아제, 단백질 FAM184A, 전사 인자 Dp-2, 비-수용체 티로신-단백질 키나아제 TNK1, GPI 만노실전이효소 1, 용질 운반체 패밀리 41 멤버 2, RNA-결합 모티프 단백질, X 염색체, 알파-페토단백질, 막 프로게스틴 수용체 알파, 135 kDa의 중심체 단백질, 흑색종-연관 항원 B1, 단백질 라이프가드 4, 징크핑거 단백질 ZFAT, 징크핑거 단백질 92, 징크핑거 단백질 708, 소화기관 확장 인자 상동체, 단백질 시사-4, 알파-2-마크로글로불린-유사 단백질 1, 콜라겐 알파-1(XX) 사슬, 미토콘드리아 디카복실레이트 운반체, 전암-의존 칼슘 채널 서브유닛 알파-2/엘타-1, 타이오레독신 도메인-함유 단백질 15, 칼페인-2 촉매 서브유닛, 단백질-글루타민 카보니클리어스 5, CCR4-NOT 전사 복합체 서브유닛 3, 추정 RNA 엑소뉴클레아제 NEF-sp, 토신-1B, 일반 전사 인자 IIH 서브유닛 3, RWD 도메인-함유 단백질 1, N-말단 키나아제-유사 단백질, 막관통 및 코일드-코일 도메인-함유 단백질 3, 콘택틴-연관 단백질-유사 4, 구개심장안면 증후군에서 제거된 아르마딜로 반복 단백질, RNA-결합 단백질 20, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 180, 단백질 Bop, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 MRCK 감마, 프로버블 팔미토일전이효소 ZDHHC24, 징크핑거 X-연관 단백질 ZXDA, 아연 수송체 ZIP1, 타스틴(Tastin), 미토콘드리아 역동성 단백질 MID49, 막관통 단백질 132B, 에프린 유형-B 수용체 3, 글리피칸-6, F-박스 온리 단백질 46, 프로버블 E3 SUMO-단백질 리가아제 RNF212, 바탕질 금속단백분해효소-17, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 32A, 부착 G-단백질 짹지음 수용체 F3, 분류 넥신-10, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 1, 포스파티딜이노시톨 5-포스페이트 4-키나아제 유형-2 베타, PPAR-감마-유사 단백질 1의 구성 공활성자PPAR-감마-유사 단백질 2, 칼륨/소듐 과분극-활성화 사이클릭 뉴클레오티드-의존성 채널 3, AT-hook-함유 전사 인자, 레구메인, 레티노산 수용체 RXR-베타, 뮤신-19, 유비퀴틴 도메인-함유 단백질 UBFD1, Ras-관련 단백질 Rab-38, 브로모도메인-함유 단백질 4, 캡-특이적 mRNA (뉴클레오시드-2'-0)-메틸전이효소 1, 유비퀴틴-연관 단백질 1, 폐리액신, 단백질 0-만노실-전이효소 1, 메탈로포스포에스터가수분해효소 MPPED2, NAD-의존 단백질 디아세틸레이스 시르투인-2, NAD-의존 단백질 디아세틸레이스 시르투인(sirtuin)-3, 미토콘드리아, 폐옥시좀 증식체-활성화 수용체 감마 공동활성자-관련 단백질 1, 징크핑거 호메오박스 단백질 2, 프롤린-풍부 막관통 단백질 3, 아연 수송체 ZIP12, 포스포릴라아제 b 키나아제 조절 서브유닛 알파, 간 동형, 카프린(Caprin)-2, UFM1-특이적 웨티드분해효소 도메인을 가진 징크핑거 단백질, 프로토카드헤린-15, POU 도메인, 클래스 6, 전사 인자 2, 인슐린-유사 성장 인자-결합 단백질 복합체 산 불안정 서브유닛(Insulin-like growth factor-binding protein complex acid labile subunit), 선종성 결장폴리증단백질 2, 타이오레독신 환원효소 2, 미토콘드리아, 켈치-유사 단백질 29, DNA-결합 단백질 RFXANK, GPI 만노실전이효소 2, 분할 및 폴리아데닐화 특이성 인자 서브유닛 6, 미오튜불라린-관련 단백질 12, SUN 도메인-함유 골화인자, 용질 운반체 패밀리 25 멤버 34, NTF2-관련 의수송 단백질 2, 단백질 CLN8, 베타-갈락토시다아제-1-유사 단백질, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 1, EH 도메인-함유 단백질 3, 6.8 kDa 미토콘드리아 단백질지질, 사멸-연관 단백질 키나아제 1, RB1-유발성 코일드-코일 단백질 1, 엑소토신-유사 1, 핵 인자 관련 카파-B-결합 단백질(Nuclear factor related to kappa-B-binding protein), 징크핑거 단백질 512B, 디하이드로페리미디네이스-관련 단백질 3, 불활성 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 53, 신경원 막 당단백질 M6-a, DNA-결합 단백질 SATB1, 포크헤드 박스 단백질 C1, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 조절 서브유닛 B' 서브유닛 알파, RNA-결합 모티프, 단일가닥-상호작용 단백질 3, 프로토카드헤린 감마-A9, RNA-결합 단백질 노바-2, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 탈수소효소, 고환-특이적, CMP-시알산 수송체, GPI 에탄올아민 포스페이트 전이효소 3, 단백질 EFR3 상동체 B, CUB 및 스시 도메인-함유 단백질 3, 크루펠-유사 인자 15, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 카파, 소듐-의존 프롤린 수송체, 단백질 포스파타아제 슬링샷 상동체 1, 베타-Ala-His 디웨티드분해효소, 스시 반복-함유 단백질 SRPX, 칼모듈린-조절 스펙트린-연관 단백질 3, 조직 인자 경로 억제인자 2, 포스포이노시타이드 3-키나아제 조절 서브유닛 5, SH3 및 멀티플 안키린 반복 도메인 단백질 1, 호메오박스 단백질 SIX5, 추정 엑소뉴클레아제 GOR, 특정할 수 없는 단백질 KIAA0556, 막관통 및 TPR 반복-함유 단백질 1, SH2 도메인-함유 단백질 3A, 프리온 단백질의 그림자(Shadow of prion protein), 뮤신-5B, ATP 신타아제 서브유닛 d, 미토콘드리아, 형질전환 산성 코일드-코일-함유 단백질 2, 막관통 단백질 238, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 WNK2, 아크로신, 디스인테그린 및 금속단백분해효소 도메인-함유 단백질 18, BAI1-연관 단백질 3, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 ICK, Doublesex- 및 mab-3-관련 전사 인자 A2, UPF0609 단백질 C4orf27, 단일가닥 DNA-결합 단백질 3, 에놀라아제-유사 단백질 ENO4, 세포질분열 단백질 6의 데디케이터, 핵 분포 단백질 nudE-유사 1, 글리코겐in-1, 스캐빈저 수용체 시스테인-풍부 유형 1 단백질 M160, 스타스민-3, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 키나아제 5, 단백질 운반 단백질 Sec24D, 프로단백질 전환효소 서브틸리신/켁신(subtilisin/kekexin) 유형 7, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 10, 디네인 중쇄 8, 축삭, 탈수소효소/환원효소 SDR 패밀리 멤버 2, 미토콘드리아, 보체 인자 I, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM63, 리프린-알파-2, 단백질 Shroom4, 칼륨 전암-의존성 채널 서브페밀리 H 멤버 2, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질

31, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 37, 인터포토수용체(Interphotoreceptor) 바탕질 프로테오글리칸 1, 결절 조절자 1, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 엘타, 리보솜 성숙 단백질 SBDS, ATP-결합 카세트 서브페밀리 A 멤버 2, 징크핑거 단백질 423, 전사 인자 SOX-5, 포크헤드 박스 단백질 D3, 단백질 닌스냅(NipSnap) 상동체 2, 특정할 수 없는 단백질 C11orf96, 콜라겐 알파-2(V) 사슬, 알파-글로빈 전사 인자 CP2, 엘리스-반크레벨트 증후군 단백질, 에밀린(EMILIN)-1, 케라틴, 유형 I 세포골격 24, 아포지질단백질 E, 시스테인 및 글리신-풍부 단백질 2, 단백질 팬텀(fantom), 호메오박스 단백질 Hox-B9, 아포지질단백질 C-II, G-단백질 신호 12의 조절자, WD 반복-함유 단백질 90, YrdC 도메인-함유 단백질, 미토콘드리아, 징크핑거 BED 도메인-함유 단백질 6, 탈수모화 아이소펩티드분해효소 1, 단백질 소행성(asteroid) 상동체 1, 미토콘드리아 2-옥소글루타레이트/말산 운반체 단백질, 글리코실화 리소좀 막 단백질, 콘드로이틴 황산염 신타아제 2, 6-포스포프록토-2-키나아제/과당-2,6-비스포스파타아제 2, VPS10 도메인-함유 수용체 SorCS1, UPF0524 단백질 C3orf70, 싸이오황산염 황전이효소/로다니스-유사 도메인-함유 단백질 2, 만노실-올리고당 1,2-알파-만노시다아제 IB, PDZ 도메인-함유 단백질 2, 성장 억제-특이적 단백질 6, 호메오박스 단백질 Hox-A4, ETS 상동 인자, DBIRD 복합체 서브유닛 ZNF326, 사이클린-의존 키나아제 5 활성자 1, 신호 펩티드분해효소 복합체 서브유닛 3, 단백질 혹 상동체 3, TGF-베타 수용체 유형-1, 포스파티딜세린 신타아제 1, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DM 베타 사슬, 용질 운반체 패밀리 22 멤버 6, 뮤콜리핀-1, Rab11 패밀리-상호작용 단백질 5, 면역 개시인자 eIF-2B 서브유닛 알파, 리보솜 RNA-가공 단백질 8, 니도젠-2, 폴리콤 그룹 고리 평거 단백질 1, 주요 동원체 자가항원 B, 막관통 단백질 121, F-박스/LRR-반복 단백질 7, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-17 알파 사슬, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 11, 이질성 핵 리보핵단백질 H2, FTS 및 혹-상호작용 단백질, 류신-풍부 반복 LGI 패밀리 멤버 3, 징크핑거 단백질 45, 류신-풍부 반복 막관통 신경원 단백질 3, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 13, 운동 뉴런 및 체장 호메오박스 단백질 1, 전사 인자 MafF, PR 도메인 징크핑거 단백질 8, 아르마딜로 반복-함유 단백질 1, 포스포글루코뮤티에스-1, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 조절 서브유닛 B' 서브유닛 감마, 미세소관-연관 단백질 9, 면역글로불린 슈퍼페밀리 멤버 3, Sal-유사 단백질 1, 호메오박스 단백질 Hox-D9, 징크핑거 단백질 175, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX39A, 단백질 포스파타아제 1J, 혈장 단백질분해효소 C1 억제인자, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 3F, 막관통 채널-유사 단백질 4, 아데닐산 키나아제 9, 래프톨린-2, 사이클릭 AMP-의존 전사 인자 ATF-6 알파, 세스트린-2, 성장 인자 수용체-결합 단백질 10, G-단백질 신호 20의 조절자, 시토카인 수용체 공통 서브유닛 베타, 만노실-올리고당 1,2-알파-만노시다아제 IA, 우라실 포스포리보실전이효소 상동체, 카스파제-4, 소포성 글루타메이트 수송체 2, 프로버블 포스포지질-운반 ATP가수분해효소 IH, 단백질 LMBR1L, 메탈로포스포에스터가수분해효소 1, 텔필린(Delphilin), 옥시스테롤-결합 단백질-관련 단백질 5, 바탕질 금속단백분해효소-14, 에탄올아민 키나아제 2, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 21, 알파-케토글루타레이트-의존 디옥시게나제 alkB 상동체 3, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 91, 290 kDa 의 중심체 단백질, 전사 인자 HIVEP3, 전사 인자 AP-2-엡실론, 아릴설플레이스 B, 막 마그네슘 수송체 1, 단백질 YIPF4, 글루타미닐-펩티드 사이클로전이효소, 징크핑거 단백질 160, 세린 팔미토일전이효소 3, 알데하이드 탈수소효소, 미토콘드리아, Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 26, 소듐-의존 중성 아미노산 수송체 B(O)AT2, 면역글로불린 슈퍼페밀리 멤버 11, 콜라겐 삼중 헬릭스 반복-함유 단백질 1, 텔타-유사 단백질 3, RPA-상호작용 단백질, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 32, 징크핑거 CCHC 도메인-함유 단백질 24, 매우 큰 A-키나아제 앵커 단백질, Ras-연관 및 희석 도메인-함유 단백질, B-세포 림프종 6 단백질, 바소린, 알파-1D 아드레날린 수용체, 사이클린-의존 키나아제-유사 3, 호중구 콜라겐분해효소, 트랜스듀신-유사 인핸서 단백질 3, 단백질 LZIC, CXXC-유형 징크핑거 단백질 5, 징크핑거 CCHC 도메인-함유 단백질 3, 징크핑거 단백질 518B, GDNF-유발성 징크핑거 단백질 1, 포스포라이페이스 B-유사 1, 글루타티온 환원효소, 미토콘드리아, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 SETD1B, 디메틸아데노신 전이효소 1, 미토콘드리아, PR 도메인 징크핑거 단백질 2, 종양원성의 억제자 7 단백질(Suppressor of tumorigenicity 7 protein), 세마포린-3D, 레트로전이인자 gag 도메인-함유 단백질 4, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM58, 트리오키나아제/FMN 시클라아제(Triokinase/FMN cyclase), 알파-1,6-만노실당단백질 6-베타-N-아세틸글루코사미닐전이효소 A, Rab-3A를 위한 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자, 큰 중성 아미노산 수송체 작은 서브유닛 1, SH3 도메인-결합 단백질 5, NHL 반복-함유 단백질 2, 말단 반복-결합 인자 1, 징크핑거 단백질 480, 징크핑거 단백질 98, 히스톤-리신 N-메틸전이효소, H3 리신-36 및 H4 리신-20 특이적, 혈관 내피 성장 인자 수용체 2, 막관통 단백질분해효소 세린 9, 에탄올아민포스포전이효소 1, WD 반복-함유 단백질 73, 칼슘-의존 분비 활성자 2, 고리 평거 단백질 150, 프로테이나제-활성화 수용체 1, 펩티딜-tRNA 가수분해효소 2, 미토콘드리아, 에탄올아민-포스페이트 포스포-분해효소, 필수 MCU 조절자, 미토콘드리아, 공포 단백질-분류-연관 단백질 25, 히스톤 아세틸전이효소 KAT2B, 코일드-코일 도메인 및 안카린 반복을 가진 포도막 자가항원, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 ULK2, WD 반복-함유 단백질 5B, 이기능성 리신-특이적 탈메틸효소 및 히스티딜-수산화효소 NO66, 유비퀴틴-접합 효소 E2 G1, 세포질 폴리아데닐화 요소-결합 단백질 2, 감마-아미노뷰티르산 수용체 서브

유닛 베타-2, 징크핑거 단백질 354B, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF169, 갈락토스-3-O-술포전이효소 4, 미오신-IIIa, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 14, 신호-유도 증식-연관 1-유사 단백질 3, Runt-관련 전사 인자 1, 막관통 단백질 9, DNA 어닐링 나선효소 및 엔도핵산분해효소 ZRANB3, 리아노딘 수용체 2, 디아민 아세틸전이효소 1, 막관통 단백질 231, 연골 산성 단백질 1, UPF0415 단백질 C7orf25, 단백질 NLRC3, 면역 글로불린 슈퍼페밀리 DCC 서브클래스 멤버 4, 다약제 저항-연관 단백질 6, 디네인 중쇄 17, 축삭, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 12B, 작은 전도도 칼슘-활성화 칼륨 채널 단백질 2, 단백질 FAM13B, 세린/아르기닌-풍부 스플라이싱 인자 2, 프로버블 tRNA 메틸전이효소 9-유사 단백질, COP9 시그날로좀 복합체 서브유닛 7b, 징크핑거 단백질 518A, 유로코틴-2, 프로버블 시토졸 철-황 단백질 어셈블리 단백질 CIAO1, 막관통 단백질 94, 에즈린의 카르복실-말단 도메인과 연관된 단백질(Protein-associating with the carboxyl-terminal domain of ezrin), 단백질 미사토(misato) 상동체 1, 프로토카드헤린 베타-8, 슬럿 상동체 3 단백질, 슬럿 상동체 2 단백질, 자일로스전이효소 1, 넥틴-3, 엔도글린, 용질 운반체 패밀리 2, 축진 글루코스 수송체 멤버 14, COMM 도메인-함유 단백질 7, 디아실글리세롤 O-아실전이효소 1, F-박스/WD 반복-함유 단백질 9, 스펙트린 베타 사슬, 비적혈구 5, 미토콘드리아 피루브산염 운반체 1, 음이온 교환 단백질, 미세소관-연관 단백질, 큰 중성 아미노산 수송체 작은 서브유닛 2, 부착 G 단백질-싹지음 수용체 F5, 열충격 전사 인자, X-연관, 용질 운반체 패밀리 26 멤버 10, ABCB9 단백질, 암/교환 항원 55, 칼슘-결합 미토콘드리아 운반체 단백질 SCaMC-1, N-아실글루코사민 2-에피머화효소, UBX 도메인-함유 단백질 6, 3부 모티프-함유 단백질 55, 다낭신장병 2-유사 1 단백질, 징크핑거 단백질 529, 폴리뉴클레오티드 5'-하이드록실-키나아제 NOL9, 신장 미토콘드리아 운반체 단백질 1, 스프라우티-관련, EVH1 도메인-함유 단백질 2, 렙틴 수용체 유전자-관련 단백질, GDP-푸코오스 단백질 O-푸코실전이효소 1, 용질 운반체 패밀리 12 멤버 2, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 34, MAGUK p55 서브페밀리 멤버 5, 단백질 SSX5, ATP-결합 카세트 서브페밀리 C 멤버 8, 티로신-단백질 키나아제 수용체, 이노시톨-트리스포스페이트 3-키나아제 A, 타이오레독신 도메인-함유 단백질 16, 전기중립(Electroneutral) 소듐 중탄산염 교환자 1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM36, 마에스트로 열-유사 반복-함유 단백질 패밀리 멤버 7, 단백질 도페이-1, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 A-Raf, 프로버블 G-단백질 짹지음 수용체 158, PHD 핑거 단백질 20, 엑스포틴-7, TBC1 도메인 패밀리 멤버 16, 호메오도메인-상호작용 단백질 키나아제 4, 슬럿 및 NTRK-유사 단백질 2, 브로모 인접 상동성 도메인-함유 1 단백질, 프로토카드헤린 Fat 2, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-49 알파 사슬, CASP8 및 FADD-유사 세포자멸사 조절자, 뉴로리긴-3, 카타닌 p60 ATP가수분해효소-함유 서브유닛 A1, 단백질 FAM72C, 핵 수용체 공동활성자 1, RNA 중합효소 II 전사 서브유닛의 중재자 8, 쌍성 박스 단백질 Pax-2, 글루타밀 아미노펩티드분해효소, Eg1 나인 상동체 3, 단백질-리신 6-산화효소, 인슐린-유사 성장 인자-결합 단백질 3, 트롬보스폰딘-1, 트롬보스폰딘-2, 매트릴리신, 타이오레독신-관련 막관통 단백질 4, ATP 신타아제 서브유닛 감마, 미토콘드리아, 구아닐산 키나아제, 칼슘-결합 미토콘드리아 운반체 단백질 아랄라2, 이로퀘이스-클래스 호메오도메인 단백질 IRX-2, Bcl-2-결합 요소 3, 단백질 Shroom2, LRRN4 C-말단-유사 단백질, 신경원 펜트락신 수용체, UBA-유사 도메인-함유 단백질 1, 대식세포-캐팅 단백질, 말산 탈수효소, 세포질, 넘브-유사 단백질, t-SNAREs 상동체 1B와 상호작용을 통한 소포 운반(Vesicle transport through interaction with t-SNAREs homolog 1B), 단백질 SFI1 상동체, 금속단백분해효소 억제인자 2, ALK 티로신 키나아제 수용체, MAD2L1-결합 단백질, 유잉 종양-연관 항원 1, Rho-관련 GTP-결합 단백질 RhoQ, 세린 탈수효소-유사, Kv 채널-상호작용 단백질 2, 포스파티딜이노시톨 3-키나아제 조절 서브유닛 베타, 트로포모듈린-1, 베타-1,4-글루쿠로닐전이효소 1, 17-베타-하이드록시스테로이드 탈수효소 14, TATA 박스-결합 단백질-유사 단백질 1, 리보핵산분해효소 췌장, NADPH 산화효소 5, 스플라이시오솜-연관 단백질 CWC15 상동체, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 PRP4 상동체, 사이토글로빈, 호모단백질 상동체 3, 전이 억제자 단백질 1, 1-아실-sn-글리세롤-3-포스페이트 아실전이효소 감마, 신경화된(Neuralized)-유사 단백질 4, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 154, HRAS-유사 억제자 3, 신경모세포종 브레이크포인트(breakpoint) 패밀리 멤버 6, 세파린, 푸코오스 뮤터로타아제, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 SOWAHC, 단백질 AAR2 상동체, 아테린(Atherin), 파타틴-유사 포스포라이페이스 도메인-함유 단백질 7, CD276 항원, 세포질 폴리아데닐화 요소-결합 단백질 1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 MSL2, 과도 수용체 전위 양이온 채널 서브페밀리 M 멤버 1, IKBKE 1의 억제자, 68 kDa 의 중심체 단백질, 스플릿의 아미노-말단 인핸서(Amino-terminal enhancer of split), SH2B 어댑터 단백질 3, 단백질 아르고나트(arginonaute)-1, 산화 스트레스-유도 성장 억제인자 1, 아포지질단백질 D, 세마포린-5A, 네프로시스틴-3, F-BAR 도메인 온리 단백질 2, 공포-분류 단백질 SNF8, 셉틴-4, 진핵생물 번역 개시인자 3 서브유닛 J, RanBP-유형 및 C3HC4-유형 징크핑거-함유 단백질 1, 미토콘드리아 내수송 내막 트랜스로카제 서브유닛 Tim13, cDNA FLJ78342, 아르마딜로 반복-함유 X-연관 단백질 5, 아데노신 3'-포스포 5'-포스포황산염 수송체 2, 고리 핑거 단백질 37, 징크핑거 단백질 28 상동체, 프롤린-풍부 단백질 13, 인터류킨-1 수용체 보조 단백질, 글루타메이트 수용체 이온성, NMDA 2A, 플레크스트린 상동성 도메인-함유 패밀리 A 멤버 1, 히알루로니다제-2, 72 kDa 유형 IV 콜라겐분해효소, 칼시뉴린 서브유닛 B 유형

1, 단백질 포스파타아제 1B, 엘타-1-피롤린-5-카복실레이트 신타아제, 28S 리보솜 단백질 S22, 미토콘드리아, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DDX58, 트리메틸리신 디옥시게나제, 미토콘드리아, 판토텐산염 키나아제 2, 미토콘드리아, R3H 및 코일드-코일 도메인-함유 단백질 1, CUGBP Elav-유사 패밀리 멤버 5, 프로버블 피브로신-1, 미세소관-연관 세린/트레오닌-단백질 키나아제 4, 칼슘/칼모듈린-의존 단백질 키나아제 키나아제 2, 글리코겐 [녹말] 신타아제, 근육, EPM2A-상호작용 단백질 1, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 22, 징크핑거 단백질 1 상동체, KAT8 조절 NSL 복합체 서브유닛 2, GTP가수분해효소 KRas, 사이클린-G1, 넌센스 전사 3B의 조절자, 텔로머레이즈-결합 단백질 EST1A, 활성화 T 세포의 핵 인자, 세포질 3, 핵소체 단백질 4-유사, 감마-글루타밀아민사이클로전이효소, Bcl-2-유사 단백질 12, 메틸전이효소-유사 단백질 13, 메틸싸이오리보스-1-포스페이트 이소미라아제, 세포소멸원성 단백질 1, 미토콘드리아, UTP-글루코스-1-포스페이트 우리딜릴전이효소, G-단백질 짹지음 수용체 126, G 패치 도메인-함유 단백질을 가진 징크핑거 CCHC-유형(Zinc finger CCHC-type with G patch domain-containing protein), C2 도메인-함유 단백질 5, 세포질 폴리아데닐화 요소-결합 단백질 4, UPF0489 단백질 C5orf22, 중간 필라멘트 패밀리 오판 1, 핵 수용체 서브패밀리 4 그룹 A 멤버 2, 웨티딜-글리신 알파-아미드화(amidating) 일산소첨가효소, 에탄올아민-포스페이트 시티딜전이효소, 징크핑거 CCHC 도메인-함유 단백질 13, 추정 GTP-결합 단백질 6, WD 반복 도메인-함유 단백질 83, DNA 절제 수선 단백질 ERCC-8, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 N3, MOB 키나아제 활성자 2, 안키린 반복 및 BTB/POZ 도메인-함유 단백질 1, 카პ틴(Kaptin), 카베올린-1, 사멸 이펙터 도메인-함유 단백질, 방추체 및 동원체-연관 단백질 1, 연장 인자 G, 미토콘드리아, 조효소 Q-결합 단백질 COQ10 상동체 B, 미토콘드리아, 막관통 단백질 168, PRKR-상호작용 단백질 1, 코일드-코일 단백질 2를 가진 RIB43A-유사(RIB43A-like with coiled-coils protein 2), TATA 박스-결합 단백질-연관 인자 RNA 중합효소 I 서브유닛 C, DCN1-유사 단백질 4, 웨티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소미라아제 H, 글리피칸-1, 묘안 증후군 임계 영역 단백질 5, 시스타티오닌(Cystathionine) 감마-분해효소, 단백질 GREB1, ATP-의존 RNA 나선효소 Q4, 금속 수송체 CNNM3, 뉴클레오시드 디포스페이트 키나아제, 미토콘드리아, 작은 통합 막 단백질 8, N-리신 메틸전이효소 SMYD2, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 프라자(Praja)-1, TNF 수용체-연관 인자 5, LIX1-유사 단백질, 레날레이스(Renalase), 트래피킹 단백질 임자 복합체 서브유닛 12, 단백질 마고 나시 상동체 2(Protein mago nashi homolog 2), 막관통 단백질 150C, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 알파 서브복합체 서브유닛 11, 알파- 및 감마-어댑틴-결합 단백질 p34, 리보솜-방출 인자 2, 미토콘드리아, 징크핑거 단백질 322, AF4/FMR2 패밀리 멤버 3, 슈고신(Shugoshin)-유사 2, NEDD4-결합 단백질 1, Rho-GAP 도메인을 가진 Arf-GAP, ANK 반복 및 PH 도메인-함유 단백질 2, 퍼옥시좀 NADH 파이로포스파타아제 NUDT12, 혼합 계통(lineage) 키나아제 도메인-유사 단백질, MRG/MORF4L-결합 단백질, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 3, 프로스타사이클린 신타아제, 단백질 FAM46D, 전사 억제자 NF-X1, 올리고수지세포 전사 인자 2, FYVE 및 코일드-코일 도메인-함유 단백질 1, 3부 모티프-함유 단백질 42, 112 kDa의 중심체 단백질, THO 복합체 서브유닛 3, 특정할 수 없는 단백질 C20orf96, LisH 도메인-함유 단백질 FOPNL, 사이클린-의존 키나아제 17, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 SUV420H1, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Nek2, RNA 중합효소 II 연장 인자 ELL2, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 TA03, F-박스 온리 단백질 34, DNA 복제 복합체 GINS 단백질 PSF2, 동원체-연관 단백질 DSN1 상동체, 이노시톨-3-포스페이트 신타아제 1, 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 [NAD(+)], 미토겐-활성화 단백질 키나아제 8, THO 복합체 서브유닛 1, 듀얼 특이성 단백질 포스파타아제 19, 단백질 fem-1 상동체 B, 프롤릴 엔도웨티드분해효소 FAP, 28S 리보솜 단백질 S18b, 미토콘드리아, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Nek3, 세포 분열 주기-연관 단백질 7, 듀얼 특이성 단백질 키나아제 TTK, ER 분해-증강 알파-만노시다아제-유사 단백질 2, GATA 징크핑거 도메인-함유 단백질 1, 세라마이드 신타아제 4, 류신-풍부 반복-함유 단백질 9, 시토크롬 b5 도메인-함유 단백질 1, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 158, 전사 인핸서 인자 TEF-1, OTU 도메인-함유 단백질 7B, 엑소뉴클레아제 1, 락토실세라마이드 알파-2,3-시알릴전이효소, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-66 알파 사슬, YLP 모티프-함유 단백질 1, 알파-1,3-만노실-당단백질 2-베타-N-아세틸글루코사미닐전이효소, 세포외낭 복합체 요소 8, 튜더(Tudor) 도메인-함유 단백질 7, 추정 pre-mRNA-스플라이싱 인자 ATP-의존 RNA 나선효소 DHX32, 데포스포-CoA(dephospho-CoA) 키나아제 도메인-함유 단백질, 말단 반복-결합 인자 2, 특정할 수 없는 단백질 C7orf43, 뉴클레오시드 디포스페이트 키나아제 상동체 5, 알파-아미노지방성 세미알데하이드 신타아제, 미토콘드리아, TBC1 도메인 패밀리 멤버 10A, GRIP 및 코일드-코일 도메인-함유 단백질 1, 미토콘드리아 Rho GTP가수분해효소 1, 공포 단백질-분류-연관 단백질 36, 막관통 단백질 260, HAUS 오그민-유사 복합체 서브유닛 2, dTDP-D-글루코스 4,6-탈수효소, S-기 키나아제-연관 단백질 2, DNA 수선 단백질 보완성 XP-A 세포, 단백질 LTV1 상동체, UPF0462 단백질 C4orf33, 알파-센트랙틴, LIM 도메인-결합 단백질 3, 과도 수용체 전위 양이온 채널 서브패밀리 M 멤버 7, ETS-관련 전사 인자 Elf-2, 리보솜-채생 인자, 미토콘드리아, 카르니틴 O-아세틸전이효소, 세린-tRNA 리가아제, 미토콘드리아, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RFWD3, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 26, Pre-mRNA-스플라이싱 조절자 WTAP, 특정할 수 없는 단백질 Clorf112, 28S 리보솜 단백질 S23, 미토콘드리아

아, 글리코스핑고리피드-풍부 마이크로도메인 1과 관련된 포스포단백질(Phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains 1), 퍼옥시좀 중식체-활성화 수용체 엘타, 트래피킹 키네신-결합 단백질 1, 핵 수용체 2C2-연관 단백질, 세포외낭 복합체 요소 7, C-C 모티프 캐모카인 28, 미오토닌-단백질 키나아제, 콘덴신 복합체 서브유닛 2, 단백질 포스파타아제 1H, 5'-뉴클레오티다아제, cDNA FLJ60317, 아미노아실레이스-1와 매우 유사(highly similar to Aminoacylase-1) (EC 3.5.1.14), 엔도필린-B2, FAST 키나아제 도메인-함유 단백질 5, 징크핑거 및 SCAN 도메인-함유 단백질 30, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 136, RCC1 및 BTB 도메인-함유 단백질 2, 포스파타아제 및 액틴 조절자 1, 아릴 탄화수소 수용체 핵 수송체 2, 2-메톡시-6-폴리프레닐-1,4-벤조퀴놀 메틸화효소, 미토콘드리아, 알파/베타 가수분해효소 도메인-함유 단백질 17A, SH3 및 PX 도메인-함유 단백질 2A, 미토콘드리아 리보핵산분해효소 P 단백질 3, SH3 및 PX 도메인-함유 단백질 2B, 단백질 포스파타아제 1 조절 서브유닛 37, 단백질 TMEPAI, 미토겐-활성화 단백질 키나아제 키나아제 11, 엑소솜 복합체 요소 RRP43, 코필린-2, 단백질 FRA10AC1, 단백질 CIP2A, CREB3 조절 인자, 위족-풍부 비정형 키나아제 1, ATP-결합 카세트 서브페밀리 A 멤버 5, 포스포지질 스크램블아제 2, 번역 개시인자 eIF-2B 서브유닛 감마, Ras 연관 도메인-함유 단백질 8, Ras-관련 GTP-결합 단백질 D, 후사기 체크포인트 단백질 2 상동체, 에스트라디올 17-베타-탈수소효소 1, 유비퀴틴-연관 단백질 1-유사, MAGEC3 단백질, 단백질 FAM118A, 프로콜라겐 C-엔도펩티드분해효소 인핸서 2, mRNA 전환 단백질 4 상동체, 단백질 NATD1, 단백질 FAM135B, 메켈(Meckel) 증후군 유형 1 단백질, 락타드헤린, 추정 부티로필린 서브페밀리 2 멤버 A3, 부티로필린 서브페밀리 2 멤버 A1, 인터류킨-1 수용체-연관 키나아제 4, 단백질 FAM111B, NADH-유비퀴논 산화환원효소 75 kDa 서브유닛, 미토콘드리아, 양성자 미오-이노시톨 공동수송체, 전사 인자 TFIIIB 요소 B' 상동체, 친이종 및 폴리트로피 레트로바이러스 수용체 1, 프로스타글란딘 E 신타아제 2, 리보핵단백질 PTB-결합 2, 테뉴린-4, EH 도메인-결합 단백질 1-유사 단백질 1, 포르민-결합 단백질 4, NGFI-A-결합 단백질 1, 글루타메이트 탈카르복시화효소 1, 추정 ATP-의존 RNA 나선효소 TDRD9, DCN1-유사 단백질 5, 3 베타-하이드록시스테로이드 탈수소효소 유형 7, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 5, 디아실글리세롤 키나아제 세타, 39S 리보솜 단백질 L21, 미토콘드리아, 방사상 스포크 헤드 10 상동체 B2, 전사 인자 SOX-13, 독특한 미오신-IXb, DDB1- 및 CUL4-연관 인자 7, 티로신-단백질 키나아제 ABL1, 근육 LMNA-상호작용 단백질, rRNA 메틸전이효소 2, 미토콘드리아, 뉴클레오시드 디포스페이트 키나아제 7, 키네신-유사 단백질 KIF14, 흑색종-연관 항원 C1, 포스파티딜이노시톨 3,4,5-트리스포스페이트 3-포스파타아제 및 듀얼-특이성 단백질 포스파타아제 PTEN, 아포지질단백질 B-100, 프로버블 tRNA (우라실-0(2)-)-메틸전이효소, 폴리포스포이노시타이드 포스파타아제, 단백질 아르고너트-3, 단백질 FAM102B, 프로버블 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 MCF2L2, 튜불린 폴리글루타밀레이즈 복합체 서브유닛 1, 네프로시스틴-4, 구순파열 및 구개 막 관통 단백질 1-유사 단백질, TNF 수용체-연관 인자 4, FAD-의존 산화환원효소 도메인-함유 단백질 2, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 7A, WD 반복-함유 단백질 89, 칼슘-운반 ATP가수분해효소 유형 2C 멤버 1, 보체 인자 H-관련 단백질 2, 류신 지퍼 추정 종양 억제자 2, 프로버블 N-아세틸전이효소 16, 오르니틴 아미노전이효소, 미토콘드리아, 폴리펩티드 N-아세틸갈락토사미닐전이효소 16, 2'-5'-올리고아데닐산 신타아제-유사 단백질, 용질 운반체 패밀리 25 멤버 33, U7 snRNA-연관 Sm-유사 단백질 LSm10, 자가포식-관련 단백질 2 상동체 A, BMP 및 액티빈 막-결합 억제인자 상동체, 이기능성 리신-특이적 탈메틸효소 및 히스티딜-수산화효소 MINA, 특정할 수 없는 단백질 KIAA1841, 기질 막-연관 단백질 2, 단백질 FAM98A, 캡-Gly 도메인-함유 링커 단백질 3, 단백질 SCAI, 아독타민-4, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-50 알파 사슬, 피타노일-CoA 디옥시게나제, 퍼옥시좀, 난독증-연관 단백질 KIAA0319-유사 단백질, 28S 리보솜 단백질 S16, 미토콘드리아, 레티놀 탈수소효소 8, 39S 리보솜 단백질 L41, 미토콘드리아, 미토콘드리아 중간 웹티드분해효소, 단백질 FAM83D, MpV17 트랜스유전자, 뮤린 상동체, 사구체경화증, 동형 CRA_f, 소르신(Sorcini), 추정 배아세포-리스 단백질-유사 1-유사(Putative germ cell-less protein-like 1-like), 단백질-글루타민 감마-글루타밀전이효소 6, 형질전환 성장 인자-베타 수용체-연관 단백질 1, 가운데다리의 성줄-유사 단백질 4(Sex comb on midleg-like protein 4), 인슐린-유사 성장 인자-결합 단백질 7, 추정 RNA-결합 단백질 Luc7-유사 1, 모노카복실레이트 수송체 5, 카드헤린-19, 추정 열충격 단백질 HSP 90-베타-3, G 단백질-짝지음 수용체 키나아제 5, 레티놀 탈수소효소 14, UBX 도메인-함유 단백질 2A, 히스톤 H3-유사 동원체 단백질 A, UPF0536 단백질 C12orf66, 추정 ATP-의존 RNA 나선효소 TDRD12, NADH-유비퀴논 산화환원효소 사슬 4, 티아민 파이로포스포키나아제 1, 술포전이효소 1C2, 징크핑거 SWIM 도메인-함유 단백질 3, 카테닌 엘타-2, 과도 수용체 전위 양이온 채널 서브페밀리 A 멤버 1, Alstrom 증후군 단백질 1, 튜불린 알파-3C/D 사슬, 40S 리보솜 단백질 S20, 아데닌 DNA 글리코실레이즈, 단백질 O-연관-만노스 베타-1,2-N-아세틸글루코사미닐전이효소 1, CD63 항원, 징크핑거 단백질 DZIP1, 디스코이딘, CUB 및 LCCL 도메인-함유 단백질 1, 단백질 펠로토(pelota) 상동체, 튜불린 폴리글루타밀레이즈 TTLL5, S-메틸-5'-싸이오아데노신 포스포릴라아제, 혈청학적으로 정의된 결장암 항원 8, 세포질 단백질 NCK2, 알파-1,6-만노실당단백질 6-베타-N-아세틸글루코사미닐전이효소 B, 이로쿼이스-클래스 호메오도메인 단백질 IRX-5, 석신산염 탈수소효소 [유비퀴논] 플라빈단백

질 서브유닛, 미토콘드리아, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 38, 아프라타신(Aprataxin), 소듐-의존 포스페이트 수송체 1, 산화환원효소-유사 도메인-함유 단백질 1, P 단백질, 단백질 이미성(bicaudal) C 상동체 1, 전암-의존성 칼륨 채널 서브유닛 베타-1, 텔로미어 연장 나선효소 1의 조절자, 프로버블 포스포지질-운반 ATP가수분해효소 IIB, 시테로플렉신-1, 포스포리보실포밀글리신아미딘 신타아제, 테트라트리코펩티드 반복 단백질 39B, 특정할 수 없는 단백질 KIAA1210, N-아실-방향족-L-아미노산 아미도가수분해효소 (카복실레이트-형성), 형질전환 성장 인자 베타 수용체 유형 3, 금속단백분해효소 억제인자 4, 베타-아드레날린 수용체 키나아제 2, 디펩티딜 펩티드분해효소 4, 단백질 SMG5, P 항원 패밀리 멤버 5, 탄수화물 술포전이효소 9, 징크핑거 및 SCAN 도메인-함유 단백질 21, 징크핑거 단백질 7, 징크핑거 단백질 430, Xaa-Pro 디펩티드분해효소, 단백질 ECT2, 단백질 FAM161A, NF-카파-B 억제인자 제타, 징크핑거 단백질 860, Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 40, Ras-관련 단백질 Ral-A, Ras-관련 단백질 Rab-17, Loss of 이형접합 12 염색체 영역 1 단백질, Ras-관련 단백질 Rab-13, Ras-관련 단백질 Rab-34, 필라민 A-상호작용 단백질 1-유사, 핵 수용체 서브패밀리 4 그룹 A 멤버 3, 아르마딜로 반복-함유 X-연관 단백질 1, CD302 항원, 징크핑거 단백질 141, 튜더 도메인-함유 단백질 3, RanBP2-유사 및 GRIP 도메인-함유 단백질 3, 크레아틴 키나아제 S-유형, 미토콘드리아, 디네인 중쇄 5, 축삭, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 UBR3, WD 반복 및 HMG-박스 DNA-결합 단백질 1, 레틴알데하이드(Retinaldehyde)-결합 단백질 1, 유비퀴틴-접합 효소 E2 Q1, S-아데노실메티오닌 탈카르복시화효소 프로효소, RUN 및 FYVE 도메인-함유 단백질 2, 바르데-비들 증후군 5 단백질, 트레슬린(Treslin), 간극연접알파-3 단백질, 듀얼 특이성 티로신-인산화-조절 키나아제 3, 과도 수용체 전위 양이온 채널 서브패밀리 M 멤버 2, MICAL-유사 단백질 1, 아릴 탄화수소 수용체 핵 수송체, 5-디메톡시유비퀴논 수산화효소, 미토콘드리아, 라운드 정세포 염기성 단백질 1, 글루타티온 S-전이효소 세타-2B, EF-핸드 칼슘-결합 도메인-함유 단백질 14, DnaJ 상동체 서브패밀리 C 멤버 4, 단백질 시미에이트(Simiate), 60S 리보솜 단백질 L35a, LON 펩티드분해효소 N-말단 도메인 및 고리 핑거 단백질 2, 이기능성 UDP-N-아세틸글루코사민 2-에피머화효소/N-아세틸만노사민 키나아제, 대체 단백질 MKKS, TBC1 도메인 패밀리 멤버 15, PHD 핑거-유사 도메인-함유 단백질 5A, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 멤버 14, 단백질 PRR5-ARHGAP8, 미토콘드리아 내막 단백질분해효소 ATP23 상동체, 헌팅턴-상호작용 단백질 1-관련 단백질, 프로테아좀 서브유닛 알파 유형-1, 전사 인자 IIIA, 폴리(A)-특이적 리보핵산분해효소 PARN-유사 도메인-함유 단백질 1, 미오신 조절 경쇄 10, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 활성자, 카스파제-2, 슬릿-ROBO Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 1, B-세포 CLL/럼프종 7 단백질 패밀리 멤버 B, 특정할 수 없는 단백질 C10orf88, 39S 리보솜 단백질 L51, 미토콘드리아, 징크핑거 CCHC-유형 및 RNA-결합 모티프-함유 단백질 1, DNA 나선효소 MCM8, Fc 수용체-유사 단백질 3, 3부 모티프-함유 단백질 35, Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 11B, 리보솜 단백질 S6 키나아제 알파-2, 듀얼 특이성 단백질 포스파타아제 3, 막관통 단백질 8A, 세린 단백질분해효소 56, ras 3의 키나아제 억제자의 연결기 인핸서(Connector enhancer of kinase suppressor of ras 3), 단백질 FAM167B, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 77, 수두증-유도 단백질 상동체, 세린 베타-락타마아제-유사 단백질 LACTB, 미토콘드리아, 용질 운반체 패밀리 40 멤버 1, 리소좀-연관 막관통 단백질 4B, 히스톤 디아세틸레이스 복합체 서브유닛 SAP30L, 리폭시게네이스 상동성 도메인-함유 단백질 1, 알파-1-항키모트립신, 과립구-대식세포 집락 자극 인자 수용체 서브유닛 알파, 프로버블 세린 카르복시펩티드분해효소 CPVL, 티셔츠(Teashirt) 상동체 3, 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-2, 분류 넥신-21, 토신-1A-상호작용 단백질 2, 동형 IFRG15, DST 단백질, 카르복시펩티드분해효소 N 촉매 사슬, 아스파르트산염 베타-수산화효소 도메인-함유 단백질 1, 단백질 FAM69B, 엑토뉴클레오티드 파이로포스파타아제/포스포디에스터가수분해효소 패밀리 멤버 1, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 13, 징크핑거 단백질 703, 저친화성 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 II-b, 추정 스테레오실린-유사 단백질, EF-핸드 칼슘-결합 도메인-함유 단백질 6, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 34, 글루타티온 S-전이효소 세타-1, 암포테린-유도 단백질 1, 엘타 및 노치-유사 표피 성장 인자-관련 수용체, 시냅토솜-연관 단백질 23, 불활성 능형 단백질 2, 티미딘 포스포릴라아제, 후각 수용체 4M2, 단백질 마고 나시 상동체, 니도젠-1, 전립선(Prostate) 종양-파발현 유전자 1 단백질, ADP-라이보실화 인자-유사 단백질 5B, TBC1 도메인 패밀리 멤버 7, SEC14-유사 단백질 2, ATP 신타아제 서브유닛 e, 미토콘드리아, NGFI-A-결합 단백질 2, 펩티드분해효소 억제인자 15, 작은 글루타민-풍부 테트라트리코펩티드 반복-함유 단백질 알파, 류신-풍부 반복-함유 단백질 4C, RNA 중합효소-연관 단백질 RTF1 상동체, 전사 개시인자 IIA 서브유닛 2, 슈도우리딘-5'-포스파타아제, 징크핑거 단백질 583, 징크핑거 단백질 280D, DNA-유도 RNA 중합효소 III 서브유닛 RPC10, 페닐알라닌-tRNA 리가아제 베타 서브유닛, 과당-비스포스페이트 알룰라아제 C, 짧은/분자 사슬 특이적 아실-CoA 탈수소효소, 미토콘드리아, 제라닐제라닐 전이효소 유형-2 서브유닛 베타, tRNA (구아닌(37)-N1)-메틸전이효소, 프로버블 크로스오버 연접 엔도핵분해효소 EME2, 신경원 아세틸콜린 수용체 서브유닛 알파-3, 탄수화물 술포전이효소 5, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 20, 류신-풍부 반복-함유 단백질 15, 메틸전이효소-유사 단백질 25, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 SUV39H1, PH 및 SEC7 도메인-함유 단백질 3, 징크핑거 및 BTB 도메인-함유 단백질 37, 염색체-연관 키네신

KIF4A, 전암-의존성 칼륨 채널 서브유닛 베타-2, 소듐/미오-이노시톨 공동수송체, 켈치-유사 단백질 42, 추정 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 UNKL, 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-1, 295 kDa 의 중심체 단백질, Sec1 패밀리 도메인-함유 단백질 2, 자일루로스 키나아제, 특정할 수 없는 단백질 KIAA0930, 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 DBS, ALX 호메오박스 단백질 1, 공포 단백질 분류-연관 단백질 72 상동체, 베타-시트릴글루타메이트 신타 아제 B, 60S 리보솜 단백질 L3-유사, 단백질 orai-2, B-세포 림프종 3 단백질, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Nek9, 단백질 lin-9 상동체, N-알파-아세틸전이효소 11, 인터섹틴-2, Ras-반응성 요소-결합 단백질 1, 세포질 디네인 1 중간 사슬 1, 텍사메타손-유도 Ras-관련 단백질 1, 막관통 채널-유사 단백질 6, Rab-유사 단백질 3, DNA 미스매치 수선 단백질 Msh3, POM121 및 ZP3 융합 단백질, 막관통 단백질 230, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 조절 서브유닛 B' 서브유닛 베타, 페옥시좀 생물발생 인자 10, 액틴 필라멘트-연관 단백질 1-유사 1, 콜린 키나아제 알파, 특정할 수 없는 단백질 C1orf21, 이음실 복합체 중심 요소 단백질 1, 리보솜 단백질 63, 미토콘드리아, RNA-결합 E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 MEX3C, 안키린 반복 및 SOCS 박스 단백질 4, 긴-사슬 지방산 운반 단백질 3, 핵 RNA 외수송 인자 1, 칼륨 전암-의존성 채널 서브페밀리 G 멤버 3, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 138, 특정할 수 없는 단백질 C19orf60, 호메오박스 단백질 cut-유사 1, 아르마딜로 반복-함유 단백질 2, 28S 리보솜 단백질 S5, 미토콘드리아, 크로마틴 어셈블리 인자 1 서브유닛 A, Rho 구아닌 뉴클레오티드 교환 인자 39, 전사 인자 SPT20 상동체, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF14, 신경교종 종양 억제자 후보 영역 유전자 2 단백질, 디하이드로돌리킬 디포스페이트 신타아제 복합체 서브유닛 DHDDS, 핵 수용체-상호작용 단백질 3, 베타-1,3-N-아세틸글루코사미닐전이효소 라디칼 프린지(Beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase radical fringe), 막관통 단백질 51, 스캐빈저 수용체 클래스 A 멤버 5, 단백질 FAM167A, 프로토제닌, EF-핸드 도메인-함유 단백질 D2, 코일드-코일 도메인-함유 단백질 144A, 크립토크롬-2, ADP-라이보실화 인자-유사 단백질 4D, 파티셔닝 결손 6 상동체 베타, HCG2002594, 동형 CRA_c, 류신-풍부 반복 및 WD 반복-함유 단백질 1, 60S 리보솜 단백질 L39, 감수핵분열 단백질 1 상동체, cDNA FLJ57726, 매우 유사한 이질성 핵 리보핵단백질 H3, 중뇌 별아교세포-유래 신경영양 인자, 아르기닌/세린-풍부 코일드-코일 단백질 2, 시토크롬 P450 2U1, THAP 도메인-함유 단백질 1, Hom s 2, 단백질 CREG2, FLYWCH-유형 징크핑거-함유 단백질 1, 능형-유사 단백질, 세린/트레오닌-단백질 키나아제 VRK2, 아실-조효소 A 싸이오가수분해효소 THEM4, UHRF1-결합 단백질 1, EWS RNA-결합 단백질 변이체 6, 고환-특이적 Y-암호화 단백질 1, 부티로필린 서브페밀리 2 멤버 A2, CDKN2AIP N-말단-유사 단백질, HIRA-상호작용 단백질 3, 단백질 FAM199X, 다포체 서브유닛 12B, 방추체 및 중심립-연관 단백질 1, COBW 도메인-함유 단백질 2, 글리세롤 키나아제, (E3-비의존) E2 유비퀴틴-접합 효소, 특정할 수 없는 단백질 KIAA1211, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 SETMAR, 아르기닌 바소프레신-유도 단백질 1, 콘드로이틴 황산염 신타아제 3, 카스파제-9, SHC-형질전환 단백질 3, 종양 단백질 D53, ENTH 도메인-함유 단백질 1, 특정할 수 없는 단백질 C19orf52, 14-3-3 단백질 시그마, B-세포 CLL/림프종 7 단백질 패밀리 멤버 A, ATP가수분해효소 패밀리 AAA 도메인-함유 단백질 3A, 하전된 다포체 단백질 1b, 혈소판-활성화 인자 아세틸가수분해효소 2, 세포질, ADP-라이보실화 인자 GTP가수분해효소-활성화 단백질 1, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 알파 서브복합체 서브유닛 6, 메틸전이효소-유사 단백질 8, 폴리스타틴-관련 단백질 5, ATP-결합 카세트 서브페밀리 B 멤버 6, 미토콘드리아, 단백질 fem-1 상동체 C, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 20B, 너실영역-발현 PH 도메인-함유 단백질 상동체 1, 간극연접베타-1 단백질, 비타민 K 에폭시드 환원효소 복합체 서브유닛 1, Fr아탁신, 미토콘드리아, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM32, 단백질 마에스트로, 수용체-상호작용 세린/트레오닌-단백질 키나아제 1, 2'-5'-올리고아데닐산 신타아제 2, 넌센스 전사 2의 조절자, ATP-민감성 내향 정류기 칼륨 채널 10, 미세소관-연관 종양 억제자 1, 금속단백분해효소 억제인자 3, 호메오박스 단백질 SE박스, 핵 수용체 서브페밀리 4 그룹 A 멤버 1, 카르복시펩티드분해효소 M, 작은 글루타민-풍부 테트라트리코펩티드 반복-함유 단백질 베타, 알파-아미노지방성 세미알데하이드 탈수소효소, 시스테인 단백질분해효소 ATG4C, IL6ST nirs 변이체 1, 60S 리보솜 단백질 L38, 전사 공동인자 HES-6, 특정할 수 없는 단백질 C17orf98, 고리 핑거 단백질 10, 알파-크리스탈린 B 사슬, 프로버블 ATP-의존 RNA 나선효소 DHX40, 트랜스코발라민-1, 단백질 아르고너트-2, 단백질 아르고너트-4, 플레크스트린 상동성-유사 도메인 패밀리 A 멤버 2, 아르기닌/세린-풍부 단백질 1, 투불린-특이적 샤퍼론 E, ELL-연관 인자 1, 포스파타아제 및 액틴 조절자, F-박스-유사/WD 반복-함유 단백질 TBL1XR1, 오스테오폰틴, 탄수화물 술포전이효소 11, 후각 수용체 52E1, HBS1-유사 단백질, 징크핑거 단백질 43, COMM 도메인-함유 단백질 10, 보체 요소 1 Q 서브요소-결합 단백질, 미토콘드리아, 전사 개시인자 TFIID 서브유닛 6, 전사 개시인자 TFIID 서브유닛 7-유사, 잠재-형질전환 성장 인자 베타-결합 단백질 2, 징크핑거 단백질 280B, N-아세틸글루코사민-1-포스포디에스터 알파-N-아세틸글루코사민나다아제, Myb-관련 단백질 B, 징크핑거 단백질 212, 칼슘 흡수 단백질 1, 미토콘드리아, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 ZNRF1, 포스포메발론산 키나아제, 미토콘드리아 염기성 아미노산s 수송체, 단백질 트위티(tweety) 상동체 2, BMP-2-유발성 단백질 키나아제, 히스톤 아세틸전이효소 KAT7, Ras-관련 단백질 Rab-6B, BTB/POZ 도메인-함유 단백질 9, 지질 포스페이트 포스파타아제-관련 단백질 유형 3, 판코니 빈헬 그룹 A 단

백질, Ran-특이적 GTP가수분해효소-활성화 단백질, 39S 리보솜 단백질 L48, 미토콘드리아, CTP 신타아제 1, 정크핑거 MYM-유형 단백질 6, 단백질 트위티 상동체 3, 인터류킨-1 수용체-연관 키나아제 1, 핵 분포 단백질 nudE 상동체 1, 크루펠-유사 인자 5, Bcl-2-관련 단백질 A1, CDC42 작은 이펙터 단백질 2, GRAM 도메인-함유 단백질 1A, 131 kDa 의 중심체 단백질, 이노시톨 혼합스페이트 및 디포스포이노시톨-펜타키스포스페이트 키나아제 2, Pre서열 단백질분해효소, 미토콘드리아, 특정할 수 없는 막 단백질 C19orf24, MAM 및 LDL-수용체 클래스 A 도메인-함유 단백질 1, NADH-유비퀴논 산화환원효소 사슬 2, DBH-유사 일산소첨가효소 단백질 1, 빌리베르딘 환원효소 A, 테트라스파닌-14, NADH-유비퀴논 산화환원효소 사슬 4L, 칼슘 투과성 스트레스-의존성 양이온 채널 1, 60S 리보솜 단백질 L14, 코일드-코일을 가진 WW 도메인-함유 어댑터 단백질, 폴리 [ADP-리보스] 중합효소 11, KN 모티프 및 안카린 반복 도메인-함유 단백질 4, 메틸-CpG-결합 도메인 단백질 6, IQ 도메인-함유 단백질 G, 글루타메이트 수용체 이온성, 카이네이트 5, p53 단백질 1의 세포자멸사-자극, 변압기-2 단백질 상동체 베타, 숙시닐-CoA 리가아제 [ADP/GDP-형성] 서브유닛 알파, 미토콘드리아, 신경미세섬유 가벼운 폴리펩티드, 아미노아실 tRNA 신타아제 복합체-상호작용 다기능성 단백질 2, 단백질 FAM73B, 부피-조절 음이온 채널 서브유닛 LRRK8B, 후각 수용체 51G2, 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 24, 인테그린 알파-2, DnaJ 상동체 서브페밀리 B 멤버 1, 프로스타글란딘 E2 수용체 EP4 아형, 막관통 단백질 186, RNA-결합 단백질 무사시 상동체 2, 포스파티딜이노시톨 3,4,5-트리스포스페이트 5-포스파타아제 2, 소듐/요오드화물 공동수송체, 프로토카드헤린-18, 트래피킹 단백질 입자 복합체 서브유닛 8, 프로토카드헤린 알파-1, NF-카파-B 억제인자 앱실론, 페옥시좀 트랜스-2-에노일-CoA 환원효소, 단백질 GPR108, ADP/ATP 트랜스로카제 1, 특정할 수 없는 단백질 C4orf36, MAM 도메인-함유 글리코실포스파티딜이노시톨 앵커 단백질 1, 나트륨배설촉진 펩티드 A, PAB-의존 폴리(A)-특이적 리보핵산분해효소 서브유닛 PAN3, KRAB 및 SCAN 도메인 2을 가진 징크핑거 단백질(Zinc finger protein with KRAB and SCAN domains 2), 특정할 수 없는 단백질 C11orf63, 짧은-사슬-특이적 아실-CoA 탈수소효소, 미토콘드리아, 티로신-단백질 키나아제 TXK, 림프구 항원 6E, OX-2 막 당단백질, 아넥신 A9, 파파라신(Pappalysin)-1, 싸이오황산염 황전이효소, 트레오닌-tRNA 리가아제, 미토콘드리아, 징크핑거 단백질 362, 베타-카테닌-상호작용 단백질 1, 리실 산화효소 상동체 4, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-8 알파 사슬, 독특한 미오신-Vb, 독특한 미오신-XIX, GPI 이노시톨-디아실레이스, 메틸-CpG-결합 도메인 단백질 4, PDZ 및 LIM 도메인 단백질 2, 스핑고신-1-포스페이트 분해효소 1, CBP80/20-의존 번역 개시인자, 핵 수용체 ROR-베타, 셀프하이드릴 산화효소 2, Y14 및 마고의 파트너(Partner of Y14 and mago), 플렉신-A1, 시알로뉴米粉신 핵심단백질 24, 신경 세포 부착 분자 L1-유사 단백질, 리소좀 막 단백질 2, ATP-결합 카세트 서브페밀리 A 멤버 1, 신호-조절 단백질 델타로부터 유래될 수 있다.

[0123]

바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역에 의해 암호화된 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질은 ZFHX3 (R1893G), XPO1 (E571K), VHL (S111N; S65*; S68*), VHL (L89H), UBR5 (E2121K), U2AF1 (S34F), TSC2 (스플라이스 변이체), TRRAP (S722F), TP53 (A159P; A159V; A161T; C135F; C135Y; C141Y; C176F; C176Y; C229Y; C238F; C238Y; C242A; C242F; C275F; C275Y; C277F; D259Y; D281N; D281Y; E198*; E204*; E221*; E224D; E271K; E285*; E285K; E286K; E294*; E298*; E56*; F134L; G154A; G244C; G244D; G244S; G245C; G245D; G245S; G245V; G262V; G266*; G266E; G266R; G266V; H179L; H179R; H179Y; H193L; H193P; H193R; H193Y; H214R; I195T; I255F; K132E; K132N; K132R; L130F; L194R; M237I; N239*; N239S; P151H; P151S; P152L; P177R; P250L; P278A; P278L; P278R; P278S; P27L; Q104*; Q136*; Q144*; Q167*; Q192*; Q317*; Q331*; R110L; R156P; R158G; R158H; R158L; R175G; R175H; R196*; R196P; R213*; R213Q; R248Q; R248W; R249G; R249M; R249S; R249W; R267P; R273C; R273H; R273L; R273P; R280G; R280I; R280K; R280T; R282W; R306*; R337C; R337L; R342*; S127F; S127Y; S183*; S215I; S215R; S241F; T125T; T155N; T155P; V122D; V157F; V173L; V173M; V216M; V272M; V274A; V73W; W146*; W91*; Y163C; Y205C; Y220C; Y234C; Y236C), STK11 (스플라이스 변이체), STIP1 (스플라이스 변이체), STAG2 (스플라이스 변이체), SPOP (F133L), SPEN (R806T), SOX17 (S403I), SMO (L412F), SMARCA4 (G1232S; R1135W; T910M), SMARCA1 (스플라이스 변이체), SMAD4 (R361C; R361H; R445*), SF3B1 (G742D; K700E), SETD2 (스플라이스 변이체), SCA1 (Q155H), RUNX1 (R201*), RRAS2 (Q72L), RQCD1 (P131L), RPSAP58 (Q111E), RNF43 (G659V), RHOA (E40Q), RHEB (Y35N), RB1 (R579*), RAC1 (P29S), PTPRB (D1778N), PTPN11 (G503V; T468M), PTEN (A328Q; P248T; Q298*; R130*; R130G; R130L; R130P; R130Q; R233*; R335*; S170N; T319*; Y27D), PPP6C (R301C; S307L), PPP2R1A (P179R; R183W), POLE (스플라이스 변이체), PIK3R1 (G376R; K567E; N564D), PIK3CA (C420R; C901F; D350G; E110delE; E453K; E542K; E545A; E545G; E545K; E726K; E81K; G1049R; G118D; H1047L; H1047R; K111E; K111N; M1043I; M1043V; N1044K; N345K; Q546K; Q546P; Q546R; R108H; R38H; R88Q; R93Q; V344G; V344M), PBRM1 (스플라이스 변이체), PABPC3 (A313R), NRAS (G12C; G12D; G13D; G13R; Q61H; Q61K;

Q61L; Q61R), NPM1 (Q289S; W288L), NOTCH1 (E2515V), NFE2L2 (D29H; E79Q; R34G), NF1 (K1661G; R440*), NCOR1 (스플라이스 변이체), MYD88 (L265P), MYCN (P44L), MUC4 (H4205Q), MLL3 (스플라이스 변이체), MLL2 (스플라이스 변이체), MGA (R2435Q), MED12 (L1224F), MAX (H28R; R60Q), MAP2K4 (S184L), MAP2K1 (E203K; P124S), LRPPRC (스플라이스 변이체), KRAS (A146T; G12A; G12C; G12D; G12F; G12R; G12S; G12V; G13C; G13D; K117N; Q61H; Q61K; Q61L; Q61R), KIT (D816V), KDR (S1100F), KDM6A (Q555*), ING1 (R339*), IDH2 (R140Q; R172K), IDH1 (R132C; R132G; R132H; R132S), HRAS (G12D; G13V; Q61K; Q61R), HIST1H3B (E74K), HERC2 (스플라이스 변이체), GNAS (R201C), GATA3 (P409A), FRG1 (E176*), FLT3 (D835Y), FGFR3 (S249C), FGFR2 (N550K; S252W), FBXW7 (G423V; R465C; R465H; R479Q; R505C; R505G), FAT1 (스플라이스 변이체), FANCD2 (스플라이스 변이체), ERBB4 (R711C), ERBB3 (D297Y; V104L; V104M), ERBB2 (D769Y; L755S; R678Q; S310F; V842I), EP300 (D1399N), EIF2AK3 (R911E), EGFR (A289T; A289V; G598V; L858R; L861Q; R108K; R222C), EEF1B2 (S43G), DNMT3A (R882C; R882H), CUL3 (스플라이스 변이체), CUL1 (E485K), CTNNB1 (D32N; D32Y; G34E; G34R; S33C; S33F; S33Y; S37A; S37C; S37F; S37Y; S45F; T41A; T41I), CTCF (R448*), CSNK2A1 (H236R), CREBBP (R1446C), CR1 (E2220*; R2194*), CNOT3 (E20K), CLOCK (L123*), CLCC1 (P406Q), CLASP2 (M965W), CIC (R215W), CHD8 (스플라이스 변이체), CHD4 (R1162W; R975H), CEP290 (I556N), CDKN2A (D84N; E120*; E88*; H83V; P114L; P48L; Q50*; R58*; R80*; W110*), CDH1 (스플라이스 변이체), CARM1 (A202V), BRAF (G466V; K601E; N581S; V600E; V600K), BAP1 (스플라이스 변이체), B2M (L15F), ATRX (R1426*), ATM (스플라이스 변이체), ARID2 (S297F), ARID1A (R1276*; R1335*; R1989*; R2158*; R693*, ARFGAP3 (N299M), APC (E1374*; F1491L; Q1367*; Q1378*; R1114*; R1450*; R213*; R216*; R302*; R564*; R805*; R876*; S1346*; T1556N), ALK (F1174L; R1275Q), AKT1 (E17K), ACVR2A (K437R), 전립선-특이 항원 전구체 (Prostate-specific antigen precursor), 키타-큐슈 폐암 항원 1 (Kita-kyushu lung cancer antigen 1), 영양막 당단백질 (Trophoblast glycoprotein), 사이클린-의존성 키나아제 억제자 2A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), 사이클린-의존성 키나아제 억제자 2A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), 동형(isoforms) 1/2/3, 다발 종양 억제자 1/사이클린-의존성 키나아제 4 억제자 p16 (multiple tumor suppressor 1/cyclin-dependent kinase 4 inhibitor p16), GTPase NRas로부터 선택된 돌연변이된 종양 항원, 또는 상기 돌연변이된 종양 항원 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 이들의 조합으로부터 유래될 수 있다 (별표된 단백질 수준에서의 서열 변화는 즉각적인 번역 정지 코돈을 도입하는 아미노산 결실로 설명된다).

[0124]

바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자는 서열 번호: 3719 - 27945; 76420 - 76439, 76440 - 76474 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열, 또는 상기 서열 중 임의의 서열의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 임의의 이들 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 항원성 웹티드 또는 단백질을 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 암호화할 수 있다.

[0125]

바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자는 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 특허 출원 WO2017182634 (표 1에 나열됨)에서 서열 번호: 1 - 504 에 따른 아미노산 서열, 또는 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 이들 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 상기 서열 중 임의의 서열의 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화할 수 있다.

[0126]

따라서, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자의 암호화 영역은 바람직하게는 서열 번호: 27946 - 52172; 76495 - 76514, 52173 - 76399; 76570 - 76589, 76515 - 76549, 76590 - 76624 중 어느 하나에 따른 핵산 서열, 또는 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 이들 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 상기 서열 중 임의의 서열의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0127]

바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자는 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 특허 출원

W02017182634 (표 1에 나열됨)에서 서열 번호: 505 - 4536에 따른 핵산 서열, 또는 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 이들 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 상기 서열 중 임의의 서열의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함할 수 있다.

[0128] 특히 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 BRAF, PIK3CA, KRAS, IDH1, TP53, NRAS, AKT1, SF3B1, CDKN2A, RPSAP58, EGFR, NY-ESO1, MUC-1, 5T4, Her2, MAGE-A3, LY6K, CEACAM6, CEA, MCAK, KK-LC1, Gastrin, VEGFR2, MMP-7, MPHOSPH1, MAGE-A4, MAGE-A1, MAGE-C1, PRAME, 서바이빈(Survivin), MAGE-A9, MAGE-C2, FGFR2, WT1, PSA, PSMA, 전립선-특이 항원 전구체(Prostate-specific antigen precursor), 키타-큐슈 폐암 항원 1 (Kita-kyushu lung cancer antigen 1), 영양 막 당단백질 (Trophoblast glycoprotein), 사이클린-의존성 키나아제 억제자 2A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), 사이클린-의존성 키나아제 억제자 2A (Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A), 동형(isoforms) 1/2/3, 다발 종양 억제자 1/사이클린-의존성 키나아제 4 억제자 p16 (multiple tumor suppressor 1/cyclin-dependent kinase 4 inhibitor p16), GTPase NRas로부터 선택된 종양 항원, 또는 상기 종양 항원 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 유래된 항원성 웨티드 또는 단백질을 암호화할 수 있다.

[0129] 박테리아성, 바이러스성, 원생동물성, 진균성 항원

[0130] 추가의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 박테리아성, 바이러스성, 원생동물성, 진균성 항원으로부터 유래된 적어도 하나의 항원성 웨티드 또는 단백질을 암호화한다.

