



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0135585
(43) 공개일자 2023년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/11 (2006.01) A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C12N 15/67 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/11 (2022.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7025192
(22) 출원일자(국제) 2021년12월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년07월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/065159
(87) 국제공개번호 WO 2022/140702
국제공개일자 2022년06월30일
(30) 우선권주장
63/130,375 2020년12월23일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
플래그쉽 파이어니어링 이노베이션스 브이아이,
엘엘씨
미국 02142 매사추세츠주 캄브리지 55 캄브리지
파크웨이 8 플로어
(72) 발명자
아나스타시아디스, 테오니
미국 02142 매사추세츠 캄브리지 캄브릿지 파크웨
이 55 8쓰플로어 스위트 800이
버틀러, 데이비드 찰스, 도넬
미국 02142 매사추세츠 캄브릿지 캄브릿지 파크웨
이 55 8쓰플로어 스위트 800이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

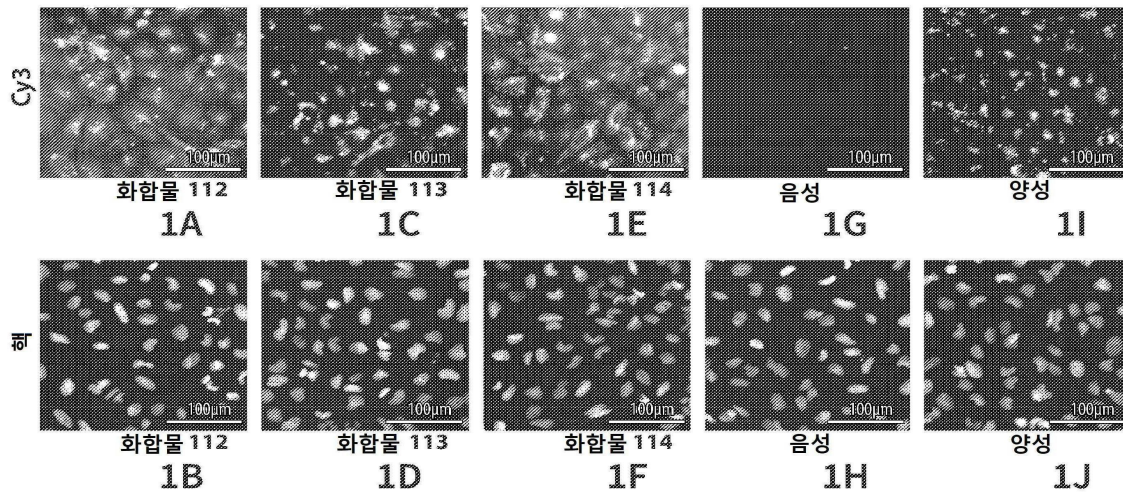
전체 청구항 수 : 총 65 항

(54) 발명의 명칭 변형된 TREM의 조성물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 결합 모이어티를 포함하는 tRNA-기반 이펙터 분자(TREM) 뿐만 아니라, 이와 관련된 조성물 및 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C12N 15/67 (2013.01)

C12N 2310/351 (2013.01)

C12N 2310/531 (2013.01)

(72) 발명자

쿠비카, 닐

미국 02142 메사추세츠 캄브릿지 캄브릿지 파크웨이 55 8층플로어 스위트 800이

리, 칭이

미국 02142 메사추세츠 캄브릿지 캄브릿지 파크웨이 55 8층플로어 스위트 800이

고우누 웨티, 아르망 가티엔

미국 02142 메사추세츠 캄브릿지 캄브릿지 파크웨이 55 8층플로어 스위트 800이

왕, 광리양

미국 02142 메사추세츠 캄브릿지 캄브릿지 파크웨이 55 8층플로어 스위트 800이

(30) 우선권주장

63/130,374 2020년12월23일 미국(US)

63/130,387 2020년12월23일 미국(US)

63/130,373 2020년12월23일 미국(US)

63/130,381 2020년12월23일 미국(US)

63/130,377 2020년12월23일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

(i) 다음을 포함하는 식 A의 서열:

$[L1]_y-[ASt \text{ 도메인}1]_x-[L2]_x-[DH \text{ 도메인}]_x-[L3]_x-[ACH \text{ 도메인}]_x-[VL \text{ 도메인}]_y-[TH \text{ 도메인}]_x-[L4]_x-[ASt \text{ 도메인}2]_x$,
(A);

(여기서, 독립적으로, [L1] 및 [VL 도메인]은 선택적이고;

각각의 y는 독립적으로 0 또는 1이고;

각각의 x는 0 또는 1임);

(ii) 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 결합 모이어티(예를 들어, GalNAc 모이어티, 예를 들어, GalNAc)

를 포함하는 tRNA 이펙터 분자(TREM)로서,

ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 뉴클레오타이드 내, 또는 TREM의 말단(예를 들어, 5' 또는 3' 말단), 또는 TREM의 뉴클레오타이드간 연결 내의 핵염기에 접합되는, tRNA 이펙터 분자(TREM).

청구항 2

제1항에 있어서, 각각의 x는 1인, TREM.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 ASGPR 모이어티는 L1, ASt 도메인1, L2, DH 도메인, L3, ACH 도메인, VL 도메인, TH 도메인, L4, 또는 ASt 도메인 내에 존재하는, TREM.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 L1 내에 존재하는, TREM.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1 내에 존재하는, TREM.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 L2 내에 존재하는, TREM.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 DH 도메인 내에 존재하는, TREM.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 L3 내에 존재하는, TREM.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 ACH 도메인 내에 존재하는, TREM.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 VL 도메인 내에 존재하는, TREM.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TH 도메인 내에 존재하는, TREM.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 L4 내에 존재하는, TREM.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인2 내에 존재하는, TREM.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 L1, ASt 도메인1, 또는 ASt 도메인2 중 하나 내에 존재하는, TREM.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 뉴클레오타이드 내, 또는 TREM의 말단(예를 들어, 5' 또는 3' 말단), 또는 TREM의 뉴클레오타이드간 연결 내의 핵염기에 (예를 들어, 핵염기 모이어티의 질소 또는 탄소 원자에서) 공유 결합되는, TREM.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티(예를 들어, GalNAc 모이어티, 예를 들어 GalNAc)는 TREM의 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵염기는 자연적으로 발생하는 핵염기 또는 비자연적으로 발생하는 핵염기인, TREM.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵염기는 우라실, 아데닌, 구아닌, 시토신, 티민, 또는 이의 변이체를 포함하는, TREM.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티(예를 들어, GalNAc 모이어티, 예를 들어 GalNAc)는 TREM 내 말단의 한쪽 또는 양쪽에 결합되는, TREM.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티(예를 들어, GalNAc 모이어티, 예를 들어, GalNAc)는 TREM의 5' 말단에 결합되는, TREM.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티(예를 들어, GalNAc 모이어티, 예를 들어, GalNAc)는 TREM의 3' 말단에 결합되는, TREM.

청구항 22

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재하는, TREM.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나의 서열을 포함하는, TREM.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM의 서열, 예를 들어 표 12에 제공된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 포함하는, TREM.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM의 서열, 예를 들어 표 12에 제공된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나와 적어도 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 포함하는, TREM.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt, 60개 nt, 65개 nt, 70개 nt, 또는 75개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함하는, TREM.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나의 적어도 60개 nt, 65개 nt, 70개 nt, 또는 75개 nt를 포함하는, TREM.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 TREM의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt, 60개 nt, 65개 nt, 70개 nt, 또는 75개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함하는, TREM.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 TREM의 적어도 60개 nt, 65개 nt, 70개 nt, 또는 75개 nt를 포함하는, TREM.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 제공된 서열번호 622 내지 652 중 어느 하나와 1개 리보뉴클레오타이드(nt), 2개 nt, 3개 nt, 4개 nt, 5개 nt, 6개 nt, 7개 nt, 8개 nt, 9개 nt, 10개 nt, 12개 nt, 14개 nt, 16개 nt, 18개 nt, 또는 20개 nt 이하로 상이한 서열을 포함하는, TREM.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 서열번호 622, 서열번호 650, 및 서열번호 653으로부터 선택되는, TREM.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 서열번호 622와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한, TREM.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 서열번호 650과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한, TREM.

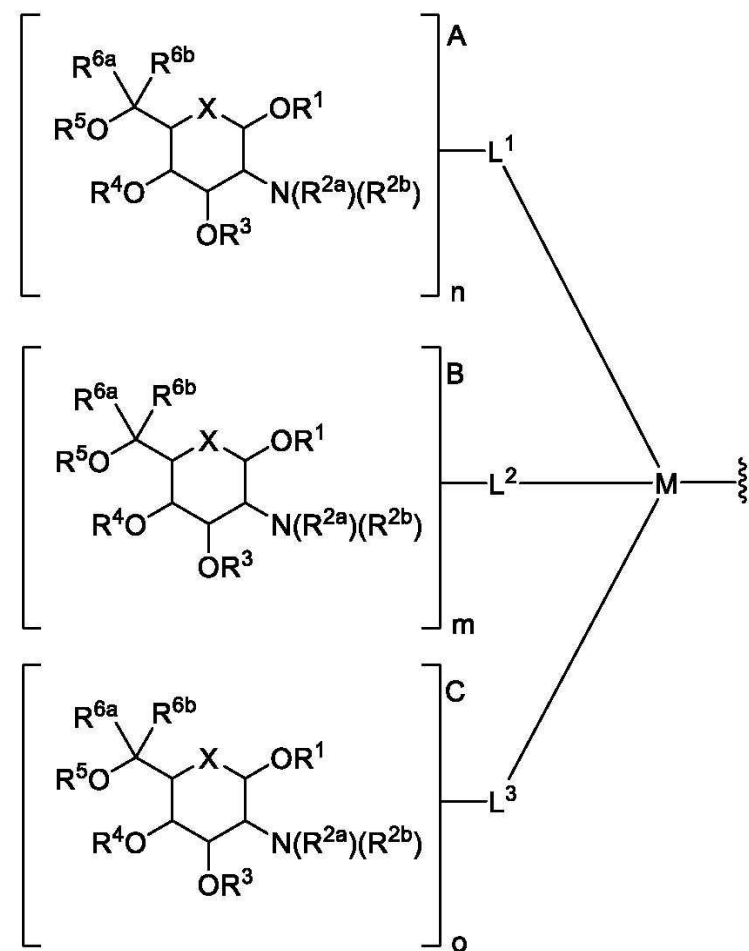
청구항 34

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 서열번호 653과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한, TREM.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화학식 III-b의 구조 또는 이의 염을 포함하는, TREM:

[화학식 III-b]



(여기서:

각각 X는 독립적으로 O, N(R⁷), 또는 S이고;

R¹, R³, R⁴, 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C(O)-알킬, C(O)-알케닐, C(O)-알키닐, C(O)-헤테로알킬, C(O)-할로알킬, C(O)-아릴, C(O)-헤테로아릴, C(O)-사이클로알킬, 또는 C(O)-헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R⁸로 선택적으로 치환되거나;

R³ 및 R⁴는 산소 원자와 함께 연결되어 하나 이상의 R⁸로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

R^{2a}는 수소 또는 알킬이고;

R^{2b}는 -C(O)알킬(예를 들어, C(O)CH₃)이고;

R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-OR^A$, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^9 로 선택적으로 치환되고;

R^7 은 수소, 알킬, 또는 $C(O)$ -알킬이고;

R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

R^A 는 수소, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐이고;

L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 링커이고;

m , n , 및 o 는 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수이고;

M 은 링커이고,

" ξ "은 분지점, 추가적인 링커, 또는 TREM에 대한 부착점, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단을 나타냄).

청구항 36

제35항에 있어서, X 는 0인, TREM.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬(예를 들어, CH_3)인, TREM.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a} 는 수소이고 R^{2b} 는 $C(O)CH_3$ 인, TREM.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 수소인, TREM.

청구항 40

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, m , n , 및 o 는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수인, TREM.

청구항 41

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, m , n , 및 o 는 각각 독립적으로 1인, TREM.

청구항 42

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함하는, TREM.

청구항 43

제35항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 절단 가능하거나 절단 가능하지 않은, TREM.

청구항 44

제35항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 폴리에틸렌 글리콜 기를 포함하

는, TREM.

청구항 45

제35항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, M은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌기를 포함하는, TREM.

청구항 46

제35항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, M은 에스테르, 아마이드, 디설파이드, 에테르, 카르보네이트, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴기를 포함하는, TREM.

청구항 47

제35항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, M은 절단 가능하거나 절단 가능하지 않은, TREM.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 갈락토스(Gal), 갈락토사민(GalNH_2), 또는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함하는, TREM.

청구항 49

제1486항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 복수의 갈락토스(Gal), 갈락토사민(GalNH_2), 또는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함하는, TREM.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 ASGPR 탄수화물 및 ASGPR 링커를 포함하는, TREM.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 트리안테너리(triantennary) GalNAc 모이어티를 포함하는, TREM.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 화합물, 예를 들어 화합물 번호 99 내지 131 중 어느 하나인, TREM.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티 또는 자연적으로 발생하는 tRNA를 포함하지 않는 TREM에 비해, 단백질 합성을 지원하는 능력을 보유하는, TREM.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티 또는 자연적으로 발생하는 tRNA를 포함하지 않는 TREM에 비해, 합성 효소에 의해 하전되는 능력을 보유하는, TREM.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티 또는 자연적으로 발생하는 tRNA를 포함하지 않는 TREM에 비해, 신장 인자에 의해 결합되는 능력을 보유하는, TREM.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티 또는 자연적으로 발생하는 tRNA를 포함하지 않는 TREM에 비해, 아미노산을 펩타이드 사슬에 도입시키는 능력을 보유하는, TREM.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티 또는 자연적으로 발생하는 tRNA를 포함하지 않는 TREM에 비해, 신장을 지원하거나 개시를 지원하는 능력을 보유하는, TREM.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 ASGPR에 대한 결합 친화도가 0.01 nM 내지 100 mM인, TREM.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM은 화학적 변형(예를 들어, 자연적으로 발생하는 변형 또는 비자연적으로 발생하는 화학적 변형)을 추가로 포함하는, TREM.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 TREM을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 61

제60항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 성분, 예를 들어 부형제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 62

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 TREM을 포함하는 지질 나노입자 제형.

청구항 63

제60항 또는 제61항의 약제학적 조성물을 포함하는 지질 나노입자 제형.

청구항 64

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 TREM을 제조하는 방법.

청구항 65

PTC와 연관된 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 데 사용하기 위한 조성물로서, 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM(예를 들어, 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 TREM) 또는 제60항 또는 제61항의 약제학적 조성물, 또는 제62항 또는 제63항의 지질 나노입자 제형을 대상체에게 투여하는 단계를 포함함으로써, 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는, 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 미국 가출원 63/130,373, 미국 가출원 63/130,374, 미국 가출원 63/130,375, 미국 가출원 63/130,377, 미국 가출원 63/130,381, 및 미국 가출원 63/130,387에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 2020년 12월 23일에 출원되었다. 상기 출원 각각의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] tRNA는 단백질을 개시하고 신장하는 능력을 비롯하여 많은 기능을 보유하는 복합 RNA 분자이다.

발명의 내용**해결하려는 과제**

과제의 해결 수단

- [0004] 본 개시내용은 특히 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 결합 모이어티를 포함하는 tRNA-기반 이펙터 분자(TREM) 실체(entity)뿐만 아니라, 이의 조성물 및 사용 방법을 특징으로 한다. ASGPR 결합 모이어티는 TREM 실체 내, 또는 TREM 실체의 뉴클레오타이드간 연결 내, 또는 TREM 실체의 말단(예를 들어, 5' 또는 3' 말단)의 핵염기에 접합될 수 있다. 일 구현예에서, TREM 실체는 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편을 포함한다. 일 구현예에서, 핵염기는 아데닌, 티민, 시토신, 구아노신, 또는 우라실, 또는 이의 변이체 또는 변형된 형태를 포함한다.
- [0005] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 TREM 실체(예를 들어, TREM)는 하기 식 A의 서열을 포함하며: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[DH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[VL 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2](A), 여기서 독립적으로 TREM은 ASGPR 결합 모이어티를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASGPR 탄수화물 및 ASGPR 링커를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 갈락토스(Gal) 및/또는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 복수의 Gal 및/또는 GalNAc 모이어티(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개, 또는 그 이상의 Gal 및/또는 GalNAc 모이어티)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 트리안테나리(triantennary)를 GalNAc 모이어티를 포함한다. 일 구현예에서, TREM은 화학적 변형(예를 들어, TREM 내에서 포스포티오레이트 뉴클레오타이드간 연결, 또는 리보스 모이어티 상의 2'-변형)을 추가로 포함한다.
- [0006] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 뉴클레오타이드 내 핵염기 상에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 5' 말단 상에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 3' 말단 상에 존재한다.
- [0007] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 L1, ASt 도메인1, L2, DH 도메인, L3, ACH 도메인, VL 도메인, TH 도메인, L4, 및 ASt 도메인2로부터 선택되는 TREM 도메인에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 L1 영역에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 L2 영역에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 DH 도메인에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 L3 영역에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ACH 도메인에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 VL 도메인에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TH 도메인에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 L4 영역에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인2에 존재한다.
- [0008] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 단백질 합성을 지원하고/하거나, 합성효소에 의해 하전되고/되거나, 신장 인자에 의해 결합되고/되거나, 아미노산을 펩타이드 사슬에 도입하고/하거나, 신장을 지원하고/하거나, 개시를 지원하는 능력을 보유한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화학적 변형 없이 적어도 X개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 여기서 X는 10 초과이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화학적 변형을 포함하지 않는 5, 10, 또는 15개 이하의 뉴클레오타이드 유형(예를 들어, A, T, C, G 또는 U)을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화학적 변형을 포함하지 않는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 또는 80개 이하의 뉴클레오타이드 유형(예를 들어, A, T, C, G 또는 U)을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화학적 변형을 포함하는 적어도 X개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하며, 여기서 X는 10 초과이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화학적 변형을 포함하는 5, 10, 또는 15개 초과 뉴클레오타이드 유형(예를 들어, A, T, C, G 또는 U)을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화학적 변형을 포함하는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 또는 80개의 뉴클레오타이드 유형(예를 들어, A, T, C, G 또는 U)을 포함한다. 일 구현예에서, 화학적 변형은 자연적으로 발생하는 화학적 변형 또는 비자연적으로 발생하는 화학적 변형(예를 들어, TREM 내에서 포스포티오레이트 뉴클레오타이드간 연결, 또는 리보스 상의 2'-변형)이다. 일 구현예에서, 화학적 변형은 형광단을 포함한다.
- [0009] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM, 또는 이의 조성물은 조기 종결 코돈(PTC)을 갖는 내인성 오픈 리딩 프레임(ORF)을 포함하는 핵산 서열에 상응하는 RNA 또는 이에 의해 인코딩된 폴리펩타이드의 생산 매개변수(예를 들어, 발현 매개변수 및/또는 신호전달 매개변수)를 조절하는 데 사용될 수 있다.

- [0010] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM, 또는 이의 조성물은 대상체에서, 내인성 오픈 리딩 프레임(ORF)(여기서, ORF는 조기 종결 코돈(PTC)을 포함함)에 상응하는 mRNA 또는 이에 의해 인코딩된 폴리펩타이드의 생산 매개변수를 조절하기에 충분한 양으로 및/또는 시간 동안 대상체를 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM 또는 이의 조성물과 접촉시킴으로써, 상기 mRNA 또는 폴리펩타이드의 생산 매개변수를 조절하는 방법에서 사용될 수 있으며, 여기서 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 제1 서열을 갖는 코돈과 쌍을 형성하는 안티코돈을 가짐으로써, 대상체에서 생산 매개변수를 조절한다. 일 구현예에서, 생산 매개변수는, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같이 신호전달 매개변수 및/또는 발현 매개변수를 포함한다.
- [0011] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM, 또는 이의 조성물은 조기 종결 코돈(PTC)을 포함하는 내인성 오픈 리딩 프레임(ORF)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM, 또는 이의 조성물을 제공하는 단계(여기서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 ORF의 PTC와 쌍을 형성하는 안티코돈을 포함함); 대상체를 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM 또는 이의 조성물과 대상체를 치료하기에 충분한 양으로 및/또는 시간 동안 접촉시키는 단계를 포함함으로써, 대상체를 치료한다. 일 구현예에서, PTC는 UAA, UGA 또는 UAG를 포함한다.
- [0012] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM, 또는 이의 조성물은 조기 종결 코돈(PTC)과 연관된 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법에서 사용될 수 있으며, 이는 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM 또는 조성물을 제공하는 단계; 대상체를 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM 또는 이의 조성물과 대상체를 치료하기에 충분한 양으로 및/또는 시간 동안 접촉시키는 단계를 포함함으로써, 대상체를 치료한다. 일 구현예에서, PTC는 UAA, UGA 또는 UAG를 포함한다. 일 구현예에서, PTC와 연관된 질환 또는 장애는 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애, 예를 들어 암 또는 단일유전자성 질환이다.
- [0013] 전술한 TREM 실체 중 임의의 것의 추가적인 특징(예를 들어, TREM, TREM 코어 단편, TREM 단편, TREM 조성물, 제제, TREM 조성물 및 제제를 제조하는 방법, 및 TREM 조성물 및 제제를 사용하는 방법은 다음의 열거된 구현예 중 하나 이상을 포함한다).
- [0014] 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여, 본 명세서에 기재된 본 발명의 특정 구현예에 대한 다수의 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 그러한 등가물은 하기 열거된 구현예에 의해 포함되고자 한다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1A 내지 1J는 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 예시적인 TREM으로 형질감염된 ASGPR-발현 U2OS 세포를 도시하는 이미지이다. 이 실험에서, 서열을 따라 다양한 위치에서 ASGPR 결합 모이어티를 갖고 Cy3에 접합된 서열번호 650 백본을 포함하는 TREM의 흡수를 모니터링하고 형광 현미경으로 가시화하였다.
- 도 2는 도 1A 내지 1J의 형광 현미경 검사 결과의 그래프 표현이다. 결과는 세포에 주어진 올리고의 농도(nM)에 대한 평균 강도로 도시되어 있다.
- 도 3A 내지 3H는 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 예시적인 TREM으로 형질감염된 ASGPR-발현 U2OS 세포를 도시하는 이미지이다. 이 실험에서, 서열을 따라 다양한 위치에서 ASGPR 결합 모이어티를 갖고 Cy3에 접합된 서열번호 650 백본을 포함하는 TREM의 흡수를 모니터링하고 형광 현미경으로 가시화하였다.
- 도 4는 도 3A 내지 3H의 형광 현미경 검사 결과의 그래프 표현이다. 결과는 세포에 주어진 올리고의 농도(nM)에 대한 평균 강도로 도시되어 있다.
- 도 5A 내지 5J는 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 예시적인 TREM으로 형질감염된 ASGPR-발현 U2OS 세포를 도시하는 이미지이다. 이 실험에서, 서열을 따라 다양한 위치에서 ASGPR 결합 모이어티를 갖고 Cy3에 접합된 서열번호 622 백본을 포함하는 TREM의 흡수를 모니터링하고 형광 현미경으로 가시화하였다.
- 도 6은 도 5A 내지 5J의 형광 현미경 검사 결과의 그래프 표현이다. 결과는 세포에 주어진 올리고의 농도(nM)에 대한 평균 강도로 도시되어 있다.
- 도 7A 내지 7J는 일차 인간 간세포에 의해 본 명세서에 기재된 바와 같은 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 예시적인 TREM의 흡수를 도시하는 이미지이다. 이 실험에서, 서열을 따라 다양한 위치에서 ASGPR 결합 모이어티를 갖고 Cy3에 접합된 서열번호 650 백본을 포함하는 TREM의 흡수를 모니터링하고 형광 현미경으로 가시화하였다.
- 도 8은 도 7A 내지 7J의 형광 현미경 검사 결과의 그래프 표현이다. 결과는 세포에 주어진 올리고의 농도(nM)에 대한 평균 강도로 도시되어 있다.

도 9A 내지 9H는 일차 인간 간세포에 의해 본 명세서에 기재된 바와 같은 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 예시적인 TREM의 흡수를 도시하는 이미지이다. 이 실험에서, 서열을 따라 다양한 위치에서 ASGPR 결합 모이어티를 갖고 Cy3에 접합된 서열번호 653 백본을 포함하는 TREM의 흡수를 모니터링하고 형광 현미경으로 가시화하였다.

도 10은 도 9A 내지 9H의 형광 현미경 검사 결과의 그래프 표현이다. 결과는 세포에 주어진 올리고의 농도(nM)에 대한 평균 강도로 도시되어 있다.

도 11A 내지 11J는 일차 인간 간세포에 의해 본 명세서에 기재된 바와 같은 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 예시적인 TREM의 흡수를 도시하는 이미지이다. 이 실험에서, 서열을 따라 다양한 위치에서 ASGPR 결합 모이어티를 갖고 Cy3에 접합된 서열번호 622 백본을 포함하는 TREM의 흡수를 모니터링하고 형광 현미경으로 가시화하였다.

도 12는 도 11A 내지 11J의 형광 현미경 검사 결과의 그래프 표현이다. 결과는 세포에 주어진 올리고의 농도(nM)에 대한 평균 강도로 도시되어 있다.

도 13은 nLUC-조기 종결 코돈(PTC) 리포터로 형질감염된 ASGPR-발현 U2OS 세포에 의한 예시적인 TREM 흡수의 결과를 도시하는 그래프이다. 서열에 따른 위치에서 ASGPR-결합 모이어티를 포함하는 서열번호 650 백본을 포함하는 예시적인 TREM을 RNAiMAX 형질감염 시약을 사용하여 형질감염시켰다. 결과는 모의(TREM 없음) 샘플에 대한 배수 변화로 나타나 있다.

도 14는 nLUC-조기 종결 코돈(PTC) 리포터로 형질감염된 ASGPR-발현 U2OS 세포에 의한 예시적인 TREM 흡수의 결과를 도시하는 그래프이다. 서열에 따른 위치에서 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 서열번호 653 백본을 포함하는 예시적인 TREM을 RNAiMAX 형질감염 시약을 사용하여 형질감염시켰다. 결과는 모의(TREM 없음) 샘플에 대한 배수 변화로 나타나 있다.

도 15는 nLUC-조기 종결 코돈(PTC) 리포터로 형질감염된 ASGPR-발현 U2OS 세포에 의한 예시적인 TREM 흡수의 결과를 도시하는 그래프이다. 서열에 따른 위치에서 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 서열번호 622 백본을 포함하는 예시적인 TREM을 RNAiMAX 형질감염 시약을 사용하여 형질감염시켰다. 결과는 모의(TREM 없음) 샘플에 대한 배수 변화로 나타나 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 개시내용은 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 결합 모이어티를 포함하는 tRNA-기반 이펙터 분자(TREM) 실체(예를 들어, TREM, TREM 코어 단편, 및 TREM 단편)뿐만 아니라, 이의 조성물 및 관련 사용 방법을 특징으로 한다. 본 명세서에 개시된 바와 같이, TREM 실체(예를 들어, TREM)는 다양한 세포 과정을 매개할 수 있는 복합 분자이다. 약제학적 TREM 조성물, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 이들 기능을 조절하기 위해 세포, 조직, 또는 대상체에 투여될 수 있다.

[0017] 정의

[0018] 본 명세서에서 사용되는 "수용자 줄기 도메인(AStD)"이란 용어는 아미노산에 결합하는 도메인을 지칭한다. 일 구현예에서, AStD는 ASt 도메인 1 및 ASt 도메인 2를 포함한다. 예를 들어, ASt 도메인 1은 TREM의 5' 말단 또는 그 근처에 있고 ASt 도메인 2는 TREM의 3' 말단 또는 그 근처에 있다. AStD는, 예를 들어 다른 야생형 tRNA에 존재하는 경우에 아미노산, 예를 들어 이의 동족 아미노산 또는 비동족 아미노산의 수용, 및 폴리펩타이드 사슬의 개시 또는 신장에서의 아미노산(AA)의 전달을 매개하기에 충분한 RNA 서열을 포함한다. 통상적으로, AStD는 합성 효소 인식의 일부인 수용자 줄기 하전을 위한 3'-말단 아데노신(CCA)을 포함한다. 일 구현예에서, AStD는 자연적으로 발생하는 AStD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 AStD와 적어도 75, 80, 85, 85, 90, 95, 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 구현예에서, TREM은 AStD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 AStD의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이의 단편은 구현예에서 AStD 활성을 갖고, 기타 구현예에서는 AStD 활성을 갖지 않는다. 당업자는 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 서열로부터 본 명세서에 언급된 도메인, 줄기, 루프, 또는 다른 서열 특징부 중 임의의 것에 대한 적절한 상응하는 서열을 결정할 수 있다. 예를 들어, 당업자는 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 tRNA 서열로부터의 AStD에 상응하는 서열을 결정할 수 있다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 AStD 내에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 AStD의 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 AStD의 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 AStD 내의 말단(예를 들어, 5' 또는 3' 말단) 상에 존재한다.

[0019] 일 구현예에서, ASt 도메인 1은 TREM 서열 내의 위치 1 내지 9를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 서열 내의 ASt 도메인1(예를 들어, 위치 1 내지 9) 내에 존재한다. 일 구현예에서, ASt 도메인2는

TREM 서열 내의 위치 65 내지 76을 포함한다. 일 구현예에서, ASPGR 결합 모이어티는 TREM 서열 내의 ASt 도메인 1(예를 들어, 위치 65 내지 76) 내에 존재한다.

- [0020] 일 구현예에서, AStD는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속하거나, 1, 2, 5 또는 10개 위치 이하로 공통 서열과 상이하다. 일 구현예에서, ASPGR 결합 모이어티는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속하거나, 1, 2, 5 또는 10개 위치 이하로 공통 서열과 상이한 AStD와 함께 존재한다.
- [0021] 일 구현예에서, AStD는 식 I_{ZZZ}의 잔기 R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇(예시적인 ASt 도메인2) 및 잔기 R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁(예시적인 ASt 도메인2)을 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 I_{ZZZ}는 모든 종을 지칭한다.
- [0022] 일 구현예에서, AStD는 식 II_{ZZZ}의 잔기 R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇ 및 잔기 R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁을 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 II_{ZZZ}는 포유동물을 지칭한다.
- [0023] 일 구현예에서, AStD는 식 III_{ZZZ}의 잔기 R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇ 및 잔기 R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁을 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 III_{ZZZ}는 인간을 지칭한다.
- [0024] 일 구현예에서, ZZZ는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타민, 글루타메이트, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 메티오닌, 류신, 라이신, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 또는 발린의 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다.
- [0025] 본 명세서에서 사용되는 "안티코돈 헤어핀 도메인(ACHD)"이란 용어는 mRNA 내의 각각의 코돈과 결합하는 안티코돈을 포함하는 도메인을 지칭하고, 예를 들어 다른 야생형 tRNA에 존재하는 경우에 (흔들림(wobble)이 있는 또는 흔들림 없이) 코돈과의 쌍 형성을 매개하기에 충분한 서열, 예를 들어 안티코돈 삼중자(triplet)를 포함한다. 일 구현예에서, ACHD는 자연적으로 발생하는 ACHD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 ACHD와 적어도 75, 80, 85, 85, 90, 95, 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 구현예에서, TREM은 ACHD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 ACHD의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이의 단편은 구현예에서 ACHD 활성을 갖고, 기타 구현예에서는 ACHD 활성을 갖지 않는다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ACHD 내에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ACHD의 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합된다.
- [0026] 일 구현예에서, ACHD는 TREM 서열 내의 위치 27 내지 43을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 서열 내의 ACHD(예를 들어, 위치 27 내지 43) 내에 존재한다.
- [0027] 일 구현예에서, ACHD는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속하거나, 1, 2, 5 또는 10개 위치 이하로 공통 서열과 상이하다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열 내 또는 1, 2, 5 또는 10개 위치 이하로 공통 서열과 상이한 서열 내에 존재한다.
- [0028] 일 구현예에서, ACHD는 식 I_{ZZZ}의 잔기 -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆을 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 I_{ZZZ}는 모든 종을 지칭한다.
- [0029] 일 구현예에서, ACHD는 식 II_{ZZZ}의 잔기 -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆을 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 II_{ZZZ}는 포유동물을 지칭한다.
- [0030] 일 구현예에서, ACHD는 식 III_{ZZZ}의 잔기 -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆을 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 III_{ZZZ}는 인간을 지칭한다.
- [0031] 일 구현예에서, ZZZ는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타민, 글루타메이트, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 메티오닌, 류신, 라이신, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 또는 발린의 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다.
- [0032] 일 구현예에서, TREM 실체의 안티코돈은 3개의 뉴클레오타이드 잔기를 포함하고 3개의 뉴클레오타이드 코돈과 쌍을 형성한다. 일 구현예에서, TREM 실체의 안티코돈은 3개의 뉴클레오타이드 잔기로 이루어지고 3개의 뉴클레오타이드 잔기로 이루어진 안티코돈과 쌍을 형성한다. 일 구현예에서 TREM 실체의 안티코돈은 4, 5개 또는 그 이상 수의 뉴클레오타이드 잔기를 갖는 코돈과 쌍을 형성하지 않지만 3개 코돈 뉴클레오타이드 잔기와만 상을 형성한다.

- [0033] 일 구현예에서, TREM 실체는 mRNA의 리딩 프레임을 변경하지 않는다. 일 구현예에서, TREM 실체의 안티코돈은 mRNA의 삼중자 코돈과 쌍을 형성하지만 인접한 뉴클레오타이드와 쌍을 형성하지 않는다.
- [0034] 일 구현예에서, TREM 실체의 사용은 mRNA로부터 전사된 폴리펩타이드의 길이를 변경하지 않으며, 예를 들어 종결 코돈, 예를 들어 조기 종결 코돈을 억제하지 않는다. 일 구현예에서, TREM은 mRNA의 ORF의 길이를 변경하지 않는다.
- [0035] 본 명세서에서 사용되는 "아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 결합 모이어티"란 용어는 아시알로당단백질 수용체에 결합하는 모이어티를 지칭한다. 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 ASGPR 결합 모이어티는 (i) ASGPR 탄수화물 및 (ii) ASGPR 링커(예를 들어, 탄수화물을 TREM에 연결하는 링커)를 포함하는 구조를 지칭한다. 예시적인 ASGPR 모이어티는 갈락토스(Gal), 갈락토사민(GalNH₂), 또는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티, 예를 들어 Gal, GalNH₂, 또는 GalNAc, 또는 이의 유사체를 포함한다. ASGPR 결합 모이어티는 화학적 보호기, 예를 들어 아세틸 기 또는 메틸 기에 의해 보호될 수 있는 작용기(예를 들어, 하이드록실 기, 카르복실레이트 기, 아민)를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 트리안테너리를 GalNAc 모이어티를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 본 명세서에 추가로 상세히 기재된 ASGPR 결합 모이어티일 수 있다.
- [0036] 본 명세서에서 사용되는 "동족 어댑터 기능 TREM"이란 용어는 TREM의 안티코돈과 본질적으로 연관된 AA(동족 AA)와의 개시 또는 신장을 매개하는 TREM을 지칭한다.
- [0037] 본 명세서에서 사용되는 "감소된 발현"이란 용어는 참조물질과 비교하여 감소되는 것을 지칭하며, 예를 들어 제어 영역의 변경 또는 작용제의 첨가로 인해 대상 생성물의 발현이 감소되는 경우 이는 변경 또는 첨가가 없는 다른 유사한 세포와 비교하여 감소되는 것이다.
- [0038] 본 명세서에서 사용되는 디하이드로우리딘 헤어핀 도메인(DHD)이란 용어는, 예를 들어 다른 야생형 tRNA에 존재하는 경우 아미노아실-tRNA 합성 효소의 인식을 매개하기에 충분한 RNA 서열을 포함하고, 예를 들어 TREM의 아미노산 하전을 위한 아미노아실-tRNA 합성 효소에 대한 인식 부위로서 작용하는 도메인을 지칭한다. 구현예에서, DHD는 TREM의 3차 구조의 안정화를 매개한다. 일 구현예에서 DHD는 자연적으로 발생하는 DHD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 DHD와 적어도 75, 80, 85, 85, 90, 95, 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 구현예에서, TREM은 DHD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 DHD의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이의 단편은 구현예에서 DHD 활성을 갖고, 기타 구현예에서는 DHD 활성을 갖지 않는다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 DHD 내에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 DHD의 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합된다.
- [0039] 일 구현예에서, DHD는 TREM 서열 내의 위치 10 내지 26을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 서열 내의 DHD(예를 들어, 위치 10 내지 26) 내에 존재한다.
- [0040] 일 구현예에서, DHD는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속하거나, 1, 2, 5 또는 10개 위치 이하로 공통 서열과 상이하다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열 내 또는 1, 2, 5 또는 10개 위치 이하로 공통 서열과 상이한 서열 내에 존재한다.
- [0041] 일 구현예에서, DHD는 식 I_{ZZZ}의 잔기 R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄ R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈을 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 I_{ZZZ}는 모든 종을 지칭한다.
- [0042] 일 구현예에서, DHD는 식 II_{ZZZ}의 잔기 R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄ R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈을 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 II_{ZZZ}는 포유동물을 지칭한다.
- [0043] 일 구현예에서, DHD는 식 III_{ZZZ}의 잔기 R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄ R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈을 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 III_{ZZZ}는 인간을 지칭한다.
- [0044] 일 구현예에서, ZZZ는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타민, 글루타메이트, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 메티오닌, 류신, 라이신, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신

또는 발린의 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다.

- [0045] 본 명세서에서 사용되는 "외인성 핵산"이란 용어는 참조 세포, 예를 들어 외인성 핵산이 도입된 세포에서 가장 가까운 서열에 존재하지 않거나 가장 가까운 서열과 적어도 1개의 뉴클레오타이드가 상이한 핵산 서열을 지칭한다. 일 구현예에서, 외인성 핵산은 TREM을 인코딩하는 핵산을 포함한다.
- [0046] 본 명세서에서 사용되는 "외인성 TREM"이란 용어는 다음과 같은 TREM을 지칭한다:
- [0047] (a) 참조 세포, 예를 들어 외인성 핵산이 도입된 세포에서 가장 가까운 서열 tRNA로부터 적어도 1개의 뉴클레오타이드 또는 1개의 전사 후 변형이 상이하거나;
- [0048] (b) 전사된 세포가 아닌 세포 내로 도입되어 있거나;
- [0049] (c) 자연적으로 발생하는 세포가 아닌 세포에 존재하거나;
- [0050] (d) 비야생형인 발현 프로파일, 예를 들어 수준 또는 분포를 가지며, 예를 들어 야생형보다 높은 수준에서 발현된다. 일 구현예에서, 발현 프로파일은 발현을 조절하는 핵산 내로 도입된 변화에 의해, 또는 RNA 분자의 발현을 조절하는 작용제의 첨가에 의해 매개될 수 있다. 일 구현예에서, 외인성 TREM은 특성 (a) 내지 특성 (d) 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함한다.
- [0051] 본 명세서에서 사용되는 "GMP 등급 조성물"이란 용어는 현행의 우수 제조 관리 기준(cGMP) 가이드라인, 또는 기타 유사한 요건을 준수하는 조성물을 지칭한다. 일 구현예에서, GMP 등급 조성물은 약제학적 제품으로서 사용될 수 있다.
- [0052] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "증가하는" 및 "감소하는"은 각각 참조물질에 비해 특정 측정의 기능, 발현 또는 활성의 양을 더 많이 또는 더 적게 초래하는 조절을 지칭한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 TREM의 세포, 조직 또는 대상체에 대한 투여 이후, 본 명세서에 기재된 바와 같은 측정 마커(예를 들어, 단백질 번역, mRNA 안정성, 단백질 접힘)의 양은 투여 전 마커의 양에 비해 또는 음성 대조군 작용제의 효과에 비해 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 98%, 2×, 3×, 5×, 10× 또는 그 이상 증가 또는 감소될 수 있다. 측정은 투여가 인용된 효과를 가졌던 시간대에, 예를 들어 치료가 시작된 후 적어도 12시간, 24시간, 1주, 1개월, 3개월 또는 6개월에 투여 이후에 측정될 수 있다.
- [0053] 본 명세서에서 사용되는 "증가된 발현"이란 용어는 참조물질과 비교하여 증가되는 것을 지칭하며, 예를 들어 제어 영역의 변경 또는 작용제의 첨가로 인해 대상 생성물의 발현이 증가되는 경우 이는 변경 또는 첨가가 없는 다른 유사한 세포와 비교하여 증가되는 것이다.
- [0054] 본 명세서에서 사용되는 '링커 2 영역(L2)'이란 용어는 "공통 서열" 부문에서 제공되는 공통 서열의 잔기 R₈-R₉를 포함하는 링커를 지칭한다.
- [0055] 본 명세서에서 사용되는 '링커 3 영역(L3)'이란 용어는 "공통 서열" 부문에서 제공되는 공통 서열의 잔기 R₂₉를 포함하는 링커를 지칭한다.
- [0056] 본 명세서에서 사용되는 '링커 4 영역(L4)'이란 용어는 "공통 서열" 부문에서 제공되는 공통 서열의 잔기 R₇₂를 포함하는 도메인을 지칭한다.
- [0057] 뉴클레오타이드와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "변형"이란 용어는 대상 뉴클레오타이드의 화학 구조의 변형, 예를 들어 공유 결합 변형을 지칭한다. 일 구현예에서, 변형은 TREM의 뉴클레오타이드의 핵염기, 뉴클레오타이드 당, 또는 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재한다. 변형은 자연적으로 발생하거나 비자연적으로 발생할 수 있다. 일 구현예에서, 변형은 비자연적으로 발생한다. 일 구현예에서, 변형은 자연적으로 발생한다. 일 구현예에서, 변형은 합성 변형이다. 일 구현예에서, 변형은 표 5, 6, 7, 8 또는 9에 제공된 변형이다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되는 "자연적으로 발생하는 뉴클레오타이드"란 용어는 비자연적으로 발생하는 변형을 포함하지 않는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 일 구현예에서, 이 용어는 자연적으로 발생하는 변형을 포함한다.
- [0059] 본 명세서에서 사용되는 "뉴클레오타이드"란 용어는 당, 통상적으로 오량체 당; 핵염기; 및 포스페이트 연결기(예를 들어, 뉴클레오타이드간 연결)를 포함하는 실체를 지칭한다. 일 구현예에서, 뉴클레오타이드는 자연적으로 발생하는, 예를 들어 인간 세포에서 자연적으로 발생하는, 뉴클레오타이드, 예를 들어 아데닌, 티민,

구아닌, 시토신, 또는 우라실 뉴클레오타이드를 포함한다.

- [0060] 본 명세서에서 사용되는 "티민 헤어핀 도메인(THD)"이란 용어는, 예를 들어 다른 약생형 tRNA에 존재하는 경우 리보솜의 인식을 매개하기에 충분한 RNA 서열을 포함하고, 예를 들어 번역 동안 리보솜이 TREM-리보솜 복합체를 형성하기 위한 인식 부위로서 작용하는 도메인을 지칭한다. 일 구현예에서 THD는 자연적으로 발생하는 THD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 THD와 적어도 75, 80, 85, 85, 90, 95, 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 구현예에서, TREM은 THD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 THD의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이의 단편은 구현예에서 THD 활성을 갖고, 기타 구현예에서는 THD 활성을 갖지 않는다. 일 구현예에서, ASPGR 결합 모이어티는 THD 내에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 THD의 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합된다.
- [0061] 일 구현예에서, THD는 TREM 서열 내의 위치 50 내지 64를 포함한다. 일 구현예에서, ASPGR 결합 모이어티는 TREM 서열 내의 THD(예를 들어, 위치 50 내지 64) 내에 존재한다.
- [0062] 일 구현예에서, THD는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속하거나, 1, 2, 5 또는 10개 위치 이하로 공통 서열과 상이하다.
- [0063] 일 구현예에서, THD는 식 I _{ZZZ}의 잔기 -R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄를 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 I _{ZZZ}는 모든 종을 지칭한다.
- [0064] 일 구현예에서, THD는 식 II _{ZZZ}의 잔기 -R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄를 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 II _{ZZZ}는 포유동물을 지칭한다.
- [0065] 일 구현예에서, THD는 식 II _{ZZZ}의 잔기 -R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄를 포함하며, 여기서 ZZZ는 20개 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다. 일부 구현예에서, 식 III _{ZZZ}는 인간을 지칭한다.
- [0066] 일 구현예에서, ZZZ는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타민, 글루타메이트, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 메티오닌, 류신, 라이신, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 또는 발린의 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다.
- [0067] 본 명세서에서 사용되는 "tRNA-기반 이펙터 분자" 또는 "TREM"이란 용어는 하기 (a) 내지 (v)로부터의 구조 또는 특성을 포함하고, 재조합 TREM, 합성 TREM, 또는 이종성 세포로부터 발현된 TREM인 RNA 분자를 지칭한다. 본 발명에 기재된 TREM은 합성 분자이며, 예를 들어 무세포 반응, 예를 들어 고체상 또는 액체상 합성 반응에서 제조된다. TREM은 세포, 예를 들어 포유동물 세포, 예를 들어 인간 세포에서 만들어진 내인성 tRNA 분자로부터 변형의 일차 서열, 유형 또는 위치와 관련하여 화학적으로 구별된다. TREM은 (a) 내지 (v)의 복수(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개)의 구조 및 기능을 가질 수 있다.
- [0068] 일 구현예에서, TREM은 이것이 제조되는 구조 또는 방법에 의해 평가할 때 비천연적이다.
- [0069] 일 구현예에서, TREM은 다음 구조 또는 특성 중 하나 이상을 포함한다:
- [0070] (a') "공통 서열" 부문, 예를 들어 링커 1 영역에서 제공되는 공통 서열의 선택적인 링커 영역;
- [0071] (a) 통상적으로 ASt 도메인1 및 ASt 도메인2를 포함하는 수용자 줄기 도메인(AStD);
- [0072] (a'-1) "공통 서열" 부문, 예를 들어 링커 2 영역에서 제공되는 공통 서열의 잔기 R₈-R₉를 포함하는 링커인 링커 2 영역(L2);
- [0073] (b) DHD 또는 디하이드로우리딘 헤어핀 도메인(DHD);
- [0074] (b'-1) 링커 3 영역, 또는 L3;
- [0075] (c) ACHD 또는 안티코돈 헤어핀 도메인;
- [0076] (d) VLD, 또는 가변 루프 도메인(VLD);
- [0077] (e) THD 또는 티민 헤어핀 도메인(THD);

- [0078] (e'1) "공통 서열" 부문에서 제공되는 공통 서열의 잔기 R_{72} 를 포함하는 L4 링커;
- [0079] (f) 생리학적 조건 하에서, TREM은 줄기 구조 및 하나 또는 복수의 루프 구조, 예를 들어 1, 2, 또는 3개 루프를 포함한다. 루프는 본 명세서에 기재된 도메인, 예를 들어 (a) 내지 (e)로부터 선택되는 도메인을 포함할 수 있다. 루프는 하나 또는 복수의 도메인을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 줄기 또는 루프 구조는 자연적으로 발생하는 줄기 또는 루프 구조, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 줄기 또는 루프 구조와 적어도 75, 80, 85, 85, 90, 95, 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 구현예에서, TREM은 줄기 또는 루프 구조, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 줄기 또는 루프 구조의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이의 단편은 구현예에서 줄기 또는 루프 구조의 활성을 갖고, 기타 구현예에서는 줄기 또는 루프 구조의 활성을 갖지 않고;
- [0080] (g) 3차 구조, 예를 들어 L 형상의 3차 구조;
- [0081] (h) TREM이 아미노산(예를 들어 이의 동족 아미노산)의 수용을 매개하고, 폴리펩타이드 사슬의 개시 또는 신장에서 AA의 전달을 매개하는, 어댑터 기능;
- [0082] (i) TREM이 폴리펩타이드 사슬을 개시 또는 신장시키기 위해 TREM의 안티코돈과 본질적으로 연관된 아미노산(예를 들어, 동족 아미노산)의 수용 및 혼입을 매개하는, 동족 어댑터 기능;
- [0083] (j) TREM이 폴리펩타이드 사슬의 개시 또는 신장에서 TREM의 안티코돈과 본질적으로 연관된 아미노산이 아닌 아미노산(예를 들어, 비동족 아미노산)의 수용 및 혼입을 매개하는, 비동족 어댑터 기능;
- [0084] (k) 조절 기능, 예를 들어 후성적 기능(예를 들어, 유전자 침묵 기능 또는 신호전달 경로 조절 기능), 세포 운명 조절 기능, mRNA 안정성 조절 기능, 단백질 안정성 조절 기능, 단백질 형질도입 조절 기능, 또는 단백질 구획화 기능;
- [0085] (l) 리보솜 결합을 가능하게 하는 구조;
- [0086] (m) 전사 후 변형, 예를 들어 자연적으로 발생하는 전사 후 변형;
- [0087] (n) tRNA의 기능적 특성, 예를 들어 tRNA가 보유하는 특성 (h) 내지 (k) 중 임의의 것을 저해하는 능력;
- [0088] (o) 세포 운명을 조절하는 능력;
- [0089] (p) 리보솜 점유도를 조절하는 능력;
- [0090] (q) 단백질 번역을 조절하는 능력;
- [0091] (r) mRNA 안정성을 조절하는 능력;
- [0092] (s) 단백질 접힘 및 구조를 조절하는 능력;
- [0093] (t) 단백질 형질도입 또는 구획화를 조절하는 능력;
- [0094] (u) 단백질 안정성을 조절하는 능력; 또는
- [0095] (v) 신호전달 경로, 예를 들어 세포 신호전달 경로를 조절하는 능력.
- [0096] 일 구현예에서, TREM은 전장 tRNA 분자 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0097] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a) 내지 (e)를 포함한다.
- [0098] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a) 및 (c)를 포함한다.
- [0099] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c) 및 (h)를 포함한다.
- [0100] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h) 및 (b)를 포함한다.
- [0101] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h) 및 (e)를 포함한다.
- [0102] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (b) 및 (e)를 포함한다.
- [0103] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (b), (e) 및 (g)를 포함한다.
- [0104] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h) 및 (m)을 포함한다.
- [0105] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (m) 및 (g)를 포함한다.

- [0106] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (m) 및 (b)를 포함한다.
- [0107] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (m) 및 (e)를 포함한다.
- [0108] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (m), (g), (b) 및 (e)를 포함한다.
- [0109] 일 구현예에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (m), (g), (b), (e) 및 (q)를 포함한다.
- [0110] 일 구현예에서, TREM은
- [0111] (i) 아미노산과 결합하는 아미노산 부착 도메인(예를 들어, 본 명세서에 (a)에 기재된 바와 같은 AStD); 및
- [0112] (ii) mRNA 내의 각각의 코돈과 결합하는 안티코돈(예를 들어, 본 명세서에 (c)에 기재된 바와 같은 ACHD)을 포함한다.
- [0113] 일 구현예에서, TREM은 (ii)에 대한 (i)의 공유 결합을 제공하는 가요성 RNA 링커를 포함한다.
- [0114] 일 구현예에서, TREM은 단백질 번역을 매개한다.
- [0115] 일 구현예에서, TREM은 제1과 제2 구조 또는 도메인 사이에 공유 연결을 제공하는 링커, 예를 들어 RNA 링커, 예를 들어 가요성 RNA 링커를 포함한다. 일 구현예에서, RNA 링커는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 리보뉴클레오타이드를 포함한다. TREM은 하나 또는 복수의 링커를 포함할 수 있으며, 예를 들어 구현예에서 (a), (b), (c), (d) 및 (e)를 포함하는 TREM은 제1과 제2 도메인 사이에 제1 링커를 갖고, 제3 도메인과 다른 도메인 사이에 제2 링커를 갖는다.
- [0116] 일 구현예에서, TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[DH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[VL 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2].
- [0117] 일 구현예에서, TREM은 표 1에 열거된 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열과 적어도 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일하거나, 이와 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30개 이하의 리보뉴클레오타이드만큼 차이가 나는 RNA 서열, 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함한다. 일 구현예에서, TREM은 표 1에 열거된 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열, 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함한다. 일 구현예에서, TREM은 표 1에 열거된 DNA 서열과 적어도 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열, 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함한다. 일 구현예에서, TREM은 표 1에 열거된 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA, 또는 이의 단편 또는 기능성 단편과 적어도 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 동일성을 포함하거나, 이에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 10, 또는 15개 이하의 리보뉴클레오타이드만큼 차이가 나는 TREM 도메인, 예를 들어 본 명세서에 기재된 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, TREM은 표 1에 열거된 DNA 서열에 의해 인코딩되는 RNA 서열, 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함하는 TREM 도메인, 예를 들어 본 명세서에 기재된 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, TREM은 표 1에 열거된 DNA 서열, 또는 이의 단편 또는 기능성 단편과 적어도 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열을 포함하는 TREM 도메인, 예를 들어 본 명세서에 기재된 도메인을 포함한다.
- [0118] 일 구현예에서, TREM은 길이가 76 내지 90개의 뉴클레오타이드이다. 구현예에서, TREM 또는 이의 단편 또는 기능성 단편은 10개 내지 90개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 80개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 70개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 60개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 50개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 40개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 30개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 20개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 90개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 80개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 70개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 60개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 50개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 40개의 뉴클레오타이드, 30개 내지 90개의 뉴클레오타이드, 30개 내지 80개의 뉴클레오타이드, 30개 내지 70개의 뉴클레오타이드, 30개 내지 60개의 뉴클레오타이드 또는 30개 내지 50개의 뉴클레오타이드이다.
- [0119] 일 구현예에서, TREM은 아미노아실 tRNA 합성 효소에 의해 아미노산으로 아미노아실화, 예를 들어 하전된다.
- [0120] 일 구현예에서, TREM은 아미노산으로 하전되지 않으며, 예를 들어 하전되지 않은 TREM(uTREM)이다.
- [0121] 일 구현예에서, TREM은 전장 미만의 tRNA를 포함한다. 구현예에서, TREM은 tRNA의 자연적으로 발생하는 단편 또는 비자연적으로 발생하는 단편에 상응할 수 있다. 예시적인 단편은 TREM 절반부(예를 들어, ACHD, 예를 들어 안티코돈 서열 내의 절단으로부터의 절반부, 예를 들어 5' 절반부 또는 3' 절반부); 5' 단편(예를 들어, 5' 말

단, 예를 들어 DHD 또는 ACHD 내의 절단으로부터의 5' 말단을 포함하는 단편); 3' 단편(예를 들어, 3' 말단, 예를 들어 THD 내의 절단으로부터의 3' 말단을 포함하는 단편); 또는 내부 단편(예를 들어, ACHD, DHD 또는 THD 중 하나 이상에서의 절단으로부터의 내부 단편)을 포함한다.

[0122] 본 명세서에서 사용되는 "TREM 코어 단편"이란 용어는 하기 식 B의 서열의 일부를 지칭한다: $[L1]_y-[ASt \text{ 도메인}]_x-[L2]_y-[DH \text{ 도메인}]_y-[L3]_y-[ACH \text{ 도메인}]_x-[VL \text{ 도메인}]_y-[TH \text{ 도메인}]_y-[L4]_y-[ASt \text{ 도메인}2]_x$, 여기서 $x = 1$ 및 $y = 0$ 또는 1이다.

[0123] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "TREM 단편"은 TREM의 일부를 지칭하며, 여기서 TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: $[L1]-[ASt \text{ 도메인}1]-[L2]-[DH \text{ 도메인}]-[L3]-[ACH \text{ 도메인}]-[VL \text{ 도메인}]-[TH \text{ 도메인}]-[L4]-[ASt \text{ 도메인}2]$.

[0124] 본 명세서에서 사용되는 "비동족 어댑터 기능 TREM"이란 용어는 TREM의 안티코돈과 본질적으로 연관된 AA가 아닌 AA(비동족 AA)와의 개시 또는 신장을 매개하는 TREM을 지칭한다. 일 구현예에서, 비동족 어댑터 기능 TREM은 또한 잘못 하전된 TREM(mTREM)으로서 지칭된다.

[0125] 본 명세서에서 사용되는 "비자연적으로 발생하는 서열"이란 용어는 아데닌이 아데닌의 유사체가 아닌 잔기로 대체되고, 시토신이 시토신의 유사체가 아닌 잔기로 대체되며, 구아닌이 구아닌의 유사체가 아닌 잔기로 대체되고, 우라실이 우라실의 유사체가 아닌 잔기로 대체된 서열을 지칭한다. 유사체는 리보뉴클레오타이드 A, G, C 또는 U의 임의의 가능한 유도체를 지칭한다. 일 구현예에서, 리보뉴클레오타이드 A, G, C 또는 U 중 어느 하나의 유도체를 갖는 서열은 비자연적으로 발생하는 서열이다.

[0126] 본 명세서에서 사용되는 "약제학적 TREM 조성물"이란 용어는 약제학적 용도에 적합한 TREM 조성물을 지칭한다. 통상적으로, 약제학적 TREM 조성물은 약제학적 부형제를 포함한다. 일 구현예에서, TREM은 약제학적 TREM 조성물 내의 유일한 활성 성분일 것이다. 구현예에서, 약제학적 TREM 조성물은 숙주 세포 단백질, DNA, 예를 들어 숙주 세포 DNA, 내독소 및 박테리아가 없거나, 실질적으로 없거나, 약제학적으로 허용 가능한 양 미만으로 갖는다.

[0127] 대상 분자, 예를 들어 TREM, RNA 또는 tRNA와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "전사 후 가공"이란 용어는 대상 분자의 공유 결합 변형을 지칭한다. 일 구현예에서, 공유 결합 변형은 전사 후에 발생한다. 일 구현예에서, 공유 결합 변형은 전사와 동시에 발생한다. 일 구현예에서, 변형은 생체 내에서, 예를 들어 TREM을 생성하기 위해 사용되는 세포에서 이루어진다. 일 구현예에서, 변형은 생체 외에서 이루어지며, 예를 들어 TREM을 생성한 세포로부터 단리 또는 수득된 TREM에 대해 이루어진다. 일 구현예에서, 전사 후 변형은 표 2에 열거된 전사 후 변형으로부터 선택된다.

[0128] 본 명세서에서 사용되는 "대상체"라는 용어는 임의의 유기체, 예컨대 인간 또는 다른 동물을 포함한다. 구현예에서, 대상체는 척추 동물(예를 들어, 포유동물, 조류, 어류, 파충류, 또는 양서류)이다. 구현예에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어 인간이다. 구현예에서, 방법 대상체는 비-인간 포유동물이다. 구현예에서, 대상체는 비-인간 포유동물, 예컨대 비-인간 영장류(예를 들어, 원숭이, 유인원), 유제류(예를 들어, 소, 버팔로, 양, 염소, 돼지, 낙타, 라마, 알파카, 사슴, 말, 당나귀), 육식 동물(예를 들어, 개, 고양이), 설치류(예를 들어, 래트, 마우스), 또는 토끼류(예를 들어, 토끼)이다. 구현예에서, 대상체는 조류, 예컨대 조류 분류군 순계목(Galliformes)(예를 들어, 닭, 칠면조, 꿩, 메추라기), 기러기목(Anseriformes)(예를 들어, 오리, 거위), 고악하강(Paleognathae)(예를 들어, 타조, 에뮤), 비둘기목(Columbiformes)(예를 들어, 피전(pigeon), 도브(dove), 또는 앵무새류(예를 들어, 앵무새)의 구성원이다. 대상체는 임의의 연령대의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체(예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 청년, 중년 또는 노인)일 수 있다. 비-인간 대상체는 유전자이식 동물일 수 있다.

[0129] 본 명세서에서 사용되는 "합성 TREM"이란 용어는 TREM을 인코딩하는 내인성 핵산을 갖는 세포 이외에서 또는 세포에 의해 합성된 TREM을 지칭하며, 예를 들어 합성 TREM은 무세포 고체상 합성에 의해 합성된다. 합성 TREM은 천연 tRNA와 동일하거나 상이한 서열 또는 3차 구조를 가질 수 있다.

[0130] 본 명세서에서 사용되는 "재조합 TREM"이란 용어는 TREM의 생성을 매개하는 변형을 갖는, 인간 개입에 의해 변형된 세포에서 발현되는 TREM을 지칭하며, 예를 들어 세포는 TREM을 인코딩하는 외인성 서열, 또는 TREM의 발현, 예를 들어 전사 발현을 매개하는 변형 또는 전사 후 변형을 포함한다. 재조합 TREM은 참조 tRNA, 예를 들어 천연 tRNA와 동일하거나 상이한 서열, 전사 후 변형의 세트, 또는 3차 구조를 가질 수 있다.

- [0131] 본 명세서에서 사용되는 "tRNA"란 용어는 천연 상태의 자연적으로 발생하는 전이 리보핵산을 지칭한다.
- [0132] 본 명세서에서 사용되는 "TREM 조성물"이란 용어는 복수의 TREM, 복수의 TREM 코어 단편 및/또는 복수의 TREM 단편을 포함하는 조성물을 지칭한다. TREM 조성물은 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편의 하나 이상의 종을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 조성물은 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편의 단일 종만을 포함한다. 일 구현예에서, TREM 조성물은 제1 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편 중; 및 제2 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편 종을 포함한다. 일 구현예에서, TREM 조성물은 X개의 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편 종을 포함하며, 이때 $X = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ 또는 10이다. 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 서열과 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% 동일성을 갖거나, 이와 100% 동일성을 갖는다. TREM 조성물은 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편의 하나 이상의 종을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, TREM 조성물은 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 또는 99% 건조 중량의 TREM이다 (액체 조성물의 경우, 건조 중량은 실질적으로 모든 액체의 제거 후의 중량, 예를 들어 동결건조 후의 중량을 지칭함). 일 구현예에서, 조성물은 액체이다. 일 구현예에서, 조성물은 건조 물질, 예를 들어 동결건조 물질이다. 일 구현예에서, 조성물은 냉동 조성물이다. 일 구현예에서, 조성물은 멸균된 것이다. 일 구현예에서, 조성물은 적어도 0.5 g, 1.0 g, 5.0 g, 10 g, 15 g, 25 g, 50 g, 100 g, 200 g, 400 g, 또는 500 g(예를 들어, 건조 중량으로 결정시)의 TREM을 포함한다.
- [0133] 일 구현예에서, TREM 조성물 중 TREM의 적어도 X%는 선택된 위치에서 화학적 변형을 포함하며, X는 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 또는 99.5이다.
- [0134] 일 구현예에서, TREM 조성물 중 TREM의 적어도 X%는 제1 위치에서 화학적 변형 및 제2 위치에서 화학적 변형을 포함하며, X는 독립적으로 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 또는 99.5이다. 구현예에서, 제1 및 제2 위치에서의 변형은 동일하다. 구현예에서, 제1 및 제2 위치에서의 변형은 상이하다. 일 구현예에서, 제1 및 제2 위치에서의 뉴클레오타이드는 동일하며, 예를 들어 둘 다 아데닌이다. 일 구현예에서, 제1 및 제2 위치에서의 뉴클레오타이드는 상이하며, 예를 들어 하나는 아데닌이고, 하나는 티민이다.
- [0135] 일 구현예에서, TREM 조성물 중 TREM의 적어도 X%는 제1 위치에서 화학적 변형을 포함하고, Y% 미만은 제2 위치에서 화학적 변형을 가지며, 이때 X는 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99 또는 99.5이고, Y는 20, 20, 5, 2, 1, 0.1 또는 0.01이다. 일 구현예에서, 제1 및 제2 위치에서의 뉴클레오타이드는 동일하며, 예를 들어 둘 다 아데닌이다. 구현예에서, 제1 및 제2 위치에서의 뉴클레오타이드는 상이하며, 예를 들어 하나는 아데닌이고, 하나는 티민이다.
- [0136] 본 명세서에서 사용되는 "가변 루프 도메인(VLD)"이란 용어는, 예를 들어 다른 야생형 tRNA에 존재하는 경우 아미노아실-tRNA 합성 효소의 인식을 매개하기에 충분한 RNA 서열을 포함하고, 예를 들어 TREM의 아미노산 하전을 위한 아미노아실-tRNA 합성 효소에 대한 인식 부위의 역할을 하는 도메인을 지칭한다. 구현예에서, VLD는 TREM의 3차 구조의 안정화를 매개한다. 일 구현예에서, VLD는, 예를 들어 이의 동족 아미노산에 대해, TREM의 특이성을 조절하고, 예를 들어 증가시키고, 예를 들어 VLD는 TREM의 동족 어댑터 기능을 조절한다. 일 구현예에서 VLD는 자연적으로 발생하는 VLD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 VLD와 적어도 75, 80, 85, 85, 90, 95, 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 구현예에서, TREM은 VLD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 VLD의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이의 단편은 구현예에서 VLD 활성을 갖고, 기타 구현예에서는 VLD 활성을 갖지 않는다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 VLD 내에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 VLD의 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합된다.
- [0137] 일 구현예에서, VLD는 TREM 서열 내의 위치 44 내지 49를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 서열 내의 VLD(예를 들어, 위치 44 내지 49) 내에 존재한다.
- [0138] 일 구현예에서, VLD는 "공통 서열" 부문에서 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속한다.
- [0139] 일 구현예에서, VLD는 "공통 서열" 부문에서 제공된 공통 서열의 잔기 $-[R_{47}]_x$ 를 포함하며, 이때 $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지

271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)이다.

[0140] **TREM 실체**

[0141] 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 결합 모이어티로 변형된 TREM 실체, 예를 들어 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편뿐만 아니라, 이의 조성물 및 사용 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. TREM 실체(예를 들어, TREM)는 본 명세서에 기재된 특성 중 하나 이상을 포함하는 RNA 분자를 지칭한다. ASGPR 결합 모이어티는 TREM 실체 내, 또는 TREM 실체의 뉴클레오타이드간 연결 내, 또는 TREM 실체의 말단(예를 들어, 5' 또는 3' 말단)의 핵염기에 접합될 수 있다. TREM 실체(예를 들어, TREM)는, 예를 들어 표 4, 5, 6 또는 7에 제공된 바와 같은 화학적 변형을 포함할 수 있다.

[0142] 일 구현예에서, TREM 실체는 식 A의 서열을 포함하는 TREM; 식 B의 서열을 포함하는 TREM 코어 단편; 또는 TREM 이 식 A의 서열을 포함하는 TREM의 일부를 포함하는 TREM 단편을 포함한다.

[0143] 일 구현예에서, TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[DH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[VL 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2], 여기서 ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1 내(예를 들어, ASt 도메인1의 핵염기 상, 말단(예를 들어, 5' 말단), 뉴클레오타이드간 연결 내)에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1 내 뉴클레오타이드의 핵염기 상에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1 내 5' 말단에 또는 [L1]에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1의 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재한다. 일 구현예에서, [VL 도메인]은 선택적이다. 일 구현예에서, [L1]은 선택적이다.

[0144] 일 구현예에서, TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[DH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[VL 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2], 여기서 ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인2 내(예를 들어, ASt 도메인2의 핵염기 상, 말단(예를 들어, 3' 말단), 뉴클레오타이드간 연결 내)에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인2 내 뉴클레오타이드의 핵염기 상에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인2 내 3' 말단에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인2의 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재한다. 일 구현예에서, [VL 도메인]은 선택적이다. 일 구현예에서, [L1]은 선택적이다.

[0145] 일 구현예에서, TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[DH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[VL 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2], 여기서 ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1 및 ASt 도메인2 중 하나 또는 둘 다 내(예를 들어, ASt 도메인1 또는 ASt 도메인2의 핵염기 상, 말단(예를 들어, 5' 또는 3' 말단), 뉴클레오타이드간 연결 내)에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1 또는 ASt 도메인2 내 뉴클레오타이드의 핵염기 상에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1 내 5' 말단 또는 [L1] 또는 ASt 도메인2 내 3' 말단에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1 또는 ASt 도메인2의 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재한다. 일 구현예에서, [VL 도메인]은 선택적이다. 일 구현예에서, [L1]은 선택적이다.

[0146] 일 구현예에서, TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[DH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[VL 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2], 여기서 ASGPR 결합 모이어티는 DH 도메인 내(예를 들어, DH 도메인의 핵염기 상, 또는 뉴클레오타이드간 연결 내)에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 DH 도메인 내 뉴클레오타이드의 핵염기 상에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 DH 도메인의 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재한다. 일 구현예에서, [L1]은 선택적이다.

[0147] 일 구현예에서, TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[DH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[VL 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2], 여기서 ASGPR 결합 모이어티는 ACH 도메인 내(예를 들어, ACH 도메인의 핵염기 상, 또는 뉴클레오타이드간 연결 내)에 있다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ACH 도메인 내 뉴클레오타이드의 핵염기 상에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 ACH 도메인의 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재한다. 일 구현예에서, [VL 도메인]은 선택적이다. 일 구현예에서, [L1]은 선택적이다.

- [0148] 일 구현예에서, TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[VL 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[VL 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2], 여기서 ASGPR 결합 모이어티는 VL 도메인 내(예를 들어, VL 도메인의 핵염기 상, 또는 뉴클레오타이드간 연결 내)에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 VL 도메인 내 뉴클레오타이드의 핵염기 상에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 VL 도메인의 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재한다. 일 구현예에서, [L1]은 선택적이다.
- [0149] 일 구현예에서, TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[TH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[TH 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2], 여기서 ASGPR 결합 모이어티는 TH 도메인 내(예를 들어, TH 도메인의 핵염기 상, 또는 뉴클레오타이드간 연결 내)에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TH 도메인 내 뉴클레오타이드의 핵염기 상에 존재한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TH 도메인의 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재한다. 일 구현예에서, [VL 도메인]은 선택적이다. 일 구현예에서, [L1]은 선택적이다.
- [0150] 일 구현예에서, TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[TH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[TH 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2], 여기서 ASGPR 결합 모이어티는 [ASt 도메인1], [DH 도메인], [ACH 도메인], [TH 도메인], 및/또는 [ASt 도메인2]로부터 선택되는 하나 이상의 도메인 내의 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, [VL 도메인]은 선택적이다. 일 구현예에서, [L1]은 선택적이다.
- [0151] 일 구현예에서, TREM은 하기 식 A의 서열을 포함한다: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[TH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[TH 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2], 여기서 ASGPR 결합 모이어티는 [ASt 도메인1], [DH 도메인], [ACH 도메인], [TH 도메인], 및/또는 [ASt 도메인2]로부터 선택되는 하나 이상의 도메인 내의 뉴클레오타이드간 연결에 결합된다. 일 구현예에서, [VL 도메인]은 선택적이다. 일 구현예에서, [L1]은 선택적이다.
- [0152] 일 구현예에서, TREM 코어 단편은 하기 식 B의 서열을 포함한다: [L1]_y-[ASt 도메인1]_x-[L2]_y-[DH 도메인]_y-[L3]_y-[ACH 도메인]_x-[VL 도메인]_y-[TH 도메인]_y-[L4]_y-[ASt 도메인2]_x, 여기서 $x = 1$ 및 $y = 0$ 또는 1이고, ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인1 및 ASt 도메인2 중 하나 또는 둘 다 내 뉴클레오타이드 내의 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, $y = 0$ 이다. 일 구현예에서, $y = 1$ 이다.
- [0153] 일 구현예에서, TREM 코어 단편은 하기 식 B의 서열을 포함한다: [L1]_y-[ASt 도메인1]_x-[L2]_y-[DH 도메인]_y-[L3]_y-[ACH 도메인]_x-[VL 도메인]_y-[TH 도메인]_y-[L4]_y-[ASt 도메인2]_x, 여기서 $x = 1$ 및 $y = 0$ 또는 1이고, ASGPR 결합 모이어티는 DH 도메인 내 뉴클레오타이드 내의 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, $y = 0$ 이다. 일 구현예에서, $y = 1$ 이다.
- [0154] 일 구현예에서, TREM 코어 단편은 하기 식 B의 서열을 포함한다: [L1]_y-[ASt 도메인1]_x-[L2]_y-[DH 도메인]_y-[L3]_y-[ACH 도메인]_x-[VL 도메인]_y-[TH 도메인]_y-[L4]_y-[ASt 도메인2]_x, 여기서 $x = 1$ 및 $y = 0$ 또는 1이고, ASGPR 결합 모이어티는 ACH 도메인 내 뉴클레오타이드 내의 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, $y = 0$ 이다. 일 구현예에서, $y = 1$ 이다.
- [0155] 일 구현예에서, TREM 코어 단편은 하기 식 B의 서열을 포함한다: [L1]_y-[ASt 도메인1]_x-[L2]_y-[DH 도메인]_y-[L3]_y-[ACH 도메인]_x-[VL 도메인]_y-[TH 도메인]_y-[L4]_y-[ASt 도메인2]_x, 여기서 $x = 1$ 및 $y = 0$ 또는 1이고, ASGPR 결합 모이어티는 TH 도메인 내 뉴클레오타이드 내의 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, $y = 0$ 이다. 일 구현예에서, $y = 1$ 이다.
- [0156] 일 구현예에서, TREM 코어 단편은 하기 식 B의 서열을 포함한다: [L1]_y-[ASt 도메인1]_x-[L2]_y-[DH 도메인]_y-[L3]_y-[ACH 도메인]_x-[VL 도메인]_y-[TH 도메인]_y-[L4]_y-[ASt 도메인2]_x, 여기서 $x = 1$ 및 $y = 0$ 또는 1이고, ASGPR 결합 모이어티는 [ASt 도메인1], [DH 도메인], [ACH 도메인], [TH 도메인], 및/또는 [ASt 도메인2]로부터 선택되는 하나 이상의 도메인 내의 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, $y = 0$ 이다. 일 구현예에서, $y = 1$ 이다.
- [0157] 일 구현예에서, TREM 단편은 TREM의 일부를 포함하고, 여기서 TREM은 하기 식 A의 서열을 포함하고: [L1]-[ASt 도메인1]-[L2]-[DH 도메인]-[L3]-[ACH 도메인]-[VL 도메인]-[TH 도메인]-[L4]-[ASt 도메인2], 여기서 TREM 단편은 다음 중 1개, 2개, 3개 또는 전부 또는 이의 임의의 조합을 포함한다: TREM 절반부(예를 들어, ACH 도메인 내의, 예를 들어 안티코돈 서열에서의 절단으로부터의, 예를 들어, 5' 절반부 또는 3' 절반부); 5' 단편(예를

들어, DH 도메인 또는 ACH 도메인 내의 절단으로부터의, 예를 들어 5' 말단을 포함하는 단편); 3' 단편(예를 들어, TH 도메인 내의 절단으로부터의, 예를 들어 3' 말단을 포함하는 단편); 또는 내부 단편(예를 들어, ACH 도메인, DH 도메인 또는 TH 도메인 중 어느 하나에서의 절단으로부터의 단편). 예시적인 TREM 단편은 TREM 절반부(예를 들어, ACHD 내의 절단으로부터의, 예를 들어 5' TREM 절반부 또는 3' TREM 절반부), 5' 단편(예를 들어, DHD 또는 ACHD 내의 절단으로부터의, 예를 들어 5' 말단을 포함하는 단편), 3' 단편(예를 들어, THD 내의 절단으로부터의, 예를 들어 TREM의 3' 말단을 포함하는 단편), 또는 내부 단편(예를 들어, ACHD, DHD 또는 THD 중 어느 하나에서의 절단으로부터의 단편)을 포함한다.

[0158] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 아미노산(예를 들어, 동족 아미노산)으로 하전될 수 있거나; 비동족 아미노산으로 하전될 수 있거나(예를 들어, 잘못 하전된 TREM(mTREM)); 아미노산으로 하전될 수 없다(예를 들어, 하전되지 않은 TREM(uTREM)). 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타민, 글루타메이트, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 메티오닌, 류신, 라이신, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 또는 발린으로부터 선택되는 아미노산으로 하전될 수 있다.

[0159] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 동족 TREM이다. 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 비동족 TREM이다. 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 2 또는 표 3에 제공된 코돈을 인식한다.

표 2

코돈 목록

AAA	AUG	CUA
AAC	AUU	CUC
AAG	CAA	CUG
AAU	CAC	CUU
ACA	CAG	GAA
ACC	CAU	GAC
ACG	CCA	GAG
ACU	CCC	GAU
AGA	CCG	GCA
AGC	CCU	GCC
AGG	CGA	GCG
AGU	CGC	GCU
AUA	CGG	GGA
AUC	CGU	GGC
GGG	UAG	UGG
GGU	UAU	UGU
GUA	UCA	UUA
GUC	UCC	UUC
GUG	UCG	UUG
GUU	UCU	UUU
UAA	UGA	
UAC	UGC	

[0160]

표 3

아미노산 및 상응하는 코돈

[0161]

아미노산	mRNA 코돈
알라닌	GCU, GCC, GCA, GCG
아르기닌	CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG
아스파라긴	AAU, AAC
아스파르테이트	GAU, GAC
시스테인	UGU, UGC
글루타메이트	GAA, GAG

글루타민	CAA, CAG
글리신	GGU, GGC, GGA, GGG
히스티딘	CAU, CAC
이소류신	AUU, AUC, AUA
류신	UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG
라이신	AAA, AAG
메티오닌	AUG
페닐알라닌	UUU, UUC
프롤린	CCU, CCC, CCA, CCG
세린	UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC
정지	UAA, UAG, UGA
트레오닌	ACU, ACC, ACA, ACG
트립토판	UGG
티로신	UAU, UAC
발린	GUU, GUC, GUA, GUG

- [0162] 일 구현예에서, TREM은 표 1에 개시된 데옥시리보핵산(DNA) 서열에 의해 인코딩된 리보핵산(RNA) 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 451 중 어느 하나를 포함한다. 일 구현예에서, TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 RNA 서열을 포함한다. 일 구현예에서, TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열을 포함한다.
- [0163] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 1에 개시된 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30개의 연속 뉴클레오타이드, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다. 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 RNA 서열의 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다. 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0164] 일 구현예에서, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다. 일 구현예에서, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 RNA 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다. 일 구현예에서, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다.
- [0165] 일 구현예에서, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 1에 개시된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다. 일 구현예에서, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 RNA 서열의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미

만입)를 포함한다. 일 구현예에서, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나와 적어도 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만입)를 포함한다.

[0166] 일 구현예에서, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 10 내지 90개의 리보뉴클레오타이드(rnt), 10 내지 80개 rnt, 10 내지 70개 rnt, 10 내지 60개 rnt, 10 내지 50개 rnt, 10 내지 40개 rnt, 10 내지 30개 rnt, 10 내지 20개 rnt, 20 내지 90개 rnt, 20 내지 80개 rnt, 20 내지 70개 rnt, 20 내지 60개 rnt, 20 내지 50개 rnt, 20 내지 40개 rnt, 30 내지 90개 rnt, 30 내지 80개 rnt, 30 내지 70개 rnt, 30 내지 60개 rnt 또는 30 내지 50개 rnt 길이의 서열을 포함한다.

[0167] 임의의 및 모든 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM은 다음의 식 I_{zzz}의 공통 서열을 포함하며,

[0168] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0169] 여기서 (i) _{zzz}는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고; (ii) 식 I은 모든 종에 상응하며; (iii) x = 1 내지 271(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)이고; (iv) ASGPR 결합 모이어티는 R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈ 중 하나 이상 내의 핵염기에 결합되거나 (v) ASGPR 결합 모이어티는 R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂ 중 하나 이상 내의 핵염기에 결합된다.

[0170] 임의의 및 모든 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM은 다음의 식 II_{zzz}의 공통 서열을 포함하며,

[0171] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0172] 여기서 (i) _{zzz}는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고; (ii) 식 II는 포유동물에 상응하며; (iii) x = 1 내지 271(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)이고; (iv) ASGPR 결합 모이어티

어티는 $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8$ 중 하나 이상 내의 핵염기에 결합되거나 (v) ASGPR 결합 모이어티는 $R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$ 중 하나 이상 내의 핵염기에 결합된다.

[0173] 임의의 및 모든 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM은 다음의 식 IIII_{zzz}의 공통 서열을 포함하며,

[0174] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0175] 여기서 (i) zzz는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고; (ii) 식 IIII은 인간에 상응하며; (iii) $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)이고; (iv) ASGPR 결합 모이어티는 $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8$ 중 하나 이상 내의 핵염기에 결합되거나 (v) ASGPR 결합 모이어티는 $R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$ 중 하나 이상 내의 핵염기에 결합된다.