[0131] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역에 의해 암호화된 상기 적어도 하나의 항원성 웨티드 또는 단백질은 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*), 아젤로마이세스 테르마티디스(*Ajellomyces dermatitidis*) ATCC 60636, 알파유두종바이러스 (*Alphapapillomavirus*) 10, 안데스 오쏘한타바이러스(*Andes orthohantavirus*), 안데스 바이러스(*Andes virus*) CHI-7913, 아스페르길루스 테레우스(*Aspergillus terreus*) NIH2624, 조류 E형 간염 바이러스(*Avian hepatitis E virus*), 바베스열원충(*Babesia microti*), 탄저균(*Bacillus anthracis*), 박테리아(*Bacteria*), 베타코로나바이러스(*Betacoronavirus*) 영국 1, 독일바퀴벌레(*Blattella germanica*), 백일해균(*Bordetella pertussis*), 보르나 병 바이러스 기센 균주(*Borna disease virus Giessen strain*) He/80, 보렐리아 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*) B31, 보렐리아 부르그도르페리 CA12, 보렐리아 부르그도르페리 N40, 보렐리아 부르그도르페리 ZS7, 보렐리아 가리니(*Borrelia garinii*) IP90, 보렐리아 해름시(*Borrelia hermsii*), 보렐리엘라 아프겔리 (*Borrelia afzelii*), 보렐리엘라 부르그도르페리(*Borrelia burgdorferi*), 보렐리엘라 가리니 (*Borrelia garinii*), 유럽 가축우(*Bos taurus*), 산양 브루셀라균(*Brucella melitensis*), 말레이사상충 (*Brugia malayi*), 분디부교 에볼라바이러스(*Bundibugyo ebolavirus*), 베크홀데리아 슈도말레이(*Burkholderia pseudomallei*), 베크홀데리아 슈도말레이 K96243, 캄필로박ter 제주니(*Campylobacter jejuni*), 캄필로박ter 업살리엔시스(*Campylobacter upsaliensis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 카비아 기니피그(*Cavia porcellus*), 치쿤구니아 바이러스(*Chikungunya virus*), 치쿤구니아 바이러스 MY/08/065, 치쿤구니아 바이러스 성가포르/11/2008, 치쿤구니아 바이러스 균주 LR2006_OPY1 IMT/레위니옹섬/2006, 치쿤구니아 바이러스 균주 S27-아프리칸 원형(prototype), 클라미디아 폐렴균(*Chlamydia pneumoniae*), 클라미디아 트라코마티스 (*Chlamydia trachomatis*), 클라미디아 트라코마티스 혈청형(Serovar) D, 클라미디아(*Chlamydiae*), 클로스트리디오이데스 디피실리균(*Clostridiooides difficile*), 클로스트리듐 디피실리균 BI / NAP1/ 027, 과상풍균 (*Clostridium tetani*), 컨빅트 크릭 107 바이러스(*Convict Creek 107 virus*), 디프테리아균(*Corynebacterium diphtheriae*), 우두 바이러스(Cowpox virus) (Brighton Red) White-pock, 콕삭키바이러스(Coxsackievirus) A16, 콕삭키바이러스 A9, 콕삭키바이러스 B1, 콕삭키바이러스 B2, 콕삭키바이러스 B3, 콕삭키바이러스 B4, 크림 반도-콩고 유행성 출혈열 오쏘나이로바이러스(Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonaïrovirus), 작은와포자충(*Cryptosporidium parvum*), 뎅기 바이러스(Dengue virus), 뎅기 바이러스 1, 뎅기 바이러스 1 Nauru/West Pac/1974, 뎅기 바이러스 1 PVP159, 뎅기 바이러스 1 성가포르/S275/1990, 뎅기 바이러스 2, 뎅기 바이러스 2 D2/SG/05K4155DK1/2005, 뎅기 바이러스 2 자메이카/1409/1983, 뎅기 바이러스 2 푸에르토리코/PR159-S1/1969, 뎅기 바이러스 2 균주 43, 뎅기 바이러스 2 태국/16681/84, 뎅기 바이러스 2 태국/NGS-C/1944, 뎅기 바이러스

3, 땅기 바이러스 4, 땅기 바이러스 4 도미니카/814669/1981, 땅기 바이러스 4 태국/0348/1991, 땅기 바이러스 유형 1 하와이, 에볼라 바이러스(Ebola virus) - 마인가(Mayinga), 자이르, 1976, 에볼라바이러스, 단방조충 (*Echinococcus granulosus*), 다방조충(*Echinococcus multilocularis*), 에코바이러스(Echovirus) E11, 에코바이러스 E9, 에를리키아 캐니스(*Ehrlichia canis*) str. Jake, 에를리히아 샤펜시스(*Ehrlichia chaffeensis*), 에를리히아 샤펜시스 str. Arkansas, 이질아메바(*Entamoeba histolytica*), 이질아메바 YS-27, 엔테로코커스 패시움 (*Enterococcus faecium*), 엔테로바이러스(Enterovirus) A, 엔테로바이러스 A71, 엔테로바이러스 C, 대장균 (*Escherichia coli*), 거대 간질(*Fasciola gigantica*), 간질(*Fasciola hepatica*), 포 코너 한타바이러스(Four Corners hantavirus), 프란시셀라 툴라렌시스(*Francisella tularensis*), 프란시셀라 툴라렌시스 subsp. *holarctica* LVS, 프란시셀라 툴라렌시스 subsp. 툴라렌시스(tularensis) SCHU S4, 감비아디스커스 특시커스 (*Gambierdiscus toxicus*), GB 바이러스 C, 글로시나 모르시탄스 모르시탄스(*Glossina morsitans morsitans*), 그나토스토마 바이뉴클레아툼(*Gnathostoma binucleatum*), Gp160, H1N1 아형, H5N1 아형, 혜모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) NTHi 1128, 혜모필루스 인플루엔자 혈청형 B, 혜모필루스 인플루엔자 아형 1H, 한탄 오쏘한타바이러스(Hantaan orthohantavirus), 한탄 바이러스 76-118, HBV 유전자형 D, 헬리코박터 파일로리 (*Helicobacter pylori*), 헬리코박터 파일로리 26695, 헬리그모소모이데스 폴리자일러스(*Heligmosomoides polygyrus*), B형 간염 바이러스(Hepatitis B virus), B형 간염 바이러스 adr4, B형 간염 바이러스 ayw/프랑스 /Tiollais/1979, 유전자형 D, B형 간염 바이러스 아형 adr, B형 간염 바이러스 아형 adw, B형 간염 바이러스 아형 adw2, B형 간염 바이러스 아형 adyw, B형 간염 바이러스 아형 AYR, B형 간염 바이러스 아형 ayw, C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus), C형 간염 바이러스 (분리주 1), C형 간염 바이러스 (분리주 BK), C형 간염 바이러스 (분리주 Con1), C형 간염 바이러스 (분리주 Glasgow), C형 간염 바이러스 (분리주 H), C형 간염 바이러스 (분리주 H77), C형 간염 바이러스 (분리주 HC-G9), C형 간염 바이러스 (분리주 HCV-K3a/650), C형 간염 바이러스 (분리주 Japanese), C형 간염 바이러스 (분리주 JK049), C형 간염 바이러스 (분리주 NZL1), C형 간염 바이러스 (분리주 Taiwan), C형 간염 바이러스 유전자형 1, C형 간염 바이러스 유전자형 2, C형 간염 바이러스 유전자형 3, C형 간염 바이러스 유전자형 4, C형 간염 바이러스 유전자형 5, C형 간염 바이러스 유전자형 6, C형 간염 바이러스 HCT18, C형 간염 바이러스 HCV-KF, C형 간염 바이러스 분리주 HC-J1, C형 간염 바이러스 분리주 HC-J6, C형 간염 바이러스 분리주 HC-J8, C형 간염 바이러스 JFH-1, C형 간염 바이러스 아형 1a, C형 간염 바이러스 아형 1a Chiron Corp., C형 간염 바이러스 아형 1b, C형 간염 바이러스 아형 1b AD78, C형 간염 바이러스 아형 1b 분리주 BE-11, C형 간염 바이러스 아형 1b JK1, C형 간염 바이러스 아형 2a, C형 간염 바이러스 아형 2b, C형 간염 바이러스 아형 3a, C형 간염 바이러스 아형 5a, C형 간염 바이러스 아형 6a, D형 간염 delta 바이러스, D형 간염 바이러스(Hepatitis delta virus) TW2667, E형 간염 바이러스(Hepatitis E virus), E형 간염 바이러스 (균주 Burma), E형 간염 바이러스 (균주 Mexico), E형 간염 바이러스 SAR-55, E형 간염 바이러스 유형 3 Kernow-C1, E형 간염 바이러스 유형 4 JAK-Sai, 혜파토바이러스(Hepatovirus) A, 혜론 B형 간염 바이러스 (*Heron hepatitis B virus*), 단순 혜르페스 바이러스(*Herpes simplex virus*) (유형 1 / 균주 17), 혜르페스바이러스과(Herpesviridae), HIV-1 CRF01_AE, HIV-1 그룹 O, HIV-1 M:A, HIV-1 M:B, HIV-1 M:B_89.6, HIV-1 M:B_HXB2R, HIV-1 M:B_MN, HIV-1 M:C, HIV-1 M:CRF01_AE, HIV-1 M:G, HIV-1 O_ANT70, 인간 아데노바이러스 (Human adenovirus) 11, 인간 아데노바이러스 2, 인간 아데노바이러스 40, 인간 아데노바이러스 5, 인간 알파헤르페스바이러스(Human alphaherpesvirus) 1, 인간 알파헤르페스바이러스 2, 인간 알파헤르페스바이러스 3, 인간 베타헤르페스바이러스(Human betaherpesvirus) 5, 인간 베타헤르페스바이러스 6B, 인간 보카바이러스(Human bocavirus) 1, 인간 보카바이러스 2, 인간 보카바이러스 3, 인간 코로나바이러스(Human coronavirus) 229E, 인간 코로나바이러스 OC43, 인간 내생적 레트로바이러스, 인간 내생적 레트로바이러스(Human endogenous retrovirus) H, 인간 내생적 레트로바이러스 K, 인간 엔테로바이러스(Human enterovirus) 71 하위유전자형 C4, 인간 감마헤르페스바이러스 4, 인간 감마헤르페스바이러스(Human gammaherpesvirus) 8, 인간 A형 간염 바이러스 (Human hepatitis A virus) Hu/호주/HM175/1976, 인간 혜르페스바이러스(Human herpesvirus) 1 균주 KOS, 인간 혜르페스바이러스 2 균주 333, 인간 혜르페스바이러스 2 균주 HG52, 인간 혜르페스바이러스 3 H-551, 인간 혜르페스바이러스 3 균주 Oka 백신, 인간 혜르페스바이러스 4 균주 B95-8, 인간 혜르페스바이러스 4 유형 1, 인간 혜르페스바이러스 4 유형 2, 인간 혜르페스바이러스 5 균주 AD169, 인간 혜르페스바이러스 5 균주 Towne, 인간 혜르페스바이러스 6 (균주 Uganda-1102), 인간 혜르페스바이러스 7 균주 JI, 인간 면역결핍 바이러스(Human immunodeficiency virus) 1, 인간 면역결핍 바이러스 2, 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 (분리주 YU2), 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 (JRCSF 분리주), 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 (NEW YORK-5 분리주), 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 (SF162 분리주), 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 (SF33 분리주), 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 BH10, 인간 메타뉴모바이러스(Human metapneumovirus), 인간 오쏘뉴모바이러스(Human orthopneumovirus), 인간 유두종 바이러스(Human papillomavirus), 인간 유두종바이러스 유형 11, 인간 유두종

바이러스 유형 16, 인간 유두종바이러스 유형 18, 인간 유두종바이러스 유형 29, 인간 유두종바이러스 유형 31, 인간 유두종바이러스 유형 33, 인간 유두종바이러스 유형 35, 인간 유두종바이러스 유형 39, 인간 유두종바이러스 유형 44, 인간 유두종바이러스 유형 45, 인간 유두종바이러스 유형 51, 인간 유두종바이러스 유형 52, 인간 유두종바이러스 유형 58, 인간 유두종바이러스 유형 59, 인간 유두종바이러스 유형 6, 인간 유두종바이러스 유형 68, 인간 유두종바이러스 유형 6b, 인간 유두종바이러스 유형 73, 인간 파라인플루엔자 3 바이러스(Human parainfluenza 3 virus) (균주 NIH 47885), 인간 파레코바이러스(Human parechovirus) 1, 인간 파르보바이러스(Human parvovirus) 4, 인간 파르보바이러스 B19, 인간 폴리오바이러스(Human poliovirus) 1, 인간 폴리오바이러스 1 Mahoney, 인간 폴리오바이러스 3, 인간 폴리오마바이러스(Human polyomavirus) 1, 인간 호흡기세포융합바이러스(Human respiratory syncytial virus) (균주 RSB1734), 인간 호흡기세포융합 바이러스 (균주 RSB6190), 인간 호흡기세포융합 바이러스 (균주 RSB6256), 인간 호흡기세포융합 바이러스 (균주 RSB642), 인간 호흡기세포융합 바이러스 (서브그룹 B / 균주 18537), 인간 호흡기세포융합 바이러스 A, 인간 호흡기세포융합 바이러스 A 균주 긴, 인간 호흡기세포융합 바이러스 A2, 인간 호흡기세포융합 바이러스 S2, 인간 레스피로바이러스(Human respirovirus) 3, 인간 리노바이러스(Human rhinovirus) A89, 인간 로타바이러스(Human rotavirus) A, 인간 T세포 럼프영양성 바이러스(Human T-cell lymphotrophic virus) 유형 1 (Caribbean 분리주), 인간 T세포 럼프영양성 바이러스 유형 1 (분리주 MT-2), 인간 T세포 럼프영양성 바이러스 유형 1 (균주 ATK), 인간 T세포 럼프영양성 바이러스 유형 1 (african 분리주), 인간 T-럼프영양성 바이러스(Human T-lymphotropic virus) 1, 인간 T-럼프영양성 바이러스 2, 인플루엔자 A 바이러스(Influenza A virus), 인플루엔자 A 바이러스 (A/안후이성(Anhui)/1/2005(H5N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/안후이성/PA-1/2013(H7N9)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/아르헨티나(Argentina)/3779/94(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/오클랜드(Auckland)/1/2009(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/인도기러기(Bar-headed Goose)/칭하이성(Qinghai)/61/05(H5N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/브레비그 미션(Brevig Mission)/1/1918(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/캘리포니아/04/2009(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/캘리포니아/07/2009(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/캘리포니아/08/2009(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/캘리포니아/10/1978(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/크라이스트처치(Christchurch)/2/1988(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/코르도바(Cordoba)/3278/96(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/프랑스/75/97(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/푸젠성(Fujian)/411/2002(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/홍콩(Hong Kong)/01/2009(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/홍콩/1/1968(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/인도네시아(Indonesia)/CDC699/2006(H5N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/이란(Iran)/1/1957(H2N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/멤피스(Memphis)/13/1978(H1N1)) 인플루엔자 A 바이러스 (A/멤피스/4/1980(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/난창(Nanchang)/58/1993(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/뉴욕(New York)/232/2004(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/뉴욕/15/94(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/뉴욕/17/94(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/오하이오(Ohio)/3/95(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/오태고(Otago)/5/2005(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/푸에르토리코/8/1934(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/산동성(Shangdong)/5/94(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/솔로몬 제도(Solomon Islands)/3/2006 (Egg passage)(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/사우스캐롤라이나(South Carolina)/1/1918(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/돼지(swine)/홍콩/126/1982(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/돼지/아이오와(Iowa)/15/1930(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/시드니(Sydney)/05/97-유사(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/텍사스(Texas)/1/1977(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/우돈(Udorn)/307/1972(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/우루과이(Uruguay)/716/2007(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/USSR/26/1985(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/베트남(Viet Nam)/1203/2004(H5N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/베트남/1194/2004(H5N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/웰링턴(Wellington)/75/2006(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/윌슨-스미스(Wilson-Smith)/1933(H1N1)), 인플루엔자 A 바이러스 (A/우한(Wuhan)/359/1995(H3N2)), 인플루엔자 A 바이러스 (균주 A/말(EQUINE)/뉴마켓(NEW MARKET)/76), 인플루엔자 B 바이러스(Influenza B virus), 일본뇌염 바이러스 (Japanese encephalitis virus), 일본뇌염 바이러스 균주 Nakayama, 일본뇌염 바이러스 Vellore P20778, JC 폴리오마바이러스(polyomavirus), 후닌 맘마레나바이러스(Junin mammarenavirus), 클립시엘라 폐렴균(Klebsiella pneumoniae), 쿰린지 바이러스(Kumlinge virus), 레이크 빅토리아 마르부르그바이러스(Lake Victoria marburgvirus) - Popp, 라사 맘마레나바이러스(Lassa mammarenavirus), 라사 바이러스(Lassa virus) Josiah, 리슈마니아(Leishmania), 리슈마니아 이디오피아(Leishmania aethiopica), 리슈마니아 브라질리엔시스(Leishmania braziliensis), 리슈마니아 브라질리엔시스 MHOM/BR/75/M2904, 리슈마니아 샤가시(Leishmania chagasi), 리슈마니아 도노반(Leishmania donovani), 리슈마니아 인판툼(Leishmania infantum), 리슈마니아 메이저(Leishmania major), 리슈마니아 메이저 균주 Friedlin, 리슈마니아 파나멘시스(Leishmania panamensis), 리슈마니아 피파노이(, Leishmania pifanoi), 렙토스피라 인테로간스(Leptospira interrogans), 렙토스피라 인

테로간스 혈청형 Australis, 렙토스피라 인테로간스 혈청형 Copenhageni, 렙토스피라 인테로간스 혈청형 Copenhageni str. Fiocruz L1-130, 렙토스피라 인테로간스 혈청형 Lai, 렙토스피라 인테로간스 혈청형 Lai str. HY-1, 렙토스피라 인테로간스 혈청형 Pomona, 리틀체리 바이러스(Little cherry virus) 1, 림프구성 맥락 수막염 맘마레나바이러스(Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus), 홍역바이러스(Measles morbillivirus), 홍역 바이러스 균주 Edmonston, 메르켈 세포 폴리오마바이러스(Merkel cell polyomavirus), 모발라 맘마레나바이러스(Mobala mammarenavirus), 변형된 백시니아 앙카라 바이러스(Modified Vaccinia Ankara virus), 모라셀라 카타랄리스(Moraxella catarrhalis) O35E, 뮤유두종바이러스(Mupapillomavirus) 1, 무스 무스쿨루스(Mus musculus), 미코박테리움(Mycobacterium), 미코박테리움 아브세수스(Mycobacterium abscessus), 미코박테리움 아비움(Mycobacterium avium), 미코박테리움 아비움 혈청형 8, 미코박테리움 아비움 subsp. 파라투베르클로시스(paratuberculosis), 소결핵균(Mycobacterium bovis) AN5, 소결핵균 BCG, 소결핵균 BCG str. Pasteur 1173P2, 미코박테리움 포르투이툼(Mycobacterium fortuitum) subsp. 포르투이툼, 미코박테리움 길붐(Mycobacterium gilvum), 미코박테리움 인트라셀룰래(Mycobacterium intracellulare), 미코박테리움 칸사시(Mycobacterium kansasii), 나병균(Mycobacterium leprae), 나병균 TN, 미코박테리움 마리눔(Mycobacterium marinum), 미코박테리움 네오아우룸(Mycobacterium neoaurum), 미코박테리움 프레이(Mycobacterium phlei), 미코박테리움 스메그마티스(Mycobacterium smegmatis), 결핵균(Mycobacterium tuberculosis), 결핵균 CDC1551, 결핵균 H37Ra, 결핵균 H37Rv, 미코박테리움 울서란스(Mycobacterium ulcerans), 폐렴 미코플라스마(Mycoplasma pneumoniae), 폐렴 미코플라스마 FH, 폐렴 미코플라스마 M129, 아메리카 구충(Necator americanus), 임균(Neisseria gonorrhoeae), 수막염균(Neisseria meningitidis) 혈청군 B H44/76, 니파 헤니파바이러스(Nipah henipavirus), 노로바이러스(Norovirus) 유전자군 2 Camberwell 1890, 회선사상충(Onchocerca volvulus), 오리엔타 쯔쯔가무시(Orientia tsutsugamushi), 굴토끼(Oryctolagus cuniculus), 침팬지(Pan troglodytes), 파라콕시디오이데스 브라질(Paracoccidioides brasiliensis), 파라콕시디오이데스 브라질 B339, 열대열원충(Plasmodium falciparum), 열대열원충 3D7, 열대열원충 7G8, 열대열원충 FC27/파푸아뉴기니, 열대열원충 FCR-3/감비아, 열대열원충 분리주 WELLCOME, 열대열원충 K1, 열대열원충 LE5, 열대열원충 Mad20/파푸아뉴기니, 열대열원충 NF54, 열대열원충 Palo Alto/우간다, 열대열원충 R0-33, 말라리아원충 레이체노위(Plasmodium reichenowi), 삼일열원충(Plasmodium vivax), 삼일열원충 NK, 삼일열원충 Sal-1, 삼일열원충 균주 Belem, 삼일열원충-유사 sp., 포르피로모나스 진지발리스(Porphyromonas gingivalis), 포르피로모나스 진지발리스 381, 포르피로모나스 진지발리스 OMZ 409, 프레보렐라(Prevotella) sp. 오랄 탁손(oral taxon) 472 str. F0295, 녹농균(Pseudomonas aeruginosa), 푸말라 오쏘한타바이러스(Puumala orthohantavirus), 푸말라 바이러스(Puumala virus) (균주 Umea/hu), 푸말라 바이러스 sotkamo/v-2969/81, 피티움 인시디오슘(Pythium insidiosum), 라븐 바이러스(Ravn virus) - Ravn, 캐나, 1987, 호흡기세포융합 바이러스(Respiratory syncytial virus), 로도코커스 패시안스(Rhodococcus fascians), 로도코커스 호아기(Rhodococcus hoagii), 풍진바이러스(Rubella virus), 풍진바이러스 균주 M33, 풍진바이러스 균주 Therien, 풍진바이러스 백신 균주 RA27/3, 출아형 효모(Saccharomyces cerevisiae), 사이미린 감마헤르페스바이러스(Saimiriine gammaherpesvirus) 2, 살모넬라 엔테리카(Salmonella enterica) subsp. 엔테리카 혈청형 Typhi, 살모넬라 '그룹 A', 살모넬라 '그룹 D', 살모넬라 sp. '그룹 B', 샷포로 쥐 바이러스(Sapporo rat virus), SARS 코로나바이러스(SARS coronavirus), SARS 코로나바이러스 BJ01, SARS 코로나바이러스 TJF, SARS 코로나바이러스 Tor2, SARS 코로나바이러스 Urbani, 주혈흡충(Schistosoma), 일본 주혈흡충(Schistosoma japonicum), 만손 주혈흡충(Schistosoma mansoni), 만손 주혈흡충 푸에르토리코, 신 놈브레 오쏘한타바이러스(Sin Nombre orthohantavirus), 신드비스 바이러스(Sindbis virus), 황색포도상구균(Staphylococcus aureus), 황색포도상구균 subsp. aureus COL, 황색포도상구균 subsp. aureus MRSA252, 연쇄상구균(Streptococcus), 스트렙토코쿠스 무탄스(Streptococcus mutans), 스트렙토코쿠스 무탄스 MT 8148, 스트렙토코쿠스 오랄리스(Streptococcus oralis), 폐렴연쇄구균(Streptococcus pneumoniae), 화농연쇄구균(Streptococcus pyogenes), 화농연쇄구균 혈청형 M24, 화농연쇄구균 혈청형 M3 D58, 화농연쇄구균 혈청형 M5, 화농연쇄구균 혈청형 M6, 연쇄상구균(Streptococcus) sp. '그룹 A', 타에니아 크래시셉스(Taenia crassiceps), 무구조충(Taenia saginata), 유구조충(Taenia solium), 진드기매개뇌염 바이러스(Tick-borne encephalitis virus), 개회충(Toxocara canis), 톡소플라스마 곤디(Toxoplasma gondii), 톡소플라스마 곤디 ME49, 톡소플라스마 곤디 RH, 톡소플라스마 곤디 유형 I, 톡소플라스마 곤디 유형 II, 톡소플라스마 곤디 유형 III, 톡소플라스마 곤디 VEG, 매독균(Treponema pallidum), 매독균 subsp. pallidum str. Nichols, 질편모충(Trichomonas vaginalis), 트리티쿰 에이스티븀(Triticum aestivum), 트리파노소마 브루세이 브루세이(Trypanosoma brucei brucei), 트리파노소마 브루세이 감비엔스(Trypanosoma brucei gambiense), 트리파노소마 크루지(Trypanosoma cruzi), 트리파노소마 크루지 Dm28c, 트리파노소마 크루지 균주 CL Brener, 백시니아 바이러스(Vaccinia virus), 수포성 구내염 바이러스

(Vesicular stomatitis virus), 비브리오 콜레라균(Vibrio cholerae), 웨스트 나일 바이러스(West Nile virus), 웨스트 나일 바이러스 NY-99, 반크로프트 사상충(Wuchereria bancrofti), 황열 바이러스(Yellow fever virus) 17D/Tiantan, 에르시니아 엔테로콜리티카(Yersinia enterocolitica), 에볼라바이러스(Zaire ebolavirus), 지카 바이러스(Zika virus)로부터 유래된 박테리아성, 바이러스성, 원생동물성 또는 진균성 항원, 또는 상기 박테리아성, 바이러스성, 원생동물성 또는 진균성 항원 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 이들의 조합으로부터 유래될 수 있다.

[0132] 동종 이형(Allogeneic) 항원

[0133] 추가의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 동종 이형 항원으로부터 유래된 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화한다.

[0134] "동종 이형 항원" 또는 "동종 항원(alloantigen)" 또는 "동종 항원(isoantigen)"은 한 종에서 대안적 (대립 형질) 형태로 존재하는 항원이며, 따라서 동일한 종의 구성원에서 수혈, 조직 또는 장기 이식 또는 때로는 임신과 같은 동종 면역(alloimmunity) (또는 동종 면역(isoimmunity))을 유도할 수 있다. 전형적인 동종 이형 항원은 조직 적합성 항원 및 혈액형 항원을 포함한다. 본 발명과 관련하여, 동종 이형 항원은 바람직하게는 인간 기원이다. 동종 이형 항원으로부터 유래된 항원성 단백질 또는 펩티드를 암호화하는 인공 핵산, 바람직하게는 RNA의 제공은 예를 들어 상기 동종 이형 항원에 대한 면역 내성을 유도하는 데 사용될 수 있다.

[0135] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역에 의해 암호화된 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질은 UDP-글루쿠론산전이효소 2B17 전구체(UDP-glucuronosyltransferase 2B17 precursor), MHC 클래스 I 항원 HLA-A2, 응고인자 인자 VIII 전구체, 응고인자 인자 VIII, 트롬보포이에틴 전구체 (거핵구 집락 자극 인자) (골수증식성 백혈병 바이러스 종양유전자 리간드) (C-mp1 리간드) (ML) (거핵구 성장 및 발달 인자) (MGDF), 인테그린 베타-3, 조직 적합성 (마이너) HA-1, SMCY, 티모신 베타-4, Y-염색체성, 히스톤 텔메틸효소 UTY, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DP(W2) 베타 사슬, 리신-특이적 탈메틸효소 5D 동형 1, 미오신-Ig, 프로버블 유비퀴틴 카르복실-말단 가수분해효소 FAF-Y, Pro-카텝신 H, DRB1, MHC DR 베타 DRw13 변이체, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-15 베타 사슬, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-1 베타 사슬 전구체, 마이너 조직 적합성 단백질 HMSD 변이체 형태, HLA-DR3, 사슬 B, 내생적 펩티드와 복합체화된 Hla-Dr1 (Dra, Drb1 0101) 인간 클래스 Ii 조직 적합성 단백질 (세포외 도메인), MHC 클래스II HLA-DRB1, MHC 클래스 I HLA-A, 인간 백혈구 항원 B, RAS 단백질 활성화 유사-3, 아녹타민(anoctamin)-9, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX3Y, 프로토카드헤린(Protocadherin)-11 Y-연관, KIAA0020, 혈소판 당단백질 IIIa 류신-33 형태-특이적 항체 경쇄 가변 영역, 데드 박스(dead box), Y 동형, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX3X 동형 2, HLA-DRB1 단백질, 잘린 인테그린 베타 3, 당단백질 IIIa, 혈소판 막 당단백질 IIb, 탄산무수화효소 1, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-11 알파 사슬 전구체, HLA-A11 항원 A11.2, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-68 알파 사슬, MHC HLA-B51, MHC 클래스 I 항원 HLA-A30, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-1 알파 사슬 전구체 변이체, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원 B-57, MHC 클래스 I 항원, MHC 클래스 II 항원, MHC HLA-DR-베타 세포 표면 당단백질, DR7 베타-사슬 당단백질, MHC DR-베타, 림프구 항원, 콜라겐 유형 V 알파 1, 콜라겐 알파-2(V) 사슬 프레프로단백질(preproprotein), sp110 핵체 단백질 동형 d, 인테그린(integrin), 알파 2b (IIb/IIIa 복합체의 혈소판 당단백질 IIb, 항원 CD41), 동형 CRA_c, 40S 리보솜 단백질 S4, Y 동형 1, 특정할 수 없는 (uncharacterized) 단백질 KIAA1551, 인자 VIII, UDP-글루쿠론산전이효소 2B17, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-2 알파 사슬, 트롬보포이에틴(Thrombopoietin), 마이너 조직 적합성 단백질 HA-1, 리신-특이적 탈메틸효소 5D, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DP 베타 1 사슬, 독특한(Unconventional) 미오신-Ig, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-13 베타 사슬, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-1 베타 사슬, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-3 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-46 알파 사슬, 푸밀리오(Pumilio) 상동체 3, ATP-의존 RNA 나선효소 DDX3X, 인테그린 알파-IIb, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-11 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-51 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-30 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-1 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-57 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-40 알파 사슬, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-7 베타 사슬, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-12 베타 사슬, 콜라겐 알파-1(V) 사슬, 콜라겐 알파-2(V) 사슬, Sp110 핵체 단백질로부터 유래되거나 선택된 동종 이형 항원, 또는 상기 동종 이형 항원 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 이들의 조합으로부터 유래될 수 있다.

[0136] 자가항원(Autoantigen)

- [0137] 추가의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 자가 항원으로부터 유래된 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화한다.
- [0138] "자가 항원"은 정상적인 신체 구성 요소임에도 불구하고 숙주에서 자가 면역 반응을 유도하는 내인성 "자기" 항원이다. 본 발명과 관련하여, 자가 항원은 바람직하게는 인간 기원이다. 자가 항원으로부터 유래된 항원성 단백질 또는 펩티드를 암호화하는 인공 핵산, 바람직하게는 RNA의 제공은 예를 들어 상기 자가 항원에 대한 면역 내성을 유도하는 데 사용될 수 있다.
- [0139] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역에 의해 암호화된 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질은 60 kDa 샤페로닌(chaperonin) 2, 지질단백질 LpqH, T 세포에 의해 인식되는 흑색종 항원 1(Melanoma antigen recognized by T-cells 1), MHC 클래스 I 폴리펩티드-관련 서열 A, 부모 단백질, 구조 폴리단백질, 티로시나아제(Tyrosinase), 미엘린 단백질지질 단백질, 엡스타인-바(Epstein-Barr) 핵 항원 1, 외피 당단백질 GP350, 계놈 폴리단백질, 콜라겐 알파-1(II) 사슬, 아그레кан 핵심단백질(Aggrecan core protein), 멜라닌세포-자극 호르몬 수용체, 아세틸콜린 수용체 서브유닛 알파, 60 kDa 열충격 단백질, 미토콘드리아성, 히스톤 H4, 미오신-11, 글루타메이트 탈카르복시화효소 2, 60 kDa 샤페로닌, PqqC-유사 단백질, 티모신 베타-10, 미엘린 염기성 단백질, 엡스타인-바 핵 항원 4, 멜라닌세포 단백질 PMEL, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DQ 베타 1 사슬, 잠재(Latent) 막 단백질 2, 인테그린 베타-3, 핵단백질, 60S 리보솜 단백질 L10, 단백질 BOLF1, 60S 산성 리보솜 단백질 P2, 잠재 막 단백질 1, 콜라겐 알파-2(VI) 사슬, 엑소디옥시리보핵산분해효소 V, 감마, 트랜스-활성자 단백질 BZLF1, S-아레스틴, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-3 알파 사슬, 단백질 CT_579, 마트린-3, 외피 당단백질 B, ATP-의존 아연 메탈로프로테아제(metalloprotease) FtsH, U1 소핵 리보핵단백질 70 kDa, CD48 항원, 투불린 베타 사슬, 액틴, 세포질 1, 엡스타인-바 핵 항원 3, NEDD4 패밀리-상호작용 단백질 1, 60S 리보솜 단백질 L28, 극초기(Immediate-early) 단백질 2, 인슐린, 동형 2, 케라틴(Keratin), 유형 II 세포골격 3, 바탕질 단백질 1, 히스톤 H2A.Z, mRNA 외수송 인자 ICP27 상동체, 소핵 리보핵단백질-연관 단백질 B 및 B', 큰 시스테인-풍부 주변세포질 단백질 OmcB, 스무셀린(Smoothelin), 소핵 리보핵단백질 Sm D1, 아세틸콜린 수용체 서브유닛 엡실론, 인바신(Invasin) 반복 패밀리 포스파타아제, 알파-크리스탈린 B 사슬, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-13 베타 사슬, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-4 베타 사슬, 피루브산염 탈수소효소 복합체의 디하이드롤리포일리신-잔기 아세틸전이효소 요소, 미토콘드리아성, 케라틴, 유형 I 세포골격 18, 엡스타인-바 핵 항원 6, 단백질 Tax-1, 비멘틴(Vimentin), 케라틴, 유형 I 세포골격 16, 케라틴, 유형 I 세포골격 10, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-27 알파 사슬, 티로글로불린(Thyroglobulin), 아세틸콜린 수용체 서브유닛 감마, 샤페론 단백질 DnaK, 단백질 U24, Na(+) - 전이 NADH-퀴논 환원효소 서브유닛 A, 65 kDa 포스포단백질, 프로버블 ATP-의존 C1p 단백질분해효소 ATP-결합 서브유닛, 프로버블 외막 단백질 PmpC, 열충격 70 kDa 단백질 1B, 혜마글루티닌(Hemagglutinin), 파상풍 독소(Tetanus toxin), 에놀라아제(Enolase), Ras-연관 및 플렉스트린 상동성 도메인-함유 단백질 1, 케라틴, 유형 II 세포골격 7, 미오신-9, 히스톤 H1-유사 단백질 Hc1, 외피 당단백질 gp160, 우레아제(Urease) 서브유닛 베타, 혈관작용 장 폴리펩티드 수용체 1, 바이러스 인터류킨-10 상동체, 히스톤 H3.3, 복제 단백질 A 32 kDa 서브유닛, 프로버블 외막 단백질 PmpD, 인슐린-2, L-도파크롬 토토미라아제(L-dopachrome tautomerase), 케라틴, 유형 I 세포골격 9, 외피 당단백질 H, DNA 중합효소 촉매 서브유닛, 베타-2-당단백질 1, 외피 당단백질 gp62, 혈청 알부민, 주요 DNA-결합 단백질, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-2 알파 사슬, 마이엘로블라스틴(Myeloblastin), POTE 안카린 도메인 패밀리 멤버 I, 단백질 E7, 예측된 유출 단백질(Predicted Efflux Protein), 복제 및 전사 활성자, Gag-Pro-Pol 폴리단백질, 캡시드 단백질 VP26, 주요 캡시드 단백질, 세포자멸사 조절자 BHRF1, 엡스타인-바 핵 항원 2, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-7 알파 사슬, 칼레티콜린(Calreticulin), 감마-세크레타아제(Gamma-secretase) C-말단 단편 59, 인슐린(Insulin), 글루코스-6-포스파타아제 2, 섬 아밀로이드 폴리펩티드(Islet amyloid polypeptide), 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 N2, 수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제-유사 N, 섬 세포 자가항원 1, Bos d 6, 글루타메이트 탈카르복시화효소 1(Glutamate decarboxylase 1), 60S 리보솜 단백질 L29, 28S 리보솜 단백질 S31, 미토콘드리아성, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-16 베타 사슬, 콜라겐 알파-3(IV) 사슬, 글루코스-6-포스파타아제, 글루코스-6-포스파타아제 3, 콜라겐 알파-5(IV) 사슬, 단백질 Nef, 아교세포 근원섬유 산성 단백질, 피브릴린-1(Fibrillin-1), 테나신(Tenascin), 스트로멜리신-1(Stromelysin-1), 사이질 콜라겐분해효소, 칼페인-2 촉매 서브유닛(Calpain-2 catalytic subunit), 콘드로이틴 황산염 프로테오글리칸 4(Chondroitin sulfate proteoglycan 4), 피브리노겐 베타 사슬, 샤페론 단백질 DnaJ, 키티네이스-3-유사 단백질 1(Chitinase-3-like protein 1), 바탕질 금속단백분해효소-16(Matrix metalloproteinase-16), DNA 토포이소머라아제 1(DNA topoisomerase 1), 폴리스타틴-관련 단백질 1(Follistatin-related protein 1), Ig 감마-1 사슬 C 영역, Ig 감마-3 사슬 C 영역, 콜라겐 알파-2(XI) 사슬,

데스모글레인-3(Desmoglein-3), 피브리노겐 알파 사슬, 필라그린(Filaggrin), T세포 수용체 베타 사슬 V 영역 CTL-L17, T세포 수용체 베타-1 사슬 C 영역, Ig 중쇄 V-I 영역 EU, 콜라겐 알파-1(IV) 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-7 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-35 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-38 알파 사슬, 고이동성 그룹 단백질 B2, Ig 중쇄 V-II 영역 ARH-77, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DR 베타 4 사슬, Ig 카파 사슬 C 영역, 알파-에놀라아제, 리소좀-연관 막관통 단백질 5, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-52 알파 사슬, 이질성 핵 리보핵단백질 A2/B1, T세포 수용체 베타 사슬 V 영역 YT35, Ig 감마-4 사슬 C 영역, T세포 수용체 베타-2 사슬 C 영역, DnaJ 상동체 서브페밀리 B 멤버 2, DnaJ 상동체 서브페밀리 A 멤버 1, Ig 카파 사슬 V-IV 영역 Len, Ig 중쇄 V-II 영역 OU, Ig 카파 사슬 V-IV 영역 B17, 2',3'-사이클릭-뉴클레오티드 3'-포스포디에스터가수분해효소(2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase), Ig 중쇄 V-II 영역 MCE, Ig 카파 사슬 V-III 영역 HIC, Ig 중쇄 V-II 영역 COR, 미엘린-올리고수지상세포 당단백질 (Myelin-oligodendrocyte glycoprotein), Ig 카파 사슬 V-II 영역 RPMI 6410, Ig 카파 사슬 V-II 영역 GM607, 면역글로불린 람다-유사 폴리펩티드 5, Ig 중쇄 V-II 영역 WAH, 비오틴-단백질 리가아제, 올리고수지상세포-미엘린 당단백질, 트랜스알돌라아제(Transaldolase), DNA 나선효소/프리메이즈 복합체-연관 단백질, 인터페론 베타, 미엘린-연관 올리고수지상세포 염기성 단백질, 미엘린-연관 당단백질, 융합 당단백질 FO, 미엘린 단백질 P0, Ig 람다 사슬 V-II 영역 MGC, DNA 프리메이즈(DNA primase), 마이너 캡시드(capsid) 단백질 L2, 미엘린 P2 단백질, 말초 미엘린 단백질 22, 레티놀-결합 단백질 3, 부티로필린(Butyrophilin) 서브페밀리 1 멤버 A1, 알칼리성 핵산분해효소(Alkaline nuclease), 클라우딘-11(Claudin-11), N-아세틸무라모일-L-알라닌 아미다제 CwlH(N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase CwlH), GTP가수분해효소 Der, 가능한 트랜스포사제(Possible transposase), ABC 수송체, ATP-결합 단백질, 추정, 콜라겐 알파-2(IV) 사슬, 칼페스타틴(Calpastatin), Ig 카파 사슬 V-III 영역 SIE, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM68(ubiquitin-protein ligase TRIM68), 글루타메이트 수용체 이온성, NMDA 2A, 스펙트린(Spectrin) 알파 사슬, 비적혈구 1, 루푸스 라 단백질(Lupus La protein), 보체 C1q 서브요소 서브유닛 A, U1 소핵 리보핵단백질 A, 60 kDa SS-A/Ro 리보핵단백질, DNA 수선 단백질 XRCC4, 히스톤 H3-유사 동원체 단백질 A, 히스톤 H1.4, 추정 HTLV-1-관련 내생적 서열, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-3 사슬, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-1 베타 사슬, 소핵 리보핵단백질 Sm D3, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼페밀리 멤버 6, 포스포만노류테이스/포스포글루코뉴트레이스 (Phosphomannomutase/phosphoglucomutase), 3부 터미나아제 서브유닛 UL15(Tripartite terminase subunit UL15), 프로테아좀 서브유닛 베타 유형-3, 증식 세포 핵 항원, 내캡시드(Inner capsid) 단백질 시그마-2, 히스톤 H2B 유형 1, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM21, DNA-유도 RNA 중합효소 II 서브유닛 RPB1, X-ray 수선 교차-보완성 단백질 6, U1 소핵 리보핵단백질 C, 카스파제-8, 60S 리보솜 단백질 L7, 5-하이드록시트립타민(hydroxytryptamine) 수용체 4, 소핵 리보핵단백질-연관 단백질 N, 엑스포틴-1(Exportin-1), 60S 산성 리보솜 단백질 P0, 신경미세섬유 중폴리펩티드(Neurofilament heavy polypeptide), 추정 env, T세포 수용체 알파 사슬 C 영역, T세포 수용체 알파 사슬 V 영역 CTL-L17, RNA 중합효소 시그마 인자 SigA, 소핵 리보핵단백질 Sm D2, 면역글로불린 아이오타 사슬, Ig 카파 사슬 V-III 영역 WOL, 히스톤 H2B 유형 1-F/J/L, 고이동성 그룹 단백질 B1, X-ray 수선 교차-보완성 단백질 5, 무스카린성 아세틸콜린 수용체 M3(Muscarinic acetylcholine receptor M3), 주요 바이러스 전사 인자 ICP4, 전압-의존 P/Q-유형 칼슘 채널 서브유닛 알파-1A, 열충격 단백질 HSP 90-베타, DNA 토포이소머라이아제 2-베타, 히스톤 H3.1, 종양 괴사 인자 리간드 슈퍼페밀리 멤버 6, 포스포-N-아세틸무라모일-펜타펩티드-전이효소(Phospho-N-acetylmuramoyl-pentapeptide-transferase), 헤모글로빈 서브유닛 알파, 아포지질단백질 E, CD99 항원, ATP 신타아제 서브유닛 베타, 미토콘드리아성, 아세틸콜린 수용체 서브유닛 델타, 아실-CoA 탈수소효소 패밀리 멤버 10, KN 모티프 및 안키린(ankyrin) 반복 도메인-함유 단백질 3, SAM 및 SH3 도메인-함유 단백질 1, 연장 인자 1-알파 1, GTP-결합 핵 단백질 Ran, 미오신-7, Sal-유사 단백질 1, IgGFc-결합 단백질, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 SIAH1, 머슬블라인드-유사 단백질 2(Muscleblind-like protein 2), 아넥신 A1(Annexin A1), 단백질 PET117 상동체, 미토콘드리아, 핵 유비퀴터스 카세인(Nuclear ubiquitous casein) 및 사이클린-의존 키나아제 기질 1, 다면발현성 조절자 1(Pleiotropic regulator 1), NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 알파 서브복합체 서브유닛 3, 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(o) 서브유닛 알파, 미세소관-연관 단백질 1B, L-세린 탈수효소(L-serine dehydratase)/L-트레오닌 탈아미노효소(L-threonine deaminase), 동원체 단백질 J, SH3 및 멀티플 안키린 반복 도메인 단백질 3, 푸마르산 수화효소(Fumarate hydratase), 미토콘드리아성, 코필린-1(Cofilin-1), Rho GTP가수분해효소-활성화 단백질 9, 포스파티딘산 시티딜전이효소 1(Phosphatidate cytidyltransferase 1), 신경미세섬유 가벼운 폴리펩티드(Neurofilament light polypeptide), 칼신테닌-1(Calsyntenin-1), GPI 트랜스아미다제 요소 PIG-T(GPI transamidase component PIG-T), 페리리핀-3(Perilipin-3), 단백질 unc-13 상동체 D, WD40 반복-함유 단백질 SMU1, 신경미세섬유 중간 폴리펩티드(Neurofilament medium polypeptide), 단백질 S100-B, 카르복시펩티드분해효소 E(Carboxypeptidase E),

뉴렉신-2-베타(Neurexin-2-beta), NAD-의존 단백질 디아세틸레이스 시르투인-2(NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-2), 3부 모티프-함유 단백질 40, 뉴렉신-1-베타, 아넥신 A11(Annexin A11), 헤모글로빈 서브유닛 베타, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 탈수소효소(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), 히스티딘 트리아드 뉴클레오티드-결합 단백질 3(Histidine triad nucleotide-binding protein 3), ATP 신타아제 서브유닛 e(ATP synthase subunit e), 미토콘드리아성, 10 kDa 열충격 단백질, 미토콘드리아성, 세포성 종양 항원 p53, 백혈구-연관 면역글로불린-유사 수용체 1, 투불린 알파-1B 사슬(Tubulin alpha-1B chain), 스플라이싱 인자(Splicing factor), 프롤린- 및 글루타민-풍부, 후각 수용체 10A4, 히스톤 H2B 유형 2-F, 칼모듈린(Calmodulin), RNA-결합 단백질 Raly, 포스포이노시타이드-3-키나아제-상호작용 단백질 1(Phosphoinositide-3-kinase-interacting protein 1), 알파-2-마크로글로불린(Alpha-2-macroglobulin), 글리코겐 포스포릴라아제(Glycogen phosphorylase), 뇌 형태, THO 복합체 서브유닛 4, 신경모세포 분화-연관 단백질 AHNAK, 포스포세린 아미노전이효소(Phosphoserine aminotransferase), 미토콘드리아 폴산 수송체/운반체, 센트린-특이적 단백질분해효소 3, 시토졸 Fe-S 클러스터 어셈블리 인자 NUBP2(Cytosolic Fe-S cluster assembly factor NUBP2), 히스톤 디아세틸레이스 7(Histone deacetylase 7), 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 55 kDa 조절 서브유닛 B 알파 동형, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 2A 조절 서브유닛 B' 서브유닛 알파, 젠솔린(Gelsolin), 인슐린-유사 성장 인자 II, 밀착연접 단백질 ZO-1, Hsc70-상호작용 단백질, FXYD 도메인-함유 이온 운반 조절자 6, AP-1 복합체 서브유닛 mu-1, 신테닌-1(Syntenin-1), NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 철-황 단백질 7, 미토콘드리아성, 저밀도 지질단백질 수용체, LIM 도메인 전사 인자 LM04, 스펙트린 베타 사슬, 비적혈구 1, ATP-결합 카세트 서브페밀리 A 멤버 2, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 1 서브유닛 C2, SPARC-유사 단백질 1, 전자 전달 플라빈단백질 서브유닛 알파, 미토콘드리아성, 글루타메이트 탈수소효소 1(Glutamate dehydrogenase 1), 미토콘드리아성, 컴플렉신-2(Complexin-2), 단백질-세린 0-팔미톨레오일전이효소 0-호저(Protein-serine palmitoleoyltransferase porcupine), 플렉신 도메인-함유 단백질 2, 트레오닌 신타아제-유사 2, 테스티칸-2(Testican-2), C-X-C 케모카인 수용체 유형 1, 아라키도네이트 5-리폭시게네이스-활성화 단백질(Arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein), 뉴로구이дин(Neuroguidin), 지방산 2-수산화효소(Fatty acid 2-hydroxylase), 핵 인자 1 X-유형, LanC-유사 단백질 1, 글루타민 합성효소(Glutamine synthetase), 리소좀-연관 막 당단백질 1, 아포지질단백질 A-I, 알파-아듀신(Alpha-adducin), 구아닌 뉴클레오티드-결합 단백질 G(I)/G(S)/G(T) 서브유닛 베타-3, 통합 막 단백질 GPR137B, 유비퀼린-1(Ubiquilin-1), 알도스 환원효소(Aldose reductase), 클라트린(Clathrin) 경쇄 B, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 F, 아포지질단백질 D, 40S 리보솜 단백질 SA, Bcl-2-연관 전사 인자 1, 포스파티딘산 시티딜전이효소 2(Phosphatidate cytidylyltransferase 2), ATP 신타아제-커플링 인자 6, 미토콘드리아성, 수용체 티로신-단백질 키나아제 erbB-2, 극피동물 미세소관-연관 단백질-유사 5, 포스파티딜에탄올아민(Phosphatidylethanolamine)-결합 단백질 1, Myc 박스-의존-상호작용 단백질 1, 막-연관 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositol) 전달 단백질 1, 40S 리보솜 단백질 S29, 작은 산성 단백질, 갈렉틴(Galectin)-3-결합 단백질, 지방산 신타아제, 바클로바이러스(Baculoviral) IAP 반복-함유 단백질 5, 셉틴-2(Septin-2), cAMP-의존 단백질 키나아제 유형 II-알파 조절 서브유닛, 리얼린(Reelin), 세포자멸사 촉진자 Bcl-2-유사 단백질 14, 포도구균(Staphylococcal) 핵산분해효소 도메인-함유 단백질 1, 메틸-CpG-결합 도메인 단백질 2, 형질전환/전사 도메인-연관 단백질, 전사 인자 HES-1, 단백질 운반 단백질 Sec23B, 파라лем민-2(Paralemmin-2), C-C 모티프 케모카인 15, 소듐/칼륨-운반 ATP가수분해효소 서브유닛 알파-1, 스타스민(Stathmin), 이질성 핵 리보핵단백질 L-유사, 결절 조절자 3, 인터페론-유도 GTP-결합 단백질 Mx2, 인테그린 알파-D, 저밀도 지질단백질 수용체-관련 단백질 5-유사 단백질, 대식세포 이동 억제성 인자, 페리틴 경쇄, 디하이드로피리미디네이스-관련 단백질 2(Dihydropyrimidinase-related protein 2), 신경원 막 당단백질 M6-b, ATP-결합 카세트 서브페밀리 A 멤버 5, 시냅토솜-연관 단백질 25(Synaptosomal-associated protein 25), 인슐린-유사 성장 인자 I, 안키린 반복 도메인-함유 단백질 29, 단백질 스판스터 상동체 3(Protein spinster homolog 3), 페플린(Peflin), 콘택틴-1(Contactin-1), 미소섬유-연관 당단백질 3(Microfibril-associated glycoprotein 3), 혼빌레브란트 인자(von Willebrand factor), 소핵 리보핵단백질 G, 인터류킨-12 수용체 서브유닛 베타-1, 에폭시드 가수분해효소 1(Epoxide hyrolase 1), 시토크롬 b-c1 복합체 서브유닛 10, 모노글리세리드 리파아제(Monoglyceride lipase), 세로트랜스페린(Serotransferrin), 알파-시누클레인(Alpha-synuclein), 시토졸 비특이적 디펩ти드분해효소(Cytosolic non-specific dipeptidase), 트랜스젤린-2(Transgelin-2), 테스티신(Testisin), Fms-관련 티로신 키나아제 3 리간드, 노엘린-2(Noelin-2), 세린/트레오닌-단백질 키나아제 DCLK1, 인터페론 알파-2, 아세틸콜린 수용체 서브유닛 베타, 히스톤 H2A 유형 1, 베타-2 아드레날린 수용체, 푸트레신 아미노전이효소(Putrescine aminotransferase), 인터페론 알파-1/13, 단백질 NEDD1, DnaJ 상동체 서브페밀리 B 멤버 1, 투불린 베타-6 사슬, 비-히스톤 염색체 단백질 HMG-17, 폴리단백질, 액소솜 요소 10, 천연 세포독성 유발 수용체 3 리간드 1, Gag 폴리단백질, 밴드 3 음이온 운반 단백질, 단

백질분해효소, 히스티딘-tRNA 리가아제, 세포질, 콜라겐 알파-1(XVII) 사슬, 엔보플라킨(Envoplakin), 히스톤 H2B 유형 1-C/E/F/G/I, 디아미노페메리산 탈카르복시화효소(Diaminopimelate decarboxylase), 히스톤 H2B 유형 2-E, 시토크롬 P450 2D6, 2-옥소글루타레이트 탈수소효소 복합체의 디하이드롤리포일리신-잔기 숙시닐전이효소 요소(Dihydrolipoyllysine-residue succinyltransferase component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex), 히스톤 H2B 유형 1-H, 갑상선 과산화효소(Thyroid peroxidase), 프롤린-풍부 막관통 단백질 2, 페리플라킨(Periplakin), 인테그린 알파-6, 다이스토닌(Dystonin), 데스모플라킨(Desmoplakin), 히스톤 H2B 유형 1-J, 히스톤 H2B 유형 1-B, 6,7-디메틸-8-리비틸루마진 신타아제(6,7-dimethyl-8-ribityllumazine synthase), 타이로트로핀 수용체(Thyrotropin receptor), 인테그린 알파-IIb, 핵공 막 당단백질 210, 단백질 U2, DST 단백질, 플렉틴(Plectin), S110397 단백질, Bos d 10, 외부 캡시드 단백질 VP4, 5,6-디하이드록시인돌-2-카복실산 산화효소(5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid oxidase), O-포스포세릴-tRNA(Sec) 셀레늄 전이효소(O-phosphoseryl-tRNA(Sec) selenium transferase), ATP-의존 Clp 단백질분해효소 단백질분해 서브유닛, 릴프구 활성화 유전자 3 단백질, 포스포단백질 85, L1 단백질, 액틴(Actin), 알파 골격근, 디하이드롤리포일 탈수소효소(Dihydrolipoyl dehydrogenase), 2-옥소글루타레이트 탈수소효소 복합체의 디하이드롤리포일리신-잔기 숙시닐 전이효소 요소(Dihydrolipoyllysine-residue succinyltransferase component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex), 미토콘드리아, 간 카르복실에스터가수분해효소 1(Liver carboxylesterase 1), 피루브산염 탈수소효소 복합체의 디하이드롤리포일리신-잔기 아세틸전이효소 요소(Dihydrolipoyllysine-residue acetyltransferase component of pyruvate dehydrogenase complex), 피루브산염 탈수소효소 복합체의 아세틸전이효소 요소(Acetyltransferase component of pyruvate dehydrogenase complex), 피루브산염 탈수소효소 단백질 X 요소(Pyruvate dehydrogenase protein X component), 미토콘드리아, 디하이드로지질아마이드 아세틸전이효소(Dihydrolipoamide acetyltransferase), 단백질 이황화-이소머라아제 A3(Protein disulfide-isomerase A3), 플로틸린-2(Flotillin-2), 베타-갈락토시다아제(Beta-galactosidase), TSHR 단백질, 분지-사슬 알파-케토산 탈수소효소 복합체의 지질아마이드 아실전이효소 요소(Lipoamide acyltransferase component of branched-chain alpha-keto acid dehydrogenase complex), 미토콘드리아, 핵 자가항원 Sp-100, 데스모글레인-1(Desmoglein-1), 글루카곤 수용체, 막 당단백질 US8, 소듐/요오드화물 공동수송체, ORF2, 캡시드 단백질, 특정 할 수 없는 단백질 LF3, 포름이미도일전이효소-사이클로탈아미노효소(Formimidoyltransferase-cyclodeaminase), 코어-캡시드 연결 단백질, 신경독성(Neurovirulence) 인자 ICP34.5, 프로버블 RNA-결합 단백질, 콜레스테롤 결-사슬 분할 효소(Cholesterol side-chain cleavage enzyme), 미토콘드리아, 히스톤 H1.0, 비-히스톤 염색체 단백질 HMG-14, 히스톤 H5, 60S 산성 리보솜 단백질 P1, 피루브산염 탈수소효소 E1 요소 서브유닛 알파, 신체 형태, 미토콘드리아, 레이오모딘-1(Leiomodin-1), 특정할 수 없는 단백질 RP382, 특정할 수 없는 단백질 U95, (유형 IV) 섬모(pilus) 어셈블리 단백질 PilB, 2-숙시닐벤조산염-CoA 리가아제(2-succinylbenzoate-CoA ligase), TAZ 단백질, 타파진(Tafazzin), 추정 락토스-특이적 포스포전이효소 시스템(Putative lactose-specific phosphotransferase system)(PTS), IIBC 요소, 클라우딘-17(Claudin-17), 중심소체주변 물질 1 단백질(Pericentriolar material 1 protein), Yop 단백질 전위 단백질 L, 라미닌(Laminin) 서브유닛 알파-1, 트롬보스pondin 모티프 13을 가진 A 디스인테그린 및 금속단백분해효소(A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13), 케라틴(Keratin), 유형 I 세포골격 14, 응고인자 인자 VIII, 케라틴, 유형 I 세포골격 17, 호중구 디펜신 1(Neutrophil defensin 1), Ig 알파-1 사슬 C 영역, BRCA1-연관 RING 도메인 단백질 1, 트리뉴클레오티드 반복-함유 유전자 6A 단백질, 트롬보포이에틴(Thrombopoietin), 플라스미노겐(Plasminogen)-결합 단백질 PgbA, 스테로이드(Steroid) 17-알파-수산화효소/17,20 분해효소, 핵소체 RNA 나선효소 2, 히스톤 H2B 유형 1-N, 스테로이드 21-수산화효소, UreB, 멜라닌-농축 호르몬 수용체 1, 혈액 그룹 Rh(CE) 폴리펩티드, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DP 베타 1 사슬, 혈소판 당단백질 Ib 알파 사슬, 무스카린성 아세틸콜린 수용체 M1, 외부 캡시드 당단백질 VP7, 피브로넥틴(Fibronectin), HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-8 알파 사슬, AhpC, 세포골격-연관 단백질 5, 수크레이스-이소말테이스(Sucrase-isomaltase), 장, 루코트리엔(Leukotriene) B4 수용체 2, 글루타티온 과산화효소 2(Glutathione peroxidase 2), 콜라겐 알파-1(VII) 사슬, 뉴클레오솜 어셈블리 단백질 1-유사 4(Nucleosome assembly protein 1-like 4), 알라닌-tRNA 리가아제, 세포질, 세포외 칼슘-감지 수용체, 주요 동원체 자가항원 B, 큰 외피 단백질 탈네딜화효소(Large tegument protein deneddylase), 혈액 그룹 Rh(D) 폴리펩티드, 키니노젠-1(Kininogen-1), 퍼옥시레독신-2(Peroxiredoxin-2), 에즈린(Ezrin), DNA 복제 및 수선 단백질 RecF, 케라틴, 유형 II 세포골격 6C, 유발인자, 세르핀 B5(Serpin B5), 열충격 단백질 베타-1, 단백질-아르기닌 데이미나아제 유형-4(Protein-arginine deiminase type-4), 칼륨-운반 ATP가수분해효소 알파 사슬 1, 칼륨-운반 ATP가수분해효소 서브유닛 베타, 포크헤드 박스 단백질 E3(Forkhead box protein E3), 콘덴신-2(Condensin-2) 복합체 서브유닛 D3, 미오토닌-단백질 키나아제, 아연 수송체 8, ABC 수송체, 기질-결합 단백질, 추정, 아쿠아포린-4(Aquaporin-4), 연골 중간 층 단

백질 1, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DR 베타 5 사슬, 소핵 리보핵단백질 F, 소핵 리보핵단백질 E, Ig 카파 사슬 V-V 영역 L7, Ig 중쇄 Mem5, Ig 중쇄 V-III 영역 J606, 헤모글로빈 서브유닛 엘타, 콜라겐 알파-1(XV) 사슬, 78 kDa 글루코스-조절 단백질, 60S 리보솜 단백질 L22, 알파-1-산 당단백질 1, 말산 탈수소효소, 미토콘드리아, 60S 리보솜 단백질 L8, 세린 단백질분해효소 HTRA2, 미토콘드리아, 60S 리보솜 단백질 L23a, 보체 C3, 콜라겐 알파-1(XII) 사슬, 안지오텐시노겐(Angiotensinogen), 단백질 S100-A9, 아넥신 A2, 알파-액티닌-4, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DQ 알파 1 사슬, 아포지질단백질 A-IV, 액틴, 대동맥 평활근, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DP 알파 1 사슬, 크레아틴 키나아제 B-유형, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DR 베타 3 사슬, 히스톤 H1x, 이질성 핵 리보핵단백질 U-유사 단백질 2, 기저 막-특이적 혼파란 황산염 프로테오글리칸 핵심단백질(Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein), 카드헤린-5(Cadherin-5), 40S 리보솜 단백질 S13, 알파-1-항트립신, 멀티메린-2(Multimerin-2), 동원체 단백질 F, 40S 리보솜 단백질 S18, 40S 리보솜 단백질 S25, Na(+)/H(+) 교환 조절 공동인자 NHE-RF1, 액틴, 세포질 2, 헤모글로빈 서브유닛 감마-1, 헤모글로빈 서브유닛 감마-2, 단백질 NipSnap 상동체 3A, 카텝신 D(Cathepsin D), 1-포스파티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트 포스포디에스터가수분해효소 엡실론-1(1-phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase epsilon-1), 40S 리보솜 단백질 S17, 아포지질단백질 B-100, 히스톤 H2B 유형 1-K, 콜라겐 알파-1(I) 사슬, 콜라겐 알파-2(I) 사슬, 3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소 유형-2, 60S 리보솜 단백질 L27, 히스톤 H1.2, 니도젠-2(Nidogen-2), 카드헤린-1, 60S 리보솜 단백질 L27a, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DR 알파 사슬, 디펩ти딜 펩티드분해효소 1, 유비퀴틴-40S 리보솜 단백질 S27a, 구연산염 신타아제, 미토콘드리아, Tax1-결합 단백질 1, 골수세포형과산화효소(Myeloperoxidase), 플렉신(Plexin) 도메인-함유 단백질 1, 글리코겐 신타아제, [피루브산염 탈수소효소 [아세틸-전달고리]]-포스파타아제 1(Glycogen synthase, [Pyruvate dehydrogenase [acetyl-transferring]]-phosphatase 1), 미토콘드리아, 포르볼-12-미리스트산염-13-아세트산염-유도 단백질 1(Phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1), 퍼옥시레독신-5(Peroxiredoxin-5), 미토콘드리아, 14-3-3 단백질 제타/엘타, ATP 신타아제 서브유닛 d, 미토콘드리아, 비트로넥틴(Vitronectin), 지질다당류-결합 단백질, Ig 중쇄 V-III 영역 GAL, 단백질 CREG1, 60S 리보솜 단백질 L6, 스타빌린-1(Stablin-1), 혈장 단백질분해효소 C1 억제인자, Ig 카파 사슬 V-III 영역 VG, 인터-알파-트립신 억제인자 중쇄 H4, 알파-1B-당단백질, 타타르산염-저항성 산 포스파타아제 유형 5(Tartrate-resistant acid phosphatase type 5), 셀프하이드릴 산화효소 1(Sulfhydryl oxidase 1), 보체 요소 C6, 글리코겐 포스포탈라아제(Glycogen phosphorylase), 근육 형태, SH3 도메인-결합 글루타민산-풍부-유사 단백질 3, 형질전환 단백질 RhoA, 알부민, 동형 CRA_k, V-유형 양성자 ATP가수분해효소 서브유닛 G 1, 플라빈(Flavin) 환원효소 (NADPH), 열충격 동족 71 kDa 단백질, 지질단백질 리파아제, 플라스미노겐(Plasminogen), 아넥신(Annexin), 신타신-7(Syntaxin-7), 막관통 당단백질 NMB, 응고인자 인자 XIII A 사슬, 아포지질단백질 A-II, N-아세틸글루코사민-6-설플레이스(N-acetylglucosamine-6-sulfatase), 보체 C1q 서브요소 서브유닛 B, 단백질 S100-A10, 미소섬유-연관 당단백질 4, 72 kDa 유형 IV 콜라겐분해효소, 콜라겐 알파-1(XI) 사슬, 카텝신 B(Cathepsin B), 팔미토일-단백질 싸이오가수분해효소 1(Palmitoyl-protein thioesterase 1), 마크로시알린(Macrosialin), 히스톤 H1.1, 히스톤 H1.5, 파이브로모듈린(Fibromodulin), 트롬보스폰딘-1(Thrombospondin-1), Rho GDP-해리 억제인자 2, 알파-갈락토시다아제 A(Alpha-galactosidase A), 슈퍼옥사이드 디스뮤테이스(Superoxide dismutase) [Cu-Zn], HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, 알파 사슬 E, 포스파티딜콜린-스테롤 아실전이효소(Phosphatidylcholine-sterol acyltransferase), 레구메인(Legumain), 저친화성 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 II-c, 과당-비스포스페이트 알돌라아제 A, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 8A, 미토콘드리아, 피루브산염 키나아제 PKM, 엔도글린(Endoglin), Nesh-SH3의 표적, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 5A, 미토콘드리아, EGF-함유 피불린-유사 세포외바탕질 단백질 2, 부고환 분비 단백질 E1, 카텝신 S, 아넥신 A5, 동종이식 염증성인자 1, 디코린(Decorin), 보체 C1s 서브요소, 저친화성 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 II-b, 류신-풍부 알파-2-당단백질, 리소좀 알파-글루코시다아제, 디스인테그린 및 금속단백분해효소 도메인-함유 단백질 9, 트랜스타이레틴(Transthyretin), 말산 탈수소효소, 세포질, 필라민-A(Filamin-A), 레티노산 수용체 반응자 단백질 1, T세포 표면 당단백질 CD4, 프로콜라겐-리신,2-옥소글루타레이트 5-디옥시제네제 1(2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1), 피브리노겐 감마 사슬, 콜라겐 알파-2(V) 사슬, 시스타틴-B(Cystatin-B), 리소좀 보호 단백질, 과립소(Granulins), 콜라겐 알파-1(XIV) 사슬, C-반응성 단백질, 베타-1,4-갈락토실전이효소 1(Beta-1,4-galactosyltransferase 1), 프로저밀도(Prolow-density) 지질단백질 수용체-관련 단백질 1, Ig 중쇄 V-III 영역 23, 포스포글리세르산염 키나아제 1(Phosphoglycerate kinase 1), 알파-2-항플라스민, V-set 및 면역글로불린 도메인-함유 단백질 4, 프로버블 세린 카르복시펩티드분해효소 CPVL, NEDD8, 강글리오시드 GM2 활성자, 클러스테린(Clusterin), 알파-2-HS-당단백질, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-37 알파 사슬, 아데노신 탈아미노효소 CECR1, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-11 베타 사슬, 단핵구 분화 항원 CD14, 적혈구 밴드 7 통합 막 단백질, 프로필린-1(Profilin-

1), E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 TRIM9, 3부 모티프-함유 단백질 67, TNF 수용체-연관 인자 1, 알파-크리스탈린 A 사슬, 유사분열 체크포인트 세린/트레오닌-단백질 키나아제 BUB1, TATA-결합 단백질-연관 인자 2N, 사이클린-F, 동원체 단백질 C, 세포자멸사 조절자 Bcl-2, 2-옥소이소발레레이트 탈수소효소 서브유닛 베타(2-oxoisovalerate dehydrogenase subunit beta), 미토콘드리아, 코일린(Coilin), 뉴클레오플라스민-3(Nucleoplasmin-3), 호메오박스 단백질 Hox-A1(Homeobox protein Hox-A1), 세린/트레오닌-단백질 키나아제 Chk1, 유사분열 체크포인트 단백질 BUB3, 디옥시리보핵산분해효소-1(Deoxyribonuclease-1), rRNA 2'-O-메틸전이효소 피브릴라린(rRNA 2'-O-methyltransferase fibrillarin), 히스톤 H1.3, DNA-유도 RNA 중합효소 III 서브유닛 RPC1, DNA-유도 RNA 중합효소 III 서브유닛 RPC2, 동원체-연관 단백질 E, 키네신-유사 단백질 KIF11, 히스톤 H4-유사 단백질 유형 G, 티로신 3-일산소첨가효소, ABC 수송체, 투과효소/ATP-결합 단백질, 번역 개시인자 IF-1, 단백질 FAN, 레티큘론-4(Reticulon-4) 수용체, 골수 세포 핵 분화 항원, 글루코스-6-포스페이트 이소머라아제(Glucose-6-phosphate isomerase), 고친화성 면역글로불린 감마 Fc 수용체 I, 트립토판 5-수산화효소 1, 트립토판 5-수산화효소 2, 분비 포스포라이페이스(phospholipase) A2 수용체, 아쿠아포린 TIP4-1, 히스톤 H2B 유형 F-S, 히스톤 H2AX, 히스톤 H2A 유형 1-C, ATP-민감성 내향 정류기 칼륨 채널 10, pVII, 가설 단백질 (hypothetical protein) TTV27_gp4, 가설 단백질 TTV25_gp2, 알파-1D 아드레날린 수용체, 알파-1B 아드레날린 수용체, 포장(Packaging) 단백질 3, 가설 단백질 TTV14_gp2, KRR1 작은 서브유닛 프로세오솜(프로세오솜) 요소 상동체, 베스트로핀-4(Bestrophin-4), 알파-2C 아드레날린 수용체, 특정할 수 없는 ORF3 단백질, 레티노산 수용체 베타, 레티노산 수용체 알파, B-세포 램프종 3 단백질, 탄수화물 술포전이효소(sulfotransferase) 8, 하모닌(Harmonin), 프로락틴-방출 웨티드 수용체, 스픽고신(Sphingosine) 1-포스페이트 수용체 1, 아실-CoA-결합 도메인-함유 단백질 5, ORF1, 가설 단백질 TTMV3_gp2, 미토콘드리아 내수송 내막 트랜스로카제 서브유닛 Tim17-B, 가설 단백질 TTV2_gp2, 엡센트 인 흑색종 1 단백질(Absent in melanoma 1 protein), 가설 단백질 TTV28_gp1, 가설 단백질 TTV26_gp2, 가설 단백질 TTV4_gp2, 가설 단백질 TTV28_gp4, 중뇌 별아교세포-유래 신경영양 인자(Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor), 가설 단백질 TTMV7_gp2, 가설 단백질 TTV19_gp2, pORF1, Pre-히스톤-유사 핵단백질, 가설 단백질 TTV8_gp4, 가설 단백질 TTV16_gp2, 가설 단백질 TTV15_gp2, ORF2/4 단백질, P2X 퓨리노셉터 2(P2X purinoceptor 2), 막 당단백질 E3 CR1-베타, D(2) 도파민 수용체, 툴-유사 수용체 9, 포스파티딜콜린 전달 단백질, 전사 인자 HIVEP2, 프로버블 웨티딜아르기닌 데이미나아제(Probable peptidylarginine deiminase), 60S 리보솜 단백질 L9, 인테그린 베타-4, 케라틴, 유형 II 세포골격 1, 크로모그라닌-A(Chromogranin-A), 히스톤 H3.1t, 전암-의존 L-유형 칼슘 채널 서브유닛 알파-1D, 열충격 70 kDa 단백질 1-유사, ABC 수송체 관련, UDP-N-아세틸글루코사민 파이로포스포릴라아제(UDP-N-acetylglucosamine pyrophosphorylase), 단백질 GREB1, 알도/케토 환원효소, TOM의 요소 (외막의 트랜스로카제(Translocase)) 복합체, 절제핵산분해효소(Excinuclease) ABC C 서브유닛 도메인 단백질, 포스포에놀피루브산염 카르복실라아제(Phosphoenolpyruvate carboxylase), 아릴아세트아마이드 디아세틸레이스-유사 4(Arylacetamide deacetylase-like 4), 디네인 중쇄 10, 축삭, 추정 우라실-DNA 글리코실레이즈(Uracil-DNA glycosylase), 포자 발아 단백질 PE(Spore germination protein PE), 테뉴린-1(Teneurin-1), 추정 탈수소효소, 다당류 생합성 단백질, VCBS, 글루타메이트/아스파르트산염 운반 시스템 투과효소 단백질 GltK, 노긴(Noggin), 스클레로스틴(Sclerostin), HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-30 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-69 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-15 알파 사슬, 글루타메이트 수용체 이온성, NMDA 1, NarH, 40S 리보솜 단백질 S21, 세롤로플라스민(Ceruloplasmin), 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A 환원효소(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase), 60S 리보솜 단백질 L30, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원 감마 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-6 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-16 알파 사슬, 리소좀 알파-만노시다아제(lysosomal alpha-mannosidase), 열충격 단백질 HSP 90-알파, 히스톤 H3.2, 히스톤 H2A.J, 전암-의존 T-유형 칼슘 채널 서브유닛 알파-1G, 신시틴-1(Syncytin-1), 카텔리시딘(Cathelicidin) 항균성 웨티드, 튜불린 베타-3 사슬, 스트레스-70 단백질, 미토콘드리아, 프로버블 1,4-알파-글루칸 분지 효소 Rv3031, 핵산분해효소-민감성 요소-결합 단백질 1, 보체 인자 H-관련 단백질 1, 글루타레독신-1(Glutaredoxin-1), 감마-에놀라아제, 혈소판-유래 성장 인자 수용체 알파, 클라겐 알파-1(VIII) 사슬, 바탕질 금속단백분해효소-25, 인터페론 조절 인자 5, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 7C, 미토콘드리아, 열충격-관련 70 kDa 단백질 2, 시스테인-풍부 단백질 1, NADH 탈수소효소 [유비퀴논] 플라빈단백질 2, 미토콘드리아, 글루타티온 S-전이효소 P(Glutathione S-transferase P), HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-68 알파 사슬, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DM 베타 사슬, 과당-비스포스페이트 알돌라아제 C, 베타-2-마이크로글로불린, 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 5B, 미토콘드리아, 열충격 70 kDa 단백질 13, ATP 신타아제 단백질 8, 60S 리보솜 단백질 L13a, tRNA 뉴클레오티딜전이효소 패밀리 효소, 페레독신-의존 글루타메이트 신타아제 2(Ferredoxin-dependent glutamate synthase 2), 알칼리성 포스파타아제, 조직-비특이적 동질효소, SLAM 패밀리 멤버 5, 슬럿 상동체 3 단백질, 형질전환 성장 인자-베타-유도 단

백질 ig-h3, 만노스-결합 단백질 C, 칼페인(Calpain)-1 촉매 서브유닛, 액틴, 감마-장 평활근, 크레아틴 키나아제 M-유형(Creatine kinase M-type), 단백질 THEM6, 히스톤-리신 N-메틸전이효소 ASH1L, C2 칼슘-의존 도메인-함유 단백질 4A, Ras 연관 도메인-함유 단백질 10, 간세포 세포 부착 분자, ADAMTS-유사 단백질 5, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-15 베타 사슬, 아녹타민-2(Anoctamin-2), 포스포글리세르산염 뮤테이스 1(Phosphoglycerate mutase 1), Por 분비 시스템 단백질 porV (Pg27, lptO), 베타-에놀라아제, 수용체 항원 A, 3-옥소아실-[아실-운반체-단백질] 신타아제 2(3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase 2), 추정 열충격 단백질 HSP 90-베타 2, 라디신(Radixin), 튜불린 베타-1 사슬, 공포(Vacuolar) 단백질 분류-연관 단백질 26A, 세린/트레오닌-단백질 포스파타아제 5, 카탈라아제(Catalase), 트랜스케톨레이스(Transketolase), 단백질 S100-A1, 알파-센트락틴(centractin), 튜불린 베타-4A 사슬, 베타-센트락틴, 프로버블 포스포글리세르산염 (Phosphoglycerate) 뮤테이스 4, 베타-액틴-유사 단백질 2, 튜불린 베타-4B 사슬, 포스포글리세르산염 뮤테이스 2, 알파-인터렉신, 튜불린 베타-2A 사슬, 디하이드로피리미дин아제(Dihydropyrimidinase)-관련 단백질 3, 추정 열충격 단백질 HSP 90-베타-3, 과당-비스포스페이트 알돌라아제 B, 단백질 P, 엔도플라스민(Endoplasmic), ATP 신타아제 서브유닛 0, 미토콘드리아, 열충격 70 kDa 단백질 6, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 탈수소효소 (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), 고환-특이적, 미성숙 폴리펩티드-연관 복합체 서브유닛 알파-2, 탄산무수화효소 2, 아넥신 A6, E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF13, 골수-유래 성장 인자, 티로신-단백질 포스파타아제 비-수용체 유형 기질 1, 라미닌 서브유닛 감마-1, 트리코히알린(Trichohyalin), 트롬보스pondin-2(Thrombospondin-2), 시알로어드헤신(Sialoadhesin), GTP 가수분해효소 IMAP 패밀리 멤버 1, C4b-결합 단백질 알파 사슬, 전암-의존 음이온-선택성 채널 단백질 1, 헤모펙신(Hemopexin), 보체 C5, FYVE, RhoGEF 및 PH 도메인-함유 단백질 2, 합토글로빈(Haptoglobin), 시토크롬 P450 1B1, 티틴(Titin), 골수종-파발현 유전자 2 단백질, 지방세포 인핸서-결합 단백질 1, 단백질-글루타민 감마-글루타밀전이효소 2, 단백질 Trim21, ADAMTS-유사 단백질 3, N-알파-아세틸전이효소 16, NatA 보조 서브유닛, 형질전환 성장 인자 베타-1, 엘라스틴(Elastin), 단백질 이황화-이소머라아제 A5, 플라스틴-2(Plastin-2), 백혈구 면역글로불린-유사 수용체 서브패밀리 B 멤버 1, 히스타민 H2 수용체, 연장 인자 2, 카베올린-1(Caveolin-1), Ig 감마-2 사슬 C 영역, 면역글로불린 슈퍼페밀리 함유 류신-풍부 반복 단백질, 40S 리보솜 단백질 S9, 프롤릴 4-수산화효소 서브유닛 알파-1, 소포체-골지체 중간 구획 단백질 1, 테트라네틴(Tetranectin), 세린 단백질분해효소 HTRA1, 이질성 핵 리보핵단백질 A1, 포스듀신(Phosducin)-유사 단백질 3, Ig 람다 사슬 V-VI 영역 EB4, 피브로네틴 유형 III 도메인-함유 단백질 1, 케라틴, 유형 II 세포골격 2 표피, 페리틴 중쇄, Y-박스-결합 단백질 3, 보체 C4-B, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, Cw-15 알파 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-42 알파 사슬, 콜라겐 알파-1(V) 사슬, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-73 알파 사슬, 통합 막 단백질 2B, 리소좀-연관 막 당단백질 3, 프로테오글리칸 4(Proteoglycan 4), 리보솜 단백질 S6 키나아제 알파-6, 금속단백분해효소 억제인자 2, HLA 클래스 II 조직 적합성 항원, DRB1-12 베타 사슬, ATP-민감성 내향 정류기 칼륨 채널 15, 비타민 D-결합 단백질, 오스테오판틴(Osteopontin), 디옥시뉴클레오티딜전이효소 말단-상호작용 단백질 2, 후각 수용체 5K4, 미오신 경쇄 키나아제 2, 골격/심장 근육, 비-POU 도메인-함유 옥타미-결합 단백질, 유비퀼린-2(Ubiquilin-2), HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-51 알파 사슬, 마이너 조직 적합성 항원 H13, 글리코포린-C(Glycophorin-C), 호산구 양이온성 단백질, SWI/SNF 복합체 서브유닛 SMARCC2, 대식세포 만노스 수용체 1, tRNA-스플라이싱 리가아제 RtcB 상동체, 레티콜로칼빈-2(Reticulocalbin-2), 이질성 핵 리보핵단백질 L, 40S 리보솜 단백질 S30, 콜라겐 알파-3(VI) 사슬, 바탕질 금속단백분해효소-14, 안티트롬빈-III(Antithrombin-III), 60S 리보솜 단백질 L10a, 레티놀-결합 단백질 4, 이질성 핵 리보핵단백질 R, 리토스타틴-1-알파(Lithostathine-1-alpha), Ret 평거 단백질-유사 2, 아연-알파-2-당단백질, 카르복시펩티드분해효소 Q, HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, B-56 알파 사슬, 콘드로이드헤린(Chondroadherin), 시스테인-풍부 단백질 2, 프로사포신(Prosaposin), 보체 요소 C9, 아포지질단백질 C-II, 프로토카드헤린-16(Protocadherin-16), 백혈구 면역글로불린-유사 수용체 서브패밀리 B 멤버 4, 갈락토키나아제(Galactokinase), 보체 인자 H, 특정할 수 없는 단백질 YEL014C, 글리세로포스포콜린 포스포디에스터가수분해효소 GPCPD1(Glycerophosphocholine phosphodiesterase GPCPD1), 극피동물 미세소관-연관 단백질-유사 6(Echinoderm microtubule-associated protein-like 6)으로부터 유래되거나 선택된 자가 항원, 또는 상기 자가 항원 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 이들의 조합으로부터 유래된 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화할 수 있다.

[0140] 알레르겐

추가의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 알레르겐으로부터 유래된 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화한다.

[0141] "알레르겐(allergen)"은 흡입, 섭취, 주사 또는 피부 접촉에 의해 전형적으로 도입되는 (이전에 접한) 이물질에

대한 알레르기, 신체의 비정상적인 면역 반응을 유발하는 임의의 물질, 특히 단백질 또는 펩티드이다.