표 1

서열 번호	tRNA 명칭	tRNA 서열
1	Ala_AGC_chr6:28763741-28763812 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGTCTCT
2	Ala_AGC_chr6:26687485-26687557 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG CGCTTGCTTAGCACGCAAGAGGTA
3	Ala_AGC_chr6:26572092-26572164 (-)	GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAG CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA
4	Ala_AGC_chr6:26682715-26682787 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA
5	Ala_AGC_chr6:26705606-26705678 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGCGGTAGAG CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA
6	Ala_AGC_chr6:26673590-26673662 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA
7	Ala_AGC_chr14:89445442-89445514 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAG CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA
8	Ala_AGC_chr6:58196623-58196695 (-)	GGGGAATTAGCCCAAGTGGTAGAG CGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA
9	Ala_AGC_chr6:28806221-28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCC
10	Ala_AGC_chr6:28574933-28575004 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGTACGAGGTCCC

[0176]

11	Ala_AGC_chr6:28626014-28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTAGCATGCATGAGGTCCC
12	Ala_AGC_chr6:28678366-28678437 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCCCT
13	Ala_AGC_chr6:28779849-28779920 (-)	GGGGGTATAGCTCAGCGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGTCCCT
14	Ala_AGC_chr6:28687481-28687552 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCCCT
15	Ala_AGC_chr2:27274082-27274154 (+)	GGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAG CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA
16	Ala_AGC_chr6:26730737-26730809 (+)	GGGGAATTAGCTCAGGCGGTAGAG CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA
17	Ala_CGC_chr6:26553731-26553802 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTCGCATGTATGAGGTCCC
18	Ala_CGC_chr6:28641613-28641684 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTCGCATGTATGAGGCCCT
19	Ala_CGC_chr2:157257281-157257352 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGCGCTTCGCATGTGTGAGGTCCC
20	Ala_CGC_chr6:28697092-28697163 (+)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTCGCATGTACGAGGCCCT
21	Ala_TGC_chr6:28757547-28757618 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGTCCC
22	Ala_TGC_chr6:28611222-28611293 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGTCCC
23	Ala_TGC_chr5:180633868-180633939 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCCT
24	Ala_TGC_chr12:125424512-125424583 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCACGTATGAGGCCCT
25	Ala_TGC_chr6:28785012-28785083 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCTC
26	Ala_TGC_chr6:28726141-28726212 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC ACATGCTTTGCATGTGTGAGGCCCT
27	Ala_TGC_chr6:28770577-28770647 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCTC
28	Arg_ACG_chr6:26328368-26328440 (+)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG CGTCTGACTACGGATCAGAAGATTC
29	Arg_ACG_chr3:45730491-45730563 (-)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG CGTCTGACTACGGATCAGAAGATTC
30	Arg_CCG_chr6:28710729-28710801 (-)	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAAG CGTCTGATTCCGGATCAGAAGATTG
31	Arg_CCG_chr17:66016013-66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAAG CATCAGCCTCCGGAGCTGGGGATT
32	Arg_CCT_chr17:73030001-73030073 (+)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAAG CACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG

[0177]

33	Arg_CCT_chr17:73030526-73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG
34	Arg_CCT_chr16:3202901-3202973 (+)	GCCCCGGTGGCCTAATGGATAAGG CATTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG
35	Arg_CCT_chr7:139025446-139025518 (+)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CATTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG
36	Arg_CCT_chr16:3243918-3243990 (+)	GCCCCAGTGGCCTGATGGATAAGG TACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG
37	Arg_TCG_chr15:89878304-89878376 (+)	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATTG
38	Arg_TCG_chr6:26323046-26323118 (+)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATTG
39	Arg_TCG_chr17:73031208-73031280 (+)	GACCAGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATTG
40	Arg_TCG_chr6:26299905-26299977 (+)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATTG
41	Arg_TCG_chr6:28510891-28510963 (-)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAGAAGATTG
42	Arg_TCG_chr9:112960803-112960875 (+)	GGCCGTGTGGCCTAATGGATAAGG CGTCTGACTTCGGATCAAAAGATTG
43	Arg_TCT_chr1:94313129-94313213 (+)	GGCTCCGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGAGGCTGAAGG
44	Arg_TCT_chr17:8024243-8024330 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGTGACGAATAGA
45	Arg_TCT_chr9:131102355-131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGCTGAGCCTAGT
46	Arg_TCT_chr11:59318767-59318852 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGATAGTTAGAGA
47	Arg_TCT_chr1:159111401-159111474 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGC GCGCTGGACTTCTAATCCAGAGGTT
48	Arg_TCT_chr6:27529963-27530049 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGCCTAAATCAAG
49	Asn_GTT_chr1:161510031-161510104 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG CGTTCCGCTGTTAACCGAAAGGTTG
50	Asn_GTT_chr1:143879832-143879905 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCG CGTTTGGCTGTAACTAAAAGGTTG
51	Asn_GTT_chr1:144301611-144301684 (+)	GTCTCTGTGGTGCAATCGGTTAGCG CGTTCCGCTGTTAACCGAAAGCTTG
52	Asn_GTT_chr1:149326272-149326345 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCG CGTTTGGCTGTAACTAAAAAGTTG
53	Asn_GTT_chr1:148248115-148248188 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG CGTTCCGCTGTTAACCGAAAGGTTG
54	Asn_GTT_chr1:148598314-148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG CATTCCGCTGTTAACCGAAAGGTTG

[0178]

55	Asn_GTT_chr1:17216172-17216245 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG CGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGATTG
56	Asn_GTT_chr1:16847080-16847153 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG CGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGGTTG
57	Asn_GTT_chr1:149230570-149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCG CGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGGTTG
58	Asn_GTT_chr1:148000805-148000878 (+)	GTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGCG CGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGTTG
59	Asn_GTT_chr1:149711798-149711871 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCG CGTTTGGCTGTTAACCTAAAAGGTTG
60	Asn_GTT_chr1:145979034-145979107 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG CGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGGTTA
61	Asp_GTC_chr12:98897281-98897352 (+)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTAT CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG
62	Asp_GTC_chr1:161410615-161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTAT CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG
63	Asp_GTC_chr6:27551236-27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGT CCCCGTCTGTCACGCGGGAGACCG
64	Cys_GCA_chr7:149007281-149007352 (+)	GGGGGCATAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
65	Cys_GCA_chr7:149074601-149074672 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
66	Cys_GCA_chr7:149112229-149112300 (-)	GGGGGTATAGCTTAGCGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
67	Cys_GCA_chr7:149344046-149344117 (-)	GGGGGTATAGCTTAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAAAGGTCCC
68	Cys_GCA_chr7:149052766-149052837 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
69	Cys_GCA_chr17:37017937-37018008 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAAGTCCC
70	Cys_GCA_chr7:149281816-149281887 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCTC
71	Cys_GCA_chr7:149243631-149243702 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ACTTGACTGCAGATCAAGAAGTCCT
72	Cys_GCA_chr7:149388272-149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
73	Cys_GCA_chr7:149072850-149072921 (-)	GGGGGTATAGTTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
74	Cys_GCA_chr7:149310156-149310227 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAAAATCAAGAGGTCCC
75	Cys_GCA_chr4:124430005-124430076 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
76	Cys_GCA_chr7:149295046-149295117 (+)	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC

[0179]

77	Cys_GCA_chr7:149361915-149361986 (+)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
78	Cys_GCA_chr7:149253802-149253871 (+)	GGGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
79	Cys_GCA_chr7:149292305-149292376 (-)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
80	Cys_GCA_chr7:149286164-149286235 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ACTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC
81	Cys_GCA_chr17:37025545-37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
82	Cys_GCA_chr15:80036997-80037069 (+)	GGGGGTATAGCTCAGTGGGTAGAG CATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC
83	Cys_GCA_chr3:131947944-131948015 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
84	Cys_GCA_chr1:93981834-93981906 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGTGGTAGAG CATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC
85	Cys_GCA_chr14:73429679-73429750 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
86	Cys_GCA_chr3:131950642-131950713 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
87	Gln_CTG_chr6:18836402-18836473 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG
88	Gln_CTG_chr6:27515531-27515602 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG
89	Gln_CTG_chr1:145963304-145963375 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGCAC TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG
90	Gln_CTG_chr1:147737382-147737453 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCAC TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG
91	Gln_CTG_chr6:27263212-27263283 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTCTGAATCCGGTAATCCG
92	Gln_CTG_chr6:27759135-27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC
93	Gln_CTG_chr1:147800937-147801008 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTAAGCAC TCTGGACTCTGAATCCAGCCATCTG
94	Gln_TTG_chr17:47269890-47269961 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTTTGAATCCAGCGATCCG
95	Gln_TTG_chr6:28557156-28557227 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTTTGAATCCAGCAATCCG
96	Gln_TTG_chr6:26311424-26311495 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTTTGAATCCAGCGATCCG
97	Gln_TTG_chr6:145503859-145503930 (+)	GGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGGCTTTGAATCCAGCAATCCG
98	Glu_CTC_chr1:145399233-145399304 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT TCGGCGCTCTACCCGCCGCGGCCCG

[0180]

99	Glu_CTC_chr1:249168447-249168518 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT TCGGCGCTCTACCGCCGCGGCCCG
100	Glu_TTC_chr2:131094701-131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGAT TCCTGGTTTTACCCAGGTGGCCCG
101	Glu_TTC_chr13:45492062-45492133 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGAT TCCTGGTTTTACCCAGGCGGCCCG
102	Glu_TTC_chr1:17199078-17199149 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGAT TCGGCGCTTTCACCGCCGCGGCCCG
103	Glu_TTC_chr1:16861774-16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGAT TCGGCGCTTTCACCGCCGCGGCCCG
104	Gly_CCC_chr1:16872434-16872504 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTCGCCTCCACGCGGGAGACCCG
105	Gly_CCC_chr2:70476123-70476193 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATG CAAGATTCCCATTCTTGCGACCCGG
106	Gly_CCC_chr17:19764175-19764245 (+)	GCATTGGTGGTTCATAGGTAGAATT CTCGCCTCCACGCGAGGAGACCCA
107	Gly_GCC_chr1:161413094-161413164 (+)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG
108	Gly_GCC_chr1:161493637-161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG
109	Gly_GCC_chr16:70812114-70812184 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG
110	Gly_GCC_chr1:161450356-161450426 (+)	GCATAGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTTGCCCTGCCACGCGAGGAGGCCCA
111	Gly_GCC_chr16:70822597-70822667 (+)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTCGCCTGCCATGCGGGCGGCCGG
112	Gly_TCC_chr19:4724082-4724153 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCAT AGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACCCG
113	Gly_TCC_chr1:145397864-145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCAT AGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACCCG
114	Gly_TCC_chr17:8124866-8124937 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGCAT AGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACCCG
115	Gly_TCC_chr1:161409961-161410032 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCAT AGTTGCCTTCCAAGCAGTTGACCCG
116	His_GTG_chr1:145396881-145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTAC TCTGCGTTGTGGCCGAGCAACCTC
117	His_GTG_chr1:149155828-149155899 (-)	GCCATGATCGTATAGTGGTTAGTAC TCTGCGCTGTGGCCGAGCAACCTC
118	Ile_AAT_chr6:58149254-58149327 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG CGTGGCGCTAATAACGCCAAGGTC
119	Ile_AAT_chr6:27655967-27656040 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC
120	Ile_AAT_chr6:27242990-27243063 (-)	GGCTGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC

[0181]

121	Ile_AAT_chr17:8130309-8130382 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC
122	Ile_AAT_chr6:26554350-26554423 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC
123	Ile_AAT_chr6:26745255-26745328 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG CGTGGTGCTAATAACGCTAAGGTC
124	Ile_AAT_chr6:26721221-26721294 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTCAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT
125	Ile_AAT_chr6:27636362-27636435 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTCGGCTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT
126	Ile_AAT_chr6:27241739-27241812 (+)	GGCTGGTTAGTTCAGTTGGTTAGAG CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC
127	Ile_GAT_chrX:3756418-3756491 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTAAGA GCGTGGTGCTGATAACACCAAGGT
128	Ile_TAT_chr19:39902808-39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATATGACAGTGCG
129	Ile_TAT_chr2:43037676-43037768 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATACAGCAGTACAT
130	Ile_TAT_chr6:26988125-26988218 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATATGGCAGTATGT
131	Ile_TAT_chr6:27599200-27599293 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATAACAAGTATAT
132	Ile_TAT_chr6:28505367-28505460 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATAAGACAGTGCA
133	Leu_AAG_chr5:180524474-180524555 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTCT
134	Leu_AAG_chr5:180614701-180614782 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTCT
135	Leu_AAG_chr6:28956779-28956860 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTCT
136	Leu_AAG_chr6:28446400-28446481 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAG ACGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTCT
137	Leu_CAA_chr6:28864000-28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGCTAAGCTTCCT
138	Leu_CAA_chr6:28908830-28908934 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGCTTGGCTTCCT
139	Leu_CAA_chr6:27573417-27573524 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGCTTACTGCTTC
140	Leu_CAA_chr6:27570348-27570454 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGTTGCTACTTCC
141	Leu_CAA_chr1:249168054-249168159 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGGTAAGCACCT
142	Leu_CAA_chr11:9296790-9296863 (+)	GCCTCCTTAGTGCAGTAGGTAGCGC ATCAGTCTCAAAATCTGAATGGTCC

[0182]

143	Leu_CAA_chr1:161581736-161581819 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTTAA GGCGCTGCGTTCAAATCGCACCCCTC
144	Leu_CAG_chr1:161411323-161411405 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGCGTTCAGGTCGAGTCTCC
145	Leu_CAG_chr16:57333863-57333945 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGCGTTCAGGTCGAGTCTCC
146	Leu_TAA_chr6:144537684-144537766 (+)	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTTAAGATCCAATGGAC
147	Leu_TAA_chr6:27688898-27688980 (-)	ACCGGGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTTAAGATCCAATGGGCT
148	Leu_TAA_chr11:59319228-59319310 (+)	ACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTTAAGATCCAATGGATT
149	Leu_TAA_chr6:27198334-27198416 (-)	ACCGGGATGGCTGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTTAAGATCCAATGGAC
150	Leu_TAG_chr17:8023632-8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTAGGCTCCAGTCTCT
151	Leu_TAG_chr14:21093529-21093610 (+)	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTAGGCTCCAGTCTCT
152	Leu_TAG_chr16:22207032-22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCTGGATTAGGCTCCAGTCATT
153	Lys_CTT_chr14:58706613-58706685 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGGGACTCTTAATCCCAGGGTCG
154	Lys_CTT_chr19:36066750-36066822 (+)	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATAAGACTCTTAATCTCAGGGTTG
155	Lys_CTT_chr19:52425393-52425466 (-)	GCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCA TGAGACTCTTAATCTCAGGGTCATG
156	Lys_CTT_chr1:145395522-145395594 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCG
157	Lys_CTT_chr16:3207406-3207478 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACCCTTAATCTCAGGGTCG
158	Lys_CTT_chr16:3241501-3241573 (+)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGGGACTCTTAATCTCAGGGTCG
159	Lys_CTT_chr16:3230555-3230627 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGATAGAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCG
160	Lys_CTT_chr1:55423542-55423614 (-)	GCCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCA
161	Lys_CTT_chr16:3214939-3215011 (+)	GCCTGGCTAGCTCAGTCGGCAAAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCG
162	Lys_CTT_chr5:26198539-26198611 (-)	GCCCCGACTACCTCAGTCGGTGGAG CATGGGACTCTTCATCCCAGGGTTG
163	Lys_TTT_chr16:73512216-73512288 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC
164	Lys_TTT_chr12:27843306-27843378 (+)	ACCCAGATAGCTCAGTCAGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC

[0183]

165	Lys_TTT_chr11:122430655-122430727 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC
166	Lys_TTT_chr1:204475655-204475727 (+)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC
167	Lys_TTT_chr6:27559593-27559665 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC
168	Lys_TTT_chr11:59323902-59323974 (+)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC
169	Lys_TTT_chr6:27302769-27302841 (-)	GCCTGGGTAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC
170	Lys_TTT_chr6:28715521-28715593 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAA CATCAGACTTTTAATCTGACGGTGC
171	Met_CAT_chr8:124169470-124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCG
172	Met_CAT_chr16:71460396-71460468 (+)	GCCCTCTTAGCGCAGTGGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC
173	Met_CAT_chr6:28912352-28912424 (+)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC
174	Met_CAT_chr6:26735574-26735646 (-)	GCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC
175	Met_CAT_chr6:26701712-26701784 (+)	GCCCTCTTAGCGCAGCTGGCAGCGC GTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCT
176	Met_CAT_chr16:87417628-87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCG
177	Met_CAT_chr6:58168492-58168564 (-)	GCCCTCTTAGTGCAGCTGGCAGCGC GTCAGTTCATAATCTGAAAGTCCT
178	Phe_GAA_chr6:28758499-28758571 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC
179	Phe_GAA_chr11:59333853-59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC
180	Phe_GAA_chr6:28775610-28775682 (-)	GCCGAGATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC
181	Phe_GAA_chr6:28791093-28791166 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACCGAAGATCTTAAAGGT
182	Phe_GAA_chr6:28731374-28731447 (-)	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTTAAAGTTC
183	Pro_AGG_chr16:3241989-3242060 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT CTCGCTTAGGATGCGAGAGGTCCC
184	Pro_AGG_chr1:167684725-167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT CTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTCCC
185	Pro_CGG_chr1:167683962-167684033 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT CTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTCCCG
186	Pro_CGG_chr6:27059521-27059592 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT CTCGCTTCGGGTGTGAGAGGTCCCG

[0184]

187	Pro_TGG_chr14:21101165-21101236 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGATT CTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCCG
188	Pro_TGG_chr11:75946869-75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT CTCGCTTTGGGTCCGAGAGGTCCCG
189	Pro_TGG_chr5:180615854-180615925 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT CTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCCG
190	SeC_TCA_chr19:45981859-45981945 (-)	GCCCGGATGATCCTCAGTGGTCTGG GGTGCAGGCTTCAAACCTGTAGCTG
191	SeC_TCA_chr22:44546537-44546620 (+)	GCTCGGATGATCCTCAGTGGTCTGG GGTGCAGGCTTCAAACCTGTAGCTG
192	Ser_AGA_chr6:27509554-27509635 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG
193	Ser_AGA_chr6:26327817-26327898 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG
194	Ser_AGA_chr6:27499987-27500068 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG
195	Ser_AGA_chr6:27521192-27521273 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG TGATGGACTAGAAATCCATTGGGG
196	Ser_CGA_chr17:8042199-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG
197	Ser_CGA_chr6:27177628-27177709 (+)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG
198	Ser_CGA_chr6:27640229-27640310 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG TGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG
199	Ser_CGA_chr12:56584148-56584229 (+)	GTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG
200	Ser_GCT_chr6:27065085-27065166 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT
201	Ser_GCT_chr6:27265775-27265856 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT
202	Ser_GCT_chr11:66115591-66115672 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT
203	Ser_GCT_chr6:28565117-28565198 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT
204	Ser_GCT_chr6:28180815-28180896 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT
205	Ser_GCT_chr6:26305718-26305801 (-)	GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAA GGCGATGGACTGCTAATCCATTGTG
206	Ser_TGA_chr10:69524261-69524342 (+)	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTTGAAATCCAATGGGGT
207	Ser_TGA_chr6:27513468-27513549 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTTGAAATCCATTGGGGT
208	Ser_TGA_chr6:26312824-26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTTGAAATCCATTGGGGT

[0185]

209	Ser_TGA_chr6:27473607-27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTTGAAATCCATTGGGGT
210	Thr_AGT_chr17:8090478-8090551 (+)	GGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAG CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC
211	Thr_AGT_chr6:26533145-26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAG CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC
212	Thr_AGT_chr6:28693795-28693868 (+)	GGCTCCGTAGCTTAGTTGGTTAAAG CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC
213	Thr_AGT_chr6:27694473-27694546 (+)	GGCTTCGTGGCTTAGCTGGTTAAAG CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC
214	Thr_AGT_chr17:8042770-8042843 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAG GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT
215	Thr_AGT_chr6:27130050-27130123 (+)	GGCCCTGTGGCTTAGCTGGTCAAAG CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC
216	Thr_CGT_chr6:28456770-28456843 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAAG CGCCTGTCTCGTAAACAGGAGATCC
217	Thr_CGT_chr16:14379750-14379821 (+)	GGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGC GTCGGTCTCGTAAACCGAAGATCA
218	Thr_CGT_chr6:28615984-28616057 (-)	GGCTCTGTGGCTTAGTTGGCTAAAG CGCCTGTCTCGTAAACAGGAGATCC
219	Thr_CGT_chr17:29877093-29877164 (+)	GGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGC GTCGGTCTCGTAAACCGAAGATCG
220	Thr_CGT_chr6:27586135-27586208 (+)	GGCCCTGTAGCTCAGCGTTGGAG CGCTGGTCTCGTAAACCTAGGGGTC
221	Thr_TGT_chr6:28442329-28442402 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTTGGTTAAAG CGCCTGTCTTGTAACAGGAGATCC
222	Thr_TGT_chr1:222638347-222638419 (+)	GGCTCCATAGCTCAGTGGTTAGAGC ACTGGTCTTGTAACAGGGGTCGC
223	Thr_TGT_chr14:21081949-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG CGCTGGTCTTGTAACAGGGGTCG
224	Thr_TGT_chr14:21099319-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG CACTGGTCTTGTAACAGGGGTCG
225	Thr_TGT_chr14:21149849-21149921 (+)	GGCCCTATAGCTCAGGGGTTAGAG CACTGGTCTTGTAACAGGGGTCG
226	Thr_TGT_chr5:180618687-180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAG CACTGGTCTTGTAACAGGGGTCGC
227	Trp_CCA_chr17:8124187-8124258 (-)	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGC
228	Trp_CCA_chr17:19411494-19411565 (+)	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGC
229	Trp_CCA_chr6:26319330-26319401 (-)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGC
230	Trp_CCA_chr12:98898030-98898101 (+)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGCTG

[0186]

231	Trp_CCA_chr7:99067307-99067378 (+)	GACCTCGTGGCGCAACGGCAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGC
232	Tyr_ATA_chr2:219110549-219110641 (+)	CCTTCAATAGTTCAGCTGGTAGAGC AGAGGACTATAGCTACTTCCTCAGT
233	Tyr_GTA_chr6:26569086-26569176 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGTTGGCTGTGCCT
234	Tyr_GTA_chr2:27273650-27273738 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGTGGATAGGGCGT
235	Tyr_GTA_chr6:26577332-26577420 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGGCTCATTAAGCA
236	Tyr_GTA_chr14:21125623-21125716 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGATTGTATAGACA
237	Tyr_GTA_chr8:67025602-67025694 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGCTACTTCCTCAGC
238	Tyr_GTA_chr8:67026223-67026311 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGGCGCGCGCCCGT
239	Tyr_GTA_chr14:21121258-21121351 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGCCTGTAGAAACA
240	Tyr_GTA_chr14:21131351-21131444 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGATTGTACAGACA
241	Tyr_GTA_chr14:21151432-21151520 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGTACTTAATGTGTG
242	Tyr_GTA_chr6:26595102-26595190 (+)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGGGGTTTGAATGT
243	Tyr_GTA_chr14:21128117-21128210 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGACTGCGGAAACG
244	Tyr_GTA_chr6:26575798-26575887 (+)	CTTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGGTTTATTAAACT
245	Tyr_GTA_chr8:66609532-66609619 (-)	TCTTCAATAGCTCAGCTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGGTGCACGCCCGT
246	Val_AAC_chr3:169490018-169490090 (+)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC
247	Val_AAC_chr5:180615416-180615488 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTCATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC
248	Val_AAC_chr6:27618707-27618779 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC
249	Val_AAC_chr6:27648885-27648957 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC
250	Val_AAC_chr6:27203288-27203360 (+)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCCC
251	Val_AAC_chr6:28703206-28703277 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GTATGCTTAACATTCATGAGGCTCT
252	Val_CAC_chr1:161369490-161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC

[0187]

253	Val_CAC_chr6:27248049-27248121 (-)	GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC
254	Val_CAC_chr19:4724647-4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCAC ATTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC
255	Val_CAC_chr1:149298555-149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC
256	Val_CAC_chr1:149684088-149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGTAAAGGTCC
257	Val_CAC_chr6:27173867-27173939 (-)	GTTTCCGTAGTGGAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC
258	Val_TAC_chr11:59318102-59318174 (-)	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCAC GTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCCT
259	Val_TAC_chr11:59318460-59318532 (-)	GGTTCCATAGTGTAGCGGTTATCAC GTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCCT
260	Val_TAC_chr10:5895674-5895746 (-)	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCAC ATCTGCTTTACACGCAGAAGGTCCT
261	Val_TAC_chr6:27258405-27258477 (+)	GTTTCCGTGGTGTAGTGGTTATCAC ATTTCGCCTTACACGCGAAAGGTCCT
262	iMet_CAT_chr1:153643726-153643797 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCG
263	iMet_CAT_chr6:27745664-27745735 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCG
264	Glu_TTC_chr1:16861773-16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGAT TCGGCGCTTTCACCGCCGCGGCCCCG
265	Gly_CCC_chr1:17004765-17004836 (-)	GCGTTGGTGGTTTAGTGGTAGAATT CTCGCCTCCCATGCGGGAGACCCG
266	Gly_CCC_chr1:17053779-17053850 (+)	GGCCTTGGTGGTGCAGTGGTAGAA TTCTCGCCTCCACGTGGGAGACCC
267	Glu_TTC_chr1:17199077-17199149 (+)	GTCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGA TTCGGCGCTTTCACCGCCGCGGCCCC
268	Asn_GTT_chr1:17216171-17216245 (+)	TGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTAAACCGAAAGATT
269	Arg_TCT_chr1:94313128-94313213 (+)	TGGTCCGTGGCGCAATGGATAGC GCATTGGACTTCTAGAGGCTGAAG
270	Lys_CTT_chr1:145395521-145395594 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCG
271	His_GTG_chr1:145396880-145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTAC TCTGCGTTGTGGCCGCAGCAACCTC
272	Gly_TCC_chr1:145397863-145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCAT AGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACCCG
273	Glu_CTC_chr1:145399232-145399304 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT TCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCCCCG
274	Gln_CTG_chr1:145963303-145963375 (+)	AGGTTCCATGGTGTAAATGGTGAGC ACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC

[0188]

275	Asn_GTT_chr1:148000804-148000878 (+)	TGTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGTT
276	Asn_GTT_chr1:148248114-148248188 (+)	TGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGTT
277	Asn_GTT_chr1:148598313-148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG CATTCGGCTGTTAACCGAAAAGTTG
278	Asn_GTT_chr1:149230569-149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCG CGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGTTG
279	Val_CAC_chr1:149294665-149294736 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTCGCCTCACACGCGGGACACCCG
280	Val_CAC_chr1:149298554-149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGAAAAGGTCCC
281	Gly_CCC_chr1:149680209-149680280 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTCGCCTCCACGCGGGAGACCCG
282	Val_CAC_chr1:149684087-149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGTAAAGGTCC
283	Met_CAT_chr1:153643725-153643797 (+)	TAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCG TGCTGGGCCCCATAACCCAGAGGTC
284	Val_CAC_chr1:161369489-161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGAAAAGGTCCC
285	Asp_GTC_chr1:161410614-161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTAT CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG
286	Gly_GCC_chr1:161413093-161413164 (+)	TGCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG
287	Glu_CTC_chr1:161417017-161417089 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGAT TCGGCGCTCTACCGCCGCGGCCCG
288	Asp_GTC_chr1:161492934-161493006 (+)	ATCCTTGTTACTATAGTGGTGAGTA TCTCTGCCTGTCATGCGTGAGAGAG
289	Gly_GCC_chr1:161493636-161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG
290	Leu_CAG_chr1:161500131-161500214 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTCC
291	Gly_TCC_chr1:161500902-161500974 (+)	CGCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGC ATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC
292	Asn_GTT_chr1:161510030-161510104 (+)	CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTCGGCTGTTAACCGAAAAGTT
293	Glu_TTC_chr1:161582507-161582579 (+)	CGCGTTGGTGGTGTAGTGGTGAGC ACAGCTGCCTTTC AAGCAGTTAACG
294	Pro_CGG_chr1:167683961-167684033 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTCCC
295	Pro_AGG_chr1:167684724-167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT CTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTCCC
296	Lys_TTT_chr1:204475654-204475727 (+)	CGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGA GCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC

[0189]

297	Lys_TTT_chr1:204476157-204476230 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC
298	Leu_CAA_chr1:249168053-249168159 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAA GGCGCCAGACTCAAGGTAAGCACC
299	Glu_CTC_chr1:249168446-249168518 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGA TTCGGCGCTCTCACC GCCGCGGCC
300	Tyr_GTA_chr2:27273649-27273738 (+)	GCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGTGGATAGGGCG
301	Ala_AGC_chr2:27274081-27274154 (+)	CGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGA GCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGT
302	Ile_TAT_chr2:43037675-43037768 (+)	AGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAG CGCGCGGTACTTATACAGCAGTAC
303	Gly_CCC_chr2:70476122-70476193 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATG CAAGATTCCCATTCTTGCGACCCGG
304	Glu_TTC_chr2:131094700-131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGAT TCCTGGTTTTCACCCAGGTGGCCCG
305	Ala_CGC_chr2:157257280-157257352 (+)	GGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCGCGCTTCGCATGTGTGAGGTCC
306	Gly_GCC_chr2:157257658-157257729 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG
307	Arg_ACG_chr3:45730490-45730563 (-)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACG CGTCTGACTACGGATCAGAAGATTCT
308	Val_AAC_chr3:169490017-169490090 (+)	GGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA CGTTCGCCTAACACGCGAAAGGTC
309	Val_AAC_chr5:180596609-180596682 (+)	AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA CGTTCGCCTAACACGCGAAAGGTC
310	Leu_AAG_chr5:180614700-180614782 (+)	AGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAA GGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC
311	Val_AAC_chr5:180615415-180615488 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTCATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTC
312	Pro_TGG_chr5:180615853-180615925 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT CTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCCG
313	Thr_TGT_chr5:180618686-180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTAGAG CACTGGTCTTGTAACCAGGGTCGC
314	Ala_TGC_chr5:180633867-180633939 (+)	TGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCATGCTTTGCATGTATGAGGCC
315	Lys_CTT_chr5:180634754-180634827 (+)	CGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGA GCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC
316	Val_AAC_chr5:180645269-180645342 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC
317	Lys_CTT_chr5:180648978-180649051 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCG
318	Val_CAC_chr5:180649394-180649467 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC

[0190]

319	Met_CAT_chr6:26286753-26286825 (+)	CAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCG TGCTGGGCCCATAACCCAGAGGTC
320	Ser_GCT_chr6:26305717-26305801 (-)	GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAA GGCGATGGACTGCTAATCCATTGTG
321	Gln_TTG_chr6:26311423-26311495 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTTTGAATCCAGCGATCCG
322	Gln_TTG_chr6:26311974-26312046 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTTTGAATCCAGCGATCCG
323	Ser_TGA_chr6:26312823-26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTTGAAATCCATTGGGGT
324	Met_CAT_chr6:26313351-26313423 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCG
325	Arg_TCG_chr6:26323045-26323118 (+)	GGACCACGTGGCCTAATGGATAAG GCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT
326	Ser_AGA_chr6:26327816-26327898 (+)	TGTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAG GCGATGGACTAGAAATCCATTGGG
327	Met_CAT_chr6:26330528-26330600 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGT GCTGGGCCCATAACCCAGAGGTCG
328	Leu_CAG_chr6:26521435-26521518 (+)	CGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAA GGCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC
329	Thr_AGT_chr6:26533144-26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAG CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC
330	Arg_ACG_chr6:26537725-26537798 (+)	AGGGCCAGTGGCGCAATGGATAAC GCGTCTGACTACGGATCAGAAGAT
331	Val_CAC_chr6:26538281-26538354 (+)	GGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA CGTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC
332	Ala_CGC_chr6:26553730-26553802 (+)	AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCATGCTTCGCATGTATGAGGTCC
333	Ile_AAT_chr6:26554349-26554423 (+)	TGGCCGTTAGCTCAGTTGGTTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT
334	Pro_AGG_chr6:26555497-26555569 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTCCC
335	Lys_CTT_chr6:26556773-26556846 (+)	AGCCCGCTAGCTCAGTCGGTAGA GCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC
336	Tyr_GTA_chr6:26569085-26569176 (+)	TCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGTTGGCTGTGTCC
337	Ala_AGC_chr6:26572091-26572164 (-)	GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAG CGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA
338	Met_CAT_chr6:26766443-26766516 (+)	CGCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGC GCGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC
339	Ile_TAT_chr6:26988124-26988218 (+)	TGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTTATATGGCAGTATGT
340	His_GTG_chr6:27125905-27125977 (+)	TGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTA CTCTGCGTTGTGGCCGAGCAACCT

[0191]

341	Ile_AAT_chr6:27144993-27145067 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAG CGTGGTGCTAATAACGCCAAGGTC
342	Val_AAC_chr6:27203287-27203360 (+)	AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCA CGTTTGCCTAACACGCGAAAGGTCC
343	Val_CAC_chr6:27248048-27248121 (-)	GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCCC
344	Asp_GTC_chr6:27447452-27447524 (+)	TTCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTA TCCCCGCCTGTCACGCGGGAGACC
345	Ser_TGA_chr6:27473606-27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTTGAAATCCATTGGGGT
346	Gln_CTG_chr6:27487307-27487379 (+)	AGGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC
347	Asp_GTC_chr6:27551235-27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTGT CCCCGTCTGTCACGCGGGAGACCG
348	Val_AAC_chr6:27618706-27618779 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCAC GTTTCGCCTAACACGCGAAAGGTCC
349	Ile_AAT_chr6:27655966-27656040 (+)	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT
350	Gln_CTG_chr6:27759134-27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCA CTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC
351	Gln_TTG_chr6:27763639-27763711 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTTTGAATCCAGCGATCCG
352	Ala_AGC_chr6:28574932-28575004 (+)	TGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCGTGCTTAGCATGTACGAGGTCC
353	Ala_AGC_chr6:28626013-28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTAGCATGCATGAGGTCCC
354	Ala_CGC_chr6:28697091-28697163 (+)	AGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCGTGCTTCGCATGTACGAGGCCC
355	Ala_AGC_chr6:28806220-28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCCC
356	Ala_AGC_chr6:28831461-28831533 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCGTGCTTAGCATGCACGAGGCCC
357	Leu_CAA_chr6:28863999-28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCCAGACTCAAGCTAAGCTTCCT
358	Leu_CAA_chr6:28908829-28908934 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAA GGCGCCAGACTCAAGCTTGCTTCC
359	Gln_CTG_chr6:28909377-28909449 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG
360	Leu_AAG_chr6:28911398-28911480 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTCT
361	Met_CAT_chr6:28912351-28912424 (+)	TGCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC
362	Lys_TTT_chr6:28918805-28918878 (+)	AGCCCCGATAGCTCAGTCGGTAGA GCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC

[0192]

363	Met_CAT_chr6:28921041-28921114 (-)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC
364	Glu_CTC_chr6:28949975-28950047 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGA TTCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCCC
365	Leu_TAA_chr6:144537683-144537766 (+)	CACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAG GCGTTGGACTTAAGATCCAATGGA
366	Pro_AGG_chr7:128423503-128423575 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTAGGGTGCGAGAGGTCCC
367	Arg_CCT_chr7:139025445-139025518 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAG GCATTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT
368	Cys_GCA_chr7:149388271-149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
369	Tyr_GTA_chr8:67025601-67025694 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGCTACTTCCTCAG
370	Tyr_GTA_chr8:67026222-67026311 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGGCGCGCGCCCG
371	Ala_AGC_chr8:67026423-67026496 (+)	TGGGGGATTAGCTCAAATGGTAGA GCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGT
372	Ser_AGA_chr8:96281884-96281966 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG
373	Met_CAT_chr8:124169469-124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCC
374	Arg_TCT_chr9:131102354-131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCG CATTGGACTTCTAGCTGAGCCTAGT
375	Asn_GTT_chr10:22518437-22518511 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG CGTTCGGCTGTTAACCGAAAGGTTG
376	Ser_TGA_chr10:69524260-69524342 (+)	GGCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAG GCGTTGGACTTGAAATCCAATGGG
377	Val_TAC_chr11:59318101-59318174 (-)	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCAC GTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCCT
378	Val_TAC_chr11:59318459-59318532 (-)	GGTTCCATAGTGTAGCGGTTATCAC GTCTGCTTTACACGCAGAAGGTCCT
379	Arg_TCT_chr11:59318766-59318852 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGC GCATTGGACTTCTAGATAGTTAGAG
380	Leu_TAA_chr11:59319227-59319310 (+)	TACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAG GCGTTGGACTTAAGATCCAATGGAT
381	Lys_TTT_chr11:59323901-59323974 (+)	GGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGA GCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC
382	Phe_GAA_chr11:59324969-59325042 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC
383	Lys_TTT_chr11:59327807-59327880 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAG CATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCC
384	Phe_GAA_chr11:59333852-59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC

[0193]

385	Ser_GCT_chr11:66115590-66115672 (+)	GGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAG GCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC
386	Pro_TGG_chr11:75946868-75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT CTCGGTTTGGGTCCGAGAGGTCCCG
387	Ser_CGA_chr12:56584147-56584229 (+)	AGTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAG GCGTTGGACTCGAAATCCAATGGG
388	Asp_GTC_chr12:98897280-98897352 (+)	CTCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTA TCCCCGCTGTACGCGGGAGACC
389	Trp_CCA_chr12:98898029-98898101 (+)	GGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCG CGTCTGACTCCAGATCAGAAGGCT
390	Ala_TGC_chr12:125406300-125406372 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGC GCATGCTTTGCATGTATGAGGCCCC
391	Phe_GAA_chr12:125412388-125412461 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAG CGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC
392	Ala_TGC_chr12:125424511-125424583 (+)	AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAG CGCATGCTTTGCACGTATGAGGCCCC
393	Asn_GTT_chr13:31248100-31248174 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCG CGTTCGGCTGTAAACCGAAAGGTTG
394	Glu_TTC_chr13:45492061-45492133 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGAT TCCTGGTTTTACCCAGGCGGCCCG
395	Thr_TGT_chr14:21081948-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTAGAG CGCTGGTCTTGTAACCGGGGTCG
396	Leu_TAG_chr14:21093528-21093610 (+)	TGGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAA GGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTC
397	Thr_TGT_chr14:21099318-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTAGAG CACTGGTCTTGTAACCGGGGTCG
398	Pro_TGG_chr14:21101164-21101236 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGAT TCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCC
399	Tyr_GTA_chr14:21131350-21131444 (-)	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGC GGAGGACTGTAGATTGTACAGACA
400	Thr_TGT_chr14:21149848-21149921 (+)	AGGCCCTATAGCTCAGGGGTAGA GCACTGGTCTTGTAACCGGGGTC
401	Tyr_GTA_chr14:21151431-21151520 (+)	TCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAG CGGAGGACTGTAGTACTTAATGTGT
402	Pro_TGG_chr14:21152174-21152246 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGAT TCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCCC
403	Lys_CTT_chr14:58706612-58706685 (-)	GCCCCGGTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGGGACTCTTAATCCCAGGGTCG
404	Ile_AAT_chr14:102783428-102783502 (+)	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGA GCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT
405	Glu_TTC_chr15:26327380-26327452 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGAT TCCTGGTTTTACCCAGGCGGCCCG
406	Ser_GCT_chr15:40886022-40886104 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTGCTAATCCATTGTGCT

[0194]

407	His_GTG_chr15:45490803-45490875 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTAC TCTGCGTTGTGGCCGCAGCAACCTC
408	His_GTG_chr15:45493348-45493420 (+)	CGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTA CTCTGCGTTGTGGCCGCAGCAACCT
409	Gln_CTG_chr15:66161399-66161471 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCAC TCTGGACTCTGAATCCAGCGATCCG
410	Lys_CTT_chr15:79152903-79152976 (+)	TGCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGA GCATGGGACTCTTAATCCCAGGGTC
411	Arg_TCG_chr15:89878303-89878376 (+)	GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAG GCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT
412	Gly_CCC_chr16:686735-686806 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATG CAAGATTCCCATTCTTGCACCCCG
413	Arg_CCG_chr16:3200674-3200747 (+)	GGGCCGCGTGGCCTAATGGATAAG GCGTCTGATTCCGGATCAGAAGATT
414	Arg_CCT_chr16:3202900-3202973 (+)	CGCCCCGGTGGCCTAATGGATAAG GCATTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT
415	Lys_CTT_chr16:3207405-3207478 (-)	GCCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAG CATGAGACCCTTAATCTCAGGGTCG
416	Thr_CGT_chr16:14379749-14379821 (+)	AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGG CGTCGGTCTCGTAAACCGAAGATC
417	Leu_TAG_chr16:22207031-22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAG GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCATT
418	Leu_AAG_chr16:22308460-22308542 (+)	GGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAA GGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC
419	Leu_CAG_chr16:57333862-57333945 (+)	AGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAA GGCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTC
420	Leu_CAG_chr16:57334391-57334474 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGCGTTCAGGTCGCAGTCTCC
421	Met_CAT_chr16:87417627-87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCG CGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTCG
422	Leu_TAG_chr17:8023631-8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAG GCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTCT
423	Arg_TCT_chr17:8024242-8024330 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGC GCATTGGACTTCTAGTGACGAATAG
424	Gly_GCC_chr17:8029063-8029134 (+)	CGCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAAT TCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCC
425	Ser_CGA_chr17:8042198-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGG CGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG
426	Thr_AGT_chr17:8042769-8042843 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGCTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT
427	Trp_CCA_chr17:8089675-8089747 (+)	CGACCTCGTGGCGCAACGGTAGCG CGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG
428	Ser_GCT_chr17:8090183-8090265 (+)	AGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAG GCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC

[0195]

429	Thr_AGT_chr17:8090477-8090551 (+)	CGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT
430	Trp_CCA_chr17:8124186-8124258 (-)	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGC GTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTGC
431	Gly_TCC_chr17:8124865-8124937 (+)	AGCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGC ATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC
432	Asp_GTC_chr17:8125555-8125627 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTAT CCCCGCCTGTCACGCGGGAGACCG
433	Pro_CGG_chr17:8126150-8126222 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATT CTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTCCCCG
434	Thr_AGT_chr17:8129552-8129626 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAAG CGCCTGTCTAGTAAACAGGAGATC
435	Ser_AGA_chr17:8129927-8130009 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGG CGATGGACTAGAAATCCATTGGGG
436	Trp_CCA_chr17:19411493-19411565 (+)	TGACCTCGTGGCGCAATGGTAGCG CGTCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG
437	Thr_CGT_chr17:29877092-29877164 (+)	AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGG CGTCGGTCTCGTAAACCGAAGATC
438	Cys_GCA_chr17:37023897-37023969 (+)	AGGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAG CATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC
439	Cys_GCA_chr17:37025544-37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
440	Cys_GCA_chr17:37309986-37310058 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGC ATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCCC
441	Gln_TTG_chr17:47269889-47269961 (+)	AGGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCA CTCTGGACTTTGAATCCAGCGATCC
442	Arg_CCG_chr17:66016012-66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CATCAGCCTCCGGAGCTGGGGATT
443	Arg_CCT_chr17:73030000-73030073 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAG GCACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT
444	Arg_CCT_chr17:73030525-73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGG CACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATTG
445	Arg_TCG_chr17:73031207-73031280 (+)	AGACCGCGTGGCCTAATGGATAAG GCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT
446	Asn_GTT_chr19:1383561-1383635 (+)	CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGTTTCGGCTGTAAACCGAAAGGTT
447	Gly_TCC_chr19:4724081-4724153 (+)	GGCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCA TAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACCC
448	Val_CAC_chr19:4724646-4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCAC ATTGCGCTCACACGCGAAAGGTCCC
449	Thr_AGT_chr19:33667962-33668036 (+)	TGGCGCCGTGGCTTAGTTGGTTAAA GCGCCTGTCTAGTAAACAGGAGAT
450	Ile_TAT_chr19:39902807-39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGC GCGCGGTACTIONTATATGACAGTGCG

451	Gly_GCC_chr21:18827106-18827177 (-)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATT CTCGCCTGCCACGCGGGAGGCCCG
-----	-------------------------------------	---

[0196] 아시알로당단백질 수용체 결합 모이어티

[0199] 본 개시내용은 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 결합 모이어티를 포함하는 TREM을 특징으로 한다. ASGPR은 간세포의 굴모양(sinusoidal) 표면에서 주로 발현되는 C형 렉틴이며, 주요(48 Da, ASGPR-1) 및 소수(40 Da, ASGPR-2) 서브유닛을 포함한다. ASGPR은 항체와 같이, 순환으로부터 N-말단 갈락토스(Gal) 또는 N-말단 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 잔기를 포함하는 당단백질의 결합, 내재화, 및 후속 소거에 관여한다. ASGPR은 또한 저밀도 지단백질, 피브로넥틴, 및 특정 면역 세포의 소거에 관여하는 것으로 나타났으며, 간세포 진입을 위해 특정 바이러스에 의해 이용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Yang J., et al (2006) *J Viral Hepat* 13:158-165] 및 [Guy, CS et al (2011) *Nat Rev Immunol* 8:874-887] 참조).