[0143]

바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역에 의해 암호화된 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질은 알레르겐 Pen n 18, 항원 이름, Ara h 2.01 알레르겐, T 세포에 의해 인식되는 흑색종 항원 1(Melanoma antigen recognized by T-cells 1), 비특이적 지질-전달 단백질 전구체(lipid-transfer protein precursor, LTP) (알레르겐 Mal d 3), 오브알부민(ovalbumin), 파브알부민(Parvalbumin) 베타, 꽃가루 알레르겐 Lol p VA 전구체, 꽃가루 알레르겐 Phl p 5b 전구체, pru p 1, 꽃가루 알레르겐 Phl p 5a, Der p 1 알레르겐 전구체, 꽃가루 알레르겐 KBG 60 전구체, 주요 알레르겐 Tur c1 - 소라(Turbo cornutus), 좀진드기(좀진드기) 그룹 2 알레르겐 Lep d 2 전구체, Lep D 2 전구체, 주요 라텍스(latex) 알레르겐 Hev b 5, 주요 알레르겐 Cor a 1.0401, 주요 꽃가루 알레르겐 Art v 1 전구체, 주요 꽃가루 알레르겐 Bet v 1-A, 베타-락토글로불린(Beta-lactoglobulin) 전구체, 알파-아밀라아제(Alpha-amylase) 억제인자 0.28 전구체 (CIII) (WMAI-1), 그룹 V 알레르겐 Phl p 5.0203 전구체, 폴리갈락투로나아제(Polygalacturonase) 전구체, 꽃가루 알레르겐 Phl pI, Der f 2 알레르겐, 프로버블 비특이적 지질-전달 단백질 2 전구체, 베놈(Venom) 알레르겐 5 전구체, 꽃가루 알레르겐 Phl p 1 전구체, 그룹 V 알레르겐, 사슬 A, 칼슘-결합 꽃가루 알레르겐 Phl P 7 (풀칼신) At 1.75 옹스트롬(Angstroem)의 결정 구조, Tri r 2 알레르겐, 발병기전(Pathogenesis)-관련 단백질 전구체, 글로빈 CTT-III 전구체, 주요 알레르겐 Alt a 1, 13S 글로불린 종자 저장 단백질 3 전구체 (래구민-유사 단백질 3) (알레르겐 Fag e 1), Lit v 1 트로포미오신(tropomyosin), 고무(Rubber) 연장 인자 단백질, 오보뮤코이드(Ovomucoid) 전구체, 작은 고무 입자 단백질, Mag3, 알레르겐 Ara h 1, 클론 P41B 전구체, 13S 글로불린 종자 저장 단백질 1 전구체 (래구민-유사 단백질 1), 꽃가루 알레르겐 Lol p 1 전구체, 주요 꽃가루 알레르겐 Jun a 1 전구체, Sugi 염기성 단백질 전구체, 프로필린(profilin), 글로빈 CTT-IV 전구체, 알칼리성 세린 단백질분해효소, 글리시닌(Glycinin), 콘글루틴(Conglutin)-7 전구체, 2S 단백질 1, 글로빈 CTT-VI 전구체, 리보핵산분해효소 미토길린(mitogillin) 전구체, 주요 꽃가루 알레르겐 Cyn d 1, 멜라닌세포-자극 호르몬 수용체, P34 프로버블 티올 단백질분해효소 전구체, 비실린(비실린)-유사 단백질, 주요 알레르겐 Equ c 1 전구체, 주요 알레르겐 Bet v 1, 주요 알레르겐 Can f 1 전구체, Bd 30K (34 kDa 성숙 종자 단백질), 주요 꽃가루 알레르겐, 주요 꽃가루 알레르겐 Hol 1 1 전구체, 카파-카세인(Kappa-casein) 전구체, 주요 알레르겐 Dau c 1/1, 스트레스-유도 단백질 SAM22, 주요 알레르겐 Api g 1, 글리시닌 G2 전구체, 알레르겐 Ara h3/Ara h4, Der f 1 알레르겐, 펩티드분해효소 1 전구체 (좀진드기 그룹 1 알레르겐 Eur m 1) (알레르겐 Eur m I), 오리진(Oryzin) 전구체, 알파 S1 카세인, 주요 꽃가루 알레르겐 Cha o 1 전구체, 비특이적 지질-전달 단백질 1, 콜라겐, 유형 I, 알파 2, Der P 1, 펩티드분해효소 1 전구체 (주요 좀진드기 대변(대변) 알레르겐 Der p 1) (알레르겐 Der p I), 꽃가루 알레르겐 Bet v 1, 포스포라이페이스(Phospholipase) A2 전구체, 좀진드기 그룹 2 알레르겐 Der p 2, 알레르겐 Mag, 주요 비뇨(urinary) 단백질 전구체, 주요 알레르겐 I 폴리펩티드 사슬 2 전구체, Pen a 1 알레르겐, Fag e 1, 혈청 알부민 전구체, 꽃가루 알레르겐 Amb a 3, 추정 알파-아밀라아제 억제인자 0.28, 알부민 종자 저장 단백질, 2S 황-풍부 종자 저장 단백질 전구체 (알레르겐 Ber e 1), 종자 저장 단백질 SSP2, 프로히브인(Pro-hevein) 전구체, 꽃가루 알레르겐, Der p 2 알레르겐 전구체, 2S 종자 저장 단백질 1 전구체, 프로히브인, 2S 알부민, 주요 알레르겐 I, 폴리펩티드 사슬 1, 주요 알레르겐 I 폴리펩티드 사슬 1 전구체, Cry j 1B 전구체, 좀진드기 그룹 2 알레르겐 Der f 2 전구체, 베타-카세인 전구체, Lep D 2 알레르겐 전구체, 알레르겐 Cry j 2 (꽃가루 알레르겐), KIAA1224 단백질, 소수성 종자 단백질, 알레르겐 Bos d 2 전구체, 알레르겐 II, 좀진드기 그룹 2 알레르겐 Der p 2 전구체, 좀진드기 알레르겐 Blo t 5, 펩티드분해효소 1 전구체 (주요 좀진드기 대변 알레르겐 Der f 1) (알레르겐 Der f I), Par j, Can f I, 꽃가루 알레르겐 Lol p 2-A (Lol p II-A), 파라미오신(Paramyosin), 알파-S2-카세인 전구체, P34 프로버블 티올 단백질분해효소, 베타-락토글로불린(beta-lactoglobulin), 주요 알레르겐 Phl p 5, 사슬 A, 다른 리간드 상태에서 1.4 옹스트롬 해상도로 정제된 에리트로크루오린의 구조(Structure Of Erythrocrorin In Different Ligand States Refined At 1.4 Angstroms Resolution), 글로빈 CTT-VIII, 주요 알레르겐 Asp f 2 전구체, 트로포미오신(tropomyosin), 핵심(core)단백질 [B형 간염 바이러스], 오메가 글리아딘(gliadin) 저장 단백질, 알파/베타-글리아딘 A-V, 그룹 14 알레르겐 단백질, 꽃가루 알레르겐 Amb a 1.1 전구체, 글리시닌 G1 전구체, 꽃가루 알레르겐 Amb a 2 전구체, Cry j 1 전구체, 알레르겐 Ziz m 1, 글리신-풍부 세포벽 구조 단백질 1.8 전구체, 추정 펙틴산염 분해효소 17 전구체, 펙틴산염 분해효소, 펙틴산염 분해효소 전구체, 프로버블 펙틴산염(pectate) 분해효소 18 전구체, 주요 알레르겐 베타-락토글로불린, 주요 알레르겐 Mal d 1, 알파-S1-카세인 전구체, 2S 종자 저장 단백질 1, 플렉트로바이러스(plectrovirus) spv1-r8a2b orf 14 막관통 단백질, 알레르겐 I/a, 알레르겐 Cr-PI, 프로버블 비특이적 지질-전달 단백질 1, Cr-PII 알레르겐, 흑색종 항원 gp100, 알파-락트알부민 전구체, 사슬 A, 알파-락트알부민의 변칙(anlomalous) 서브구조, 필로술린-1(Pilosulin-1) 전구체 (주요 알레르겐 Myr p 1) (Myr p I), 꽃가

루 알레르겐 Lol p 3 (Lol p III), 리포칼린(lipocalin) 1 (눈물 프리알부민(tear prealbumin)), 주요 꽃가루 알레르겐 Cup a 1, 멜라닌세포 단백질 Pmel 17 전구체, 주요 접면지(접면지) 알레르겐, 비특이적 지질-전달 단백질 1 (LTP 1) (주요 알레르겐 Pru d 3), 비특이적 지질-전달 단백질 1 (LTP 1) (주요 알레르겐 Pru ar 3), 꽃가루 알레르겐 Lol p 1, 알파-글리아딘, Cr-PII, 알부민, 알파-S1-카세인, 주요 알레르겐 I, 리보핵산분해효소 미토길린, 베타-카세인, UA3-인식 알레르겐, 2S 항-풍부 종자 저장 단백질 1, 명명되지 않은 단백질 제품 (unnamed protein product), 폴리갈اكت로나아제(Polygalacturonase), 주요 알레르겐 Pru av 1, Der p 1 알레르겐, 분해효소 알레르겐, 주요 꽃가루 알레르겐 Bet v 1-F/I, 감마-글리아딘 전구체, 5-하이드록시트립타민 (hydroxytryptamine) 수용체 2C (5-HT-2C) (세로토닌 수용체 2C) (5-HT2C) (5-HTR2C) (5HT-1C), 오메가-5 글리아딘, 에놀라아제 1 (2-포스포글리세르산염 탈수효소) (2-포스포-D-글리세르산염 하이드로-분해효소), 프로버블 비특이적 지질-전달 단백질, 알레르겐 Sin a 1, 글루테닌, 저분자량 서브유닛 전구체, 주요 땅콩 알레르겐 Ara H 1, mal d 3, 진핵생물 변역 개시인자 3 서브유닛 D, 티로시나아제-관련 단백질-2, PC4 및 SFRS1-상호작용 단백질, RAD51-유사 1 동형 1, 항균성 웨티드 2, 프로테아좀 서브유닛 알파 유형-3, 신경미세섬유 중폴리웨티드 (NF-H) (신경미세섬유 삼중자(triplet) H 단백질) (200 kDa 신경미세섬유 단백질), 슈퍼옥사이드 디스뮤테이스, 주요 꽃가루 알레르겐 Cor a 1 동형 5, 6, 11 및 16, 체리-알레르겐 PRUAI, 알레르겐 Asp f 4 전구체, 사슬 A, 주요 접면지 좀진드기 알레르겐 Der P 2의 3차 구조, Nmr, 10 구조, RNA-결합 단백질 NOB1, 덤마탄(Dermatan)-황산염 에피마파효소 전구체, T 세포에 의해 인식되는 편평상피 세포 암종 항원 3, 웨티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소페라아제 B 전구체, 프로버블 글리코시다아제 crf1, 사슬 A, 자작나무(Birch) 꽃가루 프로필린, 프로필린-1, 아베닌(avenin) 전구체 (클론 pAv122) - 귀리(oat), 감마 3 아베닌, 복강(coeliac) 면역반응성 단백질 2, CIP-2, 프로라민 2 {N-말단}, 아베닌 감마-3 - 작은 쌀귀리(naked oat) (단편), 주요 꽃가루 알레르겐 Ole e 1, 시토크롬 P450 3A1, Ole e 1 단백질, Ole e 1.0102 단백질, Der f 2, GroEL-유사 샤퐐로닌, 주요 알레르겐 AraH1, 망간 슈퍼옥사이드 디스뮤테이스, 베타-1,3-글루카네이즈-유사(beta-1,3-glucanase-like) 단백질, Ara h 1 알레르겐, 주요 알레르겐 Alt a 1 전구체, Bla g 4 알레르겐, Per a 4 알레르겐 변이체 1, Lyc e 2.0101, 웨틴산염 분해효소 2, 알레르겐, 가설 단백질, 프로버블 웨틴산염 분해효소 P59, 꽃가루 알레르겐 Amb a 1.4, 파타틴-2-쿠라스(Patatin-2-Kuras) 1, 칼슘-결합 단백질, 비실린 종자 저장 단백질, 주요 알러지유발성 단백질 Mal f4, pel 단백질, 성숙(ripening)-관련 웨틴산염 분해효소, 웨틴산염 분해효소/Amb 알레르겐, Bet v 4, 폴 칼신(Polcalcin) Bet v 4, 좀진드기 알레르겐 Der f 6, 알레르겐 Alt a 2, 세포외 엘라스틴분해성 (elastinolytic) 금속단백분해효소, 웨틴산염 분해효소-유사 단백질, 웨틴산염 분해효소 E, 프로필린-2, 베놈 알레르겐 5, 쿠쿠미신(Cucumisin), 추정 퍼옥시레독신, 추정 웨틴산염 분해효소 전구체, 혈청 알부민, 꽃가루 알레르겐 Phl p 11, 세린 (또는 시스테인) 프로테이나제 억제인자, 계통군(clade) B (오브알부민), 멤버 3, 알레르겐 Bla g 4 전구체 (Bla g IV), 알레르겐 Pen n 13, 히알루로니다제 A(Hyaluronidase A), 웨틴산염 분해효소 상동체, 추정 알레르겐 Cup a 1, 주요 꽃가루 알레르겐 Jun v 1, 추정 알레르겐 jun o 1, 꽃가루 알레르겐 Amb a 1.2, 프로버블 웨틴산염 분해효소 13, P8 단백질, 시토크롬 c, 글루칸 엔도-1,3-베타-글루코시다아제 (Glucan endo-1,3-beta-glucosidase), 염기성 공포 동형, 13S 글로불린, 베타-1,3-글루카네이스, 베타-1, 3-글루카네이스(glucananse), 글루테닌(Glutennin), 고분자량 서브유닛 DX5 전구체, X-유형 HMW 글루테닌, 글루테닌, 고분자량 서브유닛 DX5, 고-분자-량 글루테닌 서브유닛 1Dx2.1, 고분자량 글루테닌 서브유닛, 11S 글로불린-유사 단백질, 종자 저장 단백질, 알파-L-Fucp-(1->3)-[알파-D-Manp-(1->6)-[베타-D-Xylp-(1->2)]-베타-D-Manp-(1->4)-베타-D-GlcNAc-(1->4)]-D-GlcNAc, 베타 카세인 B, 유형 1 비특이적 지질 전달 단백질 전구체, Fas AMA, 카스파제-8 전구체, H 항원 당단백질, H 항원 gl, 열충격 단백질 HSP 90-베타, 디하이드로드지질아마이드 S-아세틸전이효소 (파루브산염 탈수소효소 복합체의 E2 요소), 동형 CRA_a, 그룹 V 알레르겐 Phl p 5.0103 전구체, Phl p6 알레르겐 전구체, 그룹 V 알레르겐 Phl p 5, 주요 꽃가루 알레르겐 Phl p 4 전구체, 꽃가루 알레르겐 Phl p V, Phl p 3 알레르겐, 꽃가루 알레르겐 Phl pI 전구체, 사슬 A, Phl P 1의 결정 구조, A 주요 티머시 그라스(Timothy Grass) 꽃가루 알레르겐, 꽃가루 알레르겐 Phl p 4, 프로필린-3, 프로필린-2/4, 꽃가루 알레르겐 Phl p 2, Phl p6 IgE 결합 단편, Phl p5, 사슬 N, Phl P 6의 결정 구조, A 주요 티머시그라스 꽃가루 알레르겐, 그룹 V 알레르겐 Phl p 5.0206 전구체, 알러지유발성 단백질, 주요 알레르겐 Ani s 1, 알레르겐 Ana o 2, ENSP-유사 단백질, BW 16kDa 알레르겐, 알파2(I) 콜라겐, 콜라겐 a2(I), 유형 1 콜라겐 알파 2, Cyn d 1, 주요 꽃가루 알레르겐 Aln g 1 (알레르겐 Aln g 1), 알레르겐 Len c 1.0101, 갈락토만난(galactomannan), 아스파트 단백질분해효소 Bla g 2, 일코올 탈수소효소, 지질 전달 단백질 전구체, 알파/베타 글리아딘 전구체, Der f 7 알레르겐, Der p 7 알레르겐 폴리웨티드, 비특이적 지질 전달 단백질, 주요 알레르겐 I 폴리웨티드 사슬 1, 프루닌(prunin) 1 전구체, 프루닌 2 전구체, 11S 레구민 단백질, Ara h 7 알레르겐 전구체, 비실린-유사 단백질 전구체, 알레르겐 Arah6, 파브알부민 유사 2, 파브알부민 유사 1, 카세인 카파, 리보솜 생물발생 단백질 LASIL, Pen c 1, SchS21 단백질, 불활성 히알루로니다제 B, Mup1 단백질, 대식세포 이동 억제성 인자, 진핵생물 변역

개시인자 2 서브유닛 3, CR2/CD21/C3d/엡스타인-바 바이러스 수용체 전구체, DNA 토포이소머라아제 2-알파, 꽃가루 알레르겐 Cyn d 23, 주요 알레르겐 Bla g 1.02, 펙틴 메틸에스터가수분해효소 알러지유발성 단백질, 주요 알레르겐 Pha a 5 동형, 2S 알부민 종자 저장 단백질, 알데하이드 탈수소효소 (NAD+), 꽃가루 알레르겐 Poa p 5, Bla g 1.02 변이체 알레르겐, 부분, 주요 꽃가루 알레르겐 Lol p 5b, 알레르겐 Bla g 6.0301, 단백질 이황화 이소머라아제, 추정 만니톨 탈수소효소, 꽃가루 알레르겐 Lol p 4, 아스파트 단백질분해효소 pep1, 에놀라아제, IgE-결합 단백질, 마이너 알레르겐 Alt a 5, HDM 알레르겐, 사슬 A, An Mbp-Der P 7 융합 단백질의 결정 구조, 알레르겐 Bla g 6.0201, 주요 알레르겐 Bla g 1.0101, 알파-아밀라아제, 마이너 알레르겐, 리보솜 단백질 P2, 메탈로프로테아제 (metalloprotease, MEP), 자가포식 세린 단백질분해효소 Alp2, 알러지유발성 이소플라본 환원효소-유사 단백질 Bet v 6.0102, 사슬 A, 항체 복합체 및 알레르겐 Bla G 2의 결정 구조(Crystal Structure Of The Complex Of Antibody And The Allergen Bla G 2), 마이너 알레르겐, 타이오레독신 (thioredoxin) TrxA, 에놀라아제, 알레르겐 Cla h 6, 글루타티온-S-전이효소, 분자 샤파론 및 알레르겐 Mod-E/Hsp90/Hsp1, 주요 알레르겐 Asp F2, 좀진드기 알레르겐 Der p 3, 사슬 B, 아스페르길루스 푸미가투스 (Aspergillus Fumigatus) MnSOD의 결정 구조, 글루타티온 S-전이효소 (GST 클래스-시그마) (주요 알레르겐 Bla g 5), 마이너 알레르겐 Cla h 7, 알려지지 않은(unknown) 단백질, 알러지유발성 세라토-플라타닌(cerato-platanin) Asp F13, art v 2 알레르겐, 폴칼신 Aln g 4, 주요 알레르겐 및 세포독소 AspF1, 꽃가루 알레르겐 Que a 1 동형, 트립신-유사 세린 단백질분해효소, 좀진드기 그룹 6 알레르겐 Der p 6, 알레르겐 Asp F7, 세포벽 단백질 PhiA, 60 kDa 알레르겐 Der f 18p, hsp70, Sal k 3 꽃가루 알레르겐, 산성 리보솜 단백질 P2, 사슬 B, Cladosporium Herbarum에서 Nadp-의존 만니톨 탈수소효소의 결정 구조, Art v 3.0301 알레르겐 전구체, 60S 리보솜 단백질 L3, Der p 20 알레르겐, 꽃가루 알레르겐 Sal k 1, Per a 6 알레르겐, 겔솔린-유사 알레르겐 Der f 16, 사슬 A, 주요 고양이 알레르겐 Fel D 1의 사량체 형태의 구조적 특성, 글루타티온 S-전이효소, Fel d 4 알레르겐, 주요 꽃가루 알레르겐 Dac g 4, 그룹 I 알레르겐 Ant o I (형태 1), 꽃가루, 알레르겐 Bla g 6.0101, 시스타틴(cystatin), 좀진드기 알레르겐 Der p 5, 알레르겐 Fra e 1, 알레르겐 Asp F4, 주요 항원-유사 단백질, PR5 알레르겐 Cup s 3.1 전구체, 열충격 단백질, 알레르겐 전구체, 아르기닌 에스터가수분해효소 전구체, Sal k 4 꽃가루 알레르겐, 60S 산성 리보솜 단백질 P1, 꽃가루 알레르겐 Jun o 4, 폴칼신 Cyn d 7, 그룹 I 꽃가루 알레르겐, 웨티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라아제/사이클로필린, 추정, 프로필린 2, 꽃가루 알레르겐 Cyn d 15, Der f 13 알레르겐, Can f 2, 퍼옥시좀-유사 단백질, 웨티딜프롤릴 이소머라아제 (사이클로필린), MHC 클래스 II 항원, BETV4 단백질, 주요 꽃가루 알레르겐 Pla 1 1, 웨티드분해효소, MPA3 알레르겐, 플랜틴 (plantain) 꽃가루 주요 알레르겐, Pla 1 1.0103, 주요 알레르겐 Bla g 1.0101, 부분, 꽃가루 알레르겐 Amb p 5a, Der f 16 알레르겐, 꽃가루 알레르겐 Dac g 2, IgE-결합 단백질 C-말단 단편 (148 AA), 꽃가루 알레르겐 Dac g 3, PPIase, rAsp f 9, 좀진드기 알레르겐 Der p 7, 타이오레독신, 가수분해효소, 주요 꽃가루 알레르겐 Pha a 1, Der p 13 알레르겐, 사슬 B, Der P 2의 X-Ray 구조, 주요 접면지 좀진드기 알레르겐, 올레오신 (oleosin) 3, 웨티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라아제, 사슬 A, 주요 접면지 좀진드기 알레르겐의 결정 구조, Derf 2, 사슬 A, 주요 알레르겐의 결정 구조, 바퀴벌레로부터의 Bla G 4, Amb a 1-유사 단백질, D-유형 LMW 글루테닌 서브유닛, 글루타티온 S-전이효소 2, 산성 Cyn d 1 아이소알레르겐 동형 4 전구체, 알부민 종자 저장 단백질 전구체, 티로신 3-일산소첨가효소 동형 b, N-당단백질, FAD-연관 산화환원효소 BG60, Blo t 21 알레르겐, 유비퀴틴 D, 뉴클레오포린 Nup37, 비-POU 도메인-함유 옥타미-결합 단백질, 전사 연장 인자 SPT5, 주요 알레르겐 Mal d 1 (Ypr10 단백질), 세르핀-Z2B, Pas n 1 알레르겐 전구체, 아르기닌 키나아제, Lit v 3 알레르겐 미오신 경쇄, 근형질 칼슘-결합 단백질, 베타 콘글리시닌(conglycinin)의 알파 서브유닛, 프루닌 (prunin), 알레르겐 Cry j 2, 플렉신(Plexin)-A4, 비특이적 지질-전달 단백질, 저분자량 글루테닌 서브유닛 전구체, 감마-글리아민, 프렌드 오브 GATA-1(friend of GATA-1), 빌름스 종양 단백질, 유비퀴틴-접합 효소 E2 C, 지방산 신타아제, 히스톤 H4, 과당-비스포스페이트 알돌라아제 A, 산화환원효소, 락토글로불린 베타, 면역글로불린 감마 3 중쇄 불변 영역, Phlp5 전구체, 먼지 좀진드기 알레르겐 전구체, 열충격 단백질 70, 주요 알레르겐 I 폴리웨პ티드 사슬 2, 알파-락트알부민 전구체 단백질, 30 kDa 꽃가루 알레르겐, 그룹 5 알레르겐 전구체, 그룹 1 알레르겐 Dac g 1.01 전구체, 특정할 수 없는 단백질, 알려지지 않은 티머시그라스 단백질, 카파-카세인, 알파-S1 카세인, SXP/RAL-2 패밀리 단백질, 리포칼린-1 전구체, 알파 푸로티오닌, 주요 알레르겐 Bet v 1.01A, P2 단백질, 오스모틴, 주요 땅콩 알레르겐 Ara H 2, Der f 3 알레르겐, 콘글루틴, Ara h 6 알레르겐, 카텔리시딘 항균성 웨티드, 콜린에스터가수분해효소, Per a 2 알레르겐, 악하선(Submaxillary gland) 안드로겐-조절 단백질 3B, 키티네이스(chitinase), 부분, 알레르겐 Can f 4 전구체, Can f 4 변이체 알레르겐 전구체, 미성숙 폴리웨პ티드-연관 복합체 서브유닛 알파-2, 폴칼신 Phl p 7 (칼슘-결합 꽃가루 알레르겐 Phl p 7) (P7), Der p II 알레르겐, 주요 알레르겐 Ara h1, 알레르겐 Ara h 2.02, 지방산 결합 단백질, 글루타메이트 수용체, 글리시닌 A3B4 서브유닛, 프로필린 아이소알레르겐 2, 꽃가루 알레르겐 Amb p 5b, 칼슘-결합 단백질 아이소알레르겐 2,

칼슘-결합 단백질 아이소알레르겐 1, 시스테인 단백질분해효소, 프로필린 아이소알레르겐 1, Art v 1 전구체의 돼지풀(ragweed) 동족체, Amb p 5, Art v 1 (동형 1)의 돼지풀 동족체, 부분, 항원 E, 추정 펩티드분해효소 전구체, 부분, 꽃가루 알레르겐 Amb a 5, Amb p V 알레르겐, 헤모시아닌(hemocyanin) 서브유닛 6, 주요 꽃가루 알레르겐 Cha o 2, 트리코히알린(trichohyalin), 아스파르틸 엔도펩티드분해효소(aspartyl endopeptidase), NCRA10, 알레르겐 bla g 8, 비텔로제닌(iptellogenin), NCRA3, NCRA4, 알레르겐 Bla g 3 동형 2 전구체, 부분, NCRA2, NCRA13, NCRA8, NCRA1, Bla g 11, 수용체 for 활성화 단백질 키나아제 C-유사, NCRA5, NCRA14, 삼탄당 인산 이소머라아제, NCRA12, NCRA7, NCRA11, 트립신, 삼탄당인산 이소머라아제, 부분, NCRA6, 구조 단백질, NCRA15, NCRA9, NCRA16, Der f 4 알레르겐, Der f 5 알레르겐, Phl p6 알레르겐, Der f Gal d 2 알레르겐, Derp_19830, 글루코실세라미다제(glucosylceramidase), 카르복시펩티드분해효소(carboxypeptidase), Der f 8 알레르겐, 부분, 과당 비스포스페이트 알돌라아제, ATP 신타아제, Der f Alt a 10 알레르겐, 글루타민 합성효소, Derp_c23425, 미오신, Der f 8 알레르겐, LytFM, Der f 11 알레르겐, 세린 단백질분해효소, 글루타티온 전이효소 mu, 삼탄당-포스페이트 이소머라아제, 유비퀴놀-시토크롬 c 환원효소 결합 단백질-유사 단백질, 페리틴, 이소머라아제, 필라민 C, Der p 5, Mag44, 부분, 베놈, 근육 특이적 단백질, Der f 5.02 알레르겐, Mag44, Derp_c21462, 그룹 18 알레르겐 단백질, Derf_c9409, 나핀(napin)-유형 2S 알부민 1 전구체, 나핀-유형 2S 알부민 3, 이소플라본 환원효소-유사 단백질 CJP-6, 펩티드분해효소 1, 알레르겐 Cry j 2, 부분, 주요 알레르겐 Dau c 1, 필라민-C, 추정, Pis v 5.0101 알레르겐 11S 글로불린 전구체(precursor), Pis v 5, 48-kDa 당 단백질 전구체, 비실린로부터 유래되거나 선택된 알레르겐, 또는 상기 알레르겐 중 어느 하나의 변이체, 단편 또는 유도체, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 유래될 수 있다.

[0144] 신호 펩티드 (SIG)

바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나 이상의 암호화 영역에서 적어도 하나의 신호 펩티드를 추가로 암호화한다.

"신호 펩티드" (때때로 신호 서열, 표적화 신호, 국소화 신호, 국소화 서열, 통과 펩티드, 리더 서열 또는 리더 펩티드로 지칭됨)는 전형적으로 짧은 (5-30 개 아미노산 길이) N-말단 펩티드이다.

바람직한 실시예에 따르면, 상기 적어도 하나의 신호 펩티드를 암호화하는 핵산 서열은 적어도 하나의 IRST_{epm} 유래 아미노산 서열 또는 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화하는 핵산 서열에 (프레임으로) 융합될 수 있다. 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 발현은 바람직하게는 (선택적으로 적절한 펩티드 링커를 통해) 상기 IRST_{epm} 유래 아미노산 서열 및/또는 상기 항원성 단백질 또는 펩티드에 결합된 적어도 하나의 신호 펩티드를 포함하는 융합 단백질을 생성할 수 있다. 상기 추가 아미노산 서열은 바람직하게는 항원성 펩티드 또는 단백질을 원형질막으로 향하게 하고, 여기서 항원성 펩티드 또는 단백질은 바람직하게는 TM 도메인을 통해 고정되고 MHC 클래스 I 및 보다 바람직하게는 MHC 클래스 II 가공 구획으로 재순환되어, 향상된 MHC 클래스 I 및 바람직하게는 MHC 클래스 II 모두 제시를 초래한다. 신호 펩티드는 바람직하게는 항원 구조체를 정의된 세포 구획(compartment) (내), 특히 원형질막의 외부로의 수송을 매개하거나 지지하도록 계획된다.

일반적으로, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 신호 펩티드와 임의의 항원성 펩티드 또는 단백질, 임의의 IRST_{epm} 유래 추가 아미노산 서열, 임의의 링커를 임의의 적합한 순서로 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 의해 암호화된 항원성 융합 단백질로 조합하는 것을 고려한다.

바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 하기 표 4에 나타낸 신호 펩티드로부터 선택된 적어도 하나의 신호 펩티드, 또는 상기 신호 펩티드 중 어느 하나의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 신호 펩티드를 암호화할 수 있다.

[표 4]

[0151]

표 4: 신호 펩티드

#	UniProt 식별자	약식 이름	단백질 이름	아미노 산 위치	서열 번호 (AA)	전체 길이	유전자 이름	서열 번호: wt 및 최적화된 핵산 서열
76	P14207	FOLR2	폴산 수용체 베타 (FR-베타) (폴산 수용체 2) (폴산 수용체, 태아/태반) (태반 폴산-결합 단백질) (FBP)	1-16	1	255	FOLR2	209, 417, 625, 833, 1041, 1249, 1457, 1665, 1873, 2081, 2289, 2497, 2705

[0152]

77	O75787	RENR	레닌 수용체 (ATPase H(+)-운반 리소좀 보조 단백질 2) (ATPase H(+)-운반 리소좀-상호작용 단백질 2) (ER-국소화 유형 I 막관통 연결기) (배아 간 분화 인자 10) (N14F) (레닌/프로레닌 수용체) (공포 ATP 신타아제 막 구역-연관 단백질 M8-9) (ATP6M8-9) (V-ATPase M8.9 서브유닛)	1-16	2	350	ATP6AP2 ATP6IP2 CAPER ELDF10 HT028 MSTP009 PSEC0072	210, 418, 626, 834, 1042, 1250, 1458, 1666, 1874, 2082, 2290, 2498, 2706
78	P07359	GP1BA	혈소판 당단백질 Ib 알파-사슬 (GP-Ib 알파) (GP1b-알파) (GP1bA) (당단백질 Ib 알파) (항원 CD42b-알파) (CD 항원 CD42b) [질단: 글리코칼리신]	1-16	3	652	GP1BA	211, 419, 627, 835, 1043, 1251, 1459, 1667, 1875, 2083, 2291, 2499, 2707
79	P08637	FCG3A	저친화성 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 III-A (CD16a 항원) (Fc-감마 RIII-알파) (Fc-감마 RIII) (Fc-감마 RIIIa) (FcRIII) (FcRIIIa) (FcR-10) (IgG Fc 수용체 III-2) (CD 항원 CD16a)	1-16	4	254	FCGR3A CD16A FCG3 FCGR3 IGFR3	212, 420, 628, 836, 1044, 1252, 1460, 1668, 1876, 2084, 2292, 2500, 2708
80 81	P07237	PDIA1	단백질 이황화-이소마리아제 (PDI) (EC 5.3.4.1) (세포성 갑상선 호르몬-결합 단백질) (프로필 4-수산화효소 서브유닛 베타) (p55)	1-17	5	508	P4HB ERBA2L PDI PDIA1 PO4DB	213, 421, 629, 837, 1045, 1253, 1461, 1669, 1877, 2085, 2293, 2501, 2709
82	O60911	CATL2	카텝신 L2 (EC 3.4.22.43) (카텝신 U) (카텝신 V)	1-17	6	334	CTSV CATL2 CTSL2 CTSU UNQ268/PRO305	214, 422, 630, 838, 1046, 1254, 1462, 1670, 1878, 2086, 2294, 2502, 2710
83	P20138	CD33	콜수성 세포 표면 항원 CD33 (시알산-결합 Ig-유사 렉틴 3) (Siglec-3) (gp67) (CD 항원 CD33)	1-17	7	364	CD33 SIGLEC3	215, 423, 631, 839, 1047, 1255, 1463, 1671, 1879, 2087, 2295, 2503, 2711

[0153]

848 5	P27797	CALR	칼레티콜린(CRP55) (칼레글린) (소포체 상주 단백질 60) (ERp60) (HACBP) (grp60)	1-17	8	417	CALR CRTC	216, 424, 632, 840, 1048, 1256, 1464, 1672, 1880, 2088, 2296, 2504, 2712
86	P10747	CD28	T-세포-특이적 표면 당단백질 CD28 (TP44) (CD 항원 CD28)	1-18	9	220	CD28	217, 425, 633, 841, 1049, 1257, 1465, 1673, 1881, 2089, 2297, 2505, 2713
87	O75487	GPC4	글리피칸-4 (K-글리피칸) [절단: 분비 글리피칸-4]	1-18	10	556	GPC4 UNQ474/PRO937	218, 426, 634, 842, 1050, 1258, 1466, 1674, 1882, 20920, 2298, 2506, 2714
888 9	P07996	TSP1	트롬보스폰단-1	1-18	11	1170	THBS1 TSP TSP1	219, 427, 635, 843, 1051, 1259, 1467, 1675, 1883, 2091, 2299, 2507, 2715
90	P22748	CAH4	탄산무수화효소 4 (EC 4.2.1.1) (탄산탈수효소 IV) (탄산무수화효소 IV) (CA-IV)	1-18	12	312	CA4	220, 428, 636, 844, 1052, 1260, 1468, 1676, 1884, 2092, 2300, 2508, 2716
91	Q15762	CD226	CD226 항원 (DNAX 보조 분자 1) (DNAM-1) (CD 항원 CD226)	1-18	13	336	CD226 DNAM1	221, 429, 637, 845, 1053, 1261, 1469, 1677, 1885, 2093, 2301, 2509, 2717

[0154]

929 3	P30273	FCERG	고친화성 면역글로불린 업실론 수용체 서브유닛 감마 (Fc 수용체 감마-시슬) (FcR 감마) (Fc-업실론 RI-감마) (IgE Fc 수용체 서브유닛 감마) (FcεRI 감마)	1-18	14	86	FCER1G	222, 430, 638, 846, 1054, 1262, 1470, 1678, 1886, 2094, 2302, 2510, 2718
94	P38570	ITAE	인테그린 알파-E (HML-1 항원) (인테그린 알파-IEL) (점막 립프구 1 항원) (CD 항원 CD103) [첨단 인테그린 알파-E 경체; 인테그린 알파-E 충체]	1-18	15	1179	ITGAE	223, 431, 639, 847, 1055, 1263, 1471, 1679, 1887, 2095, 2303, 2511, 2719
95	Q01638	ILRL1	인터류킨-1 수용체-유자 1 (단백질 ST2)	1-18	16	556	IL1RL1 DER4 ST2 T1	224, 432, 640, 848, 1056, 1264, 1472, 1680, 1888, 2096, 2304, 2512, 2720
96	Q9NZQ 7	PD1L1	제포예정자 1 리간드 1 (PD-L1) (PDCD1 리간드 1) (예정자 리간드 1) (B7 상동체 1) (B7-H1) (CD 항원 CD274)	1-18	17	290	CD274 B7H1 PDCD1L1 PDCD1LG1 PDL1	225, 433, 641, 849, 1057, 1265, 1473, 1681, 1889, 2097, 2305, 2513, 2712
97	P30443	HLA-A	HLA 클래스 I 조직 적합성 항원, A-1 알파 사슬 (MHC 클래스 I 항원 A*1)	1-18	76948	365	HLA-A HLAA	76952, 76956, 76960, 76964, 76968, 76972, 76976, 76980, 76984, 76988, 76992, 76996, 77000
98	Q6GP11	CTRB2	카모트릴시노겐 B2	1-18	76949	263	CTRB2	76953, 76957, 76961, 76965, 76969, 76973, 76977, 76981, 76985, 76989, 76993, 76997, 77001

[0155]

99.	P02768	ALB	혈청 일부민 (ALB) (ALBU) (인간(인간 es) 혈청 일부민)	1-18	76950	609	ALB ALBU HSA	76954, 76958, 76962, 76966, 76970, 76974, 76978, 76982, 76986, 76990, 76994, 76998, 77002
100	AAB594 24.1	IGHE	Ig 중쇄 엔 실론-1 (V-D-J 영역)	1-18	76951	574	IgE, IgHE	76955, 76959, 76963, 76967, 76971, 76975, 76979, 76983, 76987, 76991, 76995, 76999, 77003
101	P13591	NCAM1	신경 세포 부착 분자 1 (N-CAM-1) (NCAM-1) (CD 항원 CD56)	1-19	18	858	NCAM1 NCAM	226, 434, 642, 850, 1058, 1266, 1474, 1682, 1890, 2088, 2306, 2514, 2722
102	P26842	CD27	CD27 항원 (CD27L 수용체) (T-세포 활성화 항원 CD27) (T14) (중양 괴사 인자 수용체 슈퍼페밀리 멤버 7) (CD 항원 CD27)	1-19	19	260	CD27 TNFRSF7	227, 435, 643, 851, 1059, 1267, 1475, 1683, 1891, 2099, 2307, 2515, 2723
103	P15391	CD19	B-림프구 항원 CD19 (B-림프구 표면 항원 B4) (분화 항원 CD19) (T-세포 표면 항원 Leu-12) (CD 항원 CD19)	1-19	20	556	CD19	228, 436, 644, 852, 1060, 1268, 1476, 1684, 1892, 2100, 2308, 2516, 2724
104	Q8NI17	IL31R	인터류킨-31 수용체 서브유닛 알파 (IL-31 수용체 서브유닛 알파) (IL-31R 서브유닛 알파) (IL-31R 알파) (IL-31RA) (사이토카인 수용체-유자 3) (GLM-R) (hGLM-R) (Gp130-유자 단백구 수용체) (Gp130-유자 수용체) (ZcytoR17)	1-19	21	732	IL31RA CRL3 GPL UNQ6368/PRO210 73/PRO21384	229, 437, 645, 853, 1061, 1269, 1477, 1685, 1893, 2101, 2309, 2517, 2725

[0156]

105	P08571	CD14	단핵구 분화 항원 CD14 (골수성 세포-특이 적 류신-脯부 당단백질) (CD 항원 CD14) [절단: 단핵구 분화 항원 CD14, 비뇨 형태; 단핵구 분화 항원 CD14, 막-결합 형태]	1-19	22	375	CD14	230, 438, 646, 854, 1062, 1270, 1478, 1686, 1894, 2102, 2310, 2518, 2726
106	P05154	IPSP	혈장 세린 프로테이스 억제자 (혈체 세린 프로테이스 억제자) (플라스미노겐 활성자 3) (PAI-3) (PAI3) (단백질 C 억제자) (PCI) (체르핀 A5)	1-19	23	406	SERPINA5 PCI PLANH3 PROCI	231, 439, 647, 855, 1063, 1271, 1479, 1687, 1895, 2103, 2311, 2519, 2727
107	P02787	TRFE	세로트랜스페린 (트랜스페린) (베타-1 금속-결합 글로불린) (시데로필린)	1-19	24	698	TF PRO1400	232, 440, 648, 856, 1064, 1272, 1480, 1688, 1896, 2104, 2312, 2520, 2728
108	P02671	FIBA	피브리노겐 알파 시술 [절단: 피브리노젠티드 A, 피브리노겐 알파 시술]	1-19	25	866	FGA	233, 441, 649, 857, 1065, 1273, 1481, 1689, 1897, 2105, 2313, 2521, 2729
109	P04216	THY1	Thy-1 막 당단백질 (CDw90) (Thy-1 항원) (CD 항원 CD90)	1-19	26	161	THY1	234, 442, 650, 858, 1066, 1274, 1482, 1690, 1898, 2106, 2314, 2522, 2730
110	P00747	PLMN	플라스미노겐 (EC 3.4.21.7) [절단: 플라스민 중쇄 A; 활성화 펩티드; 인지오스티딘; 플라스민 중쇄 A, 짧은 형태; 플라스민 경쇄 B]	1-19	27	810	PLG	235, 443, 651, 859, 1067, 1275, 1483, 1691, 1899, 2107, 2315, 2523, 2731

[0157]

111	P01764	HV323	면역글로불린 중 가변 3-23 (Ig 중쇄 V-III 영역 LAY) (Ig 중쇄 V-III 영역 POM) (Ig 중쇄 V-III 영역 TEI) (Ig 중쇄 V-III 영역 TIL) (Ig 중쇄 V-III 영역 TUR) (Ig 중쇄 V-III 영역 VH26) (Ig 중쇄 V-III 영역 WAS) (Ig 중쇄 V-III 영역 ZAP)	1-19	28	117	IGHV3-23	236, 444, 652, 860, 1068, 1276, 1484, 1692, 1900, 2108, 2316, 2524, 2732
112	P16150	LEUK	류코지알린 (칼락토당단백질) (GALGP) (백혈구 시알로당단백질) (시알로포린) (CD 항원 CD43)	1-19	29	400	SPN CD43	237, 445, 653, 861, 1069, 1277, 1485, 1693, 1901, 2109, 2317, 2525, 2733
113	Q6DN72	FCRL6	Fc 수용체-유사 단백질 6 (FcR-유사 단백질 6) (FcRL6) (Fc 수용체 상동체 6) (FcRH6) (IFGP6)	1-19	30	434	FCRL6 FCRH6	238, 446, 654, 862, 1070, 1278, 1486, 1694, 1902, 2110, 2318, 2526, 2734
114	Q01151	CD83	CD83 항원 (hCD83) (B-세포 활성화 단백질) (세포 표면 단백질 HB15) (CD 항원 CD83)	1-19	31	205	CD83	239, 447, 655, 863, 1071, 1279, 1487, 1695, 1903, 2111, 2319, 2527, 2735
115	P07093	GDN	교체포-유래 백신 (GDN) (펜티데이스 억제자 7) (PI-7) (프로테이스 백신 1) (PN-1) (프로테이스 백신 1) (체르핀 E2)	1-19	32	398	SERPINE2 PI7 PN1	240, 448, 656, 864, 1072, 1280, 1488, 1696, 1904, 2112, 2320, 2528, 2736
116	Q8WW Q8	STAB2	스타빌린-2 (FAS1 EGF-유사 및 X-연관 도메인-합유 부착 분자 2) (파스시클린, EGF-유사, 리미닌-유형 EGF-유사 및 연관 도메인-합유 스캐빈 저 수용체 2) (FEEL-2) (내포 작용을 위한 히알루로난 수용체) [절단: 190 kDa 형태 스타빌린-2 (내포 작용을 위한 190 kDa 히알루로난 수용체)]	1-19	33	2551	STAB2 FEEL2 FELL FEX2 HARE	241, 449, 657, 865, 1073, 1281, 1489, 1697, 1905, 2113, 2321, 2529, 2737

[0158]

117	Q13291	SLAF1	신호 립프구성 활성화 분자 (CDw150) (IPO-3) (SLAM 패밀리 멤버 1) (CD 항원 CD150)	1-20	34	335	SLAMF1 SLAM	242, 450, 658, 866, 1074, 1282, 1490, 1698, 1906, 2114, 2322, 2530, 2738
118	P35225	IL13	인터류킨-13 (IL-13)	1-20	35	146	IL13 NC30	243, 451, 659, 867, 1075, 1283, 1491, 1699, 1907, 2115, 2323, 2531, 2739
119	P25942	TNRS5	총양 괴사 인자 수용체 수퍼패밀리 멤버 5 (B-세포 표면 항원 CD40) (Bp50) (CD40L 수용체) (CDw40) (CD 항원 CD40)	1-20	36	277	CD40 TNFRSF5	244, 452, 660, 868, 1076, 1284, 1492, 1700, 1908, 2116, 2324, 2532, 2740
120	P52803	EFNA5	에프린-A5 (AL-1) (EPH-연관 수용체 티로신 카나이제 리간드 7) (LERK-7)	1-20	37	228	EFNA5 EPLG7 LERK7	245, 453, 661, 869, 1077, 1285, 1493, 1701, 1909, 2117, 2325, 2533, 2741
121	Q15116	PDCD1	세포예정자 단백질 1 (단백질 PD-1) (hPD-1) (CD 항원 CD279)	1-20	38	288	PDCD1 PD1	246, 454, 662, 870, 1078, 1286, 1494, 1702, 1910, 2118, 2326, 2534, 2742
122	P05556	ITB1	인테그린 베타-1 (피브로넥틴 수용체 서브유닛 베타) (당단백질 IIa) (GPIIA) (VLA-4 서브유닛 베타) (CD 항원 CD29)	1-20	39	798	ITGB1 FNRB MDF2 MSK12	247, 455, 663, 871, 1079, 1287, 1495, 1703, 1911, 2119, 2327, 2535, 2743

[0159]

123	Q12891	HYAL2	하일루로나디제-2 (Hyal-2) (EC 3.2.1.35) (하일루로노글루루코사미나다이제-2) (폐 암종 단백질 2) (LuCa-2)	1-20	40	473	HYAL2 LUCA2	248, 456, 664, 872, 1080, 1288, 1496, 1704, 1912, 2120, 2328, 2536, 2744
124	Q8IV16	HDBP1	글리코질포스파티딜이노시톨- 담형 고밀도 지질 단백질-결합 단백질 1 (GPI-HBP1) (GPI-담형 HDL-결합 단백질 1) (고밀도 지질단백질-결합 단백질 1)	1-20	41	184	GPIHBP1 HBP1	249, 457, 665, 873, 1081, 1289, 1497, 1705, 1913, 2121, 2329, 2537, 2745
125	Q03167	TGFR3	전환성장 인자 베타 수용체 유형 3 (TGF-베타 수용체 유형 3) (TGFR-3) (베타글리akin) (전환성장 인자 베타 수용체 III) (TGF-베타 수용체 유형 III)	1-20	42	851	TGFBR3	250, 458, 666, 874, 1082, 1290, 1498, 1706, 1914, 2122, 2330, 2538, 2746
126	Q14246	AGRE1	부착 G 단백질-연결 수용체 E1 (EGF-유사 모듈 수용체 1) (EGF-유사 모듈-함유 뮤신-유사 호르몬 수용체-유사 1) (EMR1 호르몬 수용체)	1-20	43	886	ADGRE1 EMR1 TM7LN3	251, 459, 667, 875, 1083, 1291, 1499, 1707, 1915, 2123, 2331, 2539, 2747
127	P16871	IL7RA	인터류킨-7 수용체 서브유닛 알파 (IL-7 수용체 서브유닛 알파) (IL-7R 서브유닛 알파) (IL-7R-알파) (IL-7RA) (CDw127) (CD 항원 CD127)	1-20	44	459	IL7R	252, 460, 668, 876, 1084, 1292, 1500, 1708, 1916, 2124, 2332, 2540, 2748
128	P61769	B2MG	베타-2-마이크로글로불린 [절단: 베타-2-마이크로글로불린 형태 pl 5.3]	1-20	45	119	B2M CDABP0092 HDCMA22P	253, 461, 669, 877, 1085, 1293, 1501, 1709, 1917, 2125, 2333, 2541, 2749

[0160]

129	Q9Y6W 8	ICOS	유도정 T-세포 공동자극자 (필생화-유도정 립포구 면역조정 분자) (CD 항원 CD278)	1-20	46	199	ICOS AILIM	254, 462, 670, 878, 1086, 1294, 1502, 1710, 1918, 2126, 2334, 2542, 2750
130	P10966	CD8B	T-세포 표면 당단백질 CD8 베타 시슬 (CD 항원 CD8b)	1-21	47	210	CD8B CD8B1	255, 463, 671, 879, 1087, 1295, 1503, 1711, 1919, 2127, 2335, 2543, 2751
131	Q9BZW 8	CD244	자연 살해 세포 주용체 2B4 (NK 세포 필생화-유도 리간드) (NAIL) (NK 세포 유형 I 주용체 단백질 2B4) (NKR2B4) (h2B4) (SLAM 파밀리 멤버 4) (SLAMF4) (신호 립포구성 필생화 분자 4) (CD 항원 CD244)	1-21	48	370	CD244 2B4	256, 464, 672, 880, 1088, 1296, 1504, 1712, 1920, 2128, 2336, 2544, 2752
132	P02778	CXL10	C-X-C 모티프 케모카인 10 (10 kDa 인터페론 감마-유도 단백질) (감마-IP10) (IP-10) (소-유도성 사이토카인 B10) [절단: CXCL10(1-73)]	1-21	49	98	CXCL10 INP10 SCYB10	257, 465, 673, 881, 1089, 1297, 1505, 1713, 1921, 2129, 2337, 2545, 2753
133	P18564	ITGB6	인테그린 베타-6	1-21	50	788	ITGB6	258, 466, 674, 882, 1090, 1298, 1506, 1714, 1922, 2130, 2338, 2546, 2754
134	O14525	ASTN1	아스트로택틴-1	1-21	51	1302	ASTN1 ASTN KIAA0289	259, 467, 675, 883, 1091, 1299, 1507, 1715, 1923, 2131, 2339, 2547, 2755

[0161]

135	P01130	LDLR	저밀도 지질단백질 수용체 (LDL 수용체)	1-21	52	860	LDLR	260, 468, 676, 884, 1092, 1300, 1508, 1716, 1924, 2132, 2340, 2548, 2756
136	P01732	CD8A	T-세포 표면 당단백질 CD8 일파 사슬 (T-릴포구 분화 항원 T8/Leu-2) (CD 항원 CD8a)	1-21	53	235	CD8A MAL	261, 469, 677, 885, 1093, 1301, 1509, 1717, 1925, 2133, 2341, 2549, 2757
137	P48061	SDF1	스트로마 세포-유래 인자 1 (SDF-1) (hSDF-1) (C-X-C 모티프 캐모기진 12) (간암에서 감소된 인터크린) (IRH) (hIRH) (Pre-B 세포 성장-자극 인자) (PBSF) [절단: SDF-1-베타(3-72); SDF-1-일파(3-7)]	1-21	54	93	CXCL12 SDF1 SDF1A SDF1B	262, 470, 678, 886, 1094, 1302, 1510, 1718, 1926, 2134, 2342, 2550, 2758
138	P01589	IL2RA	인터류킨-2 수용체 서브유닛 일파 (IL-2 수용체 서브유닛 일파) (IL-2-RA) (IL-2R 서브유닛 일파) (IL2-RA) (TAC 항원) (p55) (CD 항원 CD25)	1-21	55	272	IL2RA	263, 471, 679, 887, 1095, 1303, 1511, 1719, 1927, 2135, 2343, 2551, 2759
139	Q86T13	CLC14	C-유형 렌틴 도메인 패밀리 14 멤버 A (상피 성장 인자 수용체 5) (EGFR-5)	1-21	56	490	CLEC14A C14orf27 EGFR5 UNQ236/PRO269	264, 472, 680, 888, 1096, 1304, 1512, 1720, 1928, 2136, 2344, 2552, 2760
140	Q5DID0	UROL1	유로모톨린-유사 1 (올黠토린)	1-21	57	1318	UMODL1	265, 473, 681, 889, 1097, 1305, 1513, 1721, 1929, 2137, 2345, 2553, 2761

[0162]

141	P40189	IL6RB	인터류킨-6 수용체 서브유닛 베타 (IL-6 수용체 서브유닛 베타) (IL-6R 서브유닛 베타) (IL-6R-베타) (IL-6RB) (CDw130) (인터류킨-6 신호 전달자) (막 당단백질 130) (gp130) (온코스타틴-M 수용체 서브유닛 알파) (CD 항원 CD130)	1-22	58	918	IL6ST	266, 474, 682, 890, 1098, 1306, 1514, 1722, 1930, 2138, 2346, 2554, 2762
142	Q86YL7	PDPN	포도플라닌 (Aggrus) (당단백질 36) (Gp36) (PA2.26 항원) (T1-알파) (T1A)	1-22	59	162	PDPN GP36 PSEC0003 PSEC0025	267, 475, 683, 891, 1099, 1307, 1515, 1723, 1931, 2139, 2347, 2555, 2763
143	P55075	FGF8	설유마제포 성장 인자 8 (FGF-8) (인드로겐-유도 성장 인자) (AlGF) (에피린-결합 성장 인자 8) (HBGF-8)	1-22	60	233	FGF8 AlGF	268, 476, 684, 892, 1100, 1308, 1516, 1724, 1932, 2140, 2348, 2556, 2764
144	Q30201	HFE	선헌적 혈액 소증 단백질 (HLA-H)	1-22	61	348	HFE HLAH	269, 477, 685, 893, 1101, 1309, 1517, 1725, 1933, 2141, 2349, 2557, 2765
145	P07766	CD3E	T-세포 표면 당단백질 CD3 엔실론 사슬 (T-세포 표면 항원 T3/Leu-4 엔실론 사슬) (CD 항원 CD3e)	1-22	62	207	CD3E T3E	270, 478, 686, 894, 1102, 1310, 1518, 1726, 1934, 2142, 2350, 2558, 2766
146	P18827	SDC1	신데킨-1 (SYND1) (CD 항원 CD138)	1-22	63	310	SDC1 SDC	271, 479, 687, 895, 1103, 1311, 1519, 1727, 1935, 2143, 2351, 2559, 2767

[0163]

147	P55290	CAD13	카드레린-13 (심장 카드레린) (H-카드레린) (P105) (절단된 카드레린) (T-cad) (T-카드레린)	1-22	64	713	CDH13 CDHH	272, 480, 688, 896, 1104, 1312, 1520, 1728, 1936, 2144, 2352, 2560, 2768
148	P37173	TGFR2	TGF-베타 수용체 유형-II (TGFR-2) (EC 2.7.11.30) (TGF-베타 유형-II 수용체) (전환성장 인자-베타 수용체 유형-II) (TGF-베타 수용체 유형-II) (T-베타 R-II)	1-22	65	567	TGFBR2	273, 481, 689, 897, 1105, 1313, 1521, 1729, 1937, 2145, 2353, 2561, 2769
149	Q07325	CXCL9	C-X-C 모티프 케모카인 9 (감마-인터페론-유도 모노카인) (인터페론-감마에 의한 모노카인 유도) (HuMIG) (MIG) (소-유도성 사이토카인 B9)	1-22	66	125	CXCL9 CMK MIG SCYB9	274, 482, 690, 898, 1106, 1314, 1522, 1730, 1938, 2146, 2354, 2562, 2770
150	P04156	PRIO	주요 프리온 단백질 (PrP) (ASCR) (PrP27-30) (PrP33-35C) (CD 항원 CD230)	1-22	67	253	PRNP ALTPRP PRIP PRP	275, 483, 691, 899, 1107, 1315, 1523, 1731, 1939, 2147, 2355, 2563, 2771
151	P31785	IL2RG	사이토카인 수용체 공통 서브유닛 감마 (인터류킨-2 수용체 서브유닛 감마) (IL-2 수용체 서브유닛 감마) (IL-2R 서브유닛 감마) (IL-2RG) (감마 C) (p64) (CD 항원 CD132)	1-22	68	369	IL2RG	276, 484, 692, 900, 1108, 1316, 1524, 1732, 1940, 2148, 2356, 2564, 2772
152	P01579	IFNG	인터페론 감마 (IFN-감마) (면역 인터페론)	1-23	69	166	IFNG	277, 485, 693, 901, 1109, 1317, 1525, 1733, 1941, 2149, 2357, 2565, 2773

[0164]

153	P23229	ITA6	인테그린 알파-6 (CD49 항원-유사 폐밀리 멜버 F) (VLA-6) (CD 항원 CD49f) [절단: 인테그린 알파-6 중쇄, 인테그린 알파-6 경쇄; 가공된 인테그린 알파-6 (알파 6p)]	1-23	70	1130	ITGA6	278, 486, 694, 902, 1110, 1318, 1526, 1734, 1942, 2150, 2358, 2566, 2774
154	O60494	CUBN	큐빌린 (460 kDa 수용체) (장내인성 인자 수용체) (내인성 인자-코발이민 수용체) (내인성 인자-비타민 B12 수용체)	1-23	71	3623	CUBN IFCR	279, 487, 695, 903, 1111, 1319, 1527, 1735, 1943, 2151, 2359, 2567, 2775
155	P08575	PTPRC	수용체-유형 티로신-단백질 포스파타이제 C (EC 3.1.3.48) (백혈구 공통 항원) (L-CNA) (T200) (CD 항원 CD45)	1-23	72	1304	PTPRC CD45	280, 488, 696, 904, 1112, 1320, 1528, 1736, 1944, 2152, 2360, 2568, 2776
156	Q8IWY4	SCUB1	신호펩티드, CUB 및 EGF-유사 도메인-합유 단백질 1	1-23	73	988	SCUBE1	281, 489, 697, 905, 1113, 1321, 1529, 1737, 1945, 2153, 2361, 2569, 2777
157	Q08431	MFGM	락티드헤린 (유방 강피 항원 BA46) (HMFG) (MFGM) (유지방 구-EGF 인자 8) (MFG-E8) (SED1) [절단: 락티드헤린 짧은 형태, 매단]	1-23	74	387	MFGE8	282, 490, 698, 906, 1114, 1322, 1530, 1738, 1946, 2154, 2362, 2570, 2778
158	Q99665	I12R2	인티류킨-12 주용체 서브유닛 베타-2 (IL-12 주용체 서브유닛 베타-2) (IL-12R 서브유닛 베타-2) (IL-12R-베타-2) (IL-12RB2)	1-23	75	862	IL12RB2	283, 491, 699, 907, 1115, 1323, 1531, 1739, 1947, 2155, 2363, 2571, 2779

[0165]

159	Q6Q8B3	MO2R2	제포 표면 당단백질 CD200 수용체 2 (CD200 세포 표면 당단백질 수용체-유사 2) (CD200 (CD200 세포 표면 당단백질 수용체-유사 a) (CD200RLa) (제포 표면 당단백질 CD200 수용체 1-유사) (제포 표면 당단백질 OX2 수용체 2)	1-23	76	271	CD200R1L CD200R2	284, 492, 700, 908, 1116, 1324, 1532, 1740, 1948, 2156, 2364, 2572, 2780
160	Q07011	TNR9	종양因子 인자 수용체 슈퍼페밀리 멤버 9 (4-1BB 리간드 수용체) (CDw137) (T-세포 항원 4-1BB '상동체') (T-세포 항원 ILA) (CD 항원 CD137)	1-23	77	255	TNFRSF9 CD137 ILA	285, 493, 701, 909, 1117, 1325, 1533, 1741, 1949, 2157, 2365, 2573, 2781
161	Q8NHL6	LIRB1	백혈구 면역글로불린-유사 수용체 서브페밀리 B 멤버 1 (LIR-1) (백혈구 면역글로불린-유사 수용체 1) (CD85 항원-유사 패밀리 멤버 J) (면역글로불린-유사 전시물 2) (ILT-2) (단백구/대식세포 면역글로불린-유사 수용체 7) (MIR-7) (CD 항원 CD85j)	1-23	78	650	LILRB1 ILT2 LIR1 MIR7	286, 494, 702, 910, 1118, 1326, 1534, 1742, 1950, 2158, 2366, 2574, 2782
162	P36894	BMR1A	뼈 형태 형성 단백질 수용체 유형-1A (BMP 유형-1A 수용체) (BMPR-1A) (EC 2.7.11.30) (액티빈 수용체-유사 키나이아제 3) (ALK-3) (세린/트레오닌-단백질 키나이아제 수용체 R5) (SKRS5) (CD 항원 CD292)	1-23	79	532	BMPR1A ACVRLK3 ALK3	287, 495, 703, 911, 1119, 1327, 1535, 1743, 1951, 2159, 2367, 2575, 2783
163	Q16552	IL17	인터루킨-17A (IL-17A) (IL-17A) (제포독성 T-림프구-연관 항원 8) (CTLA-8)	1-23	80	155	IL17A CTLA8 IL17	288, 496, 704, 912, 1120, 1328, 1536, 1744, 1952, 2160, 2368, 2576, 2784
164	P42081	CD86	T-림프구 필생화 항원 CD86 (필생화 B7-2 항원) (B70) (BU63) (CTLA-4 카운터-수용체 B7.2) (FUN-1) (CD 항원 CD86)	1-23	8	329	CD86 CD28LG2	289, 497, 705, 913, 1121, 1329, 1537, 1745, 1953, 2161, 2369, 2577, 2785

[0166]

165	P43121	MUC18	세포 표면 당단백질 MUC18 (세포 표면 당단백질 P1H12) (촉색증 세포 부착 분자) (촉색증- 연관 항원 A32) (촉색증-연관 항원 MUC18) (S-엔도 1 내피- 연관 항원) (CD 항원 CD146)	1-23	82	646	MCAM MUC18	290, 498, 706, 914, 1122, 1330, 1538, 1748, 1954, 2162, 2370, 2578, 2786
166	O00206	TLR4	통-유사 주용체 4 (hToll) (CD 항원 CD284)	1-23	83	839	TLR4	291, 499, 707, 915, 1123, 1331, 1539, 1747, 1955, 2163, 2371, 2579, 2787
167	P42701	I12R1	인터류킨-12 수용체 서브유닛 베타-1 (IL-12 수용체 서브유닛 베타-1) (IL-12R 서브유닛 베타- 1) (IL-12R-베타-1) (IL-12RB1) (IL-12 수용체 베타 성분) (CD 항원 CD212)	1-23	84	662	IL12RB1 IL12R IL12RB	292, 500, 708, 916, 1124, 1332, 1540, 1748, 1956, 2164, 2372, 2580, 2788
168	P06729	CD2	T-세포 표면 항원 CD2 (작별구 수용체) (LFA-2) (LFA-3 수용체) (로제트 수용체) (T-세포 표면 항원 T11/Leu-5) (CD 항원 CD2)	1-24	85	351	CD2 SRBC	293, 501, 709, 917, 1125, 1333, 1541, 1749, 1957, 2165, 2373, 2581, 2789
169	P15328	FOLR1	풀신 수용체 알파 (FR-알파) (성인 풀신-결합 단백질) (FBP) (풀신 수용체 1) (풀신 수용체, 성인) (KB 세포 s FBP) (난소암- 연관 항원 MoV18)	1-24	86	257	FOLR1 FOLR	294, 502, 710, 918, 1126, 1334, 1542, 1750, 1958, 2166, 2374, 2582, 2790
170	P05112	IL4	인터류킨-4 (IL-4) (B-세포 자극성 인자 1) (BSF-1) (비네트라킨) (립프구 자극성 인자 1) (피트라킨라)	1-24	87	153	IL4	295, 503, 711, 919, 1127, 1335, 1543, 1751, 1959, 2167, 2375, 2583, 2791

[0167]

171	P06127	CD5	T-세포 표면 당단백질 CD5 (림프구 항원 T1/Leu-1) (CD 항원 CD5)	1-24	88	495	CD5 LEU1	296, 504, 712, 920, 1128, 1336, 1544, 1752, 1960, 2168, 2376, 2584, 2792
172	P32248	CCR7	C-C 케모카인 주용체 유형 7 (C- C CKR-7) (CC-CKR-7) (CCR-7) (BLR2) (CDw197) (월스타인-비 비아리스-유도 G-단백질 연결 수용체 1) (EBI1) (EBV-유도 G- 단백질 연결 수용체 1) (MIP-3 베타 수용체) (CD 항원 CD197)	1-24	89	378	CCR7 CMKBR7 EBI1 EVI1	297, 505, 713, 921, 1129, 1337, 1545, 1753, 1961, 2169, 2377, 2585, 2793
173	Q7Z7D3	VTCN1	V-set 도메인-함유 T-세포 활성화 억제자 1 (B7 상동체 4) (B7-H4) (B7h.5) (면역 공동자극 단백질 B7-H4) (단백질 B7S1) (T-세포 공동자극 분자 B7x)	1-24	90	282	VTCN1 B7H4 UNQ659/PRO1291	298, 506, 714, 922, 1130, 1338, 1546, 1754, 1962, 2170, 2378, 2586, 2794
174	P54756	EPHA5	에프라인 유형-A 수용체 5 (EC 2.7.10.1) (뇌-통이적 키나이제) (EPH 상동 키나이제 1) (EHK-1) (EPH-유사 키나이제 7) (EK7) (hEK7)	1-24	91	1037	EPHA5 BSK EHK1 HEK7 TYRO4	299, 507, 715, 923, 1131, 1339, 1547, 1755, 1963, 2171, 2379, 2587, 2795
175	Q92823	NRCA M	신경세포 세포 부착 분자 (Nr- CAM) (신경세포 표면 단백질 Bravo) (hBravo) (NgCAM-연관 세포 부착 분자) (Ng-CAM-연관)	1-24	92	1304	NRCAM KIAA0343	300, 508, 716, 924, 1132, 1340, 1548, 1756, 1964, 2172, 2380, 2588, 2796
176	P19320	VCAM1	혈관 세포 부착 단백질 1 (V-CAM 1) (VCAM-1) (INCAM-100) (CD 항원 CD106)	1-24	93	739	VCAM1	301, 509, 717, 925, 1133, 1341, 1549, 1757, 1965, 2173, 2381, 2589, 2797

[0168]

177	Q86UN2	R4RL1	레티풀론-4 수용체-유사 1 (Nogo 수용체-유사 2) (Nogo-66 수용체 상동체 2) (Nogo-66 수용체-연관 단백질 3) (NgR3)	1-24	94	441	RTN4RL1 NGRH2 NGRL2	302, 510, 718, 926, 1134, 1342, 1550, 1758, 1966, 2174, 2382, 2590, 2798
178	P33151	CADH5	카드레린-5 (7B4 항원) (혈관 내피 카드레린) (VE-카드레린) (CD 항원 CD144)	1-25	95	784	CDH5	303, 511, 719, 927, 1135, 1343, 1551, 1759, 1967, 2175, 2383, 2591, 2799
179	P17813	EGLN	엔도글린 (CD 항원 CD105)	1-25	96	658	ENG END	304, 512, 720, 928, 1136, 1344, 1552, 1760, 1968, 2176, 2384, 2592, 2800
180	P25445	TNR6	증양 괴사 인자 수용체 수퍼페밀리 멤버 6 (Apo-1 항원) (세포자멸사-폐개 표면 항원 FAS) (FASLG 수용체) (CD 항원 CD95)	1-25	97	335	FAS APT1 FAS1 TNFRSF6	305, 513, 721, 929, 1137, 1345, 1553, 1761, 1969, 2177, 2385, 2593, 2801
181	P01730	CD4	T-세포 표면 당단백질 CD4 (T-세포 표면 항원 T4/Leu-3) (CD 항원 CD4)	1-25	98	458	CD4	306, 514, 722, 930, 1138, 1346, 1554, 1762, 1970, 2178, 2386, 2594, 2802
182	Q685J3	MUC17	뮤신-17 (MUC-17) (소장 뮤신-3) (MUC-3)	1-25	99	4493	MUC17 MUC3	307, 515, 723, 931, 1139, 1347, 1555, 1763, 1971, 2179, 2387, 2595, 2803

[0169]

183	P17787	ACHB2	신경세포 미세틸룰린 수용체 서브유닛 베타-2	1-25	100	502	CHRN B2	308, 516, 724, 932, 1140, 1348, 1556, 1764, 1972, 2180, 2388, 2596, 2804
184	Q6UQ2 8	PLET1	태반-필천 견시풀 1 단백질	1-25	101	207	PLET1 C11orf34	309, 517, 725, 933, 1141, 1349, 1557, 1765, 1973, 2181, 2389, 2597, 2805
185	P13987	CD59	CD59 당단백질 (1F5 항원) (20 kDa 상동 제한 인자) (HRF-20) (HRF20) (MAC-억제 단백질) (MAC-IP) (MEM43 항원) (막 공격 복합체 억제 인자) (MACIF) (반응성 용해의 막 억제자) (MIRL) (프로테인) (CD 항원 CD59)	1-25	102	128	CD59 MIC11 MIN1 MIN2 MIN3 MSK21	310, 518, 726, 934, 1142, 1350, 1558, 1766, 1974, 2182, 2390, 2598, 2806
186	P10721	KIT	비만세포/줄기세포 성장 인자 수용체 Kit (SCFR) (EC 2.7.10.1) (열록백색 특성 단백질) (PBT) (원종양유전자 c-Kit) (티로신- 단백질 키나이제 Kit) (p145 c-kit) (v-kit 하디주기만 4 폐린 육종 바이러스 성 종양유전자 상동체) (CD 항원 CD117)	1-25	103	976	KIT SCFR	311, 519, 727, 935, 1143, 1351, 1559, 1767, 1975, 2183, 2391, 2599, 2807
187	P12319	FCERA	고친화성 면역글로불린 엘실론 수용체 서브유닛 알파 (Fc- 엘실론 RI-알파) (FcERI) (IgE Fc 수용체 서브유닛 알파)	1-25	104	257	FCER1A FCE1A	312, 520, 728, 936, 1144, 1352, 1560, 1768, 1976, 2184, 2392, 2600, 2808
188	Q9BZR6	RTN4R	레티큘론-4 수용체 (Nogo 수용체) (NgR) (Nogo-66 수용체)	1-26	105	473	RTN4R NOGOR UNQ330/PRO526	313, 521, 729, 937, 1145, 1353, 1561, 1769, 1977, 2185, 2393, 2601, 2809

189	P25063	CD24	신호 전달자 CD24 (소 제포 폐 암종 클러스터 4 항원) (CD 항원 CD24)	1-26	106	80	CD24 CD24A	314, 522, 730, 938, 1146, 1354, 1562, 1770, 1978, 2186, 2394, 2602, 2810
190	Q9NR97	TLR8	통-유자 수용체 8 (CD 항원 CD288)	1-26	107	1041	TLR8 UNQ249/PRO286	315, 523, 731, 939, 1147, 1355, 1563, 1771, 1979, 2187, 2395, 2603, 2811
191	Q8N131	PORIM	포리민 (각질체포-연관 박관통 단백질 3) (KCT-3) (프로-중앙층 수용체 유도 박 손상) (박관통 단백질 123)	1-26	108	208	TMEM123 KCT3 PSEC0111 UNQ641/PRO1271	316, 524, 732, 940, 1148, 1356, 1564, 1772, 1980, 2188, 2396, 2604, 2812
192	P49771	FLT3L	Fms-연관 티로신 카나이제 3 리간드 (Flt3 리간드) (Flt3L) (SL 사이토카인)	1-26	109	235	FLT3LG	317, 525, 733, 941, 1149, 1357, 1565, 1773, 1981, 2189, 2397, 2605, 2813
193	P02679	FIBG	피브리노겐 감마 사슬	1-26	110	453	FGG PRO2061	318, 526, 734, 942, 1150, 1358, 1566, 1774, 1982, 2190, 2398, 2606, 2814
194	P14784	IL2RB	인터루킨-2 수용체 서브유닛 베타 (IL-2 수용체 서브유닛 베타) (IL-2R 서브유닛 베타) (IL-2RB) (고친화성 IL-2 수용체 서브유닛 베타) (p70-75) (p75) (CD 항원 CD122)	1-26	111	551	IL2RB	319, 527, 735, 943, 1151, 1359, 1567, 1775, 1983, 2191, 2399, 2607, 2815

[0171]

195	P05362	ICAM1	내부세포정 부착 분자 1(ICAM-1) (주요 군 리노바이러스 수용체) (CD 항원 CD54)	1-27	112	532	ICAM1	320, 528, 736, 944, 1152, 1360, 1568, 1776, 1984, 2192, 2400, 2608, 2816
196	Q13740	CD166	CD166 항원 (활성화된 백혈구 세포 부착 분자) (CD 항원 CD166)	1-27	113	583	ALCAM MEMD	321, 529, 737, 945, 1153, 1361, 1569, 1777, 1985, 2193, 2401, 2609, 2817
197	Q13443	ADAM9	디스인테그린 및 금속단백분해효소 도메인-함유 단백질 9 (ADAM 9) (EC 3.4.24.-) (세포성 디스인테그린-연관 단백질) (멜트린-감마) (메틸로프로테이제/디스인테그 린/시스테인-풍부 단백질 9) (골수증 세포 금속단백분해효소)	1-28	114	819	ADAM9 KIAA0021 MCMMP MDC9 MLTNG	322, 530, 738, 946, 1154, 1362, 1570, 1778, 1986, 2194, 2402, 2610, 2818
198	P14151	LYAM1	L-멜트린 (CD62 항원-유사 파밀리 멤버 L) (백혈구 부착 분자 1) (LAM-1) (백혈구 표면 항원 Leu-8) (백혈구-내피 세포 부착 분자 1) (LECAM1) (лим프절 귀소 수용체) (TQ1) (gp90-MEL) (CD 항원 CD62L)	1-28	115	372	SELL LNHR LYAM1	323, 531, 739, 947, 1155, 1363, 1571, 1779, 1987, 2195, 2403, 2611, 2819
199	P56199	ITA1	인테그린 일파-1 (CD49 항원- 유사 파밀리 멤버 A) (리미닌 및 콜리겐 수용체) (VLA-1) (CD 항원 CD49a)	1-28	116	1179	ITGA1	324, 532, 740, 948, 1156, 1364, 1572, 1780, 1988, 2196, 2404, 2612, 2820
200	P11279	LAMP1	리소좀-연관 막 당단백질 1 (LAMP-1) (리소좀-연관 막 단백질 1) (CD107 항원-유사 파밀리 멤버 A) (CD 항원 CD107a)	1-28	117	417	LAMP1	325, 533, 741, 949, 1157, 1365, 1573, 1781, 1989, 2197, 2405, 2613, 2821

[0172]

201	P40259	CD79B	B-세포 항원 수용체 복합체-연관 단백질 베타 서브(Β-세포-특이적 당단백질 B29) (Ig-베타) (면역글로불린-연관 B29 단백질) (CD 항원 CD79b)	1-28	118	229	CD79B B29 IGB	326, 534, 742, 950, 1158, 1366, 1574, 1782, 1990, 2198, 2406, 2614, 2822
202	P43681	ACHA4	신경체포 아제틸콜린 수용체 서브유닛 일파-4	1-28	119	627	CHRNA4 NACRA4	327, 535, 743, 951, 1159, 1367, 1575, 1783, 1991, 2199, 2407, 2615, 2823
203	P18627	LAG3	림포구 활성화 유전자 3 단백질 (LAG-3) (단백질 FDC) (CD 항원 CD223)	1-28	120	525	LAG3 FDC	328, 536, 744, 952, 1160, 1368, 1576, 1784, 1992, 2200, 2408, 2616, 2824
204	Q5ZPR3	CD276	CD276 항원 (4Ig-B7-H3) (B7 상동체 3) (B7-H3) (공통자 국 분자) (CD 항원 CD276)	1-28	121	534	CD276 B7H3 PSEC0249 UNQ309/PRO352	329, 537, 745, 953, 1161, 1369, 1577, 1785, 1993, 2201, 2409, 2617, 2825
205	P23415	GLRA1	글리신 수용체 서브유닛 일파-1 (글리신 수용체 48 kDa 서브유닛) (글리신 수용체 스트리키닌-결합 서브유닛)	1-28	122	457	GLRA1	330, 538, 746, 954, 1162, 1370, 1578, 1786, 1994, 2202, 2410, 2618, 2826
206	Q8TD46	MO2R1	세포 표면 당단백질 CD200 수용체 1 (CD200 세포 표면 당단백질 수용체) (세포 표면 당단백질 OX2 수용체 1)	1-28	123	325	CD200R1 CD200R CRTR2 MOX2R OX2R UNQ2522/PRO601 5	331, 539, 747, 955, 1163, 1371, 1579, 1787, 1995, 2203, 2411, 2619, 2827

[0173]

207	P17301	ITA2	인테그린 일파-2 (CD49 항원-유사 폐밀리 멤버 B) (콜라겐 수용체) (헬소판 막 담당백질 1a) (GPIa) (VLA-2 서브유닛 일파) (CD 항원 CD49b)	1-29	124	1181	ITGA2 CD49B	332, 540, 748, 956, 1164, 1372, 1580, 1788, 1996, 2204, 2412, 2620, 2828
208	P12821	ACE	인지오텐신-전환 효소 (ACE) (EC 3.2.1.-) (EC 3.4.15.1) (디펩티딜 카르복시펩티데이스 I) (카니나제 II) (CD 항원 CD143) [절단 인지오텐신-전환 효소, 용해 형태]	1-29	125	1306	ACE DCP DCP1	333, 541, 749, 957, 1165, 1373, 1581, 1789, 1997, 2205, 2413, 2621, 2829
209	Q14118	DAG1	디스트로글리칸 (디스트로핀-연관 당단백질 1) [절단 일파-디스트로글리칸 (일파-DG); 베타-디스트로글리칸 (베타-DG)]	1-29	126	895	DAG1	334, 542, 750, 958, 1166, 1374, 1582, 1790, 1998, 2206, 2414, 2622, 2830
210	P05231	IL6	인터루킨-6 (IL-6) (B-세포 자극성 인자 2) (BSF-2) (CTL 분화 인자) (CDF) (온-케세포 성장 인자) (인터페론 베타-2) (IFN-베타-2)	1-29	127	212	IL6 IFNB2	335, 543, 751, 959, 1167, 1375, 1583, 1791, 1999, 2207, 2415, 2623, 2831
211	O00602	FCN1	피콜린-1 (콜라겐/피브리노겐 도메인-합유 당단백질 1) (피콜린-A) (피콜린-일파) (M-피콜린)	1-29	128	326	FCN1 FCNM	336, 544, 752, 960, 1168, 1376, 1584, 1792, 2000, 2208, 2416, 2624, 2832
212	Q9Y6Q6	TNR11	증양 괴사 인자 수용체 수퍼페밀리 멤버 11A (피골세포 분화 인자 수용체) (ODFR) (NF-KB 의 수용체 활성자) (CD 항원 CD265)	1-29	129	616	TNFRSF11A RANK	337, 545, 753, 961, 1169, 1377, 1585, 1793, 2001, 2209, 2417, 2625, 2833

[0174]

213	Q9ULI3	HEG1	단백질 HEG-상통체 1	1-29	130	1381	HEG1 KIAA1237	338, 546, 754, 962, 1170, 1378, 1586, 1794, 2002, 2210, 2418, 2626, 2834
214	Q8NBP 7	PCSK9	프로단백질 전환효소 서브릴리신/펩신 유형 9 (EC 3.4.21.-) (신경 세포자발사-조절 전환효소 1) (NARC-1) (프로단백질 전환효소 9) (PC9) (서브릴리신/펩신-유사 프로테이스 PC9)	1-30	131	692	PCSK9 NARC1 PSEC0052	339, 547, 755, 963, 1171, 1379, 1587, 1795, 2003, 2211, 2419, 2627, 2835
215	P02675	FIIBB	피브리노겐 베타 사슬 [절단: 피브리노펜티드 B; 피브리노겐 베타 사슬]	1-30	132	491	FGB	340, 548, 756, 964, 1172, 1380, 1588, 1796, 2004, 2212, 2420, 2628, 2836
216	P06756	ITAV	인테그린 알파-V (비트로넥틴 수용체 서브유닛 알파) (CD 항원 CD51) [절단: 인테그린 알파-V 종쇄, 인테그린 알파-V 경쇄]	1-30	133	1048	ITGAV MSK8 VNRA	341, 549, 757, 965, 1173, 1381, 1589, 1797, 2005, 2213, 2421, 2629, 2837
217	O60609	GFR A3	GDNF 폐밀리 수용체 알파-3 (GDNF 수용체 알파-3) (GDNFR- 알파-3) (GFR-알파-3)	1-31	134	400	GFR A3 UNQ339/PRO538/ PRO3664	342, 550, 758, 966, 1174, 1382, 1590, 1798, 2006, 2214, 2422, 2630, 2838
218	P50895	BCAM	기저체포 부착 분자 (이우베르거 B 항원) (B-CAM 세포 표면 당단백질) (F8/G253 항원) (루테린 항원) (무테린 혈액 군 당단백질) (CD 항원 CD239)	1-31	135	628	BCAM LU MSK19	343, 551, 759, 967, 1175, 1383, 1591, 1799, 2007, 2215, 2423, 2631, 2839

[0175]

219	P28906	CD34	조형전구체포 항원 CD34 (CD 항원 CD34)	1-31	136	385	CD34	344, 552, 760, 968, 1176, 1384, 1592, 1800, 2008, 2216, 2424, 2632, 2840
220	P08514	ITA2B	인테그린 알파-IIb (GP 알파-IIb) (GPIIb) (열소판 막 당단백질 IIb) (CD 항원 CD41) [첨단: 인테그린 알파-IIb 중쇄; 인테그린 알파-IIb 경쇄, 형태 1; 인테그린 알파-IIb 경쇄, 형태 2]	1-31	137	1039	ITGA2B GP2B ITGAB	345, 553, 761, 969, 1177, 1385, 1593, 1801, 2009, 2217, 2425, 2633, 2841
221	P00742	FA10	옹고 인자 X (EC 3.4.21.6) (Stuart 인자) (스튜어트-프리워 인자) [첨단: 인자 X 경쇄; 인자 X 중쇄; 절경화된 인자 Xa 중쇄]	1-31	138	488	F10	346, 554, 762, 970, 1178, 1386, 1594, 1802, 2010, 2218, 2426, 2634, 2842
222	P26006	ITA3	인테그린 알파-3 (CD49 항원-유사 폐밀리 맨버 C) (FRP-2) (길락토 단백질 B3) (GAPB3) (VLA-3 서브유닛 알파) (CD 항원 CD49c) [첨단: 인테그린 알파-3 중쇄; 인테그린 알파-3 경쇄]	1-32	139	1051	ITGA3 MSK18	347, 555, 763, 971, 1179, 1387, 1595, 1803, 2011, 2219, 2427, 2635, 2843
223	P13726	TF	조직 인자 (TF) (옹고 인자 III) (트롬보플라스틴) (CD 항원 CD142)	1-32	140	295	F3	348, 556, 764, 972, 1180, 1388, 1596, 1804, 2012, 2220, 2428, 2636, 2844
224	P11912	CD79A	B-세포 항원 수용체 복합체-연관 단백질 알파 시슬 (Ig-알파) (MB-1 막-당단백질) (막-질 험 면역글로불린-연관 단백질) (표면 IgM-연관 단백질) (CD 항원 CD79a)	1-32	141	226	CD79A IGA MB1	349, 557, 765, 973, 1181, 1389, 1597, 1805, 2013, 2221, 2429, 2637, 2845

[0176]

225	Q9H6X2	ANTR1	탄저균독소 주용체 1 (중앙 대피 마커 8)	1-32	142	564	ANTXR1 ATR TEM8	350, 558, 766, 974, 1182, 1390, 1598, 1806, 2014, 2222, 2430, 2638, 2846
226	Q8IWK6	AGRA3	부착 G 단백질-연결 수용체 A3 (G-단백질 연결 수용체 125)	1-33	143	1321	ADGRA3 GPR125 UNQ556/PRO1113	351, 559, 767, 975, 1183, 1391, 1599, 1807, 2015, 2223, 2431, 2639, 2847
227	P58335	ANTR2	탄저균독소 주용체 2 (모세관 형태발생 유전자 2 단백질) (CMG-2)	1-33	144	489	ANTXR2 CMG2	352, 560, 768, 976, 1184, 1392, 1600, 1808, 2016, 2224, 2432, 2640, 2848
228	P06731	CEAM5	암배 항원-연관 세포 부착 분자 5 (암배 항원) (CEA) (해변 항원 100) (CD 항원 CD66e)	1-34	145	702	CEACAM5 CEA	353, 561, 769, 977, 1185, 1393, 1601, 1809, 2017, 2225, 2433, 2641, 2849
229	P33681	CD80	T-림프구 활성화 항원 CD80 (활성화 B7-1 항원) (BB1) (CTLA-4 카운터-수용체 B7.1) (B7) (CD 항원 CD80)	1-34	146	288	CD80 CD28LG CD28LG1 LAB7	354, 562, 770, 978, 1186, 1394, 1602, 1810, 2018, 2226, 2434, 2642, 2850
230	P38567	HYALP	히알루로나이아제 PH-20 (Hyal-PH20) (EC 3.2.1.35) (히알루로노글루코사미나이아제 PH-20) (정자 부착 분자 1) (정자 표면 단백질 PH-20)	1-35	147	509	SPAM1 HYAL3 PH20	355, 563, 771, 979, 1187, 1395, 1603, 1811, 2019, 2227, 2435, 2643, 2851

[0177]

231	P16410	CTLA4	세포독성 T-림프구 단백질 4 (세포독성 T-림프구-연관 항원 4) (CTLA-4) (CD 항원 CD152)	1-35	148	223	CTLA4 CD152	356, 564, 772, 980, 1188, 1396, 1604, 1812, 2020, 2228, 2436, 2644, 2852
232	P15814	IGLL1	면역글로불린 립다-유사 풀리펩티드 1 (CD179 항원-유사 페밀리 멘버 B) (Ig 립다-5) (면역글로불린 오마가 풀리펩티드) (면역글로불린-연관 단백질 14.1) (CD 항원 CD179b)	1-37	149	213	IGLL1 IGL1	357, 565, 773, 981, 1189, 1397, 1605, 1813, 2021, 2229, 2437, 2645, 2853
233	Q92956	TNR14	중앙 괴사 인자 수용체 슈퍼페밀리 멤버 14 (헤르페스 비이러스 친임 매개자 A) (헤르페스비이러스 친임 매개자 A) (HveA) (중앙 괴사 인자 수용체-유사 2) (TR2) (CD 항원 CD270)	1-38	150	283	TNFRSF14 HVEA HVEM UNQ329/PRO509	358, 566, 774, 982, 1190, 1398, 1606, 1814, 2022, 2230, 2438, 2646, 2854
234	Q86VB7	C163A	스케빌저 수용체 시스테인-풀부 유형 1 단백질 M130 (헤모글로빈 스케빌저 수용체) (CD 항원 CD163) [절단-용해 CD163 (sCD163)]	1-41	151	1156	CD163 M130	359, 567, 775, 983, 1181, 1399, 1607, 1815, 2023, 2231, 2439, 2647, 2855
235	P08648	ITGA5	인테그린 알파-5 (CD49 항원- 유사 페밀리 멤버 E) (피브로네틴 수용체 서브유닛 알파) (인테그린 알파-F) (VLA-5) (CD 항원 CD49e) [절단- 인테그린 알파-5 중쇄; 인테그린 알파-5 경쇄]	1-41	152	1049	ITGA5 FNRA	360, 568, 776, 984, 1192, 1400, 1608, 1816, 2024, 2232, 2440, 2648, 2856
236	P16109	LYAM3	P-겔렉틴 (CD62 항원-유사 페밀리 멤버 P) (과립 막 단백질 140) (GMP-140) (백혈구-내피 세포 부착 분자 3) (LECAM3) (헬소판 절경화 의존성 과립-외막 단백질) (PADGEM) (CD 항원 CD62P)	1-41	153	830	SELP GMRP GRMP	361, 569, 777, 985, 1193, 1401, 1609, 1817, 2025, 2233, 2441, 2649, 2857

237	O75326	SEMA7A	세마포린-7A (CDw108) (JMH 혈액 군 항원) (존-필던-히겐 인간 혈액 군 Ag) (세마포린-K1) (Sema K1) (세마포린-L) (Sema L) (CD 항원 CD108)	1-44	154	666	SEMA7A CD108 SEMAL	362, 570, 778, 986, 1194, 1402, 1610, 1818, 2026, 2234, 2442, 2650, 2858
238	Q8N2Q 7	NLGN1	뉴로리간-1	1-45	155	840	NLGN1 KIAA1070	363, 571, 779, 987, 1195, 1403, 1611, 1819, 2027, 2235, 2443, 2651, 2859
239	Q86UN3	R4RL2	레티콜론-4 수용체-유사 2 (Nogo 수용체-유사 3) (Nogo-66 수용체 상동체 1) (Nogo-66 수용체-연관 단백질 2) (NgR2)	1-46	156	420	RTN4RL2 NGRH1 NGRL3	364, 572, 780, 988, 1196, 1404, 1612, 1820, 2028, 2236, 2444, 2652, 2860

[0178]

따라서, 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 서열 번호: 1 - 156, 76948 - 76951 중 어느 하나에 의해 정의된 바와 같은 아미노산 서열, 또는 상기 서열 중 임의의 서열의 (바람직하게는 가능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 임의의 이들 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 아미노산 서열을 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 암호화할 수 있다.