[0200] 본 명세서에 기재된 바와 같은 ASGPR 결합 모이어티는 (i) ASGPR 탄수화물 및 (ii) ASGPR 링커(예를 들어, 탄수화물을 TREM에 연결하는 링커)를 포함하는 구조를 지칭할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "탄수화물"은 적어도 3개의 탄소 원자(예를 들어, 선형, 분지형, 또는 환형 구조로 배열됨) 및 산소, 질소, 또는 황 원자를 포함하는 하나 이상의 단당류 모이어티, 또는 적어도 3개의 탄소 원자(예를 들어, 선형, 분지형, 또는 환형 구조로 배열됨) 및 산소, 질소, 또는 황 원자를 포함하는 단당류 모이어티의 단편 또는 변이체를 포함하는 화합물을 지칭한다. 각각의 단당류 모이어티 또는 이의 단편 또는 변이체는 테트로스, 펜토스, 헥소스, 또

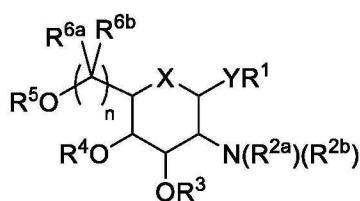
는 헵토스일 수 있다. 각각의 단당류 모이어티 또는 이의 단편 또는 변이체는 알도스, 케토스, 당 알코올, 및 적절한 경우 L 또는 D 형태로 존재할 수 있다. 예시적인 단당류 모이어티는 아미노 당, N-아세틸아미노 당, 이미노 당, 테옥시당, 또는 당산일 수 있다. 탄수화물은 개별 단당류 모이어티를 포함할 수 있거나, 이당류, 올리고당(예를 들어, 삼당류, 사당류, 오당류, 육당류, 칠당류, 팔당류), 다당류, 또는 이들의 조합을 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 탄수화물은 리보스, 아라비노스, 릭소스, 자일로스, 테옥시리보스, 리블로스, 자일룰로스, 글루코스, 갈락토스, 만노스, 글루코스, 이도스, 탈로스, 알로스, 알트로스, 프시코스, 프럭토스, 소르보스, 타가토스, 람노스, 뉴모스, 퀴노보스, 푸코스, 만누헵툴로스, 세도헵툴로스, 갈락토사민, 만노사민, 글루코사민, N-아세틸글루코사민, N-아세틸갈락토사민, N-아세틸만노사민, 글루쿠론산, 갈락투론산, 만누론산, 굴루론산, 이두론산, 타가투론산, 프루쿠론산, 갈락토사미누론산, 만노사미누론산, 글루코사미누론산, N-아세틸글루코사미누론산, N-아세틸갈락토사미누론산, N-아세틸만노사미누론산, 말토스, 락토스, 수크로스, 트레할로오스, 켄티오비오스, 셀로비오스, 키토비오스, 코지비오스, 니케로스, 소포로스, 트레할룰로스, 이소말토오스, 자일로비오스, 전분, 셀룰로오스, 키틴, 및 텍스트란을 포함한다.

[0201] 탄수화물은 글리코시드 결합에 의해 연결된 하나 이상의 단당류 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 글리코시드 결합은 1->2 글리코시드 결합, 1->3 글리코시드 결합, 1->4 글리코시드 결합, 또는 1->6 글리코시드 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, 각각의 글리코시드 결합은 알파 또는 베타 배열로 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 하나 이상의 단당류 모이어티는 글리코시드 결합에 의해 직접 연결되거나 링커에 의해 분리된다.

[0202] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 갈락토스(Gal), 갈락토사민(GalNH₂), 또는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티, 예를 들어 Gal, GalNH₂, 또는 GalNAc, 또는 이의 유사체를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 GalNAc 모이어티(예를 들어, GalNAc)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 복수의 GalNAc 모이어티(예를 들어, GalNAc), 예를 들어 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개, 또는 그 이상의 GalNAc 모이어티(예를 들어, GalNAc)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 2 내지 20개의 GalNAc 모이어티(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 GalNAc 모이어티)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 2 내지 10개의 GalNAc 모이어티(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 GalNAc 모이어티)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 2 내지 5개의 GalNAc 모이어티(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5개의 GalNAc 모이어티)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 2개의 GalNAc 모이어티를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 3개의 GalNAc 모이어티를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 4개의 GalNAc 모이어티를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 5개의 GalNAc 모이어티를 포함한다.

[0203] 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 화학식 I의 구조, 또는 이의 염을 포함하며,

[0204] [화학식 I]



[0205]

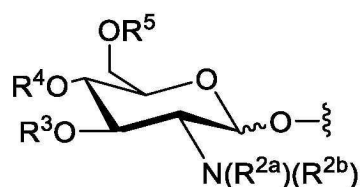
[0206] 여기서, X 및 Y는 각각 독립적으로 O, N(R⁷), 또는 S이고; R¹, R³, R⁴, 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C(O)-알킬, C(O)-알케닐, C(O)-알키닐, C(O)-헤테로알킬, C(O)-할로알킬, C(O)-아릴, C(O)-헤테로아릴, C(O)-사이클로알킬, 또는 C(O)-헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R⁸로 선택적으로 치환되거나; R³ 및 R⁴는 산소 원자와 함께 연결되어 하나 이상의 R⁸로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; R^{2a}는 수소 또는 알킬이고; R^{2b}는 -C(O)알킬(예를 들어, C(O)CH₃)이고; R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -OR^A, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R⁹로 선택적으로 치환되

고; R^7 은 수소, 알킬, 또는 C(O)-알킬이고; R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고; R^A 는 수소, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐이고, n 은 0 내지 6의 정수이고, 화학식 I의 구조는 TREM의 ASt 내의 핵염기 또는 링커에 연결될 수 있다.

[0207] 일부 구현예에서, X 은 O이다. 일부 구현예에서, Y 는 O이다. 일부 구현예에서, R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬(예를 들어, CH_3)이다. 일부 구현예에서, R^{2a} 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{2b} 는 C(O) CH_3 이다. 일부 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 수소이다. 일부 구현예에서, n 은 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, n 은 1, 2, 또는 3이다. 일부 구현예에서, n 은 1이다. 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 R^{2a} 에서 링커 또는 TREM에 연결된다. 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 R^{2b} 에서 링커 또는 TREM에 연결된다. 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 R^3 에서 링커 또는 TREM에 연결된다. 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 R^4 에서 링커 또는 TREM에 연결된다. 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 R^5 에서 링커 또는 TREM에 연결된다. 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 R^{6a} 또는 R^{6b} 에서 링커 또는 TREM에 연결된다. 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 복수의 위치, 예를 들어 R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} , 및 R^{6b} 중 적어도 2개에서 링커 또는 TREM에 연결된다.

[0208] 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 화학식 I-a의 구조, 또는 이의 염을 포함하며,

[0209] [화학식 I-a]



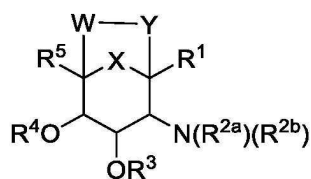
[0210]

[0211] 여기서, R^{2a} 는 수소 또는 알킬이고; R^{2b} 는 -C(O)알킬(예를 들어, C(O) CH_3)이고; R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C(O)-알킬, C(O)-알케닐, C(O)-알키닐, C(O)-헤테로알킬, C(O)-할로알킬, C(O)-아릴, C(O)-헤테로아릴, C(O)-사이클로알킬, 또는 C(O)-헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환되거나; R^3 및 R^4 는 산소 원자와 함께 연결되어 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; R^8 은 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고, "~~~~"은 임의의 배열의 결합을 나타내고, "{"은 TREM에 대한 부착점, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단을 나타낸다.

[0212] 일부 구현예에서, R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬(예를 들어, CH_3)이다. 일부 구현예에서, R^{2a} 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{2b} 는 C(O) CH_3 이다.

[0213] 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 화학식 II의 구조, 또는 이의 염을 포함하며,

[0214] [화학식 II]



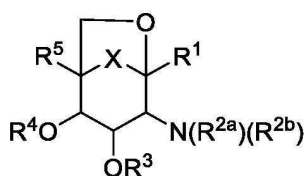
[0215]

[0216] 여기서, X 는 O, N(R^7), 또는 S이고; W 또는 Y 는 각각 독립적으로 O 또는 C(R^{10a})(R^{10b})이되, W 및 Y 중 하나는 O

이고; R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C(O)-알킬, C(O)-알케닐, C(O)-알키닐, C(O)-헤테로알킬, C(O)-할로알킬, C(O)-아릴, C(O)-헤테로아릴, C(O)-사이클로알킬, 또는 C(O)-헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환되거나; R^3 및 R^4 는 산소 원자와 함께 연결되어 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; R^{2a} 는 수소 또는 알킬이고; R^{2b} 는 -C(O)알킬(예를 들어, C(O)CH₃)이고; R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -OR^A, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^9 로 선택적으로 치환되고; R^7 은 수소, 알킬, 또는 C(O)-알킬이고; R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고; R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 수소, 헤테로알킬, 할로알킬, 또는 할로이고; R^A 는 수소, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐이고, 화학식 I의 구조는 TREM, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단에 연결될 수 있다.

[0217] 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 화학식 II-a의 구조, 또는 이의 염을 포함하며,

[0218] [화학식 II-a]

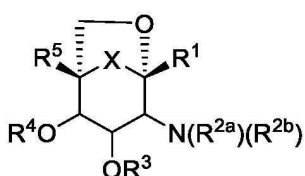


[0219]

[0220] 여기서, X는 O, N(R^7), 또는 S이고; R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C(O)-알킬, C(O)-알케닐, C(O)-알키닐, C(O)-헤테로알킬, C(O)-할로알킬, C(O)-아릴, C(O)-헤테로아릴, C(O)-사이클로알킬, 또는 C(O)-헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환되거나; R^3 및 R^4 는 산소 원자와 함께 연결되어 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; R^{2a} 는 수소 또는 알킬이고; R^{2b} 는 -C(O)알킬(예를 들어, C(O)CH₃)이고; R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -OR^A, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^9 로 선택적으로 치환되고; R^7 은 수소, 알킬, 또는 C(O)-알킬이고; R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고; R^A 는 수소, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐이고, 화학식 I의 구조는 TREM, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단에 연결될 수 있다.

[0221] 일부 구현예에서, GalNAc 모이어티는 화학식 II-b의 구조, 또는 이의 염을 포함하며,

[0222] [화학식 II-b]



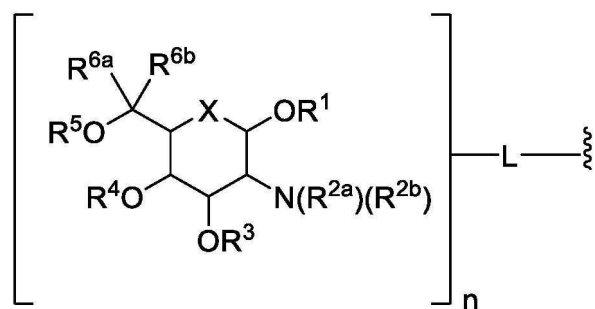
[0223]

[0224] 여기서, X는 O, N(R^7), 또는 S이고; R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로

알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C(O)-알킬, C(O)-알케닐, C(O)-알키닐, C(O)-헤테로알킬, C(O)-할로알킬, C(O)-아릴, C(O)-헤테로아릴, C(O)-사이클로알킬, 또는 C(O)-헤테로사이클릴 이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R⁸로 선택적으로 치환되거나; R³ 및 R⁴는 산소 원자와 함께 연결되어 하나 이상의 R⁸로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고; R^{2a}는 수소 또는 알킬이고; R^{2b}는 -C(O)알킬(예를 들어, C(O)CH₃) 이고; R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -OR^A, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R⁹로 선택적으로 치환되고; R⁷은 수소, 알킬, 또는 C(O)-알킬이고; R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고; R^A는 수소, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐이고, 화학식 I의 구조는 TREM, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단에 연결될 수 있다.

[0225] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화학식 III의 구조, 또는 이의 염을 포함하며,

[0226] [화학식 III]



[0227]

[0228] 여기서, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R^{6a}, 및 R^{6b} 및 이의 하위 변수는 각각 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, L은 링커이고, n은 1 내지 100의 정수이고, "┆"은 분지점, 추가적인 링커, 또는 TREM에 대한 부착점, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단을 나타낸다.

[0229] 일부 구현예에서, X는 O이다. 일부 구현예에서, R¹, R³, R⁴, 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬(예를 들어, CH₃)이다. 일부 구현예에서, R^{2a}는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{2b}는 C(O)CH₃이다. 일부 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 수소이다. 일부 구현예에서, n은 1 내지 50의 정수이다. 일부 구현예에서, n은 1 내지 25의 정수이다. 일부 구현예에서, n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 구현예에서, n은 1 내지 5의 정수이다. 일부 구현예에서, n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 구현예에서, n은 1이다.

[0230] 일 구현예에서, L은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함한다. 일 구현예에서, L은 에스테르, 아마이드, 디설파이드, 에테르, 카르보네이트, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 일 구현예에서, L은 절단 가능하거나 절단 가능하지 않다.

[0231] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "링커"는, 예를 들어 공유 결합을 통해, 화합물의 2개 이상의 부분을 연결하는 유기 모이어티를 지칭한다. 링커는 선형 또는 분지형일 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 헤테로원자, 예컨대 질소, 황, 산소, 인, 규소, 또는 붕소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 환형 기(예를 들어, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 작용기, 예컨대 아마이드, 케톤, 에스테르, 에테르, 티오에스테르, 티오에테르, 티올, 하이드록실, 아민, 시아노, 니트로, 아지드, 트리azole, 피롤린, p-니트로페닐, 알켄, 또는 알킨 기를 포함한다. 링커 내 임의의 원자는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알킬아릴알킬,

알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알키닐, 알키닐아릴알킬, 알키닐아릴알케닐, 알키닐아릴알키닐, 알킬헤테로아릴알킬, 알킬헤테로아릴알케닐, 알킬헤테로아릴알키닐, 알케닐헤테로아릴알킬, 알케닐헤테로아릴알케닐, 알케닐헤테로아릴알키닐, 알키닐헤테로아릴알킬, 알키닐헤테로아릴알케닐, 알키닐헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로사이클릴알킬, 알킬헤테로사이클릴알케닐, 알킬헤테로사이클릴알키닐, 알케닐헤테로사이클릴알킬, 알케닐헤테로사이클릴알케닐, 알케닐헤테로사이클릴알키닐, 알키닐헤테로사이클릴알킬, 알키닐헤테로사이클릴알케닐, 알키닐헤테로사이클릴알키닐, 알킬아릴, 알케닐아릴, 알키닐아릴, 알킬헤테로아릴, 알케닐헤테로아릴, 또는 알키닐헤테로아릴 기를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 폴리에틸렌 글리콜 기(예를 들어, PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG10, PEG12, PEG14, PEG16, PEG18, PEG20, PEG24, PEG28, PEG32, PEG100, PEG200, PEG250, PEG500, PEG600, PEG700, PEG750, PEG800, PEG900, PEG1000, PEG2000, 또는 PEG3000)를 포함한다. 일부 구현예에서, L은 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L은 복수의 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5개의 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기)를 포함한다. 일부 구현예에서, L은 PEG2 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L은 복수의 PEG2 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L은 PEG3 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L은 복수의 PEG3 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L은 PEG4 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L은 복수의 PEG4 기를 포함한다.

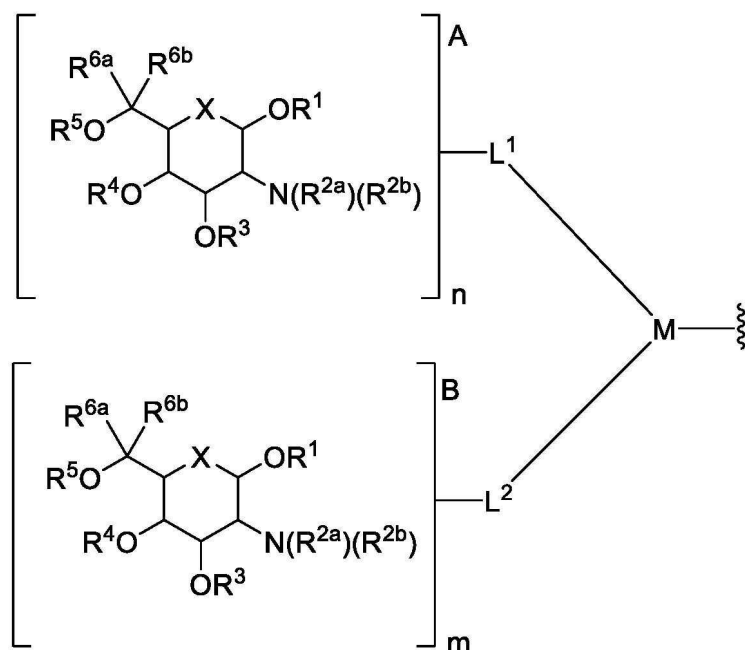
[0232] 일부 구현예에서, 링커는 1 내지 1000개 원자(예를 들어, 1 내지 750개 원자, 1 내지 500개 원자, 1 내지 250개 원자, 1 내지 100개 원자, 1 내지 75개 원자, 1 내지 50개 원자, 1 내지 25개 원자, 및 1 내지 10개 원자)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 1 내지 100개 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 1 내지 50개 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 1 내지 25개 원자를 포함한다.

[0233] 일부 구현예에서, 링커는 선형이고 1 내지 1000개 원자(예를 들어, 1 내지 750개 원자, 1 내지 500개 원자, 1 내지 250개 원자, 1 내지 100개 원자, 1 내지 75개 원자, 1 내지 50개 원자, 1 내지 25개 원자, 및 1 내지 10개 원자)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 선형이고 1 내지 100개 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 선형이고 1 내지 50개 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 선형이고 1 내지 25개 원자를 포함한다.

[0234] 일부 구현예에서, 링커는 분지형이고, 각각의 분지는 1 내지 1000개 원자(예를 들어, 1 내지 750개 원자, 1 내지 500개 원자, 1 내지 250개 원자, 1 내지 100개 원자, 1 내지 75개 원자, 1 내지 50개 원자, 1 내지 25개 원자, 및 1 내지 10개 원자)를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 분지형이고, 각각의 분지는 1 내지 100개 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 분지형이고, 각각의 분지는 1 내지 50개 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 분지형이고, 각각의 분지는 1 내지 25개 원자를 포함한다.

[0235] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화학식 III-a의 구조, 또는 이의 염을 포함하며,

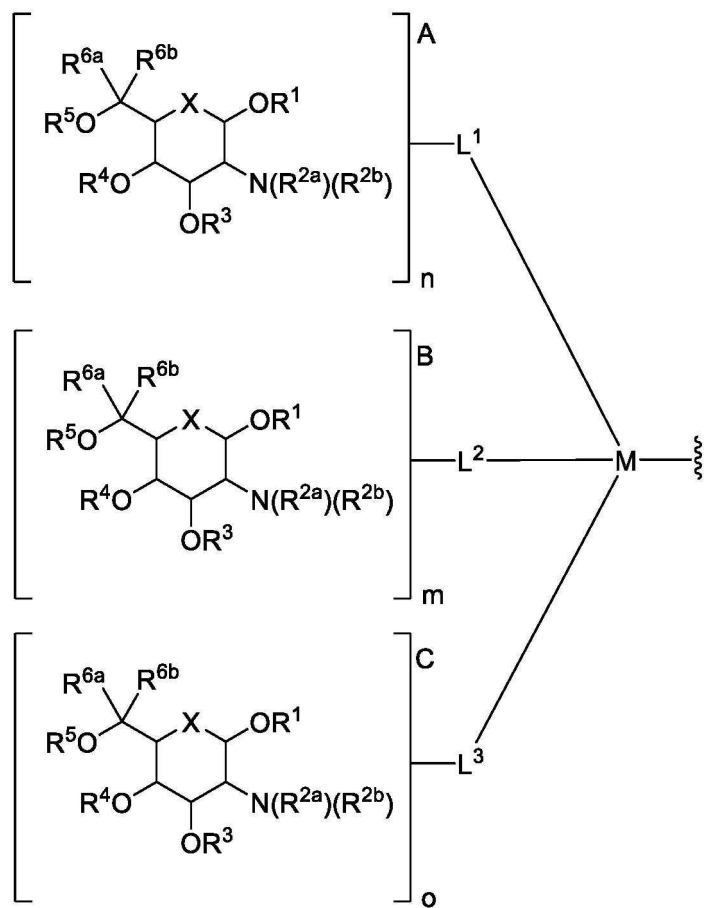
[0236] [화학식 III-a]



[0237]

- [0238] 여기서, R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} , 및 R^{6b} 및 이의 하위 변수는 각각 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 링커이고, m 및 n 은 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수이고, M 은 링커이고, "{"은 분지점, 추가적인 링커, 또는 TREM에 대한 부착점, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단을 나타낸다.
- [0239] 일부 구현예에서, X 는 0이다(예를 들어, A 및 B 각각에서 X 는 0임). 일부 구현예에서, R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬(예를 들어, CH_3)이다(예를 들어, A 및 B 각각에서 R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 독립적으로 수소 또는 알킬임). 일부 구현예에서, R^{2a} 는 수소이다(예를 들어, A 및 B 각각에서 R^{2a} 는 수소임). 일부 구현예에서, R^{2b} 는 $C(O)CH_3$ 이다(예를 들어, A 및 B 각각에서 R^{2b} 는 $C(O)CH_3$ 임). 일부 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 각각은 수소이다(예를 들어, A 및 B 각각에서 R^{6a} 및 R^{6b} 는 수소임). 일부 구현예에서, m 및 n 은 각각 독립적으로 1 내지 50의 정수이다. 일부 구현예에서, m 및 n 은 각각 독립적으로 1 내지 25의 정수이다. 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, m 및 n 은 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, m 및 n 은 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이다. 일부 구현예에서, m 및 n 은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 구현예에서, m 및 n 은 각각 독립적으로 1이다.
- [0240] 일 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함한다. 일 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 에스테르, 아마이드, 디설파이드, 에테르, 카르보네이트, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 일 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 절단 가능하거나 절단 가능하지 않다. 일부 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 폴리에틸렌 글리콜 기(예를 들어, PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG10, PEG12, PEG14, PEG16, PEG18, PEG20, PEG24, PEG28, PEG32, PEG100, PEG200, PEG250, PEG500, PEG600, PEG700, PEG750, PEG800, PEG900, PEG1000, PEG2000, 또는 PEG3000)를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 복수의 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5개의 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기)를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 PEG2 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 복수의 PEG2 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 PEG3 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 복수의 PEG3 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 PEG4 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 복수의 PEG4 기를 포함한다.
- [0241] 일부 구현예에서, M 은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함한다. 일 구현예에서, M 은 에스테르, 아마이드, 디설파이드, 에테르, 카르보네이트, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 일 구현예에서, M 은 절단 가능하거나 절단 가능하지 않다.
- [0242] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화학식 III-b의 구조, 또는 이의 염을 포함하며,

[0243] [화학식 III-b]



[0244]

[0245] 여기서, R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} , 및 R^{6b} 및 이의 하위 변수는 각각 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 링커이고, m, n, 및 o는 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수이고, M은 링커이고, "}"은 분지점, 추가적인 링커, 또는 TREM에 대한 부착점, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단을 나타낸다.

[0246]

일부 구현예에서, X는 O이다(예를 들어, A, B, 및 C 각각에서 X는 O임). 일부 구현예에서, R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬(예를 들어, CH_3)이다(예를 들어, A, B, 및 C 각각에서 R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 독립적으로 수소 또는 알킬임). 일부 구현예에서, R^{2a} 는 수소이다(예를 들어, A, B, 및 C 각각에서 R^{2a} 는 수소임). 일부 구현예에서, R^{2b} 는 $C(O)CH_3$ 이다(예를 들어, A, B, 및 C 각각에서 R^{2b} 는 $C(O)CH_3$ 임). 일부 구현예에서, R^{6a} 및 R^{6b} 각각은 수소이다(예를 들어, A, B, 및 C 각각에서 R^{6a} 및 R^{6b} 는 수소임). 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, m, n, 및 o는 각각 독립적으로 1 내지 50의 정수이다. 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, m, n, 및 o는 각각 독립적으로 1 내지 25의 정수이다. 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, m, n, 및 o는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이다. 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, m, n, 및 o는 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이다. 일부 구현예에서, m, n, 및 o는 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 구현예에서, m, n, 및 o는 각각 독립적으로 1이다.

[0247]

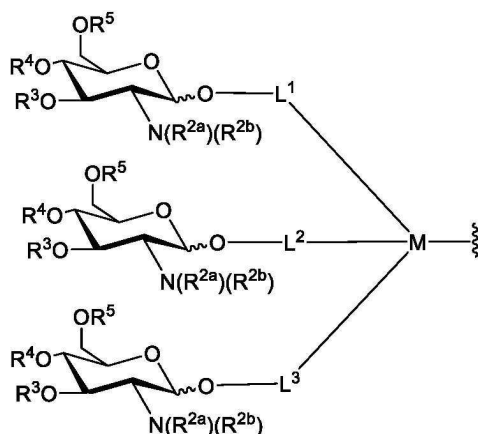
일 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함한다. 일 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 에스테르, 아마이드, 디설파이드, 에테르, 카르보네이트, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 일 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 절단 가능하거나 절단 불가능하지 않다. 일 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 절단 가

능하거나 절단 가능하지 않다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 폴리에틸렌 글리콜 기(예를 들어, PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG10, PEG12, PEG14, PEG16, PEG18, PEG20, PEG24, PEG28, PEG32, PEG100, PEG200, PEG250, PEG500, PEG600, PEG700, PEG750, PEG800, PEG900, PEG1000, PEG2000, 또는 PEG3000)를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 복수의 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5개의 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기)를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 PEG2 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 복수의 PEG2 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 PEG3 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 복수의 PEG3 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 PEG4 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 복수의 PEG4 기를 포함한다.

[0248] 일부 구현예에서, M은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함한다. 일 구현예에서, M은 에스테르, 아마이드, 디설파이드, 에테르, 카르보네이트, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 일 구현예에서, M은 절단 가능하거나 절단 가능하지 않다.

[0249] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화학식 III-c의 구조, 또는 이의 염을 포함하며,

[0250] [화학식 III-c]



[0251]

[0252] 여기서, R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , 및 이의 하위 변수는 각각 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 링커이고, M은 링커이고, "}"은 분지점, 추가적인 링커, 또는 TREM에 대한 부착점, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단을 나타낸다.

[0253] 일부 구현예에서, R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬(예를 들어, CH_3)이다. 일부 구현예에서, R^{2a} 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{2b} 는 $C(O)CH_3$ 이다.

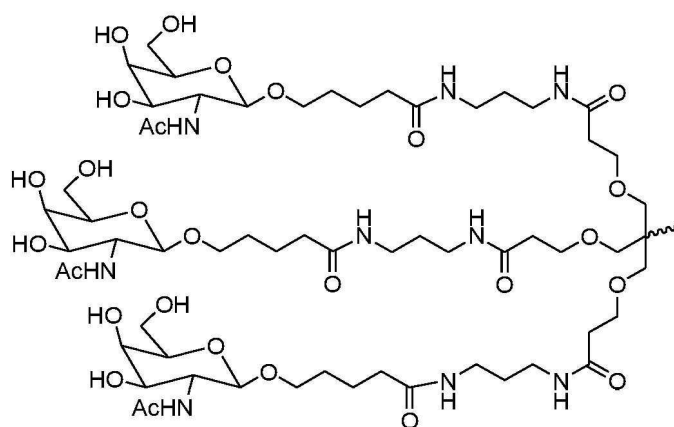
[0254] 일 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함한다. 일 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 에스테르, 아마이드, 디설파이드, 에테르, 카르보네이트, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 일 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 절단 가능하거나 절단 가능하지 않다. 일 구현예에서, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 절단 가능하거나 절단 가능하지 않다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 폴리에틸렌 글리콜 기(예를 들어, PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG10, PEG12, PEG14, PEG16, PEG18, PEG20, PEG24, PEG28, PEG32, PEG100, PEG200, PEG250, PEG500, PEG600, PEG700, PEG750, PEG800, PEG900, PEG1000, PEG2000, 또는 PEG3000)를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 PEG1, PEG2, PEG3,

PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 복수의 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5개의 PEG1, PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, 또는 PEG6 기)를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 PEG2 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 복수의 PEG2 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 복수의 PEG3 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 복수의 PEG4 기를 포함한다. 일부 구현예에서, L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 복수의 PEG4 기를 포함한다.

[0255] 일부 구현예에서, M은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함한다. 일 구현예에서, M은 에스테르, 아마이드, 디설파이드, 에테르, 카르보네이트, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기를 포함한다. 일 구현예에서, M은 절단 가능하거나 절단 가능하지 않다.

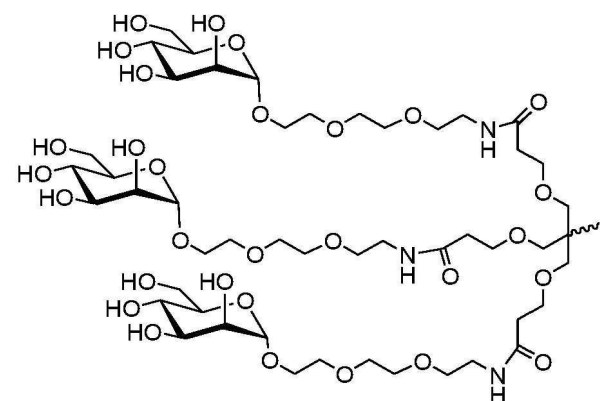
[0256] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 다음으로부터 선택되는 화합물을 포함한다:

[0257] [화학식 X-i]



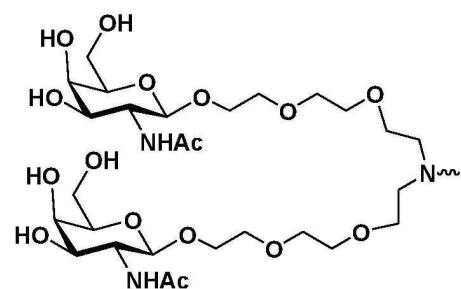
[0258]

[0259] [화학식 X-ii]



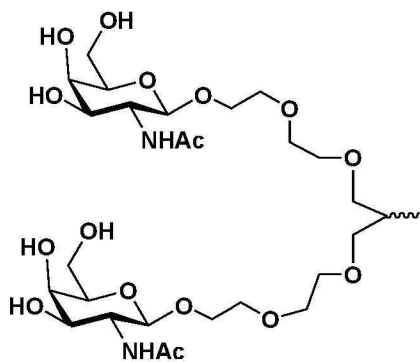
[0260]

[0261] [화학식 X-iii]



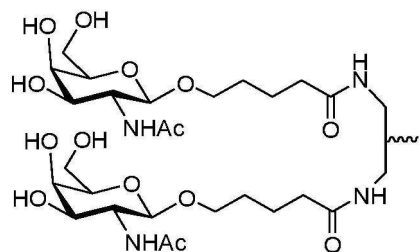
[0262]

[0263] [화학식 X-iv]



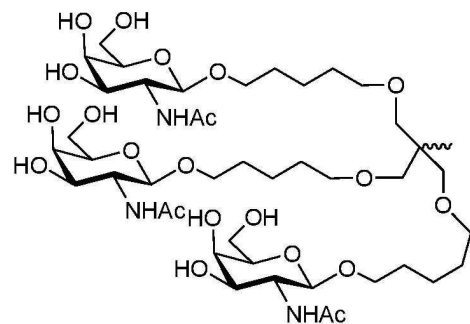
[0264]

[0265] [화학식 X-v]



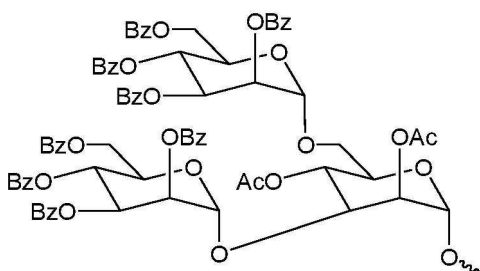
[0266]

[0267] [화학식 X-vi]



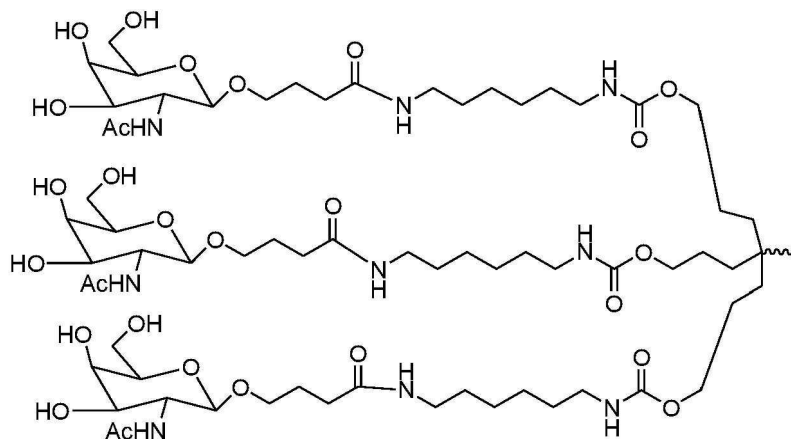
[0268]

[0269] [화학식 X-vii]



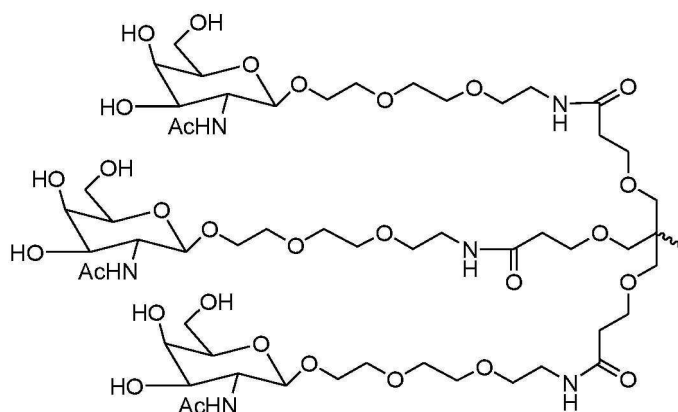
[0270]

[0271] [화학식 X-viii]



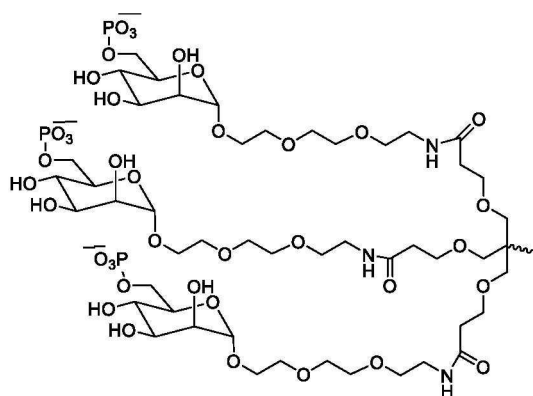
[0272]

[0273] [화학식 X-ix]



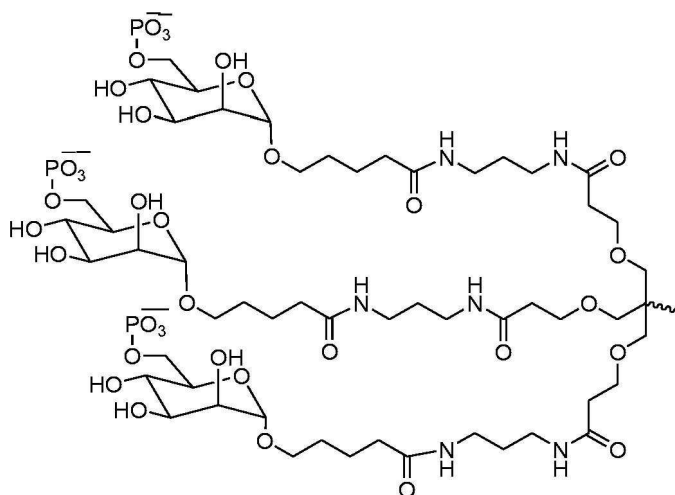
[0274]

[0275] [화학식 X-x]



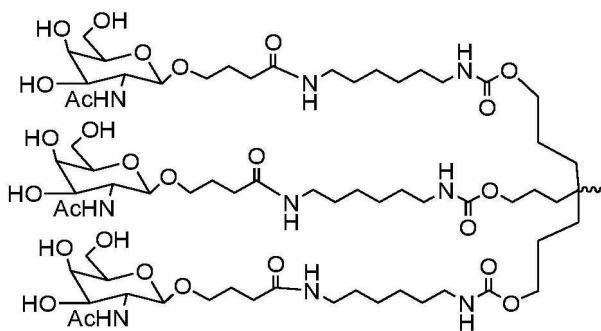
[0276]

[0277] [화학식 X-xi]



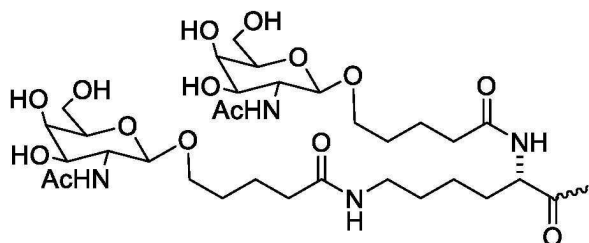
[0278]

[0279] [화학식 X-xii]



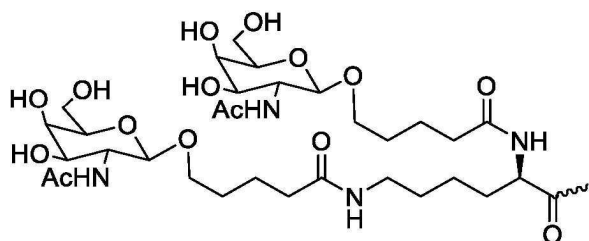
[0280]

[0281] [화학식 X-xiii]



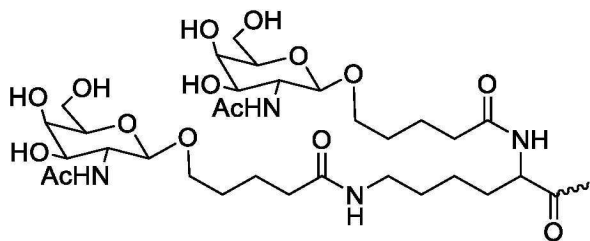
[0282]

[0283] [화학식 X-xiv]



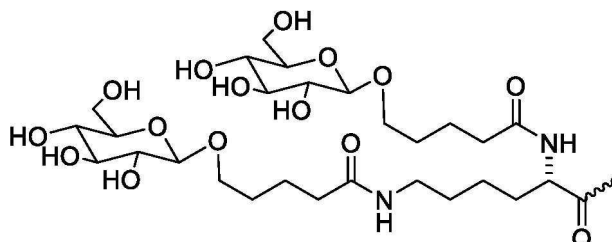
[0284]

[0285] [화학식 X-xv]



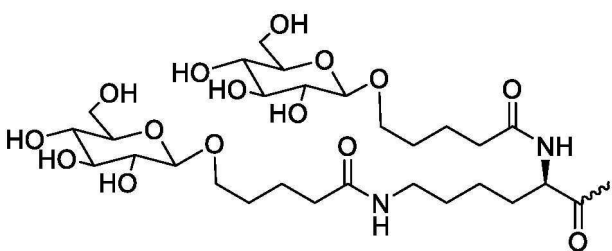
[0286]

[0287] [화학식 X-xvi]



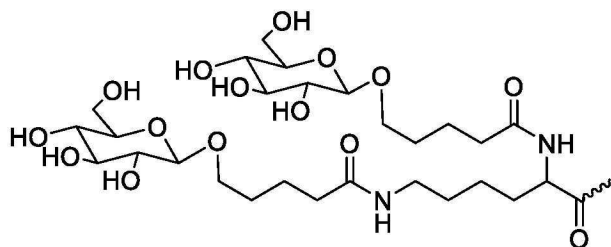
[0288]

[0289] [화학식 X-xvii]



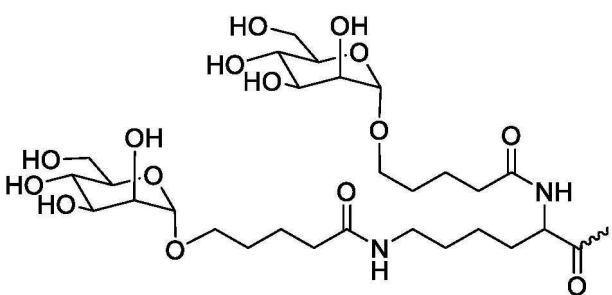
[0290]

[0291] [화학식 X-xviii]



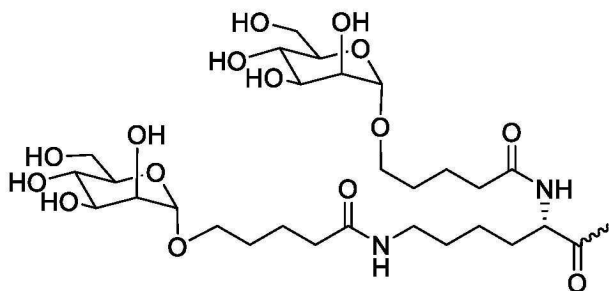
[0292]

[0293] [화학식 X-xix]



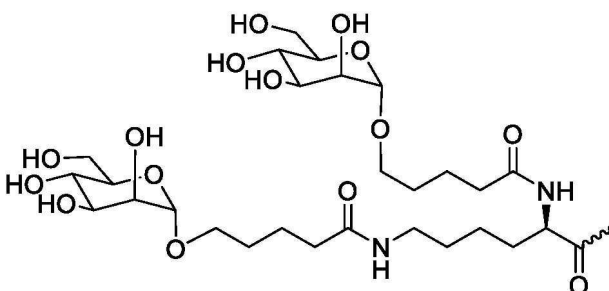
[0294]

[0295] [화학식 X-xx]



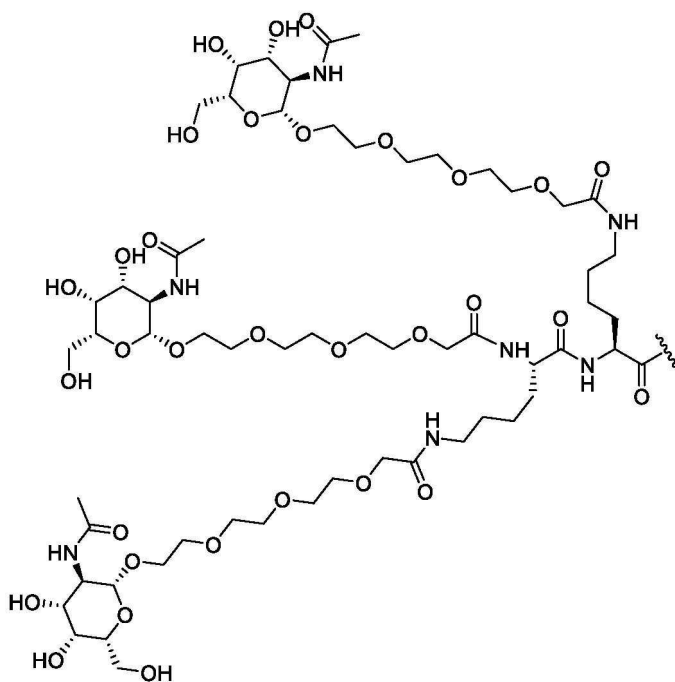
[0296]

[0297] [화학식 X-xxi]



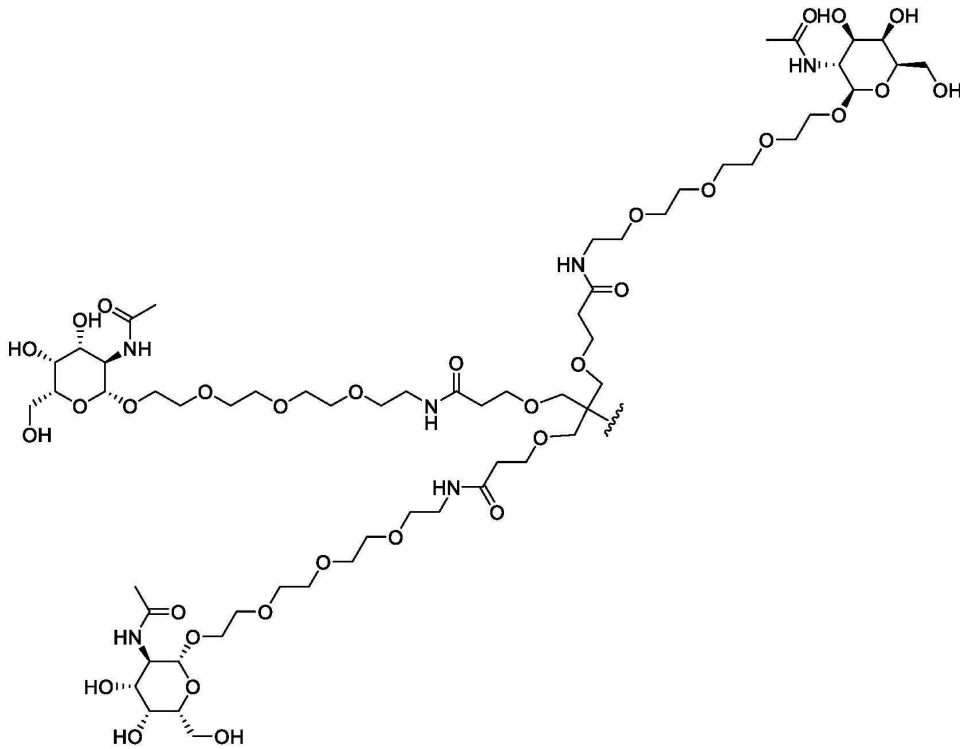
[0298]

[0299] [화학식 X-xxii]



[0300] , 및

[0301] [화학식 X-xxiii]



[0302]

[0303]

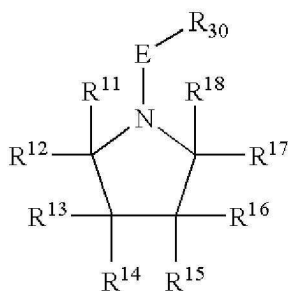
일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-i이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-ii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-iii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-iv이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-v이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-vi이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-vii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-viii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-ix이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-x이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xi이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xiii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xiv이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xv이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xvi이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xvii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xviii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xix이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xx이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xxi이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xxii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xxiii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-i, X-xxii, 및 X-xxii로부터 선택되는 화합물이다.