[0179]

[0180]

[0181] 따라서, 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 서열 번호: 209 - 364, 417 - 572, 625 - 780, 833 - 988, 1041 - 1196, 1249 - 1404, 1457 - 1612, 1665 - 1820, 1873 - 2028, 2081 - 2236, 2289 - 2444, 2497 - 2652, 2705 - 2860, 76952 - 77003 중 어느 하나에 의해 정의된 바와 같은 핵산 서열, 또는 상기 서열 중 임의의 서열의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 임의의 이들 서열 중 어느 하나와 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 핵산 서열을 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 포함할 수 있다.

링커 (L)

[0183] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자의 적어도 하나의 암호화 영역은 추가로 e. 적어도 하나의 링커를 암호화한다.

[0184] 용어 "링커"는 바람직하게는 웨티드 링커, 즉 전형적으로 2 개의 폴리웹티드 서열을 연결(connecting) 또는 연결(linking)하는 짧은 (즉, 1-150 개 아미노산, 바람직하게는 1-50 개 아미노산, 보다 바람직하게는 1 개 내지 20 개 아미노산을 포함), 선형 아미노산 서열을 지칭한다. 본 발명에 따른 링커는 인간, 동물, 식물, 박테리아 또는 바이러스 기원의 임의의 단백질로부터 유래될 수 있다. 본 발명에 따른 링커는 자연 발생 또는 인공 (즉, 합성 또는 비-자연발생) 링커일 수 있다. 바람직하게는, 링커(들)는 비-면역원성이며, 즉 면역 반응을 유발하지 않는다. 링커는 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 의해 암호화된 항원성 융합 단백질의 적어도 2 개의 성분을 연결(connect) 또는 연결(link)하는 데 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 인공 핵산 분자의 암호화 영역은 본 명세서에 기재된 바와같이 적어도 하나의 링커, 또는 복수의 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 동일하거나 상이한 링커를 암호화할 수 있다. 복수의 링커가 인공 핵산 분자에 의해 암호화되는 경우, 링커는 각각의 링커를 암호화하는 아미노산 서열 및/또는 핵산 서열이 상이한 것이 특히 바람직하다.

[0185] 관심 있는 웨티드 링커는 본 발명이 속하는 기술 분야에 일반적으로 잘 알려져 있으며 연성 링커(flexible linker), 강성 링커(rigid linker) 및 절단 가능한 링커(cleavable linker)의 3 가지 유형으로 분류될 수 있다. 연성 링커는 일반적으로 결합된 폴리웹티드 서열이 어느 정도의 이동 또는 상호 작용을 요구할 때 적용된다. 이들은 일반적으로 작고, 비극성 (예를 들어, Gly) 또는 극성 (예를 들어, Ser 또는 Thr) 아미노산이 풍부하여 우수한 유연성 및 용해도를 제공하고 연결된 폴리웹티드 서열의 이동성을 지원한다. 예시적인 연성 링커 암(arm) 서열은 전형적으로 약 4 내지 약 10 개의 글리신 잔기를 함유한다. Ser 또는 Thr의 혼입은 물 분자와 수소 결합을 형성함으로써 수용액에서 링커의 안정성을 유지할 수 있고, 따라서 링커와 단백질 부분 사이의 불리한 상호 작용을 감소시킨다.

[0186] 가장 일반적으로 사용되는 연성 링커는 주로 Gly 및 Ser 잔기의 스트레치 ("GS" 링커)로 구성된 서열을 갖는다. 가장 널리 사용되는 연성 링커의 예는 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)_n의 서열을 갖는다. 시본 수 "n"을 조정함으로써, 이 GS 링커의 길이는 단백질 도메인의 적절한 분리를 달성하거나 필요한 도메인 간 상호 작용을 유지하도록 최적화될 수 있다. GS 링커 이외에도, 많은 다른 연성 링커가 본 발명이 속하는 기술 분야에 잘 알려져 있다. 이들 연성 링커는 또한 Gly 및 Ser와 같은 작은 또는 극성 아미노산이 풍부하지만, 유연성을 유지하기 위해 Thr 및 Ala와 같은 추가 아미노산뿐만 아니라 용해도를 향상시키기 위해 Lys 및 Glu와 같은 극성 아미노산을 포함할 수 있다. 강성 링커는 결합된 폴리웹티드 서열의 분리를 보장하고 간섭 또는 입체 장애를 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 한편, 절단 가능한 링커는 생체 내에서 유리 기능성 도메인을 방출하기 위해 도입될 수 있다. 예를 들어, 절단 가능한 링커는 카텝신(cathepsin) 또는 트립신(trypsin)과 같은 효소의 절단에 민감한 Arg-Arg 또는 Lys-Lys일 수 있다. Chen et al. Adv Drug Deliv Rev. 2013 Oct 15; 65(10): 1357-1369는 가장 일반적으로 사용되는 웨티드 링커 및 이들의 응용을 검토하고, 그 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0187] 본 발명과 관련하여 관심 있는 링커는 그중에서도 WO 2002/014478, WO 2001/008636, WO 2013/171505, WO 2008/017517 및 WO 1997/047648에 개시되어 있으며, 이들은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0188] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 적어도 하나의 링커를 암호화하며, 이는 바람직하게는 선택적으로 SGGSGGSGG, RR, LL, GGGGSGGGT, GGGGSGGGG, GPSL, GSTVAAPS, TVAAPSGS, GSTVAAPSGS, GGGGS, TVAAPS, GS, PAS, PAVPPP, TVSDVP, TGLDSP, HYGAEALERAG,

AAY, AAAA, G, SG, GGS, GSG, SGG, GGG, GGGS, SGGS, GGGGSGGS, GGGGSGGGS, GGGGSGGGSGGGGS, AKTPKLEEGEFSEAR, AKTPKLEEGEFSEARV, AKTPKLGG, SAKTPKLGG, AKTPKLEEGEFSEARV, SAKTP, SAKTPKLGG, RADAAP, RADAAPTVS, RADAAAAGGPGS, RADAAAAGGGGS, SAKTP, SAKTPKLGG, SAKTPKLEEGEFSEARV, ADAAP, ADAAPTVSIFPP, TVAAP, TVAAPSVFIFPP, QPKAAP, QPKAAPSVTLFPP, AKTTPP, AKTTPPSVTPLAP, AKTTAP, AKTAPSVYPLAP, ASTKGP, ASTKGPSVPLAP, GENKVEYAPALMALS, GPAKELTPLKEAKVS 및 GHEAAVMQVQYPAS로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 비-면역원성 링커이다.

[0189] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 적어도 하나의 링커를 암호화하며, 이는 바람직하게는 선택적으로 서열 번호: 2937, 76400-76418, 77018- 77058 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 비-면역원성 링커이다.

[0190] 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 서열 번호: 2936, 76494, 76569, 76475-76493, 76550-76568, 77059-77061 중 어느 하나에 따른 핵산 서열, 또는 이의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 선호도가 증가하는 순서로 상기 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 핵산 서열을 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 포함한다.

T 헬퍼 에피토프 (TH)

[0192] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 영역은 바람직하게는 f. 적어도 하나의 T 헬퍼 에피토프(T helper epitope)를 추가로 암호화할 수 있다.

[0193] 바람직한 실시예에 따르면, 상기 적어도 하나의 T 헬퍼 에피토프를 암호화하는 핵산 서열은 적어도 하나의 IRST_{epm} 유래 아미노산 서열 또는 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화하는 핵산 서열에 (프레임으로) 융합될 수 있다. 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 발현은 바람직하게는 (선택적으로 적절한 펩티드 링커를 통해) 상기 IRST_{epm} 유래 아미노산 서열 및/또는 상기 항원성 단백질 또는 펩티드 결합된 적어도 하나의 T 헬퍼 에피토프를 포함하는 융합 단백질을 야기할 수 있다. 발현된 항원성 융합 단백질을 가공하고 이의 단편 (T 헬퍼 에피토프 포함)을 MHC 분자에 로딩하여 항원-특이적 T 세포에 제시하고 이를 인식한다.

[0194] 본 발명에 따른 인공 핵산 분자는 적어도 하나의 암호화 영역에서 하나 또는 복수의 둘 또는 그 이상의 T 헬퍼 에피토프를 암호화할 수 있다. 일반적으로, 본 발명은 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 의해 암호화된 항원성 융합 단백질에서 임의의 적합한 순서로 본 명세서에 기재된 임의의 T 헬퍼 에피토프와 임의의 항원성 펩티드 또는 단백질, 임의의 IRST_{epm} 유래 추가 아미노산 서열, 임의의 링커, 및 임의의 신호 펩티드의 조합을 고려한다.

[0195] 용어 "T 헬퍼 에피토프"는 MHC 분자, 바람직하게는 MHC 클래스 II 분자에 결합하여 CD4⁺ T 헬퍼 (Th) 세포에 의해 인식될 수 있는 항원 결정기를 지칭한다. 바람직하게는, 이러한 T 헬퍼 에피토프는 CD4⁺ Th 세포 활성화, 분화 및/또는 증식 (통상적으로 "CD4⁺ Th 세포 반응"으로 지칭됨)을 유도하거나 향상시킨다. 활성화된 CD4⁺ Th 세포는 바람직하게는 (1) 세포 독성 T 림프구 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 분화 및/또는 증식 ("CTL 반응")을 (직접 또는 간접적으로) 유도 또는 향상시킬 수 있고, 및/또는 (2) 항체-생성 혈장 세포 분화 및/또는 증식 ("B 세포 반응")을 (직접 또는 간접적으로) 유도 또는 향상시킨다. 이와 관련하여, "직접 또는 간접적으로"는 활성화된 CD4⁺ Th 세포가 표적 세포 또는 이의 전구체 (예를 들어, B 세포)와의 직접적인 상호 작용을 통해 또는 표적 세포 또는 이의 전구체 (예를 들어, 숫(naïve) CD8⁺ T 세포)와 직접 상호 작용하는 다른 세포 (예를 들어, 수지상 세포)와의 상호 작용을 통해 간접적으로 각각의 면역 반응을 유도하거나 향상시킬 수 있음을 의미한다.

[0196] 따라서, T 헬퍼 에피토프는 유리하게는 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 의해 암호화된 항원성 펩티드 또는 단백질에 대한 CD4⁺ Th 세포 반응, CTL 반응 (바람직하게는 증가된 세포-매개 면역성 및 향상된, 예를 들어, 항종양 또는 항바이러스 면역 반응을 포함함)을 유도 또는 향상시키고 및/또는 B 세포 반응 (바람직하게는 증가된 항체 생산 및 향상된, 예를 들어, 항박테리아 면역 반응을 포함함)을 유도 또는 향상시키기 위해

사용될 수 있다.

[0197] 본 발명에 따른 T 헬퍼 에피토프는 인간, 동물, 식물, 박테리아 또는 바이러스 기원의 임의의 단백질로부터 유래될 수 있다. 본 발명에 따른 T 헬퍼 에피토프는 자연 발생 또는 인공(즉, 합성 또는 비자연발생) 에피토프일 수 있다. 일반적인 T 헬퍼 세포 에피토프, 즉 대부분의 MHC 클래스 II 일배체형과 상호 작용할 수 있는 무차별 또는 허용성(일반적인) T 헬퍼 에피토프를 사용하는 것이 바람직할 수 있으며, 따라서 바람직하게는 대다수의 인간 또는 다른 포유동물 집단에서 Th 세포 반응, CTL 반응 또는 B 세포 반응을 유도하거나 향상시킨다.

[0198] 본 발명과 관련하여, 바람직한 T 헬퍼 에피토프는 WO 2001/062284, WO 2010/023247, WO 2004/058297, WO 2004/000873 및 WO 2006/113792에 개시된 T 헬퍼 에피토프를 포함한다.

[0199] 본 발명과 관련하여 특히 바람직한 T 헬퍼 세포 에피토프는 PADRE; C형 간염 바이러스(Hepatitis C virus) (코어(Core)); C형 간염 바이러스 (E1); C형 간염 바이러스 (E2); C형 간염 바이러스 (NS2); C형 간염 바이러스 (NS3); C형 간염 바이러스 (NS4); C형 간염 바이러스 (NS4a); C형 간염 바이러스 (NS4b); C형 간염 바이러스 (NS5a); C형 간염 바이러스 (NS5b); A형 인플루엔자 (Influenza A); 홍역 바이러스(Measles virus) (F 단백질); 개홍역 바이러스(Canine distemper virus) (융합 단백질); 뮤신(Mucin)-1; 구제역바이러스(foot-and-mouth disease virus) (VP3); 구제역바이러스; 과상풍균(Clostridium tetani)); 인간면역결핍바이러스(Human immunodeficiency virus) 1 (gp120 단백질); 인간면역결핍바이러스 1 (gag 단백질); 인간면역결핍바이러스 1 (막당단백질(envelope glycoprotein)); 과상풍 톡시드(Tetanus Toxid); 인간유두종바이러스(Human papilloma virus) 16 (E17); 디프테리아 톡소이드(Diphtheria toxoid); 열대열원충(P. falciparum) (CS) 또는 이의 기능성 단편, 변이체 또는 유도체로부터 유래된 자연 발생 또는 인공 T 헬퍼 에피토프를 포함한다.

[0200] C- 및 N-말단에 D-아미노산을 갖거나 갖지 않는 WO 95/07707 및 Alexander J et al., 1994, *Immunity* 1: 751-761에 기술되어 있는 바와 같은 “PADRE” (pan DR epitope peptides”) 는 본 발명과 관련하여 바람직한 T 헬퍼 에피토프이다.

[0201] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 서열 번호: 3083 - 3294 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열, 또는 이의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 상기 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 T 헬퍼 에피토프를 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 암호화한다.

[0202] 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 서열 번호: 3295 - 3506, 3507 - 3718 중 어느 하나에 따른 핵산 서열, 또는 상기 서열 중 어느 하나의 (바람직하게는 기능성) 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 상기 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱더 바람직하게는 적어도 85%, 더욱더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 핵산 서열을 이의 적어도 하나의 암호화 영역에서 포함한다.

항원성 융합 단백질

[0204] 전술한 바와같이, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 항원성 융합 단백질을 암호화할 수 있다. 상기 항원성 융합 단백질은 바람직하게는 수용자 숙주 세포의 세포질에서 발현되고 (특히 번역됨), 단편으로 가공되고 MHC 클래스 I 및 바람직하게는 또한 MHC 클래스 II 분자 상에 로딩될 수 있다. 항원성 융합 단백질의 상이한 성분은 각각 상이한 기능적 역할을 수행하는 것이 바람직하다. 항원/에피토프의 제시는 전형적으로 엔도솜 리소좀 구획(endosomal lysosomal compartment)에서 항원성 융합 단백질의 분해를 필요로 한다. IRST_{epm} 유래 추가 아미노산 서열 (특히 TM 및 선택적으로 CD 도메인)은 바람직하게는 융합된 항원성 펩티드 또는 단백질을 원형질막으로의 트래피ング 및 원하는 MHC 가공 구획으로의 재순환을 통해 유도되며, 여기서 이들은 항원특이적 T 세포에 대한 제시를 위해 분해되고 MHC 클래스 I 및 특히 MHC 클래스 II 분자로 로딩된다. T 헬퍼 에피토프는 바람직하게는 T 헬퍼 세포 반응을 향상시킨다. 특정 이론에 구속되고자 하지 않으면서, CD4⁺ T 세포 도움은 CTL 반응 및 항종양 면역의 효과적인 유도에 중요하다고 생각된다. 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 독특한 디자인

은 MHC I 및 MHC II 동시 제시를 제공하고, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포 반응 둘 다를 달성하여 전체 면역 반응을 증가시키고 치료/예방 효과를 향상시킨다.

[0205] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 바람직하게는 5'→3' 방향으로 하기화학식 (I)의 적어도 하나의 암호화 영역을 포함한다:

$-(SIG)_a-(L)_b-[(AN)_c-(L)_d]_e-[(TH)_m-(L)_n]_o-(TMD/TMCD)_p-$

(I)

여기서

"SIG"는 바람직하게는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같이 신호 펩티드를 암호화하고,

"L"은 바람직하게는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같이 링커 서열을 암호화하고,

"AN"은 바람직하게는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같이 각각 독립적으로 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화하고,

"TH"는 바람직하게는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같이 T 헬퍼 에피토프를 암호화하고,

"TMD/TMCD"는 바람직하게는 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같이 외부 원형질막, 바람직하게는 막 관통 도메인, 및 선택적으로 세포질 도메인에 위치한 면역 반응 신호 전달 단백질로부터 유래된 아미노산 서열을 암호화하고,

b, d, m, n, o는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택된 정수이고,

a, c, e, p는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 선택된 정수이다.

바람직하게는, a, e 및 p는 1일 수 있다 -즉, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 영역에서 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같이 항원성 펩티드 또는 단백질에 (선택적으로 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같은 적합한 펩티드 링커를 통해) 연결된 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같이 신호 펩티드를 암호화하고, 이는 (선택적으로 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같은 적합한 펩티드 링커를 통해) 본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같이 IRST_{epm} 유래 막관통 도메인 (선택적으로 세포질 도메인에 연결됨)에 연결된다. 보다 바람직하게는, a b, c, d, e, m, n, o 및 p는 각각 1, 즉 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 암호화 영역은 본 명세서에 기재된 각각의 성분 중 하나를 암호화할 수 있다. 항원성 융합 단백질 (SIG, L, AN, TH, TMD/TMCD)의 개별 성분은 임의의 적합한 순서로 배열 (및 암호화)될 수 있다.

RNA

본 발명의 인공 핵산 분자는 바람직하게는 RNA일 수 있다. 용어 "RNA"는 상기 분자를 형성하기 위해 결합된 뉴클레오티드의 특이적인 연속성을 특징으로 하는 리보핵산 분자(즉, 그들의 RNA 서열)를 지칭하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 용어 "RNA"는 각각의 맥락에서 통상의 기술자가 쉽게 이해할 수 있는 RNA 분자 또는 RNA 서열을 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명과 관련하여 사용되는 용어 "RNA"는 바람직하게는 RNA 분자를 지칭한다 (그중에서도 상기 분자는 그의 특정 RNA 서열에 의해 특징지어진다). 서열 변형과 관련하여 용어 "RNA"는 변형된 RNA 서열과 관련이 있는 것으로 이해되지만, (그들의 RNA 서열과 관련하여 변형된) 전형적으로 생성된 RNA 분자도 포함한다.

바람직한 실시예에서, RNA는 mRNA, 바이러스 RNA 또는 레플리콘(replicon) RNA, 바람직하게는 mRNA일 수 있다.

실시예에서, 인공 RNA는 원형 RNA이다. 본 명세서에 사용된 바와같이, "원형 RNA" 또는 "circRNA"는 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화할 수 있는 원형 폴리뉴클레오티드로 이해되어야 한다. 예를 들어, 상기 원형 RNA는 LASV로부터 유래된 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 암호화하는 적어도 하나의 암호화 서열을 포함할 수 있다. 또한, 상기 circRNA는 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 3'-UTR 및/또는 5'-UTR을 포함할 수 있다. circRNA의 생산은 본 발명이 속하는 기술 분야에 제공된 다양한 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, US6210931은 자발적 절단 및 자가-원형화(self-circularization) 능력을 갖는 서열을 함유하는 플라스미드에 DNA 단편을 삽입함으로써 circRNA를 형성하는 방법을 교시하고 있다. US5773244는 시험관내 인트론이 없는 circRNA를 생성하는 RNA 시클라아제(cyclase) 리보자임을 암호화하는 DNA 구조물을 만들고, DNA 구조물을 RNA로써 발현시킨 다음, RNA를 자

가-접합시킴으로써 circRNA의 생성을 교시하고 있다. WO1992/001813은 선형 폴리뉴클레오티드를 합성하고, 하이브리드화 조건 하에서 선형 뉴클레오타이드를 상보적인 연결 올리고뉴클레오티드와 조합하고, 선형 폴리뉴클레오티드를 연결(ligating)함으로써 단일 가닥 원형 핵산을 제조하는 방법을 교시하고 있다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자는 또한 원형 RNA를 생성하기 위해 WO2015/034925 또는 WO2016/011222에 제공된 방법을 사용할 수 있다. 따라서, US6210931, US5773244, WO1992/001813, WO2015/034925 및 WO2016/011222에 제공된 바와 같은 원형 RNA를 생성하는 방법은 인공 RNA, 즉 본 발명의 circRNA를 생성하는 데 적합하게 사용될 수 있다.

[0221]

실시예에서, 인공 RNA는 레플리콘 RNA이다. 용어 "레플리콘 RNA"은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에 의해 인식되고 이해될 것이며, 예를 들어, 최적화된 자가-복제 인공 RNA인 것으로 의도된다. 이러한 구조물은 예를 들어 알파 바이러스(alphavirus)로부터 유래된 복제 요소(복제 효소(replicase)) 및 구조적 바이러스 단백질의 관점 인공 핵산으로의 치환을 포함할 수 있다. 대안적으로, 복제 효소는 예를 들어 셸리키삼립열 바이러스 (Semliki forest virus, SFV), 신드비스바이러스 (Sindbis virus, SIN), 베네수엘라 이파인 뇌염 바이러스 (Venezuelan equine Encephalitis virus, VEE), 로스리버 바이러스 (Ross-River virus, RRV), 또는 알파 바이러스 패밀리에 속하는 다른 바이러스로부터 유래된 복제효소 서열을 포함하는 독립적인 핵산 구조물 상에 제공될 수 있다. 복제효소의 다운스트림은 제1 측면의 인공 RNA의 복제를 제어하는 서브 케놈 프로모터(sub-genomic promoter)일 수 있다.

[0222]

특히 바람직한 실시예에서, 본 발명의 인공 핵산은 RNA, 더욱 바람직하게는 mRNA이다.

[0223]

용어 "mRNA"("메신저 RNA"의 약어)는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에 의해 인식되고 이해될 것이며, 예를 들어 리보 핵산 분자, 즉 뉴클레오티드로 구성된 중합체인 것으로 의도된다. 이를 뉴클레오티드는 일반적으로 소위 백본(backbone)을 따라 서로 연결된다. 백본은 제1의 당과 제2의 인접한 단량체의 인산염 부분 사이의 당, 즉 리보스 사이의 포스포디에스테르(phosphodiester) 결합에 의해 형성된다. 단량체의 특이적 연속성을 RNA-서열이라고 한다. mRNA는 일반적으로 특정 펩티드 또는 단백질의 아미노산 서열로 번역되는 암호화 서열을 제공한다. 일반적으로, mRNA는 5' 캡 구조, UTR 요소, 및 3' 폴리(A) 서열을 포함한다.

[0224]

본 발명의 인공 RNA, 바람직하게는 mRNA는 예를 들어 고체상 RNA 합성과 같은 화학적 합성뿐만 아니라 RNA 시험관내 전사 반응과 같은 시험관내 방법을 포함하여 본 발명이 속하는 기술 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0225]

바람직한 실시예에서, 인공 RNA, 바람직하게는 mRNA는 RNA 시험관내 전사에 의해 수득된다.

[0226]

따라서, 본 발명의 RNA는 시험관내 전사된 RNA, 바람직하게는 시험관내 전사된 mRNA이다.

[0227]

모노-, 바이- 또는 멀티시스트로닉 RNA

[0228]

상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 바람직하게는 본 명세서에 정의된 바와 같이 모노-(mono-), 바이-(bi-), 또는 멀티시스트로닉(multicistronic)일 수 있다. "바이- 또는 멀티시스트로닉" RNA는 전형적으로 2개(바이시스트로닉) 또는 그 이상(멀티시스트로닉)의 오픈 리딩 프레임(open reading frame, ORF)을 포함한다. "오픈 리딩 프레임"은 펩티드 또는 단백질로 번역될 수 있는 코돈 서열이다.

[0229]

바이- 또는 멀티시스트로닉 인공 핵산 분자에서 ORF는 서로 동일하거나 상이할 수 있다. "동일한" ORF는 100%의 %서열 동일성을 공유하고, 동일한 항원성 융합 단백질을 암호화하는 반면, "상이한" ORF는 100% 미만, 예를 들어 99% 또는 그 이하, 90% 또는 그 이하, 80% 또는 그 이하, 70% 또는 그 이하, 60% 또는 그 이하, 50% 또는 그 이하, 40% 또는 그 이하, 30% 또는 그 이하, 20% 또는 그 이하, 10% 또는 그 이하, 5% 또는 그 이하 또는 2% 또는 그 이하의 %서열 동일성을 공유하고, 동일하거나 (유전자 코드의 중첩(degeneracy)으로 인해) 상이한 항원성 융합 단백질을 암호화한다.

[0230]

"바이- 또는 멀티시스트로닉" 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 상이한 항원성 융합 단백질을 암호화하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 바이- 또는 멀티시스트로닉 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 각각 예를 들어 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 2, 3, 4, 5, 6 개 또는 그 이상의 (바람직하게는 다른) 항원성 융합 단백질을 암호화할 수 있다.

[0231]

본 명세서에 정의된 바와 같은 2개 또는 그 이상의 (동일한 또는 상이한) 항원성 융합 단백질을 암호화하는 바이- 또는 멀티시스트로닉 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에서 ORF는 적어도 하나의 IRES(내부 리보솜 진입 부위(internal ribosomal entry site)) 서열에 의해 분리될 수 있다. 용어 "IRES"(내부 리보솜 진입 부위)는

번역 개시를 허용하는 RNA 서열을 지칭한다. IRES는 유일한 리보솜 결합 부위로써 기능할 수 있지만, 또한 리보솜에 의해 서로 독립적으로 번역될 몇몇 (동일한 또는 상이한) 항원성 융합 단백질을 암호화하는 바이- 또는 심지어 멀티스트로닉 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 제공하는 역할을 할 수 있다.

[0232] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 IRES 서열의 예는 피코르나바이러스(picornavirus) (예를 들어 FMDV), 폐스티바이러스(pestivirus) (CFFV), 폴리오바이러스(poliovirus) (PV), 뇌심근염 바이러스(encephalomyocarditis virus) (ECMV), 구제역 바이러스(foot and mouth disease virus) (FMDV), C형 간염 바이러스(hepatitis C virus) (HCV), 돼지 콜레라 바이러스(classical swine fever virus) (CSFV), 쥐 백혈병 바이러스(mouse leukoma virus, MLV), 유인원 면역 결핍 바이러스(simian immunodeficiency virus) (SIV) 또는 귀뚜라미 마비바이러스(cricket paralysis virus) (CrPV)로부터 유래된 것들이다.

[0233] 바람직하게는, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 약 50 내지 약 20000, 또는 약 100 내지 약 20000 뉴클레오티드, 바람직하게는 약 250 내지 약 20000 뉴클레오티드, 보다 바람직하게는 약 500 내지 약 10000 뉴클레오티드, 더욱더 바람직하게는 약 500 내지 약 5000의 길이를 포함한다.

[0234] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 추가로 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 이중 가닥 RNA로써 제공될 때, 인공 핵산 분자는 바람직하게는 전사 및 상응하는 역전사 가닥을 포함한다.

핵산 변형

[0235] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 변형된 핵산의 형태로 제공될 수 있다. 본 발명과 관련하여 예상되는 적합한 핵산 변형은 하기에 기재되어 있다.

[0236] 바람직하게는, 본 발명의 적어도 하나의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA (서열)은 본 명세서에 정의된 바와 같이 변형된다. 본 명세서에 정의된 "변형"은 바람직하게는 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 안정화를 초래한다. 보다 바람직하게는, 본 발명은 "안정화된" 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 제공한다.

[0237] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 "안정화된", 즉 (예를 들어, 엑소- 또는 엔도-뉴클레아제에 의해) 본질적으로 생체 내 분해에 내성이 있는 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 특히 mRNA로 제공될 수 있다.

[0238] 이러한 안정화는 예를 들어 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 변형된 인산염 백본에 의해 수행될 수 있다. 본 발명과 관련된 백본 변형은 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 포함된 뉴클레오티드 백본의 인산염이 화학적으로 변형된 변형이다. 이러한 연결에서 바람직하게 사용될 수 있는 뉴클레오티드는 예를 들어 포스포로티오에이트(phosphorothioate)-변형 인산염 백본, 바람직하게는 황 원자로 치환된 인산염 백본에 포함된 적어도 하나의 인산염 산소를 포함한다. 안정화된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 예를 들어, 하전된 포스포네이트 산소는 알킬 또는 아릴기, 또는 포스포디에스테르 및 알킬포스포트리에스테르로 치환되며, 하전된 산소 잔기는 알킬화된 형태로 존재하는 알킬 및 아릴 포스포네이트와 같은 예를 들어 비이온성 인산염 유사체를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 백본 변형은 전형적으로 메틸포스포네이트, 포스포르아미데이트 및 포스포로티오에이트 (예를 들어 시티딘-5'-0-(1-티오포스페이트))로 이루어진 군으로부터의 변형을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0239] 이하에서, 바람직하게는 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 "안정화"할 수 있는 특정 변형이 기재된다.

화학적 변형

[0240] 본 명세서에 사용된 용어 "변형"은 당 변형 또는 염기 변형뿐만 아니라 백본 변형을 포함하는 화학적 변형을 지칭할 수 있다.

[0241] 이와 관련하여, "변형된" 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 뉴클레오티드 유사체/변형(변형된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오시드), 예를 들어 백본 변형, 당 변형 또는 염기 변형을 포함할 수 있다.

[0242] 본 발명과 관련된 백본 변형은 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 포함된 뉴클레오티드의 백본의 인산염이 화학적으로 변형된 변형이다. 본 발명과 관련하여 당 변형은 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 뉴클레오티드의 당의 화학적 변형이다. 또한, 본 발명과 관련된 염기 변형은 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 뉴클레오티드의 염기 부분의 화학적 변형이다. 이와 관련하여, 뉴클레오티드 유사체 또는 변형은 바람직하게는 전사 및/또는 번역에 적용 가능한 뉴클레오티드 유사체로부터 선택된다.

[0245] 당 변형:

(화학적으로) 변형된 핵산, 특히 본 발명에 따른 인공 핵산 분자는 당 변형, 즉 그들의 당 부분에서 변형된 뉴클레오시드/뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

예를 들어, 2' 하이드록실기 (OH)는 다수의 상이한 "옥시" 또는 "디옥시" 치환기로 변형되거나 대체될 수 있다. "옥시"-2' 하이드록실기 변형의 예는 알콕시 또는 아릴옥시 (-OR, 예를 들어, R = H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로아릴 또는 당); 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol, PEG), -O(CH₂CH₂O)_nCH₂CH₂OR; 2' 하이드록실이 예를 들어 메틸렌 브릿지에 의해 동일한 리보스 당의 4' 탄소에 연결된 "잠금" 핵산(locked nucleic acid, LNA); 및 아미노기(-O- 아미노, 상기 아미노기, 예를 들어 NRR은 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤테로시클릴, 아릴아미노, 디아릴아미노, 헤테로아릴아미노 또는 디헤테로아릴아미노, 에틸렌 디아민, 폴리아미노일 수 있다) 또는 아미노 알콕시를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

"디옥시" 변형은 수소, 아미노 (예를 들어, NH₂; 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤�테로시클릴, 아릴아미노, 디아릴아미노, 헤�테로아릴 아미노, 디헤테로아릴 아미노 또는 아미노산); 또는 아미노기는 링커를 통해 당에 부착될 수 있으며, 여기서 상기 링커는 하나 또는 그 이상의 원자 C, N 및 O를 포함한다.

당 기는 또한 리보스에서 상응하는 탄소와 반대의 입체 화학 구조를 갖는 하나 또는 그 이상의 탄소를 포함할 수 있다. 따라서, 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 당으로써 예를 들어 아라비노스를 포함하는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

백본 변형:

(화학적으로) 변형된 핵산, 특히 본 발명에 따른 인공 핵산 분자는 백본 변형, 즉 그들의 인산염 백본에서 변형된 뉴클레오시드/뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

백본의 인산염기는 하나 또는 그 이상의 산소 원자를 상이한 치환기로 대체함으로써 변형될 수 있다. 또한, 변형된 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드는 본 명세서에 기재된 바와같이 변형되지 않은 인산염 부분을 변형된 인산염 부분으로 완전히 치환하는 것을 포함할 수 있다.

변형된 인산염기의 예는 포스포로티오에이트, 포스포로셀레네이트, 보라노 포스페이트, 보라노 포스페이트 에스테르, 수소 포스포네이트, 포스포로아미데이트, 알킬 또는 아릴포스포네이트 및 포스포트리에스테르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 포스포로디티오에이트는 비연결 산소 모두 황으로 대체된다. 인산염 링커는 또한 연결 산소를 질소 (가교된 포스포로아미데이트), 황 (가교된 포스포로티오에이트) 및 탄소 (가교된 메틸렌 포스포네이트)로 치환함으로써 변형될 수 있다.

염기 변형:

(화학적으로) 변형된 핵산, 특히 본 발명에 따른 인공 핵산 분자는 (핵-)염기 변형, 즉 핵염기 부분에서 변형된 뉴클레오시드/뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

RNA에서 발견되는 핵염기의 예는 아데닌, 구아닌, 시토신 및 우라실을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드는 큰 흄(major groove) 표면에서 화학적으로 변형될 수 있다. 일부 실시예에서, 큰 흄의 화학적 변형은 아미노기, 티올기, 알킬기 또는 할로기를 포함할 수 있다.

일부 실시예에서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 2-아미노-6-클로로퓨린리보사이드-5'-트리포스페이트, 2-아미노퓨린-리보사이드-5'-트리포스페이트; 2-아미노아데노신-5'-트리포스페이트, 2'-아미노-2'-디옥시시티딘-트리포스페이트, 2-티오시티딘-5' 트리포스페이트, 2- 티오우리딘-5'-트리포스페이트, 2'-플루오로티미딘-5'-트리포스페이트, 2'-0-메틸-이노신-5'-트리포스페이트 4-티오우리딘-5'-트리포스페이트, 5-아미노알릴시티딘-5'-트리포스페이트, 5-아미노알릴우리딘-5'-트리포스페이트, 5-브로모시티딘-5'-트리포스페이트, 5-브로모우리딘-5'-트리포스페이트, 5-브로모-2'-디옥시시티딘-5'-트리포스페이트, 5-브로모-2'-디옥시우리딘-5'-트리포스페이트, 5-요오드시티딘-5'-트리포스페이트, 5-요오드-2'-디옥시시티딘-5'-트리 포스페이트, 5-요오드우리딘-5'-트리포스페이트, 5-요오드-2'-디옥시우리딘-5'-트리포스페이트, 5-메틸시티딘-5'-트리포스페이트, 5-메틸우리딘-5'-트리포스페이트, 5-프로피닐-2'-디옥시시티딘-5'-트리포스페이트, 5-프로피닐-2'-디옥시우리딘-5'-트리포스페이트, 6-아자시티딘-5'-트리포스페이트, 6-아자우리딘-5'-트리포스페이트, 6-클로로퓨린리보사이드-5'-트리포스페이트, 7-데자아데노신-5'-트리포스페이트, 7-데자구 아노신-5'-트리포스페이트, 8-아자아데노신-

5'-트리포스페이트, 8-아지도아데노신-5'-트리포스페이트, 벤즈이미다졸-리보사이드-5'-트리포스페이트, N1-메틸아데노신-5'-트리포스페이트, N1-메틸구아노신-5'-트리포스페이트, N6-메틸아데노신-5'-트리포스페이트, 06-메틸구아노신-5'-트리포스페이트, 수도우리딘-5'-트리포스페이트, 또는 퓨로마이신-5'-트리포스페이트, 크산토신-5'-트리포스페이트로부터 선택되는 염기 변형으로부터 선택된다. 5-메틸시티딘-5'-트리포스페이트, 7-데자구아노신-5'-트리포스페이트, 5-브로모시티딘-5'-트리포스페이트 및 수도우리딘-5'-트리포스페이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 변형된 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0258] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 피리딘-4-온 리보뉴클레오시드, 5-아자-우리딘, 2-티오-5-아자-우리딘, 2-티오우리딘, 4-티오수도우리딘, 2-티오수도우리딘, 5-하이드록시우리딘, 3-메틸우리딘, 5-카르복시메틸우리딘, 1-카르복시메틸수도우리딘, 5-프로피닐-우리딘, 1-프로피닐-수도우리딘, 5-타우리노메틸우리딘, 1-타우리노메틸수도우리딘, 5-타우리노메틸-2-티오-우리딘, 1-타우리노메틸-4-티오-우리딘, 5-메틸-우리딘, 1-메틸수도우리딘, 4-티오-1-메틸-수도우리딘, 2-티오-1-메틸-수도우리딘, 1-메틸-1-데자-수도우리딘, 2-티오-1-메틸-1-데자-수도우리딘, 디하이드로우리딘, 디하이드로수도우리딘, 2-티오-디하이드로우리딘, 2-티오-디하이드로수도우리딘, 2-메톡시우리딘, 2-메톡시-4-티오-우리딘, 4-메톡시수도우리딘, 및 4-메톡시-2-티오-수도우리딘, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 변형된 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0259] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 5-아자-시티딘, 수도이소시티딘, 3-메틸-시티딘, N4-아세틸시티딘, 5-포밀시티딘, N4-메틸시티딘, 5-하이드록시메틸시티딘, 1-메틸수도이소시티딘, 피롤로-시티딘, 피롤로-수도이소시티딘, 2-티오-시티딘, 2-티오-5-메틸-시티딘, 4-티오-수도이소시티딘, 4-티오-1-메틸-수도이소시티딘, 4-티오-1-메틸-1-데자-수도이소시티딘, 1-메틸-1-데자-수도이소시티딘, 제불라린, 5-아자-제불라린, 5-메틸-제불라린, 5-아자-2-티오-제불라린, 2-티오-제불라린, 2-메톡시시티딘, 2-메톡시-5-메틸-시티딘, 4-메톡시수도이소시티딘, 및 4-메톡시-1-메틸-수도이소시티딘, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 변형된 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0260] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 2-아미노 퓨린, 2,6-디아미노퓨린, 7-데자-아데닌, 7-데자-8-아자-아데닌, 7-데자-2-아미노퓨린, 7-데자-8-아자-2-아미노퓨린, 7-데자-2,6-디아미노퓨린, 7-데자-8-아자-2,6-디아미노퓨린, 1-메틸아데노신, N6-메틸아데노신, N6-이소펜테닐아데노신, N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신, 2-메틸티오-N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신, N6-글리시닐카르바모일아데노신, N6-트레오닐카르바모일아데노신, 2-메틸티오-N6-트레오닐카르바모일아데노신, N6,N6-디메틸아데노신, 7-메틸아데닌, 2-메틸티오-아데닌, 및 2-메톡시-아데닌, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 변형된 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0261] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 이노신, 1-메틸-이노신, 와이오신, 와이부토신, 7-데자-구아노신, 7-데자-8-아자-구아노신, 6-티오-구아노신, 6-티오-7-데자-구아노신, 6-티오-7-데자-8-아자-구아노신, 7-메틸-구아노신, 6-티오-7-메틸-구아노신, 7-메틸이노신, 6-메톡시-구아노신, 1-메틸구아노신, N2-메틸구아노신, N2,N2-디메틸구아노신, 8-옥소구아노신, 7-메틸-8-옥소-구아노신, 1-메틸-6-티오-구아노신, N2-메틸-6-티오-구아노신, 및 N2,N2-디메틸-6-티오-구아노신, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 변형된 뉴클레오시드를 포함할 수 있다.

[0262] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 예를 들어 우라실의 C-5상의 수소를 선택적으로 5'-0-(1-티오포스페이트)-아데노신, 5'-0-(1-티오포스페이트)-시티딘, 5'-0-(1-티오포스페이트)-구아노신, 5'-0-(1-티오포스페이트)-우리딘 또는 5'-0-(1-티오포스페이트)-수도우리딘으로부터 선택된 메틸기 또는 할로기로 대체함으로써 큰 흠 표면에서 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0263] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 6-아자-시티딘, 2-티오-시티딘, α-티오-시티딘, 수도-이소-시티딘, 5-아미노알릴-우리딘, 5-요오드-우리딘, N1-메틸-수도우리딘, 5,6-디하이드로우리딘, α-티오우리딘, 4-티오-우리딘, 6-아자-우리딘, 5-하이드록시-우리딘, 디옥시-티미딘, 5-메틸-우리딘, 피롤로-시티딘, 이노신, α-티오-구아노신, 6-메틸-구아노신, 5-메틸-시티딘, 8-옥소-구아노신, 7-데자-구아노신, N1-메틸-아데노신, 2-아미노-6-클로로-퓨린, N6-메틸-2-아미노-퓨린, 수도-이소-시티딘, 6-클로로-퓨린, N6-메틸-아데노신, α-티오-아데노신, 8-아지도-아데노신, 7-데자-아데노신으로부터 선택된 뉴클레오시드 변형을 포함할 수 있다.

[0264] 대안적으로, "변형된" 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 본 명세서에 기재된 화학적 변형 중 어느 것도 포함하지 않을 수 있다. 그럼에도 불구하고, 이러한 변형된 인공 핵산은 하기 기재된 바와 같은 지질 변형 또는 서열 변형을 포함할 수 있다.

[0265] 지질 변형

- [0266] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 바람직하게는 적어도 하나의 지질 변형을 포함할 수 있다.
- [0267] 이러한 본 발명의 지질-변형 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 전형적으로 (i) 인공 핵산 분자, 바람직하게는 본 명세서에 정의된 바와 같은 RNA, (ii) 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA와 공유 결합된 적어도 하나의 링커, 및 (iii) 각각의 링커와 공유 결합된 적어도 하나의 지질을 포함한다.
- [0268] 대안적으로, 지질-변형 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA와 (링커 없이) 공유 결합된 적어도 하나의 (이작용성) 지질을 포함한다.
- [0269] 대안적으로, 지질-변형 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 (i) 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (ii) 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA와 공유 결합된 적어도 하나의 링커, 및 (iii) 각각의 링커와 공유 결합된 적어도 하나의 지질, 및 또한 (iv) 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA와 (링커 없이) 공유 결합된 적어도 하나의 (이작용성) 지질을 포함한다.
- [0270] 이와 관련하여, 지질 변형은 선형 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 말단에 존재하는 것이 특히 바람직하다.
- [0271] 서열 변형
- [0272] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 "서열-변형된", 즉, 후술되는 바와 같은 적어도 하나의 서열 변형을 포함할 수 있다. 특정 이론에 구속되고자 하지 않고, 이러한 서열 변형은 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 안정성을 증가시키고 및/또는 발현을 향상시킬 수 있다.
- [0273] G/C 함량 변형
- [0274] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 보다 바람직하게는 mRNA는 그의 구아노신/시토신(G/C) 함량을 변형시킴으로써, 바람직하게는 적어도 하나의 암호화 서열의 G/C 함량을 변형시킴으로써 변형될 수 있고 따라서 안정화될 수 있다. 다시 말해, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및 바람직하게는 이의 서열은 G/C 변형될 수 있다.
- [0275] "G/C-변형된" 핵산 (바람직하게는 RNA) 서열은 전형적으로 변형된 야생형 핵산 (바람직하게는 RNA) 서열에 기초하고 상기 야생형 핵산 (바람직하게는 RNA) 서열과 비교하여 변경된 수의 구아노신 및/또는 시토신 뉴클레오티드를 포함하는 핵산 (바람직하게는 RNA) 서열을 포함하는 핵산 (바람직하게는 RNA)을 지칭한다. 이러한 변경된 수의 G/C 뉴클레오티드는 구아노신 또는 시토신 뉴클레오티드를 포함하는 "동의" 코돈에 의해 아데노신 또는 티미딘 뉴클레오티드를 포함하는 코돈을 대체함으로써 생성될 수 있다. 따라서, 코돈 치환은 바람직하게는 암호화된 아미노산 잔기를 변경시키지 않지만, 핵산 (바람직하게는 RNA)의 G/C 함량을 독점적으로 변경시킨다.
- [0276] 바람직한 실시예에서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 암호화 서열의 G/C 함량은 각각의 야생형, 즉 변형되지 않은 핵산의 암호화 서열의 G/C 함량과 비교하여 변형, 특히 증가된다. 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 의해 암호화된 아미노산 서열은 바람직하게는 각각의 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA에 의해 암호화된 아미노산 서열과 비교하여 변형되지 않는다.
- [0277] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 이러한 변형은 번역될 임의의 RNA 영역의 서열이 상기 RNA의 효율적인 번역을 위해 중요하다는 사실에 기초한다. 따라서, RNA의 조성 및 다양한 뉴클레오티드의 서열이 중요하다. 특히, 증가된 G (구아노신)/C (시토신) 함량을 갖는 서열은 증가된 A (아데노신)/U (우라실) 함량을 갖는 서열보다 더 안정적이다.
- [0278] 본 발명에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 코돈은 증가된 양의 G/C 뉴클레오티드를 포함하도록 번역된 아미노산 서열을 유지하면서 각각의 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA와 비교하여 변화된다.
- [0279] 여러 코돈이 하나의 동일한 아미노산 (소위 유전자 코드의 변성)을 암호화한다는 사실과 관련하여, 안정성에 가장 유리한 코돈이 결정될 수 있다 (소위 대체 코돈 사용). 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 의해 암호화된 아미노산에 따라, 그의 야생형 서열과 비교하여 핵산 서열을 변형시킬 다양한 가능성성이 존재한다. 독점적으로 G 또는 C 뉴클레오티드를 포함하는 코돈에 의해 암호화되는 아미노산의 경우, 코돈의 변형이 필요하지 않다.
- [0280] 따라서, A 또는 U가 존재하지 않기 때문에, Pro (CCC 또는 CCG), Arg (CGC 또는 CGG), Ala (GCC 또는 GCG) 및 Gly (GGC 또는 GGG)에 대한 코돈은 변형이 필요하지 않다. 대조적으로, A 및/또는 U 뉴클레오티드를 포함하는 코돈은 동일한 아미노산을 암호화하지만 A 및/또는 U를 포함하지 않는 다른 코돈의 치환에 의해 변형될 수

있다. 이들의 예는 다음과 같다: Pro에 대한 코돈은 CCU 또는 CCA에서 CCC 또는 CCG로 변형될 수 있고; Arg에 대한 코돈은 CGU 또는 CGA 또는 AGA 또는 AGG에서 CGC 또는 CGG로 변형될 수 있고; Ala에 대한 코돈은 GCU 또는 GCA에서 GCC 또는 GCG로 변형될 수 있고; Gly의 코돈은 GGU 또는 GGA에서 GGC 또는 GGG로 변형될 수 있다. 다른 경우에, A 또는 U 뉴클레오티드는 코돈으로부터 제거될 수 없지만, 더 적은 함량의 A 및/또는 U 뉴클레오티드를 포함하는 코돈을 사용함으로써 A 및 U 함량을 감소시킬 수 있다. 이들의 예는 다음과 같다: Phe에 대한 코돈은 UUU에서 UUC로 변형될 수 있고; Leu에 대한 코돈은 UUA, UUG, CUU 또는 CUA에서 CUC 또는 CUG로 변형될 수 있고; Ser에 대한 코돈은 UCU 또는 UCA 또는 AGU에서 UCC, UCG 또는 AGC로 변형될 수 있고; Tyr에 대한 코돈은 UAU에서 UAC로 변형될 수 있고; Cys에 대한 코돈은 UGU에서 UGC로 변형될 수 있고; His의 코돈은 CAU에서 CAC로 변형될 수 있고; Gln에 대한 코돈은 CAA에서 CAG로 변형될 수 있고; Ile에 대한 코돈은 AUU 또는 AUA에서 AUC로 변형될 수 있고; Thr에 대한 코돈은 ACU 또는 ACA에서 ACC 또는 ACG로 변형될 수 있고; Asn에 대한 코돈은 AAU에서 AAC로 변형될 수 있고; Lys에 대한 코돈은 AAA에서 AAG로 변형될 수 있고; Val에 대한 코돈은 GUU 또는 GUA에서 GUC 또는 GUG로 변형될 수 있고; Asp에 대한 코돈은 GAU에서 GAC로 변형될 수 있고; Glu에 대한 코돈은 GAA에서 GAG로 변형될 수 있고; 정지 코돈 UAA는 UAG 또는 UGA로 변형될 수 있다. 한편, Met (AUG) 및 Trp (UGG)에 대한 코돈의 경우, 서열 변형 가능성은 없다. 상기 열거된 치환은 특정 야생형 핵산 서열 (즉, 원래 서열)과 비교하여 본 발명의 인공 핵산 서열, 바람직하게는 RNA (또는 본 명세서에 정의된 임의의 다른 핵산 서열) 서열의 G/C 함량을 증가시키기 위해 개별적으로 또는 모든 가능한 조합으로 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 야생형 서열에서 발생하는 Thr에 대한 모든 코돈은 ACC (또는 ACG)로 변형될 수 있다. 그러나 바람직하게는, 예를 들어 상기 치환 가능성의 조합이 사용된다:

- [0281] 원래 서열 (야생형 RNA)에서 Thr을 암호화하는 모든 코돈의 ACC (또는 ACG)로의 치환 및
- [0282] Ser을 원래 암호화하는 모든 코돈의 UCC (또는 UCG 또는 AGC)로의 치환; 원래 서열에서 Ile을 암호화하는 모든 코돈의 AUC로의 치환 및
- [0283] Lys를 원래 암호화하는 모든 코돈의 AAG로의 치환 및
- [0284] Tyr을 원래 암호화하는 모든 코돈의 UAC로의 치환; 원래 서열에서 Val을 암호화하는 모든 코돈의 GUC (또는 GUG)로의 치환
- [0285] Glu를 원래 암호화하는 모든 코돈의 GAG로의 치환 및
- [0286] Ala를 원래 암호화하는 모든 코돈의 GCC (또는 GCG)로의 치환 및
- [0287] Arg를 원래 암호화하는 모든 코돈의 CGC (또는 CGG)로의 치환; 원래 서열에서 Val을 암호화하는 모든 코돈의 GUC (또는 GUG)로의 치환 및
- [0288] Glu를 원래 암호화하는 모든 코돈의 GAG로의 치환 및
- [0289] Ala를 원래 암호화하는 모든 코돈의 GCC (또는 GCG)로의 치환 및
- [0290] Gly를 원래 암호화하는 모든 코돈의 GGC (또는 GGG)로의 치환 및
- [0291] Asn을 원래 암호화하는 모든 코돈의 AAC로의 치환; 원래 서열에서 Val을 암호화하는 모든 코돈의 GUC (또는 GUG)로의 치환 및
- [0292] Phe를 원래 암호화하는 모든 코돈의 UUC로의 치환 및
- [0293] Cys를 원래 암호화하는 모든 코돈의 UGC로의 치환 및
- [0294] Leu를 원래 암호화하는 모든 코돈의 CUG (또는 CUC)로의 치환 및
- [0295] Gln을 원래 암호화하는 모든 코돈의 CAG로의 치환 및
- [0296] Pro를 원래 암호화하는 모든 코돈의 CCC (또는 CCG)로의 치환; 등.
- [0297] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 암호화 서열의 G/C 함량은 각각의 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA의 암호화 서열의 G/C 함량과 비교하여 적어도 7 %, 더욱 바람직하게는 적어도 15 %, 특히 바람직하게는 적어도 20 % 증가된다.
- [0298] 바람직한 실시예에 따르면, 암호화 영역에서 치환 가능한 코돈의 적어도 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 더욱 바람직하게는 적어도 70 %, 더욱더 바람직하게는 적어도 80 % 및 가장 바람직하게는 적어도 90 %,

95 % 또는 심지어 100% 또는 야생형 RNA 서열의 전체 서열이 치환되어, 상기 서열의 G/C 함량을 증가시킨다.

[0299] 이와 관련하여, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의, 바람직하게는 이의 적어도 하나의 암호화 서열의 G/C 함량을 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA 서열과 비교하여 최대로(즉, 치환 가능한 코돈의 100%) 증가시키는 것이 특히 바람직하다.

[0300] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명은 서열 번호: 417 - 624, 2915, 2916, 2932, 2935, 76671 - 76693, 76956 - 76959, 1249 - 1456, 76763 - 76785, 76972 - 76975, 1457 - 1664, 76786 - 76808, 76976 - 76979, 1665 - 1872, 76809 - 76831, 76980 - 76983, 1873 - 2080, 76832 - 76854, 76984 - 76987, 2081 - 2288, 76855 - 76877, 76988 - 76991, 2289 - 2496, 76878 - 76900, 76992 - 76995, 2497 - 2704, 76901 - 76923, 76996 - 76999, 2705 - 2912, 76924 - 76946, 77000 - 77003, 76947, 77004-77017, 77059-77061, 77066에 따른 RNA 서열 중 어느 하나, 또는 이들 서열 중 어느 하나의 단편 또는 변이체를 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 암호화 서열을 포함하는 핵산 서열, 바람직하게는 RNA를 제공한다.

[0301] 희귀 코돈의 치환(Substitution)

[0302] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 추가의 바람직한 변형은 번역 효율이 또한 세포에서 tRNA의 발생에서 상이한 빈도로 결정된다는 발견에 기초한다. 따라서, 소위 "희귀 코돈"이 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 증가된 정도로 존재하는 경우, 상응하는 변형된 RNA 서열은 상대적으로 "빈번한" tRNA를 암호화하는 코돈이 존재하는 경우보다 현저하게 열악한 정도로 번역된다.

[0303] 일부 바람직한 실시예에서, 본 명세서에 정의된 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에서, 단백질을 암호화하는 영역은 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA의 상응하는 영역에 비해 변형되어, 세포에 비교적 드문 tRNA를 암호화하는 야생형 서열의 적어도 하나의 코돈은 세포에서 비교적 빈번한 tRNA를 암호화하고 상대적으로 드문 tRNA와 동일한 아미노산을 운반하는 tRNA를 암호화하는 코돈과 교환된다.

[0304] 이에 의해, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 서열은 자주 발생하는 tRNA가 이용 가능한 코돈이 삽입되도록 변형된다. 다시 말해서, 본 발명에 따르면, 이러한 변형에 의해, 세포에서 비교적 드문 tRNA를 암호화하는 야생형 서열의 모든 코돈은 각각의 경우에 세포에서 비교적 빈번한 tRNA를 암호화하고 각각의 경우에 비교적 드문 tRNA와 동일한 아미노산을 운반하는 코돈으로 교환될 수 있다. 어떤 tRNA가 세포에서 비교적 빈번하게 발생하고 대조적으로 비교적 드물게 발생하는지는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에게 공지되어 있다; 예를 들어, Akashi, Curr. Opin. Genet. Dev. 2001, 11(6): 660-666 참조. 특정 아미노산에 가장 빈번하게 발생하는 tRNA, 예를 들어 (인간) 세포에서 가장 빈번하게 발생하는 tRNA를 사용하는 Gly 코돈을 사용하는 코돈이 특히 바람직하다.

[0305] 본 발명에 따르면, 본 발명의 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에서 증가된, 특히 최대화된 순차적 G/C 함량을 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 암호화 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열을 변형시키지 않고 "빈번한" 코돈과 연결하는 것이 특히 바람직하다. 이러한 바람직한 실시예는 특히 효율적으로 번역되고 안정화된 (변형된) 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA (또는 본 명세서에 정의된 임의의 다른 핵산)의 제공을 허용한다.

[0306] 상기 기재된 바와같이 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 결정 (증가된 G/C 함량; tRNA의 교환)은 WO 02/098443에 설명된 컴퓨터 프로그램을 사용하여 수행될 수 있으며, 이 개시 내용은 본 발명의 전체 범위에 포함된다. 이 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 임의의 원하는 핵산, 특히 RNA의 뉴클레오티드 서열은 최대 G/C 함량이 세포에서 가능한 한 자주 발생하는 tRNA를 암호화하는 코돈의 사용과 결합하여 바람직하게는 비변형 서열과 비교하여 변형되지 않는 변형된 핵산, 특히 RNA에 의해 암호화된 아미노산 서열을 초래하도록 하는 유전자 코드 또는 이의 퇴행적 특성을 이용하여 변형될 수 있다.

[0307] 대안적으로, 원래의 서열과 비교하여 G/C 함량 또는 코돈 용법만을 수정할 수도 있다. Visual Basic 6.0의 소스 코드 (사용된 개발 환경: Microsoft Visual Studio Enterprise 6.0 with Servicepack 3)도 WO 02/098443에 설명되어 있다.

[0308] A/U 함량 변형

[0309] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 리보솜 결합 부위의 환경에서 A/U 함량은 각각의 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA의 리보솜 결합 부위의 환경에서 A/U 함량과 비교하여 증가된다.

[0310] 이러한 변형 (리보솜 결합 부위 주위의 증가된 A/U 함량)은 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 대한 리

보솜 결합 효율을 증가시킨다. 리보솜 결합 부위 (Kozak 서열, 서열 번호: 3081)에 대한 리보솜의 효과적인 결합은 차례로 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 효율적인 번역의 효과를 갖는다.

[0311] DSE 변형

바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 잠재적으로 불안정화되는 서열 요소와 관련하여 변형될 수 있다. 특히, 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 암호화 서열 및/또는 5' 및/또는 3' 비번역 영역은 각각의 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA(또는 상기 다른 야생형 핵산)와 비교하여 불안정화 서열 요소를 함유하지 않으며, 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 암호화된 아미노산 서열이 바람직하게는 각각의 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA (또는 상기 다른 야생형 핵산)과 비교하여 변형되지 않도록 변형될 수 있다.

[0313] 예를 들어, 진핵 생물 RNA의 서열에서, 신호 단백질이 결합하고 생체 내에서 RNA의 효소에 의한 분해를 조절하는 불안정화 서열 요소 (destabilizing sequence elements, DSE)가 발생하는 것으로 알려져 있다. 선택적으로 적어도 하나의 암호화 영역에서 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 추가적인 안정화를 위해, 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA의 상응하는 영역과 비교하여 하나 또는 그 이상의 변형이 수행될 수 있어서, 불안정화 서열 요소가 포함되지 않거나 실질적으로 포함되지 않는다.

[0314] 본 발명에 따르면, 비번역 영역 (3'- 및/또는 5'-UTR)에 존재하는 DSE는 또한 이러한 변형에 의해 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA로부터 제거될 수 있다. 이러한 불안정화 서열은 예를 들어 수많은 불안정한 RNA의 3'-UTR 섹션에서 발생하는 AU-풍부 서열 (AU-rich sequences, AURES)이다 (Caput et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83: 1670에서 1674). 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 바람직하게는 각각의 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA (또는 상기 각각의 다른 야생형 핵산)과 비교하여 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 이러한 불안정화 서열을 포함하지 않도록 변형된다. 이는 또한 가능한 엔도뉴클레아제, 예를 들어 트랜스페린 수용체를 암호화하는 유전자의 3'-UTR 세그먼트에 포함된 서열 GAACAAG에 의해 인식되는 서열 모티프에 적용된다 (Binder et al., EMBO J. 1994, 13: 1969 내지 1980). 이를 서열 모티프는 바람직하게는 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA로부터 제거된다.

[0315] 인간 코돈 사용에 적합한 서열:

[0316] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 추가의 바람직한 변형은 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈이 전형적으로 상이한 빈도로 발생한다는 발견에 기초한다. 추가의 바람직한 실시예에 따르면, 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에서, 암호화 서열은 각각의 야생형 핵산 서열, 바람직하게는 RNA의 상응하는 영역과 비교하여 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈의 빈도가 예를 들어 표 5에 도시된 바와같이 인간 코돈 사용에 따라 그 코돈의 자연 발생 빈도에 상응하도록 변형된다.

[0317] 예를 들어, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열에 존재하는 아미노산 알라닌 (Ala)의 경우, 야생형 암호화 서열은 바람직하게는 코돈 "GCC"가 0.40의 빈도로 사용되고, 코돈 "GCT"가 0.28의 빈도로 사용되고, 코돈 "GCA"가 0.22의 빈도로 사용되며 코돈 "GCG"는 0.10의 빈도 등으로 사용되는 방식으로 적응된다(표 5 참조).

표 5

표 5: 인간 코돈 사용빈도(codon usage) 표

아미노산	코돈	분율	/1000
Ala	GCG	0.10	7.4
Ala	GCA	0.22	15.8
Ala	GCT	0.28	18.5
Ala	GCC*	0.40	27.7
Cys	TGT	0.42	10.6
Cys	TGC*	0.58	12.6
Asp	GAT	0.44	21.8
Asp	GAC*	0.56	25.1
Glu	GAG*	0.59	39.6
Glu	GAA	0.41	29.0
Phe	TTT	0.43	17.6
Phe	TTC*	0.57	20.3
Gly	GGG	0.23	16.5

Gly	GGA	0.26	16.5
Gly	GGT	0.18	10.8
Gly	GGC*	0.33	22.2
His	CAT	0.41	10.9
His	CAC*	0.59	15.1
Ile	ATA	0.14	7.5
Ile	ATT	0.35	16.0
Ile	ATC*	0.52	20.8
Lys	AAG*	0.60	31.9
Lys	AAA	0.40	24.4
Leu	TTG	0.12	12.9
Leu	TTA	0.06	7.7
Leu	CTG*	0.43	39.6
Leu	CTA	0.07	7.2
Leu	CTT	0.12	13.2
Leu	CTC	0.20	19.6
Met	ATG*	1	22.0
Asn	AAT	0.44	17.0
Asn	AAC*	0.56	19.1
Pro	CCG	0.11	6.9
Pro	CCA	0.27	16.9
Pro	CCT	0.29	17.5
Pro	CCC*	0.33	19.8
Gln	CAG*	0.73	34.2
Gln	CAA	0.27	12.3
Arg	AGG	0.22	12.0
Arg	AGA*	0.21	12.1
Arg	CGG	0.19	11.4
Arg	CGA	0.10	6.2
Arg	CGT	0.09	4.5
Arg	CGC	0.19	10.4
Ser	AGT	0.14	12.1
Ser	AGC*	0.25	19.5
Ser	TCG	0.06	4.4
Ser	TCA	0.15	12.2
Ser	TCT	0.18	15.2
Ser	TCC	0.23	17.7
Thr	ACG	0.12	6.1
Thr	ACA	0.27	15.1
Thr	ACT	0.23	13.1
Thr	ACC*	0.38	18.9
Val	GTG*	0.48	28.1
Val	GTA	0.10	7.1
Val	GTT	0.17	11.0
Val	GTC	0.25	14.5
Trp	TGG*	1	13.2
Tyr	TAT	0.42	12.2
Tyr	TAC*	0.58	15.3
Stop	TGA*	0.61	1.6
Stop	TAG	0.17	0.8
Stop	TAA	0.22	1.0

*: 가장 빈번한 코돈

[0319] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명은 서열 번호 : 833 - 1040, 76717 - 76739, 76964 - 76967 에 따른 RNA 서열 중 어느 하나, 또는 이들 서열 중 어느 하나의 단편 또는 변이체를 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 암호화 서열을 포함하는 핵산 서열, 바람직하게는 RNA, 가장 바람직하게는 mRNA를 제공한다.

[0321] 코돈-최적화 서열:

[0322] 전술한 바와같이, 세포에서 비교적 드문 tRNA를 암호화하는 야생형 서열의 모든 코돈은 각각의 경우에 비교적 드문 tRNA와 동일한 아미노산을 운반하며 세포에 비교적 빈번한 tRNA를 암호화하는 코돈으로 교환된다.

[0323] 따라서, 가장 빈번한 코돈이 각각의 암호화된 아미노산에 사용되는 것이 특히 바람직하다(표 5 참조, 가장 빈번한 코돈은 별표로 표시됨). 이러한 최적화 과정은 코돈 적응 지수(codon adaptation index, CAI)를 증가시키고 궁극적으로 CAI를 최대화한다. 본 발명과 관련하여, 증가 또는 최대화된 CAI를 갖는 서열은 전형적으로 “코돈-최적화” 서열 및/또는 “CAI 증가” 및/또는 “최대화된” 서열로 지칭된다. 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 암호화 서열을 포함할 수 있으며, 여기서 상기 암호화 서열은 본 명세서에 기재된 바와같이 코돈-최적화된다. 보다 바람직하게는, 적어도 하나의 암호화 서열의 코돈 적응 지수(CAI)는 적어도 0.5, 적어도 0.8, 적어도 0.9 또는 적어도 0.95이다. 가장 바람직하게는, 적어도 하나의 암호화 서열의 코돈 적응 지수(CAI)는 1이다.

[0324] 예를 들어, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열에 존재하는 아미노산 알라닌(alanine, Ala)의 경우, 야생형 암호화 서열은 가장 빈번한 인간 코돈 "GCC"가 상기 아미노산에 항상 사용되는 방식으로 조정되며, 또는 아미노산 시스테인(cysteine, Cys)의 경우, 야생형 서열은 가장 빈번한 인간 코돈 "TGC"가 상기 아미노산 등에 항상 사용되는 방식으로 조정된다.

[0325] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명은 서열 번호: 834 - 1248, 76740 - 76762, 76968 - 76971에 따른 RNA 서열 중 어느 하나를 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 암호화 서열을 포함하는 핵산 서열, 바람직하게는 RNA, 가장 바람직하게는 mRNA, 또는 이들 서열 중 어느 하나의 단편 또는 변이체를 제공한다.

[0326] C-최적화된 서열:

[0327] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 특히 적어도 하나의 암호화 서열에서 상기 인공 핵산, 바람직하게는 RNA의 시토신(C) 함량을 변경, 바람직하게 증가시킴으로써 변형된다.

[0328] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 암호화 서열의 C 함량은 각각의 야생형 (변형되지 않은) 핵산의 암호화 서열의 C 함량과 비교하여 변형, 바람직하게는 증가된다. 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열은 바람직하게는 각각의 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA(또는 각각의 다른 야생형 핵산)에 의해 암호화된 아미노산 서열과 비교하여 변형되지 않는다.

[0329] 바람직하게는, 상기 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80%이 되도록 변형되거나, 또는 이론적으로 가능한 최대 시토신-함량의 적어도 90% 또는 심지어 최대 시토신-함량이 되도록 달성된다.

[0330] 바람직하게는, “시토신 함량 최적화 가능”한 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA 서열의 코돈의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 심지어 100%은 야생형 서열에 존재하는 것보다 더 높은 시토신-함량을 갖는 코돈으로 치환된다.

[0331] 야생형 암호화 서열의 일부 코돈은 비교적 빈번한 tRNA에 대한 치환된 코돈이 원래 야생형 코돈의 비교적 드문 tRNA와 동일한 아미노산을 보유한다면, 세포에서 비교적 드문 tRNA에 대한 코돈이 세포에서 비교적 빈번한 tRNA에 대한 코돈으로 교환되도록 추가로 변형될 수 있는 것이 바람직할 수 있다. 바람직하게는, 비교적 드문 tRNA에 대한 모든 코돈은 아미노산을 시토신을 포함하지 않는 코돈에 의해 독점적으로 암호화되는 아미노산을 암호화하는 코돈을 제외하거나, 각각 동일한 수의 시토신을 포함하는 2개의 코돈에 의해 암호화되는 글루타민(Gln)을 제외하고 세포에서 비교적 빈번한 tRNA에 대한 코돈으로 대체된다.

[0332] 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 세포에서 상대적으로 빈번한 tRNA를 암호화하는 코돈에 의해 이론적으로 가능한 최대 시토신 함량의 적어도 80 %, 또는 적어도 90 % 또는 심지어 최대 시토신 함량이 달성되도록 변형되고, 여기서 상기 아미노산 서열은 변하지 않은 채로 존재하는 것이 추가로 바람직할 수 있다.

[0333] 유전자 코드의 자연적으로 발생하는 중첩으로 인해, 하나 초과의 코돈이 특정 아미노산을 암호화할 수 있다. 따라서, 20개의 자연적으로 발생하는 아미노산 중 18개는 적어도 하나의 코돈(Tryp 및 Met은 예외), 예를 들어 2개의 코돈(예 : Cys, Asp, Glu), 3개의 코돈(예 : Ile), 4개의 코돈(예 : Al, Gly, Pro), 또는 6개의 코돈(예 : Leu, Arg, Ser)에 의해 암호화된다. 그러나 동일한 아미노산을 암호화하는 모든 코돈이 생체 내 조건 하에서

동일한 빈도로 사용되는 것은 아니다. 각 단일 유기체에 따라, 전형적인 코돈 사용 프로필이 설정된다.