[0304]

일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 환형 모이어티, 예컨대 피롤린 고리를 포함하는 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화학식 CII의 구조, 또는 이의 염을 포함하며:

[0305]

[화학식 CII]



[0306]

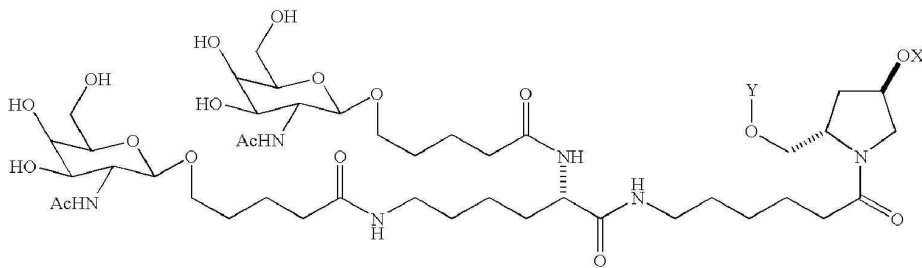
[0307]

여기서, E는 부재하거나 C(O), C(O)O, C(O)NH, C(S), C(S)NH, SO, SO₂, 또는 SO₂NH이고; R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵,

R^{16} , R^{17} , 및 R^{18} 은 각각 독립적으로 각각의 경우에 H, $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, 또는 OR^b 이고; R^a 및 R^b 는 각각 독립적으로 각각의 경우에 수소, 하이드록실 보호기, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아랄킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 포스포네이트, 포스포노티오에이트, 포스포디티오에이트, 포스포로티오에이트, 포스포로티올레이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로티올로티오네이트, 포스포디에스테르, 포스포트리에스테르, 활성화 포스페이트 기, 활성화 포스파이트 기, 포스포르아미다이트, 고체 지지체, $-\text{P}(\text{Z}^1)(\text{Z}^2)-\text{O}-$ 뉴클레오사이드, $-\text{P}(\text{Z}^1)(\text{Z}^2)-\text{O}-$ 올리고뉴클레오타이드, $-\text{P}(\text{Z}^1)(\text{O}-\text{링커}-\text{R}^L)-\text{O}-$ 뉴클레오사이드, 또는 $-\text{P}(\text{Z}^1)(\text{O}-\text{링커}-\text{R}^L)-\text{O}-$ 올리고뉴클레오타이드이고; R^{30} 은 독립적으로 각각의 경우에 $-\text{링커}-\text{R}^L$ 또는 R^{31} 이고; R^L 는 수소 또는 리간드이고; R^{31} 은 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{N}(\text{R}^{32})_2)(\text{CH}_2)_h\text{N}(\text{R}^{32})_2$ 이고; R^{32} 는 독립적으로 각각의 경우에 H, $-\text{R}^L$, $-\text{링커}-\text{R}^L$ 또는 R^{31} 이고; Z^1 은 독립적으로 각각의 경우에 O 또는 S이고; Z^2 는 독립적으로 각각의 경우에 O, S, N(알킬) 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; h는 독립적으로 각각의 경우에 1 내지 20이다.

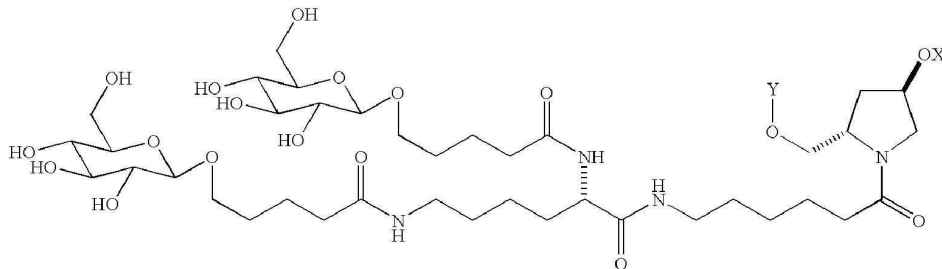
[0308] 일부 구현예에서, 화학식 CII의 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0309] [화학식 CII-i]



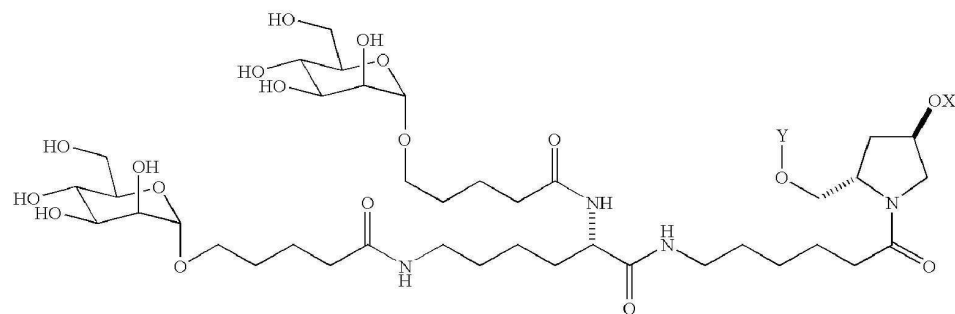
[0310]

[0311] [화학식 CII-ii]



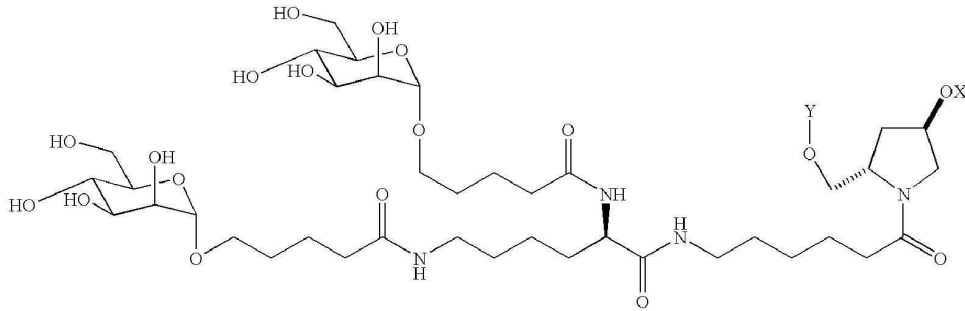
[0312]

[0313] [화학식 CII-iii]



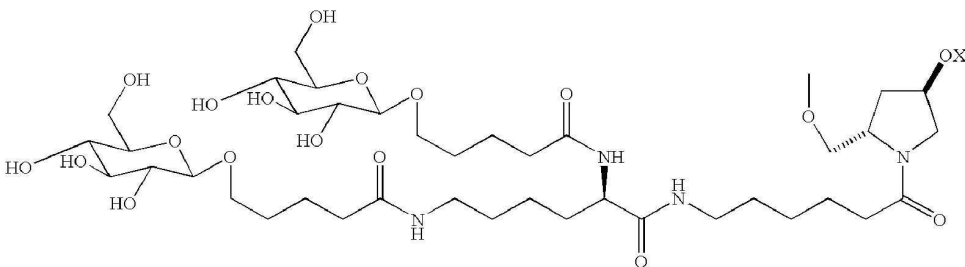
[0314]

[0315] [화학식 CII-iv]



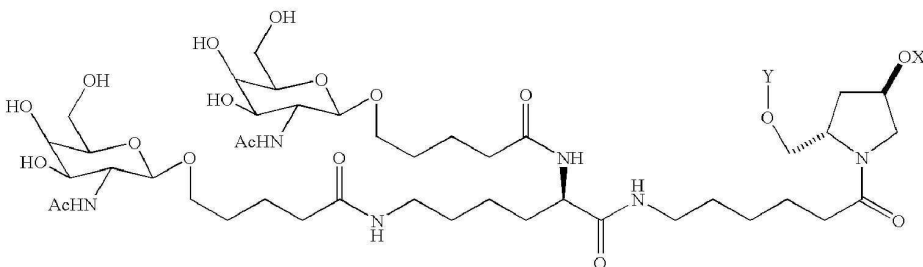
[0316]

[0317] [화학식 CII-v]



[0318]

[0319] [화학식 CII-vi]



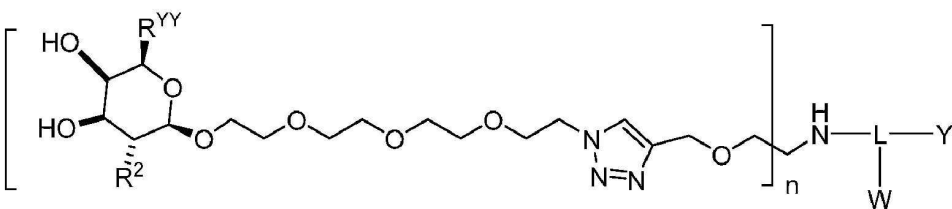
[0320]

[0321] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 미국 특허 8,106,022에 개시된 화합물 또는 하위구조이며, 이는 본 명세서에 전문이 참조로 포함된다.

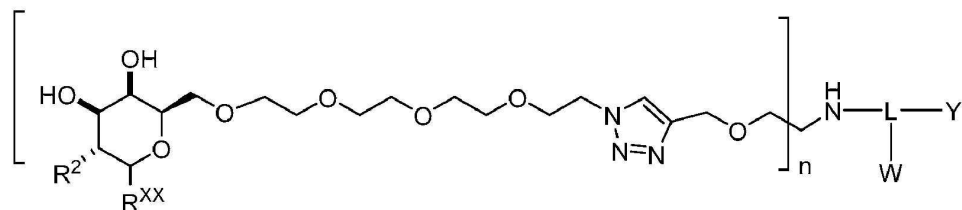
[0322] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 CII-i이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 CII-ii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 CII-iii이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 CII-iv이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 CII-v이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 CII-vi이다.

[0323] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화학식 C-1, C-2, C-3 또는 C4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이며,

[0324] [화학식 C-1]

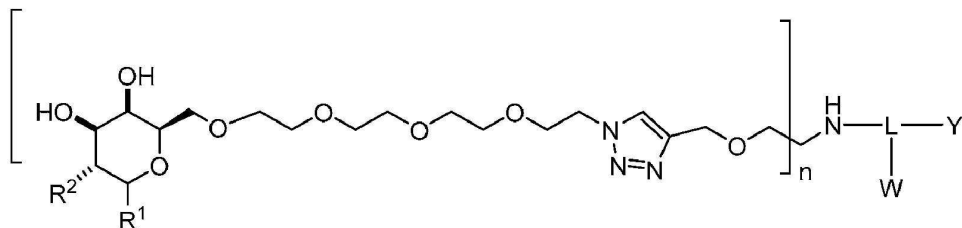


[0325]



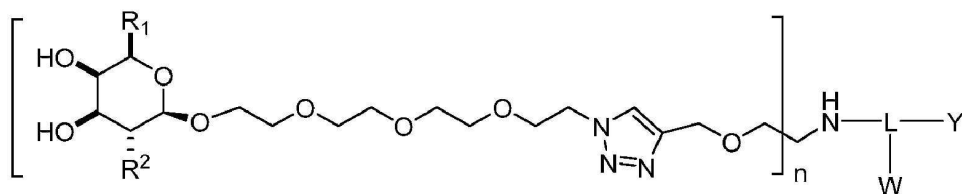
[0327]

[0328] [회·학식 C-3]



[0329]

[0330] [화학식 C-4]

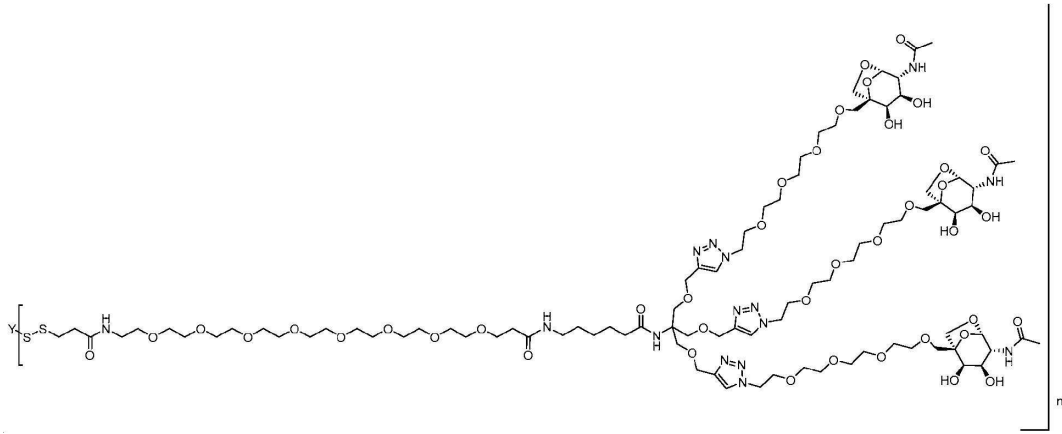


[0331]

[0332] 여기서, n은 1, 2, 또는 3이고; W는 부재하거나 펩타이드이고; L은 $-(T-Q-T-Q)_m-$ 이되, 각각의 T는 독립적으로 부재하거나 (C_1-C_{10}) 알킬렌, (C_2-C_{10}) 알케닐렌, 또는 (C_2-C_{10}) 알킬닐렌이고, 상기 T의 하나 이상의 탄소 기는 각각 독립적으로 $-O-$, $-S-$, 및 $-N(R^4)-$ 로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자 기로 대체될 수 있고, 헤테로원자 기는 적어도 2개의 탄소 원자에 의해 분리되고, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알킬닐렌은 각각 독립적으로 하나 이상의 할로 원자로 치환될 수 있고; 각각의 Q는 독립적으로 부재하거나 $C(O)$, $C(O)-NR^4$, $NR^4-C(O)$, $O-C(O)-NR^4$, $NR^4-C(O)-O$, $-CH_2-$, 헤테로아릴, 또는 O, S, S-S, S(O), S(O)₂, 및 NR^4 로부터 선택되는 헤테로원자이고, 적어도 2개의 탄소 원자는 임의의 다른 헤테로원자 기로부터 헤테로원자 기 O, S, S-S, S(O), S(O)₂ 및 NR^4 를 분리하고; 각각의 R^4 는 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_{20})$ 알킬, 또는 (C_3-C_8) 사이클로알킬이고, 적어도 2개의 탄소 원자에 의해 분리되는 알킬 또는 사이클로알킬의 1 내지 6개 $-CH_2-$ 기가 $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(R^4)-$ 로 대체될 수 있고 알킬의 $-CH_3-$ 은 각각 독립적으로 $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, 및 $-S(R^4)$ 로부터 선택되는 헤테로원자 기로 대체될 수 있고 헤테로원자 기는 적어도 2개의 탄소 원자로 분리되고; 알킬 및 사이클로알킬은 할로 원자로 치환될 수 있고; m은 독립적으로 0, 1, 2, 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, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40이다.

[0333] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 C-1이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 C-2이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 C-3이다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화합물 C-4이다.

[0334] 일부 구현예에서, 화학식 C-1, C-2, C-3 또는 C4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 다음을 포함하며,



[0335]

[0336]

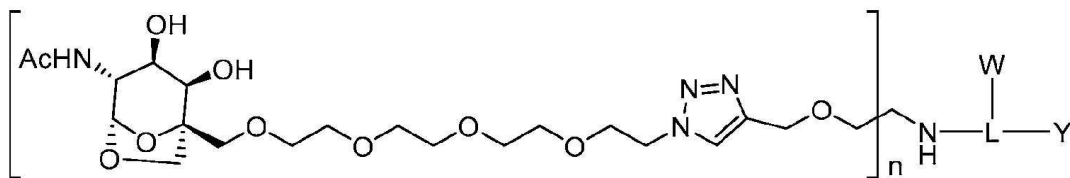
여기서, n' 은 1 또는 2이다.

[0337]

일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화학식 E의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이며,

[0338]

[화학식 E]



[0339]

[0340]

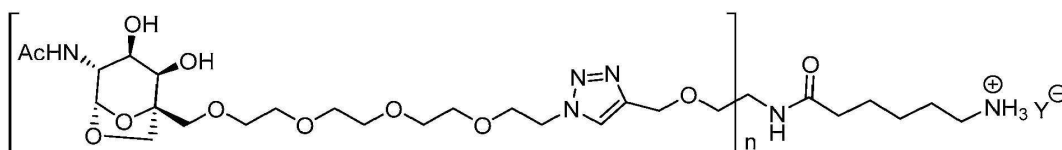
여기서, n 은 1, 2 또는 3이고; W 는 부재하거나 펩타이드이고; L 은 $-(T-Q-T-Q)_m-$ 이되, 각각의 T 는 독립적으로 부재하거나 (C_1-C_{10}) 알킬렌, (C_2-C_{10}) 알케닐렌, 또는 (C_2-C_{10}) 알키닐렌이고, 상기 T 의 하나 이상의 탄소 기는 각각 독립적으로 $-O-$, $-S-$, 및 $-N(R^4)-$ 로부터 독립적으로 선택되는 헤테로원자 기로 대체될 수 있고, 헤테로원자 기는 적어도 2개의 탄소 원자에 의해 분리되고, 상기 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌은 각각 독립적으로 하나 이상의 할로 원자로 치환될 수 있고; 각각의 Q 는 독립적으로 부재하거나 $C(O)$, $C(O)-R^4$, $R^4-C(O)$, $O-C(O)-R^4$, $R^4-C(O)-O$, $-CH_2-$, 헤테로아릴, 또는 O , S , $S-S$, $S(O)$, $S(O)_2$, 및 NR^4 로부터 선택되는 헤테로원자 기이고, 적어도 2개의 탄소 원자는 임의의 다른 헤테로원자 기로부터 헤테로원자 기 O , S , $S-S$, $S(O)$, $S(O)_2$ 및 NR^4 를 분리하고; 각각의 R^4 는 독립적으로 $-H$, $-(C_1-C_{20})$ 알킬, $-(C_1-C_{20})$ 알케닐, $-(C_2-C_{20})$ 알키닐, 또는 (C_3-C_6) 사이클로알킬이고, 적어도 2개의 탄소 원자에 의해 분리되는 알킬 또는 사이클로알킬의 1 내지 6개 $-CH_2-$ 기가 $-O-$, $-S-$, 또는 $-N(R^4)-$ 로 대체될 수 있고 알킬의 $-CH_3$ 은 $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, 및 $-S(R^4)$ 로부터 선택되는 헤테로원자 기로 대체될 수 있고 헤테로원자 기는 적어도 2개의 탄소 원자로 분리되고; 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 사이클로알킬은 할로 원자로 치환될 수 있고; 각각의 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 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, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40이다.

[0341]

일부 구현예에서, 화학식 E의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 다음으로부터 선택되고:

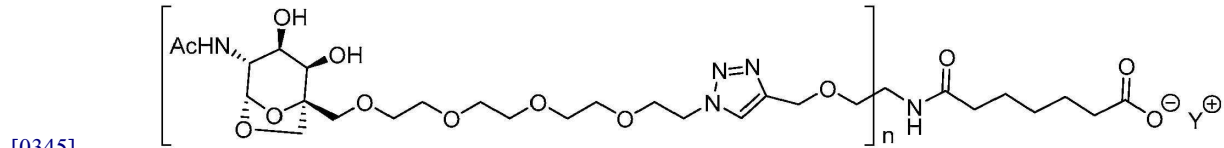
[0342]

[화학식 F-1]



[0343]

[0344] [화학식 F-2]

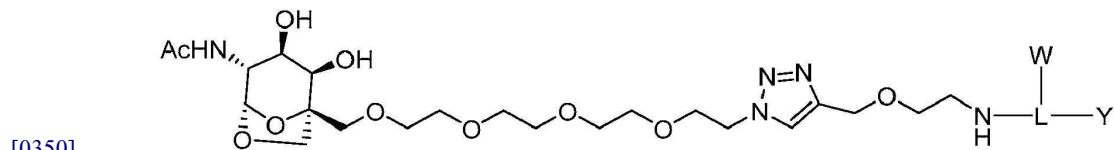


[0346] Y는 화학식 E에 정의된 바와 같다.

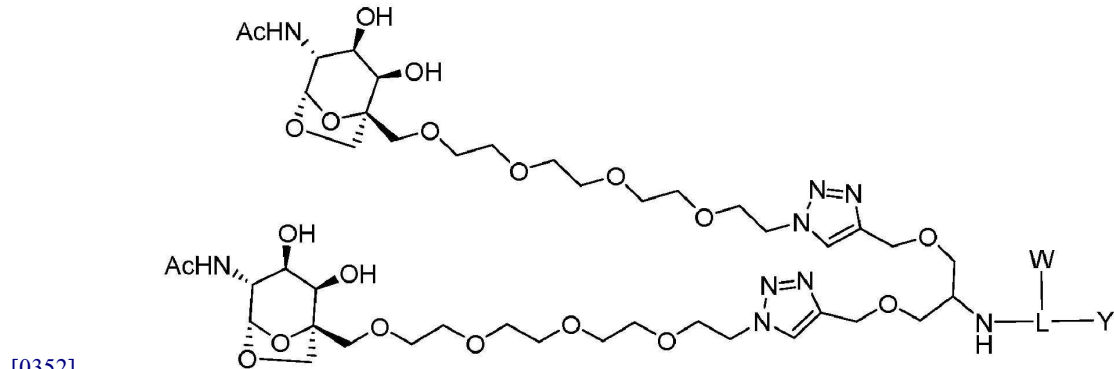
[0347] 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, n은 3이다.

[0348] 화학식 E의 화합물의 일부 구현예에서, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 다음과 같다:

[0349] [화학식 E-1]

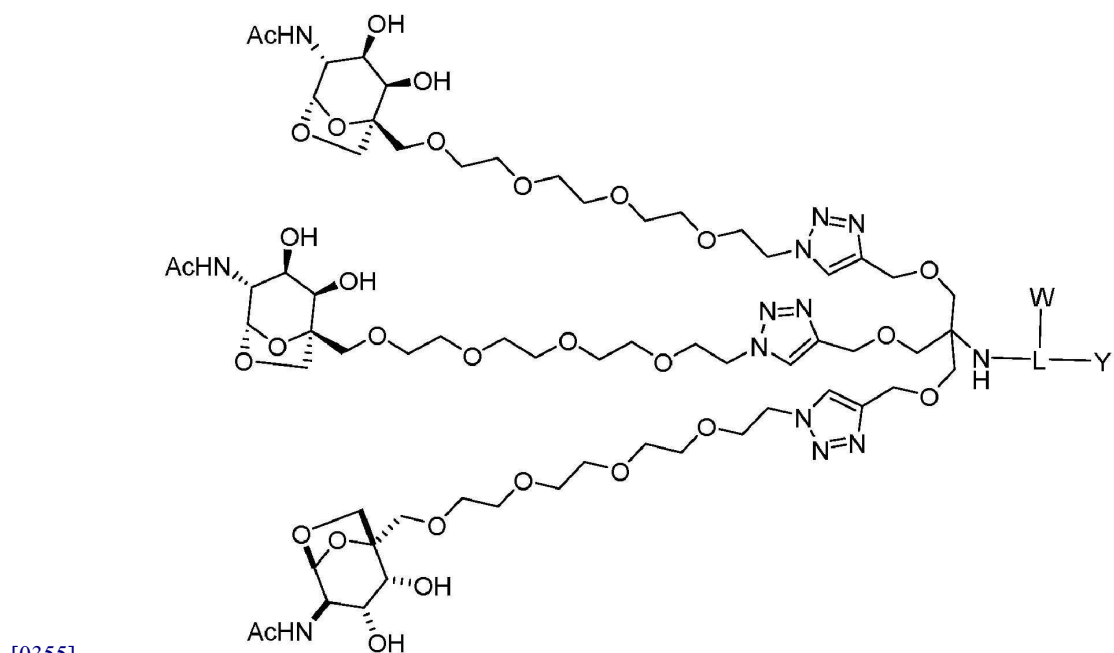


[0351] (n = 1인 경우)



[0353] (n = 2인 경우)

[0354] [화학식 E-3]

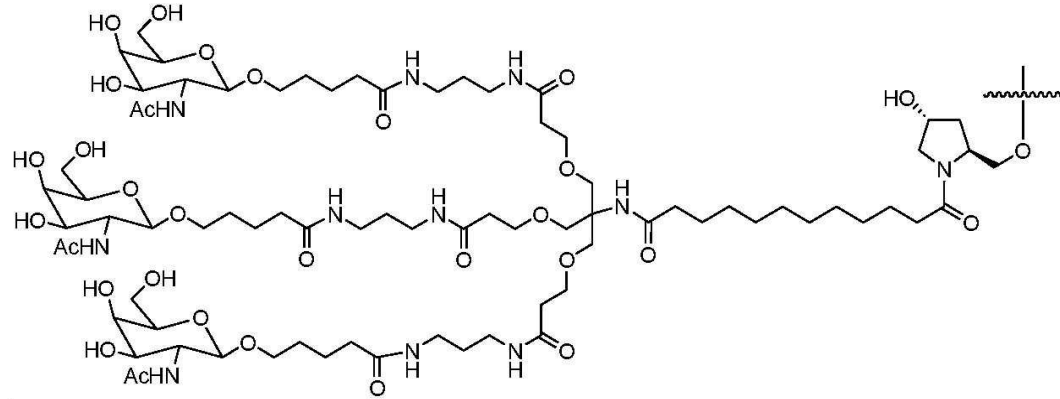


[0356] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 W02017/083368에 개시된 화합물 또는 하위구조이며, 이는 본 명세서에

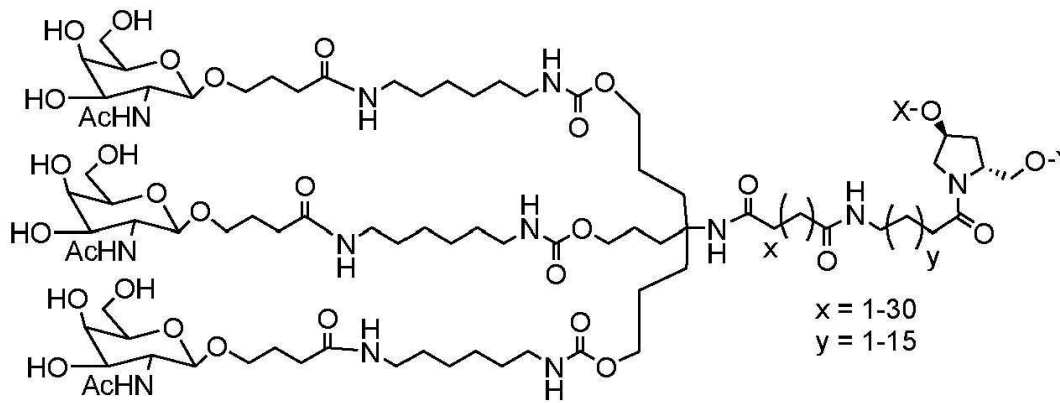
전문이 참조로 포함된다.

다른 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 다음으로부터 선택되며,

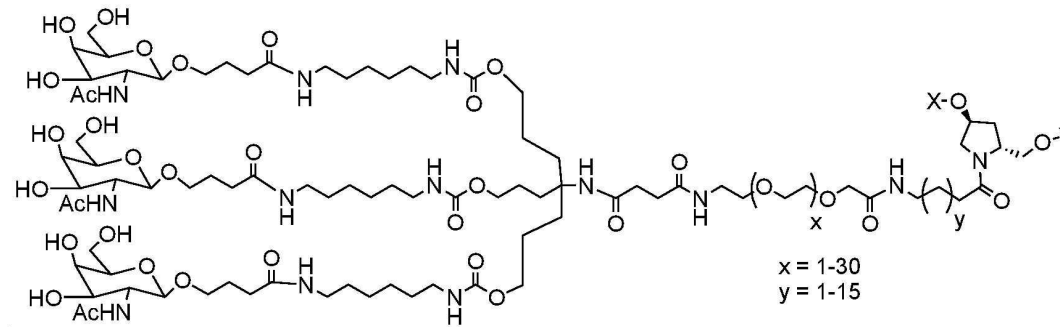
[화학식 XI-i]



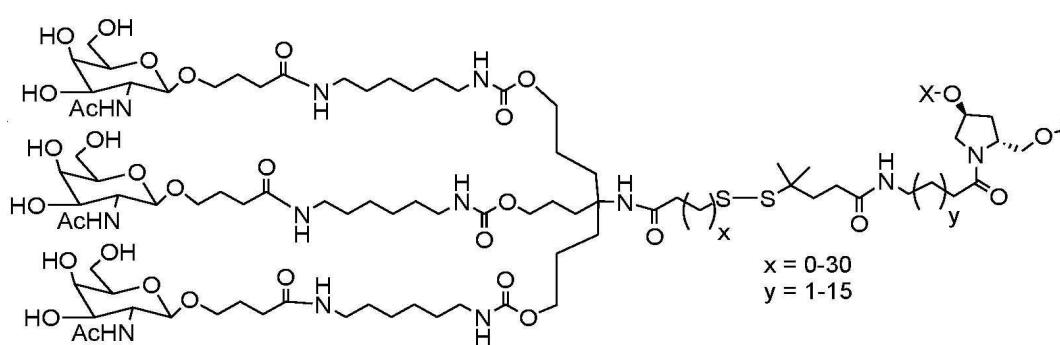
[화학식 XI-ii]



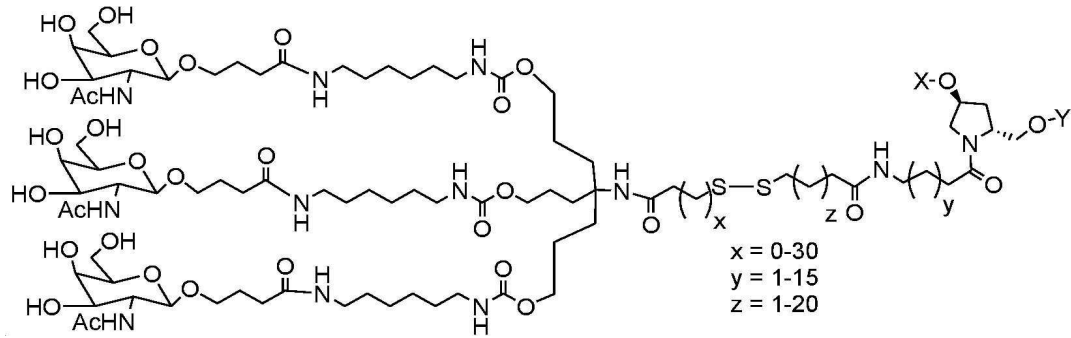
[화학식 XI-iii]



[화학식 XI-iv]

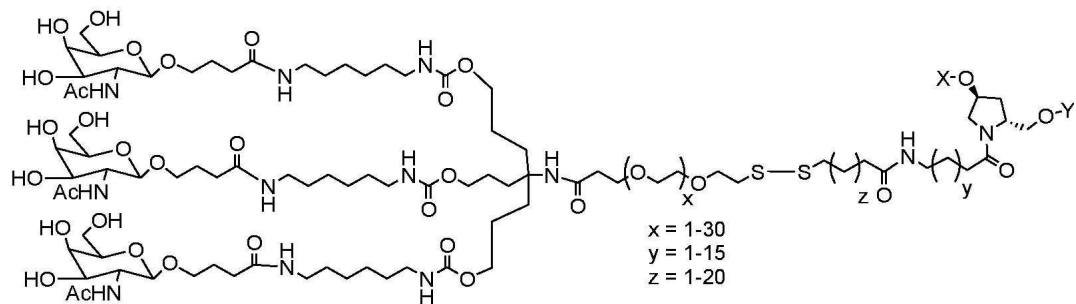


[0366] [화학식 XI-v]



[0367]

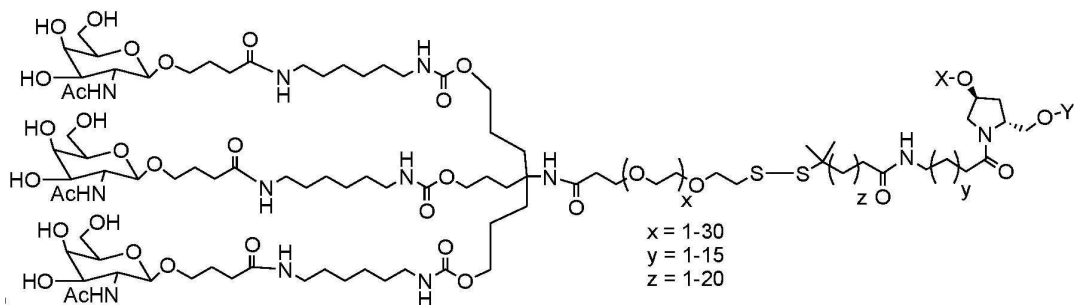
[0368] [화학식 XI-vi]



[0369]

, 및

[0370] [화학식 XI-vii]

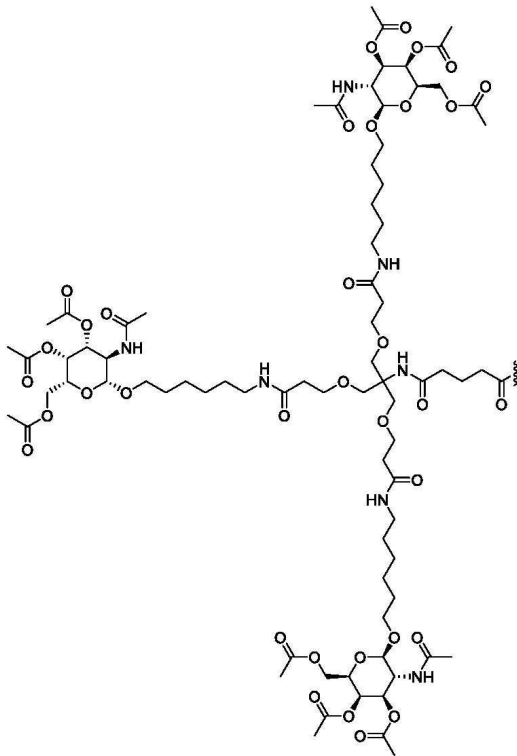


[0371]

[0372] 여기서 X 또는 Y 중 하나는 분지점, 링커, 또는 TREM, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단이고, X 및 Y 중 나머지는 수소이다.

[0373] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화학식 XII-a의 구조를 포함한다.

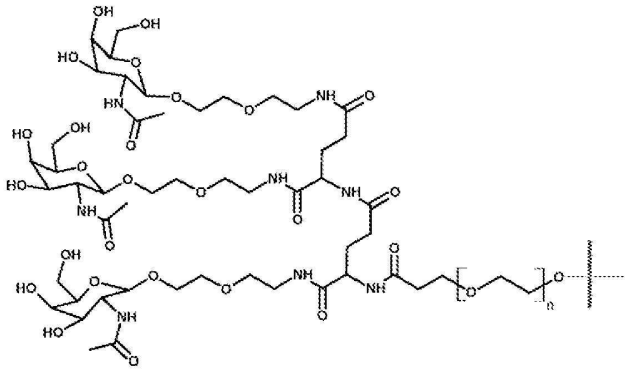
[0374] [화학식 XII-a]



[0375] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 문헌[Nucleic Acids (2016) 5:e317] 또는 W02015/042447에 개시된 화합물 또는 하위구조이며, 이들 각각은 본 명세서에 전문이 참조로 포함된다.

[0376] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화학식 V-a의 구조를 포함하며,

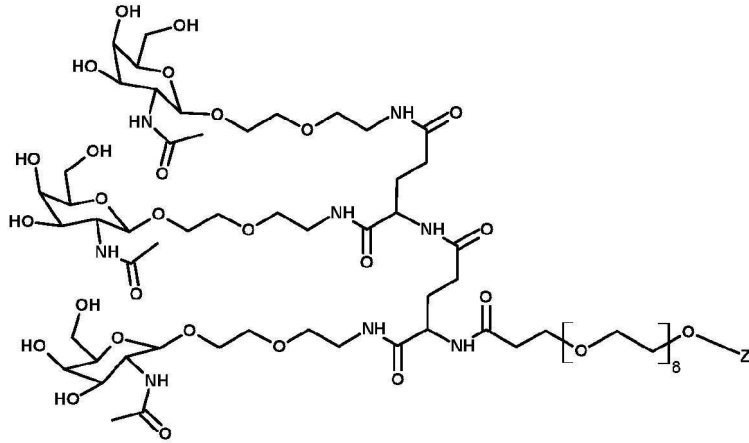
[0377] [화학식 V-a]



[0378]

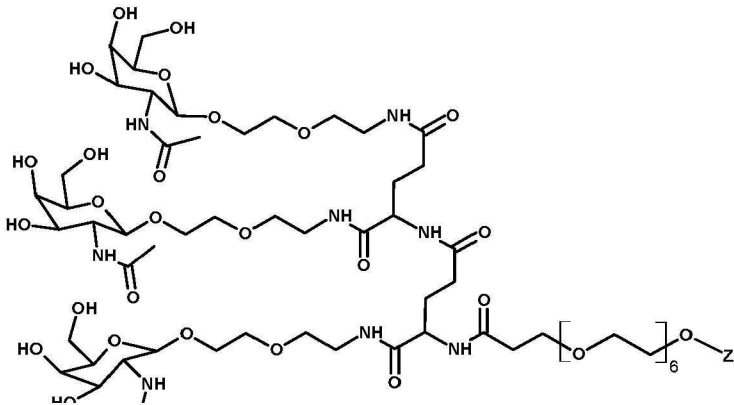
[0379] 여기서 n은 1 내지 20의 정수이다. 일부 구현예에서, 화학식 V-a의 화합물은 다음으로부터 선택되며,

[0380] [화학식 V-a-i]



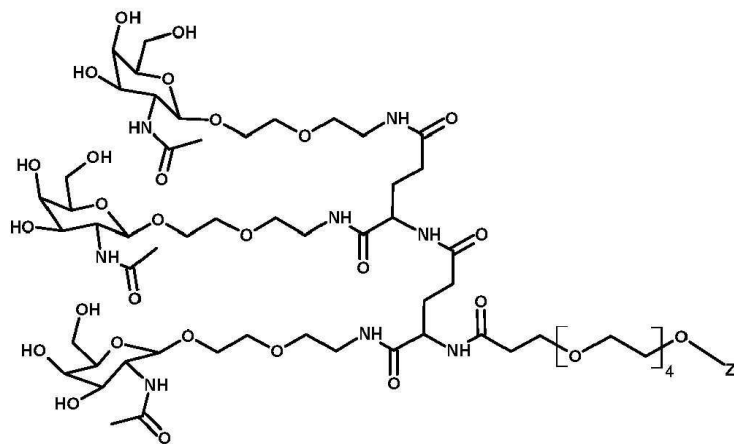
[0381]

[0382] [화학식 V-a-ii]



[0383] , 및

[0384] [화학식 V-a-iii]

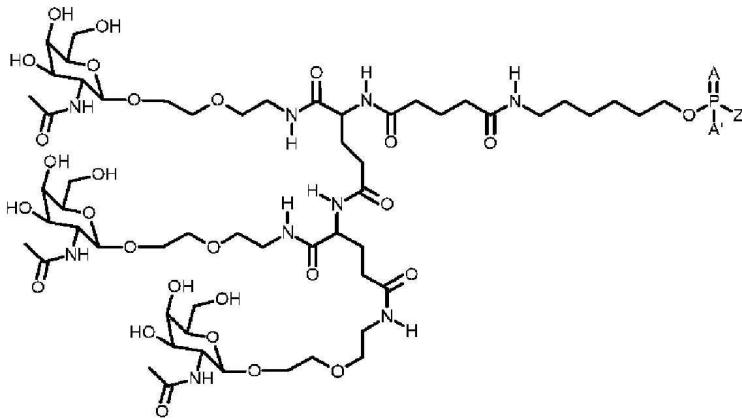


[0385]

[0386] 여기서, Z는 올리고머 화합물, 예를 들어 링커 또는 TREM의 Ast 내 핵염기이다.

[0387] 또 다른 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 화학식 V-b의 구조를 포함하며,

[0388] [화학식 V-b]

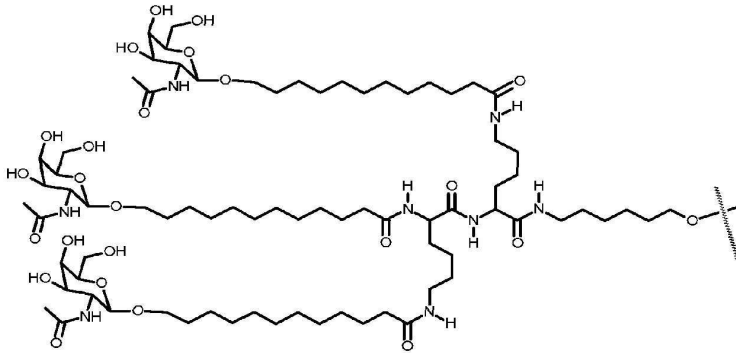


[0389]

[0390] 여기서, A는 O 또는 S이고, A'은 O, S, 또는 NH이고, Z는 올리고머 화합물, 예를 들어 링커 또는 TREM, 예를 들어 링커, 핵염기, 뉴클레오타이드간 연결, 또는 TREM 서열 내의 말단이다.

[0391] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 다음을 포함한다:

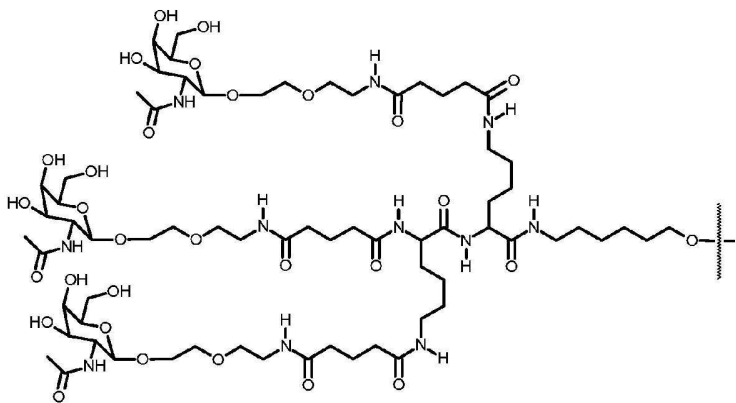
[0392] [화학식 V-b-i]



[0393]

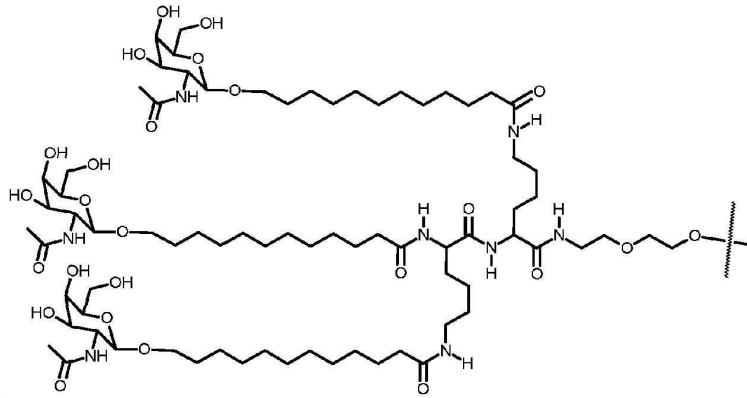
[0394] 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 다음으로부터 선택된다:

[0395] [화학식 V-c-i]



[0396]

[0397] [화학식 V-d-i]

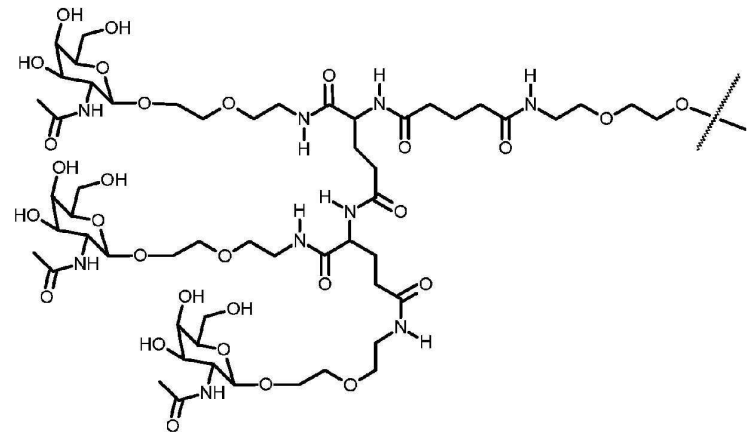


[0398]

, 및

[0399]

[화학식 V-e-i]



[0400]

[0401]

일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 WO 2017/156012에 개시된 화합물 또는 하위구조이며, 이는 본 명세서에 전문이 참조로 포함된다.

[0402]

일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티 내의 하이드록실 기는, 예를 들어 아세틸 또는 아세토나이드 모이어티로 보호된다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티 내의 하이드록실 기는 아세틸 기로 보호된다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티 내의 하이드록실 기는 아세토나이드 기로 보호된다. 예를 들어, ASGPR 결합 모이어티 내 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개, 또는 그 이상의 하이드록실 기는, 예를 들어 아세틸 기 또는 아세토나이드 기로 보호될 수 있다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티 내 모든 하이드록실 기는 보호된다.

[0403]

ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 예시적인 TREM은 ASGPR에 대한 결합 친화도가 0.01 nM 내지 100 mM일 수 있다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 결합 친화도가 10 mM 미만, 예를 들어 7.5 mM, 5 mM, 2.5 mM, 1 mM, 0.75 mM, 0.5 mM, 0.25 mM, 0.1 mM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM, 또는 그 이하이다.

[0404]

ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 예시적인 TREM은 세포, 예를 들어 간세포 내로 내재화될 수 있다. 일부 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 ASGPR 결합 모이어티를 포함하지 않는 TREM과 비교하여 세포 내로 증가된 흡수를 갖는다. 예를 들어, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 ASGPR 결합 모이어티를 포함하지 않는 TREM보다 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100배 초과 또는 그 이상 세포 내로 내재화될 수 있다.

[0405]

추가적인 예시적 ASGPR 모이어티는 미국 특허 8,828,956; 9,867,882; 10,450,568; 10,808,246; 미국 특허 공개 2015/0246133; 2015/0203843; 및 2012/0095200; 및 PCT 공개 WO 2013/166155, 2012/030683, 및 2013/166121에 더 상세히 기재되어 있으며, 이들 각각은 본 명세서에 전문이 참조로 포함된다.

[0406]

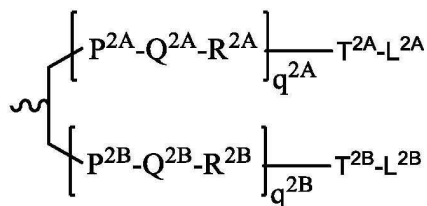
ASGPR 링커

[0407]

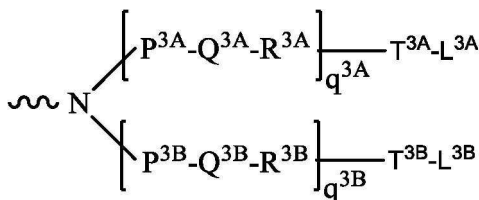
ASGPR 결합 모이어티는 탄수화물을 TREM에 연결하는 적어도 하나의 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, TREM은 본 명세서에 기재된 바와 같은 링커를 통해, 하나 이상의 탄수화물(예를 들어, GalNAc 모이어티, 예를 들어 화학식 I의 GalNAc 모이어티)에 연결된다. 링커는 1가 또는 다가, 예를 들어 2가, 3가, 4가, 또는 5가일 수 있다.

일부 구현예에서, 링커는 다음으로부터 선택되는 구조를 포함하며,

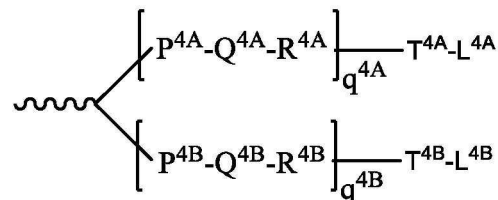
[화학식 XXXI]



[화학식 XXXII]



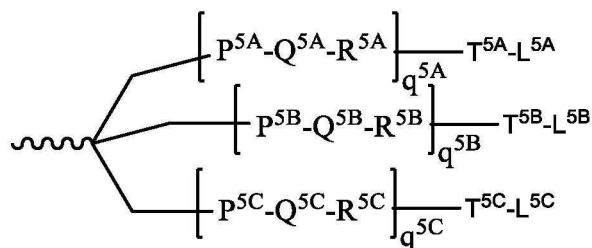
[화학식 XXXIII]



화학식 VI

, 또는

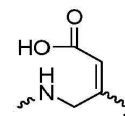
[화학식 XXXIV]

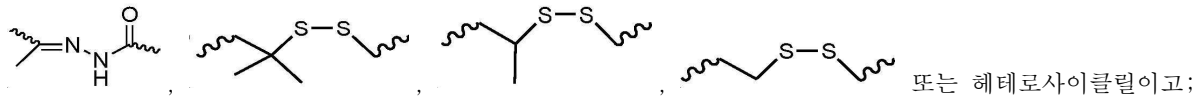


화학식 VII

여기서 $q^{2\text{A}}$, $q^{2\text{B}}$, $q^{3\text{A}}$, $q^{3\text{B}}$, $q^{4\text{A}}$, $q^{4\text{B}}$, $q^{5\text{A}}$, $q^{5\text{B}}$ 및 $q^{5\text{C}}$ 는 독립적으로 각각의 경우에 0 내지 20을 나타내고 반복 단위는 동일하거나 상이할 수 있고; $\text{P}^{2\text{A}}$, $\text{P}^{2\text{B}}$, $\text{P}^{3\text{A}}$, $\text{P}^{3\text{B}}$, $\text{P}^{4\text{A}}$, $\text{P}^{4\text{B}}$, $\text{P}^{5\text{A}}$, $\text{P}^{5\text{B}}$, $\text{P}^{5\text{C}}$, $\text{T}^{2\text{A}}$, $\text{T}^{2\text{B}}$, $\text{T}^{3\text{A}}$, $\text{T}^{3\text{B}}$, $\text{T}^{4\text{A}}$, $\text{T}^{4\text{B}}$, $\text{T}^{5\text{A}}$, $\text{T}^{5\text{B}}$, $\text{T}^{5\text{C}}$ 는 각각 독립적으로 각각의 경우에 부재하거나, CO, NH, O, S, OC(O), NHC(O), CH₂, CH₂NH 또는 CH₂O이고; $\text{Q}^{2\text{A}}$, $\text{Q}^{2\text{B}}$, $\text{Q}^{3\text{A}}$, $\text{Q}^{3\text{B}}$, $\text{Q}^{4\text{A}}$, $\text{Q}^{4\text{B}}$, $\text{Q}^{5\text{A}}$, $\text{Q}^{5\text{B}}$, $\text{Q}^{5\text{C}}$ 는 독립적으로 각각의 경우에 부재하거나, 알킬렌, 하나 이상의 메틸렌이 O, S, S(O), SO₂, N(R^N), C(R')=C(R''), C≡C 또는 C(O) 중 하나 이상으로 중단되거나 종결될 수 있는 치환된 알킬렌이고; $\text{R}^{2\text{A}}$, $\text{R}^{2\text{B}}$, $\text{R}^{3\text{A}}$, $\text{R}^{3\text{B}}$, $\text{R}^{4\text{A}}$, $\text{R}^{4\text{B}}$, $\text{R}^{5\text{A}}$, $\text{R}^{5\text{B}}$, $\text{R}^{5\text{C}}$ 는 각각 독립적으로 각각의 경우에

부재하거나, NH, O, S, CH₂, C(O)O, C(O)NH, NHCH(R^a)C(O), -C(O)-CH(R^a)-NH-, CO, CH=N-O,

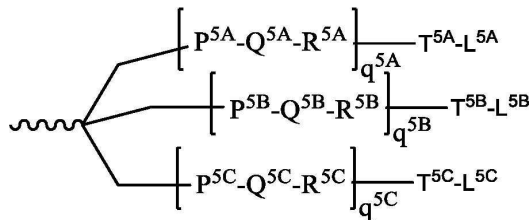




[0417] L^{2A} , L^{2B} , L^{3A} , L^{3B} , L^{4A} , L^{4B} , L^{5A} , L^{5B} 및 L^{5C} 는 리간드; 즉, 각각 독립적으로 각각의 경우에 단당류(예컨대, GalNAc), 이당류, 삼당류, 사당류, 올리고당류, 또는 다당류를 나타내고; R^a 는 H 또는 아미노산 측쇄이다.

[0418] 일부 구현예에서, 링커는 다음을 포함하며,

[0419] [화학적 VI]



[0420]

[0421] 여기서, L^{5A} , L^{5B} 및 L^{5C} 는, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같은 단당류, 예컨대 GalNAc 유도체를 나타낸다.

[0422] 절단 가능한 연결 기는 세포 외부에서 충분히 안정적이지만, 표적 세포에 들어갈 때 링커가 함께 유지하고 있는 2개 부분을 방출하도록 절단되는 것이다. 바람직한 구현예에서, 절단 가능한 연결기는 대상체의 혈액에서 또는 제2 참조 조건(예를 들어, 혈액 또는 혈청에서 발견되는 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있음) 하에서 보다 표적 세포에서 또는 제1 참조 조건(예를 들어, 세포내 조건을 모방하거나 나타내도록 선택될 수 있음) 하에서 적어도 약 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배 또는 그 이상, 또는 적어도 약 100배 더 빨리 절단된다.

[0423] 절단 가능한 연결기는, 절단제, 예를 들어 pH, 산화환원 전위 또는 분해 분자의 존재에 민감하다. 일반적으로, 절단제는 혈청 또는 혈액에서보다 세포 내부에서 더 널리 퍼져있거나 더 높은 수준 또는 활성으로 발견된다. 그러한 분해제의 예는, 세포에 존재하며, 환원에 의해 산화환원 절단 가능 연결기를 분해할 수 있는, 예를 들어 산화 또는 환원 효소 또는 환원제, 예컨대 메르캅탄을 포함하여 특정 기질에 대해 선택되거나 기질 특이성을 갖지 않는 산화환원제; 에스테라제; 예를 들어 5 이하의 pH를 초래하는 산성 환경을 형성할 수 있는 엔도솜 또는 작용제; 일반적인 산, 펩티다제(기질 특이적일 수 있음), 및 포스파타제의 역할을 함으로써 산 절단 가능 연결기를 가수분해하거나 분해할 수 있는 효소를 포함한다. 절단 가능한 연결기, 예컨대 디설파이드 결합은 pH에 민감할 수 있다. 인간 혈청의 pH는 7.4이지만, 평균 세포내 pH는 약 7.1 내지 7.3 범위로 약간 더 낮다. 엔도솜은 5.5 내지 6.0의 범위로 더 산성인 pH를 가지고, 리소솜은 약 5.0에서 훨씬 더 산성인 pH를 갖는다. 일부 링커는 바람직한 pH에서 절단되는 절단 가능한 연결기를 가져, 리간드로부터 세포 내부, 또는 세포의 원하는 구획으로 양이온성 지질을 방출할 것이다.

[0424] 링커는 특정 효소에 의해 절단될 수 있는 절단 가능 연결기를 포함할 수 있다. 링커에 포함되는 절단 가능한 연결기의 유형은 표적화될 세포에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 간-표적화 리간드는 에스테르 기를 포함하는 링커를 통해 양이온성 지질에 연결될 수 있다. 간 세포에는 에스테라제가 풍부하므로, 링커는 에스테라제가 풍부하지 않는 세포 유형에서보다 간 세포에서 더 효율적으로 절단될 것이다. 에스테라제가 풍부한 다른 세포-유형은 폐, 신장 피질, 및 고환의 세포를 포함한다. 펩타이드 결합을 포함하는 링커는, 펩티다제가 풍부한 세포 유형, 예컨대 간 세포 및 활막 세포를 표적화할 때 사용될 수 있다.

[0425] 일반적으로, 절단 가능한 후보 연결기의 적합성은 후보 연결기를 절단하는 절단제(또는 조건)의 능력을 테스트함으로써 평가될 수 있다. 또한 혈액에서 또는 다른 비-표적 조직과 접촉할 때 절단에 저항하는 능력에 대해 절단 가능한 후보 연결기를 테스트하는 것이 바람직할 것이다. 따라서, 제1 및 제2 조건 사이에서의 절단에 대한 상대적 민감성을 결정할 수 있는데, 여기서 제1 조건은 표적 세포에서 절단을 나타내도록 선택되고 제2 조건은 다른 조직 또는 생물학적 유체, 예를 들어 혈액 또는 혈청에서 절단을 나타내도록 선택된다. 무세포 시스템, 세포, 세포 배양물, 기관 또는 조직 배양물, 또는 전체 동물에서 평가가 수행될 수 있다. 무세포 또는 배양 조건에서 초기 평가를 수행하고 전체 동물에서 추가 평가에 의해 확인하는 것이 유용할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 유용한 후보 화합물은 혈액 또는 혈청과 비교하여(또는 세포의 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하

에서) 세포에서(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에서) 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 약 100배 더 빠르게 절단된다.

[0426] 일 구현예에서, 절단 가능한 연결기는 환원 또는 산화 시 절단되는 산화환원 절단 가능 연결기이다. 환원으로 절단 가능한 연결기의 예는 디설파이드 연결기(-S-S-)이다. 절단 가능한 후보 연결기가 적합한 "환원으로 절단 가능한 연결기"인지, 또는 예를 들어 특정 TREM 모이어티 및 특정 표적화제와 함께 사용하기에 적합한지 여부를 결정하기 위해, 본 명세서에 기재된 방법을 살펴볼 수 있다. 예를 들어, 후보는 디티오프레이톨(DTT), 또는 세포, 예를 들어 표적 세포에서 관찰되는 절단 속도를 모방하는 당업계에 알려진 시약을 사용하는 다른 환원제와 함께 인큐베이션함으로써 평가될 수 있다. 후보는 또한 혈액 또는 혈청 조건을 모방하는 것으로 선택되는 조건 하에서 평가될 수 있다. 하나에서, 후보 화합물은 혈액에서 최대 약 10%까지 절단된다. 다른 구현예에서, 유용한 후보 화합물은 혈액(또는 세포의 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에서)과 비교하여 세포에서(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에서) 적어도 약 2, 4, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 약 100배 더 빠르게 분해된다. 후보 화합물의 절단 속도는 세포내 매질을 모방하도록 선택된 조건 하에서 표준 효소 동역학 분석을 사용하여 결정되고 세포의 매질을 모방하도록 선택된 조건과 비교될 수 있다.

[0427] 또 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 포스페이트-기반 절단 가능한 연결기를 포함한다. 포스페이트-기반 절단 가능한 연결기는 포스페이트 기를 분해하거나 가수분해하는 작용제에 의해 절단된다. 세포에서 포스페이트 기를 절단하는 작용제의 예는 세포 내 포스파타제와 같은 효소이다. 포스페이트-기반 연결기의 예는 -O-P(O)(ORk)-O-, -O-P(S)(ORk)-O-, -O-P(S)(SRk)-O-, -S-P(O)(ORk)-O-, -O-P(O)(ORk)-S-, -S-P(O)(ORk)-S-, -O-P(S)(ORk)-S-, -S-P(S)(ORk)-O-, -O-P(O)(Rk)-O-, -O-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-O-, -S-P(S)(Rk)-O-, -S-P(O)(Rk)-S-, -O-P(S)(Rk)-S-이다. 바람직한 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O-, -S-P(S)(H)-O-, -O-P(S)(H)-S-이다. 바람직한 구현예는 -O-P(O)(OH)-O-이다. 이러한 후보는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0428] 또 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 산 절단 가능한 연결기를 포함한다. 산 절단 가능한 연결기는 산성 조건 하에서 절단되는 연결기이다. 바람직한 구현예에서, 산 절단 가능한 연결기는 pH가 약 6.5 이하(예를 들어, 약 6.0, 5.75, 5.5, 5.25, 5.0, 또는 그 이하)인 산성 환경에서, 또는 일반적인 산의 역할을 할 수 있는 효소와 같은 작용제에 의해 절단된다. 세포에서, 엔도솜 및 리소솜과 같은 특정한 낮은 pH 세포소기관은 산 절단 가능한 연결기에 대한 절단 환경을 제공할 수 있다. 산 절단 가능한 연결기의 예는 아미노산의 하이드라존, 에스테르, 및 에스테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 산 절단 가능한 기는 일반식 $-C=NN-$, $C(O)O$, 또는 $-OC(O)$ 를 가질 수 있다. 바람직한 구현예는 에스테르(알콕시 기)의 산소에 부착된 탄소가 아릴 기, 치환된 알킬 기, 또는 3차 알킬 기, 예컨대 디메틸 펜틸 또는 t-부틸인 경우이다. 이러한 후보는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0429] 또 다른 구현예에서 절단 가능한 링커는 에스테르-기반 절단 가능한 연결기를 포함한다. 에스테르-기반 절단 가능한 연결기는 세포에서 에스테라제 및 아미다제와 같은 효소에 의해 절단된다. 에스테르-기반 절단 가능한 연결기의 예는 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 기의 에스테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 에스테르 절단 가능한 기는 일반식이 $-C(O)O-$, 또는 $-OC(O)-$ 이다. 이러한 후보는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0430] 또 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 펩타이드-기반 절단 가능한 연결기를 포함한다. 펩타이드-기반 절단 가능한 연결기는 세포에서 펩티다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 절단된다. 펩타이드-기반 절단 가능한 연결기는 아미노산 사이에서 형성되어 올리고펩타이드(예를 들어, 디펩타이드, 트리펩타이드 등) 및 폴리펩타이드를 산출하는 펩타이드 결합이다. 펩타이드-기반 절단 가능한 기는 아마이드 기($-C(O)NH-$)를 포함하지 않는다. 아마이드 기는 임의의 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 사이에서 형성될 수 있다. 펩타이드 결합은 아미노산 사이에서 형성되어 펩타이드 및 단백질을 산출하는 특수 유형의 아마이드 결합이다. 펩타이드 기반 절단기는 일반적으로 아미노산 사이에서 형성되어 펩타이드 및 단백질을 산출하는 펩타이드 결합(즉, 아마이드 결합)에 제한되며 전체 아마이드 작용기를 포함하지 않는다. 펩타이드-기반 절단 가능 연결기는 일반식이 $-NHCH(RA)C(O)NHCH(RB)C(O)-$ (서열번호 13)이며, 여기서 RA 및 RB는 2개의 인접한 아미노산의 R 기이다. 이러한 후보는 상기 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0431] ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 도메인(ASt 도메인1, DH 도메인, ACH 도메인, VL 도메인, TH 도메인, 및/또는 ASt 도메인2) 내의 임의의 뉴클레오타이드 위치에 결합될 수 있다. 일 구현예에서, ASGPR 모이어티는 TREM 내의

핵염기, 말단, 또는 뉴클레오타이드간 연결에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 모이어티는 TREM 내의 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 도메인(Ast 도메인1, DH 도메인, ACH 도메인, VL 도메인, TH 도메인, 및/또는 Ast 도메인2) 내의 임의의 아데닌 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 도메인(Ast 도메인1, DH 도메인, ACH 도메인, VL 도메인, TH 도메인, 및/또는 Ast 도메인2) 내의 임의의 시토신 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 도메인(Ast 도메인1, DH 도메인, ACH 도메인, VL 도메인, TH 도메인, 및/또는 Ast 도메인2) 내의 임의의 구아노신 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 도메인(Ast 도메인1, DH 도메인, ACH 도메인, VL 도메인, TH 도메인, 및/또는 Ast 도메인2) 내의 임의의 우라실 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 도메인(Ast 도메인1, DH 도메인, ACH 도메인, VL 도메인, TH 도메인, 및/또는 Ast 도메인2) 내의 임의의 티민 핵염기에 결합된다.

[0432] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 1에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 1에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 2에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 2에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 3에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 3에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 4에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 4에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 5에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 5에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 6에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 6에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 7에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 7에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 8에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 8에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 9에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 9에서 핵염기 내에 존재함).

[illegible]

[0434] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 27에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 27에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 28에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 28에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 29에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 29에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 30에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 30에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 31에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 31에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 32에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치 32에서 핵염기 내에 존재함). 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 33에서 TREM 내에 존재한다(예를 들어, TREM 위치

위치 59(G)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 60(U)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 61(C)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 62(C)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 63(C)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 64(G)에서 핵염기에 결합된다.

[0443] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 76(A)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 75(C)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 74(C)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 73(G)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 72(C)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 71(U)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 70(G)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 69(A)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 68(G)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 67(G)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 66(C)에서 핵염기에 결합된다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM 위치 65(G)에서 핵염기에 결합된다.

[0444] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 개시된 테옥시리보핵산(DNA) 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 리보핵산(RNA) 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 RNA 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열을 포함한다.

[0445] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 개시된 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30개의 연속 뉴클레오타이드, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 RNA 서열의 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0446] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 RNA 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다.

[0447] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 개시된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 RNA 서열의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt

(그러나 전장 미만임)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시된 서열번호 1 내지 서열번호 451 중 어느 하나와 적어도 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다.

[0448] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 4에 개시된 테옥시리보핵산(DNA) 서열, 예를 들어, 표 4에 개시된 서열번호 452 내지 561 중 어느 하나에 의해 인코딩된 리보핵산(RNA) 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 4에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 4에 개시된 서열번호 452 내지 561 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 RNA 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 4에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 4에 개시된 서열번호 452 내지 561 중 어느 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열을 포함한다.

[0449] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 4에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 4에 개시된 서열번호 452 내지 561 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 4에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 4에 개시된 서열번호 452 내지 561 중 어느 하나에 의해 인코딩된 RNA 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 RNA 서열의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 4에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 4에 개시된 서열번호 452 내지 561 중 어느 하나와 적어도 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 DNA 서열에 의해 인코딩된 RNA 서열의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다.

[0450] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 12에 제공된 화합물, 예를 들어 화합물 번호 99 내지 131 중 어느 하나이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 99이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 100이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 101이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 102이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 103이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 104이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 105이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 106이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 107이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 108이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 109이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 110이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 111이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 112이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 113이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 114이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 115이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 116이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 117이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 118이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 119이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 120이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 121이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 122이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 123이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 124이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 125이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 126이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 127이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 128이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 129이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 130이다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 화합물 131이다.

[0451] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 12에 제공된 TREM의 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 RNA 서열을 갖는 화합물, 예를 들어 표 12에 제공된 화합물 100 내지 131 중 어느 하나를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 화합물 100 내지 131 중 어느 하나의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 화합물 100 내지 131 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 TREM의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다.

[0452] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 12에 제공된 서열, 예를 들어 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 622를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 623을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 624를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 625를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 626을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 627을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 628을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 629를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 630을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 631을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 632를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 633을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 634를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 635를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 636을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 637을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 638을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 639를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 640을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 641을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 642를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 643을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 644를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 645를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 646을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 647을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 648을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 649를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 650을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 651을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 652를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 653을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 654를 포함한다.

[0453] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 12에 제공된 TREM의 서열, 예를 들어 표 12에 제공된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 TREM의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다.

[0454] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 제공된 서열번호 622 내지 652 중 어느 하나와 1개 리보뉴클레오타이드(nt), 2개 nt, 3개 nt, 4개 nt, 5개 nt, 6개 nt, 7

개 nt, 8개 nt, 9개 nt, 10개 nt, 12개 nt, 14개 nt, 16개 nt, 18개 nt, 또는 20개 nt 이하로 상이한 서열을 포함한다.

[0455] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 622와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 650와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 653과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일하다.

[0456] 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 622와 적어도 1개 리보뉴클레오타이드(nt), 2개 nt, 3개 nt, 4개 nt, 5개 nt, 6개 nt, 7개 nt, 8개 nt, 9개 nt, 10개 nt, 12개 nt, 14개 nt, 16개 nt, 18개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt, 또는 그 이상 상이한 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 622와 1개 리보뉴클레오타이드(nt), 2개 nt, 3개 nt, 4개 nt, 5개 nt, 6개 nt, 7개 nt, 8개 nt, 9개 nt, 10개 nt, 12개 nt, 14개 nt, 16개 nt, 18개 nt, 또는 20개 nt 이하로 상이한 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 650과 적어도 1개 리보뉴클레오타이드(nt), 2개 nt, 3개 nt, 4개 nt, 5개 nt, 6개 nt, 7개 nt, 8개 nt, 9개 nt, 10개 nt, 12개 nt, 14개 nt, 16개 nt, 18개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt, 또는 그 이상 상이한 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 650과 1개 리보뉴클레오타이드(nt), 2개 nt, 3개 nt, 4개 nt, 5개 nt, 6개 nt, 7개 nt, 8개 nt, 9개 nt, 10개 nt, 12개 nt, 14개 nt, 16개 nt, 18개 nt, 또는 20개 nt 이하로 상이한 서열을 포함한다. 일 구현예에서, ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM은 서열번호 653과 적어도 1개 리보뉴클레오타이드(nt), 2개 nt, 3개 nt, 4개 nt, 5개 nt, 6개 nt, 7개 nt, 8개 nt, 9개 nt, 10개 nt, 12개 nt, 14개 nt, 16개 nt, 18개 nt, 또는 20개 nt 이하로 상이한 서열을 포함한다.

[0457] **화학적으로 변형된 TREM**

[0458] 일부 구현예에서, TREM 실체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편)는 ASGPR 결합 모이어티에 추가적으로, 화학적 변형, 예를 들어 표 5 내지 9 중 어느 하나에 기재된 변형을 추가로 포함한다. 화학적 변형은 당업계에서 알려진 방법에 따라 이루어질 수 있다. 일 구현예에서, 화학적 변형은 세포, 예를 들어, 인간 세포가 내인성 tRNA에 대해서는 발생하지 않는 변형이다.

[0459] 일 구현예에서, 화학적 변형은 세포, 예를 들어 인간 세포가 내인성 tRNA에 대해 발생시킬 수 있지만, 그러한 변형은 천연 tRNA에 대해 발생하지 않는 위치에 있는 변형이다. 일 구현예에서, 화학적 변형은 본질적으로 그러한 변형을 갖지 않는 도메인, 링커 또는 아암(arm)에서 발생한다. 일 구현예에서, 화학적 변형은 본질적으로 그러한 변형을 갖지 않는 도메인, 링커 또는 아암 내의 위치에서 발생한다. 일 구현예에서, 화학적 변형은 본질적으로 그러한 변형을 갖지 않는 뉴클레오타이드 상에서 발생한다. 일 구현예에서, 화학적 변형은 본질적으로 그러한 변형을 갖지 않는 도메인, 링커 또는 아암 내의 위치에서 뉴클레오타이드 상에서 발생한다.

[0460] 본 개시내용에서 특징으로 하는 임의의 핵산은 당업계에서 잘 확립된 방법, 예컨대 문헌["Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기재된 것에 의해 합성되고/되거나 변형될 수 있으며, 이는 본 명세서에 참조로 포함된다. 변형은, 예를 들어 말단 변형, 예를 들어 5'-말단 변형(포스포리화, 접합, 역위 연결(inverted linkage)) 또는 3'-말단 변형(접합, DNA 뉴클레오타이드, 역위 연결 등); 염기 변형, 예를 들어 안정화 염기, 불안정화 염기, 또는 파트너의 확장된 레퍼토리와 염기쌍을 형성하는 염기로의 대체, 염기의 제거(무염기(abasic) 뉴클레오타이드), 또는 접합된 염기; 당 변형(예를 들어, 2'-위치 또는 4'-위치에서) 또는 당의 대체; 및/또는 포스포디에스테르 연결의 변형 또는 대체를 포함하는 핵산 변형을 포함한다. 본 명세서에 기재된 구현예에서 유용한 TREM 화합물의 구체적인 예는 변형된 핵산을 포함하거나 천연 뉴클레오사이드간 연결을 포함하지 않는 TREM을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 변형된 핵산을 갖는 TREM은 특히 핵산에 인 원자를 갖지 않는 것을 포함한다. 본 명세서의 목적을 위해, 그리고 때때로 당업계에서 언급되는 바와 같이, 뉴클레오사이드간 핵산에 인 원자를 갖지 않는 변형된 RNA는 또한 올리고뉴클레오사이드인 것으로 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 TREM은 뉴클레오사이드간 핵산에 인 원자를 가질 것이다.

- [0461] 변형된 TREM 백본은, 예를 들어 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 메틸 및 기타 알킬 포스포네이트(3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트를 포함함), 포스포네이트, 포스포르아미데이트(3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포르아미데이트를 포함함), 티오노포스포르아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 보라노스페이트를 포함하고, 이들은 정상적인 3'-5' 연결, 이들의 2'-5'-연결 유사체, 및 역 극성을 갖는 것들을 가지며, 여기서 뉴클레오사이드 단위의 인접한 쌍은 3'-5'에서 5'-3' 또는 2'-5'에서 5'-2'로 연결된다. 다양한 염, 혼합 염 및 유리산 형태도 또한 포함된다.
- [0462] 상기 인-포함 연결의 제제를 개시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허 3,687,808; 4,469,863; 4,476,301; 5,023,243; 5,177,195; 5,188,897; 5,264,423; 5,276,019; 5,278,302; 5,286,717; 5,321,131; 5,399,676; 5,405,939; 5,453,496; 5,455,233; 5,466,677; 5,476,925; 5,519,126; 5,536,821; 5,541,316; 5,550,111; 5,563,253; 5,571,799; 5,587,361; 5,625,050; 6,028,188; 6,124,445; 6,160,109; 6,169,170; 6,172,209; 6,239,265; 6,277,603; 6,326,199; 6,346,614; 6,444,423; 6,531,590; 6,534,639; 6,608,035; 6,683,167; 6,858,715; 6,867,294; 6,878,805; 7,015,315; 7,041,816; 7,273,933; 7,321,029; 및 미국 특허 RE39464를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 각각의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0463] 내부에 인 원자를 포함하지 않는 변형된 TREM 백본은 단쇄 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오사이드간 연결, 혼합 헤테로원자 및 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오사이드간 연결, 또는 하나 이상의 단쇄 헤테로방향족 또는 헤테로사이클릭 뉴클레오사이드간 연결에 의해 형성되는 백본을 갖는다. 이는 모르폴리노 연결(뉴클레오사이드의 당 부분으로부터 부분적으로 형성됨)을 갖는 백본; 실록산 백본; 설파이드, 설파사이드 및 설펜 백본; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본; 알켄 포함 백본; 설파메이트 백본; 메틸렌이미노 및 메틸렌하이드라지노 백본; 설포네이트 및 설포나미드 백본; 아마이드 백본; 및 N, O, S 및 CH₂ 성분 부분이 혼합된 기타 백본을 포함한다. 상기 올리고뉴클레오사이드의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허 5,034,506; 5,166,315; 5,185,444; 5,214,134; 5,216,141; 5,235,033; 5,64,562; 5,264,564; 5,405,938; 5,434,257; 5,466,677; 5,470,967; 5,489,677; 5,541,307; 5,561,225; 5,596,086; 5,602,240; 5,608,046; 5,610,289; 5,618,704; 5,623,070; 5,663,312; 5,633,360; 5,677,437; 및, 5,677,439를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 각각의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0464] 다른 구현예에서, TREM에서 사용하기에 적합한 RNA 모방체가 고려되며, 여기서 뉴클레오타이드 단위의 당 및 뉴클레오사이드간 연결, 즉 백본은 모두 신규 기로 대체된다. 염기 단위는 적절한 핵산 표적 화합물과의 혼성화를 위해 유지된다. 우수한 혼성화 특성을 갖는 것으로 밝혀진 RNA 모방체인 그러한 하나의 올리고머 화합물은 펩타이드 핵산(PNA)으로 지칭된다. PNA 화합물에서, RNA의 당 백본은 아마이드 포함 백본, 구체적으로 아미노에틸글리신 백본으로 대체된다. 핵염기는 유지되고 백본의 아마이드 부분의 아자 질소 원자에 직접 또는 간접적으로 결합된다. PNA 화합물의 제제를 교시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허 5,539,082; 5,714,331; 및 5,719,262를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 각각의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 개시내용의 TREM에서 사용하기에 적합한 추가적인 PNA 화합물은, 예를 들어 문헌[Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500]에 기재되어 있다.
- [0465] 본 개시내용에서 특징지어진 일부 구현예는 포스포로티오에이트 백본을 갖는 TREM 및 헤테로원자 백본을 갖는 올리고뉴클레오사이드, 구체적으로 상기 언급된 미국 특허 5,489,677의 -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-[메틸렌(메틸이미노) 또는 MMI 백본으로 알려짐], -CH₂-O-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-CH₂- 및 -N(CH₃)-CH₂-CH₂-[여기서, 천연 포스포디에스테르 백본은 -O-P-O-CH₂-로 표시됨], 및 상기 언급된 미국 특허 5,602,240의 아마이드 백본을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 특징지어진 TREM은 상기 언급된 미국 특허 5,034,506의 모르폴리노 백본 구조를 갖는다.
- [0466] 본 명세서에서 특징지어진 TREM은 2'-위치에서 OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬 중 하나를 포함할 수 있으며, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환 또는 비치환 C_i 내지 C₁₀ 알킬 또는 C₂ 내지 C₁₀ 알케닐 및 알키닐일 수 있다. 예시적인 적합한 변형은 O[(CH₂)_nO]_mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nONH₂, 및 O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂를 포함하며, 여기서 n 및 m은 1 내지 약 10이다. 다른 구현예에서, TREM은 2' 위치에서 C_i 내지 C₁₀ 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알카릴(alkaryl), 아랄킬, O- 알카릴 또는 O-아랄킬, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂,

NO_2 , N_3 , NH_2 , 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알카릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환 실릴, RNA 절단기, 리포터기, 인터칼레이터(intercalator), TREM의 약동학적 특성을 개선시키기 위한 기, 또는 TREM의 약력학적 특성을 개선시키기 위한 기, 및 유사한 특성을 갖는 다른 치환기 중 하나를 포함할 수 있다.

[0467] 일부 구현예에서, 변형은 2'-메톡시에톡시($2'\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, 또한 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE로 알려짐)(Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78:486- 504), 즉 알콕시-알콕시 기를 포함한다. 또 다른 예시적인 변형은 본 명세서의 하기 실시예에 기재된 바와 같은 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{ON}(\text{CH}_3)_2$ 기(또한, 2'-DMAOE로도 알려짐), 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(또는 당업계에 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE로도 알려짐), 즉 $2'\text{-O-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 이다.

[0468] 다른 변형은 2'-메톡시($2'\text{-OCH}_3$), 2'-아미노프로폭시($2'\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) 및 2'-플루오로($2'\text{-F}$)를 포함한다. 유사한 변형은 또한 TREM 내의 다른 위치, 특히 3' 말단 뉴클레오타이드 또는 2'-5' 연결 TREM 상의 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오타이드의 5' 위치에서 이루어질 수 있다. TREM은 또한 펜토프라노실 당 대신에 사이클로부틸 모이어티와 같은 당 모방체를 가질 수 있다. 그러한 변형된 당 구조의 체제를 교시하는 대표적인 미국 특허는 미국 특허 4,981,957; 5,118,800; 5,319,080; 5,359,044; 5,393,878; 5,446,137; 5,466,786; 5,514,785; 5,519,134; 5,567,811; 5,576,427; 5,591,722; 5,597,909; 5,610,300; 5,627,053; 5,639,873; 5,646,265; 5,658,873; 5,670,633; 및 5,700,920을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이 중 특정 내용은 본 출원과 함께 공통적으로 소유된다. 상기 특허 각각의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0469] TREM은 또한 핵염기(종종 당업계에서 단순히 "염기"로 지칭됨) 변형 또는 치환을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "비변형" 또는 "천연" 핵염기는 퓨린 염기인 아데닌(A) 및 구아닌(G)과, 피리미딘 염기인 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)을 포함한다. 변형된 핵염기는 다른 합성 및 천연 핵염기, 예컨대 데옥시-티민(dT), 5-메틸시토신(5-me-C), 5-하이드록시메틸 시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 6-메틸 및 아데닌과 구아닌의 다른 알킬 유도체, 아데닌과 구아닌의 2-프로필 및 기타 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-하이드록실 및 기타 8-치환 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 구체적으로 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 기타 5-치환 우라실 및 시토신, 7-메틸 구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-다아자아데닌 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌을 포함한다. 추가 핵염기는 미국 특허 3,687,808에 개시된 것, 문헌[Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley- VCH, 2008]에 개시된 것; 문헌[The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858- 859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990]에 개시된 것, 문헌[Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]에 개시된 것, 및 문헌[Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993]에 개시된 것을 포함한다. 이들 핵염기 중 특정한 것은 본 발명에서 특징으로 하는 올리고머 화합물의 결합 친화도를 증가시키는 데 특히 유용하다. 이들 핵염기는 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신을 포함하여, 5-치환 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 O-6 치환 퓨린을 포함한다. 5-메틸시토신 치환은 핵산 이중나선 안정성을 0.6 내지 1.2°C 증가시키는 것으로 나타났으며(Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278), 훨씬 더 구체적으로 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 조합될 때 예시적인 염기 치환이다.