- [0334] 본 발명과 관련하여 사용되는 용어 '시토신 함량-최적화 코돈(cytosine content-optimizable codon)은 동일한 아미노산을 암호화하는 다른 코돈보다 시토신 함량이 낮은 코돈을 지칭한다. 따라서, 동일한 아미노산을 암호화하고 그 코돈 내에 더 많은 수의 시토신을 나타내는 다른 코돈으로 대체될 수 있는 임의의 야생형 코돈은 시토신-최적화 (C-최적화, C-optimizable)인 것으로 간주된다. 야생형 암호화 서열 내에서 특정한 C-최적화된 코돈에 의한 C-최적화 야생형 코돈의 임의의 이러한 치환은 그의 전체 C-함량을 증가시키고 C-풍부화된 변형 RNA 서열을 반영한다.
- [0335] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및 특히 그의 적어도 하나의 암호화 서열은 모든 잠재적으로 C-최적화 가능한 코돈에 대한 C-최적화된 코돈을 포함하는 C-최대화된 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 따라서, 이론적으로 대체 가능한 C-최적화된 코돈의 100% 또는 전부는 바람직하게는 암호화 서열의 전체 길이에 걸쳐 C-최적화된 코돈으로 대체된다.
- [0336] 이와 관련하여, 시토신-함량 최적화 가능한 코돈은 동일한 아미노산을 암호화하는 다른 코돈보다 적은 수의 시토신을 포함하는 코돈이다.
- [0337] 코돈 GCG, GCA, GCU 중 어느 하나는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 GCC에 의해 교환될 수 있는 아미노산 Ala를 암호화하고, 및/또는
- [0338] Cys를 암호화하는 코돈 UGU는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 UGC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0339] Asp를 암호화하는 코돈 GAU는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 GAC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0340] Phe를 암호화하는 코돈 UUU는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 UCC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0341] 코돈 GGG, GGA, GGU 중 어느 하나는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 GGC에 의해 교환될 수 있는 Gly를 암호화하고, 및/또는
- [0342] His를 암호화하는 코돈 CAU는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 CAC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0343] Ile를 암호화하는 코돈 AUA, AUU 중 어느 하나는 코돈 AUC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0344] Leu를 암호화하는 코돈 UUG, UUA, CUG, CUA, CUU 중 어느 하나는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 CUC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0345] Asn를 암호화하는 코돈 AAU는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 AAC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0346] Pro를 암호화하는 코돈 CCG, CCA, CCU 중 어느 하나는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 CCC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0347] Arg를 암호화하는 코돈 AGG, AGA, CGG, CGA, CGU 중 어느 하나는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 CGC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0348] Ser을 암호화하는 코돈 AGU, AGC, UCG, UCA, UCU 중 어느 하나는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 UCC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0349] Thr을 암호화하는 코돈 ACG, ACA, ACU 중 어느 하나는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 ACC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0350] Val을 암호화하는 코돈 GUG, GUA, GUU 중 어느 하나는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 GUC에 의해 교환될 수 있고, 및/또는
- [0351] Tyr을 암호화하는 코돈 UAU는 동일한 아미노산을 암호화하는 코돈 UAC에 의해 교환될 수 있다.
- [0352] 임의의 상기 예시들에서, 시토신의 수는 교환된 코돈당 1씩 증가한다. 암호화 서열의 (C-최적화 코돈에 상응하는) 모든 비 C-최적화된 코돈의 교환은 C-최대화된 암호화 서열을 야기한다. 본 발명과 관련하여, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 서열 내에서 비 C-최적화된 코돈의 적어도 70 %, 바람직하게는 적어도 80 %, 보다 바람직하게는 적어도 90 %는 C-최적화된 코돈으로 대체된다.
- [0353] 일부 아미노산의 경우, C-최적화된 코돈으로 대체된 C-최적화 코돈의 백분율이 70 % 미만인 반면, 다른 아미노산의 경우, 대체된 코돈의 백분율은 암호화 서열의 모든 C-최적화 야생형 코돈의 적어도 70 %의 C-최적화의 전

체 백분율을 충족시키기 위해 70 %보다 높은 것이 바람직할 수 있다.

[0354] 바람직하게는, C-최적화된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에서, 임의의 주어진 아미노산에 대한 C-최적화 야생형 코돈의 적어도 50%는 C-최적화된 코돈에 의해 대체되며, 예를 들어 임의의 변형된 C-풍부 RNA(또는 다른 핵산, 특히 RNA)는 바람직하게는 상기 언급된 아미노산 Ala, Cys, Asp, Phe, Gly, His, Ile, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val 및 Tyr 중 어느 하나를 암호화하는 C-최적화 야생형 코돈 위치에서 적어도 50%, 바람직하게는 적어도 60% C-최적화된 코돈을 포함한다.

[0355] 이와 관련하여, 시토신 함량-최적화되지 않지만 적어도 두 개의 코돈에 의해 암호화되는 아미노산을 암호화하는 코돈은 추가 선택 과정 없이 사용될 수 있다. 하지만, 세포, 예를 들어 사람 세포에서 비교적 드문 tRNA를 암호화하는 야생형 서열의 코돈은 세포에서 비교적 빈번한 tRNA를 암호화하는 코돈으로 교환될 수 있으며, 여기서 둘 다 동일한 아미노산을 암호화한다.

[0356] 따라서, Glu를 암호화하는 비교적 드문 코돈 GAA는 동일한 아미노산을 암호화하는 상대적으로 빈번한 코돈 GAG에 의해 교환될 수 있고, 및/또는

[0357] Lys를 암호화하는 상대적으로 드문 코돈 AAA는 동일한 아미노산을 암호화하는 상대적으로 빈번한 코돈 AAG에 의해 교환될 수 있고, 및/또는

[0358] Gln를 암호화하는 상대적으로 드문 코돈 CAA는 동일한 아미노산을 암호화하는 상대적으로 빈번한 코돈 CAG에 의해 교환될 수 있다.

[0359] 이와 관련하여, 각각 하나의 코돈에 의해 암호화된 아미노산 Met (AUG) 및 Trp (UGG)는 변하지 않은 채로 유지된다. 정지 코돈은 시토신 함량이 최적화되어 있지 않지만, 상대적으로 드문 정지 코돈 앰버, 오커(UAA, UAG)는 비교적 빈번한 정지 코돈 오팔(UGA)에 의해 교환될 수 있다.

[0360] 야생형 서열과 비교하여 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 시토신 함량을 최적화하기 위해 상기 열거된 단일 치환은 모든 가능한 조합뿐만 아니라 개별적으로 사용될 수 있다.

[0361] 따라서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 암호화 서열은 각각의 야생형 핵산, 바람직하게는 RNA의 암호화 서열과 비교하여 하나의 추가적인 시토신을 포함하는 적어도 2 개 또는 그 이상의 코돈, 예를 들어 하나의 추가적인 시토신을 포함하는 C-최적화된 코돈에 의해 교환될 수 있는 코돈과 같은 방식으로 암호화된 아미노산이 되도록 변경될 수 있고, 여기서 아미노산은 바람직하게는 야생형 서열과 비교하여 변경되지 않는다.

[0362] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명은 서열 번호: 625 - 832, 76694 - 76716, 76960 - 76963에 따른 RNA 서열 중 어느 하나를 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 암호화 서열, 또는 이를 서열 중 어느 하나의 단편 또는 변이체를 포함하는 핵산 서열, 바람직하게는 RNA, 가장 바람직하게는 mRNA를 제공한다.

결합된 변형

[0364] 본 명세서에 기재된 서열 변형은 본 명세서에 기재된 바와같이 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 암호화 서열에 적용될 것으로 특히 예상된다. 적절하거나 필요한 경우, 결합된 변형이 서로 간섭하지 않는 한, 바람직하게는 암호화된 항원성 융합 단백질이 본 명세서에 기재된 바와같이 그들의 원하는 기능성 또는 특성을 유지한다면, (화학 변형, 지질 변형 및 서열 변형을 포함하는) 변형은 임의의 조합으로 서로 결합될 수 있다.

[0365] 바람직하게는, 본 발명에 따른 인공 핵산, 바람직하게는 RNA는 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 암호화 서열을 포함하고, 여기서 상기 암호화 서열은 상기에 기재된 바와같이 변형되고, 본 명세서에 정의된 바와 같은 항원성 융합 단백질을 암호화한다.

[0366] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 암호화 서열을 포함하고, 여기서 (a) 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 서열의 G/C 함량은 상응하는 야생형 핵산(바람직하게는 RNA)의 상응하는 암호화 서열의 G/C 함량과 비교하여 증가되고, 및/또는 (b) 여기서 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 서열의 C 함량은 상응하는 야생형 핵산(바람직하게는 RNA)의 상응하는 암호화 서열의 C 함량과 비교하여 증가되고, 및/또는 (c) 여기서 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 서열에서 상기 코돈은 인간 코돈 사용에 적합하고, 여기서 상기 코돈 적응 지수(CAI)는 바람직하게는 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 서열에서 증가 또는 최대화되고, 여기서 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에 의해 암호화된 상기 아미노산 서열은 바람직하게는 상응하는 야생형 핵산(바람직하게는 RNA)에 의해 암호화되는 아미

노산 서열과 비교하여 변형되지 않는다.

[0367] 바람직하게는, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 서열 번호: 625 - 832, 76694 - 76716, 76960 - 76963, 833 - 1040, 76717 - 76739, 76964 - 76967, 417 - 624, 2915, 2916, 2932, 2935, 76671 - 76693, 76956 - 76959, 1249 - 1456, 76763 - 76785, 76972 - 76975, 1457 - 1664, 76786 - 76808, 76976 - 76979, 1665 - 1872, 76809 - 76831, 76980 - 76983, 1873 - 2080, 76832 - 76854, 76984 - 76987, 2081 - 2288, 76855 - 76877, 76988 - 76991, 2289 - 2496, 76878 - 76900, 76992 - 76995, 2497 - 2704, 76901 - 76923, 76996 - 76999, 2705 - 2912, 76924 - 76946, 77000 - 77003, 76947, 834 - 1248, 76740 - 76762, 76968 - 76971, 77004 - 77017, 77066, 76569, 76550 - 76568, 2936, 76494, 76475 - 76493, 77059 - 77061, 3295 - 3506, 3507 - 3718, 27946 - 52172, 76495 - 76514, 52173 - 76399; 76570 - 76589 중 어느 하나에 따른 핵산 서열 또는 상기 서열 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 상기 서열 중 어느 하나에 대해 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 바람직하게는 적어도 70%, 더욱 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 85%, 더욱 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95% 또는 심지어 97%의 서열 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 암호화 영역을 포함할 수 있다.

5' 캡

[0369] 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 본 명세서에 정의된 바와 같은 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 본 명세서에 기재된 바와같이 바람직하게는 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 안정화시키는 소위 "5' 캡" 구조의 추가에 의해 변형될 수 있다.

[0370] 따라서, 바람직한 실시예에서, 본 발명의 인공 핵산, 바람직하게는 RNA는 5'-캡 구조, 바람직하게는 m7G (m7G(5')ppp(5')G), cap0, cap1, cap2, 변형된 cap0 또는 변형된 cap1 구조를 포함할 수 있다 (아래 정의된 바와 같은 캡 유사체를 사용하여 생성됨).

[0371] "5'-캡"은, 일반적으로 성숙한 mRNA의 5'-말단을 "덮는(cap)", 전형적으로 변형된 뉴클레오티드 독립체이다. 5'-캡은 전형적으로 변형된 뉴클레오티드, 특히 구아닌 뉴클레오티드의 유도체에 의해 형성될 수 있다. 바람직하게는, 5'-캡은 5'-5'-트리포스페이트 결합을 통해 5'-말단에 연결된다. 5'-캡은 메틸화될 수 있으며, 예를 들어 m7GpppN, 여기서 N은 5'-캡을 운반하는 핵산의 말단 5' 뉴클레오티드, 전형적으로 mRNA의 5'-말단이다. m7GpppN은 중합효소 II에 의해 전사된 mRNA에서 자연적으로 발생하는 5'-캡 구조이고, 그러므로 바람직하게는 이 문맥에서 "변형된" mRNA에 포함되는 변형으로 간주되지 않는다. 따라서, "변형된" 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 5'-캡으로써 m7GpppN을 포함할 수 있지만, 추가적으로 상기 변형된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 전형적으로 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 추가적인 변형을 포함할 수 있다.

[0372] 바람직하게는, 5'-캡은 5'-5'-트리포스페이트 연결 (m7GpppN이라고도 함)을 사용하여 첨가된다. 5'캡 구조의 추가적인 예시에는 글리세릴, 역 디옥시 비염기 잔기(inverted deoxy abasic residue)(부분), 4',5' 메틸렌 뉴클레오티드, 1-(베타-D-에리스로푸라노실) 뉴클레오티드, 4'-티오 뉴클레오티드, 카르보사이클릭 뉴클레오티드, 1,5-무수헥시톨 뉴클레오티드, L-뉴클레오티드, 알파-뉴클레오티드, 변형 염기 뉴클레오티드, 트레오-펜토푸라노실 뉴클레오티드, 비환형 3',4'-세코 뉴클레오티드, 비환형 3,4-디하이드록시부틸 뉴클레오티드, 비환형 3,5-디하이드록시펜틸 뉴클레오티드, 3'-3'-역 뉴클레오티드 부분, 3'-3'-역 비염기 부분, 3'-2'-역 뉴클레오티드 부분, 3'-2'-역 비염기 부분, 1,4-부탄디올포스페이트, 3'-포스포라미데이트, 헥실포스페이트, 아미노헥실 포스페이트, 3'-포스페이트, 3'-포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 또는 가교형 또는 비가교형 메틸포스포네이트 부분을 포함한다. 이러한 변형 5'-캡 구조는 이 문맥에서 적어도 하나의 변형으로 간주된다.

[0373] 특히 바람직하게 "변형된" 5'-캡 구조는 캡1 (m7G의 인접 뉴클레오티드의 리보스의 메틸화), 캡2 (m7G의 두 번째 뉴클레오티드 하류의 리보스의 추가 메틸화), 캡3 (m7G의 세 번째 뉴클레오티드 하류의 리보스의 추가 메틸화), 캡4 (m7G의 네 번째 뉴클레오티드 하류의 리보스의 메틸화), ARCA (안티-리버스 캡 유사체, 변형된 ARCA (예를 들어, 포스포티오에이트 변형된 ARCA), 이노신, N1-메틸-구아노신, 2'-플루오로-구아노신, 7-데자-구아노신, 8-옥소-구아노신, 2-아미노-구아노신, LNA-구아노신, 및 2-아지도-구아노신이다).

[0374] 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 인공 핵산 분자, 특히 RNA는 m7GpppN 또는 캡1로부터 선택된 5'-Cap 구조를 포함한다.

[0375] 5'- 캡 (캡0 또는 캡1) 구조는 캡 유사체를 사용하여 화학적 RNA 합성 또는 RNA 시험판내 전사 (공동-전사

캡핑)에서 형성될 수 있다.

[0376]

본 명세서에 사용된 용어 "캡 유사체"는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에 의해 인식되고 이해될 것이며, 예를 들어 번역 또는 국소화를 용이하게 하고, 및/또는 핵산 분자의 5'-말단에 혼입될 때 핵산 분자, 특히 RNA분자의 분해를 방지하는 점에서 캡 기능성을 갖는 비중합성(non-polymerizable) 디-뉴클레오티드를 지칭하는 것으로 의도된다. 비중합성은 캡 유사체가 5' 트리포스페이트를 갖지 않아서 주형-의존적 중합 효소, 특히 주형-의존적 RNA 중합효소에 의해 3'-방향으로 연장될 수 없기 때문에 5'-말단에만 혼입될 것임을 의미한다. 캡 유사체의 예는 m7GpppG, m7GpppA, m7GpppC; 메틸화되지 않은 캡 유사체 (예를 들어, GpppG); 디메틸화된 캡 유사체 (예를 들어, m2,7GpppG), 트리메틸화된 캡 유사체 (예를 들어, m2,2,7GpppG), 디메틸화된 대칭 캡 유사체 (예를 들어, m7Gpppm7G), 또는 안티 리버스 캡 유사체 (예를 들어, ARCA; m7,2'0MeGpppG, m7,2'dGpppG, m7,3'0MeGpppG, m7,3'dGpppG 및 이들의 테트라포스페이트 유사체)로 이루어진 군으로부터 선택된 화학 구조를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 추가의 캡 유사체는 이전에 설명되었다 (WO2008/016473, WO2008/157688, WO2009/149253, WO2011/015347, 및 WO2013/059475). 이와 관련하여 추가의 적합한 캡 유사체는 WO2017/066793, WO2017/066781, WO2017/066791, WO2017/066789, WO2017/053297, WO2017/066782, WO2018075827 및 WO2017/066797에 기재되어 있으며, 여기서 캡 유사체를 언급하는 개시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0377]

실시예에서, 변형된 cap1 구조는 WO2017/053297, WO2017/066793, WO2017/066781, WO2017/066791, WO2017/066789, WO2017/066782, WO2018075827 및 WO2017/066797에 개시된 바와 같은 캡 유사체를 사용하여 생성된다. 특히, WO2017/053297의 제1항 내지 제5항에 개시된 구조로부터 유도될 수 있는 임의의 캡 구조는 변형된 cap1 구조를 공동 전사적으로 생성하는 데 적합하게 사용될 수 있다. 또한, WO2018075827의 제1항 또는 제21 항에 정의된 구조로부터 유도될 수 있는 임의의 캡 구조가 변형된 캡1 구조를 공동 전사적으로 생성하는 데 적합하게 사용될 수 있다.

[0378]

바람직한 실시예에서, 5'-캡 구조는 본 명세서에 정의된 RNA 시험관내 전사 반응에서 본 명세서에 정의된 바와 같은 캡-유사체를 사용하여 공동 전사적으로 첨가될 수 있다. 본 발명과 관련하여 바람직한 캡-유사체는 m7G(5')ppp(5')G (m7G) 또는 3'-0-Me-m7G(5')ppp(5')G이다. 본 발명과 관련하여 추가의 바람직한 캡-유사체는 cap1 구조를 공동 전사적으로 생성하기 위한 m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG 또는 m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG이다.

[0379]

다른 실시예에서, 5'-캡 구조는 캡0 또는 캡1 또는 캡2 구조를 생성하기 위해 캡핑 효소 (예를 들어, 백시니아 바이러스 캡핑 효소 및/또는 캡-의존성 2'-0 메틸전이효소(methyltransferase))를 사용하여 효소 캡핑을 통해 첨가된다. 5'-캡 구조 (캡0 또는 캡1)는 WO2016/193226에 개시된 방법 및 수단을 사용하여 고정화된 캡핑 효소 및/또는 캡-의존성 2'-0 메틸트랜스퍼라제를 사용하여 첨가될 수 있다.

[0380]

따라서, 제1 측면의 RNA는 5'-캡 구조, 바람직하게는 m7G (m7G(5')), m7G(5')ppp(5')(2'OMeA), 또는 m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)를 포함할 수 있다.

[0381]

폴리(A)

[0382]

추가의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 폴리(A)서열을 포함한다.

[0383]

"폴리(A) 서열", 소위 "폴리(A) 꼬리" 또는 "3'-폴리(A) 꼬리"는 전형적으로 아데노신 뉴클레오티드, 예를 들어 약 400 아데노신 뉴클레오티드에 이르는, 예를 들어 약 20 내지 약 400, 바람직하게는 약 50 내지 약 400, 더욱 바람직하게는 약 50 내지 약 300, 더욱더 바람직하게는 약 50 내지 약 250, 가장 바람직하게는 약 60 내지 약 250 아데노신 뉴클레오티드의 서열로 이해된다. 본 명세서에서 사용된, 폴리(A) 서열은 또한 약 10 내지 200 아데노신 뉴클레오티드, 바람직하게는 약 10 내지 100 아데노신 뉴클레오티드, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 80 아데노신 뉴클레오티드 또는 더욱더 바람직하게는 약 50 내지 70 아데노신 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 폴리(A) 서열은 전형적으로 RNA, 특히 mRNA의 3' 말단에 위치한다.

[0384]

바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 그의 3' 말단에 전형적으로 약 10 내지 200 아데노신 뉴클레오티드, 바람직하게는 약 10 내지 100 아데노신 뉴클레오티드, 더욱 바람직하게는 약 40 내지 80 아데노신 뉴클레오티드 또는 더욱더 바람직하게는 약 50 내지 70 아데노신 뉴클레오티드의 폴리(A)꼬리를 포함할 수 있다.

[0385]

바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA에서 폴리(A) 서열은 RNA 시험관내 전사에 의해 DNA 주형으로부터 유래될 수 있다.

- [0386] 대안적으로, 폴리(A) 서열은 DNA 전구체로부터 필연적으로 전사되지 않고 일반적인 화학 합성 방법에 의해 시험관내에서 얻어질 수도 있다.
- [0387] 또한, 폴리(A)서열, 또는 폴리(A)꼬리는 상업적으로 이용 가능한 폴리아데닐화 키트 및 해당 기술분야에서 공지된 상용하는 프로토콜을 사용하여 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 효소적 폴리아데닐화에 의해 생성될 수 있다. 폴리아데닐화는 전형적으로 RNA 분자, 예를 들어 미성숙 mRNA와 같은 핵산 분자에 폴리(A)서열의 첨가로 이해된다. 폴리아데닐화는 소위 폴리아데닐화 신호에 의해 유도될 수 있다. 이러한 신호는 바람직하게는 폴리아데닐화될 mRNA의 3'-말단에 뉴클레오티드의 스트레치 내에 위치한다.
- [0388] 폴리아데닐화 신호는 전형적으로 아데닌 및 우라실/티민 뉴클레오티드, 바람직하게는 헥사머 서열 AAUAAA로 이루어진 헥사머를 포함한다. 다른 서열, 바람직하게는 헥사머 서열이 또한 고려될 수 있다. 폴리아데닐화는 전형적으로 pre-mRNA(소위 미성숙-mRNA)의 가공 중에 발생한다. 전형적으로, RNA 성숙(pre-mRNA로부터 성숙 mRNA)은 폴리아데닐화 단계를 포함한다.
- [0389] 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 특정 단백질 인자 (예를 들어, 절단 및 폴리아데닐화 특이성 인자(CPSF), 절단 자극 인자(CstF), 절단 인자 I 및 II(CF I 및 CF II), 폴리(A) 중합효소(PAP))에 의해 (전사된) RNA에 폴리아데닐화를 전하는 폴리아데닐화 신호를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, NN(U/T)ANA 공통 염기 서열을 포함하는 공통 폴리아데닐화 신호가 바람직하다. 특히 바람직한 측면에서, 폴리아데닐화 신호는 다음 서열 중 하나를 포함한다: AA(U/T)AAA 또는 A(U/T)(U/T)AAA (여기서 우리딘은 일반적으로 RNA에 존재하고 티미딘은 일반적으로 DNA에 존재한다).
- [0390] 폴리(C)
- [0391] 추가의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 3' 말단에 전형적으로 약 10 내지 200 시토신 뉴클레오티드, 바람직하게는 약 10 내지 100 시토신 뉴클레오티드, 더욱 바람직하게는 약 20 내지 70 시토신 뉴클레오티드 또는 더욱더 바람직하게는 약 20 내지 60 또는 심지어 10 내지 40 시토신 뉴클레오티드의 폴리(C) 꼬리를 포함한다.
- [0392] UTRs
- [0393] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 적어도 하나의 5'- 및/또는 3'-UTR 요소를 포함할 수 있다. "UTR 요소"는 임의의 자연 발생 유전자의 5'- 또는 3'-UTR로부터 유래되거나 유전자의 5'- 또는 3'-UTR의 단편, 상동체 또는 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다. 바람직하게는, 5'- 또는 3'-UTR 요소는 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 서열과 이종일 수 있다. 자연 발생 유전자로부터 유래된 5'- 또는 3'-UTR 요소가 바람직할 수 있지만, 본 발명과 관련하여 합성 조작된 UTR 요소가 사용될 수도 있다.
- [0394] 3' UTR
- [0395] 용어 "3'UTR 요소"는 전형적으로 3'UTR 또는 3'UTR의 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된 핵산 서열을 지칭한다. 일반적으로, 용어 "3'-UTR"은 오픈 리딩 프레임의 3' (즉, "하류")에 위치하고 단백질로 번역되지 않은 핵산 분자의 일부를 지칭한다. 본 발명과 관련하여, 3'-UTR은 단백질 암호화 서열의 정지 코돈, 바람직하게는 단백질 암호화 서열의 정지 코돈 바로 옆의 3'과 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 폴리(A) 서열 사이에 위치한 서열에 상응한다.
- [0396] 용어 "상응하다(corresponds to)"는 3'-UTR 서열이 3'-UTR 서열을 정의하는 데 사용된 mRNA 서열에서와 같은 RNA 서열일 수 있거나, 또는 이러한 RNA 서열에 상응하는 DNA 서열일 수 있음을 의미한다. 본 발명과 관련하여, 용어 "리보솜 단백질 유전자의 3'-UTR"과 같은 용어 "유전자의 3'-UTR"은 서열이며, 이는 이 유전자로부터 유래된 성숙 mRNA의, 즉 유전자의 전사 및 미성숙 mRNA의 성숙에 의해 수득된 mRNA의 3'-UTR에 상응한다. 용어 "유전자의 3'-UTR"은 3'-UTR의 DNA 서열 및 RNA 서열 (센스 및 안티센스 가닥 모두 및 성숙 및 미성숙 모두)을 포함한다.
- [0397] 본 발명의 의미에서 3'UTR 요소는 RNA, 바람직하게는 mRNA의 3'UTR을 나타낼 수 있다. 따라서, 본 발명의 의미에서, 바람직하게는, 3'UTR 요소는 RNA의, 바람직하게는 mRNA의 3'UTR일 수 있거나, 또는 RNA의 3'UTR에 대한 전사 주형(template)일 수 있다. 따라서, 3'UTR 요소는 바람직하게는 RNA의 3'UTR, 바람직하게는 유전자 조작된 벡터 구조물의 전사에 의해 수득된 mRNA와 같은 mRNA의 3'UTR에 상응하는 핵산 서열이다. 바람직하게는, 3'UTR 요소는 3'UTR의 기능을 수행하거나 3'UTR의 기능을 수행하는 서열을 암호화한다.

- [0398] 바람직하게는, 적어도 하나의 3'UTR 요소는 척색동물 유전자, 바람직하게는 척추동물 유전자, 보다 바람직하게는 포유동물 유전자, 가장 바람직하게는 인간 유전자의 3'UTR, 또는 척색동물 유전자, 바람직하게는 척추동물 유전자, 보다 바람직하게는 포유동물 유전자, 가장 바람직하게는 인간 유전자의 3'UTR의 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0399] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 개선된 반감기를 갖는 mRNA (안정한 mRNA를 제공함)와 관련된 유전자로부터 유래될 수 있는 3'UTR 요소, 예를 들어 아래에 정의되고 설명된 바와 같은 3'UTR 요소를 포함한다. 바람직하게는, 3'-UTR 요소는 바람직하게는 안정한 mRNA를 암호화하는 유전자의 3'-UTR로부터 유래된, 또는 상기 유전자의 상동체, 단편 또는 변이체로부터 유래된 핵산 서열이다.
- [0400] 3'UTR 요소는 일부민 유전자, 알파-글로빈 유전자, 베타-글로빈 유전자, 티로신 수산화효소 유전자, 리폭시게네이스(lipoxygenase) 유전자, 및 콜라겐 알파 1(I) 유전자와 같은 콜라겐 알파 유전자로 이루어진 군으로부터 선택된, 또는 개시 내용이 본 명세서에 참조로써 포함된 특허 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1369-1390에 따른 일부민 유전자, 알파-글로빈 유전자, 베타-글로빈 유전자, 티로신 수산화효소 유전자, 리폭시게네이스 유전자, 및 콜라겐 알파 1(I) 유전자와 같은 콜라겐 알파 유전자, 또는 이의 상동체, 단편 또는 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 3'UTR의 변이체로부터 선택된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0401] 용어 "[…] 유전자의 3'UTR로부터 유래된 핵산 서열"은 바람직하게는 일부민 유전자, 알파-글로빈 유전자, 베타-글로빈 유전자, 티로신 수산화효소 유전자, 리폭시게네이스 유전자, 또는 콜라겐 알파 1(I) 유전자와 같은 콜라겐 알파 유전자, 바람직하게는 일부민 유전자의 3'UTR 또는 그의 일부와 같은 [...] 유전자의 3'UTR 서열 또는 그의 일부를 기초로 하는 핵산 서열을 지칭한다. 이 용어는 유전자의 3'UTR 변이체의 전체 서열에 상응하는 서열, 즉 유전자의 전장 변이체 3'UTR 서열, 및 유전자의 변이체 3'UTR 서열의 단편에 상응하는 서열을 포함한다. 이와 관련하여 단편은 바람직하게는 전장 변이체 3'UTR의 적어도 20 %, 바람직하게는 적어도 30 %, 보다 바람직하게는 적어도 40 %, 보다 바람직하게는 적어도 50 %, 더욱더 바람직하게는 적어도 60 %, 더욱더 바람직하게는 적어도 70 %, 더욱더 바람직하게는 적어도 80 %, 및 가장 바람직하게는 적어도 90 % 을 나타내는 전장 변이체 3'UTR에서 뉴클레오티드의 연속 스트레치에 상응하는 뉴클레오티드의 연속 스트레치로 구성된다. 본 발명의 의미에서, 이러한 변이체의 단편은 바람직하게는 본 명세서에 기재된 변이체의 기능적 단편이다.
- [0402] 일부민-유래 3' UTR
- [0403] 바람직하게는, 3'UTR 요소는 일부민 유전자, 바람직하게는 척추동물 일부민 유전자, 보다 바람직하게는 포유동물 일부민 유전자, 가장 바람직하게는 서열 번호: 3073 또는 상응하는 RNA 서열 (서열 번호: 3074)에 따른 인간 일부민 유전자의 3'UTR로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.
- [0404] 인간 일부민 3'UTR 서열 번호: 3073:
- [0405] CATCACATTT AAAAGCATCT CAGCCTACCA TGAGAATAAG AGAAAGAAAA TGAAGATCAA AAGCTTATTC ATCTGTTTT CTTTTCGTT GGTGTAAAGC CAACACCCCTG TCTAAAAAAC ATAATTTCT TTAATCATT TGCCTCTTT CTCTGTGCTT CAATTAATAA AAAATGGAAA GAATCT (WO2013/143700에 따라 공개된 특허 출원 PCT/EP2013/000938의 서열 번호: 1369에 상응).
- [0406] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 특허 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1369-1390에 따른 핵산 또는 이의 단편, 상동체 또는 변이체로부터 유래된 상응하는 RNA 서열을 포함하는 3'-UTR 요소를 포함할 수 있다.
- [0407] 바람직하게는, 3'-UTR 요소는 서열 번호: 3075 또는 3077에 따른 인간 일부민 유전자의 단편으로부터 유래된 핵산 서열을 포함할 수 있다:
- [0408] 일부민7 3'UTR
- [0409] CATCACATTTAAAAGCATCTCAGCCTACCATGAGAATAAGAGAAAATGAAGATCAATAGCTTATTCTATCTCTTTCTTTGTTGGTGAAAGCCA ACACCCGTCTAAAAACATAAATTCTTAATCATTGCTCTTCTGTGCTTCAATTAATAAAAATGGAAAGAACCT (특허 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1376에 상응하는 서열 번호: 3075)
- [0410] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 3'-UTR 요소는 바람직하게는 서열 번호: 3076 또는 3078에 따른 핵산 서열의 상응하는 RNA 서열을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.
- [0411] 글로빈-유래 3'UTR
- [0412] 다른 특허 바람직한 실시예에서, 3'UTR 요소는 알파-글로빈 유전자, 바람직하게는 척추동물 알파- 또는 베타-글

로빈 유전자, 보다 바람직하게는 포유동물 알파- 또는 베타-글로빈 유전자, 가장 바람직하게는 서열 번호: 3065, 3067 또는 3069 또는 상응하는 RNA 서열에 따른 인간 알파- 또는 베타-글로빈 유전자의 3'UTR로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다:

- [0413] 호모 사피엔스(Homo sapiens) 혈모글로빈, 알파 1 (HBA1)의 3'-UTR
- [0414] GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTCTGCCCTGGGCCTCCCCCAGCCCCCTCCTCCCTGCACCCGTACCCCGTGGTCTTGAAATAAGTCTGAG
TGGCGGC
- [0415] (특허 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1370에 상응하는 서열 번호: 3065)
- [0416] 호모 사피엔스 혈모글로빈, 알파 2 (HBA2)의 3'-UTR
- [0417] GCTGGAGCCTCGGTAGCCGTTCCCTGCCGCTGGGCCTCCAACGGGCCCTCCTCCCTGCACCGGCCCTCCTGGTCTTGAAATAAGTCTGAGT
GGGCAG
- [0418] (특허 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1371에 상응하는 서열 번호: 3067)
- [0419] 호모 사피엔스 혈모글로빈, 베타 (HBB)의 3'-UTR
- [0420] GCTCGCTTCTTGCTGTCCAATTCTATTAAAGGTTCCCTTGTCCCTAAGTCCAACACTAAACTGGGGATATTATGAAGGGCCTGAGCATCTGGATT
TGCCTAATAAAAACATTATTTCAATTGC
- [0421] (특허 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1372에 상응하는 서열 번호: 3069)
- [0422] 예를 들어, 3'UTR 요소는 인간 알파-글로빈 유전자와 같은 알파-글로빈 유전자, 또는 알파-글로빈 유전자의 상동체, 단편, 또는 변이체의 3'UTR의 바람직하게는 서열 번호: 3071에 따른 중심, 알파-복합체-결합 부분을 포함하거나 이로 구성될 수 있다:
- [0423] 알파-글로빈 유전자의 3'UTR의 중심, 알파-복합체-결합 부분 ("muag") :
- [0424] GCCCGATGGGCCTCCCAACGGGCCCTCCTCCCTGCACCG
- [0425] (특허 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1393에 상응하는 서열 번호: 3071).
- [0426] 5' UTR
- [0427] "5'-UTR"은 전형적으로 메신저 RNA (mRNA)의 특정 섹션인 것으로 이해된다. mRNA의 오픈 리딩 프레임의 5'에 위치한다. 일반적으로, 5'-UTR은 전사 개시 부위로 시작하여 오픈 리딩 프레임의 개시 코돈 전에 하나의 뉴클레오티드로 종료한다. 5'-UTR은 조절 요소라고도 하는 유전자 발현을 제어하기 위한 요소를 포함할 수 있다. 이러한 조절 요소는 예를 들어 리보솜 결합 부위일 수 있다. 5'-UTR은 예를 들어 5'-캡을 추가함으로써 전사 후 변형될 수 있다. 본 발명과 관련하여, 5'-UTR은 5'-캡과 개시 코돈 사이에 위치한 성숙 mRNA의 서열에 상응한다. 바람직하게는, 5'-UTR은 5'-캡에서 3'에 위치한 뉴클레오티드, 바람직하게는 5'-캡에서 3' 바로 옆에 위치한 뉴클레오티드로부터 단백질 암호화 서열의 개시 코돈에서 5'에 위치한 뉴클레오티드, 바람직하게는 단백질 암호화 서열의 개시 코돈에서 5' 바로 옆에 위치한 뉴클레오티드까지 연장되는 서열에 상응한다. 성숙 mRNA의 5'-캡에서 3' 바로 옆에 위치한 뉴클레오티드는 전형적으로 전사 개시 부위에 상응한다. 용어 "상응한다(corresponds to)"는 5'-UTR 서열이 5'-UTR 서열을 정의하는 데 사용된 mRNA 서열에서와 같이 RNA 서열일 수 있거나, 또는 이러한 RNA 서열에 상응하는 DNA 서열일 수 있음을 의미한다. 본 발명과 관련하여, 용어 "유전자의 5'-UTR"은 이 유전자로부터 유래된 성숙 mRNA, 즉 유전자의 전사 및 미성숙 mRNA의 성숙에 의해 수득된 mRNA의 5'-UTR에 상응하는 서열이다. 용어 "유전자의 5'-UTR"은 5'-UTR의 DNA 서열 및 RNA 서열을 포함한다. 본 발명의 실시예에 의해 이러한 5'-UTR은 암호화 서열에서 5'-말단에 제공될 수 있다. 그 길이는 전형적으로 500, 400, 300, 250 또는 200 미만의 뉴클레오티드이다. 다른 실시예에서, 그 길이는 적어도 10, 20, 30 또는 40 개, 바람직하게는 100 또는 150 개 이하의 뉴클레오티드 범위일 수 있다.
- [0428] 본 발명과 관련하여, TOP 유전자의 5'UTR로부터 유래되거나 TOP 유전자의 5'UTR의 단편, 상동체 또는 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된 5' UTR이 특히 바람직할 수 있다.
- [0429] 5'말단 올리고피리미딘 트랙트 (TOP)는 전형적으로 특정 mRNA 분자의 5' 말단 영역 또는 특정 유전자의 기능성 실체, 예를 들어 전사된 영역의 5' 말단 영역과 같은 핵산 분자의 5' 말단 영역에 위치한 피리미딘 뉴클레오티드의 스트레치이다. 서열은 일반적으로 전사 개시 부위에 상응하는 시티딘으로 시작하고, 이어서 약 3 내지 30 개의 피리미딘 뉴클레오티드의 스트레치가 뒤따른다. 예를 들어, TOP는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30개 또는 그 이상의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 피리미딘 스트레치 및 따라서 5' TOP는 하나의 뉴클레오티드 5'를 TOP의 하류에 위치한 첫 번째 퓨린 뉴클레오티드로 끝낸다. 5' 말단 올리고피리미딘 트랙트를 함유하는 mRNA는 종종 "TOP mRNA"로 지칭된다. 따라서, 이러한 메신저 RNA를 제공하는 유전자는 "TOP 유전자"로 지칭된다. TOP 서열은 예를 들어 웹티드 신장 인자 및 리보솜 단백질을 암호화하는 유전자 및 mRNA에서 발견되었다.

[0430] TOP 유전자는 전형적으로 5' 말단 올리고피리미딘 트랙트 (TOP)의 존재를 특징으로 한다. 또한, 대부분의 TOP 유전자는 성장-연관 변역 조절에 의해 특징 지어진다. 그러나, 조직 특이적 변역 조절을 갖는 TOP 유전자도 알려져 있다. 상기 정의된 바와 같이, TOP 유전자의 5'UTR은 TOP 유전자로부터 유래된 성숙 mRNA의 5'UTR의 서열에 상응하며, 이는 바람직하게는 5'-캡에서 3'에 위치한 뉴클레오티드로부터 개시 코돈에서 5'에 위치한 뉴클레오티드까지 연장된다. TOP 유전자의 5'UTR은 전형적으로 어떠한 개시 코돈도 포함하지 않으며, 바람직하게는 업스트림 AUG (uAUG) 또는 업스트림 오픈 리딩 프레임 (uORF)이 없다. 여기서, 업스트림 AUG 및 업스트림 오픈 리딩 프레임은 일반적으로 번역되어야 하는 오픈 리딩 프레임의 개시 코돈 (AUG)의 5'에서 발생하는 AUG 및 오픈 리딩 프레임인 것으로 이해된다. TOP 유전자의 5'UTR은 일반적으로 다소 짧다. TOP 유전자의 5'UTR의 길이는 20개 뉴클레오티드 내지 500개 뉴클레오티드 사이에서 변할 수 있고, 전형적으로 약 200개 뉴클레오티드 미만, 바람직하게는 약 150개 뉴클레오티드 미만, 보다 바람직하게는 약 100개 뉴클레오티드 미만이다. TOP 유전자의 예시적인 5'UTR은 개시 내용이 본 명세서에 참조로 포함되는 특허 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1-1363에 따른 서열에서 위치 5의 뉴클레오티드에서 개시 코돈(예를 들어, ATG)에서 5' 바로 옆에 위치하는 뉴클레오티드까지 연장되는 핵산 서열이다. 이와 관련하여, TOP 유전자의 5'UTR의 특히 바람직한 단편은 5'TOP 모티프가 없는 TOP 유전자의 5'UTR이다. 용어 "TOP 유전자의 5'UTR" 또는 "5'-TOP UTR"은 바람직하게는 자연 발생 TOP 유전자의 5'UTR을 지칭한다.

[0431] 본 발명과 관련하여, "TOP 모티프"는 상기 정의된 5'TOP에 상응하는 핵산 서열이다. 따라서, 본 발명과 관련하여 TOP 모티프는 바람직하게는 3-30 뉴클레오티드 길이를 갖는 피리미딘 뉴클레오티드의 스트레치이다. 바람직하게는, TOP- 모티프는 적어도 3개의 피리미딘 뉴클레오티드, 바람직하게는 적어도 4개의 피리미딘 뉴클레오티드, 바람직하게는 적어도 5개의 피리미딘 뉴클레오티드, 보다 바람직하게는 적어도 6개의 뉴클레오티드, 보다 바람직하게는 적어도 7개의 뉴클레오티드, 가장 바람직하게는 적어도 8개의 피리미딘 뉴클레오티드로 구성되며, 여기서 피리미딘 뉴클레오티드의 스트레치는 바람직하게는 시토신 뉴클레오티드로 5' 말단에서 시작한다. TOP 유전자 및 TOP mRNA에서, TOP-모티프는 바람직하게는 전사 개시 부위의 5' 말단에서 시작하여 상기 유전자 또는 mRNA의 제1 퓨린 잔기에 대한 하나의 뉴클레오티드 5'로 끝난다. 본 발명의 의미에서 TOP 모티프는 바람직하게는 5'UTR을 나타내는 서열의 5' 말단 또는 5'UTR을 암호화하는 서열의 5' 말단에 위치한다. 따라서, 바람직하게는, 3개 또는 그 이상의 피리미딘 뉴클레오티드의 스트레치는 이 스트레치가 인공 핵산 분자, 인공 핵산 분자의 5'UTR 요소, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 TOP 유전자의 5'UTR로부터 유래된 핵산 서열과 같은 각각의 서열의 5' 말단에 위치하는 경우 본 발명의 의미에서 "TOP 모티프"라고 한다. 다시 말해서, 5'UTR 또는 5'UTR 요소의 5'-말단에 위치하지 않고 5'UTR 또는 5'UTR 요소 내의 임의의 위치에 위치하는 3개 또는 그 이상의 피리미딘 뉴클레오티드의 스트레치는 바람직하게는 "TOP 모티프"라고 하지 않는다.

[0432] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 5'UTR 요소는 상기 정의된 바와 같이 TOP-모티프 또는 5'TOP을 포함하지 않을 수 있다.

[0433] TOP 유전자의 5'UTR로부터 유래된 5'UTR 요소의 핵산 서열은 바람직하게는 그로부터 유래된 유전자 또는 mRNA의 개시 코돈(예를 들어, A(U/T)G)의 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 상류에 위치한 뉴클레오티드로 3'-말단에서 종결될 수 있다. 따라서, 5'UTR 요소는 바람직하게는 단백질 암호화 서열의 일부를 포함하지 않을 수 있다.

[0434] 따라서, 바람직하게는, 본 발명의 적어도 하나의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 유일한 아미노산 암호화 부분은 이의 암호화 영역에 의해 제공될 수 있다.

[0435] TOP 유전자의 5'UTR로부터 유래된 핵산 서열은 바람직하게는 진핵생물 TOP 유전자, 바람직하게는 식물 또는 동물 TOP 유전자, 보다 바람직하게는 척삭동물 TOP 유전자, 더욱더 바람직하게는 척추동물 TOP 유전자, 가장 바람직하게는 인간 TOP 유전자와 같은 포유동물 TOP 유전자로부터 유래될 수 있다.

[0436] 예를 들어, 5'UTR 요소는 바람직하게는 개시 내용이 본 명세서에 참조로 인용된 특허 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1-1363, 서열 번호: 1395, 서열 번호: 1421 및 서열 번호: 1422로 이루어진 군으로부터, 특허 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1-1363, 서열 번호: 1395, 서열 번호: 1421 및 서열 번호: 1422의 상동체로부터,

이의 변이체로부터, 또는 바람직하게는 상응하는 RNA 서열로부터 선택된 핵산 서열로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된 5'-UTR 요소로부터 선택될 수 있다. 용어 "특히 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1-1363, 서열 번호: 1395, 서열 번호: 1421 및 서열 번호: 1422의 상동체는 특히 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1-1363, 서열 번호: 1395, 서열 번호: 1421 및 서열 번호: 1422에 따른 서열과 상동성인, 호모 사피엔스 외의 다른 종의 서열을 지칭한다.

[0437] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 5'UTR 요소는 뉴클레오티드 위치 5 (즉, 서열에서 위치 5에 위치한 뉴클레오티드)로부터 개시 코돈에서 5' 바로 옆 뉴클레오티드 위치(서열의 3' 말단에 위치), 예를 들어 ATG 서열에서 5' 바로 옆 뉴클레오티드 위치까지 연장되는 핵산 서열로부터 유래된 핵산 서열, 특히 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1-1363, 서열 번호: 1395, 서열 번호: 1421 및 서열 번호: 1422으로부터, 특히 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1-1363, 서열 번호: 1395, 서열 번호: 1421 및 서열 번호: 1422의 상동체로부터, 이의 변이체로부터 선택된 핵산 서열, 또는 상응하는 RNA 서열을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 5' UTR 요소는 특히 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1-1363, 서열 번호: 1395, 서열 번호: 1421 및 서열 번호: 1422로부터, 특히 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1-1363, 서열 번호: 1395, 서열 번호: 1421 및 서열 번호: 1422의 상동체로부터, 이의 변이체로부터 선택된 핵산 서열, 또는 상응하는 RNA 서열의 5'TOP에서 뉴클레오티드 위치 3' 바로 옆으로부터 개시 코돈에서 뉴클레오티드 위치 5' 바로 옆(서열의 3' 말단에 위치), 예를 들어 ATG 서열에서 뉴클레오티드 위치 5' 바로 옆까지 연장된 핵산 서열로부터 유래되는 것이 특히 바람직하다.

[0438] 5'UTR 요소는 리보솜 단백질을 암호화하는 TOP 유전자의 5'UTR 또는 리보솜 단백질을 암호화하는 TOP 유전자의 5'UTR의 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 것이 특히 바람직할 수 있다. 예를 들어, 5'UTR 요소는 바람직하게는 특히 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 67, 170, 193, 244, 259, 554, 650, 675, 700, 721, 913, 1016, 1063, 1120, 1138, 및 1284-1360중 어느 하나에 따른 핵산 서열의 5'UTR, 상응하는 RNA 서열, 이의 상동체, 또는 바람직하게는 5'TOP 모티프가 없는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 이의 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 전술한 바와같이, 위치 5에서 뉴클레오티드로 즉시 5'에서 ATG(서열의 3' 말단에 위치)까지 연장되는 서열은 상기 서열의 5'UTR에 상응한다.

[0439] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 따라서 RPSA, RPS2, RPS3, RPS3A, RPS4, RPS5, RPS6, RPS7, RPS8, RPS9, RPS10, RPS11, RPS12, RPS13, RPS14, RPS15, RPS15A, RPS16, RPS17, RPS18, RPS19, RPS20, RPS21, RPS23, RPS24, RPS25, RPS26, RPS27, RPS27A, RPS28, RPS29, RPS30, RPL3, RPL4, RPL5, RPL6, RPL7, RPL7A, RPL8, RPL9, RPL10, RPL10A, RPL11, RPL12, RPL13, RPL13A, RPL14, RPL15, RPL17, RPL18, RPL18A, RPL19, RPL21, RPL22, RPL23, RPL23A, RPL24, RPL26, RPL27, RPL27A, RPL28, RPL29, RPL30, RPL31, RPL32, RPL34, RPL35, RPL35A, RPL36, RPL36A, RPL37, RPL37A, RPL38, RPL39, RPL40, RPL41, RPLP0, RPLP1, RPLP2, RPLP3, RPLP0, RPLP1, RPLP2, EEF1A1, EEF1B2, EEF1D, EEF1G, EEF2, EIF3E, EIF3F, EIF3H, EIF2S3, EIF3C, EIF3K, EIF3EIP, EIF4A2, PABPC1, HNRNPA1, TPT1, TUBB1, UBA52, NPM1, ATP5G2, GNB2L1, NME2, UQCRB로부터 선택된 포유동물과 같은 척추동물 TOP 유전자, 예를 들어 인간 TOP 유전자의 5'UTR, 또는 이의 상동체 또는 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된 5'UTR 요소를 포함할 수 있으며, 여기서 바람직하게는 5'UTR 요소는 상기 유전자의 TOP-모티프 또는 5'TOP을 포함하지 않으며, 여기서 선택적으로 5'UTR 요소는 5'말단 올리고페리미딘 트랙트(TOP)의 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 하류에 위치한 뉴클레오티드로 5'-말단에서 시작하고 여기서 추가로 선택적으로 TOP 유전자의 5'UTR로부터 유래된 5'UTR 요소는 유래된 유전자의 개시 코돈(A(U/T)G)의 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 상류에 위치한 뉴클레오티드로 3'- 말단에서 종결된다.

[0440] 바람직하게는, 5'UTR 요소는 리보솜 라지 단백질32 유전자 (ribosomal protein Large 32 gene, RPL32), 리보솜 라지 단백질 35 유전자 (ribosomal protein Large 35 gene, RPL35), 리보솜 라지 단백질 21 유전자 (ribosomal protein Large 21 gene, RPL21), ATP 합성효소, H⁺ 수송, 미토콘드리아 F1 복합체, 알파 서브유닛 1, 심근 (ATP5A1) 유전자, 하이드록시스테로이드 (17-베타) 탈수소효소 4 (hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 4 gene, HSD17B4), 안드로겐-유도 유전자 (androgen-induced 1 gene, AIG1), 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 VIc 유전자 (cytochrome c oxidase subunit VIc gene, COX6C), 또는 N-아실스핑고신 아미도가수분해효소 (산성 세라미다아제) 1 유전자 (N-acylsphingosine amidohydrolase (acid ceramidase) 1 gene, ASA1) 또는 이의 변이체로부터, 바람직하게는 척추동물 리보솜 라지 단백질32 유전자 (RPL32), 척추동물 리보솜 라지 단백질 35 유전자 (RPL35), 척추동물 리보솜 라지 단백질 21 유전자 (RPL21), 척추동물 ATP 합성효소, H⁺ 수송, 미토콘드리아 F1 복합체, 알파 서브유닛 1, 심근 (ATP5A1) 유전자, 척추동물 하이드록시스테로이드 (17-베타) 탈수소효소 4 (HSD17B4), 척추동물 안드로겐-유도 유전자 (AIG1), 척추동물 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 VIc 유전자

(COX6C), 또는 척추동물 N-아실스핑고신 아미도가수분해효소 (산성 세라미다아제) 1 유전자 (ASAHI) 또는 이의 변이체로부터, 보다 바람직하게는 포유동물 리보솜 라지 단백질32 유전자 (RPL32), 포유동물 리보솜 라지 단백질 35 유전자 (RPL35), 포유동물 리보솜 라지 단백질 21 유전자 (RPL21), 포유동물 ATP 합성효소, H⁺ 수송, 미토콘드리아 F1 복합체, 알파 서브유닛 1, 심근 (ATP5A1) 유전자, 포유동물 하이드록시스테로이드 (17-베타) 탈수소효소 4 (HSD17B4), 포유동물 안드로겐-유도 유전자 (AIG1), 포유동물 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 VIc 유전자 (COX6C), 또는 포유동물 N-아실스핑고신 아미도가수분해효소 (산성 세라미다아제) 1 유전자 (ASAHI) 또는 이의 변이체로부터, 가장 바람직하게는 인간 리보솜 라지 단백질32 유전자 (RPL32), 인간 리보솜 라지 단백질 35 유전자 (RPL35), 인간 리보솜 라지 단백질 21 유전자 (RPL21), 인간 ATP 합성효소, H⁺ 수송, 미토콘드리아 F1 복합체, 알파 서브유닛 1, 심근 (ATP5A1) 유전자, 인간 하이드록시스테로이드 (17-베타) 탈수소효소 4 (HSD17B4), 인간 안드로겐-유도 유전자 (AIG1), 인간 시토크롬 c 산화효소 서브유닛 VIc 유전자 (COX6C), 또는 인간 N-아실스핑고신 아미도가수분해효소 (산성 세라미다아제) 1 유전자 (ASAHI) 또는 이의 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있으며, 여기서 바람직하게는 5'UTR 요소는 상기 유전자의 5'TOP 을 포함하지 않는다.

[0441] *ATP5A1 유래 5' UTR*

[0442] 바람직하게는, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 mitochondrial ATP synthase subunit alpha을 암호화하는 TOP 유전자의 5'UTR로부터, 또는 바람직하게는 5'TOP 모티프가 결여된 mitochondrial ATP synthase subunit alpha을 암호화하는 TOP 유전자의 5'UTR의 상동체 또는 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된 5'UTR을 포함할 수 있다.

[0443] 이와 관련하여, 5'UTR 요소는 바람직하게는 미토콘드리아 ATP 합성효소 서브유닛 알파 (ATP5A1) 유전자, 바람직하게는 척추동물 미토콘드리아 ATP 합성효소 서브유닛 알파 (ATP5A1) 유전자, 보다 바람직하게는 포유동물 미토콘드리아 ATP 합성효소 서브유닛 알파 (ATP5A1) 유전자, 가장 바람직하게는 인간 미토콘드리아 ATP 합성효소 서브유닛 알파 (ATP5A1) 유전자의 5'UTR, 또는 미토콘드리아 ATP 합성효소 서브유닛 알파 (ATP5A1) 유전자, 바람직하게는 척추동물 미토콘드리아 ATP 합성효소 서브유닛 알파 (ATP5A1) 유전자, 보다 바람직하게는 포유동물 미토콘드리아 ATP 합성효소 서브유닛 알파 (ATP5A1) 유전자, 가장 바람직하게는 인간 미토콘드리아 ATP 합성효소 서브유닛 알파 (ATP5A1) 유전자의 5'UTR의 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서 바람직하게는 5'UTR 요소는 상기 유전자의 5'TOP을 포함하지 않는다.

[0444] 따라서, 특히 바람직한 실시예에서, 5'UTR 요소는 서열번호: 3063(5' 말단 올리고페리미딘 트랙트가 없는 ATP5A1의 5'-UTR: GCGGCTGGCCATTGTCCCAGTCAGTCCGGAGGCTGCGGCTGCAGAAGTACCGCCTGCGGAGTAAGTCAAAG; 특히 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1414와 상응)에 따른 핵산 서열 또는 바람직하게는 상응하는 RNA 서열과 적어도 약 40%, 바람직하게는 적어도 약 50%, 바람직하게는 적어도 약 60%, 바람직하게는 적어도 약 70%, 보다 바람직하게는 적어도 약 80%, 보다 바람직하게는 적어도 약 90%, 더욱더 바람직하게는 적어도 약 95%, 더욱더 바람직하게는 적어도 약 99%의 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되거나, 또는 여기서 적어도 하나의 5'UTR 요소는 서열 번호: 3063에 따른 핵산 서열 또는 보다 바람직하게는 상응하는 RNA 서열과 적어도 약 40%, 바람직하게는 적어도 약 50%, 바람직하게는 적어도 약 60%, 바람직하게는 적어도 약 70%, 보다 바람직하게는 적어도 약 80%, 보다 바람직하게는 적어도 약 90%, 더욱더 바람직하게는 적어도 약 95%, 더욱더 바람직하게는 적어도 약 99%의 동일성을 갖는 핵산 서열의 단편을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서 바람직하게는 상기 단편은 상기 기재된 바와같이, 즉 전장 5'UTR의 적어도 20% 등을 나타내는 뉴클레오티드의 연속 스트레치이다. 바람직하게는, 상기 단편은 적어도 약 20개의 뉴클레오티드 또는 그 이상, 바람직하게는 적어도 약 30개의 뉴클레오티드 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 적어도 약 40개의 뉴클레오티드 또는 그 이상의 길이를 나타낸다. 바람직하게는, 상기 단편은 본 명세서에 기재된 기능성 단편이다.

[0445] *L32 유래 5' UTR*

[0446] 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 리보솜 라지 단백질 (RPL)을 암호화하는 TOP 유전자의 5'UTR 또는 리보솜 라지 단백질 (RPL)을 암호화하는 TOP 유전자의 5'UTR의 상동체 또는 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된 5'UTR 요소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 5'UTR 요소는 특히 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 67, 259, 1284-1318, 1344, 1346, 1348-1354, 1357, 1358, 1421 및 1422 중 어느 하나에 따른 핵산 서열의 5'UTR, 상응하는 RNA 서열, 이의 상동체, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 바람직하게는 5'TOP 모티프가 없는 이의 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0447] 이와 관련하여, 5'UTR 요소는 리보솜 단백질 라지 32 유전자, 바람직하게는 척추동물 리보솜 단백질 라지 32

(L32)유전자, 보다 바람직하게는 포유동물 리보솜 단백질 라지 32 (L32)유전자, 가장 바람직하게는 인간 리보솜 단백질 라지 32 (L32)유전자의 5'UTR 또는 리보솜 단백질 라지 32 (L32)유전자, 바람직하게는 척추동물 리보솜 단백질 라지 32 (L32)유전자, 보다 바람직하게는 포유동물 리보솜 단백질 라지 32 (L32)유전자, 가장 바람직하게는 인간 리보솜 단백질 라지 32 (L32)유전자의 변이체로부터 유래된 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성될 수 있으며, 여기서 바람직하게는 5'UTR 요소는 상기 유전자의 5'TOP을 포함하지 않는다.

[0448] 따라서, 5'UTR 요소는 바람직하게는 서열번호: 3061(5' 말단 올리고피리미딘 트랙트가 없는 인간 리보솜 단백질 라지 32의 5'-UTR: GGCGCTGCCTACGGAGGTGGCAGGCCATCTCCTCTCGGCATC; 특히 출원 WO2013/143700의 서열 번호: 1368 와 상응)에 따른 핵산 서열 또는 바람직하게는 상응하는 RNA 서열과 적어도 약 40%, 바람직하게는 적어도 약 50%, 바람직하게는 적어도 약 60%, 바람직하게는 적어도 약 70%, 보다 바람직하게는 적어도 약 80%, 보다 바람직하게는 적어도 약 90%, 더욱더 바람직하게는 적어도 약 95%, 더욱더 바람직하게는 적어도 약 99%의 동일성을 갖는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되거나, 또는 여기서 적어도 하나의 5'UTR 요소는 서열 번호: 3061에 따른 핵산 서열 또는 보다 바람직하게는 상응하는 RNA 서열과 적어도 약 40%, 바람직하게는 적어도 약 50%, 바람직하게는 적어도 약 60%, 바람직하게는 적어도 약 70%, 보다 바람직하게는 적어도 약 80%, 보다 바람직하게는 적어도 약 90%, 더욱더 바람직하게는 적어도 약 95%, 더욱더 바람직하게는 적어도 약 99%의 동일성을 갖는 핵산 서열의 단편을 포함하거나 이로 구성되며, 여기서 바람직하게는 상기 단편은 상기 기재된 바와같이, 즉 전장 5'UTR의 적어도 20% 등을 나타내는 뉴클레오티드의 연속 스트레치이다. 바람직하게는, 상기 단편은 적어도 약 20개의 뉴클레오티드 또는 그 이상, 바람직하게는 적어도 약 30개의 뉴클레오티드 또는 그 이상, 보다 바람직하게는 적어도 약 40개의 뉴클레오티드 또는 그 이상의 길이를 나타낸다. 바람직하게는, 상기 단편은 본 명세서에 기재된 기능성 단편이다.

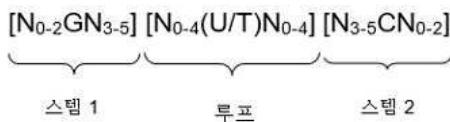
히스톤 스템-루프 (Histone stem-loop)

[0449] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 히스톤 스템-루프 서열/구조를 포함한다.

[0450] 이러한 히스톤 스템-루프 서열은 바람직하게는 WO 2012/019780에 개시된 바와 같은 히스톤 스템-루프 서열로부터 선택되며, 그 개시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

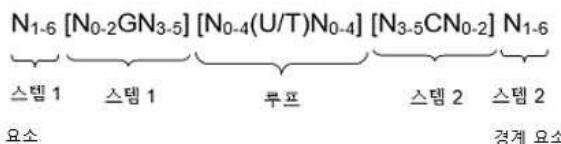
[0451] 본 발명에서 사용하기에 적합한 히스톤 스템-루프 서열은 바람직하게는 하기 화학식 (II) 또는 (III) 중 적어도 하나로부터 선택된다:

[0452] 화학식 (II) (스템 경계 요소(stem bordering element)가 없는 스템-루프 서열):



[0453]

[0454] 화학식 (III) (스템 경계 요소(stem bordering element)가 있는 스템-루프 서열):



[0455]

[0456] 여기서:

[0457] 스템1 또는 스템2 경계 요소 N_{1-6} 은 1 내지 6, 바람직하게는 2 내지 6, 더 바람직하게는 2 내지 5, 더욱더 바람직하게는 3 내지 5, 가장 바람직하게는 4 내지 5 또는 5 N의 연속적인 서열이고, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고;

[0458] 스템1 $[N_{0-2}GN_{3-5}]$ 은 요소 스템2와 역으로 상보적 또는 부분적으로 역으로 상보적이며, 5 내지 7 뉴클레오티드 사이의 연속적인 서열이고;

- [0460] 여기서 N_{0-2} 는 0 내지 2, 바람직하게는 0 내지 1, 더 바람직하게는 1 N의 연속적인 서열이고, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고;
- [0461] 여기서 N_{3-5} 는 3 내지 5, 바람직하게는 4 내지 5, 더 바람직하게는 4 N의 연속적인 서열이고, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고; 및
- [0462] 여기서 G는 구아노신 또는 이의 유사체이고, 스템2에서 그것의 상보적인 뉴클레오티드 시티딘이 구아노신으로 치환되는 경우, 선택적으로 시티딘 또는 이의 유사체로 치환될 수 있고;
- [0463] 루프 서열 $[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]$ 은 요소 스템1과 스템2 사이에 위치하고, 3 내지 5 뉴클레오티드, 더 바람직하게는 4 뉴클레오티드의 연속적인 서열이며;
- [0464] 여기서 각각의 N_{0-4} 은 0 내지 4의, 바람직하게 1 내지 3, 더 바람직하게 1 내지 2 N의 다른 연속적인 서열로부터 독립적이며, 여기서 각각의 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고; 및
- [0465] 여기서 U/T는 우리딘, 또는 선택적으로 티미딘을 나타내며;
- [0466] 스템2 $[N_{3-5}CN_{0-2}]$ 는 요소 스템1과 역으로 상보적이거나 또는 부분적으로 역으로 상보적이며, 5 내지 7 뉴클레오티드 사이의 연속적인 서열이고;
- [0467] 여기서 N_{3-5} 은 3 내지 5, 바람직하게는 4 내지 5, 더 바람직하게는 4 N의 연속적인 서열이며, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고;
- [0468] 여기서 N_{0-2} 는 0 내지 2, 바람직하게는 0 내지 1, 더 바람직하게는 1 N의 연속적인 서열이며, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고; 및
- [0469] 여기서 C는 시티딘 또는 이의 유사체이고, 스템1에서 그것의 상보적인 뉴클레오티드 구아노신이 시티딘으로 치환되는 경우, 선택적으로 구아노신 또는 이의 유사체로 치환될 수 있고;
- [0470] 여기서
- [0471] 스템1 및 스템2는 서로 역상보적인 서열을 형성하여 염기쌍을 이룰 수 있으며, 여기서 염기쌍은 스템1과 스템2 사이에서, 예를 들어 뉴클레오티드 A와 U/T 또는 G와 C의 왓슨-크릭 염기쌍에 의해 또는 위블 염기쌍과 같은 비-왓슨-크릭 염기쌍, 역 왓슨-크릭 염기쌍, 후그스틴 염기쌍, 역 후그스틴 염기쌍 또는 부분적으로 역상보적인 서열을 형성하여 염기쌍을 이룰 수 있으며, 여기서 불완전한 염기쌍은 스템1과 스템2 사이에서 발생할 수 있고, 하나의 스템에서 하나 또는 그 이상의 염기는 다른 스템의 역상보적인 서열에서 상보성 염기를 갖지 않는다는 것을 기초로 한다.
- [0472] 추가의 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 하기 특정 화학식 (IIa) 또는 (IIIa) 중 적어도 하나에 따른 적어도 하나의 히스톤 스템-루프 서열을 포함할 수 있다:
- [0473] 화학식 (IIa) (스텝 경계 요소를 갖지 않는 스템-루프 서열):
- $$\underbrace{[N_{0-1}GN_{3-5}]}_{\text{스텝 1}} \underbrace{[N_{1-3}(U/T)N_{0-2}]}_{\text{루프}} \underbrace{[N_{3-5}CN_{0-1}]}_{\text{스텝 2}}$$
- [0474] .

- [0492] 5'-암호화 서열-폴리(A)/(C) 서열-히스톤 스템-루프-3'; 또는
- [0493] 5'-암호화 서열-히스톤 스템-루프-폴리아데닐화 신호-3'; 또는
- [0494] 5'-암호화 서열-폴리아데닐화 신호-히스톤 스템-루프-3'; 또는
- [0495] 5'-암호화 서열-히스톤 스템-루프-히스톤 스템-루프-폴리(A)/(C) 서열-3'; 또는
- [0496] 5'-암호화 서열-히스톤 스템-루프-히스톤 스템-루프-폴리아데닐화 신호-3'; 또는
- [0497] 5'-암호화 서열-안정화 서열-폴리(A)/(C) 서열-히스톤 스템-루프-3'; 또는
- [0498] 5'-암호화 서열-안정화 서열-폴리(A)/(C) 서열-폴리(A)/(C) 서열-히스톤 스템-루프-3'; 등.
- [0499] 추가의 실시예에 따르면, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 바람직하게는 하기 구조적 요소 중 적어도 하나를 추가로 포함한다: 히스톤-스템-루프 구조, 바람직하게는 3' 비번역 영역의 히스톤-스템-루프; 5'-캡 구조; 폴리-A 꼬리; 또는 폴리(C) 서열.
- [0500] 일부 실시예에 따르면, 본 명세서에 기재된 (폴리)펩티드 또는 단백질에 더하여, 추가의 펩티드 또는 단백질이 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 암호화 서열에 의해 암호화되며, 여기서 추가의 펩티드 또는 단백질은 바람직하게는 히스톤 단백질이 아닌, 리포터 단백질(예를 들어 루시페레이스 (Luciferase), GFP 및 (eGFP, RFP 또는 BFP와 같은) 그 변이체)이 아닌, 및/또는 알파-글로빈 (alpha-globin), 갈락토키나아제 (galactokinase) 및 크산틴:구아닌 포스포리보실 전이효소 (Xanthine:Guanine phosphoribosyl transferase, GPT), 하이포크산틴-구아닌 포스포리보실 전이효소 (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, HGPRT), 베타-갈락토시다아제 (beta-galactosidase), 갈락토키나아제 (galactokinase), 알칼리 포스파타아제 (alkaline phosphatase), 분비 배아 알칼리 포스파타아제 (secreted embryonic alkaline phosphatase, SEAP) 또는 (네오마이신(neomycin), 퓨로마이신(puromycin), 히그로마이신(hygromycin) 및 제오신(zeocin)에 대한 저항성 유전자와 같은) 저항성 유전자를 포함하는 마커 또는 선택 단백질이 아닌 것이 특히 바람직하다. 바람직한 실시예에서, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 리포터 유전자 또는 마커 유전자를 암호화하지 않는다. 바람직한 실시예에서, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 루시페레이스를 암호화하지 않는다. 다른 실시예에서, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 GFP 또는 이의 변이체를 암호화하지 않는다.
- [0501] 구체적으로, 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 특히 RNA는 바람직하게는 5' 내지 3' 방향으로, 다음 요소를 포함할 수 있다:
- a) 5'-CAP 구조, 바람직하게는 m7GpppN 또는 Cap1
 - b) 본 명세서에 정의된 바와 같은 5'-UTR로부터 유래된 핵산 서열, 바람직하게는 서열번호: 3061, 3063에 따른 핵산 서열에 상응하는 핵산 서열 또는 이의 상동체, 단편 또는 변이체를 포함하거나 이로 구성된 5'-UTR 요소;
 - c) 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 암호화 서열;
 - d) 본 명세서에 정의된 바와 같은 3'-UTR로부터 유래된 핵산 서열, 바람직하게는 서열번호: 3065, 3067, 3069, 3071, 3073, 3075, 3077에 따른 핵산 서열에 상응하는 핵산 서열 또는 이의 상동체, 단편 또는 변이체를 포함하거나 이로 구성된 3'-UTR 요소;
 - e) 선택적으로 바람직하게는 10 내지 1000, 10 내지 500, 10 내지 300, 10 내지 200, 10 내지 100, 40 내지 80 또는 50 내지 70 아데노신 뉴클레오티드로 이루어진 폴리 (A) 꼬리,
 - f) 선택적으로 바람직하게는 10 내지 200, 10 내지 100, 20 내지 70, 20 내지 60 또는 10 내지 40 시토신 뉴클레오티드로 이루어진 폴리 (C) 꼬리, 및
 - g) 선택적으로 히스톤 스템-루프.
- [0509] **복합체화**
- [0510] 본 발명의 일부 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 및/또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산 (예를 들어, 면역자극 핵산)은 "네이키드(naked)" 형태로 제공될 수 있으며, 즉 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 임의의 다른 핵산의 형질주입 효율 및/또는 면역자극 특성을 증가시키기 위한 임의의 추가 비히클, 형질주입 또는 복합체화와 관련되지 않고 제공될 수 있다.
- [0511] 다른 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 및/또는 본 명세서에 개시된 임

의의 다른 핵산(예를 들어, 면역자극 핵산)은 복합체화된 형태로 제공된다. 여기에서, 적어도 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 상기 다른 핵산의 형질주입 효율 및/또는 면역 자극 특성을 증가시키기 위해 적합한 비히클, 형질주입 또는 복합체화와 연관될 수 있다.

[0512] 바람직한 실시예에 따르면, 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 및/또는 다른 핵산(들)은 하나 또는 그 이상의 (다가-)양이온성 화합물, 바람직하게는 (다가)양이온성 중합체, (다가-)양이온성 웨타이드 또는 단백질, 예를 들어 프로타민, (다가-)양이온성 다당류 및/또는 (다가-)양이온 지질과 복합체화되거나 연관된다. 이와 관련하여, 용어 "복합체화된" 또는 "연관된(associated)"은 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 상기 다른 핵산과 하나 또는 그 이상의 상기 언급된 화합물이 공유 결합 없이 큰 복합체 또는 어셈블리로 본질적으로 안정한 조합을 지칭한다.

지질

[0514] 바람직한 실시예에 따르면, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 하나 또는 그 이상의 지질과 복합체화함으로써 지질 나노입자, 리포플렉스 및/또는 바람직하게는 리포좀을 형성한다.

[0515] 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및/또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 임의의 다른 핵산은 지질-기반 제제의 형태, 특히 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산을 포함하는 리포좀, 리포플렉스, 및/또는 지질 나노 입자의 형태로 제공될 수 있다.

[0516] "LNP"로도 지칭되는 용어 "지질 나노 입자"는 임의의 특정 형태로 제한되지 않으며, 양이온성 지질 및 선택적으로 하나 또는 그 이상의 추가 지질이 조합될 때, 예를 들어 수성 환경 및/또는 RNA의 존재 하에서 생성된 임의의 형태를 포함한다. 예를 들어, 리포좀, 지질 복합체, 리포 플렉스 등은 지질 나노 입자(lipid nanoparticle, LNP)의 범위 내에 있다.

지질 나노입자

[0518] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에서 개시된 임의의 다른 핵산은 하나 또는 그 이상의 지질 나노 입자를 형성하기 위해 지질(특히 양이온성 및/또는 중성 지질)과 복합체화되거나 결합될 수 있다. 바람직하게는, 지질 나노 입자(lipid nanoparticle, LNP)는 다음을 포함한다: (a) 본 발명의 적어도 하나의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산, (b) 양이온성 지질, (c) 응집 감소제(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, PEG) 지질 또는 PEG-변형 지질), (d) 선택적으로 비양이온성 지질(예를 들어, 중성 지질) 및 (e) 선택적으로, 스테롤. 특히, LNP는 본 발명의 적어도 하나의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 및/또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산에 더하여, (i) 적어도 하나의 양이온성 지질; (ii) 중성 지질; (iii) 스테롤, 예를 들어 콜레스테롤; 및 (iv) 약 20-60% 양이온성 지질: 5-25% 중성 지질: 25-55% 스테롤; 0.5-15% PEG-지질의 몰비로 PEG-지질을 포함할 수 있다.

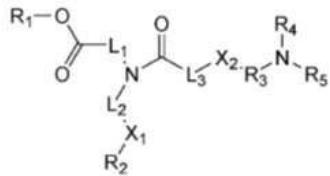
[0519] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및/또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 아미노알코올 리피도이드(aminoalcohol lipidoid)로 제형화될 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 아미노알코올 리피도이드는 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된 미국특허 제8,450,298호에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0520] LNP는 전형적으로 양이온성 지질 및 중성 지질, 하전된 지질, 스테로이드 및 중합체 복합 지질(예를 들어, 폐길화된(PEGylated) 지질)로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함한다. RNA는 LNP의 지질 부분 또는 LNP의 일부 또는 전체 지질 부분으로 둘러싸인 수성 공간에서 캡슐화될 수 있다. RNA 또는 이의 일부는 또한 LNP와 연관되고 복합체화될 수 있다. LNP는 핵산이 부착되거나 하나 또는 그 이상의 핵산이 캡슐화된 입자를 형성할 수 있는 임의의 지질을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 핵산을 포함하는 LNP는 하나 또는 그 이상의 양이온성 지질, 및 하나 또는 그 이상의 안정화 지질을 포함한다. 안정화 지질은 중성 지질 및 폐길화된 지질을 포함한다.

[0521] LNP의 양이온성 지질은 양이온화 가능(cationisable)할 수 있는데, 즉 pH가 지질의 이온화 가능한 기의 pK 아래로 낮아질수록 양성자화되지만, 더 높은 pH 값에서는 점차 더 중성이다. pK 미만의 pH 값에서, 지질은 음으로 하전된 핵산과 연관될 수 있다. 특정 실시예에서, 양이온성 지질은 pH 감소에 양전하를 가정하는 양쪽성이온성(zwitterionic) 지질을 포함한다.

[0522] (i) 양이온성 지질

- [0523] LNP는 지질 나노 입자를 형성하기에 적합한 임의의 양이온성 지질을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 양이온성 지질은 대략 생리학적 pH에서 순 양전하를 운반한다.
- [0524] 양이온성 지질은 아미노 지질일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와같이, 용어 "아미노 지질"은 생리학적 pH에서 양이온성 지질을 형성하기 위해 양성자화될 수 있는 하나 또는 두 개의 지방산 또는 지방 알킬 사슬 및 아미노 헤드기(알킬아미노 또는 디알킬아미노기를 포함)를 갖는 지질을 포함하는 것을 의미한다.
- [0525] 양이온성 지질은 예를 들어, N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄클로라이드 (DODAC), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄브로마이드 (DDAB), 1,2-디올레오일트리메틸 암모늄 프로판 클로라이드 (DOTAP) (N-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드 및 1,2-디올레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염으로도 알려져 있음), N-(1-(2,3-디올레일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄클로라이드 (DOTMA), N,N-디메틸-2,3-디올레일옥시)프로필아민 (DODMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (DLinDMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (DLenDMA), 1,2-디-일리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판 (γ 1,2-디리놀레일카르바모일옥시-3-디메틸아미노프로판 (DLin-C-DAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-(디메틸아미노)아세톡시프로판 (DLin-DAC), 1,2-디리놀레이옥시-3-모르폴리노프로판 (DLin-MA), 1,2-디리놀레오일-3-디메틸아미노프로판 (DLinDAP), 1,2-디리놀레일티오-3-디메틸아미노프로판 (DLin-S-DMA), 1-리놀레오일-2-리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판 (DLin-2-DMAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염 (DLin-TMA.C1), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸-아미노프로판 클로라이드 염 (DLin-TAP.C1), 1,2-디리놀레일옥시-3-(N-메틸피페라지노)프로판 (DLin-MPZ), 또는 3-(N,N-디리놀레일아미노)-1,2-프로판디올 (DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디오 (DOAP), 1,2-디리놀레일옥소-3-(2-N,N-디메틸아미노)에톡시프로판 (DLin-EG-DMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-K-DMA) 또는 이의 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타테카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민, (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노) 부타노에이트 (MC3), 1,1'-(2-(4-(2-(2-(비스(2-하이드록시)에틸)디도데칸-2-올(C12-200), 2,2-디리놀레일-4-(2-디메틸아미노에틸)-[1,3]-디옥솔란 (DLin-K-C2-DMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란 (DLin-K-DMA), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트 (DLin-M-C3-DMA), 3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일옥시)-N,N-디메틸프로판-1-아민 (MC3 에테르), 4-((6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일옥시)-N,N-디메틸-부탄-1-아민 (MC4 에테르), 또는 전술한 것의 임의의 조합일 수 있다.
- [0526] 다른 양이온성 지질은 N, N-디스테아릴-N, N-디메틸암모늄 브로마이드 (DDAB), 3P-(N-(N',N'-디메틸아미노에탄)-카르바모일)콜레스테롤 (DC-Chol), N-(1-(2,3-디올레일옥시)프로필)-N-2-(스페르민-카르복스아미도)에틸)-N,N-디메틸암모늄트리플루오로아세테이트 (DOSPA), 디옥타데실아미도글리실 카르복시스페르민 (DOGS), 1,2-디올레오일-sn-3-포스포에탄올아민 (DOPE), 1,2-디올레오일-3-디메틸암모늄프로판 (DODAP), N-(1,2-디미리스틸옥시프로프-3-일)-N,N-디메틸-N-하이드록시에틸암모늄브로마이드 (DMRIE), 및 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란 (XTC)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 예를 들어 LIPOFECTIN (GIBCO / BRL에서 입수 가능한 DOTMA 및 DOPE 포함) 및 LIPOFECTAMINE (GISCO/BRL에서 입수 가능한 DOSPA 및 DOPE 포함)과 같은 양이온성 지질의 상업적 제제가 사용될 수 있다.
- [0527] 다른 적합한 양이온성 지질은 국제 공개 번호. WO 09/086558, WO 09/127060, WO 10/048536, WO 10/054406, WO 10/088537, WO 10/129709, 및 WO 2011/153493; 미국 특허 공개 번호. 2011/0256175, 2012/0128760, 및 2012/0027803; 미국 특허 등록 번호. 8,158,601; 및 Love et al, PNAS, 107(5), 1864-69, 2010.에 게시되어 있다.
- [0528] 일부 실시예에서, 지질은 98N12-5, C12-200, 및 ckk-E12로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0529] 다른 실시예에서, 이온화 가능한 지질은 또한 WO2015/074085A1 (즉, ATX-001 내지 ATX-032 또는 청구항 1-26에 명시된 화합물), 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된 미국 특허 출원 번호 61/905,724 및 15/614,499 또는 미국 특허 공개 번호 9,593,077 및 9,567,296에 개시된 화합물일 수 있다.
- [0530] 이와 관련하여, 일반식 (LNP-I)에서 유래된 지질



(LNP-I)

[0531]

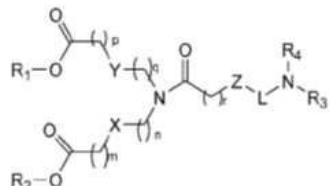
여기서, R_1 및 R_2 는 동일하거나 상이하고, 각각 1 내지 9개의 탄소로 이루어진 선형 또는 분지형 알킬, 2 내지 11개의 탄소로 이루어진 알케닐 또는 알키닐, L_1 및 L_2 는 동일하거나 상이하고, 각각 5 내지 18개의 탄소로 이루어진 선형 알킬렌 또는 알케닐렌, 또는 N과 헤테로사이클을 형성하거나, X_1 은 결합 또는 $-CO-O-$ 에 의해 $-L_2-CO-O-R_2$ 가 형성되고, X_2 는 S 또는 O이고, L_3 은 결합 또는 1 내지 6개의 탄소로 이루어진 선형 또는 분지형 알킬렌, 또는 N과 헤테로사이클을 형성하고, R_3 은 1 내지 6개의 탄소로 이루어진 선형 또는 분지형 알킬 렌이고, R_4 및 R_5 는 동일하거나 상이하며, 각각의 수소 또는 1 내지 6개의 탄소로 이루어진 선형 또는 분지형 알킬; 또는 이의 약제학상 허용되는 염이 적합하게 사용될 수 있다.