[0470] 상기 언급된 변형된 특정 핵염기뿐만 아니라 다른 변형된 핵염기의 체제를 교시하는 대표적인 미국 특허는 상기 언급된 미국 특허 3,687,808, 4,845,205; 5,130,30; 5,134,066; 5,175,273; 5,367,066; 5,432,272; 5,457,187; 5,459,255; 5,484,908; 5,502,177; 5,525,711; 5,552,540; 5,587,469; 5,594,121, 5,596,091; 5,614,617; 5,681,941; 5,750,692; 6,015,886; 6,147,200; 6,166,197; 6,222,025; 6,235,887; 6,380,368; 6,528,640; 6,639,062; 6,617,438; 7,045,610; 7,427,672; 및 7,495,088을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들 각각의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0471] TREM은 또한 하나 이상의 비사이클릭 당 모이어티를 포함하도록 변형될 수 있다. "비사이클릭 당"은 2개 원자의 가교에 의해 변형된 푸라노실 고리이다. "비사이클릭 뉴클레오사이드"(BNA)는 당 고리의 2개 탄소 원자를 연결하는 가교를 포함하는 당 모이어티를 갖는 뉴클레오사이드이며, 이에 의해 비사이클릭 고리 시스템을 형성한다. 특정 구현예에서, 가교는 당 고리의 4'-탄소 및 2'-탄소를 연결한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명의 작용

제는 TREM의 RNA를 포함할 수 있고 또한 하나 이상의 잠금 핵산(locked nucleic acid; LNA)을 포함하도록 변형될 수 있다. 잠금 핵산은 변형된 리보스 모이어티를 갖는 뉴클레오타이드이며, 여기서 리보스 모이어티는 2' 및 4' 탄소를 연결하는 추가 가교를 포함한다. 다시 말해서, LNA는 4'-CH₂-O-2' 가교를 포함하는 비사이클릭 당 모이어티를 포함하는 뉴클레오타이드이다. 이 구조는 3'-엔도 구조 형태에서 리보스를 효과적으로 "잠금"한다. 올리고뉴클레오타이드 서열에 잠금 핵산을 추가하면 혈청에서의 안정성을 증가시키고 표적외(off-target) 효과를 감소시키는 것으로 나타났다(Elmen, J. et al, (2005) Nucleic Acids Research 33(1):439-447; Mook, OR. et al, (2007) Mol Cane Ther 6(3):833-843; Grunweller, A. et al, (2003) Nucleic Acids Research 31(12):3185-3193).

[0472]

일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 5에 제공된 화학적 변형, 또는 이의 조합을 포함한다.

표 5

예시적인 변형

명칭	
7-데아자-아데노신	2-(프로필)아데닌
N1-메틸-아데노신	2'-아지도-2'-데옥시-아데노신
N6, N6 (디메틸)아데닌	2'-데옥시-2'-알파-아미노아데노신
N6-시스-하이드록시-이소펜테닐-아데노신	2'-데옥시-2'-알파-아지도아데노신
티오-아데노신	6-(알킬)아데닌
2-(아미노)아데닌	6-(메틸)아데닌
2-(아미노프로필)아데닌	6-(알킬)아데닌
2-(메틸티오) N6 (이소펜테닐)아데닌	6-(메틸)아데닌
2-(알킬)아데닌	7-(데아자)아데닌
2-(아미노알킬)아데닌	8-(알케닐)아데닌
2-(아미노프로필)아데닌	8-(알킬)아데닌
2-(할로)아데닌	8-(아미노)아데닌
	8-(티오알킬)아데닌

[0473]

8-(알케닐)아데닌
8-(알킬)아데닌
8-(알키닐)아데닌
8-(아미노)아데닌
8-(할로)아데닌
8-(하이드록실)아데닌
8-(티오알킬)아데닌
8-(티올)아데닌
8-아지도-아데노신
아자아데닌
데아자아데닌
N6-(메틸)아데닌
N6-(이소펜틸)아데닌
7-데아자-8-아자-아데노신
7-메틸아데닌
1-데아자아데노신
2'-플루오로-N6-Bz-데옥시아데노신
2'-OMe-2-아미노-아데노신
2'-O-메틸-N6-Bz-데옥시아데노신
2'-알파-에티닐아데노신
2-아미노아데닌
2-아미노아데노신
2-아미노-아데노신
2'-알파-트리플루오로메틸아데노신
2-아지도아데노신
2'-베타-에티닐아데노신
2-브로모아데노신
2'-베타-트리플루오로메틸아데노신
2-클로로아데노신
2'-데옥시-2',2'-디플루오로아데노신
2'-데옥시-2'-알파-메르캅토아데노신
2'-데옥시-2'-알파-티오메톡시아데노신

2'-데옥시-2'-베타-아미노아데노신
2'-데옥시-2'-베타-아지도아데노신
2'-데옥시-2'-베타-브로모아데노신
2'-데옥시-2'-베타-클로로아데노신
2'-데옥시-2'-베타-플루오로아데노신
2'-데옥시-2'-베타-요오도아데노신
2'-데옥시-2'-베타-메르캅토아데노신
2'-데옥시-2'-베타-티오메톡시아데노신
2-플루오로아데노신
2-요오도아데노신
2-메르캅토아데노신
2-메톡시-아데닌
2-메틸티오-아데닌
2-트리플루오로메틸아데노신
3-데아자-3-브로모아데노신
3-데아자-3-클로로아데노신
3-데아자-3-플루오로아데노신
3-데아자-3-요오도아데노신
3-데아자아데노신
4' -아지도아데노신
4'-카르보사이클릭 아데노신
4' -에티닐아데노신
5'-호모-아데노신
8-아자-아데노신
8-브로모-아데노신
8-트리플루오로메틸아데노신
9-데아자아데노신
2-아미노퓨린
7-데아자-2,6-디아미노퓨린
7-데아자-8-아자-2,6-디아미노퓨린
7-데아자-8-아자-2-아미노퓨린
2,6-디아미노퓨린

[0474]

7-데아자-8-아자-아데닌, 7-데아자-2-아미노퓨린
4-메틸시티딘
5-아자-시티딘
슈도-이소-시티딘
피롤로-시티딘
알파-티오-시티딘
2-(티오)시토신
2'-아미노-2'-데옥시-시토신
2'-아지도-2'-데옥시-시토신
2'-데옥시-2'-알파-아미노시티딘
2'-데옥시-2'-알파-아지도시티딘
3 (데아자) 5 (아자)시토신
3 (메틸)시토신
3-(알킬)시토신
3-(데아자) 5 (아자)시토신
3-(메틸)시티딘
4,2'-O-디메틸시티딘
5 (할로)시토신
5 (메틸)시토신
5 (프로피닐)시토신
5 (트리플루오로메틸)시토신
5-(알킬)시토신
5-(알킬닐)시토신
5-(할로)시토신
5-(프로피닐)시토신
5-(트리플루오로메틸)시토신
5-브로모-시티딘
5-요오도-시티딘
5-프로피닐 시토신
6-(아조)시토신
6-아자-시티딘
아자 시토신

데아자 시토신
N4 (아세틸)시토신
1-메틸-1-데아자-슈도이소시티딘
1-메틸-슈도이소시티딘
2-메톡시-5-메틸-시티딘
2-메톡시-시티딘
2-티오-5-메틸-시티딘
4-메톡시-1-메틸-슈도이소시티딘
4-메톡시-슈도이소시티딘
4-티오-1-메틸-1-데아자-슈도이소시티딘
4-티오-1-메틸-슈도이소시티딘
4-티오-슈도이소시티딘
5-아자-제볼라린
5-메틸-제볼라린
피롤로-슈도이소시티딘
제볼라린
(E)-5-(2-브로모-비닐)시티딘
2,2'-무수-시티딘
2'-플루오르-N4-Bz-시티딘
2'-플루오르-N4-아세틸-시티딘
2'-O-메틸-N4-아세틸-시티딘
2'-O-메틸-N4-Bz-시티딘
2'-a-에티닐시티딘
2'-a-트리플루오로메틸시티딘
2'-b-에티닐시티딘
2'-b-트리플루오로메틸시티딘
2'-데옥시-2',2'-디플루오로시티딘
2'-데옥시-2'-알파-메르캅토시티딘
2'-데옥시-2'-알파-티오메톡시시티딘
2'-데옥시-2'-베타b-아미노시티딘
2'-데옥시-2'-베타-아지도시티딘
2'-데옥시-2'-베타-브로모시티딘

[0475]

2'-데옥시-2'-베타-클로로시티딘
2'-데옥시-2'-베타-플루오로시티딘
2'-데옥시-2'-베타-요오도시티딘
2'-데옥시-2'-베타-메르캅토시티딘
2'-데옥시-2'-베타-티오메톡시시티딘 TP
2'-O-메틸-5-(1-프로피닐)시티딘
3'-에티닐시티딘
4'-아지도시티딘
4'-카르보사이클릭 시티딘
4' -에티닐시티딘
5-(1-프로피닐)아라-시티딘
5-(2-클로로-페닐)-2-티오시티딘
5-(4-아미노-페닐)-2-티오시티딘
5-아미노알릴-시토신
5-시아노시티딘
5-에티닐아라-시티딘
5-에티닐시티딘
5'-호모-시티딘
5-메톡시시티딘
5-트리플루오로메틸-시티딘
N4-아미노-시티딘
N4-벤조일-시티딘
슈도이소시티딘
6-티오-구아노신
7-데아자-구아노신
8-옥소-구아노신
N1-메틸-구아노신
알파-티오-구아노신
2-(프로필)구아닌
2-(알킬)구아닌
2'-아미노-2'-데옥시-구아노신
2'-아지도-2'-데옥시-구아노신

2'-데옥시-2'-알파-아미노구아노신
2'-데옥시-2'-알파-아지도구아노신
6-(메틸)구아닌
6-(알킬)구아닌
6-(메틸)구아닌
6-메틸-구아노신
7-(알킬)구아닌
7-(데아자)구아닌
7-(메틸)구아닌
7-(알킬)구아닌
7-(데아자)구아닌
7-(메틸)구아닌
8-(알킬)구아닌
8-(알킬닐)구아닌
8-(할로)구아닌
8-(티오알킬)구아닌
8-(알케닐)구아닌
8-(알킬)구아닌
8-(알킬닐)구아닌
8-(아미노)구아닌
8-(할로)구아닌
8-(하이드록실)구아닌
8-(티오알킬)구아닌
8-(티올)구아닌
아자구아닌
데아자 구아닌
N (메틸)구아닌
N-(메틸)구아닌
I-메틸-6-티오-구아노신
6-메톡시-구아노신
6-티오-7-데아자-8-아자-구아노신
6-티오-7-데아자-구아노신

[0476]

6-티오-7-메틸-구아노신
7-데아자-8-아자-구아노신
7-메틸-8-옥소-구아노신
N2,N2-디메틸-6-티오-구아노신
N2-메틸-6-티오-구아노신
1-Me-구아노신
2'플루오로-N2-이소부틸-구아노신
2'O-메틸-N2-이소부틸-구아노신
2'-알파-에티닐구아노신
2'-알파-트리플루오로메틸구아노신
2'-베타-에티닐구아노신
2'-베타-트리플루오로메틸구아노신
2'-데옥시-2',2'-디플루오로구아노신
2'-데옥시-2'-알파-메르캅토구아노신
2'-데옥시-2'-알파-티오메톡시구아노신
2'-데옥시-2'-베타-아미노구아노신
2'-데옥시-2'-베타-아지도구아노신
2'-데옥시-2'-베타-브로모구아노신
2'-데옥시-2'-베타-클로로구아노신
2'-데옥시-2'-베타-플루오로구아노신
2'-데옥시-2'-베타-요오도구아노신
2'-데옥시-2'-베타-메르캅토구아노신
2'-데옥시-2'-베타-티오메톡시구아노신
4'-아지도구아노신
4'-카르보사이클릭 구아노신
4' -에티닐구아노신
5'-호모-구아노신
8-브로모-구아노신
9-데아자구아노신
N2-이소부틸-구아노신
7-메틸이노신
알리아미노- 티미딘

아자 티미딘
데아자 티미딘
데옥시-티미딘
5-프로피닐 우라실
알파-티오-우리딘
1-(아미노알킬아미노-카르보닐에틸에닐)-2(티오)-슈도우라실
1-(아미노알킬아미노카르보닐에틸에닐)-2,4-(디티오)슈도우라실
1-(아미노알킬아미노카르보닐에틸에닐)-4(티오)슈도우라실
1-(아미노알킬아미노카르보닐에틸에닐)-슈도우라실
1-(아미노카르보닐에틸에닐)-2(티오)-슈도우라실
1-(아미노카르보닐에틸에닐)-2,4-(디티오)슈도우라실
1-(아미노카르보닐에틸에닐)-4(티오)슈도우라실
1-(아미노카르보닐에틸에닐)-슈도우라실
1-치환 2-(티오)-슈도우라실
1-치환 2,4-(디티오)슈도우라실
1-치환 4 (티오)슈도우라실
1-치환 슈도우라실
1-(아미노알킬아미노-카르보닐에틸에닐)-2-(티오)-슈도우라실
1-메틸-3-(3-아미노-3-카르복시프로필)슈도우리딘
1-메틸-3-(3-아미노-3-카르복시프로필)슈도-우리딘
1-메틸-슈도-UTP
2 (티오)슈도우라실
2' 데옥시 우리딘
2' 플루오로우리딘
2-(티오)우라실
2,4-(디티오)슈도우라실
2'-메틸, 2'-아미노, 2'아지도, 2'플루오로-구아노신
2'-아미노-2'-데옥시-우리딘

[0477]

2'-아지도-2'-데옥시-우리딘
2'-아지도-데옥시우리딘
2'-O-메틸슈도우리딘
2' 데옥시우리딘
2' 플루오로우리딘
2'-데옥시-2'-알파-아미노우리딘 TP
2'-데옥시-2'-알파-아지도우리딘 TP
2-메틸슈도우리딘
3-(3 아미노-3-카르복시프로필)우라실
4-(티오)슈도우라실
4-(티오)슈도우라실
4-(티오)우라실
4-티오우라실
5-(1,3-디아졸-1-알킬)우라실
5-(2-아미노프로필)우라실
5-(아미노알킬)우라실
5-(디메틸아미노알킬)우라실
5-(구아니디늄알킬)우라실
5-(메톡시카르보닐메틸)-2-(티오)우라실
5-(메톡시카르보닐-메틸)우라실
5-(메틸)-2-(티오)우라실
5-(메틸)-2,4-(디티오)우라실
5 (메틸) 4 (티오)우라실
5 (메틸아미노메틸)-2 (티오)우라실
5 (메틸아미노메틸)-2,4 (디티오)우라실
5 (메틸아미노메틸)-4 (티오)우라실
5 (프로피닐)우라실
5 (트리플루오로메틸)우라실
5-(2-아미노프로필)우라실
5-(알킬)-2-(티오)슈도우라실
5-(알킬)-2,4 (디티오)슈도우라실
5-(알킬)-4 (티오)슈도우라실

5-(알킬)슈도우라실
5-(알킬)우라실
5-(알킬닐)우라실
5-(알릴아미노)우라실
5-(시아노알킬)우라실
5-(디알킬아미노알킬)우라실
5-(디메틸아미노알킬)우라실
5-(구아니디늄알킬)우라실
5-(할로)우라실
5-(1,3-디아졸-1-알킬)우라실
5-(메톡시)우라실
5-(메톡시카르보닐메틸)-2-(티오)우라실
5-(메톡시카르보닐-메틸)우라실
5-(메틸) 2(티오)우라실
5-(메틸) 2,4 (디티오)우라실
5-(메틸) 4 (티오)우라실
5-(메틸)-2-(티오)슈도우라실
5-(메틸)-2,4 (디티오)슈도우라실
5-(메틸)-4 (티오)슈도우라실
5-(메틸)슈도우라실
5-(메틸아미노메틸)-2 (티오)우라실
5-(메틸아미노메틸)-2,4(디티오)우라실
5-(메틸아미노메틸)-4-(티오)우라실
5-(프로피닐)우라실
5-(트리플루오로메틸)우라실
5-아미노알릴-우리딘
5-브로모-우리딘
5-요오도-우리딘
5-우라실
6 (아조)우라실
6-(아조)우라실
6-아자-우리딘

[0478]

알리아미노-우라실
아자 우라실
데아자 우라실
N3 (메틸)우라실
슈도-우리딘-1-2-에탄산
슈도우라실
4-티오-슈도우리딘
1-카르복시메틸-슈도우리딘
1-메틸-1-데아자-슈도우리딘
1-프로피닐-우리딘
1-타우리노메틸-1-메틸-우리딘
1-타우리노메틸-4-티오-우리딘
1-타우리노메틸-슈도우리딘
2-메톡시-4-티오-슈도우리딘
2-티오-1-메틸-1-데아자-슈도우리딘
2-티오-1-메틸-슈도우리딘
2-티오-5-아자-우리딘
2-티오-디하이드로슈도우리딘
2-티오-디하이드로우리딘
2-티오-슈도우리딘
4-메톡시-2-티오-슈도우리딘
4-메톡시-슈도우리딘
4-티오-1-메틸-슈도우리딘
4-티오-슈도우리딘
5-아자-우리딘
디하이드로슈도우리딘
(±)1-(2-하이드록시프로필)슈도우리딘
(2R)-1-(2-하이드록시프로필)슈도우리딘
(2S)-1-(2-하이드록시프로필)슈도우리딘
(E)-5-(2-브로모-비닐)아라-우리딘
(E)-5-(2-브로모-비닐)우리딘
(Z)-5-(2-브로모-비닐)아라-우리딘

(Z)-5-(2-브로모-비닐)우리딘
1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-슈도우리딘
1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)슈도우리딘
1-(2,2-디에톡시에틸)슈도우리딘
1-(2,4,6-트리메틸벤질)슈도우리딘
1-(2,4,6-트리메틸-벤질)슈도-우리딘
1-(2,4,6-트리메틸-페닐)슈도-우리딘
1-(2-아미노-2-카르복시에틸)슈도-우리딘
1-(2-아미노-에틸)슈도우리딘
1-(2-하이드록시에틸)슈도우리딘
1-(2-메톡시에틸)슈도우리딘
1-(3,4-비스-트리플루오로메톡시벤질)슈도우리딘
1-(3,4-디메톡시벤질)슈도우리딘
1-(3-아미노-3-카르복시프로필)슈도-우리딘
1-(3-아미노-프로필)슈도우리딘
1-(3-사이클로프로필-프로프-2-이닐)슈도우리딘 TP
1-(4-아미노-4-카르복시부틸)슈도우리딘
1-(4-아미노-벤질)슈도우리딘
1-(4-아미노-부틸)슈도우리딘
1-(4-아미노-페닐)슈도우리딘
1-(4-아지도벤질)슈도우리딘
1-(4-브로모벤질)슈도우리딘
1-(4-클로로벤질)슈도우리딘
1-(4-플루오로벤질)슈도우리딘
1-(4-요오도벤질)슈도우리딘
1-(4-메탄설폰닐벤질)슈도우리딘
1-(4-메톡시벤질)슈도우리딘
1-(4-메톡시-벤질)슈도우리딘
1-(4-메톡시-페닐)슈도우리딘

[0479]

1-(4-메틸벤질)슈도우리딘
1-(4-메틸-벤질)슈도우리딘
1-(4-니트로벤질)슈도우리딘
1-(4-니트로-벤질)슈도우리딘
1-(4-니트로-페닐)슈도우리딘
1-(4-티오메톡시벤질)슈도우리딘
1-(4-트리플루오로메톡시벤질)슈도우리딘
1-(4-트리플루오로메틸벤질)슈도우리딘
1-(5-아미노-펜틸)슈도우리딘
1-(6-아미노-헥실)슈도우리딘
1,6-디메틸-슈도우리딘
1-[3-(2-[2-(2-아미노에톡시)-에톡시]-에톡시)-프로피오닐]슈도우리딘
1-[3-(2-[2-아미노에톡시]-에톡시)-프로피오닐]슈도우리딘
1-아세틸슈도우리딘
1-알킬-6-(1-프로피닐)-슈도-우리딘
1-알킬-6-(2-프로피닐)-슈도-우리딘
1-알킬-6-알릴-슈도-우리딘
1-알킬-6-에틸닐-슈도-우리딘
1-알킬-6-호모알릴-슈도-우리딘
1-알킬-6-비닐-슈도-우리딘
1-알릴슈도우리딘
1-아미노메틸-슈도-우리딘
1-벤조일슈도우리딘
1-벤질옥시메틸슈도우리딘
1-벤질-슈도-우리딘
1-비오틴-PEG2-슈도우리딘
1-비오틴닐슈도우리딘
1-부틸-슈도-우리딘
1-시아노메틸슈도우리딘
1-사이클로부틸메틸-슈도-우리딘
1-사이클로부틸-슈도-우리딘

1-사이클로헥실메틸-슈도-우리딘
1-사이클로헥실-슈도-우리딘
1-사이클로헥실메틸-슈도-우리딘
1-사이클로헥실-슈도-우리딘
1-사이클로옥틸메틸-슈도-우리딘
1-사이클로옥틸-슈도-우리딘
1-사이클로펜틸메틸-슈도-우리딘
1-사이클로펜틸-슈도-우리딘
1-사이클로프로필메틸-슈도-우리딘
1-사이클로프로필-슈도-우리딘
1-에틸-슈도-우리딘
1-헥실-슈도-우리딘
1-호모알릴슈도우리딘
1-하이드록시메틸슈도우리딘
1-이소-프로필-슈도-우리딘
1-Me-2-티오-슈도-우리딘
1-Me-4-티오-슈도-우리딘
1-Me-알파-티오-슈도-우리딘
1-메탄설폰닐메틸슈도우리딘
1-메톡시메틸슈도우리딘 우리딘
1-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로에틸)슈도-우리딘
1-메틸-6-(4-모르폴리노)-슈도-우리딘
1-메틸-6-(4-티오모르폴리노)-슈도-우리딘
1-메틸-6-(치환 페닐)슈도-우리딘
1-메틸-6-아미노-슈도-우리딘
1-메틸-6-아지도-슈도-우리딘
1-메틸-6-브로모-슈도-우리딘
1-메틸-6-부틸-슈도-우리딘
1-메틸-6-클로로-슈도-우리딘
1-메틸-6-시아노-슈도-우리딘
1-메틸-6-디메틸아미노-슈도-

[0480]

우리딘
I-메틸-6-에톡시-슈도-우리딘
I-메틸-6-에틸카복실레이트-슈도-우리딘
I-메틸-6-에틸-슈도-우리딘
I-메틸-6-플루오로-슈도-우리딘
I-메틸-6-포르밀-슈도-우리딘
1-메틸-6-하이드록시아미노-슈도-우리딘
I-메틸-6-하이드록시-슈도-우리딘
I-메틸-6-요오도-슈도-우리딘
I-메틸-6-이소-프로필-슈도-우리딘
I-메틸-6-메톡시-슈도-우리딘
I-메틸-6-메틸아미노-슈도-우리딘
I-메틸-6-페닐-슈도-우리딘
I-메틸-6-프로필-슈도-우리딘
I-메틸-6-tert-부틸-슈도-우리딘
1-메틸-6-트리플루오로메톡시-슈도-우리딘
I-메틸-6-트리플루오로메틸-슈도-우리딘
1-모르폴리노메틸슈도우리딘
1-펜틸-슈도-우리딘우리딘
1-페닐-슈도-우리딘
1-피발로일슈도우리딘
1-프로파르길슈도우리딘
1-프로필-슈도-우리딘
1-프로피닐-슈도우리딘
1-p-톨릴-슈도-우리딘
1-tert-부틸-슈도-우리딘
1-티오메톡시메틸슈도우리딘
1-티오모르폴리노메틸슈도우리딘
1-트리플루오로아세틸슈도우리딘
1-트리플루오로메틸-슈도우리딘
1-비닐슈도우리딘

2,2'-무수-우리딘
2'-브로모-데옥시우리딘
2'-F-5-메틸-2'-데옥시-우리딘
2'-OMe-5-Me-우리딘
2'-OMe-슈도우리딘
2'-알파-에티닐우리딘
2'-알파-트리플루오로메틸우리딘
2'-베타-에티닐우리딘
2'-베타-트리플루오로메틸우리딘
2'-데옥시-2',2'-디플루오로우리딘
2'-데옥시-2'-a-메르캅토우리딘
2'-데옥시-2'-알파-티오메톡시우리딘
2'-데옥시-2'-베타-아미노우리딘
2'-데옥시-2'-베타-아지도우리딘
2'-데옥시-2'-베타-브로모우리딘
2'-데옥시-2'-베타-클로로우리딘
2'-데옥시-2'-베타-플루오로우리딘
2'-데옥시-2'-베타-요오도우리딘
2'-데옥시-2'-베타-메르캅토우리딘
2'-데옥시-2'-베타-티오메톡시우리딘
2-메톡시-4-티오-우리딘
2-메톡시우리딘
2'-O-메틸-5-(1-프로피닐)우리딘
3-알킬-슈도-우리딘
4'-아지도우리딘
4'-카르보사이클릭 우리딘
4'-에티닐우리딘
5-(1-프로피닐)아라-우리딘
5-(2-푸라닐)우리딘
5-시아노우리딘
5-디메틸아미노우리딘
5'-호모-우리딘

[0481]

5-요오도-2'-플루오로-데옥시우리딘
5-페닐에티닐우리딘
5-트리중수소메틸-6-중수소우리딘
5-트리플루오로메틸-우리딘
5-비닐아라우리딘
6-(2,2,2-트리플루오로에틸)-슈도-우리딘
6-(4-모르폴리노)-슈도-우리딘
6-(4-티오모르폴리노)-슈도-우리딘
6-(치환-페닐)-슈도-우리딘
6-아미노-슈도-우리딘
6-아지도-슈도-우리딘
6-브로모-슈도-우리딘
6-부틸-슈도-우리딘
6-클로로-슈도-우리딘
6-시아노-슈도-우리딘
6-디메틸아미노-슈도-우리딘
6-에톡시-슈도-우리딘
6-에틸카복실레이트-슈도-우리딘
6-에틸-슈도-우리딘
6-플루오로-슈도-우리딘
6-포르밀-슈도-우리딘
6-하이드록시아미노-슈도-우리딘
6-하이드록시-슈도-우리딘
6-요오도-슈도-우리딘
6-이소-프로필-슈도-우리딘
6-메톡시-슈도-우리딘
6-메틸아미노-슈도-우리딘
6-메틸-슈도-우리딘

6-페닐-슈도-우리딘
6-페닐-슈도-우리딘
6-프로필-슈도-우리딘
6-tert-부틸-슈도-우리딘
6-트리플루오로메톡시-슈도-우리딘
6-트리플루오로메틸-슈도-우리딘
알파-티오-슈도-우리딘
슈도우리딘 1-(4-메틸벤젠설포나) TP
슈도우리딘 1-(4-메틸벤조산) TP
슈도우리딘 1-[3-(2-에톡시)]프로피온산
슈도우리딘 1-[3-(2-[2-(2-에톡시)-에톡시]-에톡시)-에톡시]]프로피온산
슈도우리딘 1-[3-(2-[2-(2-(2-에톡시)-에톡시]-에톡시)-에톡시)]프로피온산
슈도우리딘 1-[3-(2-[2-(2-에톡시)-에톡시)]프로피온산
슈도우리딘 1-[3-(2-에톡시)-에톡시]] 프로피온산
슈도우리딘 1-메틸포스포산
슈도우리딘 TP 1-메틸메틸포스포산 디에틸 에스테르
슈도-우리딘-N1-3-프로피온산
슈도-우리딘-N1-4-부탄산
슈도-우리딘-N 1-5-펜탄산
슈도-우리딘-N1-6-헥산산
슈도-우리딘-NI-7-헵탄산
슈도-우리딘-N1-메틸-p-벤조산
슈도-우리딘-N1-p-벤조산

[0482]

[0483]

일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 6에 제공된 변형, 또는 이의 조합을 포함한다. 표 6에 제공된 변형은 RNA에서 자연적으로 발생하며, 본 명세서에서는 본질적으로 발생하지 않는 위치에서 합성 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편에 대해 사용된다.

표 6

추가예시적인 변형

명칭
2-메틸티오-N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신
2-메틸티오-N6-메틸아데노신
2-메틸티오-N6-트레오닐 카르바모일아데노신
N6-글리시닐카르바모일아데노신
N6-이소펜테닐아데노신
N6-메틸아데노신
N6-트레오닐카르바모일아데노신
1,2'-O-디메틸아데노신
1-메틸아데노신
2'-O-메틸아데노신
2'-O-리보실아데노신 (포스페이트)
2-메틸아데노신
2-메틸티오-N6 이소펜테닐아데노신
2-메틸티오-N6-하이드록시노르발릴 카르바모일아데노신
2'-O-메틸아데노신
2'-O-리보실아데노신 (포스페이트)
이소펜테닐아데노신
N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신
N6,2'-O-디메틸아데노신
N6,2'-O-디메틸아데노신
N6,N6,2'-O-트리메틸아데노신
N6,N6-디메틸아데노신
N6-아세틸아데노신
N6-하이드록시노르발릴카르바모일아데노신
N6-메틸-N6- 트레오닐카르바모일아데노신
2-메틸아데노신
2-메틸티오-N ⁶ -이소펜테닐아데노신
2-티오시티딘
3-메틸시티딘

5-포르밀시티딘
5-하이드록시메틸시티딘
5-메틸시티딘
N4-아세틸시티딘
2'-O-메틸시티딘
2'-O-메틸시티딘
5,2'-O-디메틸시티딘
5-포르밀-2'-O-메틸시티딘
리시딘
N4,2'-O-디메틸시티딘
N4-아세틸-2'-O-메틸시티딘
N4-메틸시티딘
N4,N4-디메틸-2'-OMe-시티딘
7-메틸구아노신
N2,2'-O-디메틸구아노신
N2-메틸구아노신
와이오스메(wyosme)
1,2'-O-디메틸구아노신
1-메틸구아노신
2'-O-메틸구아노신
2'-O-리보실구아노신 (포스페이트)
2'-O-메틸구아노신
2'-O-리보실구아노신 (포스페이트)
7-아미노메틸-7-데아자구아노신
7-시아노-7-데아자구아노신
아르케오신(archaeosine)
메틸와이오신(methylwyosine)
N2,7-디메틸구아노신

[0484]

N2,N2,2'-O-트리메틸구아노신
N2,N2,7-트리메틸구아노신
N2,N2-디메틸구아노신
N2, 7,2 '-O-트리메틸구아노신
1-메틸이노신
모스메(mosme)
1,2'-O-디메틸이노신
2'-O-메틸이노신
2'-O-메틸이노신
에폭시케오신
갈락토실-케오신
만노실-케오신
2'-O-메틸우리딘
2-티오우리딘
3-메틸우리딘
5-카르복시메틸우리딘
5-하이드록시우리딘
5-메틸우리딘
5-타우리노메틸-2-티오우리딘
5-타우리노메틸우리딘
디하이드로우리딘
슈도우리딘
(3-(3-아미노-3-카르복시프로필)우리딘
1-메틸-3-(3-아미노-5-카르복시프로필)슈도우리딘
1-메틸슈도우리딘
1-메틸-슈도우리딘
2'-O-메틸우리딘
2'-O-메틸슈도우리딘
2'-O-메틸우리딘
2-티오-2'-O-메틸우리딘
3-(3-아미노-3-카르복시프로필)우리딘

3,2'-O-디메틸우리딘
3-메틸-슈도-우리딘
4-티오우리딘
5-(카르복시하이드록시메틸)우리딘
5-(카르복시하이드록시메틸)우리딘 메틸 에스테르
5,2'-O-디메틸우리딘
5,6-디하이드로-우리딘
5-아미노메틸-2-티오우리딘
5-카르바모일메틸-2'-O-메틸우리딘
5-카르바모일메틸우리딘
5-카르복시하이드록시메틸우리딘
5-카르복시하이드록시메틸우리딘 메틸 에스테르
5-카르복시메틸아미노메틸-2'-O-메틸우리딘
5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘
5-카르복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘
5-카르복시메틸아미노메틸우리딘
5-카르바모일메틸우리딘
5-메톡시카르보닐메틸-2'-O-메틸우리딘
5-메톡시카르보닐메틸-2-티오우리딘
5-메톡시카르보닐메틸우리딘
5-메톡시우리딘
5-메틸-2-티오우리딘
5-메틸아미노메틸-2-셀레노우리딘
5-메틸아미노메틸-2-티오우리딘
5-메틸아미노메틸우리딘
5-메틸디하이드로우리딘
5-옥시아세트산- 우리딘
5-옥시아세트산-메틸 에스테르-우리딘
N1-메틸-슈도-우리딘

[0485]

우리딘 5-옥시아세트산
우리딘 5-옥시아세트산 메틸 에스테르
3-(3-아미노-3-카르복시프로필)-우리딘
5-(이소-펜테닐아미노메틸)- 2- 티오우리딘
5-(이소-펜테닐아미노메틸)-2 '-O- 메틸우리딘
5-(이소-펜테닐아미노메틸)우리딘

와이부토신
하이드록시와이부토신
이소와이오스메
퍼옥시와이부토신
과소변형된 하이드록시와이부토신
4-데메틸와이오신
알트리올

[0486]

[0487]

일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 7에 제공된 화학적 변형, 또는 이의 조합을 포함한다.

표 7

추가예시적인 화학적 변형

명칭
2,6-(디아미노)퓨린
1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일
1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일
1,3-(디아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일
1,3,5-(트리아자)-2,6-(디옥사)-나프탈렌
2-(아미노)퓨린
2,4,5-(트리메틸)페닐
2'-메틸, 2'-아미노, 2'-아지도, 2'-플루오로-시티딘
2'-메틸, 2'-아미노, 2'-아지도, 2'-플루오로-아데닌
2'-메틸, 2'-아미노, 2'-아지도, 2'-플루오로-우리딘
2'-아미노-2'-데옥시리보스
2-아미노-6-클로로-퓨린
2-아자-이노시닐
2'-아지도-2'-데옥시리보스
2'-플루오로-2'-데옥시리보스
2'-플루오로-변형된 염기
2'-O-메틸-리보스
2-옥소-7-아미노피리도피리미딘-3-일
2-옥소-피리도피리미딘-3-일
2-피리디논
3-니트로피롤

3-(메틸)-7-(프로피닐)이소카르보스티릴릴
3-(메틸)이소카르보스티릴릴
4-(플루오로)-6-(메틸)벤즈이미다졸
4-(메틸)벤즈이미다졸
4-(메틸)인돌릴
4,6-(디메틸)인돌릴
5-니트로인돌
5-치환 피리미딘
5-(메틸)이소카르보스티릴릴
5-니트로인돌
6-(아자)피리미딘
6-(아조)티민
6-(메틸)-7-(아자)인돌릴
6-클로로-퓨린
6-페닐-피롤로-피리미딘-2-온-3-일
7-(아미노알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜티아진-1-일
7-(아미노알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1-일
7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-페녹사진-1-일
7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜티아진-1-일
7-(아미노알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-

[0488]

(옥소)-페녹사진-1- 일
7-(아자)인돌릴
7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)- 페녹사진-1- 일
7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-펜티아진-1- 일
7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)- 페녹사진-1- 일
7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)- 페녹사진-1- 일
7-(구아니디늄알킬-하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)-펜티아진-1- 일
7-(구아니디늄알킬하이드록시)-1,3-(디아자)-2-(옥소)- 페녹사진-1- 일
7-(프로피닐)이소카르보스티릴릴
7-(프로피닐)이소카르보스티릴릴, 프로피닐-7-(아자)인돌릴
7-데아자-이노시닐
7-치환 1-(아자)-2-(티오)-3-(아자)-페녹사진-1- 일
7-치환 1,3-(디아자)-2-(옥소)-페녹사진-1- 일
9-(메틸)-이미다조피리디닐
아미노인돌릴
안트라세닐
비스-오르토-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로- 피리미딘-2-온-3- 일
비스-오르토-치환-6-페닐-피롤로- 피리미딘-2-온-3- 일
디플루오로톨릴
하이포잔틴
이미다조피리디닐
이노시닐
이소카르보스티릴릴
이소구아노신
N2-치환 퓨린
N6-메틸-2-아미노-퓨린
N6-치환 퓨린
N-알킬화 유도체
나프탈레닐
니트로벤즈이미다졸릴

2'-OH-아라-우리딘
2'-OH-아라-구아노신

니트로이미다졸릴
니트로인다졸릴
니트로피라졸릴
누볼라린
O6-치환 퓨린
O-알킬화 유도체
오르토-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2- 온-3- 일
오르토-치환-6-페닐-피롤로- 피리미딘-2-온-3- 일
옥소포르마이신 TP
파라-(아미노알킬하이드록시)-6-페닐-피롤로-피리미딘-2- 온-3- 일
파라-치환-6-페닐-피롤로- 피리미딘-2-온-3- 일
펜타세닐
페난트라세닐
페닐
프로피닐-7-(아자)인돌릴
피레닐
피리도피리미딘-3- 일
피리도피리미딘-3- 일, 2-옥소-7-아미노- 피리도피리미딘-3- 일
피롤로-피리미딘-2-온-3- 일
피롤로피리미디닐
피롤로피리지닐
스틸벤질
치환 1,2,4-트리아졸
테트라세닐
투베르시딘
잔틴
잔토신
2-티오-제볼라린
5-아자-2-티오-제볼라린
7-데아자-2-아미노-퓨린
피리딘-4-온 리보뉴클레오사이드
2-아미노-리보사이드
포르마이신 A
포르마이신 B
피롤로신
2'-OH-아라-아데노신
2'-OH-아라-시티딘

5-(2-카르보메톡시비닐)우리딘
N6-(19-아미노-펜타옥사노나데실)아데노신

[0489]

[0490]

[0491]

일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 8에 제공된 화학적 변형, 또는 이의 조합을 포함한다.

표 8

예시적인 백본 변형

명칭	
3'-알킬렌 포스포네이트	포스포로티오에이트
3'-아미노 포스포아미데이트	포스포트리에스테르
알켄 포함 골격	PNA
아미노알킬포스포아미데이트	실록산 백본
아미노알킬포스포트리에스테르	설파메이트 백본
보라노포스페이트	설파이드 설폭사이드 및 설폰 백본
-CH ₂ -O-N(CH ₃)-CH ₂ -	설포네이트 및 설폰아미드 백본
-CH ₂ -N(CH ₃)-N(CH ₃)-CH ₂ -	티오노알킬포스포네이트
-CH ₂ -NH-CH ₂ -	티오노알킬포스포트리에스테르
키랄 포스포네이트	티오노포스포아미데이트
키랄 포스포로티오에이트	메틸포스포네이트
포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본	포스포노아세테이트
메틸렌 (메틸이미노)	포스포로티오에이트
메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본	제한된 핵산(CNA)
메틸렌이미노 및 메틸렌하이드라지노 백본	2'-O-메틸
모르폴리노 연결	2'-O-메톡시에틸(MOE)
-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	2' 플루오로
헤테로원자 뉴클레오사이드간 연결이 있는 올리고뉴클레오사이드	잠금 핵산(LNA)
포스피네이트	(S)-제한 에틸(cEt)
포스포아미데이트	플루오로 핵시톨 핵산(FHNA)
포스포로디티오에이트	5'-포스포로티오에이트
포스포로티오에이트 뉴클레오사이드간 연결	포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머(PMO)
	트리사이클로-DNA(tcDNA)
	(S) 5'-C-메틸
	(E)-비닐포스포네이트
	메틸 포스포네이트

[0492]

포스페이트를 포함하는 (S) 5'-C-메틸
포스페이트를 포함하는 (R) 5'-C-메틸
DNA
(R) 5'-C-메틸
GNA(글리콜 핵산)
알킬 포스포네이트
포스포로티오에이트
제한된 핵산(CNA)
2'-O-메틸
2'-O-메톡시에틸(MOE)
2' 플루오로
잠금 핵산(LNA)
(S)-제한 에틸(cEt)

[0493]

플루오로 핵시톨 핵산 (FHNA)
5'-포스포로티오에이트
포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO)
트리사이클로-DNA(tcDNA)
(S) 5'-C-메틸
(E)-비닐포스포네이트
메틸 포스포네이트
포스페이트를 포함하는 (S) 5'-C-메틸
포스페이트를 포함하는 (R) 5'-C-메틸
DNA
(R) 5'-C-메틸
GNA(글리콜 핵산)
알킬 포스포네이트

[0494] 일 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 표 9에 제공된 비자연적으로 발생하는 변형, 또는 이의 조합을 포함한다.

표 9

예시적인 비자연적으로 발생하는 백본 변형

합성 백본 변형의 명칭
포스포로티오에이트
제한된 핵산(CNA)
2' O' 메틸화

[0495]

2'-O-메톡시에틸리보스(MOE)
2' 플루오로
잠금 핵산(LNA)
(S)-제한 에틸(cEt)
플루오로 핵시톨 핵산(FHNA)
5' 포스포로티오에이트
포스포로디아미 테이트 모르폴리노 올리고머(PMO)
트리사이클로-DNA(tcDNA)
(S) 5'-C-메틸
(E)-비닐포스포네이트
메틸 포스포네이트
포스페이트를 포함하는 (S) 5'-C-메틸

[0496] **TREM, TREM 코어 단편 및 TREM 단편 융합체**

[0497] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 추가적인 모이어티, 예를 들어 융합 모이어티를 포함한다. 일 구현예에서, 융합 모이어티는 모이어티는 정제를 위해 또는 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편의 접합을 변경시키기 위해 사용되거나, 표적화 모이어티로서 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 융합 모이어티는 태그, 링커를 포함할 수 있거나, 절단 가능할 수 있거나, 효소에 대한 결합 부위를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 융합 모이어티는 TREM의 말단, 또는 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편의 C 말단에 배치될 수 있다. 일 구현예에서, 융합 모이어티는 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편을 인코딩하는 동일하거나 상이한 핵산 분자에 의해 인코딩될 수 있다.

[0498] **TREM 공통 서열**

[0499] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 본 명세서에서 제공된 공통 서열을 포함한다.

[0500] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I *zzz*의 공통 서열을 포함하며, 여기서 *zzz*는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고, 식 I은 모든 종에 상응한다.

[0501] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II *zzz*의 공통 서열을 포함하며, 여기서 *zzz*는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고, 식 II은 포유동물에 상응한다.

[0502] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III *zzz*의 공통 서열을 포함하며, 여기서 *zzz*는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고, 식 III은 인간에 상응한다.

[0503] 일 구현예에서, *zzz*는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트레이트, 시스테인, 글루타민, 글루타메이트, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 메티오닌, 류신, 라이신, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 또는 발린의 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타낸다.