[0533]

다른 실시예에서, 적합한 양이온성 지질은 또한 WO2017/117530A1에 개시된 바와 같은 화합물 (즉, 지질 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 청구항에 명시된 바와 같은 화합물) 일 수 있으며, 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0534]

이와 관련하여, 일반식 (LNP-II)에서 유래된 지질



[0535]

여기서

[0537]

X 는 선형 또는 분지형 알킬렌 또는 알케닐렌, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 아렌 또는 헤테로아렌이고;

[0538]

Y 는 결합, 에텐, 또는 비치환된 또는 치환된 방향족 또는 헤테로방향족 고리이고; Z 는 S 또는 O이며;

[0539]

L 은 1 내지 6개의 탄소의 선형 또는 분지형 알킬렌이고;

[0540]

R_3 및 R_4 는 독립적으로 1 내지 6개의 탄소의 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0541]

R_1 및 R_2 는 독립적으로 1 내지 20개의 탄소의 선형 또는 분지형 알킬 또는 알케닐이고; r 은 0 내지 6이고; 및

[0542]

m , n , p 및 q 는 독립적으로 1 내지 18이고;

[0543]

여기서 $n=q$, $m=p$ 및 $R_1=R_2$ 일 때, X 및 Y 가 상이하고;

[0544]

여기서 $X=Y$, $n=q$, $m=p$ 일 때, R_1 및 R_2 는 상이하고;

[0545]

여기서 $X=Y$, $n=q$, 및 $R_1=R_2$ 일 때, m 및 p 가 상이하고; 및

[0546]

여기서 $X=Y$, $m=p$ 및 $R_1=R_2$ 일 때, n 및 q 가 상이하고;

[0547]

또는 이의 약제학상 허용되는 염.

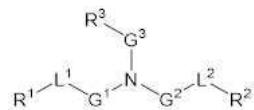
[0548]

바람직한 실시예에서, 지질은 화학식 (LNP-II)로부터 유래된 지질이 사용될 수 있고, 여기서, X 는 결합, 선형 또는 분지형 알킬렌, 알케닐렌, 또는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭 아렌 또는 헤테로아렌이고; Y 는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭 아렌 또는 헤테로아렌이고; Z 는 S 또는 O이고; L 은 1 내지 6개의 탄소의 선형 또는 분지형 알킬렌이고; R_3 및 R_4 는 독립적으로 1 내지 6개의 탄소의 선형 또는 분지형

알킬이고; R₁ 및 R₂는 독립적으로 1 내지 20개의 탄소의 선형 또는 분지형 알킬 또는 알케닐이고; r은 0 내지 6이고; 및 m, n, p 및 q는 독립적으로 1 내지 18이고; 또는 이의 약제학상 허용되는 염이 적합하게 사용될 수 있다.

[0549] 바람직한 실시예에서, 이온화 가능한 지질은 또한 PCT 출원 PCT/EP2017/077517에 개시된 지질 화합물 (즉, PCT/EP2017/077517의 화학식 I, II 및 III으로부터 유래된 지질 화합물, 또는 PCT/EP2017/077517의 청구항 1 내지 12에 명시된 바와 같은 지질 화합물)로부터 선택될 수 있으며, PCT/EP2017/077517의 개시 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다. 이와 관련하여, PCT/EP2017/077517의 표 7에 개시된 지질 화합물 (예를 들어, 화학식 I-1 내지 I-41에서 유래된 지질 화합물) 및 PCT/EP2017/077517의 표 8에 개시된 지질 화합물 (예를 들어, 화학식 II-1 내지 II-36)은 본 발명과 관련하여 적합하게 사용될 수 있다. 따라서, PCT/EP2017/077517의 화학식 I-1 내지 화학식 I-41 및 화학식 II-1 내지 화학식 II-36 및 이와 관련된 특정 개시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0550] 제2 측면의 특히 바람직한 실시예에서, 적합한 지질은 화학식 (LNP-III)에 따른 양이온성 지질



[0551]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 호변이성질체(tautomer), 프로드리그(prodrug) 또는 입체이성질체(stereoisomer)일 수 있으며, 여기서 R¹, R², R³, L¹, L², G¹, G², 및 G³은 다음과 같다.

[0553]

화학식 (LNP-III)은 다음과 같이 추가로 정의된다:

[0554] L¹ 또는 L² 중 하나는 -O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -S(O)_x-, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -NR^aC(=O)-, -C(=O)NR^a-, -NR^aC(=O)NR^a-, -OC(=O)NR^a- 또는 -NR^aC(=O)O-이고, L¹ 또는 L² 중 다른 하나는 -O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -S(O)_x-, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -NR^aC(=O)-, -C(=O)NR^a-, -NR^aC(=O)NR^a-, -OC(=O)NR^a- 또는 -NR^aC(=O)O- 또는 직접 결합이며;

[0555]

G¹ 및 G²는 각각 독립적으로 비치환된 C₁-C₁₂ 알킬렌 또는 C₁-C₁₂ 알케닐렌이고;

[0556]

G³는 C₁-C₂₄ 알킬렌, C₁-C₂₄ 알케닐렌, C₃-C₈ 시클로알킬렌, C₃-C₈ 시클로알케닐렌이고;

[0557]

R^a는 H 또는 C₁-C₁₂ 알킬이고;

[0558] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 C₆-C₂₄ 알킬 또는 C₆-C₂₄ 알케닐이고;

[0559] R³은 H, OR⁵, CN, -C(=O)OR⁴, -OC(=O)R⁴ 또는 -NR^aC(=O)R⁴이고;

[0560]

R⁴는 C₁-C₁₂ 알킬이고;

[0561]

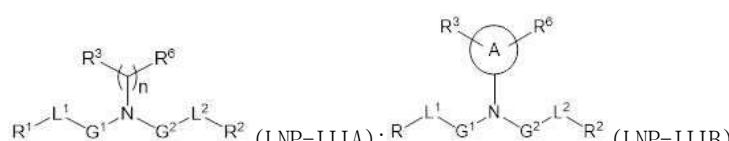
R⁵는 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고; 및

[0562]

x는 0, 1 또는 2이다.

[0563]

상기 화학식 (LNP-III)의 실시예 중 일부에서, 지질은 하기 구조 (LNP-IIIA) 또는 (LNP-IIIB) 중 하나를 갖는다:



[0564]

[0565]

여기서:

[0566]

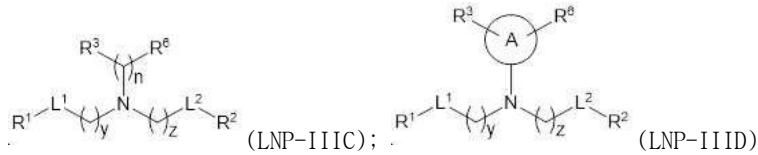
A는 3 내지 8- 원자(membered) 시클로알킬 또는 시클로알킬렌 고리이고; R⁶은 각 경우에 독립적으로 H, OH 또는 C₁-C₂₄ 알킬이고; n은 1 내지 15의 정수이다.

[0567]

상기 화학식 (LNP-III)의 실시예 중 일부에서, 지질은 구조 (LNP-IIIA)를 갖고, 다른 실시예에서, 지질은 구조 (LNP-IIIB)를 갖는다.

[0568]

화학식 (LNP-III)의 다른 실시예에서, 지질은 하기 구조 (LNP-IIIC) 또는 (LNP-IIID) 중 하나를 갖는다:



[0569]

여기서 y 및 z는 각각 독립적으로 1 내지 12의 정수이다.

[0571]

상기 화학식 (LNP-III)의 임의의 실시예에서, L¹ 또는 L² 중 하나는 -O(C=O)-이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, L¹ 및 L² 각각은 -O(C=O)-이다. 전술한 것 중 임의의 것의 일부 상이한 실시예에서, L¹ 및 L²는 각각 독립적으로 -(C=O)O- 또는 -O(C=O)-이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, L¹ 및 L² 각각은 -(C=O)O-이다.

[0572]

바람직한 실시예에서, LNP의 양이온성 지질은 화학식 (LNP-III)의 화합물이고, 여기서:

[0573]

L¹ 및 L²는 각각 독립적으로 -O(C=O)- 또는 (C=O)-O-이고;

[0574]

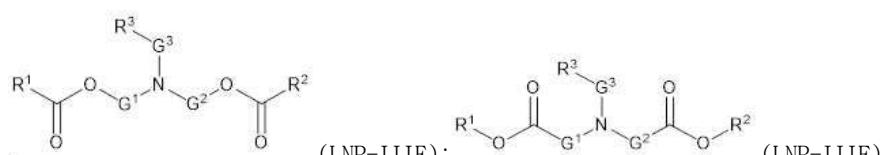
G³는 C₁-C₂₄ 알킬렌 또는 C₁-C₂₄ 알케닐렌이고; 및

[0575]

R³는 H 또는 OR⁵이다.

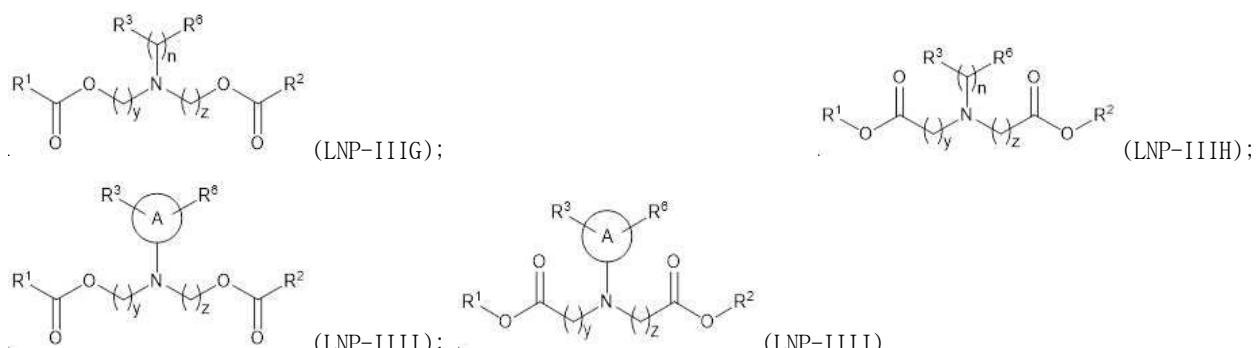
[0576]

화학식 (LNP-III)의 일부 다른 실시예에서, 지질은 다음 구조 (LNP-IIIE) 또는 (LNP-IIIF) 중 하나를 갖는다:



[0577]

상기 화학식 (LNP-III)의 실시예 중 일부에서, 지질은 하기 구조 (LNP-IIIG), (LNP-IIIH), (LNP-IIII) 또는 (LNP-IIIJ) 중 하나를 갖는다:



[0580]

전술한 화학식 (LNP-III)의 일부 실시예에서, n은 2 내지 12, 예를 들어 2 내지 8 또는 2 내지 4 범위의 정수이다. 일부 실시예에서, n은 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시예에서, n은 3이다. 일부 실시예에서, n은 4이다. 일부 실시예에서, n은 5이다. 일부 실시예에서, n은 6이다. 상기 화학식 (LNP-III)의 다른 실시예 중 일부에서, y 및 z는 각각 독립적으로 2 내지 10의 정수이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, y 및 z는 각각 독립적으로 4 내지 9 또는 4 내지 6 범위의 정수이다. 전술한 화학식 (LNP-III)의 일부 실시예에서, R⁶은 H이다. 전술한 실시예 중

다른 것에서, R^6 은 C_1-C_{24} 알킬이다. 다른 실시예에서, R^6 는 OH이다. 화학식 (LNP-III)의 일부 실시예에서, G^3 은 비치환된다. 다른 실시예에서, G^3 은 치환된다. 다양한 다른 실시예에서, G^3 은 선형 C_1-C_{24} 알킬렌 또는 선형 C_1-C_{24} 알케닐렌이다. 화학식 (LNP-III)의 일부 다른 전술한 실시예에서, R^1 또는 R^2 또는 둘다는 C_6-C_{24} 알케닐이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 다음 구조를 갖는다 :



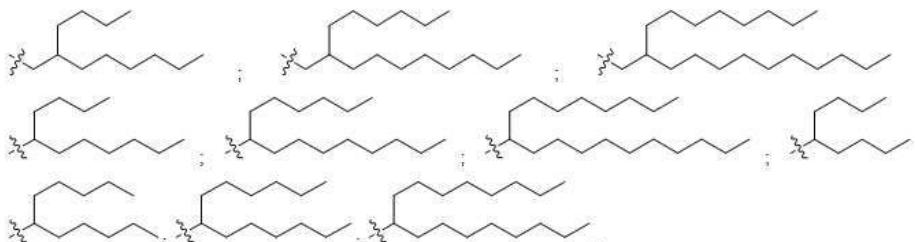
[0581]

여기서 :

[0583]

R^{7a} 및 R^{7b} 는 각각의 경우에 독립적으로 H 또는 C_1-C_{12} 알킬이고; a는 2 내지 12의 정수이고, 여기서 R^{7a} , R^{7b} 및 a는 각각 독립적으로 R^1 및 R^2 가 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함하도록 선택된다. 예를 들어, 일부 실시예에서, a는 5 내지 9 또는 8 내지 12 범위의 정수이다. 전술한 화학식 (LNP-III)의 일부 실시예에서, R^{7a} 의 적어도 1회의 경우는 H이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, R^{7a} 는 각각의 경우에 H이다. 전술한 것의 다른 상이한 실시예에서, 적어도 하나의 R^{7b} 는 C_1-C_8 알킬이다. 예를 들어, 일부 실시예에서, C_1-C_8 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 터트-부틸, n-헥실 또는 n-옥틸이다.

[0584]

화학식 (LNP-III)의 다른 실시예에서, R^1 또는 R^2 또는 둘다는 다음 구조 중 하나를 갖는다:

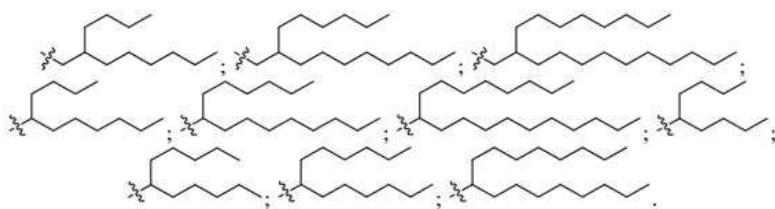
[0585]

바람직한 실시예에서, LNP의 양이온성 지질은 화학식 (LNP-III)의 화합물이며, 여기서 :

[0587]

 L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 $-O(C=O)-$ 또는 $(C=O)-O-\circlearrowright$ 이고; 및

[0588]

 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 다음 구조 중 하나를 갖는다:

[0589]

전술한 화학식 (LNP-III)의 일부 실시예에서, R^3 은 OH, CN, $-C(=O)OR^4$, $-OC(=O)R^4$ 또는 $-NHC(=O)R^4$ 이다. 일부 실시예에서, R^4 는 메틸 또는 에틸이다.

[0591]

제2 측면의 바람직한 실시예에서, LNP의 양이온성 지질은 화학식 (LNP-III)의 화합물이고, 여기서 $R^3\circlearrowright$ OH이다.

[0592]

특히 바람직한 실시예에서, 인공 핵산, 바람직하게는 제1 측면의 RNA는 하나 또는 그 이상의 지질과 복합체를 형성하여 지질 나노 입자 (LNP)를 형성하며, 여기서 LNP는 구조 (LNP-III-1) 내지 (LNP-III-36)으로부터 선택된

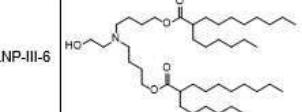
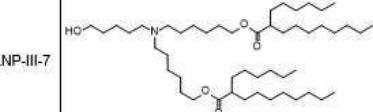
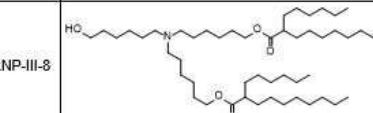
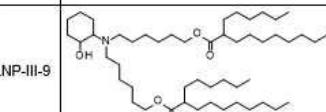
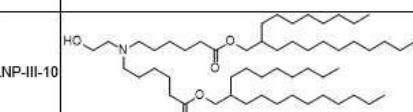
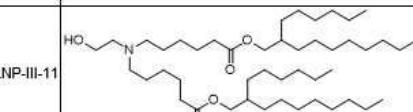
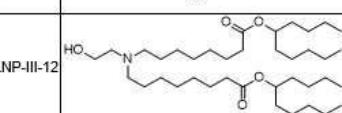
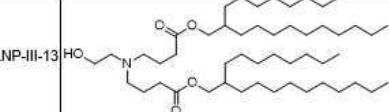
다 (표 6 참조).

[표 6]

표 6: 화학식 (LNP-III)에서 유래된 대표적인 지질 화합물

번호	구조
LNP-III-1	
LNP-III-2	
LNP-III-3	
LNP-III-4	
LNP-III-5	

[0595]

번호	구조
LNP-III-6	
LNP-III-7	
LNP-III-8	
LNP-III-9	
LNP-III-10	
LNP-III-11	
LNP-III-12	
LNP-III-13	

[0596]

번호	구조
LNP-III-14	
LNP-III-15	
LNP-III-16	
LNP-III-17	
LNP-III-18	
LNP-III-19	
LNP-III-20	
LNP-III-21	

[0597]

번호	구조
LNP-III-22	
LNP-III-23	
LNP-III-24	
LNP-III-25	
LNP-III-26	
LNP-III-27	
LNP-III-28	

[0598]

번호	구조
LNP-III-29	
LNP-III-30	
LNP-III-31	
LNP-III-32	
LNP-III-33	
LNP-III-34	
LNP-III-35	

[0599]

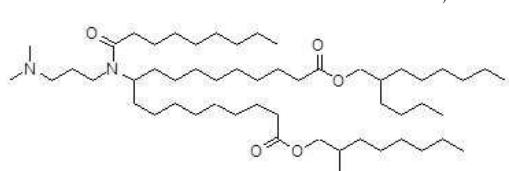
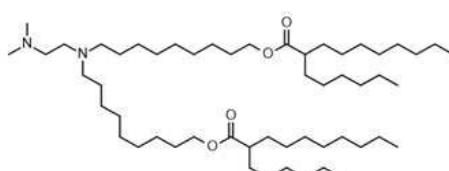
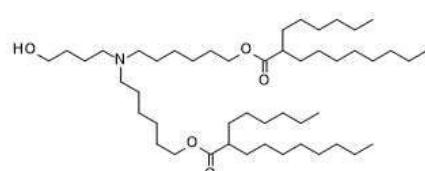
번호	구조
LNP-III-36	

[0600]

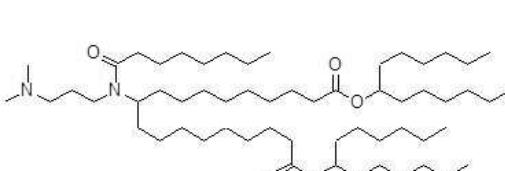
[0601] 일부 실시예에서, LNP는 화학식 (LNP-III)의 지질, 인공 핵산, 바람직하게는 제1 측면의 RNA, 및 중성 지질, 스테로이드 및 폐길화된 지질로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 부형제를 포함한다. 일부 실시예에서, 화학식 (LNP-III)의 지질은 화합물 (LNP-III-3)이다. 일부 실시예에서, 화학식 (LNP-III)의 지질은 화합물 (LNP-III-7)이다.

[0602]

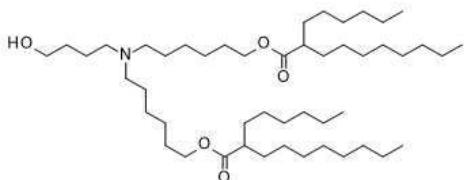
바람직한 실시예에서, LNP는 다음으로부터 선택된 양이온성 지질을 포함한다:



및



[0604] 특히 바람직한 실시예에서, 제1 측면의 인공 핵산, 바람직하게는 RNA는 하나 또는 그 이상의 지질과 복합체를 형성함으로써 지질 나노 입자 (LNP)를 형성하며, 여기서 LNP는하기 양이온성 지질 (표 6의 화학식 LNP-III-3에 따른 지질)을 포함한다:



[0605]

[0606] 특정 실시예에서, 바람직하게는 표 6에 개시된 바와 같은 양이온성 지질, 보다 바람직하게는 양이온성 지질 화합물 LNP-III-3은 LNP에서 총 LNP의 지질 함량 대비 약 30 내지 약 95 몰 퍼센트의 양으로 존재한다. 하나 이상의 양이온성 지질이 LNP 내에 포함되는 경우, 이러한 백분율은 조합된 양이온성 지질에 적용된다.

[0607] 일 실시예에서, 양이온성 지질은 LNP에서 약 30 내지 약 70 몰 퍼센트의 양으로 존재한다. 일 실시예에서, 양이온성 지질은 LNP에서 각각 약 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60 몰 퍼센트와 같은 약 40 내지 약 60 몰 퍼센트의 양으로 존재한다. 실시예에서, 양이온성 지질은 LNP에서 각각 약 47.0, 47.1, 47.2, 47.3, 47.4, 47.5, 47.6, 47.7, 47.8, 47.9, 50.0 몰 퍼센트와 같은 약 47 내지 약 48 몰 퍼센트의 양으로 존재하며, 여기서 47.7 몰퍼센트는 특히 바람직하다.

[0608] 일부 실시예에서, 양이온성 지질은 LNP에 존재하는 총 지질의 약 20 몰% 내지 약 70 또는 75 몰% 또는 약 45 내지 약 65몰% 또는 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 또는 약 70몰%의 비율로 존재한다. 추가의 실시예에서, LNP는 양이온성 지질의 몰 기준으로 약 25% 내지 약75%를 포함하며, 예를 들어 몰 기준으로 약 20 내지 약 70%, 약 35 내지 약 65%, 약 45 내지 약 65%, 약 60%, 약 57.5%, 약 57.1%, 약 50% 또는 약 40% (지질 나노 입자 내 100% 총 지질 몰 기준)을 포함한다. 일부 실시예에서, 양이온성 지질 대 핵산, 바람직하게는 제1 측면의 인공 RNA의 비는 약 3 내지 약 15, 예컨대 약 5 내지 약 13 또는 약 7 내지 약 11이다.

[0609] 본 발명의 일부 실시예에서, LNP는 상기 기재된 임의의 지질의 조합 또는 혼합물을 포함한다.

[0610] 다른 적합한 (양이온성) 지질은 WO2009/086558, WO2009/127060, WO2010/048536, WO2010/054406, WO2010/088537, WO2010/129709, WO2011/153493, US2011/0256175, US2012/0128760, US2012/0027803, US8158601, WO2016118724, WO2016118725, WO2017070613, WO2017070620, WO2017099823, 및 WO2017112865에 개시되어 있다. 이와 관련하여, LNP에 적합한 (양이온성) 지질에 특이적으로 관련된 WO2009/086558, WO2009/127060, WO2010/048536, WO2010/054406, WO2010/088537, WO2010/129709, WO2011/153493, US2011/0256175, US2012/0128760, US2012/0027803, US8158601, WO2016118724, WO2016118725, WO2017070613, WO2017070620, WO2017099823, 및 WO2017112865의 개시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0611] 일부 실시예에서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 아미노 또는 양이온성 지질은 적어도 하나의 양성자성 또는 탈양성자성 기를 가지므로, 상기 지질은 생리학적 pH 이하의 pH (예를 들어, pH 7.4)에서 양으로 하전되고, 제2 pH에서, 바람직하게는 생리학적 pH 이상에서 중성이다. 물론, pH의 함수로써 양성자의 첨가 또는 제거는 평형 과정이며, 하전 또는 중성 지질에 대한 언급은 우세한 종의 성질을 나타내며, 모든 지질은 하전 또는 중성 형태로 존재해야 하는 것이 요구되지 않는다는 것이 이해될 것이다. 하나 이상의 양성자성 또는 탈양성자성 기를 갖거나 양쪽성 이온인 지질은 배제되지 않으며 본 발명과 관련하여 마찬가지로 적합할 수 있다.

[0612] 일부 실시예에서, 양성자화 가능한(protonatable) 지질은 약 4 내지 약 11, 예를 들어, 약 5 내지 약 7의 범위에서 양성자화 가능한 기의 pKa를 갖는다.

[0613] LNP는 둘 또는 그 이상의 (다른) 양이온성 지질을 포함할 수 있다. 양이온성 지질은 상이한 유리한 특성에 기여하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 아민 pKa, 화학적 안정성, 순환 반감기, 조직 반감기, 조직내 순 축적 또는 독성과 같은 특성이 다른 양이온성 지질이 LNP에 사용될 수 있다. 특히, 양이온성 지질은 혼합-LNP의 특성이 개별 지질의 단일-LNP의 특성보다 더 바람직하도록 선택될 수 있다.

[0614] 영구(permanently) 양이온성 지질 또는 리피도이드의 양은 핵산 카고(cargo)의 양을 고려하여 선택될 수 있다. 일 실시예에서, 이들 양은 나노 입자(들) 또는 조성물의 N/P 비가 약 0.1 내지 약 20의 범위가 되도록 선택된다. 이와 관련하여, N/P 비는 지질 또는 리피도이드의 염기성 질소-함유 기의 질소 원자 ("N") 대 카고로 사용되는 RNA의 포스페이트기 ("P")의 몰비로 정의된다. N/P 비는, 예를 들어, RNA가 염기의 통계적 분포를 나

타내는 경우, $1\mu\text{g}$ RNA가 전형적으로 약 3nmol 포스페이트 잔기를 함유한다는 것을 기초로 하여 계산될 수 있다. 지질 또는 리피도이드의 "N"-값은 분자량 및 영구 양이온성 및 존재하는 경우 양이온화 가능 기의 상대적인 함량에 기초하여 계산될 수 있다.

[0615] LNP 생체 내 특성 및 습성은 친수성 중합체 코팅, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 LNP 표면에 첨가하여 입체 안정성을 제공함으로써 변형될 수 있다. 또한, LNP는 리간드 (예를 들어, 항체, 웹타드 및 탄수화물)를 그 표면 또는 부착된 PEG 사슬의 말단 (예를 들어, 폐길화된 지질을 통해)에 부착함으로써 특정 표적화에 사용될 수 있다.

[0616] 일부 실시예에서, LNP는 중합체 복합 지질을 포함한다. 용어 "중합체 복합 지질"은 지질 부분 및 중합체 부분들 다를 포함하는 분자를 지칭한다. 중합체 복합 지질의 예는 폐길화 지질이다. 용어 "폐길화된 지질"은 지질 부분 및 폴리에틸렌 글리콜 부분 둘 다를 포함하는 분자를 지칭한다. 폐길화된 지질은 본 발명이 속하는 기술 분야에 공지되어 있으며 1-(모노메톡시-폴리에틸렌글리콜)-2,3-디미리스토일글리세롤 (PEG-s-DMG) 등을 포함한다.

[0617] 다른 적합한 아미노 지질은 알킬 치환기가 다른 것을 포함하여 대안적인 지방산기 및 다른 디알킬아미노기를 갖는 것들이 포함된다 (예를 들어, N-에틸-N-메틸아미노- 및 N-프로필-N-에틸아미노-). 일반적으로, 덜 포화된 아실 사슬을 갖는 아미노 지질은 특히 여과 실균을 위해 복합체가 약 0.3 미크론 미만으로 크기를 정해야 할 때 더 쉽게 크기가 정해진다. C₁₄ 내지 C₂₂ 범위의 탄소 사슬 길이를 갖는 불포화 지방산을 포함하는 아미노 지질이 사용될 수 있다. 다른 스캐폴드(scaffold)는 또한 아미노기 및 아미노 지질의 지방산 또는 지방 알킬 부분을 분리하기 위해 사용될 수 있다.

[0618] 아미노 또는 양이온성 지질은 적어도 하나의 양성자성 또는 탈양성자성 기를 가질 수 있어서, 지질은 생리학적 pH 이하의 pH (예를 들어, pH 7.4)에서 양으로 하전되고, 제2 pH에서, 바람직하게는 생리학적 pH 이상에서 중성이 되도록 한다. 물론, pH의 함수로써 양성자의 첨가 또는 제거는 평형 과정이며, 하전 또는 중성 지질에 대한 언급은 우세한 종의 성질을 나타내며, 모든 지질은 하전 또는 중성 형태로 존재해야 하는 것이 요구되지 않는다는 것이 이해될 것이다. 하나 이상의 양성자성 또는 탈양성자성 기를 갖거나 양쪽성 이온인 지질은 본 발명에서의 사용에서 제외되지 않는다.

[0619] 양성자화 가능한(protonatable) 지질은 약 4 내지 약 11, 예를 들어, 약 5 내지 약 7의 범위에서 양성자화 가능한 기의 pKa를 갖는다.

[0620] LNP는 둘 또는 그 이상의 양이온성 지질을 포함할 수 있다. 양이온성 지질은 상이한 유리한 특성에 기여하도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 아민 pKa, 화학적 안정성, 순환 반감기, 조직 반감기, 조직내 순 축적 또는 독성과 같은 특성이 다른 양이온성 지질이 LNP에 사용될 수 있다. 특히, 양이온성 지질은 혼합-LNP의 특성이 개별 지질의 단일-LNP의 특성보다 더 바람직하도록 선택될 수 있다.

[0621] 양이온성 지질은 LNP에 존재하는 총 지질의 약 20 mol % 내지 약 70 또는 75 mol % 또는 약 45 내지 약 65 mol % 또는 약 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 또는 약 70 mol %의 비율로 존재할 수 있다. LNP는 양이온성 지질의 몰 기준으로 약 25 % 내지 약 75 %, 예를 들어 몰 기준(지질 나노 입자에서 100 % 지질 총 몰 기준)으로 약 20 내지 약 70 %, 약 35 내지 약 65 %, 약 45 내지 약 65 %, 약 60 %, 약 50 % 또는 약 40 %를 포함할 수 있다. 양이온성 지질 대 핵산의 비는 약 3 내지 약 15, 예컨대 약 5 내지 약 13 또는 약 7 내지 약 11일 수 있다. 구체적으로, 리포좀은 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된 국제 공개번호 WO 2013/006825 A1에 기재된 바와같이 1:1 내지 20:1 사이의 양이온성 지질 중 질소 원자 대 RNA 중 인산염에 대한 몰 비(N:P 비)를 가질 수 있다. 대안적으로, 리포좀은 20:1 이상 또는 1:1 이하의 N:P 비를 가질 수 있다.

[0622] (ii) 중성 및 비양이온성 지질

[0623] 비양이온성 지질은 중성 지질, 음이온성 지질 또는 양친매성 지질일 수 있다. 중성 지질은 존재하는 경우 생리학적 pH에서 하전되지 않은 또는 중성 양쪽성 이온 형태로 존재하는 임의의 다수의 지질 종에서 선택될 수 있다. 이러한 지질은 예를 들어 디아실포스파티딜콜린, 디아실포스파티딜에탄올아민, 세라마이드, 스팽고미엘린, 디하이드로스팡고미엘린, 세팔린 및 세레브로시드를 포함한다. 본 명세서에 기재된 입자에 사용하기 위한 중성 지질의 선택은 일반적으로 예를 들어 혈류에서 LNP 크기 및 LNP의 안정성을 고려하여 안내된다. 바람직하게는, 중성 지질은 2개의 아실기를 갖는 지질 (예를 들어, 디아실포스파티딜콜린 및 디아실포스파티딜에탄올아민)이다.

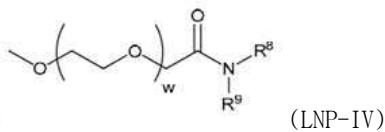
- [0624] 중성 지질은 C₁₀ 내지 C₂₀ 범위의 탄소 사슬 길이를 갖는 포화 지방산을 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, C₁₀ 내지 C₂₀ 범위의 탄소 사슬 길이를 갖는 모노 또는 디불포화 지방산을 갖는 중성 지질이 사용된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 포화 및 불포화 지방산 사슬의 혼합물을 갖는 중성 지질이 사용될 수 있다.
- [0625] 적합한 중성 지질은 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤 (DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤 (DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 (DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린 (POPC), 팔미토일올레오일포스파티딜에탄올아민 (POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트 (DOPE-mal), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민 (DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민 (DMPE), 디미리스토일 포스파티딜콜린 (DMPC), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민 (DSPE), SM, 16-0-모노메틸 PE, 16-0-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일-포스파티딜에탄올아민 (SOPE), 콜레스테롤, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. LNP에 사용하기에 적합한 음이온성 지질은 포스파티딜 글리세롤, 카디오리핀, 디아실포스파티딜세린, 디아실포스파티드산, N-도데카노일 포스파티딜 에탄올아민, N-숙시닐 포스파티딜에탄올아민, N-글루타릴 포스파티딜에탄올아민, 리실포스파티딜글리세롤, 및 중성 지질에 결합된 다른 음이온성 변형기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0626] 양친매성 지질은 임의의 적합한 물질을 지칭하며, 여기서 지질 물질의 소수성 부분은 소수성 상으로 배향되는 반면, 친수성 부분은 수성 상으로 배향된다. 이러한 화합물은 인지질, 아미노지질 및 스팽고지질을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 인지질은 스팽고마이엘린, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티드산, 팔미토일올레오일 포스파티딜콜린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜디에탄올아민, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디올레오일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린, 또는 디리놀레오일포스파티딜콜린을 포함한다. 스팽고지질, 글리코스팡고지질 패밀리, 디아실글리세롤 및 베타-아실옥시산과 같은 다른 인-부족 화합물이 또한 사용될 수 있다.
- [0627] 일부 실시예에서, LNP는 DSPC, DPPC, DMPC, DOPC, POPC, DOPE 및 SM으로부터 선택된 중성 지질을 포함한다. 다양한 실시예에서, 양이온성 지질 대 중성 지질의 몰 비는 약 2:1 내지 약 8:1의 범위이다.
- [0628] 바람직한 실시예에서, 중성 지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC)이다. 양이온성 지질 대 DSPC의 몰비는 약 2:1 내지 8:1의 범위일 수 있다.
- [0629] 비양이온성 지질은 LNP에 존재하는 총 지질의 약 5 mol % 내지 약 90 mol %, 약 5 mol % 내지 약 10 mol %, 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 또는 약 90 mol %의 비로 존재할 수 있다.
- [0630] LNP는 중성 지질의 몰 기준으로 약 0 % 내지 약 15 또는 45 %의 중성 지질, 예를 들어 약 3 내지 약 12 % 또는 약 5 내지 약 10 %를 포함할 수 있다. 예를 들어, LNP는 몰 기준(LNP에서 100 % 지질 총 몰 기준)으로 중성지질의 약 15 %, 약 10 %, 약 7.5 % 또는 약 7.1 %을 포함할 수 있다.
- [0631] (iii) 스테롤(Sterols)
- [0632] 스테롤은 바람직하게는 콜레스테롤이다.
- [0633] 스테롤은 LNP의 약 10 mol % 내지 약 60 mol % 또는 약 25 mol % 내지 약 40 mol %의 비율로 존재할 수 있다. 스테롤은 LNP에 존재하는 총 지질의 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 약 60 mol %의 비율로 존재할 수 있다. LNP는 스테롤의 몰기준으로 약 5 % 내지 약 50 %, 예를 들어 몰 기준(LNP에서 100 % 지질 총 몰 기준)으로 약 15 % 내지 약 45 %, 약 20 % 내지 약 40 %, 약 48 %, 약 40 %, 약 38.5 %, 약 35 %, 약 34.4 %, 약 31.5 % 또는 약 31 % 를 포함할 수 있다.
- [0634] (iv) 응집 감소제(Aggregation Reducing Agents)
- [0635] 응집 감소제는 응집을 감소시킬 수 있는 지질일 수 있다.
- [0636] 이러한 지질의 예시는 본 명세서에 그 전문이 참조로 포함된 미국 특허 제6,320,017호에 기재된 것과 같이 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)-변형 지질, 모노시알로강글리오시드 Gm1, 및 폴리아미드 올리고머 (PAO)를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. PEG, Gm1 또는 ATTA와같이 제형화 동안 응집을 방지하는 하전되지 않은, 친수성, 입체장벽(steric-barrier) 부분을 갖는 다른 화합물도 지질에 연결될 수 있다. ATTA-지질은 예를 들어 미국 특허 제6,320,017호에 기재되어 있고, PEG-지질 접합체는 예를 들어 미국 특허 제5,820,873호, 제5,534,499호 및 제

5,885,613호에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0637] 응집 감소제는, 예를 들어, PEG-디아실글리세롤 (DAG), PEG-디알킬글리세롤, PEG-디알킬옥시프로필 (DAA), PEG-인지질, PEG-세라마이드 (Cer), 또는 이들의 혼합물 (예를 들어, PEG-Cer₁₄ 또는 PEG-Cer₂₀)을 포함하나, 이에 제한되지 않는 폴리에틸렌글리콜 (PEG)-지질로부터 선택될 수 있다. PEG-DAA 접합체는, 예를 들어 PEG-디라우릴 옥시프로필 (C₁₂), PEG-디미리스틸옥시프로필 (C₁₄), PEG-디팔미틸옥시프로필 (C₁₆) 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필 (C₁₈)일 수 있다. 다른 폐길화된-지질은 폴리에틸렌 글리콜-디디미리스토일 글리세롤 (C₁₄-PEG 또는 PEG-C₁₄, 여기서 PEG의 평균 분자량은 2000 Da) (PEG-DMG); (R)-2,3-비스(옥타데실옥시)프로필-1-(메톡시폴리(에틸렌 글리콜)2000)프로필카르바메이트) (PEG-DSG); PEG의 평균 분자량이 2000 Da (PEG-cDMA)인 PEG-카르바모일-1,2-디미리스틸옥시프로필아민; N-아세틸갈락토사민-((R)-2,3-비스(옥타데실옥시)프로필-1-(메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)2000)프로필카르바메이트)) (GalNAc-PEG-DSG); mw2000)-디아스테아로일포스파티딜-에탄올아민 (PEG-DSPE); 및 폴리에틸렌 글리콜-디팔미토일글리세롤 (PEG-DPG)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0638] 바람직하게는, 응집 감소제는 PEG-DMG 또는 PEG-c-DMA로부터 선택될 수 있다.

[0639] 바람직한 실시예에서, 인공 핵산, 바람직하게는 제1 측면의 RNA는 하나 또는 그 이상의 지질과 복합체화함으로써 지질 나노 입자 (LNP)를 형성하며, 여기서 LNP는 화학식 (LNP-IV)의 폐길화된 지질



[0640]

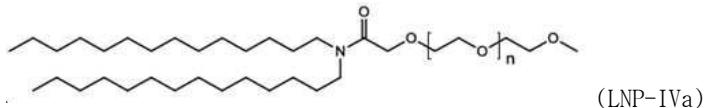
[0641] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 호변이성질체 또는 입체이성질체를 추가로 포함하며, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 10 내지 30개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬 사슬이며, 여기서 알킬 사슬은 하나 또는 그 이상의 에스테르 결합에 의해 선택적으로 중단되고; 및 w는 30 내지 60 범위의 평균값을 갖는다.

[0642] 화학식 (LNP-IV)에 따른 폐길화된 지질의 전술한 실시예 중 일부에서, w가 42인 경우, R⁸ 및 R⁹는 둘 다 n-옥타데실이 아니다. 일부 다른 실시예에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 10 내지 18개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬 사슬이다. 일부 실시예에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 12 내지 16개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬 사슬이다. 일부 실시예에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 12개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬 사슬이다. 일부 실시예에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 14개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬 사슬이다. 다른 실시예에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 16개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬 사슬이다. 또 다른 실시예에서, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 18개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬 사슬이다. 또 다른 실시예에서, R⁸은 12개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬 사슬이고, R⁹는 14개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 알킬 사슬이다.

[0643] 다양한 실시예에서, w는 화학식 (LNP-IV)에 따른 폐길화된 지질의 PEG 부분이 약 400 내지 약 6000 g/mol의 평균 분자량을 갖도록 선택된 범위에 걸쳐 있다. 일부 실시예에서, 평균 w는 약 50이다.

[0644] 제2 측면의 바람직한 실시예에서, 화학식 (LNP-IV)에 따른 폐길화된 지질의 R⁸ 및 R⁹는 포화 알킬 사슬이다.

[0645] 제2 측면의 특히 바람직한 실시예에서, 제1 측면의 인공 RNA는 하나 또는 그 이상의 지질과 복합체화되어 지질 나노 입자 (LNP)를 형성하며, 여기서 LNP는 폐길화된 지질을 추가로 포함하며, 여기서 PEG 지질은 화학식 (LNP-IVa)이며,

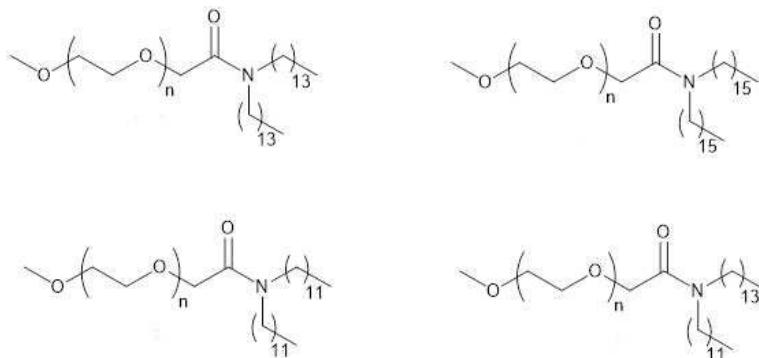


[0646]

여기서 n은 30 내지 60, 예컨대 약 28 내지 약 32, 약 30 내지 약 34, 32 내지 약 36, 약 34 내지 약 38, 36 내지 약 40, 약 38 내지 약 42, 40 내지 약 44, 약 42 내지 약 46, 44 내지 약 48, 약 46 내지 약 50, 48 내지 약 52, 약 50 내지 약 54, 52 내지 약 56, 약 54 내지 약 58, 56 내지 약 60, 약 58 내지 약 62 범위의 평균값을 갖는다. 바람직한 실시예에서, n은 약 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54이다. 가장 바람직한 실시예에서, n은 평균값이 49이다.

[0648]

다른 실시예에서, 폐길화된 지질은 다음 구조 중 하나를 갖는다:



[0649]

n은 폐길화된 지질의 평균 분자량이 약 2500g/mol, 가장 바람직하게는 n이 약 49가 되도록 선택된 정수이다.

[0651]

이와 관련하여 적합한 PEG-지질의 추가 예는 US20150376115A1 및 WO2015199952에 제공되며, 이를 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0652]

일부 실시예에서, LNP는 LNP에서 지질의 총 몰을 기준으로 PEG 또는 PEG-변형된 지질의 약 3, 2 또는 1 몰 퍼센트 미만을 포함한다. 추가의 실시예에서, LNP는 몰 기준으로 PEG-변형된 지질의 약 0.1% 내지 약 20%, 예를 들어 약 0.5 내지 약 10%, 약 0.5 내지 약 5%, 약 10%, 약 5%, 약 3.5%, 약 3%, 약 2.5%, 약 2%, 약 1.5%, 약 1%, 약 0.5% 또는 약 0.3% (LNP에서 100% 총 지질 몰 기준) 포함한다. 바람직한 실시예에서, LNP는 몰 기준으로 약 1.0% 내지 약 2.0%의 PEG-변형된 지질, 예를 들어 약 1.2 내지 약 1.9%, 약 1.2 내지 약 1.8%, 약 1.3 내지 약 1.8%, 약 1.4 내지 약 1.8%, 약 1.5 내지 약 1.8%, 약 1.6 내지 약 1.8%, 특히 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 가장 바람직하게는 1.7% (LNP에서 지질의 100% 총 몰에 기초함)을 포함한다.

[0653]

다양한 실시예에서, 양이온성 지질 대 폐길화된 지질의 몰비는 약 100:1 내지 약 25:1의 범위이다.

[0654]

LNP 조성

[0655]

LNP의 조성은 그중에서도 양이온성 지질 성분의 선택, 양이온성 지질 포화도, 폐길화의 성질, 모든 성분의 비율 및 그의 크기와 같은 생물물리학적 파라미터에 의해 영향을 받을 수 있다. Semple et al. (Semple et al. Nature Biotech. 2010 28: 172-176; 본 명세서에 그 전문이 참조로 포함됨)의 한 예시에서, LNP 조성물은 57.1% 양이온성 지질, 7.1% 디팔미토일포스파티딜콜린, 34.3% 콜레스테롤 및 1.4% PEG-c-DMA로 구성되었다(Basha et al. Mol Ther. 2011 19:2186-2200; 본 명세서에 그 전문이 참조로 포함됨).

[0656]

LNP는 약 35 내지 약 45% 양이온성 지질, 약 40% 내지 약 50% 양이온성 지질, 약 50% 내지 약 60% 양이온성 지질 및/또는 약 55% 내지 약 65% 양이온성 지질을 포함할 수 있다. 지질 대 해산의 비는 약 5:1 내지 약 20:1, 약 10:1 내지 약 25:1, 약 15:1 내지 약 30:1 및/또는 적어도 30:1의 범위일 수 있다.

[0657]

PEG-변형된 지질에서 PEG 부분의 평균 분자량은 약 500 내지 약 8,000 달톤 (예를 들어, 약 1,000 내지 약 4,000 달톤)일 수 있다. 하나의 바람직한 실시예에서, PEG 부분의 평균 분자량은 약 2,000 달톤이다.

[0658]

응집 감소제의 농도는 LNP 중 지질 100% 전체 몰당 약 0.1 내지 약 15 몰 %의 범위일 수 있다. 일부 실시예에서, LNP는 LNP에서 지질의 총 몰을 기준으로 약 3, 2 또는 1 몰 퍼센트 이하의 PEG 또는 PEG-변형된 지질을 포함한다. 추가의 실시예에서, LNP는 몰 기준으로 약 0.1% 내지 약 20%의 PEG-변형된 지질을, 예를 들어 몰 기

준으로 약 0.5 내지 약 10 %, 약 0.5 내지 약 5 %, 약 10 %, 약 5 %, 약 3.5 %, 약 1.5 %, 약 0.5 %, 또는 약 0.3 % (LNP에서 지질 100 % 총 몰 기준)을 포함한다.

[0659] 다른 LNP는 하기 표 7에 도시된 바와같이 (지질 나노입자에서 지질의 총 몰에 기초한) 몰 기준으로 양이온성 지질, 비양이온성(또는 중성) 지질, 스테롤(예를 들어, 콜레스테롤), 및 응집 감소제 (예를 들어, PEG-변형 지질)의 다양한 몰비를 갖는다. 바람직한 실시예에서, 본 발명의 지질 나노입자 제제는 본질적으로 약 20-70 % 양이온성 지질 : 5-45 % 중성 지질 : 20-55 % 콜레스테롤, 0.5-15 % PEG-변형된 지질, 더욱 바람직하게는 약 20-60 % 양이온성 지질 : 5-25 % 중성 지질 : 25-55 % 콜레스테롤 : 0.5-15 % PEG-변형된 지질의 몰비의 지질 혼합물로 구성된다.

표 7

표 7: 지질-기반 제제

#	지질의 몰비 (지질 나노 입자에서 100% 총 몰의 지질을 기준으로 함)			
	양이온성 지질	비-양이온성 (또는 중성) 지질	스테롤	응집 감소제 (예를 들어, PEG-지질)
1	약 35% 내지 약 65%	약 3% 내지 약 12% 또는 15 %	약 15% 내지 약 45%	약 0.1% 내지 약 10% (바람직하게는 약 0.5% 내지 약 2% 또는 3%)
2	약 20% 내지 약 70%	약 5% 내지 약 45%	약 20% 내지 약 55%	약 0.1% 내지 약 10% (바람직하게는 약 0.5% 내지 약 2% 또는 3%)
3	약 45% 내지 약 65%	약 5% 내지 약 10%	약 5% 내지 약 45%	약 0.1% 내지 약 3%
4	약 20% 내지 약 60%	약 5% 내지 약 25%	약 25% 내지 약 40%	약 0.1% 내지 약 5% (바람직하게는 약 0.1% 내지 약 3%)
5	약 40%	약 10%	약 25% 내지 약 55%	약 10%
6	약 35%	약 15%		약 10%
7	약 52%	약 13%		약 5%
8	약 50%	약 10%		약 1.5%

[0661] LNP는 하기에 보다 상세히 기술된 바와같이 리포좀 또는 리포플렉스로써 발생할 수 있다.

[0662] 바람직하게는, 지질 나노입자 (LNP)는 (a) 적어도 하나의 인공 핵산, 바람직하게는 RNA, (b) 양이온성 지질, (c) 응집 감소제 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 지질 또는 PEG-변형된 지질), (d) 선택적으로 비양이온성 지질 (예를 들어, 중성 지질), 및 (e) 선택적으로 스테롤을 포함한다.

[0663] 일부 실시예에서, LNP는 화학식 (LNP-III)의 지질, 인공 핵산, 바람직하게는 상기 정의된 바와 같은 RNA, 중성 지질, 스테로이드 및 폐길화된 지질을 포함한다. 바람직한 실시예에서, 화학식 (LNP-III)의 지질은 지질 화합물 (LNP-III-3)이고, 중성 지질은 DSPC이며, 스테로이드는 콜레스테롤이고, 폐길화된 지질은 화학식 (LNP-IVa)의 화합물이다.

[0664] 바람직한 실시예에서, LNP는 본질적으로 (i) 적어도 하나의 양이온성 지질; (ii) 중성 지질; (iii) 스테롤, 예를 들어 콜레스테롤; 및 (iv) PEG-지질, 예를 들어 약 20-60 % 양이온성 지질: 5-25 % 중성 지질: 25-55 % 스테롤; 0.5-15 % PEG- 지질의 몰비로 PEG-DMG 또는 PEG-cDMA로 구성된다.

[0665] 제2 측면의 특히 바람직한 실시예에서, 인공 핵산, 바람직하게는 제1 측면의 RNA는 하나 또는 그 이상의 지질과 복합체를 형성함으로써 지질 나노입자 (LNP)를 형성하며, 여기서 LNP는 본질적으로

[0666] (i) 본 명세서에 정의된 적어도 하나의 양이온성 지질, 바람직하게는 화학식 (LNP-III)의 지질, 더욱 바람직하게는 지질 (LNP-III-3);

[0667] (ii) 본 명세서에 정의된 바와 같은 중성 지질, 바람직하게는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC);

- [0668] (iii) 본 명세서에 정의된 스테로이드 또는 스테로이드 유사체, 바람직하게는 콜레스테롤; 및
- [0669] (iv) 본 명세서에 정의된 PEG-지질, 예를 들어 PEG-DMG 또는 PEG-cDMA, 바람직하게는 식 (LNP-IVa)의 폐길화된 지질로 구성되며,
- [0670] 여기서 (i) 내지 (iv)는 약 20-60 % 양이온성 지질: 5-25 % 중성 지질: 25-55 % 스테롤; 0.5-15 % PEG-지질의 몰비이다.
- [0671] 하나의 바람직한 실시예에서, 지질 나노입자는 화학식 (LNP-III)의 양이온성 지질 및/또는 화학식 (LNP-IV)의 PEG 지질, 선택적으로 중성 지질, 바람직하게는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC) 및 선택적으로 스테로이드, 바람직하게는 콜레스테롤을 포함하며, 여기서 양이온성 지질 대 DSPC의 몰비는 선택적으로 약 2:1 내지 8:1의 범위이며, 여기서 양이온성 지질 대 콜레스테롤의 몰비는 선택적으로 약 2:1 내지 1:1의 범위이다.
- [0672] 특히 바람직한 실시예에서, 지질 나노입자 (LNP)는 대략 50:10:38.5:1.5, 바람직하게는 47.5:10:40.8:1.7 또는 보다 바람직하게는 47.4:10:40.9:1.7의 몰비를 갖는다 (즉, 양이온성 지질 (바람직하게는 지질 LNP-III-3), DSPC, 콜레스테롤 및 PEG-지질 (바람직하게는 n=49인 화학식 (LNP-Iva)의 PEG-지질); 에탄올에 용해됨)의 비율 (몰%).
- [0673] 지질 나노입자에서 핵산, 바람직하게는 RNA의 총량은 다양할 수 있으며, 예를 들어 RNA 대 총 지질 w/w 비에 따라 정의된다. 본 발명의 일 실시예에서, 인공 핵산, 바람직하게는 RNA 대 총 지질 비는 0.06 w/w 미만, 바람직하게는 0.03 w/w 내지 0.04 w/w이다.
- [0674] LNP 크기
- [0675] 일부 실시예에 따르면, LNP는 약 50 nm 내지 약 300 nm, 예를 들어 약 50 nm 내지 약 250 nm, 예를 들어 약 50 nm 내지 약 200 nm의 중앙 직경 크기를 갖는다.
- [0676] 일부 실시예에 따르면, 더 작은 LNP가 사용될 수 있다. 이러한 입자는 0.1 μ m 이하, 1.0 μ m 이하, 5 μ m 이하, 10 μ m 이하, 15 μ m 이하, 20 μ m 이하, 25 μ m 이하, 30 μ m 이하, 35 μ m 이하, 40 μ m 이하, 50 μ m 이하 55 μ m 이하, 60 μ m 이하, 65 μ m 이하, 70 μ m 이하, 75 μ m 이하, 80 μ m 이하, 85 μ m 이하, 90 μ m 이하, 95 μ m 이하, 100 μ m 이하, 125 μ m 이하, 150 μ m 이하, 175 μ m 이하, 200 μ m 이하, 225 μ m 이하, 250 μ m 이하, 275 μ m 이하, 300 μ m 이하, 325 μ m 이하, 350 μ m 이하, 375 μ m 이하, 400 μ m 이하, 425 μ m 이하, 450 μ m 이하, 475 μ m 이하, 500 μ m 이하, 525 μ m 이하, 550 μ m 이하, 575 μ m 이하, 600 μ m 이하, 625 μ m 이하, 650 μ m 이하, 675 μ m 이하, 700 μ m 이하, 725 μ m 이하, 750 μ m 이하, 775 μ m 이하, 800 μ m 이하, 825 μ m 이하, 850 μ m 이하 875 μ m 이하, 900 μ m 이하, 925 μ m 이하, 950 μ m 이하, 975 μ m 이하와 같은 0.1 μ m 이하 내지 100 nm의 직경을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 다른 실시예에 따르면, 핵산은 약 1 nm 내지 약 100 nm, 약 1 nm 내지 약 10 nm, 약 1 nm 내지 약 20 nm, 약 1 nm 내지 약 30 nm, 약 1 nm 내지 약 40 nm, 약 1 nm 내지 약 50 nm, 약 1 nm 내지 약 60 nm, 약 1 nm 내지 약 70 nm, 약 1 nm 내지 약 80 nm, 약 1 nm 내지 약 90 nm, 약 5 nm 내지 약 100 nm, 약 5 nm 내지 약 10 nm, 약 5 nm 내지 약 20 nm, 약 5 nm 내지 약 30 nm, 약 5 nm 내지 약 40 nm, 약 5 nm 내지 약 50 nm, 약 5 nm 내지 약 60 nm, 약 5 nm 내지 약 70 nm, 약 5 nm 내지 약 80 nm, 약 5 nm 내지 약 90 nm, 약 10 nm 내지 약 50 nm, 약 20 nm 내지 약 50 nm, 약 30 nm 내지 약 50 nm, 약 40 nm 내지 약 50 nm, 약 20 nm 내지 약 60 nm, 약 30 nm 내지 약 60 nm, 약 40 nm 내지 약 60 nm, 약 20 nm 내지 약 70 nm, 약 30 nm 내지 약 70 nm, 약 40 nm 내지 약 70 nm, 약 50 nm 내지 약 70 nm, 약 60 nm 내지 약 70 nm, 약 20 nm 내지 약 80 nm, 약 30 nm 내지 약 80 nm, 약 40 nm 내지 약 80 nm, 약 50 nm 내지 약 80 nm, 약 60 nm 내지 약 80 nm, 약 20 nm 내지 약 90 nm, 약 30 nm 내지 약 90 nm, 약 40 nm 내지 약 90 nm, 약 50 nm 내지 약 90 nm, 약 60 nm 내지 약 90 nm 및/또는 약 70 nm 내지 약 90 nm의 직경을 포함할 수 있는 더 작은 LNP를 사용하여 전달될 수 있다.
- [0677] 일부 실시예에 따르면, LNP는 100 nm보다 큰, 150 nm보다 큰, 200 nm보다 큰, 250 nm보다 큰, 300 nm보다 큰, 350 nm보다 큰, 400 nm보다 큰, 450 nm보다 큰, 500 nm보다 큰, 550 nm보다 큰, 600 nm보다 큰, 650 nm보다 큰, 700 nm보다 큰, 750 nm보다 큰, 800 nm보다 큰, 850 nm보다 큰, 900 nm보다 큰, 950 nm보다 큰 또는 1000 nm보다 큰 직경을 가질 수 있다.
- [0678] 다른 실시예에 따르면, LNP는 단일 모드 입자 크기 분포를 갖는다(즉, 이들은 이중- 또는 다중-모드가 아님).
- [0679] 다른 성분
- [0680] LNP는 상기 언급된 것 이외에 하나 또는 그 이상의 지질 및/또는 다른 성분을 추가로 포함할 수 있다.

- [0681] 지질 산화를 방지하거나 리간드를 리포좀 표면에 부착시키는 것과 같은 다양한 목적을 위해 다른 지질이 리포좀 조성물에 포함될 수 있다. 양친매성, 중성, 양이온성 및 음이온성 지질을 포함하여 다수의 지질 중 임의의 것이 LNP에 존재할 수 있다. 이러한 지질은 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.
- [0682] LNP에 존재할 수 있는 추가 성분은 폴리아미드 올리고머와 같은 이중층 안정화 성분 (예를 들어, 그 전문이 참조로 포함된 미국 특허 제6,320,017호 참조), 웨티드, 단백질 및 세제를 포함한다.
- [0683] 리포좀
- [0684] 일부 실시예에서, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 리포좀으로 써 제형화/제공된다.
- [0685] 양이온성 지질-기반 리포좀은 정전기적 상호작용을 통해 음으로 하전된 핵산(예를 들어, RNA)과 복합체를 형성 할 수 있어 생체 적합성, 낮은 독성 및 생체내 임상 적용에 필요한 대규모 생산 가능성을 제공하는 복합체를 생성한다. 리포좀은 흡수를 위해 원형질막과 융합될 수 있다; 일단 세포 내부에서, 리포좀은 식균작용 경로를 통해 처리되고 핵산은 엔도솜/담체에서 세포질로 방출된다. 리포좀은 기본적으로 생물학적 막의 유사체이고 천연 및 합성 인지질 모두로부터 제조될 수 있다는 점에서 리포좀은 우수한 생체 적합성으로 인해 약물 전달 비히클로 오랫동안 인식되어왔다 (Int J Nanomedicine. 2014; 9: 1833-1843).
- [0686] 리포좀은 전형적으로 수성 코어를 둘러싸는 양이온성, 음이온성 또는 중성 (인)지질 및 콜레스테롤로 구성될 수 있는 지질 이중층으로 구성된다. 지질 이중층 및 수성 공간은 각각 소수성 또는 친수성 화합물을 포함할 수 있다. 리포좀은 하나 또는 그 이상의 지질막을 가질 수 있다. 리포좀은 유니라렐라로 지칭되는 단일층이거나 멀티라렐라로 지칭되는 다중층일 수 있다.
- [0687] 생체 내 리포좀 특성 및 습성은 친수성 중합체 코팅, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 리포좀 표면에 첨가하여 입체 안정성을 제공함으로써 변형될 수 있다. 또한, 리포좀은 리간드 (예를 들어, 항체, 웨티드 및 탄수화물)를 그 표면 또는 부착된 PEG 사슬의 말단에 부착함으로써 특정 표적화에 사용될 수 있다 (Front Pharmacol. 2015 Dec 1;6:286).
- [0688] 리포좀은 전형적으로 구형 소포로 존재하며 크기는 20 nm 내지 수 미크론 범위일 수 있다.
- [0689] 리포좀은 직경이 수백 나노미터일 수 있고 좁은 수성 구획에 의해 분리된 일련의 동심원의 이중층을 포함할 수 있는 다중라렐라 소포(multilamellar vesicle, MLV), 50 nm보다 작은 직경인 작은 단세포 소포(small unicellular vesicle, SUV), 및 50 내지 500 nm 사이의 직경일 수 있는 큰 유니라렐라 소포(large unilamellar vesicle, LUV)와같이 상이한 크기일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 리포좀 디자인은 건강하지 않은 조직에 대한 리포좀의 부착을 개선하거나 엔도사이토시스와 같은, 하지만 이에 제한되지 않는 이벤트를 활성화시키기 위해 읍소닌 또는 리간드를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 리포좀은 약제학적 제형의 전달을 향상시키기 위해 낮은 또는 높은 pH를 포함할 수 있다.
- [0690] 비제한적인 예로써, 합성 막 소포와 같은 리포좀은 각각의 내용의 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된 미국특허공개번호 제 US20130177638호, 제 US20130177637호, 제 US20130177636호, 제 US20130177635호, 제 US20130177634호, 제 US20130177633호, 제 US20130183375호, 제 US20130183373호 및 US20130183372호에 기재된 방법, 기구 및 장치에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 및/또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 리포좀에 의해 캡슐화될 수 있고 및/또는 이는 리포좀에 의해 캡슐화될 수 있는 수성 코어에 포함된다(국제공개번호 제 WO2012031046호, 제WO2012031043호, 제 WO2012030901호 및 제 WO2012006378호 및 미국특허공개번호 제 US20130189351호, 제 20130195969호 및 제 US20130202684호 참조; 각각의 내용의 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨).
- [0691] 일부 실시예에서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 임의의 다른 핵산은 리포좀, 예를 들어 DiLa2 리포좀 (Marina Biotech, Bothell, WA), SMARTICLES® (Marina Biotech, Bothell, WA), 중성 DOPC (1,2-디올레오-sn-글리세로-3-포스포콜린) 기반 리포좀(예를 들어 난소암에 siRNA 전달(Landen et al. Cancer Biology & Therapy 2006 5(12)1708-1713); 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨) 및 히알루로난-코팅된 리포좀 (Quiet Therapeutics, Israel)으로 제형화될 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0692] 리포플렉스
- [0693] 일부 실시예에 따르면, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 및/또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 임의의 다른

핵산은 리포플렉스, 즉 핵산층 사이에 끼어 있는 양이온성 지질 이중층으로써 제공/제형화된다.

- [0694] DOTAP, (1,2-디올레오일-3-트리메틸암모늄-프로판) 및 DOTMA (N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸-암모늄 메틸 셀페이트)와 같은 양이온성 지질은 높은 시험관내 형질 주입 효율을 제공하는 정전기적 상호 작용에 의해 나노 입자를 형성하여 음으로 하전된 핵산과 복합체 또는 리포플렉스를 형성할 수 있다.

나노리포좀

- [0695] 일부 실시예에서, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스파티딜콜린 (DOPC) 기반 나노리포좀과 같은 중성 지질 기반 나노리포좀으로 제공/제형화된다 (Adv Drug Deliv Rev. 2014 Feb; 66: 110-116.).

에멀젼

- [0696] 일부 실시예에서, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및/또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 에멀젼으로 제공/제형화된다. 다른 실시예에서, 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 양이온성 수증유 에멀젼으로 제형화되며, 여기서 에멀젼 입자는 분자를 에멀젼 입자에 고정시키는 핵산(들)과 상호 작용할 수 있는 오일 코어 및 양이온성 지질을 포함한다 (국제공개번호 제 WO2012006380호 참조; 본 명세서에 그 전문이 참조로 포함됨). 일부 실시예에서, 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 친수성 상이 분산되는 연속적인 소수성 상을 포함하는 유증수 에멀젼으로 제형화된다. 비제한적인 예로써, 에멀젼은 국제공개번호 제 WO201087791호에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 이의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

(다가-)양이온성 화합물 및 중합체성 담체

- [0700] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 및/또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 양이온성 또는 다가양이온성 화합물("다가-")양이온성 화합물") 및/또는 중합체성 담체와 복합체화 되거나 결합된다.

- [0701] 용어 "(다가-)양이온성 화합물"은 전형적으로 1 내지 9의 pH 값, 바람직하게는 9 이하 (예를 들어, 5 내지 9)의 pH 값, 또는 8 이하 (예를 들어, 5 내지 8), 또는 7 이하 (예를 들어, 5 내지 7), 가장 바람직하게는 생리학적 pH, 예를 들어 7.3에서 7.4에서 양으로 하전된 (양이온) 전형적으로 하전된 분자를 지칭한다.

- [0702] 따라서, "(다가-)양이온성 화합물"은 생리학적 조건 하에서, 특히 생체내 생리학적 조건 하에서 양으로 하전된, 임의의 양으로 하전된 화합물 또는 중합체, 바람직하게는 양이온성 웨პ티드 또는 단백질일 수 있다. "(다가-)양이온성 웨პ티드 또는 단백질"은 하기 기재된 바와 같은 예를 들어 Arg, His, Lys 또는 Orn에서 선택된 적어도 하나의 양으로 하전된 아미노산, 또는 하나 이상의 양으로 하전된 아미노산을 포함할 수 있다.

(다가-)양이온성 아미노산, 웨პ티드 및 단백질

- [0703] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산의 복합체화 또는 회합에 특히 바람직한 제제인 (다가-)양이온성 화합물은 프로타민, 뉴클레오린, 스페르민 또는 스페르미딘, 또는 다른 양이온성 웨პ티드 또는 단백질, 예를 들어 폴리-L-리신(PLL), 폴리-아르기닌, 염기성 폴리웨პ티드, HIV-결합 웨პ티드를 포함하는 세포 침투 웨პ티드(CPPs), HIV-1 Tat (HIV), Tat-유래 웨პ티드, 페너트라틴, VP22 유래 또는 유사체 웨პ티드, HSV VP22 (단순 포진(Herpes simplex)), MAP, KALA 또는 단백질 형질 도입 도메인 (PTD), PpT620, 프롤린-풍부 웨პ티드, 아르기닌-풍부 웨პ티드, 리신-풍부 웨პ티드, MPG-웨პ티드(들), Pep-1, L-올리고머, 칼시토닌 웨პ티드(들), 안테나페디아-유도 웨პ티드 (특히 *Drosophila antennapedia*), pAntp, pIsl, FGF, 락토페린, 트랜스포탄, 부포린-2, Bac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, hCT-유래 웨პ티드, SAP 또는 히스톤을 포함한다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 프로타민 또는 올리고펩타민, 가장 바람직하게는 프로타민과 복합체화된다. 대안적으로 또는 추가적으로, 이러한 양이온성 또는 다가양이온성 웨პ티드 또는 단백질은 하기 일반식 (CAT-I)의 단백질 또는 웨პ티드로부터 선택될 수 있다:

$\{(Arg)_l;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\};$

(CAT-I)

- [0705] 여기서 $l + m + n + o + x = 8-15$ 이고, l, m, n 또는 o는 Arg, Lys, His 및 Orn의 전체 함량이 올리고 웨პ티드의 모든 아미노산의 적어도 50%를 나타낸다면 서로 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

12, 13, 14 또는 15 중에서 선택된 임의의 수일 수 있고; 및 Xaa는 Arg, Lys, His 또는 Orn을 제외한 천연 (=자연적으로 발생하는) 또는 비-천연 아미노산으로부터 선택된 임의의 아미노산일 수 있고; Xaa의 전체 함량이 올리고펩티드의 모든 아미노산의 50%를 초과하지 않는 한, x는 0, 1, 2, 3 또는 4 중에서 선택된 임의의 수일 수 있다. 이와 관련하여 특히 바람직한 양이온성 펩티드는 예를 들어 Arg₇, Arg₈, Arg₉, H₃R₉, R₉H₃, H₃R₉H₃, YSSR₉SSY, (RKH)₄, Y(RKH)₂R 등이다.

[0708] 이와 관련하여, WO 2009/030481의 개시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0709] (다가-)양이온성 다행류

본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산의 복합체화 또는 회합을 위한 추가의 바람직한 (다가-)양이온성 화합물은 키토산, 폴리브렌과 같은 (다가-)양이온성 다행류, 폴리에틸렌이민(PEI)과 같은 양이온성 중합체를 포함한다.

[0711] (다가-)양이온성 지질

본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 복합체화 또는 회합을 위한 추가의 바람직한 (다가-)양이온성 화합물 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 예를 들어, DOTMA: [1-(2,3-시올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드, DMRIE, 디-C14-아미딘, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE: 디올레일 포스파티딜에탄올-아민, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS: 디옥타데실아미도글리실스페르민, DIMRI: 디미리스토-옥시프로필 디메틸 하이드록시에틸 암모늄 브로마이드, DOTAP: 디올레오일옥시-3-트리메틸암모늄)프로판, DC-6-14: 0,0-디테트라데카노일-N-(알파-트리메틸암모늄아세틸)디에탄올아민 클로라이드, CLIP1: rac-[(2,3-디옥타데실옥시프로필)(2-하이드록시에틸)]-디메틸암모늄 클로라이드, CLIP6: rac-[2(2,3-디헥사데실옥시프로필-옥시메틸옥시)에틸]트리메틸암모늄, CLIP9: rac-[2(2,3-디헥사데실옥시프로필-옥시숙시닐옥시)에틸]-트리메틸암모늄, 또는 올리고펙타민과 같은 (다가-)양이온성 지질을 포함한다.

[0713] (다가-)양이온성 중합체

본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산의 복합체화 또는 회합을 위한 추가의 바람직한 (다가-)양이온성 화합물은 (다가-)양이온성 중합체, 예를 들어 베타-아미노산-중합체 또는 역 폴리아미드 등과 같은 변형된 폴리아미노산, PVP (폴리(N-에틸-4-비닐피리디늄 브로마이드)) 등과 같은 변형된 폴리에틸렌, pDMAEMA (폴리(디메틸아미노에틸 메틸아크릴레이트)) 등과 같은 변형된 아크릴레이트, pAMAM (폴리(아미도아민)) 등과 같은 변형된 아미도아민, 디아민 말단 변형된 1,4 부탄디올 디아크릴레이트-co-5-아미노-1-펜타놀 중합체 등과 같은 변형된 폴리베타아미노에스테르 (PBAE), 폴리프로필아민 텐드리머 또는 pAMAM계 텐드리머 등과 같은 텐드리머, PEI : 폴리(에틸렌이민), 폴리(프로필렌이민) 등과 같은 폴리이민(들), 사이클로덱스트린계 중합체, 텍스트란계 중합체, 키토산 등과 같은 당 백분 기반 중합체, PMOXA-PDMS 공중합체 등과 같은 실란 백분 기반 중합체 또는 하나 또는 그 이상의 양이온성 블록(예를 들어, 상기 언급된 양이온성 중합체로부터 선택됨)의 조합 및 하나 또는 그 이상의 친수성 또는 소수성 블록(예를 들어 폴리에틸렌글리콜)의 조합으로 이루어진 블록중합체를 포함한다.

[0715] 중합체성 담체

바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산은 중합체성 담체와 복합체화되거나 회합될 수 있다.

[0717] 본 발명에 따라 사용되는 "중합체성 담체"는 이황화-교차결합 양이온성 성분에 의해 형성된 중합체성 담체일 수 있다. 이황화-교차결합 양이온성 성분은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 중합체성 담체는 또한 추가 성분을 포함할 수 있다.

[0718] 또한, 본 발명에 따라 사용되는 중합체성 담체는 양이온성 펩티드, 단백질 또는 중합체 및 선택적으로 본 명세서에 개시된 바와 같은 이황화 결합으로 교차결합된 본 명세서에 정의된 바와 같은 추가적인 성분의 혼합물을 포함하는 것이 특히 바람직하다. 이와 관련하여, WO 2012/013326의 개시 내용은 여기서 참조로 포함된다.

[0719] 이와 관련하여, 이황화-교차결합에 의해 중합체성 담체의 기초를 형성하는 양이온성 성분은 전형적으로 이러한 목적에 적합한 임의의 적합한 (다가-)양성자성 펩티드, 단백질 또는 중합체, 특히 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산을 복합체화하고, 이에 의해 바람직하게는 축합시킬 수 있는 임의의 (다가-)양이온성 펩티드, 단백질 또는 중합체로부터 선택된다. (다가-)양이온성 펩티드, 단

백질 또는 중합체는 바람직하게는 선형 분자이지만, 분지형 (다가-)양이온성 펩티드, 단백질 또는 중합체가 또한 사용될 수 있다.

[0720] 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산을 복합체화 하는 데 사용될 수 있는 중합체성 담체의 모든 이황화-교차결합 (다가-)양이온성 단백질, 펩티드 또는 중합체는 바람직하게는 적어도 하나의 -SH 부분, 가장 바람직하게는 적어도 하나의 시스테인 잔기 또는 -SH 부분을 나타내는 임의의 추가화학기를 함유하고, 본 명세서에 언급된 바와 같은 중합체성 담체의 양이온성 성분으로써 적어도 하나의 추가의 (다가-)양이온성 단백질, 펩티드 또는 중합체와 축합시 이황화 결합을 형성할 수 있다. 따라서, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산을 복합체화하는 데 사용될 수 있는 중합체성 담체는 바람직하게는 이황화-교차결합 (다가-)양이온성 성분에 의해 형성될 수 있다.

[0721] (다가-)양이온성 펩티드 또는 단백질을 포함하는 중합체성 담체

[0722] 하나의 제1 대안에 따르면, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산을 복합체화하는 데 사용될 수 있는 중합체성 담체의 적어도 하나의 (다가-)양이온성 성분은 (다가-) 양이온성 펩티드 또는 단백질로부터 선택될 수 있다. 이러한 (다가-) 양이온성 펩티드 또는 단백질은 바람직하게는 약 3 내지 100 개 아미노산 길이, 바람직하게는 약 3 내지 50 개 아미노산 길이, 보다 바람직하게는 약 3 내지 25 개 아미노산 길이, 예를 들어 약 3 내지 10, 5 내지 15, 10 내지 20 또는 15 내지 25개의 아미노산의 길이를 나타낸다. 대안적으로 또는 추가적으로, 이러한 (다가-)양이온성 펩티드 또는 단백질은 약 0.5 kDa 내지 약 100 kDa, 바람직하게는 약 10 kDa 내지 약 50 kDa, 더욱더 바람직하게는 약 10 kDa 내지 약 30 kDa의 분자량을 포함하여 약 0.01 kDa 내지 약 100 kDa의 분자량을 나타낼 수 있다.

[0723] 중합체성 담체의 양이온성 성분은 (다가-)양이온성 펩티드 또는 단백질을 포함하는 특정 경우에, 중합체성 담체가 완전히 (다가-)양이온성 펩티드 또는 단백질로 구성된다면, (다가-)양이온성 펩티드 또는 단백질 또는 전체 중합체성 담체의 양이온성 특성은 양이온성 아미노산의 함량에 따라 결정될 수 있다. 바람직하게는, (다가-)양이온성 펩티드 또는 단백질 및/또는 중합체성 담체 중 양이온성 아미노산의 함량은 적어도 10 %, 20 % 또는 30 %, 바람직하게는 적어도 40 %, 보다 바람직하게는 적어도 50 %, 60 % 또는 70 %, 그러나 바람직하게는 적어도 80 %, 90 %, 또는 심지어 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 100 %, 가장 바람직하게는 적어도 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % 또는 100 %, 또는 약 10 % 내지 90 %의 범위, 보다 바람직하게는 약 15 % 내지 75 %, 더욱더 바람직하게는 약 20 % 내지 50 %, 예를 들어 20, 30, 40 또는 50 %, 또는 상기 언급된 값 중 임의의 2 개에 의해 형성된 범위 내에서 (다가-)양이온성 펩티드 또는 단백질, 또는 중합체성 담체가 전체적으로 양이온성 또는 다가양이온성 펩티드 또는 단백질로 구성된다면, 모든 아미노산, 예를 들어 양이온성, 친유성, 친수성, 방향족 및 추가 아미노산의 함량은 100%이다.

[0724] 바람직한 실시예에 따르면, 상기 나타낸 바와같이 화학식 $\{(Arg)_1;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ (화학식 (CAT-I))에 따라 정의되고 적어도 하나의 -SH 부분을 포함하도록 추가로 변형된 경우, 중합체성 담체의 (다가-)양이온성 펩티드 또는 단백질은 이에 제한되지 않고, 하위 식 (CAT-Ia)로부터 선택될 수 있다:

[0725] $\{(Arg)_1;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa')_x(Cys)_y\}$

[0726] (CAT-Ia)

[0727] 여기서 $(Arg)_1;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;$ 및 x는 본 명세서에 정의된 바와 같고, Xaa'는 Arg, Lys, His, Orn 또는 Cys를 제외한 천연 (= 자연 발생) 또는 비-천연 아미노산으로부터 선택된 임의의 아미노산이고, y는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80 및 81-90로부터 선택된 임의의 수이며, Arg (아르기닌), Lys (리신), His (히스티딘) 및 Orn (오르니틴)의 전체 함량은 올리고펩티드의 모든 아미노산의 적어도 10 %를 나타낸다.

[0728] 이 실시예는 예를 들어 상기에 나타낸 바와 같은 실험식 $(Arg)_1;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$ (화학식 (CAT-I))에 따라 정의될 때, 중합체성 담체의 (다가-)양이온성 펩티드 또는 단백질이 양이온성 성분으로써 양이온성 또는 다가양이온성 펩티드가 중합체성 담체의 다른 성분과 이황화 결합을 형성할 수 있는 적어도 하나의 시스테인을 운반하도록 상기 의미에서 -SH 부분으로써 적어도 하나의 시스테인을 포함하거나 이로써 변형되어 왔다.

[0729] 예시는 다음 서열 중 임의의 것을 포함할 수 있다:

[0730] Cys(Arg₇) (서열 번호: 3048), Cys(Arg₈) (서열 번호: 3049), Cys(Arg₉) (서열 번호: 3050), Cys(Arg₁₀) (서열

번호: 3051), Cys(Arg₁₁) (서열 번호: 3052), Cys(Arg₁₂) (서열 번호: 3047), Cys(Arg₁₃) (서열 번호: 3053), Cys(Arg₁₄) (서열 번호: 3054), Cys(Arg₁₅) (서열 번호: 3055), Cys(Arg₁₆) (서열 번호: 3056), Cys(Arg₁₇) (서열 번호: 3057), Cys(Arg₁₈) (서열 번호: 3058), Cys(Arg₁₉) (서열 번호: 3059), Cys(Arg₂₀) (서열 번호: 3060).

[0731] 다른 특히 바람직한 실시예에 따르면, 상기 나타낸 바와같이 화학식 $\{(Arg)_1;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ (화학식 (CAT-I))에 따라 정의된 경우, 중합체성 담체의 (다가-) 양이온성 웨티드 또는 단백질은 하위식 (CAT-Ib)으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[0732] Cys1 $\{(Arg)_1;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ Cys2

[0733] (CAT-Ib)

[0734] 여기서 실험식 $\{(Arg)_1;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x\}$ (화학식 (CAT-I))는 본 명세서에 정의된 바와 같고 (반실험적) 화학식 (CAT-II)에 따른 아미노산 서열의 코어를 형성하며 여기서 Cys1 및 Cys2는 $(Arg)_1;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$ 에 근접하거나 말단인 시스테인이다. 2개의 Cys에 의해 플랭킹된 상기 임의의 서열 및 하기 서열을 포함할 수 있다:

[0735] Cys(Arg₇)Cys (서열 번호: 3033), Cys(Arg₈)Cys (서열 번호: 3034), Cys(Arg₉)Cys (서열 번호: 3035), Cys(Arg₁₀)Cys (서열 번호: 3036), Cys(Arg₁₁)Cys (서열 번호: 3037), Cys(Arg₁₂)Cys (서열 번호: 3046), Cys(Arg₁₃)Cys (서열 번호: 3038), Cys(Arg₁₄)Cys (서열 번호: 3039), Cys(Arg₁₅)Cys (서열 번호: 3040), Cys(Arg₁₆)Cys (서열 번호: 3041), Cys(Arg₁₇)Cys (서열 번호: 3042), Cys(Arg₁₈)Cys (서열 번호: 3043), Cys(Arg₁₉)Cys (서열 번호: 3044), Cys(Arg₂₀)Cys (서열 번호: 3045).

[0736] 이 실시예는 상황에 적용될 수 있으며, 여기서 중합체성 담체의 (다가-)양이온성 웨티드 또는 단백질은, 예를 들어 상기 나타낸 바와같이 실험식 $(Arg)_1;(Lys)_m;(His)_n;(Orn)_o;(Xaa)_x$ (CAT-I)에 따라 정의될 때, 양이온성 성분으로써 중합체성 담체 카고 복합체의 양이온성 또는 다가양이온성 웨티드가 중합체성 담체의 다른 성분과 이황화 결합을 형성할 수 있는 적어도 2개의 (말단) 시스테인을 운반하도록 상기 의미에서 -SH 부분로써 적어도 2개의 시스테인으로 변형되어 왔다.

[0737] 바람직한 실시예에서, 상기 중합체성 담체는 웨티드 CysArg₁₂Cys (CRRRRRRRRRRRC) (서열 번호: 3046) 또는 CysArg₁₂ (CRRRRRRRRRRR) (서열 번호: 3047)에 의해 형성되거나, 이를 포함하거나 또는 이로 구성된다.

[0738] 비-웨티드성 중합체를 포함하는 중합체성 담체

[0739] 제2 대안에 따르면, 중합체성 담체의 적어도 하나의 (다가-)양이온성 성분은 이러한 (비-웨티드성) (다가-)양이온성 중합체가 양이온성 중합체를 본 명세서에 정의된 바와 같은 중합체성 담체의 다른 성분과 연결시키는 이황화 결합을 제공하는, 적어도 하나의 -SH-부분을 나타내거나 변형되면, 예를 들어 이와 관련하여 적합한 임의의 (비웨티드성) (다가-) 양이온성 중합체로부터 선택될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 정의된 바와 같이, 중합체성 담체는 동일하거나 상이한 (다가-) 양이온성 중합체를 포함할 수 있다.

[0740] 중합체성 담체의 양이온성 성분이 (비웨티드성) (다가-) 양이온성 중합체를 포함하는 특정 경우에, (비-웨티드성) (다가-) 양이온성 중합체의 양이온 특성은 양이온성 중합체 성분의 전체 전하와 비교할 때 양이온 전하의 함량에 따라 결정될 수 있다. 바람직하게는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 (생리학적) pH에서 양이온성 중합체의 양이온 전하의 함량은 전체 양이온성 중합체 100%에서 전하, 예를 들어, 본 명세서에 정의된 바와 같은 (생리학적) pH에서의 양전하 및 음전하의 함량이 100%인 경우, 적어도 10%, 20%, 또는 30%, 바람직하게는 적어도 40%, 보다 바람직하게는 적어도 50%, 60% 또는 70%, 또한 바람직하게는 적어도 80%, 90%, 또는 심지어 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%이거나, 또는 약 10% 내지 90%의 범위, 보다 바람직하게는 약 30% 내지 100%의 범위, 더욱 바람직하게는 약 50% 내지 100%의 범위, 예를 들어 50, 60, 70, 80%, 90% 또는 100%, 또는 상기 언급된 값 중 임의의 2 개에 의해 형성된 범위일 수 있다.

[0741] 바람직하게는, 중합체성 담체의 (비웨티드성) 양이온성 성분은 전형적으로 약 0.1 또는 0.5 kDa 내지 약 100 kDa, 바람직하게는 약 1 kDa 내지 약 75 kDa, 더욱 바람직하게는 약 5 kDa 내지 약 50 kDa, 더욱더 바람직하게는 약 5 kDa 내지 약 30 kDa, 또는 약 10 kDa 내지 약 50 kDa의 분자량, 더욱더 바람직하게는 약 10 내지 약

30 kDa의 분자량을 나타내는 (다가-) 양이온성 중합체를 나타낸다. 또한, (비펩티드성) (다가-) 양이온성 중합체는 전형적으로 적어도 하나의 -SH- 부분을 나타내며, 이는 본 명세서에 정의된 바와 같은 다른 양이온성 성분 또는 중합체성 담체의 다른 성분과의 축합시에 이황화 결합을 형성할 수 있다.

[0742] 상기 맥락에서, 중합체성 담체의 (비펩티드성) 양이온성 성분은 아크릴레이트, pDMAEMA (폴리(디메틸아미노에틸 메틸아크릴레이트))와 같은 변형된 아크릴레이트, 키토산, 아지리딘 또는 2-에틸-2-옥사졸린 (올리고 에틸렌이민 또는 변형된 올리고에틸렌이민을 형성함), 올리고 베타 아미노에스테르 또는 폴리 아미도 아민을 형성하는 아민과 비스아크릴레이트의 반응에 의해 수득된 중합체, 또는 폴리에스테르, 폴리카보네이트 등과 같은 다른 중합체로부터 선택될 수 있다. 이들 (비펩티드성) 양이온성 또는 다가양이온성 중합체의 각각의 분자는 전형적으로 적어도 하나의 -SH-부분을 나타내며, 여기서 이들 적어도 하나의 -SH-부분은 화학적 변형, 예를 들어, 이모노티올란(imonothiolan), 3-티오 프로피온산 또는 시스테인과 같은 아미노산 또는 다른 추가의 (변형된) 아미노산을 함유하는 -SH-부분의 도입에 의해 (비펩티드성) 양이온성 또는 다가양이온성 중합체에 도입될 수 있다.

[0743] 이러한 -SH-부분은 바람직하게는 이미 상기 정의된 바와 같다.

[0744] 이황화-교차결합된 양이온성 성분은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 중합체성 담체는 또한 추가 성분을 함유할 수 있다. 또한, 본 발명에 따라 사용되는 중합체성 담체는 양이온성 펩티드, 단백질 또는 중합체의 혼합물 및 선택적으로 본 명세서에 정의된 바와 같은 이황화 결합에 의해 교차결합된 본 명세서에 정의된 추가 성분을 포함하는 것이 바람직하다. 이와 관련하여, WO 2012/013326의 개시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

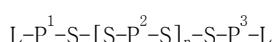
[0745] 이와 관련하여, 이황화-교차결합에 의해 중합체성 담체의 기초를 형성하는 양이온성 성분은 전형적으로 이러한 목적에 적합한 임의의 적합한 양이온성 또는 다가양이온성 펩티드, 단백질 또는 중합체, 특히 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산을 본 명세서에 기술된 바와같이 사용하기 위해 복합체화할 수 있는 임의의 양이온성 또는 다가양이온성 펩티드, 단백질 또는 중합체로부터 선택되고, 따라서 바람직하게는 상기 인공 핵산, 및/또는 상기 다른 핵산을 축합시킨다. 양이온성 또는 다가양이온성 펩티드, 단백질 또는 중합체는 바람직하게는 선형 분자이다. 그러나, 분지형 양이온성 또는 다가양이온성 펩티드, 단백질 또는 중합체가 또한 사용될 수 있다.

[0746] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및/또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산을 복합체화하는 데 사용될 수 있는 중합체성 담체의 모든 이황화-교차결합 양이온성 또는 다가양이온성 단백질, 펩티드 또는 중합체는 본 명세서에 개시된 바와같이 사용하기 위해 본 명세서에 언급된 바와같이 중합체성 담체의 양이온성 성분으로써 적어도 하나의 추가적인 양이온성 또는 다가양이온성 단백질, 펩티드 또는 중합체와 축합시 이황화 결합을 형성할 수 있는 적어도 하나의 -SH 부분, 가장 바람직하게는 적어도 하나의 시스테인 잔기 또는 -SH 부분을 나타내는 추가적인 화학기를 포함한다.

[0747] 상기 정의된 바와 같이, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및/또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산을 복합체화하는 데 사용될 수 있는 중합체성 담체는 이황화-교차결합된 양이온성 (또는 다가양이온성) 성분에 의해 형성될 수 있다.

[0748] 이러한 중합체성 담체와 복합체화된 본 발명의 인공 핵산, 바람직하게는 RNA과 같은 핵산 및/또는 본 명세서에 기술된 바와같이 사용하기 위해 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산의 복합체는 본 명세서에서 "중합체성 담체 카고 복합체"로 지칭된다. 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산 (바람직하게는 서열 번호: 2938 - 3032에 상응하는 RNA 서열을 포함하거나 이로 구성된 siRNA)은 바람직하게는 이황화-교차결합된 양이온성 펩티드, 바람직하게는 Cys-Arg₁₂, 및/또는 Cys-Arg₁₂-Cys, 및 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 상기 다른 핵산을 포함하는 중합체성 담체에 의해 형성된 중합체성 담체 카고 복합체의 형태로 제공될 수 있다.

[0749] 추가의 실시예에 따르면, 중합체성 담체는 일반 화학식 (CAT-II)에 따른 중합체성 담체 분자로부터 선택될 수 있다:



[0751] (CAT-II)

[0752] 여기서,

- [0753] P^1 및 P^3 은 서로 상이하거나 동일하며 선형 또는 분지형 친수성 중합체 사슬을 나타내며, 적어도 하나의 -SH-부분을 나타내는 각각의 P^1 및 P^3 은 성분 P^2 와의 축합시 이황화 결합을 형성할 수 있거나, 또는 대안적으로 이러한 성분이 P^1 과 P^2 또는 P^3 과 P^2 의 링커로 사용되는 경우 (AA), $(AA)_x$, 또는 $[(AA)_x]_z$ 와 이황화 결합을 형성할 수 있고 및/또는 추가 성분(예를 들어 (AA), $(AA)_x$, $[(AA)_x]_z$ 또는 L), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리-N-(2-하이드록시프로필)메타크릴아미드, 폴리-2-(메타크릴로일옥시)에틸 포스포릴콜린, 폴리(하이드록시알킬 L-아스파라긴), 폴리(2-(메타크릴로일옥시)에틸 포스포릴콜린), 하이드록시에틸스타치 또는 폴리(하이드록시알킬 L-글루타민)로부터 서로 독립적으로 선택된 선형 또는 분지형 친수성 중합체 사슬과 축합시 이황화 결합을 형성할 수 있고, 여기서 약 1 kDa 내지 약 100 kDa, 바람직하게는 약 2 kDa 내지 약 25 kDa; 또는 더욱 바람직하게는 약 2 kDa 내지 약 10 kDa, 예를 들어 약 5 kDa 내지 약 25 kDa 또는 5 kDa 내지 약 10 kDa의 분자량을 나타내고;
- [0754] P^2 는 예를 들어 상기 정의된 바와 같은 이황화-교차결합된 양이온성 성분에 의해 형성되는 중합체성 담체에 대해 바람직하게는 약 3 내지 약 100 개의 아미노산 길이, 보다 바람직하게는 약 3 내지 약 50 개의 아미노산 길이, 더욱더 바람직하게는 약 3 내지 약 25 개의 아미노산, 예를 들어 약 3 내지 10, 5 내지 15, 10 내지 20 또는 15 내지 25 개의 아미노산 길이, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 20의 길이, 및 심지어 더욱더 바람직하게는 약 10 내지 약 20의 길이를 갖는 (다가-)양이온성 펩티드 또는 단백질이고; 또는
- [0755] 예를 들어 상기 정의된 바와 같은 이황화-교차결합된 양이온성 성분에 의해 형성되는 중합체성 담체에 대해 약 1 kDa 내지 약 20 kDa, 더욱더 바람직하게는 약 1.5 kDa 내지 약 10 kDa의 분자량을 포함하는 전형적으로 약 0.5 kDa 내지 약 30 kDa의 분자량을 갖거나, 약 10 kDa 내지 약 50 kDa, 더욱더 바람직하게는 약 10 kDa 또는 약 30 kDa의 분자량을 포함하는 약 0.5 kDa 내지 약 100 kDa의 분자량을 갖는 (다가-)양이온성 중합체이며;
- [0756] 각각의 P^2 는 적어도 2 개의 -SH- 부분을 나타내며, 추가의 성분 P^2 또는 성분(들) P^1 및/또는 P^3 과의 축합시 또는 대안적으로 추가 성분(예를 들어 (AA), $(AA)_x$, 또는 $[(AA)_x]_z$)과의 축합시에 이황화 결합을 형성할 수 있고;
- [0757] -S-S-는 (가역적) 이황화 결합이고 (가독성을 높이기 위해 괄호는 생략됨), 여기서 S는 바람직하게는 (가역적) 이황화 결합을 형성한 황 또는 -SH 운반 부분을 나타낸다. 상기 (가역적) 이황화 결합은 바람직하게는 성분 P^1 및 P^2 , P^2 및 P^3 , 또는 P^2 및 P^3 의 -SH- 부분의 축합, 또는 선택적으로 본 명세서에 정의된 바와 같은 추가의 성분(예를 들어 L, (AA), $(AA)_x$, $[(AA)_x]_z$, 등)의 축합에 의해 형성되며; 상기 -SH- 부분은 이를 성분의 구조의 일부일 수 있거나 하기 정의된 바와 같은 변형에 의해 첨가될 수 있고;
- [0758] L은 존재하거나 존재하지 않을 수 있는 선택적 리간드이며, RGD, 트랜스페린, 염산, 신호 펩티드 또는 신호 서열, 위치 신호 또는 서열, 핵 위치 신호 또는 서열(NLS), 항체, 세포 침투 펩티드(예를 들어, TAT 또는 KALA), 수용체의 리간드(예를 들어, 사이토카인, 호르몬, 성장 인자 등), 소분자(예를 들어, 만노스 또는 갈락토스와 같은 탄수화물 또는 합성 리간드), 소분자 작용제, 수용체의 억제제 또는 길항제(예를 들어, RGD 펩티도미메틱 유사체), 또는 본 명세서에 정의된 임의의 추가 단백질 등으로부터 서로 독립적으로 선택될 수 있고;
- [0759] n은 전형적으로 예를 들어 약 4 내지 9, 4 내지 10, 3 내지 20, 4 내지 20, 5 내지 20 또는 10 내지 20의 범위, 또는 약 3 내지 15, 4 내지 15, 5 내지 15, 또는 10 내지 15의 범위, 또는 약 6 내지 11 또는 약 7 내지 10의 범위를 포함하는 약 1 내지 50의 범위, 바람직하게는 약 1, 2 또는 3 내지 30의 범위, 보다 바람직하게는 약 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 25의 범위, 또는 약 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 20의 범위, 또는 약 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 15의 범위, 또는 약 1, 2, 3, 4, 또는 5 내지 10의 범위에서 선택되는 정수이다. 가장 바람직하게는, n은 약 1, 2, 3, 4 또는 5 내지 10의 범위, 더욱 바람직하게는 약 1, 2, 3, 또는 4 내지 9의 범위, 약 1, 2, 3 또는 4 내지 8의 범위, 또는 약 1, 2 또는 3 내지 7의 범위에 있다.
- [0760] 이와 관련하여, WO 2011/026641의 개시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. 각각의 친수성 중합체 P^1 및 P^3 은 전형적으로 적어도 하나의 -SH-부분을 나타내며, 상기 적어도 하나의 -SH- 부분은 아래 정의된 바와 같이 P^1 과 P^2 또는 P^3 과 P^2 사이의 링커로써 사용되는 경우 성분 P^2 또는 성분 (AA) 또는 $(AA)_x$ 와 반응시 이황화 결합을 형성할 수 있고 예를 들어 2개 또는 그 이상의 -SH- 부분이 포함된 경우 선택적으로 추가 성분, 예를 들어 L 및/

또는 (AA) 또는 (AA)_x와 반응시 이황화 결합을 형성할 수 있다. 상기 일반 화학식 (CAT-II) (가독성을 높이기 위해 괄호는 생략됨)에서 S, P¹ 및 P³ 중 임의의 것은 본 명세서에 정의된 바와 같은 하기 하위 식 "P¹-S-S-P²" 및 "P²-S-S-P³"은 전형적으로 상기 친수성 중합체 P¹ 및 P³의 하나의 -SH-부분이 상기 일반 화학식 (CAT-II)의 성분 P²의 하나의 -SH-부분과 축합된, 상기 -SH- 부분의 모든 황은 화학식 (CAT-II)에서 정의된 바와 같이 이황화 결합 -S-S-를 형성하는 상황을 나타낸다. 이를 -SH- 부분은 전형적으로 예를 들어 내부 시스테인 또는 -SH 부분을 갖는 임의의 추가적인 (변형된) 아미노산 또는 화합물을 통해 각각의 친수성 중합체 P¹ 및 P³에 의해 제공된다. 따라서, 하위 식 "P¹-S-S-P²" 및 "P¹-S-S-P³"은 또한 -SH- 부분이 시스테인에 의해 제공되는 경우 "P¹-Cys-Cys-P²" 및 "P²-Cys-Cys-P³"으로 기록될 수 있으며, 상기 용어 Cys-Cys는 웨티드 결합이 아닌 이황화 결합을 통해 연결된 2개의 시스테인을 나타낸다. 이 경우, 이를 식에서 용어 "-S-S-"는 또한 "-S-Cys", "-Cys-S" 또는 "-Cys-Cys-"로 표기될 수 있다. 이와 관련하여, 용어 "-Cys-Cys-"는 웨티드 결합이 아니라, 이황화 결합을 형성하는 -SH- 부분을 통한 2개의 시스테인의 연결을 나타낸다. 따라서, 용어 "-Cys-Cys-"는 또한 일반적으로 "-(Cys-S)-(S-Cys)-"로 이해될 수 있으며, 이러한 특정 경우에 상기 S는 시스테인의 -SH- 부분의 황을 나타낸다. 마찬가지로, 용어 "-S-Cys" 및 "-Cys-S"는 -SH 포함 부분과 시스테인 사이의 이황화 결합을 나타내며, 이는 "-S-(S-Cys)" 및 "-(Cys-S)-S"로 기재될 수 있다. 대안적으로, 친수성 중합체 P¹ 및 P³은 -SH 부분으로, 바람직하게는 -SH 부분을 갖는 화합물과의 화학 반응을 통해 변형되어, 각각의 친수성 중합체 P¹ 및 P³은 적어도 하나의 이러한 -SH 부분을 보유할 수 있다. -SH 부분을 갖는 이러한 화합물은 예를 들어 (추가) 시스테인 또는 -SH 부분을 갖는 임의의 추가의 (변형된) 아미노산일 수 있다. 이러한 화합물은 또한 본원에 정의된 바와 같이 친수성 중합체 P¹ 및 P³에 -SH 부분을 포함하거나 도입할 수 있는 임의의 비-아미노 화합물 또는 부분일 수 있다. 이러한 비-아미노 화합물은 화학적 반응 또는 화합물의 결합, 예를 들어 3-티오 프로피온산 또는 티오이몰레인의 결합에 의해, 아미드 형성(예를 들어 카르복실산, 술폰산, 아민, 등)에 의해, 마이클 첨가(예를 들어 말레이이미드 부분, α, β 불포화 카르보닐, 등)에 의해, 클릭 케미스트리(예를 들어 아자이드 또는 알킨)에 의해, 알켄/알kin 복분해(예를 들어 알켄 또는 알킨), 아민 또는 하이드라존 형성(알데히드 또는 케톤, 하이드라진, 하이드록실아민, 아민), 복합체화 반응(아비딘, 비오틴, 단백질 G) 또는 Sn-형 치환 반응(예를 들어 할로알칸, 티올, 알코올, 아민, 하이드라진, 하이드라지드, 술폰산 에스테르, 옥시포스포늄 염)을 허용하는 성분 또는 추가 성분의 부착에 사용될 수 있는 다른 화학적 부분에 의해 본 발명에 따른 중합체 담체의 화학식 (CAT-II)의 친수성 중합체 P¹ 및 P³에 부착될 수 있다. 이와 관련하여 특히 바람직한 PEG 유도체는 알파-메톡시-오메가-메르캅토 폴리(에틸렌 글리콜)이다. 각각의 경우에, 예를 들어 시스테인 또는 임의의 추가의 (변형된) 아미노산 또는 화합물의 SH-부분은 은 종결 말단에 또는 친수성 중합체 P¹ 및 P³의 임의의 위치에 내부적으로 존재할 수 있다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 각각의 친수성 중합체 P¹ 및 P³은 바람직하게는 하나의 종결 말단에서 전형적으로 적어도 하나의 -SH-부분을 나타내지만, 본 명세서에 정의된 바와 같은 추가의 성분, 바람직하게는 추가의 기능성 웨티드 또는 단백질, 예를 들어 리간드, 아미노산 성분(AA) 또는 (AA)_x, 항체, 세포 침투 웨티드 또는 인핸서 웨티드(예를 들어 TAT, KALA), 등을 추가적으로 부착하는 데 사용될 수 있는 2개 또는 그 이상의 -SH-부분을 포함할 수 있다.

[0761] 중량비 및 N/P 비

본 발명의 일부 실시예에서, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA (또는 상기 다른 핵산)는 선택적으로 핵산 대(다가-)양이온성 화합물 및/또는 중합체성 담체의 약 6:1 (w/w) 내지 약 0.25:1 (w/w), 보다 바람직하게는 약 5:1 (w/w) 내지 약 0.5:1 (w/w), 더욱더 바람직하게는 약 4:1 (w/w) 내지 약 1:1 (w/w) 또는 약 3:1 (w/w) 내지 약 1:1 (w/w), 가장 바람직하게는 약 3:1 (w/w) 내지 약 2:1 (w/w)의 범위에서 선택되는 중량비; 또는 선택적으로 핵산 대(다가-)양이온성 화합물 및/또는 중합체성 담체의 질소/인산염 (N/P) 비의 약 0.1-10의 범위, 바람직하게는 약 0.3-4 또는 0.3-1의 범위, 가장 바람직하게는 약 0.5-1 또는 0.7-1, 더욱더 가장 바람직하게는 약 0.3-0.9 또는 0.5-0.9의 범위인 (다가-)양이온성 화합물 또는 중합체성 담체와 회합되거나 복합체화된다. 보다 바람직하게는, 적어도 하나의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 대 하나 또는 그 이상의 폴리 양이온에 대한 N/P 비는 약 0.3 내지 4의, 약 0.5 내지 2, 약 0.7 내지 2 및 약 0.7 내지 1.5의 범위를 포함하는 약 0.1 내지 10의 범위에 있다.

- [0763] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 또한 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 형질 주입 효율을 증가시키기 위한 비히클, 형질주입제 또는 착화제와 관련될 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 (약제학적) 조성물은 (다가-)양이온성 화합물 및/또는 중합체 담체, 바람직하게는 양이온성 단백질 또는 웨티드와 적어도 부분적으로 복합체화된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 포함하는 것이 특히 바람직하다. 이와 관련하여, WO 2010/037539 및 WO 2012/113513의 개시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. "부분적으로"는 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 일부가 (다가-)양이온성 화합물 및/또는 중합체 담체와 복합체화되는 반면, 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 나머지는 비복합체화 형태(“자유”)로 존재함을 의미한다.
- [0764] 바람직하게는, 복합체화된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 대 유리 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 몰비는 약 1:1의 비를 포함하여 약 0.001:1 내지 약 1:0.001의 몰비로부터 선택된다. 보다 바람직하게는 복합체화된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 대 유리 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 비는 약 5:1 (w/w) 내지 약 1:10 (w/w)의 범위, 보다 바람직하게는 약 4:1 (w/w) 내지 약 1:8 (w/w)의 범위, 더욱더 바람직하게는 약 3:1 (w/w) 내지 약 1:5 (w/w)의 범위 또는 1:3 (w/w), 및 가장 바람직하게는 복합체화된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 대 유리 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 비는 약 1:1 (w/w)의 비로부터 선택된다. 다른 실시예에서, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 임의의 추가 비히클, 형질주입제 또는 착화제와 관련되지 않고 자유 형태 또는 네이키드 형태로 제공되고 사용될 수 있다.
- [0765] 본 발명의 복합체화된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 바람직하게는 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 (다가-)양이온성 화합물 및/또는 중합체성 담체와 바람직하게는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 복합체화함으로써 특정 비율로 안정한 복합체를 형성하기 위한 제1 단계에 따라 제조되는 것이 바람직하다. 이와 관련하여, 유리된 (다가-)양이온성 화합물 또는 중합체성 담체 또는 그것의 무시할만한 소량만이 바람직하게는 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 복합체화한 후에 복합체화된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 부분에 잔류하지 않는 것이 매우 바람직하다. 따라서, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및 (다가-)양이온성 화합물 및/또는 복합체화된 RNA 부분에서의 중합체 담체의 비율은 전형적으로 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA가 완전히 복합체화되고 유리 (다가-)양이온성 화합물 또는 중합체성 담체가 없거나 상기 분율에 무시할 정도로 적은 양만이 남아있도록 하는 범위에서 선택된다.
- [0766] 바람직하게는, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 대 (다가-)양이온성 화합물 및/또는 중합체성 담체의 비는 바람직하게는 본 명세서에 정의된 바와 같이 약 6:1 (w/w) 내지 약 0.25:1 (w/w), 더욱 바람직하게는 약 5:1 (w/w) 내지 약 0.5:1 (w/w), 더욱더 바람직하게는 약 4:1 (w/w) 내지 약 1:1 (w/w) 또는 약 3:1 (w/w) 내지 약 1:1 (w/w), 가장 바람직하게는 약 3:1 (w/w) 내지 약 2:1 (w/w)의 범위에서 선택된다.
- [0767] 대안적으로, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 대 (다가-)양이온성 화합물 및/또는 중합체성 담체의 비율은 또한 전체 착화물의 질소/인산염 비 (N/P-비)에 기초하여 계산될 수 있다. 본 발명과 관련하여, N/P-비는 바람직하게는 착화물에서 (다가-)양이온성 화합물은 (다가-)양이온성 단백질 또는 웨티드 및/또는 상기 정의된 바와 같은 중합체성 담체인 경우, 바람직하게는 본 명세서에 정의된 바와 같이 착화물에서 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 대 (다가-)양이온성 화합물 및/또는 중합체성 담체의 비율에 관하여 바람직하게는 약 0.1-10의 범위, 바람직하게는 약 0.3-4의 범위, 가장 바람직하게는 약 0.5-2 또는 0.7-2의 범위에 있고, 가장 바람직하게는 약 0.7-1.5, 0.5-1 또는 0.7-1의 범위, 및 더욱 가장 바람직하게는 약 0.3-0.9 또는 0.5-0.9의 범위에 있다.
- [0768] 다른 실시예에서, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 임의의 추가 비히클, 형질주입제 또는 착화제와 관련되지 않고 자유 형태 또는 네이키드 형태로 제공되고 사용될 수 있다.
- [0769] **(약제학적) 조성물**
- [0770] 추가적인 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른 조성물은 바람직하게는 약제학적 조성물로 또는 백신으로 제공된다.
- [0771] “백신”은 전형적으로 적어도 하나의 항원, 바람직하게는 항원성 웨티드 또는 단백질을 제공하는 예방 또는 치료 물질인 것으로 이해된다. “적어도 항원에 제공”은, 예를 들어 백신이 항원을 포함하거나 백신이 예를 들어 항원을 암호화하는 분자를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0772] 본 발명에 따른 (약제학적) 조성물 또는 백신은 항원성 웨티드 또는 단백질을 암호화하는 적어도 하나의 암호화 서열을 포함하는 적어도 하나의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 포함한다. 상기 항원성 웨티드 또는 단백질은 바람직하게는 종양 항원, 박테리아, 바이러스, 진균 또는 원생동물 항원, 자가 항원, 알레르겐 또는 동종

이형 항원으로부터 유래될 수 있다. 면역계로의 발현 및 제시는 바람직하게는 종양 항원, 또는 박테리아, 바이러스, 진균 또는 원생동물 항원에 대한 면역 반응을 유도할 수 있거나, 자가 항원, 알레르겐 또는 동종이형 항원에 대한 면역 내성을 유도할 수 있다.

[0773] 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 바람직하게는 본 명세서에 기술된 바와 같은 적어도 하나의, 바람직하게는 복수의 적어도 2개의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 포함한다. 상기 복수의 적어도 2개의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 본 명세서에 기재된 바와같이 모노시스트로닉, 바이시스트로닉 또는 멀티시스트로닉일 수 있다.

[0774] 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신의 각각의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의, 또는 복수의 적어도 2개의 (동일 또는 상이한) 항원성 융합 단백질을 암호화할 수 있다. 약제학적 조성물에서 "상이한" 인공 핵산 종은 "상이한" IRST_{epm} 유래 아미노산 서열, "상이한" 신호 펩티드, "상이한" T 헬퍼 에피토프, "상이한" 링커, 또는 바람직하게는 "상이한" 항원성 펩티드 또는 단백질을 암호화할 수 있다.

[0775] 따라서, 본 발명의 일부 실시예에서, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 본 명세서에 기재된 바와 같은 복수의 둘 이상의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 포함하고, 여기서 바람직하게는 상기 복수의 인공 핵산 분자 중 적어도 2개는 바람직하게는 본 명세서에 기재된 바와 같은 상이한 항원성 펩티드 또는 단백질, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화한다.

[0776] 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 본 명세서에 기술된 바와같이 적어도 하나의 약제학상 허용되는 부형제, 담체, 보조제 또는 추가 성분 (예를 들어, 추가의 활성제 등)을 추가로 포함할 수 있다.

약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체

[0777] 바람직하게는, 본 발명에 따른 (약제학적) 조성물은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용되는"은 하나 또는 그 이상의 활성제(들) (여기서: 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA)와 양립할 수 있고 그들의 약제학적 활성을 방해 및/또는 실질적으로 감소시키지 않는 화합물 또는 약제(agent)를 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제는 바람직하게는 치료될 대상체에게 투여하기에 적합하도록 충분히 높은 순도 및 충분히 낮은 독성을 갖는다.

부형제

[0780] 약제학적으로 허용되는 부형제는 상이한 기능적 역할을 나타낼 수 있으며 희석제(diluent), 충전제(filler), 증량제(bulking agent), 담체(carrier), 붕괴제(disintegrant), 결합제(binder), 윤활제(lubricant), 활택제(glidant), 코팅제(coating), 용매(solvent) 및 조용매(co-solvent), 완충제(buffering agent), 방부제(preservative), 보조제(adjuvant), 산화 방지제(anti-oxidant), 습윤제(wetting agent), 소포제(anti-foaming agent), 증점제(thickening agent), 감미제(sweetening agent), 향미제(flavouring agent) 및 보습제(humectant)가 포함될 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0781] 액체 형태의 (약제학적) 조성물의 경우, 일반적으로 유용한 약제학적으로 허용되는 부형제는 (발열원이 없는)물, 인산염 또는 구연산염 완충 식염수와 같은 (등장성) 식염수 용액, 불휘발성 기름, 예를 들어 땅콩 기름, 면실유, 참기름, 올리브유, 옥수수 기름, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 등)과 같은 식물성 오일; 레시틴; 계면활성제; 벤질 알코올, 파라벤, 클로로부탄올, 폐놀, 아스코르브산, 티메로살, 등과 같은 방부제; 맨니톨, 소르비톨 또는 염화나트륨과 같은 폴리알콜, 당과 같은 등장성 물질; 알루미늄모노스테아레이트 또는 젤라틴; 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)과 같은 칼레이트제; 아세트산염, 구연산염 또는 인산염과 같은 완충제 및 염화나트륨 또는 텍스트로스와 같은 장성 조절제와 같은 용매, 희석제 또는 담체를 포함한다. pH는 염산 또는 수산화 나트륨과 같은 산 또는 염기로 조정할 수 있습니다. 완충제는 특정 기준 배지와 관련하여 고장성, 등장성 또는 저장성일 수 있으며, 즉 완충제는 특정 기준 배지와 관련하여 더 높거나 동일하거나 더 낮은 염 함량을 가질 수 있으며, 바람직하게는 삼투 또는 다른 농도 효과로 인한 세포 손상을 초래하지 않는 상기 언급된 염의 농도가 사용될 수 있다. 기준 배지는 예를 들어 혈액, 립프액, 세포액 또는 다른 체액과 같은 "생체내" 방법에서 발생하는 액체, 또는 일반적인 완충제 또는 액체와 같은 "시험관내" 방법에서 기준 배지로써 사용될 수 있는 액체이다. 이러한 일반적인 완충제 또는 액체는 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 링거-락테이트 용액이 액체 기반으로써 특히 바람직하다.

- [0782] (반-)고체 형태의 (약제학적) 조성물의 경우, 유용한 약제학적으로 허용되는 부형제는 미세결정 셀룰로스, 겸 트라가칸스 또는 젤라틴; 녹말 또는 락토스; 당, 예를 들어, 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; 녹말, 예를 들어 옥수수 전분 또는 감자 전분과 같은 녹말; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀 를로스, 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트; 알긴산과 같은 붕괴제; 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제; 스테아린산, 스테아린산 마그네슘과 같은 활택제; 황산 칼슘, 콜로이드 이산화규소 등; 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 및/또는 향미제, 예를 들어 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제와 같은 결합제 (binder)를 포함한다.
- [0783] 담체
- [0784] 적합한 약제학상 허용되는 담체는 전형적으로 (약제학적) 조성물의 제형에 기초하여 선택된다.
- [0785] 주사 및 특히 정맥 내 투여를 통해 투여되는 액체 (약제학적) 조성물은 제조 및 보관 조건에서 멸균되고 안정적이어야 한다. 이러한 조성물은 전형적으로 발열원이 없고, 적합한 pH를 가지며, 등장성이고 활성 성분(들)의 안정성을 유지하는 비경구적으로 허용되는 수용액으로써 제형화된다.
- [0786] 본 발명에 따른 액체 (약제학적) 조성물에 특히 유용한 약제학적으로 허용되는 담체는 물, 전형적으로 발열원이 없는 물; 등장성 식염수 또는 완충 (수성) 용액, 예를 들어 인산염, 구연산염 등의 완충 용액을 포함한다. 특히 본 발명의 (약제학적) 조성물의 주사를 위해, 나트륨염, 바람직하게는 적어도 50 mM의 나트륨염, 칼슘염, 바람직하게는 적어도 0.01mM의 칼슘염, 및 선택적으로 칼륨 염, 바람직하게는 적어도 3mM의 칼륨염을 포함하는 물 또는 바람직하게는 완충제, 더 바람직하게는 수성 완충제가 사용될 수 있다.
- [0787] 바람직한 실시예에 따르면, 나트륨, 칼슘 및 선택적으로 칼륨 염은 할로겐화물, 예를 들어 염화물, 요오드화물 또는 브롬화물의 형태, 수산화물, 탄산염, 탄산수소염 또는 황산염 등의 형태로 발생할 수 있다. 이에 제한되지 않고, 나트륨염의 예는 예를 들어 NaI, NaBr, Na₂CO₃, NaHCO₃, Na₂SO₄를 포함하고, 임의의 칼륨 염의 예는 예를 들어 KCl, KI, KBr, K₂CO₃, KHCO₃, K₂SO₄를 포함하고, 칼슘 염의 예는 예를 들어 CaCl₂, CaI₂, CaBr₂, CaCO₃, CaSO₄, Ca(OH)₂를 포함한다. 또한 상기 양이온의 유기 음이온이 완충제에 포함될 수 있다.
- [0788] 보다 바람직한 실시예에 따르면, 상기 정의된 바와 같은 주사 목적에 적합한 완충제는 염화나트륨 (NaCl), 염화 칼슘 (CaCl₂) 및 선택적으로 염화칼륨 (KCl)으로부터 선택된 염을 포함할 수 있으며, 여기서 추가적인 음이온은 염화물에 추가로 존재할 수 있다. CaCl₂는 또한 KCl과 같은 다른 염으로 대체될 수 있다. 전형적으로, 주사 완충제 중의 염은 적어도 50mM의 염화나트륨 (NaCl), 적어도 3mM의 염화칼륨 (KCl) 및 적어도 0.01mM의 염화칼슘 (CaCl₂)의 농도로 존재한다. 주입 완충제는 특정 기준 배지와 관련하여 고장성, 등장성 또는 저장성일 수 있으며, 즉 완충제는 특정 기준 배지와 관련하여 더 높거나 동일하거나 더 낮은 염 함량을 가질 수 있으며, 바람직하게는 상기 언급된 염의 이러한 농도는 삼투 또는 기타 농도 효과로 인한 세포 손상을 유발하지 않게 사용될 수 있다. 기준 배지는 예를 들어 혈액, 림프액, 세포액 또는 다른 체액과 같은 액체를 발생시키는 "생체내" 방법에 있거나 일반적인 완충제 또는 액체와 같은 "시험관내" 방법에서 기준 배지로 사용될 수 있는 액체이다. 이러한 일반적인 완충액 또는 액체는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 링거-락테이트 용액이 액체 기반으로써 특히 바람직하다.
- [0789] 복합체화
- [0790] 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신의 일부를 형성하는 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 및/ 또는 선택적으로 임의의 다른 핵산은 본 명세서의 다른 곳에 기술된 바와같이 "복합체화된" 또는 "네이키드" 형태, 또는 이의 혼합물로 제공될 수 있다.
- [0791] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 본 명세서에 개시된 임의의 다른 핵산의 인공 핵산 분자(들), 바람직하게는 RNA(들)은 하나 또는 그 이상의 양이온성 또는 다가양이온성 화합물, 바람직하게는 양이온성 또는 다가양이온성 중합체, 양이온성 또는 다가양이온성 웨티드 또는 단백질, 예를 들어 프로타민, 양이온성 또는 다가양이온성 다당류 및/또는 양이온성 또는 다가양이온성 지질과 복합체를 형성한다.
- [0792] "복합체화된" 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 제공하기 위한 수단 및 방법은 "복합체화" 섹션에 기재되어 있고 본 발명의 (약제학적) 조성물 및 백신에 동일하게 적용 가능하다. 구체적으로, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신의 일부를 형성하는 인공 핵산 분자(들), 바람직하게는 RNA(들), 및/또는 임의의 다른 핵산은 바람직하게는 상기 기술된 바와같이 (다가-)양이온성 아미노산, 웨티드 및 단백질, (다가-)양이온성 다당류, (다가-

)양이온성 지질, (다가-)양이온성 중합체로부터 선택된 지질, (다가-)양이온성 화합물 및 담체와 복합체화될 수 있다.

[0793] 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신의 일부를 형성하는 인공 핵산 분자(들), 바람직하게는 RNA(들), 및/또는 선택적으로 다른 핵산은 바람직하게는 상기 기술된 바와같이 화학식 (CAT-I), (CAT-Ia) 및/또는 (CAT-Ib)에 따른 펩티드 및/또는 화학식 (Cat-II) ($L-P^1-S-[S-P^2-S]_n-S-P^3-L$)에 따른 화합물을 포함하는 이황화-교차결합된 양이온성 성분, 바람직하게는 이황화-교차결합된 양이온성 펩티드에 의해 형성된 중합체성 담체와 복합체화될 수 있다.

제제(Formulation)

[0795] 일반적으로, 국소 투여용 (약제학적) 조성물은 크림, 연고, 젤, 페이스트 또는 분말로써 제형화될 수 있다. 경구 투여용 (약제학적) 조성물은 정제, 캡슐제, 액체, 분말 또는 서방형으로 제형화될 수 있다. 그러나, 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 (약제학적) 조성물은 비경구, 특히 피내 또는 근육 내 주사를 통해, 투여되며 따라서 본 명세서의 다른 곳에서 논의된 바와같이 비경구 투여를 위해 액체 또는 동결 건조 형태로 제제화된다. 비경구 제제는 전형적으로 바이알, IV 백, 앰플, 카트리지 또는 미리 채워진 주사기에 저장되고 주사, 흡입제 또는 에어로졸로써 투여될 수 있으며, 주사가 바람직하다.

동결 건조 제제

[0797] 추가적인 바람직한 실시예에서, (약제학적) 조성물 또는 백신은 동결 건조된 형태로 제공된다. 바람직하게는, 동결 건조된 (약제학적) 조성물 또는 백신은 투여 전에 유리하게는 수성 담체를 기준으로 적합한 완충제, 예를 들어 바람직하게는 립거-락테이트 용액, 립거 용액, 포스페이트 버퍼 용액으로 재구성된다. 일부 실시예에서, 본 발명에 따른 (약제학적) 조성물은 동결 건조된 형태로 (선택적으로 적어도 하나의 추가적인 첨가제와 함께) 개별적으로 제공되며 바람직하게는 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 각각의 개별적인 투여를 허용하기 위해 사용 전 적합한 완충제에서 개별적으로 재구성되는 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 그 이상의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 포함한다.

액체 제제

[0799] 추가적인 바람직한 실시예에서, (약제학적) 조성물은 식염수(saline) 또는 지질계 제형의 형태로 제공된다. 지질계 제형은 "복합체(complexation)" 섹션에 상기 기재된 리포좀(liposome), 리포플렉스(lipoplex), 나노 리포좀(nanoliposome) 및 지질 나노 입자를 포함할 수 있다.

보조제

[0801] 추가의 실시예에 따르면, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 적어도 하나의 보조제를 추가로 포함할 수 있다.

[0802] 가장 넓은 의미의 "보조제" 또는 "보조제 성분"은 전형적으로 다른 활성제, 예를 들어 치료제 또는 백신의 효과를 변형, 예를 들어 향상시킬 수 있는 약리학적 및/또는 면역학적 제제이다. 이와 관련하여, "보조제"는 본 발명에 따른 조성물의 투여 및 전달을 지원하기에 적합한 임의의 화합물로 이해될 수 있다. 구체적으로, 보조제는 바람직하게는 첨가되는 (약제학적) 조성물 또는 백신의 면역 자극 특성을 향상시킬 수 있다. 또한, 이러한 보조제는 이에 결합되지 않고 선천성 면역계, 즉 비특이적 면역 반응의 면역 반응을 개시 또는 증가시킬 수 있다.

[0803] "보조제"는 전형적으로 적응 면역 반응을 유발하지 않는다. 지금까지, "보조제"는 항원으로써 자격이 없다. 다시 말해서, 투여될 때, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 전형적으로 상기 (약제학적) 조성물 또는 백신에 함유된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 적어도 하나의 암호화 서열에 의해 암호화되는, 항원성 펩티드 또는 단백질로 인해 적응 면역 반응을 개시한다. 또한, (약제학적) 조성물 또는 백신에 존재하는 보조제는 (지지) 내재 면역 반응을 생성할 수 있다.

[0804] 적합한 보조제는 본 발명이 속하는 기술 분야에 통상의 기술자에게 공지되어 있고 본 경우에 적합한, 즉 포유동물에서 면역 반응의 유도를 지원하는 임의의 보조제로부터 선택될 수 있으며, TDM, MDP, 무라밀 디펩티드, 플루로닉, 백반 용액, 알루미늄 하이드록사이드, ADJUMER™ (폴리포스파젠); 알루미늄 포스페이트 젤; 조류로부터의 글루칸; 알가用微信; 알루미늄 하이드록사이드 젤 (백반); 높은 단백질-흡착성 알루미늄 하이드록사이드 젤; 낮은 점성의 알루미늄 하이드록사이드 젤; AF 또는 SPT(스쿠알란(5%)의 에멀젼, Tween 80(0.2%), 플루로닉 L121

(1.25%), 포스페이트- 완충 식염수, pH 7.4); AVRIDINETM (프로판디아민); BAY R1005TM ((N-(2-데옥시-2-L-류실아미노-b-D-글루코파라노실)-N-옥타데실도데카노일-아미드 하이드로아세테이트); CALCITRIOLTM (1-알파,25- 디히드록시-비타민 D3)); 칼슘 포스페이트 젤; CAPTM (칼슘 포스페이트 나노입자); 콜레라 홀로톡신, 콜레라-독소-A1-단백질-A-D-절편 융합 단백질, 콜레라 독소의 서브 유닛 B; CRL 1005(블록 코폴리머 P1205); 사이토카인-함유 리포솜; DDA (디메틸디옥타데실암모늄 브로마이드); DHEA(디하드로에피안드로스테론); DMPC(디미리스토일 포스파티딜콜린); DMPG(디미리스토일 포스파티딜글리세롤); DOC/백반 복합체 (디옥시 콜린산 소듐염); 프로인트 완전 보조제; 프로인트 불완전 보조제; 감마 이눌린; 게르부 보조제 (i) N-아세틸 글루코사미닐-(P1-4)-N-아세틸무라밀-L-알라닐-D-글루타민 (GMDP), ii) 디메틸디옥타데실암모늄 클로라이드(DDA), iii) 징크-L-프롤린염 복합체(ZnPro-8)의 혼합물; GM-CSF); GMDP (N-아세틸글루코사미닐-(b1-4)-N-아세틸무라밀-L-알라닐-D-이소글루타민); 이미퀴모드(1-(2-메틸프로필)-1H-이미다조[4,5-c]퀴놀린-4-아민); ImmTherTM (N-아세틸글루코사미닐-N-아세틸무라밀-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-글리세롤 디팔미테이트); DRV(탈수-재수화(rehydration) 비히클로부터 제조된 면역리포솜); 인터페론-감마; 인터류킨-1베타; 인터류킨-2; 인터류킨-7; 인터류킨-12; ISCOMSTM; ISCOPEP 7.0.3.TM; 리포솜; LOXORIBINETM (7-알릴-8-옥소구아노신); LT 경구 보조제 (E.coli 화학 변화를 일으키기 쉬운 (labile) 엔테로톡신-프로톡신); 임의의 조성물의 마이크로스피어 및 마이크로입자; MF59TM; (스쿠알렌-물의 에멀젼); MONTANIDE ISA 51TM (정제된 불완전 프로인트 보조제); MONTANIDE ISA 720TM (대사작용이 가능한 오일 보조제); MPLTM (3-Q- 데사실(desacyl)-4'-모노포스포릴 지질 A); MTP-PE 및 MTP-PE 리포솜 ((N- 아세틸-L-알라닐-D-이소글루타미닐-L-알라닌-2-(1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-(히드록시포스포릴옥시))-에틸아미드, 모노소듐 염); MURAMETIDETM (Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH₃); MURAPALMITINETM 및 D-MURAPALMITINETM (Nac-Mur-L-Thr-D-isoGIn-sn-글리세롤디팔미토일); NAGO(뉴라미니다아제-갈락토오스 옥시다아제); 임의의 조성물의 나노스피어 또는 나노입자; NISVs (비이온성 계면활성제 비히클); PLEURANTM (β -글루칸); PLGA, PGA 및 PLA (젖산과 글리콜산의 호모폴리머 및 코폴리머; 마이크로스피어/나노스피어); 플루로닉 L121TM; PMMA (폴리메틸 메타크릴레이트); PODDSTM (프로테노이드 마이크로스피어); 폴리에틸렌 카바메이트 유도체; 폴리-rA: 폴리-rU(폴리아데닐산-폴리우리딜산 복합체); 폴리소르베이트 80(Tween 80); 단백질 공킬레이트(cochleate)(Avanti Polar Lipids, Inc., Alabaster, AL); STIMULONTM(QS-21); Quill-A(Quill-A 사포닌); S-28463(4-아미노-오텍-디메틸-2-에톡시메틸-1H-이미다조[4,5-c]-퀴놀린-1-에탄올); SAF-1TM("신텍스 보조제 제제"); 센다이(Sendai) 프로테오리포및 센다이-함유 지질 매트릭스; Span-85(소르비탄 트리올레이트); Specol(Marcol 52, Span 85 및 Tween 85의 에멀젼); 스쿠알렌 또는 Robane®(2,6,10,15,19,23-헥사메틸테트라코사산 및 2,6,10,15,19,23-헥사메틸-2,6,10,14,18,22-테트라코사헥산); 스테아릴티로신(옥타데실티로신 히드로클로라이드); Theramid® (N-아세틸글루코사미닐-N-아세틸무라밀-L-Ala-D-isoGlu-L-Ala-디팔미토시프로필아미드); 트레오닐-MDP(TermurtideTM 또는 [thr 1]-MDP; N-아세틸무라밀-L-트레오닐-D-이소글루타민); Ty 입자(Ty-VLP 또는 바이러스-유사 입자); Walter-Reed 리포솜(수산화 알루미늄에 흡착된 지질 A를 포함하는 리포솜), 및 Pam3Cys를 포함하는 리포펩티드, 특히 Adju-phos, Alhydrogel, Rehydragel과 같은 알루미늄 염; CFA, SAF, IFA, MF59, Provax, TiterMax, Montanide, Vaxfectin 등을 포함하는 에멀젼, Optimax(CRL1005), L121, 폴록사마4010) 등을 포함하는 코폴리머, Stealth 등을 포함하는 리포솜, BIOPAL 등을 포함하는 공킬레이트, QS21, Quill A, 이스코매트릭스, ISCOM 등과 같은 식물 유래 보조제; 토마틴을 포함하는 적합한 보조제, PLG, PMM, 이눌린과 같은 바이오폴리머; microbe derived adjuvants, including Romurtide, DETOX, MPL, CWS, Mannose, CpG 혁산 서열, CpG7909, 인간 TLR 1-10의 리간드, 뮤린의 TLR 1-13 리간드, ISS-1018, IC31, 이미다조퀴놀린, 암플리겐, Ribi529, IMOxine, IRIVs, VLPs, 콜레라 독소, 열-화학변화를 일으키기 쉬운 독소, Pam3Cys, 폴라겔린, GPI 앵커, LNFPIII/Lewis X, 항균성 웨პ티드, UC-1V150, RSV 융합 단백질, cdiGMP를 포함하는 미생물 유래 보조제; 및 CGRP 뉴로펩티드를 포함하는 길항제로써 적합한 보조제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0805] 적합한 보조제는 또한 착화제 (참조. "복합체화" 섹션)로써 본 명세서에 기재된 바와 같은 (다가)양이온성 화합물로부터, 특히 (다가)양이온성 웨პ티드 또는 단백질, (다가)양이온성 다당류, (다가)양이온성 지질, 또는 본 명세서에 기재된 중합체성 담체로부터 선택될 수 있다. (약제학적) 조성물 또는 백신의 인공 혁산 분자를 정의된 바와 같은 (다가)양이온성 화합물과 관련시키거나 복합체화시키는 것은 바람직하게는 보조제 특성을 제공하고

안정화 효과를 부여할 수 있다.

[0806] 보조제 성분에서 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 대 (다가-)양이온성 화합물의 비는 전체 복합체의 질소/포스페이트 비 (N/P-비), 즉 (다가-)양이온성 화합물의 양으로 하전된 (질소) 원자 대 인공 핵산 분자 바람직하게는 RNA의 음으로 하전된 포스페이트 원자의 비에 기초하여 계산될 수 있다.

[0807] 이하에서, "RNA"를 언급할 때, 각각의 개시 내용은 다른 인공 핵산 분자에도 적용될 수 있음이 이해될 것이다

[0808] 예를 들어, 상기 RNA가 염기의 통계적 분포를 나타내는 경우, 1 μg 의 RNA는 약 3 nmol 포스페이트 잔기를 함유할 수 있다. 또한, 1 μg 의 웨티드는 전형적으로 분자량 및 염기성 아미노산의 수에 따라 약 x nmol 질소 잔기를 함유한다. 예시적으로 (Arg)₉ (분자량 1424g/mol, 9개의 질소 원자)에 대해 계산될 때, 1 μg (Arg)₉는 약 700pmol (Arg)₉를 함유하고 따라서 $700 \times 9 = 6300\text{pmol}$ 염기성 아미노산 = 6.3nmol 질소 원자를 함유한다. 약 1:1 RNA/(Arg)₉의 질량비에 대해 약 2의 N/P 비가 계산될 수 있다. 2 μg 의 RNA와 약 2:1의 질량비로 프로타민 (연어의 프로타민을 사용하는 경우, 분자량 약 4250g/mol, 21 개의 질소 원자)에 대해 예시적으로 계산될 때, RNA에 대해 6nmol 인산염을 계산해야하고; 1 μg 의 프로타민은 약 235pmol의 프로타민 분자를 함유하므로 $235 \times 21 = 4935\text{pmol}$ 염기성 질소 원자 = 4.9nmol 질소 원자를 함유한다. 약 2:1 RNA/프로타민의 질량비에 대해 약 0.81의 N/P 비가 계산될 수 있다. 약 8:1 RNA/프로타민의 질량비에 대해 약 0.2의 N/P 비가 계산될 수 있다. 본 발명과 관련하여, N/P-비는 바람직하게는 복합체에서 RNA : 웨티드의 비와 관련하여 약 0.1-10의 범위, 바람직하게는 약 0.3-4의 범위, 및 가장 바람직하게는 약 0.5-2 또는 0.7-2의 범위이고, 가장 바람직하게는 약 0.7-1.5의 범위이다.

[0809] 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 상기 (약제학적) 조성물 또는 백신에 포함된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA의 효율적인 면역 자극 효과 및 효율적인 면역 모두를 얻기 위해 2개의 개별 단계로 수득될 수 있다.

[0810] 첫 번째 단계에서, RNA는 안정적인 복합체 ("복합체화된RNA")를 형성하기 위해 (다가-)양이온성 화합물과 특정 비율로 복합체화된다. 이와 관련하여, 유리(free) (다가-)양이온성 화합물이 없거나 단지 무시할 정도로 적은 양만 복합체화된 RNA의 분획에 남아있는 것이 중요하다. 따라서, RNA와 (다가-)양이온성 화합물의 비율은 전형적으로 RNA가 완전히 복합체화되고 유리 (다가-)양이온성 화합물이 없거나 무시할 정도로 적은 양이 조성물에 남아 있는 범위에서 선택된다. 바람직하게는 RNA 대 (다가-)양이온성 화합물의 비는 약 6:1 (w/w) 내지 약 0.25:1 (w/w), 보다 바람직하게는 약 5:1 (w/w) 내지 약 0.5:1 (w/w), 더욱더 바람직하게는 약 4:1 (w/w) 내지 약 1:1 (w/w) 또는 약 3:1 (w/w) 내지 약 1:1 (w/w), 및 가장 바람직하게는 약 3:1 (w/w) 내지 약 2:1 (w/w)의 비이다.

[0811] 두 번째 단계에서, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신을 수득하기 위해 RNA가 복합체화된 RNA에 첨가된다. 거기에, 상기 첨가된 RNA는 유리 RNA, 바람직하게는 유리 mRNA로써 존재하며, 이는 다른 화합물에 의해 복합체화되지 않는다. 첨가하기 전에, 유리 RNA는 복합체화되지 않으며, 바람직하게는 복합체화된 RNA에 첨가시 임의의 검출 가능하거나 유의한 복합체화 반응을 겪지 않을 것이다. 이는 (다가-)양이온성 화합물의 복합체화된 RNA에 대한 강한 결합 때문이다. 다시 말해서, 유리 RNA가 복합체화된 RNA에 첨가될 때, 바람직하게는 유리되지 않은 또는 실질적으로 유리되지 않은 (다가-)양이온성 화합물이 존재하며, 이는 상기 유리 RNA와 복합체를 형성할 수 있다. 따라서, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신의 유리 RNA는 생체 내에서 효율적으로 전사될 수 있다.

[0812] 유리 RNA는 요법의 특정 요건에 따라 복합체화된 RNA와 동일하거나 상이할 수 있는 것이 바람직할 수 있다. 더욱더 바람직하게는, 본 발명의 조합, (약제학적) 조성물 또는 백신에 포함된 유리 RNA는 복합체화된 RNA와 동일하고, 즉, 조합, (약제학적) 조성물 또는 백신은 유리 및 복합체화 형태 모두에서 다를 경우 동일한 RNA를 포함한다.

[0813] 특히 바람직한 실시예에서, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 본 명세서에 정의된 바와 같은 RNA를 포함하며, 여기서 상기 RNA는 상기 (약제학적) 조성물 또는 백신에 부분적으로 유리 RNA 및 부분적으로 복합 RNA로써 존재한다. 바람직하게는, 본 명세서에 정의된 RNA, 바람직하게는 mRNA는 상기 기재된 바와같이 복합체화되고, 동일한 (m)RNA는 유리 RNA 형태로 첨가되며, 여기서 바람직하게는 에피토프-암호화 RNA를 복합체화하기 위해 사용되는 화합물은 유리 RNA의 첨가시 조성물에 유리 형태로 존재하지 않는다.

[0814] 복합체화된 RNA 및 유리 RNA의 비는 특정 요법의 특정 요건에 따라 선택될 수 있다. 전형적으로, 복합체화된 RNA 및 유리 RNA의 비는 복합체 RNA의 존재로 인해 선천적 면역계의 상당한 자극이 유발되도록 선택된다. 이와

동시에, 상기 비는 생체 내에서 발현된 항원성 융합 단백질의 효율적인 번역 및 농축을 초래하는 상당한 양의 유리 RNA가 생체 내에서 제공될 수 있도록 선택된다. 바람직하게는 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신에서 복합체화된 RNA 대 유리 RNA의 비는 약 5:1 (w/w) 내지 약 1:10 (w/w)의 범위, 보다 바람직하게는 약 4:1 (w/w) 내지 약 1:8 (w/w), 더욱더 바람직하게는 약 3:1 (w/w) 내지 약 1:5 (w/w) 또는 1:3 (w/w), 및 가장 바람직하게는 약 1:1 (w/w)의 범위에서 선택된다.

[0815] 추가적으로 또는 대안적으로, 복합체화된 RNA 및 유리 RNA의 비는 전체 RNA 복합체의 질소/인산염 비 (N/P-비)에 기초하여 계산될 수 있다. 본 발명과 관련하여, N/P 비는 복합체에서 RNA : 펩티드의 비와 관련하여 바람직하게는 약 0.1-10의 범위, 바람직하게는 약 0.3-4의 범위, 및 가장 바람직하게는 약 0.5-2 또는 0.7-2의 범위, 및 가장 바람직하게는 약 0.7-1.5의 범위이다.

[0816] 추가적으로 또는 대안적으로, 복합체화된 RNA 및 유리 RNA의 비는 또한 서로에 대한 두 RNA의 몰비에 기초하여 선택될 수 있다. 전형적으로, 복합체화된 RNA 대 유리 RNA의 몰비는 몰비가 상기 (w/w) 및/또는 N/P-정의를 만족시키도록 선택될 수 있다. 보다 바람직하게는, 복합체화된 RNA 대 유리 RNA의 몰비는 예를 들어 약 0.001:1, 0.01:1, 0.1:1, 0.2:1, 0.3:1, 0.4:1, 0.5:1, 0.6:1, 0.7:1, 0.8:1, 0.9:1, 1:1, 1:0.9, 1:0.8, 1:0.7, 1:0.6, 1:0.5, 1:0.4, 1:0.3, 1:0.2, 1:0.1, 1:0.01, 1:0.001 등의 몰비 또는 상기 값 중 임의의 2개에 의해 형성된 범위, 예를 들어 약 0.01:1 내지 1:0.001, 0.1:1 내지 1:0.001, 0.2:1 내지 1:0.001, 0.3:1 내지 1:0.001, 0.4:1 내지 1:0.001, 0.5:1 내지 1:0.001, 0.6:1 내지 1:0.001, 0.7:1 내지 1:0.001, 0.8:1 내지 1:0.001, 0.9:1 내지 1:0.001, 1:1 내지 1:0.001, 1:0.9 내지 1:0.001, 1:0.8 내지 1:0.001, 1:0.7 내지 1:0.001, 1:0.6 내지 1:0.001, 1:0.5 내지 1:0.001, 1:0.4 내지 1:0.001, 1:0.3 내지 1:0.001, 1:0.2 내지 1:0.001, 1:0.1 내지 1:0.001, 1:0.01 내지 1:0.001, 또는 약 0.01:1 내지 1:0.01, 0.1:1 내지 1:0.01, 0.2:1 내지 1:0.01, 0.3:1 내지 1:0.01, 0.4:1 내지 1:0.01, 0.5:1 내지 1:0.01, 0.6:1 내지 1:0.01, 0.7:1 내지 1:0.01, 0.8:1 내지 1:0.01, 0.9:1 내지 1:0.01, 1:1 내지 1:0.01, 1:0.9 내지 1:0.01, 1:0.8 내지 1:0.01, 1:0.7 내지 1:0.01, 1:0.6 내지 1:0.01, 1:0.5 내지 1:0.01, 1:0.4 내지 1:0.01, 1:0.3 내지 1:0.01, 1:0.2 내지 1:0.01, 1:0.1 내지 1:0.01, 1:0.01 내지 1:0.01의 범위, 또는 약 0.001:1 내지 1:0.01, 0.001:1 내지 1:0.1, 0.001:1 내지 1:0.2, 0.001:1 내지 1:0.3, 0.001:1 내지 1:0.4, 0.001:1 내지 1:0.5, 0.001:1 내지 1:0.6, 0.001:1 내지 1:0.7, 0.001:1 내지 1:0.8, 0.001:1 내지 1:0.9, 0.001:1 내지 1:1, 0.001 내지 0.9:1, 0.001 내지 0.8:1, 0.001 내지 0.7:1, 0.001 내지 0.6:1, 0.001 내지 0.5:1, 0.001 내지 0.4:1, 0.001 내지 0.3:1, 0.001 내지 0.2:1, 0.001 내지 0.1:1의 범위, 또는 약 0.01:1 내지 1:0.01, 0.01:1 내지 1:0.1, 0.01:1 내지 1:0.2, 0.01:1 내지 1:0.3, 0.01:1 내지 1:0.4, 0.01:1 내지 1:0.5, 0.01:1 내지 1:0.6, 0.01:1 내지 1:0.7, 0.01:1 내지 1:0.8, 0.01:1 내지 1:0.9, 0.01:1 내지 1:1, 0.001 내지 0.9:1, 0.001 내지 0.8:1, 0.001 내지 0.7:1, 0.001 내지 0.6:1, 0.001 내지 0.5:1, 0.001 내지 0.4:1, 0.001 내지 0.3:1, 0.001 내지 0.2:1, 0.001 내지 0.1:1의 범위 등을 포함하는 약 0.001:1 내지 1:0.001로부터 선택된 범위로부터 선택될 수 있다.

[0817] 더욱더 바람직하게는, 복합체화된 RNA 대 유리 RNA의 몰비는 예를 들어 약 0.01:1 내지 1:0.01의 범위에서 선택될 수 있다. 가장 바람직하게는, 복합체화된 RNA 대 유리 RNA의 몰비는 예를 들어 약 1:1의 몰비로부터 선택될 수 있다. (w/w) 및/또는 N/P 비에 관한 상기 정의 중 임의의 것이 적용될 수도 있다.

[0818] 바람직한 실시예에 따르면, (약제학적) 조성물 또는 백신은 다른 핵산, 바람직하게는 보조제를 포함한다.

[0819] 따라서, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 추가로 소간섭 RNA (siRNA), 안티센스 RNA (asRNA), 원형 RNA (circRNA), 리보자임, 암타미, 리보스위치, 면역자극 RNA (isRNA), 전달 RNA (tRNA), 리보솜 RNA (rRNA), 소핵 RNA (snRNA), 소핵소체 RNA (snoRNA), 마이크로 (miRNA), 및 Piwi-결합 RNA (piRNA)로 이루어진 군으로부터 선택된 비암호화 핵산, 바람직하게는 RNA를 포함한다.

[0820] 본 발명과 관련하여, 특히 관심 있는 비-암호화 핵산, 바람직하게는 RNA는 "면역 자극" 또는 "is" 핵산, 바람직하게는 RNA를 포함한다. "면역 자극제" 또는 "is" 핵산 또는 RNA는 전형적으로 본 발명에 따른 (약제학적) 조성물 또는 백신에서 보조제로써 사용된다.

[0821] 특히 바람직한 실시예에 따르면, 보조제 핵산은 하기 화학식 (IS-I) 또는 (IS-II)의 핵산을 포함한다:

[0822] $G_1 X_m G_n$

[0823] (IS-I)

- [0824] 여기서:
- [0825] G는 구아닌, 우라실 또는 구아닌 또는 우라실의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고;
- [0826] X는 구아닌, 우라실, 아데닌, 티민, 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고;
- [0827] l은 1 내지 40의 정수이며,
- [0828] 여기서
- [0829] l = 1인 경우, G가 구아닌 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고,
- [0830] l > 1인 경우, 뉴클레오티드의 적어도 50 %가 구아닌 또는 이의 유사체를 포함하고;
- [0831] m은 정수이고 적어도 3이며;
- [0832] 여기서
- [0833] m = 3인 경우, X는 우라실 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고,
- [0834] m > 3인 경우, 우라실 또는 우라실 유사체를 포함하는 적어도 3개의 연속적인 뉴클레오티드가 발생하고;
- [0835] n은 1 내지 40의 정수이며,
- [0836] 여기서
- [0837] n = 1인 경우, G는 구아닌 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고,
- [0838] n > 1인 경우, 뉴클레오티드의 적어도 50 %가 구아닌 또는 이의 유사체를 포함하고;
- [0839] C_lX_mC_n
- [0840] (IS-II)
- [0841] 여기서:
- [0842] C는 시토신, 우라실 또는 시토신 또는 우라실의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고;
- [0843] X는 구아닌, 우라실, 아데닌, 티민, 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고;
- [0844] l은 1 내지 40의 정수이며,
- [0845] 여기서
- [0846] l = 1인 경우, C는 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고,
- [0847] l > 1인 경우, 뉴클레오티드의 적어도 50 %가 시토신 또는 이의 유사체를 포함하고;
- [0848] m은 정수이고 적어도 3이며;
- [0849] 여기서
- [0850] m = 3인 경우, X는 우라실 또는 이의 유사체를 포함하고,
- [0851] m > 3인 경우, 적어도 3 개의 연속적인 뉴클레오티드는 우라실 또는 우라실의 유사체를 포함하고;
- [0852] n은 1 내지 40의 정수이며,
- [0853] 여기서
- [0854] n = 1인 경우, C는 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고,
- [0855] n > 1인 경우, 뉴클레오티드의 적어도 50 %가 시토신 또는 이의 유사체를 포함한다
- [0856] isRNA로써 사용될 수 있는 화학식 (IS-I) 또는 (IS-II)의 핵산은 대략 5 내지 100 (그러나 특정 실시예의 경우 100개 이상의 뉴클레오티드, 예를 들어 최대 200개의 뉴클레오티드일 수도 있음), 5 내지 90 또는 5 내지 80의 뉴클레오티드, 바람직하게는 대략 5 내지 70의 전형적인 길이, 더욱 바람직하게는 대략 8 내지 60의 길이, 및 더욱 바람직하게는 대략 15 내지 60 의 뉴클레오티드, 더욱 바람직하게는 20 내지 60, 가장 바람직하게는 30 내지 60 개의 뉴클레오티드의 길이를 갖는 상대적으로 짧은 핵산 분자일 수 있다. isRNA가 예를 들어 100개 뉴클

레오티드의 최대 길이를 갖는 경우, m 은 전형적으로 ≤ 98 이다.

[0857] (IS-I)의 핵산에서 뉴클레오티드 "G"의 수는 1 또는 n 에 의해 결정된다. 1 및 n 은 서로 독립적으로 각각 1 내지 40의 정수이고, 여기서 1 또는 $n = 1$ 인 경우 G는 구아닌 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고, 1 또는 $n > 1$ 인 경우 뉴클레오티드의 적어도 50 %는 구아닌 또는 이의 유사체를 포함한다.

[0858] 예를 들어, 임의의 제한을 암시함이 없이, 1 또는 $n = 4$ 인 경우, G1 또는 Gn은 예를 들어 GUGU, GGUU, UGUG, UUGG, GUUG, GGGU, GGUG, GUGG, UGGG 또는 GGGG 등일 수 있고; 1 또는 $n = 5$ 인 경우, G1 또는 Gn은 예를 들어 GGGGU, GGUGU, GUGGU, UGGGU, UGGUG, UGUGG, UUGGG, GUGUG, GGGGU, GGGUG, GGUGG, GUGGG, UGGGG, 또는 GGGGG 등일 수 있다.

[0859] 화학식 (IS-I)의 핵산에서 X_m 에 인접한 뉴클레오티드는 바람직하게는 우라실을 포함하지 않는다.

[0860] 유사하게, 화학식 (IS-II)의 핵산에서 뉴클레오티드 "C"의 수는 1 또는 n 에 의해 결정된다. 1 및 n 은 서로 독립적으로 각각 1 내지 40의 정수이고, 여기서 1 또는 $n = 1$ 인 경우 C는 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고, 1 또는 $n > 1$ 인 경우 뉴클레오티드의 적어도 50 %는 시토신 또는 이의 유사체를 포함한다.

[0861] 예를 들어, 임의의 제한을 암시함이 없이, 1 또는 $n = 4$ 인 경우, C1 또는 Cn은 예를 들어 CUCU, CCUU, UCUC, UUCC, CUUC, CCCU, CCUC, CUCC 또는 CCCC, 등; 1 또는 $n = 5$ 인 경우, C1 또는 Cn은 예를 들어 CCCUU, CCUCU, CUCCU, UCCUC, UCUCC, UUCCC, CUCUC, CCCCC, CCCUC, CCUCC, CUCCC, UCCCC, 또는 CCCCC 등일 수 있다.

[0862] 화학식 (IS-II)의 핵산에서 X_m 에 인접한 뉴클레오티드는 바람직하게는 우라실을 포함하지 않는다.

바람직하게는, 화학식 (IS-I)에 대해, 1 또는 $n > 1$ 일 때, 뉴클레오티드의 적어도 60%, 70%, 80%, 90% 또는 심지어 100%는 상기 정의된 바와 같이 구아닌 또는 이의 유사체를 포함한다.

[0863] 플랭킹 서열 G1 및/또는 Gn에서 100%까지의 나머지 뉴클레오티드는 (구아닌을 포함하는 뉴클레오티드가 뉴클레오티드의 100% 미만을 구성하는 경우) 상기 정의된 바와 같이 우리دين 또는 이의 유사체이다. 또한 바람직하게는, 1 및 n 은 서로 독립적으로 각각 2 내지 30의 정수, 더욱 바람직하게는 2 내지 20의 정수, 및 더 옥더 바람직하게는 2 내지 15의 정수이다. 1 또는 n 의 하한은 필요에 따라 변할 수 있으며, 적어도 1, 바람직하게는 적어도 2, 보다 바람직하게는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 이 정의는 화학식 (IS-II)에 해당한다.

[0864] 추가의 바람직한 실시예에 따르면, 본 명세서에 기재된 바와 같은 isRNA는 화학식 (IS-III) 또는 (IS-IV)의 핵산으로 구성되거나 이를 포함한다:

[0865] $(N_u G_1 X_m G_n N_v)_a$

[0866] (IS-III)

[0867] 여기서:

[0868] G는 구아닌, 우라실 또는 구아닌 또는 우라실의 유사체를 포함하고, 바람직하게는 구아닌 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고;

[0869] X는 구아닌, 우라실, 아데닌, 티민, 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고, 바람직하게는 우라실 또는 이의 유사체를 포함하고;

[0870] N은 약 4 내지 50, 바람직하게는 약 4 내지 40, 보다 바람직하게는 약 4 내지 30 또는 4 내지 20 핵산의 길이를 갖는 핵산 서열이며, 각각의 N은 구아닌, 우라실, 아데닌, 티민, 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드로부터 독립적으로 선택되며;

[0871] a는 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 15, 가장 바람직하게는 1 내지 10의 정수이고;

[0872] 1은 1 내지 40의 정수이며,

[0873] 여기서 $1 = 1$ 인 경우, G는 구아닌 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고,

[0874] L > 1인 경우, 이들 뉴클레오티드의 적어도 50%는 구아닌 또는 이의 유사체를 포함하고;

[0875] m은 정수이고 적어도 3이며;

- [0876] 여기서 $m = 3$ 인 경우, X는 우라실 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고, 및
- [0877] $m > 3$ 인 경우, 우라실 또는 우라실 유사체를 포함하는 적어도 3개의 연속적인 뉴클레오티드가 발생하고;
- [0878] n은 1 내지 40의 정수이며,
- [0879] 여기서 $n = 1$ 인 경우, G는 구아닌 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고,
- [0880] $n > 1$ 인 경우, 이들 뉴클레오티드의 적어도 50%는 구아닌 또는 이의 유사체를 포함하고;
- [0881] u, v는 서로 독립적으로 0 내지 50의 정수일 수 있고,
- [0882] 바람직하게는, 여기서 $u = 0$ 인 경우, $v \geq 1$, 또는 $v = 0$ 인 경우, $u \geq 1$;
- [0883] 여기서 (IS-III)의 핵산 분자는 적어도 50개의 뉴클레오티드, 바람직하게는 적어도 100개의 뉴클레오티드, 보다 바람직하게는 적어도 150개의 뉴클레오티드, 더욱더 바람직하게는 적어도 200개의 뉴클레오티드, 및 가장 바람직하게는 적어도 250 개의 뉴클레오티드의 길이를 갖는다.
- [0884] $(N_u C_l X_m N_v)_a$
- [0885] (IS-IV)
- [0886] 여기서:
- [0887] C는 시토신, 우라실 또는 시토신 또는 우라실의 유사체, 바람직하게는 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고;
- [0888] X는 구아닌, 우라실, 아데닌, 티민, 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고, 바람직하게는 우라실 또는 이의 유사체를 포함하고;
- [0889] N은 각각 서로 독립적으로 약 4 내지 50, 바람직하게는 약 4 내지 40, 보다 바람직하게는 약 4 내지 30 또는 4 내지 20개의 핵산의 길이를 갖는 핵산 서열이고, 각각의 N은 구아닌, 우라실, 아데닌, 티민, 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드로부터 독립적으로 선택되며;
- [0890] a는 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 15, 가장 바람직하게는 1 내지 10의 정수이고;
- [0891] l은 1 내지 40의 정수이며,
- [0892] 여기서 $l = 1$ 인 경우, C는 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고,
- [0893] $l > 1$ 인 경우, 이들 뉴클레오티드의 적어도 50%는 시토신 또는 이의 유사체를 포함하고;
- [0894] m은 정수이고 적어도 3이며;
- [0895] 여기서 $m = 3$ 인 경우, X는 우라실 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고,
- [0896] $m > 3$ 인 경우, 우라실 또는 우라실 유사체를 포함하는 적어도 3개의 연속적인 뉴클레오티드가 발생하고;
- [0897] n은 1 내지 40의 정수이며,
- [0898] 여기서 $n = 1$ 인 경우, G는 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드이고,
- [0899] $n > 1$ 인 경우, 이들 뉴클레오티드의 적어도 50%는 시토신 또는 이의 유사체를 포함한다.
- [0900] u, v는 서로 독립적으로 0 내지 50의 정수일 수 있고,
- [0901] 바람직하게는, 여기서 $u = 0$ 인 경우, $v \geq 1$, 또는 $v = 0$ 인 경우, $u \geq 1$;
- [0902] 여기서 본 발명에 따른 (IS-IV)의 핵산 분자는 적어도 50개의 뉴클레오티드 길이, 바람직하게는 적어도 100개의 뉴클레오티드 길이, 보다 바람직하게는 적어도 150개의 뉴클레오티드 길이, 더욱더 바람직하게는 적어도 200개의 뉴클레오티드 길이, 및 가장 바람직하게는 적어도 250개의 뉴클레오티드 길이를 갖는다.
- [0903] 화학식 (IS-IV)의 경우, 원소 N (즉, N_u 및 N_v) 및 X (X_m)에 대해 상기 정의된 임의의 정의, 특히 상기 정의된 바와 같은 코어 구조 및 정수 a, l, m, n, u 및 v는 유사하게 화학식 (CAT-II)의 원소에 유사하게 적용되며, 여기서 화학식 (IS-IV)에서 코어 구조는 $C_l X_m C_n$ 에 의해 정의된다. 경계 요소 N_u 및 N_v 의 정의는 N_u 및 N_v 에 대해

상기 제공된 정의와 동일하다.

[0904] 특히, 상기 화학식 (IS-I)-(IS-IV) 와 관련하여, "뉴클레오티드"는 질소성 염기 (바람직하게는 아데닌 (A), 시토신 (C), 구아닌 (G), 티민 (T) 또는 우라실 (U), 오탄당 (리보스 또는 디옥시리보스)로부터 선택됨) 및 적어도 하나의 포스페이트기를 포함하거나 바람직하게는 이로 구성되는 분자로 이해된다. "뉴클레오시드"는 핵염기 및 오탄당으로 구성된다 (즉, "포스페이트기가 없는 뉴클레오티드"로 지칭될 수 있음). 따라서, 특정 염기 (A, C, G, T 또는 U)를 포함하는 "뉴클레오티드"는 바람직하게는 또한 1개 (2개, 3개 또는 그 이상)의 포스페이트기 이외에 각각의 뉴클레오시드 (각각 아데노신, 시티딘, 구아노신, 티미딘 또는 우리딘)를 포함한다.

[0905] 즉, 용어 "뉴클레오티드"는 뉴클레오시드 모노포스페이트 (AMP, CMP, GMP, TMP 및 UMP), 뉴클레오시드 디포스페이트 (ADP, CDP, GDP, TDP 및 UDP), 뉴클레오시드 트리포스페이트 (ATP, CTP, GTP, TTP 및 UTP)를 포함한다. 상기 화학식 (IS-I)-(IS-IV)와 관련하여, 뉴클레오시드 모노포스페이트가 특히 바람직하다. "(...) 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드"라는 표현은 변형된 (포스페이트) 백분, 오탄당(들) 또는 핵염기를 포함하는 변형된 뉴클레오티드를 지칭한다. 이와 관련하여, 핵염기의 변형이 특히 바람직하다. 예로써, "구아닌, 우라실, 아데닌, 티민, 시토신 또는 이의 유사체를 포함하는 뉴클레오티드"를 언급할 때, "이의 유사체"라는 용어는 뉴클레오티드 및 언급된 핵염기 둘 다, 바람직하게는 언급된 핵염기를 지칭한다.

[0906] 바람직한 실시예에서, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 화학식 (IS-I) ($G_iX_mG_n$), 화학식 (IS-II) ($C_lX_mC_n$), 화학식 (IS-III) ($N_uG_lX_mG_nN_v$)_a, 및/또는 화학식 (IS-IV) ($N_uC_lX_mC_nN_v$)_a)에 따른 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된 적어도 하나의 면역 자극 RNA를 포함한다. 특히 바람직한 실시예에서, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 서열 번호: 2938 - 3032 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 면역 자극 RNA를 포함한다.

[0907] 특히 바람직한 실시예에서, 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 바람직하게는 이황화-교차결합 양이온성 웨პ터드, 바람직하게는 Cys-Arg₁₂, 및/또는 Cys-Arg₁₂-Cys, 및 바람직하게는 서열 번호: 2938 - 3032 중 어느 하나에 따른 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성된 적어도 하나의 siRNA를 포함하는 중합체성 담체에 의해 형성된 중합체성 담체 카고 복합체를 포함한다.

[0908] 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 원하는 경우 면역원성 또는 면역 자극 능력을 증가시키기 위해 하나 또는 그 이상의 보조 물질을 추가로 함유할 수 있다. 본 명세서에 정의된 본 발명의 중합체성 담체 카고 복합체 및 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신에 선택적으로 함유될 수 있는 보조 물질의 상승 작용은 바람직하게는 이로 인해 달성된다. 다양한 유형의 보조 물질에 따라, 이와 관련하여 다양한 메커니즘이 고려될 수 있다. 예를 들어, 수지상 세포 (DC)의 성숙을 허용하는 화합물, 예를 들어 리포폴리사카라이드, TNF-알파 또는 CD40 리간드는 제1 부류의 적합한 보조 물질을 형성한다. 일반적으로, "위험 신호" (LPS, GP96 등) 또는 GM-CFS와 같은 사이토카인의 방식으로 면역계에 영향을 미치는 임의의 제제를 보조 물질로 사용할 수 있으며, 이는 표적화된 방식으로 면역 반응을 향상시키고 및/또는 영향받을 수 있게 한다. 특히 바람직한 보조 물질은 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, 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, INF-알파, IFN-베타, INF-감마, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-베타 또는 TNF-알파, hGH 와 같은 성장 인자와 같은 선천 면역 반응을 추가로 촉진하는 모노카인, 림포카인, 인터루킨 또는 케모카인과 같은 사이토카인이다.

[0909] 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 인간 톨-유사 수용체 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10에 대한 (리간드로써) 그의 결합 친화성 또는 뮤린 톨-유사 수용체 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 또는 TLR13에 대한 (리간드로써) 그의 결합 친화성으로 인해 면역 자극인 것으로 알려진 임의의 추가 화합물을 추가로 함유할 수 있다.

[0910] 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신은 CpG 핵산, 특히 CpG-RNA 또는 CpG-DNA를 추가로 함유할 수 있다. CpG-RNA 또는 CpG-DNA는 단일 가닥 CpG-DNA (ss CpG-DNA), 이중 가닥 CpG-DNA (dsDNA), 단일 가닥 CpG-RNA (ss CpG-RNA) 또는 이중 가닥 CpG-RNA (ds CpG-RNA)일 수 있다. CpG 핵산은 바람직하게는 CpG-RNA의 형태, 더욱 바람직하게는 단일 가닥 CpG-RNA (ss CpG-RNA)의 형태이다. CpG 핵산은 바람직하게는 적어도 하나 또는 그 이상의 (분열촉진(mitogenic)) 시토신/구아닌 디뉴클레오티드 서열(들) (CpG 모티프(들))을 함유한다. 첫 번째 바람직한 대안에 따르면, 이들 서열에 함유된 적어도 하나의 CpG 모티프, 즉 CpG 모티프의 C (시토신) 및 G (구아닌)는 메틸화되지 않는다. 이들 서열에 임의로 함유된 모든 추가 시토신 또는 구아닌은 메틸화되거나 메틸

화되지 않을 수 있다. 그러나 추가의 바람직한 대안에 따르면, CpG 모티프의 C (시토신) 및 G (구아닌)도 메틸화된 형태로 존재할 수 있다.

[0911] 키트(Kit)

추가의 측면에서, 본 발명은 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및/또는 본 발명의 (약제학적) 조성물 또는 백신, 및 선택적으로 액체 비히를 및/또는 선택적으로 인공 핵산 분자 또는 조성물의 투여 및 투여량에 관한 정보를 담은 기술 설명서를 포함하는 키트 또는 부품 키트에 관한 것이다.

[0913] 선택적으로, 상기 부품 키트는 약제학적 조성물, 항미생물제, RNase 억제제, 가용화제, 완충제 등과 관련하여 본 명세서에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 추가 제제를 포함할 수 있다. 바람직한 실시예에서, 상기 키트는 일부 링거-락테이트 용액을 포함할 수 있다.

[0914] 키트 또는 부품 키트는 2개 또는 그 이상의 부품으로 이루어진 키트일 수 있으며 전형적으로 적합한 용기에 본 명세서에서 설명된 각 구성 요소를 포함한다. 예를 들어, 각 용기는 바이알, 병, 스퀴즈 병, 단지, 밀봉된 슬리브, 엔벨로프 또는 파우치, 튜브 또는 블리스터 패키지 또는 용기가 구성 요소의 초기 혼합을 방지하도록 구성된 임의의 다른 적합한 형태일 수 있다. 상이한 구성 요소들 각각은 개별적으로 제공될 수 있거나, 또는 상이한 구성 요소들 중 일부가 함께 (즉, 동일한 용기 내에) 제공될 수 있다. 용기는 또한 약사 또는 의사가 의도적으로 혼합하기 전에 다른 구획의 내용물과 물리적으로 어울릴 수 없는 경우 바이알, 튜브, 단지, 또는 엔벨로프의 구획 또는 캠버 또는 슬리브, 또는 블리스터 패키지 또는 병일 수 있다.

[0915] 상기 키트는 또한 임의의 성분의 투여 및 투여량에 대한 정보를 갖는 기술 설명서를 포함할 수 있다.

[0916] 의학적 사용 및 치료

[0917] 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 키트를 인간 및 수의학적 의료 목적, 바람직하게는 인간 의료 목적으로 제공한다.

[0918] 추가적인 측면에 따르면, 본 발명은 약제로써 사용하기 위한 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 부품 키트에 관한 것이다.

[0919] 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 (약제학적) 조성물 또는 부품 키트는 특히 그중에서도 암, 바이러스, 박테리아, 진균, 또는 원생동물 감염을 포함한 감염성 질환, 자가면역 질환, 이식편대숙주병 (Graft-versus-host disease, GvHD) 또는 알러지의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위해 제공된다.

[0920] 질병의 "치료(treatment)" 또는 "치료하는(treating)"이라는 용어는 질병을 방지 또는 예방(즉, 임상 증상이 발생하지 않도록 하는 것); 질병 억제(즉, 임상 증상의 발달을 정지 또는 억제); 및/또는 질병 완화 (즉, 임상 증상의 퇴행을 야기)를 포함한다. 알 수 있는 바와같이, 궁극적인 유도성 사건 또는 알려지지 않았거나 잠재적일 수 있는 사건 때문에 질병 또는 장애를 "예방" 및 "억제"하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 따라서, "예방"이라는 용어는 "방지" 및 "억제" 둘 다를 포함하는 한 유형의 "치료"를 구성하는 것으로 이해될 것이다. 그러므로 "치료"라는 용어는 "예방"을 포함한다.

[0921] 본 명세서에 사용된 용어 "대상체", "환자" 또는 "개체"는 일반적으로 인간 및 비인간 동물 및 바람직하게는 키메라 동물 및 형질전환 동물 및 질병 모델을 포함하는 포유 동물 (예를 들어, 마모셋, 타마린, 거미 원숭이, 올빼미 원숭이, 긴꼬리 원숭이, 다람쥐 원숭이, 개코원숭이, 마카크, 침팬지, 오랑우탄, 고릴라를 포함하는 비인간 영장류; 소; 말; 양; 돼지; 닭; 고양이; 개; 마우스; 랫; 토끼; 기니피그; 등)을 포함한다. 본 발명과 관련하여, 용어 "대상체"는 바람직하게는 비인간 영장류 또는 인간, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0922] 바람직한 실시예에 따르면, 암, 바이러스성, 박테리아성, 진균성 또는 원생동물성 감염을 포함하는 감염성 질환, 자가면역 질환, 이식편대숙주병 (GvHD) 또는 알러지의 치료는 이를 필요로하는 대상체에게 적어도 하나의 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 키트를 투여함으로써 달성된다. 바람직하게는, 투여는 비경구, 바람직하게는 피내, 근육 내, 절내(intranodally), 경피, 피하 또는 종양 내로 달성된다. 바람직하게는, 주사는, 예를 들어 종래의 바늘 주사 또는 (바늘 없는) 제트 주사를 사용하여, 바람직하게는 (바늘 없는) 제트 주사를 사용하여 수행된다. 투여 전에, 치료는 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트를 제조하는 선택적 단계를 포함할 수 있다.

[0923] 본 발명은 추가로 (a) 선택적으로 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트를 제조하는 단계 및 (b) 적어도 하나의 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 (약

제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 암, 바이러스, 박테리아, 진균 또는 원생동물 감염을 포함한 감염성 질환, 자가 면역 질환, 이식편대숙주병 (GvHD) 또는 알러지의 치료 방법에 관한 것이다.

[0924] 본 발명은 또한 바람직하게는 암, 바이러스, 박테리아, 진균 또는 원생동물 감염을 포함한 감염성 질환, 자가 면역 질환, 이식편대숙주병 (GvHD) 또는 알러지를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 (약제학적) 조성물 또는 키트의 용도에 관한 것이다.

[0925] 투여 경로

[0926] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트는 예를 들어 전신 또는 국부적으로 투여될 수 있다.

[0927] 일반적으로 전신 투여 경로는 예를 들어 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 피내, 주사 및/또는 비강내 투여 경로를 포함하는 경피, 경구, 비경구 경로를 포함한다.

[0928] 일반적으로 국소 투여 경로는 예를 들어 국소 투여 경로뿐만 아니라 피내, 경피, 피하, 또는 근육내 주사 또는 병변내, 종양내, 종양주위, 영상 유도 국소영역 투여, 두개내, 폐내, 심장내, 결절내 및 설하주사를 포함한다.

[0929] 본 발명의 상이한 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA 및/또는 키트의 상이한 부분에 대해 상이한 투여 경로를 사용하는 것이 추가로 고려될 수 있다.

[0930] 바람직한 실시예에 따르면, 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트는 비경구, 바람직하게는 피내, 근육내, 절내, 경피, 영상 유도된 국소-영역 투여 또는 종양 내 투여된다. 바람직하게는, 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트는 주사, 예를 들어 바늘 없는 및/또는 바늘 주사일 수 있는 피하, 근육 내, 피내 또는 종양 내 주사에 의해 투여된다. 따라서, 바람직한 실시예에서, 본 발명에 따른 의학적 용도 및/또는 치료 방법은 피하, 근육 내, 피내 또는 종양 내 주입에 의한 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, 또는 (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트의 투여를 포함한다. 이러한 주사는 종래의 바늘 주사 또는 (바늘 없는) 제트 주사를 사용하여, 바람직하게는 (바늘 없는) 제트 주사를 사용하여 수행될 수 있다.

[0931] 투여 요법

[0932] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트 (또는 이들의 구성 요소 또는 부품)는 하루, 매일, 격일, 매주 또는 매월 수 차례 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있으며; 및 선택적으로 상기 정의된 바와 같이 상이한 투여 경로를 통해 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0933] 일부 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트 (또는 이들의 구성 요소 또는 부품)는 동시에 (즉, 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 동시에) 투여된다.

[0934] 다른 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트 (또는 이들의 구성 요소 또는 부품)는 개별적으로 (즉, 상이한 시점에서 및/또는 상이한 투여 경로를 통해 연속적으로) 투여된다. 이러한 순차 투여 방식은 "시간-지연 (time-staggered)"투여라고도 한다.

[0935] 복용량

[0936] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트는 바람직하게는 안전하고 치료상 유효한 양으로 투여된다.

[0937] 본 명세서에 사용된 "안전하고 치료상 유효한 양"은 찾고 있는 조직, 시스템, 동물 또는 인간에서 원하는 생물학적 또는 의약 반응을 이끌어 내기에 충분한 양의 활성체(들)의 양을 의미한다. "안전하고 치료상 유효한 양"은 바람직하게는 치료될 질환의 긍정적인 변형을 유도하기 위해, 즉 치료될 질환의 증상의 완화, 질환 진행의 감소 또는 예방되는 질환의 증상의 예방을 위해 충분하다. 그러나 동시에, "안전하고 치료상 유효한 양"은 심각한 부작용을 피하기 위해 충분한 작은 양이며, 즉 이점과 위험 사이의 합리적인 관계를 허용한다.

[0938] "안전하고 치료상 유효한 양"은 또한 치료될 특정 상태 및 치료될 환자의 연령, 신체 상태, 체중, 성별 및 식이, 상태의 중증도, 치료 기간, 수반되는 요법, 특히 사용된 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제의 성질, 치료 요법 및 유사한 인자와 관련하여 더욱 다양할 것이다. 사용된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA가

모노시스트로닉, 바이- 또는 멀티시스트로닉인지에 따라 추가로 변할 수 있다.

[0939] 활성제의 치료 효능 및 독성은 예를 들어, LD50 (인구의 50%에 치사량) 및 ED50 (인구의 50%에서 치료 유효량)을 결정하기 위해 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며 LD50/ED50 비로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 활성제가 일반적으로 바람직하다. 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에게 사용하기 위한 투여량의 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED50을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다.

[0940] 예를 들어, 본 명세서에 기술된 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트의 치료상 유효량은 투여 단위당 약 0.001 mg 내지 10 mg, 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 5 mg, 더욱 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 2 mg 또는 투여 단위당 약 0.01 nmol 내지 약 1 mmol의 범위, 특히 투여 단위 1 nmol 내지 1 mmol, 바람직하게는 투여 단위당 1 μmol 내지 1 mmol 범위일 수 있다. 또한 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트의 치료상 유효량은 (체중 kg당) 약 0.01 mg/kg 내지 10 g/kg, 바람직하게는 약 0.05 mg/kg 내지 5 g/kg, 보다 바람직하게는 약 0.1 mg/kg 내지 2.5 g/kg 의 범위일 수 있다.

[0941] 투여될 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트의 안전하고 치료상 유효한 양은 예를 들어 동물 모델을 사용하는 상용 실험에 의해 결정할 수 있다. 이러한 모델에는 토끼, 양, 마우스, 랙, 개 및 비인간 영장류 모델이 임의의 제한을 암시함이 없이 포함된다.

[0942] 질병

[0943] 암

[0944] 바람직한 실시예에서, 인공 핵산, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 키트는 암의 치료 또는 예방에 사용된다.

[0945] 일부 실시예에서, 본 발명에 따른 인공 핵산, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 키트는 의약, 특히 종양 또는 암 질환의 치료를 위해 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 치료는 바람직하게는 특히 종양 내 주사에 의한 종양 내 적용을 포함한다. 따라서, 본 발명에 따른 인공 핵산, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 키트는 종양 또는 암 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있으며, 상기 의약은 종양 또는 암 질환의 치료를 위한 종양 내 적용 (투여)에 특히 적합하다.

[0946] 바람직하게는, 본 명세서에 언급된 종양 및 암 질환은 바람직하게는 예를 들어 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 부신피질 암종, AIDS 관련 암, AIDS 관련 림프종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 기저세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 골육종/악성 섬유성 조직구종, 뇌간신경교종, 뇌종양, 소뇌 성상세포종, 뇌성 성상세포종/악성 신경교종, 상의세포종, 수모세포종, 천막상 속질모세포종, 시각경로 및 시상하부신경교종, 유방암, 기관지선종/암종, 버킷림프종, 소아유암종, 위장카르시노이드암종, 원발부위 미상암, 원발성 중추신경계 림프종, 소뇌성상세포종, 소아 소뇌 성상세포종, 소아 뇌성 성상세포종/악성 신경교종, 자궁경부암, 소아암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 척수증식성장애, 대장암, 피부 T-cell 림프종, 결합조직성소원형세포종 양, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 유잉 종양군의 유잉 육종, 소아 두개골외생식세포종양, 생식선외생식세포종, 간외담관암, 안구내흑색종, 망막모세포종, 담낭암, 위암, 위장유암종, 위장관기질종양, 두개골 또는 생식선 외 또는 난소생식세포종양, 임신성 융모종양, 뇌간신경교종, 소아뇌성성상세포종, 소아 시각경로 및 시상하부신경교종(childhood visual pathway and hypothalamic glioma), 위유암종, 텔세포백혈병, 두경부암, 심장암, 간암, 호지킨 림프종, 하인두암, 소아 시상하부 및 시각경로 신경교종(childhood hypothalamic and visual pathway glioma), 안구내흑색종, 섬세포암(내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암(신장세포암), 후두암, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 텔세포백혈병, 구순암 및 구강암, 지방육종, 간암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 림프종, AIDS 관련 림프종, 버킷림프종, 피부 T-cell 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 발렌스트룀 거대글로불린혈증, 뼈/골육종의 악성 섬유성 조직구종, 소아 수모세포종, 흑색종, 안구내흑색종, 메르켈세포암, 성인 악성중피종, 소아 중피종, 잠복 원발성 전이성 편평 경부암, 구강암, 소아 다발성내분비선종증, 다발성 골수종/형질세포 종양, 균상식육종, 골수형성이상증후군, 골수형성이상/골수증식성질환, 만성 골수성 백혈병, 성인 급성 골수성 백혈병, 소아 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종(골수암), 만성 골수 증식성 질환, 비부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 구강암, 구인두암, 뼈의 골육종/악성 섬유성 조직구종, 난소암, 난소상피암(표면 상피-기질 종양), 난소 생식세포

종양, 난소저악성도종양, 췌장암, 췌장섬세포암, 비부비동암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 갈색세포종, 송과선성상세포종, 송과선배세포종, 송과체모세포종 및 원시신경외배엽종양, 뇌하수체선종, 형질세포종양형성/다발성골수종, 흉막폐아세포종, 원발성 중추신경계 럼프종, 전립선암, 직장암, 신장세포암종(신장암), 신우 및 요관암, 망막모세포종, 소아횡문근육종, 침샘암, 유잉 종양군의 육종, 카포시육종, 연부조직육종, 자궁육종, 세자리증후군, 피부암(비흑색종), 피부암(흑색종), 메르켈 세포 피부 암종, 소장암, 편평세포암종, 잠복 원발성전이성 편평 경부암, 소아천막상원시신경외배엽종양, 고환암, 인후암, 소아흉선종, 흉선종 및 흉선암, 갑상선암, 소아갑상선암, 신우 및 요관의 이행세포암, 임신성 용모종양, 요도암, 자궁내막암, 자궁육종, 질암, 소아 시각경로 및 시상하부신경교종, 외음부암, 발덴스트룀 거대글로불린혈증, 소아윌리스종양(신장암)을 포함하는 종양 또는 암 질환으로부터 선택된다.

[0947] 종양 내 투여에 적합한 종양 또는 암의 특히 바람직한 예는 전립선암, 폐암, 유방암, 뇌암, 두경부암, 갑상선암, 대장암, 위암, 간암, 췌장암, 난소암, 피부암, 방광, 자궁 및 자궁 경부이다.

[0948] 감염성 질환

[0949] 본 발명의 조합물, 약제학적 조성물 또는 키트는 감염성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 용어 "감염" 또는 "감염성 질환"은 일반적으로 체내에 존재하지 않는 박테리아, 바이러스 및 기생충과 같은 미생물의 침입 및 증식에 관한 것이다. 감염은 증상을 일으키지 않고 잠재적이거나 증상을 유발하고 임상적으로 명백할 수 있다. 감염은 국소적으로 남아 있거나 혈액이나 램프계를 통해 퍼져 전염될 수 있다. 이와 관련하여 감염성 질환은 바람직하게는 바이러스성, 세균성, 진균성 또는 원생동물성 감염성 질환을 포함한다.

[0950] 병용 요법

[0951] 일부 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 의학적 용도 및 치료 방법은 환자에게 병용 요법을 받는 것을 포함할 수 있다. 본 명세서에 기술된 질환, 장애 및 상태 (특히 암, 감염성 질환, 자가 면역 질환, 이식편대숙주병 및 알리지)를 치료 또는 예방할 수 있는 임의의 요법은 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 키트의 투여에 더하여 조합/사용될 수 있다. 병용 요법은 일반적으로 본 발명의 상기 인공 핵산 분자, (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 키트의 투여 전, 투여와 동시에, 또는 그 이후에 이루어질 수 있으며, 특히 치료될 질환, 장애 또는 상태의 유형 및 중증도에 의존한다.

[0952] 암

[0953] 암의 치료는 본 발명의 인공 핵산 분자, (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 키트의 투여에 더하여, 다음 중 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다: 화학 요법(chemotherapy) (예를 들어, 1차 또는 2차 화학 요법), 방사선 요법, 화학방사선조사 (화학요법 및 방사선요법의 조합), 키나아제 억제제, 항체 요법 및/또는 체크포인트 조절자 (예를 들어, CTLA4 억제자, PD1 경로 억제자) 또는 WO2012/089225에 개시된 바와같이 손상된 웨პ티드 가공과 관련된 T 세포 에피토프(T cell epitopes associated with impaired peptide processing, TEIPP)의 발현을 유도하는 억제자를 받았거나 받는 또는 상기 명시된 치료 중 하나 또는 그 이상을 받은 후 부분 반응 또는 안정된 질병을 달성한, 암 또는 종양을 가진 환자일 수 있다.

[0954] 따라서, 일부 실시예에서, 본 발명의 인공 핵산 분자, (약제학적) 조성물 또는 백신을 받는 대상체는 화학 요법 (예를 들어, 1차 또는 2차 화학 요법), 방사선 요법, 화학 방사선조사 (화학요법 및 방사선요법의 조합), 키나아제 억제제, 항체 요법 및/또는 체크포인트 조절자 (예를 들어, CTLA4 억제자, PD1 경로 억제자) 또는 WO2012/089225에 개시된 바와같이 손상된 웨პ티드 가공과 관련된 T 세포 에피토프(TEIPP)의 발현을 유도하는 억제자를 받았거나 받는 또는 상기 명시된 치료 중 하나 또는 그 이상을 받은 후 부분 반응 또는 안정된 질병을 달성한 환자일 수 있다. 또는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 부품 키트를 받는 대상체는 항생제, 항진균 또는 항바이러스 요법을 받는 바람직하게는 본 명세서에 정의된 바와 같은 감염성 질환을 갖는 환자일 수 있다.

[0955] 예를 들어, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 부품 키트를 받는 대상체는 바람직하게는 본 명세서에 정의된 바와 같은 암 환자, 또는 화학 요법 (예를 들어, 1차 또는 2차 화학 요법), 방사선 요법, 화학 방사선조사 (화학요법 및 방사선요법의 조합), 티로신 키나아제 억제제 (예를 들어, EGFR 티로신 키나아제 억제제), 항체 요법 및/또는 억제 및/또는 자극 체크포인트 분자 (예를 들어, PD1, PD-L1 또는 CTLA4 억제자)를 받는 상태와 관련된 환자 또는 상기 명시된 치료 중 하나 또는 그 이상을 받은 후 부분 반응 또는 안정된 질병을 달성한 환자일 수 있다. 또는, 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 부품 키트를 받는 대상체는 항생제, 항진균 또는 항바이러스 요법을 받는 바람직하게는 본 명세서에 정의된 바와 같은 감염성 질환을 갖는 환자일 수 있다.

[0956] 추가의 측면에서, 본 발명은 또한 암, 감염성 질환, 또는 상기 인공 핵산 분자, (약제학적) 조성물 또는 키트로의 치료에 의해 처리될 수 있는 임의의 다른 질환의 다른 요법을 보조하기 위한 본 발명의 인공 핵산 분자, 바

람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 부품 키트의 용도에 관한 것이다.

[0957] 암의 치료 또는 예방의 "보조"는 수술, 방사선 요법, 화학 요법 (예를 들어, 1차 또는 2차 화학 요법), 화학방사선조사, 티로신 키나아제 억제제에 의한 치료, 억제 및/또는 자극 체크포인트 분자, 바람직하게는 PD1, PD-L1 또는 CTLA4 억제자에 의한 치료, 항체 요법 또는 이들의 임의의 조합과 같은 종래의 암 치료법 및 본 명세서에 정의된 바와 같은 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 부품 키트를 사용한 치료의 임의의 조합일 수 있다.

[0958] 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 부품 키트의 투여는 다른 치료제를 투여하거나 환자에게 치료될 특정 질환 또는 상태의 치료에 유용한 다른 요법을 실시하기 전에, 동시에 및/또는 후속하여 달성될 수 있다.

시험관내 방법

[0960] 추가의 측면에서, 본 발명은 (a) 시험관내 세포를 제공하는 단계, (b) 상기 세포를 본 발명의 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 키트와 접촉시키는 단계를 포함하는 시험관내 세포 배양 또는 세포 처리 방법에 관한 것이다.

[0961] 특정 이론에 구속되지 않고, 상기 세포 배양/처리 방법은 시험관내 또는 생체내의 후속 T 세포 확장을 위해 수지상 세포 (DC)와 같은 항원 제시 세포 (APC)를 제조하는 데 특히 유용한 것으로 예상된다. 세포는 바람직하게는 적합한 세포 배양 배지에서 상기 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA, (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트와 접촉된다. 단계 (b)는 특히 세포를 선택적으로 상기 (약제학적) 조성물 또는 백신 또는 키트로 구성된 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA로 형질 주입시키는 단계를 포함할 수 있다. 형질 주입, 즉 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA를 살아있는 세포에 의도적으로 도입하는 작용은 예를 들어 미세 주입 또는 전기 천공법을 포함할 수 있다. 수용 세포로의 도입시, 인공 핵산 분자, 바람직하게는 RNA는 바람직하게는 변역되어 본 발명의 항원성 응합 단백질을 생성하며, 이는 이후 MHC 복합체를 통해 제시된다.

항목 (ITEMS)

[0963] 본 발명은 다음 항목에 의해 특징 지어질 수 있다:

[0964] 1. a. 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질,

[0965] 및 외부 원형질막에 위치한 적어도 하나의 면역 반응 활성화 신호 전달 단백질로부터 유래된 적어도 하나의 추가 아미노산 서열을 암호화하는 적어도 하나의 암호화 영역(coding region)을 포함하는 인공 핵산 분자.

[0966] 2. 제1항목에 있어서, 외부 원형질막에 위치한 상기 면역 반응 활성화 신호 전달 단백질(IRST_{epm})이 CTLA4 (세포 독성 T-림프구 단백질 4), CD36 (혈소판 당단백질 4), TRBC2 (T-세포 수용체 베타-2 사슬 C 영역), TRDC (T-세포 수용체 델타 사슬 C 영역), TLR4 (톨-유사 수용체 4), CD4 (T-세포 표면 당단백질 CD4), TRBC1 (T-세포 수용체 베타-1 사슬 C 영역), CD3E (T-세포 표면 당단백질 CD3 엡실론 사슬), PTPRC (수용체-유형 티로신-단백질 포스파타아제 C), FCG3A (저친화성 면역글로불린 감마 Fc 영역 수용체 LNP-III-A), CD28 (T-세포-특이적 표면 당단백질 CD28), CD79A (B-세포 항원 수용체 복합체-연관 단백질 알파 사슬), CD19 (B-림프구 항원 CD19), NKG2D (NKG2-D 유형 II 내재성 막 단백질), FCERG (고친화성 면역글로불린 엡실론 수용체 서브유닛 감마), CD79B (B-세포 항원 수용체 복합체-연관 단백질 베타 사슬), CD86 (T-림프구 활성화 항원 CD86), CD226 (CD226 항원), MUC17 (뮤신-17), CD209 (CD209 항원), TLR8 (톨-유사 수용체 8), 또는 이들 단백질 중 임의의 변이체, 단편 또는 유도체로부터 선택되는, 인공 핵산 분자.

[0967] 3. 제1항목 또는 제2항목에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 아미노산 서열이 b. 적어도 하나의 막관통 도메인 및 선택적으로 c. 적어도 하나의 세포질 도메인을 포함하거나 이로 구성되는, 인공 핵산 분자.

[0968] 4. 제1항목 내지 제3항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 적어도 하나의 암호화 영역이 d. 적어도 하나의 신호 펩티드를 추가로 암호화하는, 인공 핵산 분자.

[0969] 5. 제1항목 내지 제4항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질이 종양 항원, 바이러스, 박테리아, 원생동물, 진균 또는 동종이형 항원으로부터 선택되거나 이로부터 유래된, 인공 핵산 분자.

[0970] 6. 제5항목에 있어서, 상기 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질이 서열 번호: 3719 - 27945; 76420 - 76439, 76440 - 76474 중 어느 하나에 상응하는 아미노산 서열, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하

거나 이로 구성되며, 및 선택적으로 서열 번호: 27946 - 52172; 76495 - 76514, 52173 - 76399; 76570 - 76589, 76515 - 76549, 76590 - 76624 중 어느 하나에 따른 핵산 서열 또는 상기 서열 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체에 의해 암호화된, 인공 핵산 분자.

- [0971] 7. 제5항목 또는 제6항목에 있어서, 상기 종양 항원이 BRAF, PIK3CA, KRAS, IDH1, TP53, NRAS, AKTI, SF3B1, CDKN2A, RPSAP58, EGFR, NY-ESO1, MUC-1, 5T4, Her2, MAGE-A3, LY6K, CEACAM6, CEA, MCAK, KK-LC1, 가스트린(Gastrin), VEGFR2, MMP-7, MPHOSPH1, MAGE-A4, MAGE-A1, MAGE-C1, PRAME, 서바이빈(Survivin), MAGE-A9, MAGE-C2, FGFR2, WT1, PSA, PSMA, 전립선-특이적 항원 전구체, 기타큐슈(Kita-kyushu) 폐암 항원 1, 영양막(Trophoblast) 당단백질, 사이클린-의존성 키나아제 억제자(inhibitor) 2A, 사이클린-의존성 키나아제 억제자 2A, 동형체(isoform) 1/2/3, 다발성 종양 억제자(suppressor) 1/사이클린-의존성 키나아제 4 억제자 p16, GTPase NRas 또는 상기 종양 항원 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는, 인공 핵산 분자.
- [0972] 8. 제1항목 내지 제7항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 IRST_{epm}이 서열 번호: 157-179 중 어느 하나에 상응하는 아미노산 서열, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되며, 및 선택적으로 서열 번호: 365-387, 573-595, 781-803, 989-1011, 1197-1219, 1405-1427, 1613-1635, 1821-1843, 2029-2051, 2237-2259, 2445-2467, 2653-2675, 2861-2883에 상응하는 핵산 서열, 또는 상기 서열 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체에 의해 암호화되는, 인공 핵산 분자.
- [0973] 9. 제3항목 내지 제8항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 적어도 하나의 추가 아미노산 서열이 서열 번호: 76625 - 76647 중 어느 하나에 상응하는 아미노산 서열, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되는 적어도 하나의 막 관통 도메인 및 적어도 하나의 세포질 도메인을 포함하거나 이로 구성되며, 및 선택적으로 서열 번호: 76648 - 76947, 77004-77017, 77066 중 어느 하나에 상응하는 핵산 서열, 또는 상기 서열 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체에 의해 암호화된, 인공 핵산 분자.
- [0974] 10. 제3항목 내지 제8항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 막 관통 도메인이 서열 번호: 180-208 중 어느 하나에 상응하는 아미노산 서열, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되며, 및 선택적으로 서열 번호: 388 - 416, 596 - 624, 804 - 832, 1012 - 1040, 1220 - 1248, 1428 - 1456, 1636 - 1664, 1844 - 1872, 2052 - 2080, 2260 - 2288, 2468 - 2496, 2676 - 2704, 2884 - 2912 중 어느 하나에 상응하는 핵산 서열, 또는 상기 서열 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체에 의해 암호화된, 인공 핵산 분자.
- [0975] 11. 제4항목 내지 제10항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 신호 웨터드가 서열 번호: 1-156, 76948-76951 중 어느 하나에 상응하는 아미노산 서열, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되며, 및 선택적으로 서열 번호: 209 - 364, 76952 - 76955, 625 - 780, 76960 - 76963, 833 - 988, 76964 - 76967, 417 - 572, 76956 - 76959, 1249 - 1404, 76972 - 76975, 1457 - 1612, 76976 - 76979, 1665 - 1820, 76980 - 76983, 1873 - 2028, 76984 - 76987, 2081 - 2236, 76988 - 76991, 2289 - 2444, 76992 - 76995, 2497 - 2652, 76996 - 76999, 2705 - 2860, 77000 - 77003, 1041 - 1196, 또는 76968 - 76971 중 어느 하나에 따른 핵산 서열, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체에 의해 암호화된, 인공 핵산 분자.
- [0976] 12. 제1항목 내지 제11항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 인공 핵산 분자는 그의 적어도 하나의 암호화 영역에서 e. 적어도 하나의 링커를 추가로 암호화하는, 인공 핵산 분자.
- [0977] 13. 제12항목에 있어서, 상기 링커가 선택적으로 서열 번호: 2936, 76494, 76569, 76475-76493, 76550-76568, 77059-77061 중 어느 하나에 따른 핵산 서열, 또는 상기 서열 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체에 의해 암호화된 선택적으로 서열 번호: 2937, 76400-76418, 77018- 77058 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 비면역원성 링커인, 인공 핵산 분자.
- [0978] 14. 제1항목 내지 제13항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 적어도 하나의 암호화 영역은 f. 적어도 하나의 T 헬퍼 에피토프를 추가로 암호화하는, 인공 핵산 분자.
- [0979] 15. 제14항목에 있어서, 상기 헬퍼 에피토프 서열이 서열 번호: 3083 - 3294 중 어느 하나에 상응하는 아미노산 서열, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 포함하거나 이로 구성되고, 및 선택적으로 서열 번호: 3295 - 3506, 3507 - 3718 중 어느 하나에 따른 핵산 서열, 또는 상기 서열 중 어느 하나의 단편, 변이체 또는 유도체에 의해 암호화된 인공 핵산 분자.
- [0980] 16. 제1항목 내지 제15항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 인공 핵산 분자는 하기 화학식 (I)의 적어도 하나

의 암호화 영역을 포함하는, 바람직하게는 5'→3' 방향으로 포함하는, 인공 핵산 분자,

[0981] -(SIG)_a-(L)_b-[(AN)_c-(L)_d]_e-[(IM)_m-(L)_n]-[TMD/TMCD]_p-

[0982] (I)

[0983] 여기서

[0984] "SIG"는 신호 펩티드, 바람직하게는 제11항목에 정의된 바와 같은 것을 암호화하고,

[0985] "L"은 링커 서열, 바람직하게는 제13항목에 정의된 바와 같은 것을 암호화하고,

[0986] 각각의 "AN"은 동일하거나 상이한 항원성 펩티드 또는 단백질, 바람직하게는 제5항목, 제6항목 또는 제7항목에 정의된 바와 같은 것을 암호화하고,

[0987] "IM"은 헬퍼 에피토프, 바람직하게는 제14항목 또는 제15항목에 정의된 바와 같은 것을 암호화하고,

[0988] "TMD/TMCD"는 외부 원형질막, 바람직하게는 막 판통 도메인, 바람직하게는 제10항목에 정의된 바와 같은 것, 및 선택적으로 세포질 도메인, 바람직하게는 제9항목에 정의된 바와 같은 것에 위치한 면역 반응 신호 전달 단백질로부터 유래된 아미노산 서열을 암호화하고,

[0989] b, d, m, n, o는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 선택된 정수이고,

[0990] a, c, e, p는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 선택된 정수임.

[0991] 17. 제1항목 내지 제16항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 인공 핵산 분자는 그의 적어도 하나의 암호화 영역에서 선택적으로 제5항목 또는 제6항목에 따른 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질로부터 선택되는 적어도 하나, 또는 복수의 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 항원성 펩티드 또는 단백질, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체, 또는 상기 항원성 펩티드 또는 단백질의 조합, 또는 이들의 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 인공 핵산 분자.

[0992] 18. 제1항목 내지 제17항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 인공 핵산 분자는 RNA인, 인공 핵산 분자.

[0993] 19. 제18항목에 있어서, 상기 RNA가 mRNA, 바이러스 RNA, 레플리콘 RNA 또는 원형 RNA인, 인공 핵산 분자.

[0994] 20. 제1항목 내지 제19항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 인공 핵산 분자가 모노-, 바이-, 또는 멀티시스트로닉이고, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자.

[0995] 21. 제1항목 내지 제20항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 인공 핵산 분자는 변형된, 바람직하게는 안정화된, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자.

[0996] 22. 제1항목 내지 제21항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자는 여기서

[0997] - 상기 적어도 하나의 암호화 영역의 G/C 함량은 상응하는 야생형 인공 핵산의 상응하는 암호화 서열의 G/C 함량과 비교하여 증가되고, 및/또는 여기서

[0998] - 상기 적어도 하나의 암호화 영역의 C 함량은 상응하는 야생형 인공 핵산의 상응하는 암호화 서열의 C 함량과 비교하여 증가되고, 및/또는 여기서

[0999] - 상기 적어도 하나의 암호화 영역에서의 코돈은 인간 코돈 사용에 적합하며, 여기서 코돈 적응 지수 (codon adaptation index, CAI)는 인공 핵산의 적어도 하나의 암호화 서열에서 바람직하게는 증가 또는 최대화되고,

[1000] - 여기서 상기 인공 핵산에 의해 암호화된 아미노산 서열은 상응하는 야생형 인공 핵산에 의해 암호화된 아미노산 서열과 비교하여 바람직하게는 변형되지 않는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자.

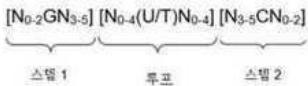
[1001] 23. 제22항목에 있어서, 상기 적어도 하나의 암호화 영역이 서열 번호: 417-2912, 76671 - 76947, 77004-77017, 77066 중 어느 하나에 상응하는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자.

[1002] 24. 제1항목 내지 제23항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자는 5'-CAP 구조, 바람직하게는 m7GpppN 또는 Cap1을 포함하는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자.

[1003] 25. 제1항목 내지 제24항목 중 어느 한 항목에 있어서, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자는 적어도 하나의 히스톤 스템-루프(histone stem-loop)를 포함하는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자.

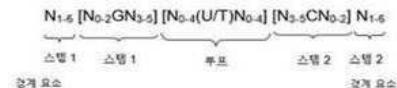
[1004] 26. 제25항목에 있어서, 상기 적어도 하나의 히스톤 스템-루프가 하기 화학식 (II) 또는 (III)에 따른 핵산 서열을 포함하는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자:

[1005] 화학식 (II) (스템 경계 요소(stem bordering element)가 없는 스템-루프 서열):



[1006]

[1007] 화학식 (III) (스템 경계 요소(stem bordering element)가 있는 스템-루프 서열):



[1008]

[1009] 여기서:

[1010] 스템1 또는 스템2 경계 요소 $\text{N}_{1\cdot6}$ 은 1 내지 6, 바람직하게는 2 내지 6, 더욱 바람직하게는 2 내지 5, 더욱더 바람직하게는 3 내지 5, 가장 바람직하게는 4 내지 5 또는 5 N의 연속적인 서열이고, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고;

[1011] 스템1 $[\text{N}_{0\cdot2}\text{GN}_{3\cdot5}]$ 은 요소 스템2와 역으로 상보적 또는 부분적으로 역으로 상보적이며, 5 내지 7 뉴클레오티드 사이의 연속적인 서열이고;

[1012] 여기서 $\text{N}_{0\cdot2}$ 는 0 내지 2, 바람직하게는 0 내지 1, 더욱 바람직하게는 1 N의 연속적인 서열이고, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고;

[1013] 여기서 $\text{N}_{3\cdot5}$ 는 3 내지 5, 바람직하게는 4 내지 5, 더욱 바람직하게는 4 N의 연속적인 서열이고, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고; 및

[1014] 여기서 G는 구아노신 또는 이의 유사체이고, 스템2에서 그것의 상보적인 뉴클레오티드 시티딘이 구아노신으로 치환되는 경우, 선택적으로 시티딘 또는 이의 유사체로 치환될 수 있고;

[1015] 루프 서열 $[\text{N}_{0\cdot4}(\text{U/T})\text{N}_{0\cdot4}]$ 은 요소 스템1과 스템2 사이에 위치하고, 3 내지 5 뉴클레오티드, 더욱 바람직하게는 4 뉴클레오티드의 연속적인 서열이며;

[1016] 여기서 각각의 $\text{N}_{0\cdot4}$ 은 0 내지 4, 바람직하게 1 내지 3, 더욱 바람직하게 1 내지 2 N의 다른 연속적인 서열로부터 독립적이며, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고; 및

[1017] 여기서 U/T는 우리딘, 또는 선택적으로 티미딘을 나타내며;

[1018] 스템2 $[\text{N}_{3\cdot5}\text{CN}_{0\cdot2}]$ 는 요소 스템1과 역으로 상보적이거나 또는 부분적으로 역으로 상보적이며, 5 내지 7 뉴클레오티드 사이의 연속적인 서열이고;

[1019] 여기서 $\text{N}_{3\cdot5}$ 은 3 내지 5, 바람직하게는 4 내지 5, 더욱 바람직하게는 4 N의 연속적인 서열이며, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고;

[1020] 여기서 $\text{N}_{0\cdot2}$ 는 0 내지 2, 바람직하게는 0 내지 1, 더욱 바람직하게는 1 N의 연속적인 서열이며, 여기서 각 N은 A, U, T, G 및 C로부터 선택된 뉴클레오티드 또는 그의 뉴클레오티드 유사체로부터 서로 독립적으로 선택되고; 및

[1021] 여기서 C는 시티딘 또는 이의 유사체이고, 스템1에서 그것의 상보적인 뉴클레오티드 구아노신이 시티딘으로 치환되는 경우, 선택적으로 구아노신 또는 이의 유사체로 치환될 수 있고;

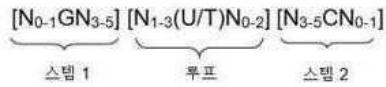
[1022] 여기서

[1023] 스템1 및 스템2는 서로 역으로 상보적인 서열을 형성하여 염기쌍을 이룰 수 있으며, 여기서 염기쌍은 스템1과

스템2 사이에서 발생할 수 있고, 또는 부분적으로 역으로 상보적인 서열을 형성하여 염기쌍을 이룰 수 있으며, 여기서 불완전한 염기쌍은 스템1과 스템2 사이에서 발생할 수 있음.

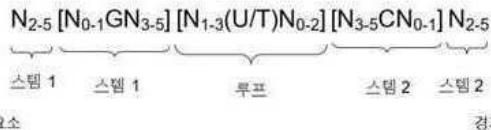
- [1024] 27. 제25항목 또는 제26항목에 있어서, 상기 적어도 하나의 히스톤 스템-루프가 하기 화학식 (IIa) 또는 (IIIa)에 따른 핵산 서열을 포함하는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자:

- [1025] 화학식 (IIa) (스템 경계 요소가 없는 스템-루프 서열):



- [1026]

- [1027] 화학식 (IIIa) (스템 경계 요소가 있는 스템-루프 서열):



- [1028]

- [1029] 28. 제1항목 내지 제27항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자는 선택적으로 폴리(A) 서열, 바람직하게는 10 내지 200, 10 내지 100, 40 내지 80 또는 50 내지 70개의 아데노신 뉴클레오타드를 포함하는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자.

- [1030] 29. 제1항목 내지 제28항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자는 선택적으로 폴리(C) 서열, 바람직하게는 10 내지 200, 10 내지 100, 20 내지 70, 20 내지 60 또는 10 내지 40개의 시토신 뉴클레오티드를 포함하는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자.

- [1031] 30. 제1항목 내지 제29항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자는 바람직하게는 5' 내지 3' 방향으로 다음 요소들을 포함하는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자:

- [1032] a) 5'-CAP 구조, 바람직하게는 m7GpppN, ARCA Cap 또는 Cap1

- [1033] b) 선택적으로 5'-UTR 요소, 바람직하게는 서열 번호: 3061 또는 3063에 따른 핵산 서열, 또는 이의 단편, 변이체 또는 상응하는 RNA 서열에 상응하는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 5'-UTR 요소,

- [1034] c) 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 적어도 하나의 암호화 서열,

- [1035] d) 선택적으로 3'-UTR 요소, 바람직하게는 서열 번호: 3065; 3067; 3069; 3071; 3073; 3075 또는 3077에 따른 핵산 서열, 또는 이의 단편, 변이체 또는 상응하는 RNA 서열에 상응하는 핵산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 3'-UTR 요소,

- [1036] e) 선택적으로 폴리(A) 테일, 바람직하게는 10 내지 1000, 10 내지 500, 10 내지 300 10 내지 200, 10 내지 100, 40 내지 80 또는 50 내지 70개의 아데노신 뉴클레오티드로 구성되는 폴리(A) 테일,

- [1037] f) 선택적으로 폴리(C) 테일, 바람직하게는 10 내지 200, 10 내지 100, 20 내지 70, 20 내지 60 또는 10 내지 40개의 시토신 뉴클레오티드로 구성되는 폴리(C) 테일, 및

- [1038] g) 선택적으로 히스톤 스템-루프, 선택적으로 서열 번호: 3079 또는 3080에 상응하는 핵산 서열을 포함하거나
이로 구성되는, 히스톤 스템-루프.

- [1039] 31. 제1항목 내지 제30항목 중 어느 한 항목에 따른 적어도 하나의 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자 및 약제 학상 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하는 조성물.

- [1040] 32. 제31항목에 있어서, 제1항목 내지 제30항목 중 어느 한 항목에 따른 복수의 적어도 2개의 인공 혼란 문자를 포함하고, 여기서 바람직하게는 상기 복수의 인공 혼란 문자 중 적어도 2개는 선택적으로 제5항목, 제6항목 또는 제7항목에 정의된 바와 같은 항원성 펩티드 또는 단백질로부터 선택된 상이한 항원성 펩티드 또는 단백질, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체를 암호화하는 조성을 .

- [1041] 33. 제31항목 또는 제32항목에 있어서, 상기 조성물은 약제학적 조성물, 선택적으로 백신인, 조성물.

- [1042] 34. 제33항목에 있어서, 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자가 하나 또는 그 이상의 양이온성 또는 다이양

이온성 화합물, 바람직하게는 양이온성 또는 다가양이온성 중합체, 양이온성 또는 다가양이온성 웨티드 또는 단백질, 예를 들어 프로타민, 양이온성 또는 다가양이온성 다당류 및/또는 양이온성 또는 다가양이온성 지질과 복합체를 형성하는, (약제학적) 조성물 또는 백신.

- [1043] 35. 제34항목에 있어서, 상기 양이온성 또는 다가양이온성 화합물이 중합체성 담체인, (약제학적) 조성물 또는 백신.
- [1044] 36. 제34항목에 있어서, 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자 대 하나 또는 그 이상의 양이온성 또는 다가양이온성 화합물의 N/P 비가 약 0.3 내지 4, 약 0.5 내지 2, 약 0.7 내지 2 및 약 0.7 내지 1.5를 포함하는 약 0.1 내지 10의 범위인, (약제학적) 조성물 또는 백신.
- [1045] 37. 제31항목 내지 제36항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자가 하나 또는 그 이상의 지질과 복합체화되어 지질 나노입자, 리포플렉스 및/또는 바람직하게는 리포좀을 형성하는, (약제학적) 조성물 또는 백신.
- [1046] 38. 제31항목 내지 제37항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 조성물이 소간섭 RNA (siRNA), 안티센스 RNA (asRNA), 원형 RNA (circRNA), 리보자임, 압타미, 리보스위치, 면역자극 RNA (isRNA), 전달 RNA (tRNA), 리보솜 RNA (rRNA), 소핵 RNA (snRNA), 소핵소체 RNA (snorRNA), 마이크로 (miRNA), 및 Piwi-결합(interacting) RNA (piRNA)로 이루어진 군으로부터 선택된 비암호화 RNA를 추가로 포함하는, (약제학적) 조성물 또는 백신.
- [1047] 39. 제38항목에 있어서, 상기 면역 자극 RNA가 화학식 (IS-I) ($G_1X_mG_n$), 화학식 (IS-II) ($C_1X_mC_n$), 화학식 (IS-III) ($N_uG_1X_mG_nN_v$)_a, 및/또는 화학식 (IS-IV) ($N_uC_1X_mC_nN_v$)_a)에 따른 적어도 하나의 RNA 서열을 포함하는, (약제학적) 조성물 또는 백신.
- [1048] 40. 제39항목에 있어서, 상기 면역 자극 RNA가 서열 번호: 2938 - 3232 중 어느 하나에 상응하는 적어도 하나의 RNA 서열을 포함하는, (약제학적) 조성물 또는 백신.
- [1049] 41. 제31항목 내지 제40항목 중 어느 한 항목에 있어서, 상기 조성물이 중합체성 담체, 바람직하게는 이황화-교차결합된 양이온성 웨티드, 바람직하게는 Cys-Arg12, 및/또는 Cys-Arg12-Cys를 포함하는 중합체성 담체, 및 isRNA, 바람직하게는 서열 번호: 2938 - 3032에 상응하는 RNA 서열을 포함하거나 이로 구성된 isRNA에 의해 형성된 중합체성 담체 카고 복합체를 포함하는, (약제학적) 조성물 또는 백신.
- [1050] 42. 제1항목 내지 제30항목 중 어느 한 항목에 따른 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자 또는 제31항목 내지 제41항목 중 어느 한 항목에 따른 상기 (약제학적) 조성물 또는 백신, 및 선택적으로 액체 비히클 및/또는 선택적으로 상기 인공 핵산 분자 또는 조성물의 투여 및 투여량에 관한 정보를 갖는 기술 설명서를 포함하는 키트, 바람직하게는 부품 키트 (kit of parts).
- [1051] 43. 제42항목에 있어서, 상기 키트는 링거-락테이트 용액의 일부를 함유하는 키트.
- [1052] 44. 의약으로써 사용하기 위한 제1항목 내지 제30항목 중 어느 한 항목에 따른 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자, 제31항목 내지 제41항목 중 어느 한 항목에 따른 상기 (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 제42항목 내지 제43항목에 따른 상기 키트.
- [1053] 45. 암, 바이러스, 박테리아, 진균 또는 원생동물 감염을 포함하는 감염성 질환, 자가 면역 질환, 이식편대숙주병 (GvHD) 또는 알러지의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한 제1항목 내지 제30항목 중 어느 한 항목에 따른 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자, 제31항목 내지 제41항목 중 어느 한 항목에 따른 상기 (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 제42항목 내지 제44항목에 따른 상기 키트.
- [1054] 46. 제45항목에 따른 용도를 위한 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자는 여기서 상기 용도가 (a) 이를 필요로 하는 대상체에게 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자, 상기 (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 상기 키트를 투여하는 것을 포함하는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자.
- [1055] 47. 제46항목에 따른 용도를 위한 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자는 여기서 투여가 비경구 (parenterally), 바람직하게는 피내(intradermally), 피하(subcutaneously), 정맥내(intravenously), 근육내 (intramuscularly), 절내(intranodally), 경피(transdermally) 또는 종양내(intratumorally)로 수행되는, 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자.
- [1056] 48. 암, 자가 면역 질환, 또는 바이러스, 박테리아, 진균 또는 원생동물 감염을 포함하는 감염성 질환을 치료

또는 예방하는 방법에 있어서, 상기 방법이 제1항목 내지 제30항목 중 어느 한 항목에 따른 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자, 제31항목 내지 제41항목 중 어느 한 항목에 따른 상기 (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 제42항목 내지 제43항목에 따른 상기 키트의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[1057] 49. 환자에게 적어도 하나 또는 그 이상의 다음 추가 요법: 화학 요법 (예를 들어, 1차 또는 2차 화학 요법), 방사선 요법, 화학방사선조사 (화학요법 및 방사선요법의 조합), 키나아제 억제제, 항체 요법 및/또는 체크포인트 조절자 (예를 들어, CTLA4 억제자, PD1 경로 억제자) 또는 손상된 펩티드 가공과 관련된 T 세포 에피토프 (T cell epitopes associated with impaired peptide processing, TEIPP)의 발현을 유도하는 억제자를 적용하는 단계를 추가로 포함하는 제44항목 내지 제47항목에 따른 용도, 또는 제48항목에 따른 방법.

[1058] 50. 제49항목에 있어서, 상기 추가 요법이 상기 인공 핵산 분자, (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 키트의 투여 전에, 동시에, 또는 후속하여 수행되는, 용도.

[1059] 51. (a) 시험관 내에서 세포를 제공하는 단계, (b) 상기 세포를 제1항목 내지 제30항목 중 어느 한 항목에 따른 상기 바람직하게는 RNA인 인공 핵산 분자, 제31항목 내지 제41항목 중 어느 한 항목에 따른 상기 (약제학적) 조성물 또는 백신, 또는 제42항목 내지 제43항목에 따른 상기 키트와 접촉시키는 단계를 포함하는 시험관 내 세포 배양 또는 세포 처리 방법.

발명의 효과

[1060] 본 발명의 적어도 하나의 항원성 펩티드 또는 단백질 및 바람직하게는 항원성 펩티드 또는 단백질을 관심 있는 세포 구획으로 표적화하는 적어도 하나의 추가 서열을 암호화하는 새로운 인공 핵산 분자, (약제학적) 조성물 또는 백신 및 키트는 암, 감염성 질환, 자가 면역 질환, 알러지 또는 이식편대숙주병과 같은 다양한 질환을 치료하는 데 효과적으로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[1061] 도 1: MHC 클래스 I 및 II 함유 세포 구획에 대한 에피토프 또는 항원의 표적화를 가능하게 하는 RNA 구조물의 일반적인 설계.

도 2: PADRE로 뮤린 Trp2 에피토프를 암호화하는 RNA로 백신 접종 후 에피토프-특이적 CD8+ T 세포의 유도.

도 3: IRSTepm-(CTLA4) 유래 표적화 서열을 갖는 뮤린 Trp2 에피토프를 암호화하는 RNA로 백신 접종 후 에피토프-특이적 CD8+ T 세포의 유도.

도 4: IRSTepm-(CTLA4) 유래 표적화 서열을 갖는 오브알부민 에피토프를 암호화하는 RNA로 백신 접종 후 에피토프-특이적 CD8+ T 세포의 유도.

도 5: IRSTepm (CTLA4) 유래 표적화 서열을 갖는 OVA 에피토프를 암호화하는 RNA에 의한 백신 접종은 E.G7-OVA- 종양-보유 마우스에서 유의한 항종양 반응을 유도한다.

도 6: IRSTepm-(CTLA4-) 유래 표적화 서열을 갖는 OVA 에피토프를 암호화하는 RNA에 의해 유도된 항종양 반응은 상응하는 펩티드+보조제에 의한 백신 접종에 비해 우수하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[1062] 실시예 1:

[1063] C57BL/6 마우스는 T 세포 헬퍼 에피토프 (PADRE) ($50 \mu l$ PBS 중 $64 \mu g$ RNA)에 연결된 Trp2 에피토프를 암호화하는 RNA 구조물로 4개 부위에서 피내로 (intradermally, i.d.) 주사되었다. Trp2 펩티드 SVYDFFVWL은 확인된 CD8+ T 세포 에피토프이다.

[1064] 실험의 0, 3, 7, 10 및 14일에 마우스에 하기 표 8에 따라 Ringer Lactate 완충액에 용해된 mRNA를 피내로 (i.d.) 주입하였다. 피내 백신 접종의 총 부피는 $80 \mu l$ 이었고 4개의 주사 부위에 분배되었다. 마지막 백신 접종 후 6일에 에피토프-특이적 CD8⁺ T 세포 반응을 평가하기 위해 ICS를 수행하였다. 따라서, CD8⁺ T 세포는 상응하는 펩티드로 그리고 관련이 없는 펩티드로 대조군으로써 자극되었다. 어느 그룹에서도 에피토프-특이적 CD8⁺ T 세포 반응이 관찰되지 않았다 (도 2).

표 8

표 8: 그룹, 가공 및 RNA 희석

그룹	구성 (RNA의 양)	생쥐의 수	서열 번호:
A	Trp2-PADRE (64 µg)	6	2931
B	완충제	6	-

실시예 2

C57BL/6 마우스는 CTLA4 표적화 접근법 (50 µl PBS에서 64 µg RNA)으로 T 세포 헬퍼 에피토프 (PADRE)에 연결된 오브알부민 또는 Trp2 에피토프를 암호화하는 RNA 구조물로 4개 부위에서 피내로 (i.d.) 주사되었다. 오브알부민 (LESIINFEKLTE) 및 Trp2 (SVYDFFVWL)의 웨პ티드는 CD8⁺ T 세포 에피토프로 알려져 있다.

실험의 0, 3, 7, 10 및 14일에 마우스에 하기 표 9에 따라 Ringer Lactate 완충액에 용해된 RNA를 피내로 (i.d.) 주입하였다. 피내 백신 접종의 총 부피는 80 µl이었고 4개의 주사 부위에 분배되었다. 마지막 백신 접종 후 6일에 에피토프-특이적 CD8⁺ T 세포 반응을 평가하기 위해 ICS를 수행하였다. 따라서, CD8⁺ T 세포는 상응하는 웨პ티드로 그리고 관련이 없는 웨პ티드로 대조군으로써 자극되었다. 두 그룹 모두에서 에피토프-특이적 CD8⁺ T 세포 반응이 관찰되었다 (도 3 및 4).

표 9

표 9: 그룹, 가공 및 RNA 희석

그룹	구성 (RNA의 양)	생쥐의 수	서열 번호:
A*	CTLA4-OVA-PADRE (64 µg)	6	2913
B	CTLA4-Trp2-PADRE (64 µg)	6	2914
C	완충제	6	

보다 구체적으로, A에 따른 구조물은 바람직하게는 다음 구조를 갖는다: HsCTLA4(1-35)_Linker_GgOva(249-273)_Linker_PADRE_Linkage_HsCTLA4(162-223)

실시예 3

C57BL/6 마우스는 실험 0일에 우측 염구리에 마우스 당 3x10⁵ E.G7-OVA 세포 (100 µl PBS 부피)를 피하로 (subcutaneously, s.c.) 주입하였다. 종양 주입 후 4일째에 C57BL/6 마우스에 오브알부민의 에피토프 (LESIINFEKLTE)를 암호화하는 RNA 구조물 및 CTLA4 표적화 접근법 (80 µl Ringer Lactate 완충액에서 64 µg RNA)을 갖는 T 세포 헬퍼 에피토프 (PADRE)를 4개 부위에 피내로 (i.d.) 주입하였다. mRNA에 의해 암호화된 오브알부민 전장 단백질 (RNActive) (도 5) RNAdjuvant (도 6)와 조합된 오브알부민 웨პ티드로 2개의 추가 그룹을 백신 접종하였다.

실험의 0, 3, 7, 10 및 14일에 마우스에 하기 표 10 및 11에 따라 RNA 또는 웨პ티드를 피내로 (i.d.) 주사하였다.

캘리퍼(calliper)를 사용하여 종양 크기를 3차원으로 측정함으로써 종양 성장을 모니터링하였다. 종양 부피는 하기 식에 따라 계산되었다:

$$\text{부피} (\text{mm}^3) = \frac{\text{길이} (\text{mm}) \times \pi \times \text{폭}^2 (\text{mm}^2)}{6}$$

[1075]

결과:

CTLA4 표적화 접근법으로 OVA 에피토프를 암호화하는 RNA에 의한 백신 접종은 E.G7-OVA-종양-보유 마우스에서 유의한 항종양 반응을 유도한다 (도 5 및 6). 표적화 접근법으로 OVA 에피토프를 암호화하는 RNA에 의해 유도된 항종양 반응은 상응하는 웨პ티드 + RNA-기반 보조제 (RNAdjuvant)를 이용한 백신 접종에 비해 우수하다 (도 6).

표 10

표 10: 그룹, 가공 및 RNA 회석

그룹	구성 (RNA의 양)	생쥐의 수	서열 번호:
A	OVA RNActive (전체 길이 단백질) (32 μg)	8	2935
B	CTLA4-OVA-PADRE (64 μg)	8	2913
C	완충제	8	

[1079] [표 10]

표 10: 그룹, 가공 및 RNA 회석

그룹	구성 (RNA의 양)	생쥐의 수	서열 번호:
A	OVA (펩티드, 50 μg) + RNAdjuvant (50 μg)	8	2927 + 3029
B	CTLA4-OVA-PADRE (64 μg)	8	2913
C	완충제	8	

[1080] 실시예 4

C57BL/6 마우스는 CTLA4 표적화 접근법 (50 μl PBS에서 32 μg mRNA)으로 T 세포 헬퍼 에피토프 (PADRE)에 연결된 상이한 오브알부민 에피토프를 암호화하는 mRNA 구조물로 4개 부위에서 피내 주입 (i.d.)되었다. 오브알부민의 짧은 펩티드 (LESIINFEKLTE)와 알려진 오브알부민의 CD8⁺ T 세포 에피토프 덮고 있는 오브알부민의 긴 에피토프 (EVSGLEQLESIINFEKLTEWTSSNV).

[1084] 실험 0, 7 및 14 일에 마우스에 하기 표 11에 따라 Ringer Lactate 완충액에 용해된 mRNA를 피내로 (i.d.) 주입하였다. 피내 백신 접종의 총 부피는 80 μl이었고 4개의 주사 부위에 분배되었다. 마지막 백신 접종 후 6일에 에피토프-특이적 CD8⁺ T 세포 반응을 평가하기 위해 ICS를 수행하였다. 피내 백신 접종의 총 부피는 80 μl이었고 4 개의 주사 부위에 분배되었다. CD8⁺ T 세포는 상응하는 펩티드로 그리고 배지로 대조군으로써 자극되었다. 두 그룹 모두에서 에피토프-특이적 CD8⁺ T 세포 반응이 관찰되었다 (도 7).

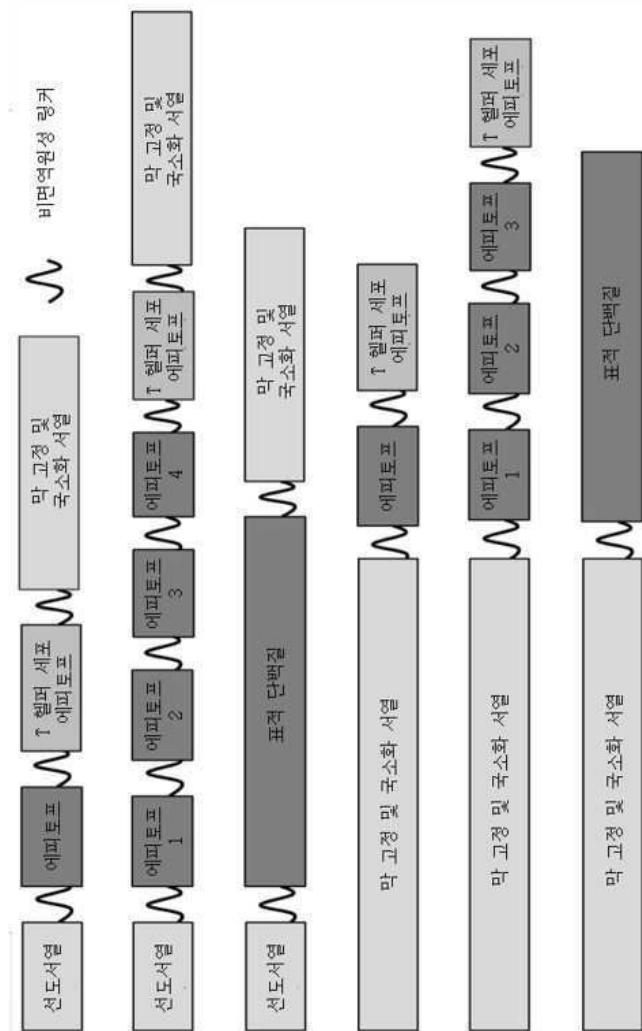
표 11

표 11: 그룹, 가공 및 RNA 회석

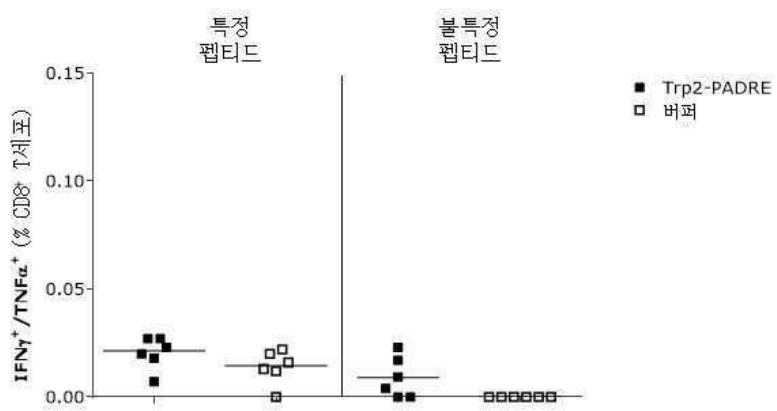
그룹	구성 (RNA의 양)	생쥐의 수	서열 번호:
A	CTLA4-OVA-PADRE (긴 펩티드)	6	77062
B	CTLA4-OVA-PADRE (짧은 펩티드)	6	2913
C	완충제	3	-

도면

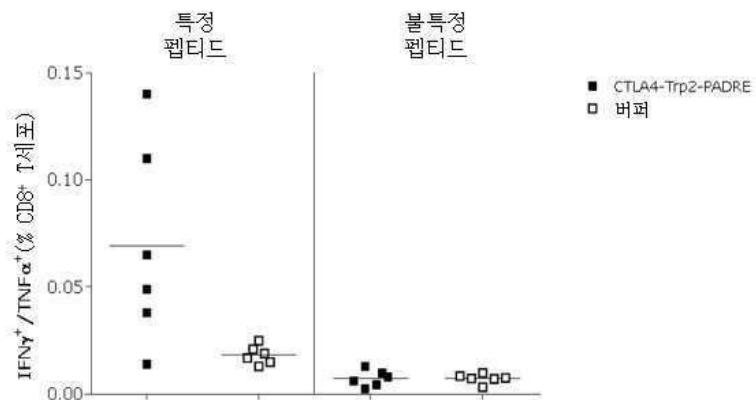
도면1



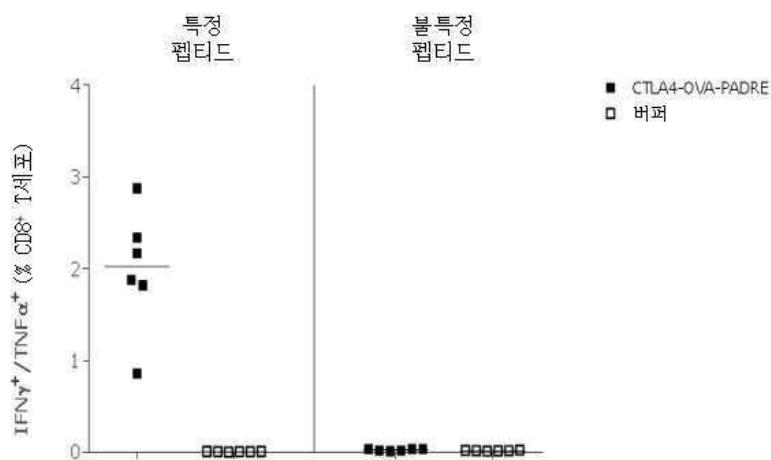
도면2



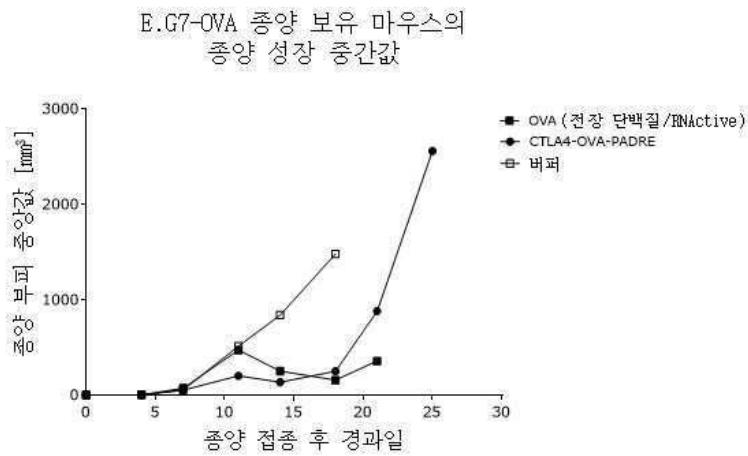
도면3



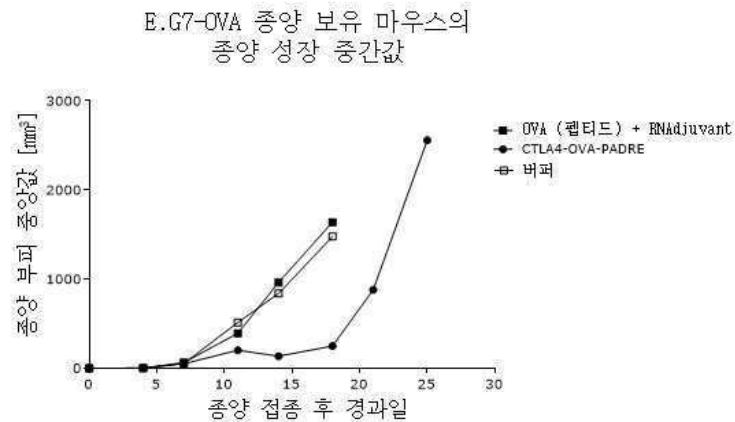
도면4



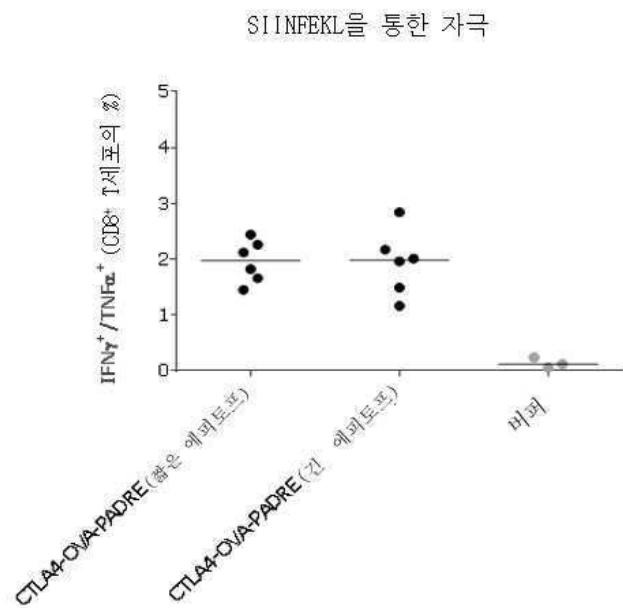
도면5



도면6



도면7



서 열 목 록

서열목록 전자파일 첨부