[0504] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 다음으로부터 선택되는 특성을 포함한다:

- [0505] a) 생리적 조건 하에 잔기 R₀는 링커 영역, 예를 들어 링커 1 영역을 형성하거나;
- [0506] b) 생리적 조건 하에 잔기 R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇ 및 잔기 R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁은 줄기 영역, 예를 들어 AstD 줄기 영역을 형성하거나;
- [0507] c) 생리적 조건 하에 잔기 R₈-R₉는 링커 영역, 예를 들어 링커 2 영역을 형성하거나;
- [0508] d) 생리적 조건 하에 잔기 -R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄ R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈은 줄기-루프 영역, 예를 들어 D 아암 영역을 형성하거나;
- [0509] e) 생리적 조건 하에 잔기 -R₂₉는 링커 영역, 예를 들어 링커 3 영역을 형성하거나;
- [0510] f) 생리적 조건 하에 잔기 -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆은 줄기-루프 영역, 예를 들어 AC 아암 영역을 형성하거나;

- [0511] g) 생리적 조건 하에 잔기 $-[R_{47}]_x$ 는, 예를 들어 본 명세서에 기재된 바와 같이 가변 영역을 포함하거나;
- [0512] h) 생리적 조건 하에 잔기 $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ 는 줄기-루프 영역, 예를 들어 T 아암 영역을 형성하거나;
- [0513] i) 생리적 조건 하에 잔기 R_{72} 는 링커 영역, 예를 들어 링커 4 영역을 형성한다.
- [0514] 알라닌 TREM 공통 서열
- [0515] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{ALA} 의 서열(서열번호 562)을 포함한다:
- [0516] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0517] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Ala에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0518] R_0 = 부재함;
- [0519] R_{14}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [0520] R_{26} = A, C, G이거나 부재함;
- [0521] $R_5, R_6, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{59}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0522] R_{11}, R_{35}, R_{65} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [0523] $R_1, R_9, R_{20}, R_{38}, R_{40}, R_{51}, R_{52}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0524] $R_7, R_{22}, R_{25}, R_{27}, R_{29}, R_{46}, R_{53}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [0525] R_{24}, R_{69} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [0526] R_{70}, R_{71} = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [0527] R_3, R_4 = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [0528] $R_{12}, R_{33}, R_{36}, R_{62}, R_{68}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [0529] $R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{39}, R_{55}, R_{60}, R_{61}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0530] R_{10}, R_{19}, R_{23} = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0531] R_2 = G, U이거나 부재함;
- [0532] R_8, R_{18}, R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0533] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [0534] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x =$

10, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0535] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[0536] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{ALA}의 서열(서열번호 563)을 포함한다:

[0537] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0538] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Ala에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[0539] R₀, R₁₈ = 부재함;

[0540] R₁₄, R₂₄, R₅₇ = 독립적으로 A이거나 부재함;

[0541] R₁₅, R₂₆, R₆₄ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[0542] R₁₆, R₃₁, R₅₀, R₅₉ = 독립적으로 N이거나 부재함;

[0543] R₁₁, R₃₂, R₃₇, R₄₁, R₄₃, R₄₅, R₄₉, R₆₅, R₆₆ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[0544] R₁, R₅, R₉, R₂₅, R₂₇, R₃₈, R₄₀, R₄₆, R₅₁, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[0545] R₇, R₂₂, R₂₉, R₄₂, R₄₄, R₅₃, R₆₃, R₇₂ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[0546] R₆, R₃₅, R₆₉ = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[0547] R₅₅, R₆₀, R₇₀, R₇₁ = 독립적으로 C이거나 부재함;

[0548] R₃ = C, G이거나 부재함;

[0549] R₁₂, R₃₆, R₄₈ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[0550] R₁₃, R₁₇, R₂₈, R₃₀, R₃₄, R₃₉, R₅₈, R₆₁, R₆₂, R₆₇, R₆₈ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[0551] R₄, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₃, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 부재함;

[0552] R₂, R₈, R₃₃ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[0553] R₂₁, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 부재함;

[0554] [R₄₇]_x = N이거나 부재함;

[0555] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$,

$x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0556] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[0557] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{ALA}의 서열(서열번호 564)을 포함한다:

[0558] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0559] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Ala에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[0560] $R_0, R_{18} =$ 부재함;

[0561] $R_{14}, R_{24}, R_{57}, R_{72} =$ 독립적으로 A이거나 부재함;

[0562] $R_{15}, R_{26}, R_{64} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[0563] $R_{16}, R_{31}, R_{50} =$ 독립적으로 N이거나 부재함;

[0564] $R_{11}, R_{32}, R_{37}, R_{41}, R_{43}, R_{45}, R_{49}, R_{65}, R_{66} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[0565] $R_5, R_9, R_{25}, R_{27}, R_{38}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{56} =$ 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[0566] $R_7, R_{22}, R_{29}, R_{42}, R_{44}, R_{53}, R_{63} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[0567] $R_6, R_{35} =$ 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[0568] $R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{70}, R_{71} =$ 독립적으로 C이거나 부재함;

[0569] $R_{12}, R_{48}, R_{59} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[0570] $R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{30}, R_{34}, R_{39}, R_{58}, R_{62}, R_{67}, R_{68} =$ 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[0571] $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{23}, R_{52} =$ 독립적으로 G이거나 부재함;

[0572] $R_{33}, R_{36} =$ 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[0573] $R_8, R_{21}, R_{54}, R_{69} =$ 독립적으로 U이거나 부재함;

[0574] $[R_{47}]_x =$ N이거나 부재함;

[0575] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0576] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

- [0577] 아르기닌 TREM 공통 서열
- [0578] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{ARG}의 서열(서열번호 565)을 포함한다:
- [0579] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [0580] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Arg에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0581] R₅₇ = A이거나 부재함;
- [0582] R₉, R₂₇ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0583] R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₆, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₅, R₂₆, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇, R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₈, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₈, R₆₂, R₆₃, R₆₄, R₆₅, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉, R₇₀, R₇₁ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0584] R₁₃, R₁₇, R₄₁ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [0585] R₁₉, R₂₀, R₂₄, R₄₀, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0586] R₁₄, R₁₅, R₇₂ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [0587] R₁₈ = A, U이거나 부재함;
- [0588] R₃₈ = C이거나 부재함;
- [0589] R₃₅, R₄₃, R₆₁ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [0590] R₂₈, R₅₅, R₅₉, R₆₀ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0591] R₀, R₁₀, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0592] R₈, R₃₉ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [0593] R₃₆, R₅₃, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0594] [R₄₇]_x = N이거나 부재함;
- [0595] 예를 들어, x = 1 내지 271(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)임,
- [0596] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0597] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{ARG}의 서열(서열번호 566)을 포함한다:
- [0598] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-

$R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0599] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Arg에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[0600] R_{18} = 부재함;

[0601] R_{24} , R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;

[0602] R_{41} = A, C이거나 부재함;

[0603] R_3 , R_7 , R_{34} , R_{50} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[0604] R_2 , R_5 , R_6 , R_{12} , R_{26} , R_{32} , R_{37} , R_{44} , R_{58} , R_{66} , R_{67} , R_{68} , R_{70} = 독립적으로 N이거나 부재함;

[0605] R_{49} , R_{71} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[0606] R_1 , R_{15} , R_{19} , R_{25} , R_{27} , R_{40} , R_{45} , R_{46} , R_{56} , R_{72} = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[0607] R_{14} , R_{29} , R_{63} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[0608] R_{16} , R_{21} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[0609] R_{38} , R_{61} = 독립적으로 C이거나 부재함;

[0610] R_{33} , R_{48} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;

[0611] R_4 , R_9 , R_{11} , R_{43} , R_{62} , R_{64} , R_{69} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[0612] R_{13} , R_{22} , R_{28} , R_{30} , R_{31} , R_{35} , R_{55} , R_{60} , R_{65} = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[0613] R_0 , R_{10} , R_{20} , R_{23} , R_{51} , R_{52} = 독립적으로 G이거나 부재함;

[0614] R_8 , R_{39} , R_{42} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[0615] R_{17} , R_{36} , R_{53} , R_{54} , R_{59} = 독립적으로 U이거나 부재함;

[0616] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;

[0617] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0618] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[0619] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III ARG의 서열(서열번호 567)을 포함한다:

[0620] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}$

$R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

- [0621] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Arg에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0622] R_{18} = 부재함;
- [0623] $R_{15}, R_{21}, R_{24}, R_{41}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [0624] R_{34}, R_{44} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [0625] R_3, R_5, R_{58} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0626] R_2, R_6, R_{66}, R_{70} = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0627] R_{37}, R_{49} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [0628] $R_1, R_{25}, R_{29}, R_{40}, R_{45}, R_{46}, R_{50}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0629] R_{14}, R_{63}, R_{68} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [0630] R_{16} = A, U이거나 부재함;
- [0631] R_{38}, R_{61} = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [0632] $R_7, R_{11}, R_{12}, R_{26}, R_{48}$ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [0633] R_{64}, R_{67}, R_{69} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [0634] $R_4, R_{13}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{31}, R_{35}, R_{43}, R_{55}, R_{60}, R_{62}, R_{65}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0635] $R_0, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{23}, R_{27}, R_{33}, R_{51}, R_{52}, R_{56}, R_{72}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0636] $R_8, R_9, R_{32}, R_{39}, R_{42}$ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [0637] $R_{17}, R_{36}, R_{53}, R_{54}, R_{59}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0638] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [0639] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [0640] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0641] 아스파라긴 TREM 공통 서열
- [0642] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{ASN}의 서열(서열번호 568)을 포함한다:
- [0643] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-$

$R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0644] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Asn에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[0645] R_0, R_{18} = 부재함;

[0646] R_{41} = A이거나 부재함;

[0647] R_{14}, R_{48}, R_{56} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[0648] $R_2, R_4, R_5, R_6, R_{12}, R_{17}, R_{26}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{70}, R_{71}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;

[0649] $R_{11}, R_{13}, R_{22}, R_{42}, R_{55}, R_{59}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[0650] $R_9, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{34}, R_{37}, R_{51}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[0651] R_1, R_7, R_{25}, R_{69} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[0652] R_{40}, R_{57} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[0653] R_{60} = C이거나 부재함;

[0654] R_{33} = C, G이거나 부재함;

[0655] $R_{21}, R_{32}, R_{43}, R_{64}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[0656] $R_3, R_{16}, R_{28}, R_{35}, R_{36}, R_{61}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[0657] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;

[0658] R_{54} = G, U이거나 부재함;

[0659] $R_8, R_{23}, R_{38}, R_{39}, R_{53}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;

[0660] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;

[0661] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0662] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[0663] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{ASN}의 서열(서열번호 569)을 포함한다:

[0664] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}$

$R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

- [0665] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Asn에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0666] R_0, R_{18} = 부재함
- [0667] $R_{24}, R_{41}, R_{46}, R_{62}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [0668] R_{59} = A, C이거나 부재함;
- [0669] R_{14}, R_{56}, R_{66} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0670] R_{17}, R_{29} = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0671] $R_{11}, R_{26}, R_{42}, R_{55}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [0672] $R_1, R_9, R_{12}, R_{15}, R_{25}, R_{34}, R_{37}, R_{48}, R_{51}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0673] R_{44}, R_{45}, R_{58} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [0674] R_{40}, R_{57} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [0675] R_5, R_{28}, R_{60} = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [0676] R_{33}, R_{65} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [0677] R_{21}, R_{43}, R_{71} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [0678] $R_3, R_6, R_{13}, R_{22}, R_{32}, R_{35}, R_{36}, R_{61}, R_{63}, R_{64}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0679] $R_7, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{27}, R_{49}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0680] R_{54} = G, U이거나 부재함;
- [0681] $R_2, R_4, R_8, R_{16}, R_{23}, R_{30}, R_{31}, R_{38}, R_{39}, R_{50}, R_{53}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0682] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [0683] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [0684] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0685] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{ASN}의 서열(서열번호 570)을 포함한다:
- [0686] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-$

$R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0687] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Asn에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[0688] $R_0, R_{18} =$ 부재함

[0689] $R_{24}, R_{40}, R_{41}, R_{46}, R_{62} =$ 독립적으로 A이거나 부재함;

[0690] $R_{59} = A, C$ 이거나 부재함;

[0691] $R_{14}, R_{56}, R_{66} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[0692] $R_{11}, R_{26}, R_{42}, R_{55} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[0693] $R_1, R_9, R_{12}, R_{15}, R_{34}, R_{37}, R_{48}, R_{51}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70} =$ 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[0694] $R_{44}, R_{45}, R_{58} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[0695] $R_{57} = A, U$ 이거나 부재함;

[0696] $R_5, R_{28}, R_{60} =$ 독립적으로 C이거나 부재함;

[0697] $R_{33}, R_{65} =$ 독립적으로 C, G이거나 부재함;

[0698] $R_{17}, R_{21}, R_{29} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[0699] $R_3, R_6, R_{13}, R_{22}, R_{32}, R_{35}, R_{36}, R_{43}, R_{61}, R_{63}, R_{64}, R_{71} =$ 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[0700] $R_7, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{49}, R_{52}, R_{72} =$ 독립적으로 G이거나 부재함;

[0701] $R_{54} = G, U$ 이거나 부재함;

[0702] $R_2, R_4, R_8, R_{16}, R_{23}, R_{30}, R_{31}, R_{38}, R_{39}, R_{50}, R_{53} =$ 독립적으로 U이거나 부재함;

[0703] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;

[0704] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0705] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[0706] 아스파르트레이트 TREM 공통 서열

[0707] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{ASP}의 서열(서열번호 571)을 포함한다:

[0708] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

- [0709] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Asp에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0710] R_0 = 부재함;
- [0711] R_{24}, R_{71} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [0712] R_{33}, R_{46} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0713] $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{12}, R_{16}, R_{22}, R_{26}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{44}, R_{48}, R_{49}, R_{58}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0714] $R_{13}, R_{21}, R_{34}, R_{41}, R_{57}, R_{65}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [0715] $R_9, R_{10}, R_{14}, R_{15}, R_{20}, R_{27}, R_{37}, R_{40}, R_{51}, R_{56}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0716] R_7, R_{25}, R_{42} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [0717] R_{39} = C이거나 부재함;
- [0718] R_{50}, R_{62} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [0719] $R_{30}, R_{43}, R_{45}, R_{55}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [0720] $R_8, R_{11}, R_{17}, R_{18}, R_{28}, R_{35}, R_{53}, R_{59}, R_{60}, R_{61}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0721] R_{19}, R_{52} = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0722] R_1 = G, U이거나 부재함;
- [0723] $R_{23}, R_{36}, R_{38}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0724] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [0725] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [0726] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0727] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{ASP}의 서열(서열번호 572)을 포함한다:
- [0728] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0729] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Asp에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0730] $R_0, R_{17}, R_{18}, R_{23}$ = 독립적으로 부재함;

- [0731] R_9, R_{40} = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [0732] R_{24}, R_{71} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [0733] R_{67}, R_{68} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0734] R_2, R_6, R_{66} = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0735] R_{57}, R_{63} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [0736] $R_{10}, R_{14}, R_{27}, R_{33}, R_{37}, R_{44}, R_{46}, R_{51}, R_{56}, R_{64}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0737] $R_7, R_{12}, R_{26}, R_{65}$ = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [0738] R_{39}, R_{61}, R_{62} = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [0739] $R_3, R_{31}, R_{45}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [0740] $R_4, R_5, R_{29}, R_{43}, R_{55}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [0741] $R_8, R_{11}, R_{13}, R_{30}, R_{32}, R_{34}, R_{35}, R_{41}, R_{48}, R_{53}, R_{59}, R_{60}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0742] $R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{42}, R_{50}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0743] $R_1, R_{22}, R_{49}, R_{58}, R_{69}$ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [0744] $R_{16}, R_{21}, R_{28}, R_{36}, R_{38}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0745] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [0746] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [0747] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0748] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{ASP}의 서열(서열번호 573)을 포함한다:
- [0749] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0750] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Asp에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0751] $R_0, R_{17}, R_{18}, R_{23}$ = 부재함
- [0752] $R_9, R_{12}, R_{40}, R_{65}, R_{71}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;

- [0753] R_2, R_{24}, R_{57} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [0754] $R_6, R_{14}, R_{27}, R_{46}, R_{51}, R_{56}, R_{64}, R_{67}, R_{68}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0755] $R_3, R_{31}, R_{35}, R_{39}, R_{61}, R_{62}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [0756] R_{66} = C, G이거나 부재함;
- [0757] $R_5, R_8, R_{29}, R_{30}, R_{32}, R_{34}, R_{41}, R_{43}, R_{48}, R_{55}, R_{59}, R_{60}, R_{63}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0758] $R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{33}, R_{37}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{49}, R_{50}, R_{52}, R_{69}, R_{70}, R_{72}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0759] R_{22}, R_{58} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [0760] $R_1, R_4, R_7, R_{11}, R_{13}, R_{16}, R_{21}, R_{26}, R_{28}, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0761] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [0762] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [0763] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0764] 시스템인 TREM 공통 서열
- [0765] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{Cys}의 서열(서열번호 574)을 포함한다:
- [0766] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0767] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Cys에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0768] R_0 = 부재함;
- [0769] R_{14}, R_{39}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [0770] R_{41} = A, C이거나 부재함;
- [0771] $R_{10}, R_{15}, R_{27}, R_{33}, R_{62}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0772] $R_3, R_4, R_5, R_6, R_{12}, R_{13}, R_{16}, R_{24}, R_{26}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{58}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0773] R_{65} = A, C, U이거나 부재함;
- [0774] $R_9, R_{25}, R_{37}, R_{40}, R_{52}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

- [0775] R_7, R_{20}, R_{51} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [0776] R_{18}, R_{38}, R_{55} = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [0777] $R_2 = C$, G이거나 부재함;
- [0778] $R_{21}, R_{28}, R_{43}, R_{50}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [0779] $R_{11}, R_{22}, R_{23}, R_{35}, R_{36}, R_{59}, R_{60}, R_{61}, R_{71}, R_{72}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0780] R_1, R_{19} = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0781] $R_{17} = G$, U이거나 부재함;
- [0782] R_8, R_{53}, R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0783] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [0784] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [0785] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0786] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{CYS}의 서열(서열번호 575)을 포함한다:
- [0787] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0788] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Cys에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0789] R_0, R_{18}, R_{23} = 부재함;
- [0790] $R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{29}, R_{39}, R_{41}, R_{45}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [0791] $R_{44} = A$, C이거나 부재함;
- [0792] R_{27}, R_{62} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0793] $R_{16} = A, C, G$, U이거나 부재함;
- [0794] R_{30}, R_{70} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [0795] $R_5, R_7, R_9, R_{25}, R_{34}, R_{37}, R_{40}, R_{46}, R_{52}, R_{56}, R_{58}, R_{66}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0796] R_{20}, R_{51} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

- [0797] $R_{35}, R_{38}, R_{43}, R_{55}, R_{69}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [0798] R_2, R_4, R_{15} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [0799] $R_{13} = C, G, U$ 이거나 부재함;
- [0800] $R_6, R_{11}, R_{28}, R_{36}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{60}, R_{61}, R_{67}, R_{68}, R_{71}, R_{72}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0801] $R_1, R_3, R_{10}, R_{19}, R_{33}, R_{63}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0802] $R_8, R_{17}, R_{21}, R_{64}$ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [0803] $R_{12}, R_{22}, R_{31}, R_{32}, R_{42}, R_{53}, R_{54}, R_{65}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0804] $R_{59} = U$ 이거나 부재함;
- [0805] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [0806] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [0807] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0808] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{CYS}의 서열(서열번호 576)을 포함한다:
- [0809] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0810] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Cys에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0811] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 부재함
- [0812] $R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{29}, R_{34}, R_{39}, R_{41}, R_{45}, R_{57}, R_{58} =$ 독립적으로 A이거나 부재함;
- [0813] $R_{44}, R_{70} =$ 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [0814] $R_{62} = A, C, G$ 이거나 부재함;
- [0815] $R_{16} = N$ 이거나 부재함;
- [0816] $R_5, R_7, R_9, R_{20}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{52}, R_{56}, R_{66} =$ 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0817] $R_{28}, R_{35}, R_{38}, R_{43}, R_{55}, R_{67}, R_{69} =$ 독립적으로 C이거나 부재함;
- [0818] $R_4, R_{15} =$ 독립적으로 C, G이거나 부재함;

- [0819] $R_6, R_{11}, R_{13}, R_{30}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{60}, R_{61}, R_{68}, R_{71}, R_{72}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0820] $R_1, R_2, R_3, R_{10}, R_{19}, R_{25}, R_{27}, R_{33}, R_{37}, R_{63}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0821] R_8, R_{21}, R_{64} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [0822] $R_{12}, R_{17}, R_{22}, R_{31}, R_{32}, R_{36}, R_{42}, R_{53}, R_{54}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0823] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [0824] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [0825] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0826] 글루타민 TREM 공통 서열
- [0827] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{GLN}의 서열(서열번호 577)을 포함한다:
- [0828] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0829] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Gln에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0830] R_0, R_{18} = 부재함;
- [0831] R_{14}, R_{24}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [0832] $R_9, R_{26}, R_{27}, R_{33}, R_{56}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0833] $R_2, R_4, R_5, R_6, R_{12}, R_{13}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{25}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{41}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0834] $R_{17}, R_{23}, R_{43}, R_{65}, R_{71}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [0835] $R_{15}, R_{40}, R_{51}, R_{52}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0836] R_1, R_7, R_{72} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [0837] $R_3, R_{11}, R_{37}, R_{60}, R_{64}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [0838] $R_{28}, R_{35}, R_{55}, R_{59}, R_{61}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0839] R_{10}, R_{19}, R_{20} = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0840] R_{39} = G, U이거나 부재함;

- [0841] $R_8, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0842] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [0843] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [0844] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0845] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{GLN}의 서열(서열번호 578)을 포함한다:
- [0846] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0847] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Gln에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0848] R_0, R_{18}, R_{23} = 부재함
- [0849] R_{14}, R_{24}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [0850] R_{17}, R_{71} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [0851] $R_{25}, R_{26}, R_{33}, R_{44}, R_{46}, R_{56}, R_{69}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0852] $R_4, R_5, R_{12}, R_{22}, R_{29}, R_{30}, R_{48}, R_{49}, R_{63}, R_{67}, R_{68}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0853] $R_{31}, R_{43}, R_{62}, R_{65}, R_{70}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [0854] $R_{15}, R_{27}, R_{34}, R_{40}, R_{41}, R_{51}, R_{52}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0855] $R_2, R_7, R_{21}, R_{45}, R_{50}, R_{58}, R_{66}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [0856] $R_3, R_{13}, R_{32}, R_{37}, R_{42}, R_{60}, R_{64}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [0857] $R_6, R_{11}, R_{28}, R_{35}, R_{55}, R_{59}, R_{61}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0858] $R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [0859] R_1, R_{16}, R_{39} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [0860] $R_8, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0861] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [0862] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지

30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0863] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[0864] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{GLN}의 서열(서열번호 579)을 포함한다:

[0865] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0866] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Gln에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[0867] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 부재함

[0868] $R_{14}, R_{24}, R_{41}, R_{57} =$ 독립적으로 A이거나 부재함;

[0869] $R_{17}, R_{71} =$ 독립적으로 A, C이거나 부재함;

[0870] $R_5, R_{25}, R_{26}, R_{46}, R_{56}, R_{69} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[0871] $R_4, R_{22}, R_{29}, R_{30}, R_{48}, R_{49}, R_{63}, R_{68} =$ 독립적으로 N이거나 부재함;

[0872] $R_{43}, R_{62}, R_{65}, R_{70} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[0873] $R_{15}, R_{27}, R_{33}, R_{34}, R_{40}, R_{51}, R_{52} =$ 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[0874] $R_2, R_7, R_{12}, R_{45}, R_{50}, R_{58}, R_{66} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[0875] $R_{31} =$ A, U이거나 부재함;

[0876] $R_{32}, R_{44}, R_{60} =$ 독립적으로 C, G이거나 부재함;

[0877] $R_3, R_{13}, R_{37}, R_{42}, R_{64}, R_{67} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[0878] $R_6, R_{11}, R_{28}, R_{35}, R_{55}, R_{59}, R_{61} =$ 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[0879] $R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20} =$ 독립적으로 G이거나 부재함;

[0880] $R_1, R_{21}, R_{39}, R_{72} =$ 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[0881] $R_8, R_{16}, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 부재함;

[0882] $[R_{47}]_x =$ N이거나 부재함;

[0883] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x =$

10 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0884] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[0885] 글루타메이트 TREM 공통 서열

[0886] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{GLU}의 서열(서열번호 580)을 포함한다:

[0887] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0888] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Glu에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[0889] R_0 = 부재함;

[0890] $R_{34}, R_{43}, R_{68}, R_{69}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[0891] $R_1, R_2, R_5, R_6, R_9, R_{12}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{26}, R_{27}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{41}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{50}, R_{51}, R_{58}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{70}, R_{71}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;

[0892] $R_{13}, R_{17}, R_{23}, R_{61}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[0893] $R_{10}, R_{14}, R_{24}, R_{40}, R_{52}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[0894] $R_7, R_{15}, R_{25}, R_{67}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[0895] R_{11}, R_{57} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[0896] R_{39} = C, G이거나 부재함;

[0897] $R_3, R_4, R_{22}, R_{42}, R_{49}, R_{55}, R_{62}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[0898] $R_{18}, R_{28}, R_{35}, R_{37}, R_{53}, R_{59}, R_{60}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[0899] R_{19} = G이거나 부재함;

[0900] $R_8, R_{36}, R_{38}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;

[0901] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;

[0902] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80$,

$x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0903] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[0904] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{GLU}의 서열(서열번호 581)을 포함한다:

[0905] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0906] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Glu에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[0907] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 부재함

[0908] $R_{17}, R_{40} =$ 독립적으로 A이거나 부재함;

[0909] $R_{26}, R_{27}, R_{34}, R_{43}, R_{68}, R_{69}, R_{71} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[0910] $R_1, R_2, R_5, R_{12}, R_{21}, R_{31}, R_{33}, R_{41}, R_{45}, R_{48}, R_{51}, R_{58}, R_{66}, R_{70} =$ 독립적으로 N이거나 부재함;

[0911] $R_{44}, R_{61} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[0912] $R_9, R_{14}, R_{24}, R_{25}, R_{52}, R_{56}, R_{63} =$ 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[0913] $R_7, R_{15}, R_{46}, R_{50}, R_{67}, R_{72} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[0914] $R_{29}, R_{57} =$ 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[0915] $R_{60} =$ C이거나 부재함;

[0916] $R_{39} =$ C, G이거나 부재함;

[0917] $R_3, R_6, R_{20}, R_{30}, R_{32}, R_{42}, R_{55}, R_{62}, R_{65} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[0918] $R_4, R_8, R_{16}, R_{28}, R_{35}, R_{37}, R_{49}, R_{53}, R_{59} =$ 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[0919] $R_{10}, R_{19} =$ 독립적으로 G이거나 부재함;

[0920] $R_{22}, R_{64} =$ 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[0921] $R_{11}, R_{13}, R_{36}, R_{38}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 부재함;

[0922] $[R_{47}]_x =$ N이거나 부재함;

[0923] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0924] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재

함.

[0925] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{GLU}의 서열(서열번호 582)을 포함한다:

[0926] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0927] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Glu에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[0928] $R_0, R_{17}, R_{18}, R_{23}$ = 부재함

[0929] $R_{14}, R_{27}, R_{40}, R_{71}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;

[0930] R_{44} = A, C이거나 부재함;

[0931] R_{43} = A, C, G이거나 부재함;

[0932] $R_1, R_{31}, R_{33}, R_{45}, R_{51}, R_{66}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;

[0933] R_{21}, R_{41} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[0934] $R_7, R_{24}, R_{25}, R_{50}, R_{52}, R_{56}, R_{63}, R_{68}, R_{70}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[0935] R_5, R_{46} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[0936] $R_{29}, R_{57}, R_{67}, R_{72}$ = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[0937] R_2, R_{39}, R_{60} = 독립적으로 C이거나 부재함;

[0938] $R_3, R_{12}, R_{20}, R_{26}, R_{34}, R_{69}$ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;

[0939] $R_6, R_{30}, R_{42}, R_{48}, R_{65}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[0940] $R_4, R_{16}, R_{28}, R_{35}, R_{37}, R_{49}, R_{53}, R_{55}, R_{58}, R_{61}, R_{62}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[0941] $R_9, R_{10}, R_{19}, R_{64}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;

[0942] R_{15}, R_{22}, R_{32} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[0943] $R_8, R_{11}, R_{13}, R_{36}, R_{38}, R_{54}, R_{59}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;

[0944] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;

[0945] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0946] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

- [0947] 글리신 TREM 공통 서열
- [0948] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{GLY}의 서열(서열번호 583)을 포함한다:
- [0949] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [0950] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Gly에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0951] R₀ = 부재함;
- [0952] R₂₄ = A이거나 부재함;
- [0953] R₃, R₉, R₄₀, R₅₀, R₅₁ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0954] R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₂, R₁₆, R₂₁, R₂₂, R₂₆, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₈, R₄₉, R₅₈, R₆₃, R₆₄, R₆₅, R₆₆, R₆₇, R₆₈ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0955] R₅₉ = A, C, U이거나 부재함;
- [0956] R₁, R₁₀, R₁₄, R₁₅, R₂₇, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0957] R₂₀, R₂₅ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [0958] R₅₇, R₇₂ = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [0959] R₃₈, R₃₉, R₆₀ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [0960] R₅₂ = C, G이거나 부재함;
- [0961] R₂, R₁₉, R₃₇, R₅₄, R₅₅, R₆₁, R₆₂, R₆₉, R₇₀ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [0962] R₁₁, R₁₃, R₁₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆, R₇₁ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [0963] R₈, R₁₈, R₂₃, R₅₃ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [0964] [R₄₇]_x = N이거나 부재함;
- [0965] 예를 들어, x = 1 내지 271(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)임,
- [0966] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [0967] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{GLY}의 서열(서열번호 584)을 포함한다:
- [0968] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-

$R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0969] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Gly에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[0970] R_0, R_{18}, R_{23} = 부재함

[0971] $R_{24}, R_{27}, R_{40}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;

[0972] R_{26} = A, C이거나 부재함;

[0973] R_3, R_7, R_{68} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[0974] $R_5, R_{30}, R_{41}, R_{42}, R_{44}, R_{49}, R_{67}$ = 독립적으로 A, C, G, U이거나 부재함;

[0975] R_{31}, R_{32}, R_{34} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[0976] $R_9, R_{10}, R_{14}, R_{15}, R_{33}, R_{50}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[0977] $R_{12}, R_{16}, R_{22}, R_{25}, R_{29}, R_{46}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[0978] R_{57} = A, U이거나 부재함;

[0979] $R_{17}, R_{38}, R_{39}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;

[0980] $R_6, R_{52}, R_{64}, R_{66}$ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;

[0981] $R_2, R_4, R_{37}, R_{48}, R_{55}, R_{65}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[0982] $R_{13}, R_{35}, R_{43}, R_{62}, R_{69}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[0983] $R_1, R_{19}, R_{20}, R_{51}, R_{70}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;

[0984] R_{21}, R_{45}, R_{63} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[0985] $R_8, R_{11}, R_{28}, R_{36}, R_{53}, R_{54}, R_{58}, R_{59}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;

[0986] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;

[0987] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[0988] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[0989] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{GLY}의 서열(서열번호 585)을 포함한다:

[0990] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-$

R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

- [0991] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Gly에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [0992] R₀, R₁₈, R₂₃ = 부재함
- [0993] R₂₄, R₂₇, R₄₀, R₇₂ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [0994] R₂₆ = A, C이거나 부재함;
- [0995] R₃, R₇, R₄₉, R₆₈ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [0996] R₅, R₃₀, R₄₁, R₄₄, R₆₇ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [0997] R₃₁, R₃₂, R₃₄ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [0998] R₉, R₁₀, R₁₄, R₁₅, R₃₃, R₅₀, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [0999] R₁₂, R₂₅, R₂₉, R₄₂, R₄₆ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1000] R₁₆, R₅₇ = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [1001] R₁₇, R₃₈, R₃₉, R₆₀, R₆₁, R₇₁ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1002] R₆, R₅₂, R₆₄, R₆₆ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1003] R₃₇, R₄₈, R₆₅ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1004] R₂, R₄, R₁₃, R₃₅, R₄₃, R₅₅, R₆₂, R₆₉ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1005] R₁, R₁₉, R₂₀, R₅₁, R₇₀ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1006] R₂₁, R₂₂, R₄₅, R₆₃ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1007] R₈, R₁₁, R₂₈, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₈, R₅₉ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1008] [R₄₇]_x = N이거나 부재함;
- [1009] 예를 들어, x = 1 내지 271(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)임,
- [1010] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1011] 히스티딘 TREM 공통 서열
- [1012] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{HIS}의 서열(서열번호 586)을 포함한다:
- [1013] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-

$R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[1014] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, His에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[1015] R_{23} = 부재함;

[1016] R_{14} , R_{24} , R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;

[1017] R_{72} = A, C이거나 부재함;

[1018] R_9 , R_{27} , R_{43} , R_{48} , R_{69} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[1019] R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{12} , R_{25} , R_{26} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{34} , R_{42} , R_{45} , R_{46} , R_{49} , R_{50} , R_{58} , R_{62} , R_{63} , R_{66} , R_{67} , R_{68} = 독립적으로 N이거나 부재함;

[1020] R_{13} , R_{21} , R_{41} , R_{44} , R_{65} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[1021] R_{40} , R_{51} , R_{56} , R_{70} = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[1022] R_7 , R_{32} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[1023] R_{55} , R_{60} = 독립적으로 C이거나 부재함;

[1024] R_{11} , R_{16} , R_{33} , R_{64} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[1025] R_2 , R_{17} , R_{22} , R_{28} , R_{35} , R_{53} , R_{59} , R_{61} , R_{71} = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[1026] R_1 , R_{10} , R_{15} , R_{19} , R_{20} , R_{37} , R_{39} , R_{52} = 독립적으로 G이거나 부재함;

[1027] R_0 = G, U이거나 부재함;

[1028] R_8 , R_{18} , R_{36} , R_{38} , R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;

[1029] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;

[1030] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[1031] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[1032] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{His}의 서열(서열번호 587)을 포함한다:

[1033] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

- [1034] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, His에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1035] $R_0, R_{17}, R_{18}, R_{23}$ = 부재함;
- [1036] $R_7, R_{12}, R_{14}, R_{24}, R_{27}, R_{45}, R_{57}, R_{58}, R_{63}, R_{67}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1037] R_3 = A, C, U이거나 부재함;
- [1038] $R_4, R_{43}, R_{56}, R_{70}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1039] R_{49} = A, U이거나 부재함;
- [1040] $R_2, R_{28}, R_{30}, R_{41}, R_{42}, R_{44}, R_{48}, R_{55}, R_{60}, R_{66}, R_{71}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1041] R_{25} = C, G이거나 부재함;
- [1042] R_9 = C, G, U이거나 부재함;
- [1043] $R_8, R_{13}, R_{26}, R_{33}, R_{35}, R_{50}, R_{53}, R_{61}, R_{68}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1044] $R_1, R_6, R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{39}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1045] R_{16} = G, U이거나 부재함;
- [1046] $R_5, R_{11}, R_{21}, R_{22}, R_{29}, R_{31}, R_{36}, R_{38}, R_{54}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1047] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [1048] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1049] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1050] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{His}의 서열(서열번호 588)을 포함한다:
- [1051] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1052] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, His에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1053] $R_0, R_{17}, R_{18}, R_{23}$ = 부재함
- [1054] $R_7, R_{12}, R_{14}, R_{24}, R_{27}, R_{45}, R_{57}, R_{58}, R_{63}, R_{67}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1055] R_3 = A, C이거나 부재함;

- [1056] $R_4, R_{43}, R_{56}, R_{70}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1057] R_{49} = A, U이거나 부재함;
- [1058] $R_2, R_{28}, R_{30}, R_{41}, R_{42}, R_{44}, R_{48}, R_{55}, R_{60}, R_{66}, R_{71}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1059] $R_8, R_9, R_{26}, R_{33}, R_{35}, R_{50}, R_{61}, R_{68}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1060] $R_1, R_6, R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{39}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1061] $R_5, R_{11}, R_{13}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{29}, R_{31}, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1062] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [1063] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1064] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1065] 이소류신 TREM 공통 서열
- [1066] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I Ile의 서열(서열번호 589)을 포함한다:
- [1067] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1068] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Ile에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1069] R_{23} = 부재함;
- [1070] $R_{38}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1071] R_1, R_{26} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1072] $R_0, R_3, R_4, R_6, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{59}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1073] R_{22}, R_{61}, R_{65} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1074] $R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{40}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1075] $R_7, R_{25}, R_{29}, R_{51}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1076] R_{18}, R_{54} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [1077] R_{60} = C이거나 부재함;

- [1078] R_2, R_{52}, R_{70} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1079] $R_5, R_{12}, R_{21}, R_{30}, R_{33}, R_{71}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1080] $R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{35}, R_{53}, R_{55}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1081] R_{10}, R_{19}, R_{20} = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1082] R_8, R_{36}, R_{39} = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1083] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1084] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1085] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1086] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II Ile의 서열(서열번호 590)을 포함한다:
- [1087] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1088] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Ile에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1089] R_0, R_{18}, R_{23} = 부재함
- [1090] $R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1091] R_{26}, R_{65} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [1092] R_{58}, R_{59}, R_{67} = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1093] $R_{22} = A, C, U$ 이거나 부재함;
- [1094] $R_6, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{29}, R_{34}, R_{43}, R_{46}, R_{48}, R_{50}, R_{51}, R_{63}, R_{69}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1095] R_{37}, R_{56} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1096] $R_{54} = A, U$ 이거나 부재함;
- [1097] $R_{28}, R_{35}, R_{60}, R_{62}, R_{71}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1098] R_2, R_{52}, R_{70} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1099] $R_5 = C, G, U$ 이거나 부재함;

- [1100] $R_3, R_4, R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{21}, R_{30}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{49}, R_{53}, R_{55}, R_{61}, R_{64}, R_{66}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1101] $R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{31}, R_{68}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1102] R_7, R_{12}, R_{32} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1103] $R_8, R_{16}, R_{33}, R_{36}, R_{39}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1104] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1105] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1106] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1107] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{ILE}의 서열(서열번호 591)을 포함한다:
- [1108] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1109] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Ile에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1110] R_0, R_{18}, R_{23} = 부재함
- [1111] $R_{14}, R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1112] R_{26}, R_{65} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [1113] R_{22}, R_{59} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1114] $R_6, R_9, R_{15}, R_{34}, R_{43}, R_{46}, R_{51}, R_{56}, R_{63}, R_{69}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1115] $R_{37} = A, G, U$ 이거나 부재함;
- [1116] $R_{13}, R_{28}, R_{35}, R_{44}, R_{55}, R_{60}, R_{62}, R_{71}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1117] R_2, R_5, R_{70} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1118] R_{58}, R_{67} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1119] $R_3, R_4, R_{11}, R_{17}, R_{21}, R_{30}, R_{42}, R_{45}, R_{49}, R_{53}, R_{61}, R_{64}, R_{66}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1120] $R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{48}, R_{50}, R_{52}, R_{68}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1121] R_7, R_{12} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;

- [1122] $R_8, R_{16}, R_{33}, R_{36}, R_{39}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1123] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1124] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1125] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1126] 메티오닌 TREM 공통 서열
- [1127] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{MET}의 서열(서열번호 592)을 포함한다:
- [1128] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1129] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Met에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1130] R_0, R_{23} = 부재함;
- [1131] $R_{14}, R_{38}, R_{40}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1132] R_{60} = A, C이거나 부재함;
- [1133] R_{33}, R_{48}, R_{70} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1134] $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{11}, R_{12}, R_{16}, R_{17}, R_{21}, R_{22}, R_{26}, R_{27}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{71}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1135] $R_{18}, R_{35}, R_{41}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1136] R_9, R_{15}, R_{51} = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1137] $R_7, R_{24}, R_{25}, R_{34}, R_{53}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1138] R_{72} = A, U이거나 부재함;
- [1139] R_{37} = C이거나 부재함;
- [1140] R_{10}, R_{55} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1141] $R_2, R_{13}, R_{28}, R_{43}, R_{64}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1142] R_{36}, R_{61} = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1143] R_{19}, R_{20}, R_{52} = 독립적으로 G이거나 부재함;

- [1144] R_8, R_{39}, R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1145] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1146] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1147] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1148] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{MET}의 서열(서열번호 593)을 포함한다:
- [1149] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1150] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Met에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1151] $R_0, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = 부재함
- [1152] $R_{14}, R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1153] $R_{59}, R_{60}, R_{62}, R_{65}$ = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [1154] R_6, R_{45}, R_{67} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1155] $R_4 = N$ 이거나 부재함;
- [1156] R_{21}, R_{42} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1157] $R_1, R_9, R_{27}, R_{29}, R_{32}, R_{46}, R_{51}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1158] $R_{17}, R_{49}, R_{53}, R_{56}, R_{58}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1159] $R_{63} = A$, U이거나 부재함;
- [1160] R_3, R_{13}, R_{37} = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1161] $R_{48}, R_{55}, R_{64}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1162] R_2, R_5, R_{66}, R_{68} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1163] $R_{11}, R_{16}, R_{26}, R_{28}, R_{30}, R_{31}, R_{35}, R_{36}, R_{43}, R_{44}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1164] $R_{10}, R_{12}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{33}, R_{52}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1165] R_7, R_{34}, R_{50} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;

- [1166] R_8, R_{39}, R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1167] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1168] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1169] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1170] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{MET}의 서열(서열번호 594)을 포함한다:
- [1171] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1172] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Met에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1173] $R_0, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = 부재함
- [1174] $R_{14}, R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1175] R_{59}, R_{62}, R_{65} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [1176] R_6, R_{67} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1177] R_4, R_{21} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1178] $R_1, R_9, R_{27}, R_{29}, R_{32}, R_{45}, R_{46}, R_{51}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1179] R_{17}, R_{56}, R_{58} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1180] R_{49}, R_{53}, R_{63} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [1181] $R_3, R_{13}, R_{26}, R_{37}, R_{43}, R_{60}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1182] $R_2, R_{48}, R_{55}, R_{64}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1183] R_5, R_{66} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1184] $R_{11}, R_{16}, R_{28}, R_{30}, R_{31}, R_{35}, R_{36}, R_{42}, R_{44}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1185] $R_{10}, R_{12}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{33}, R_{52}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1186] $R_7, R_{34}, R_{50}, R_{68}$ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1187] R_8, R_{39}, R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;

- [1188] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1189] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1190] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1191] 류신 TREM 공통 서열
- [1192] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{LEU}의 서열(서열번호 595)을 포함한다:
- [1193] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1194] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Leu에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1195] R_0 = 부재함;
- [1196] R_{38} , R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1197] R_{60} = A, C이거나 부재함;
- [1198] R_1 , R_{13} , R_{27} , R_{48} , R_{51} , R_{56} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1199] R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{16} , R_{23} , R_{26} , R_{28} , R_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{37} , R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} , R_{45} , R_{46} , R_{49} , R_{50} , R_{58} , R_{62} , R_{63} , R_{65} , R_{66} , R_{67} , R_{68} , R_{69} , R_{70} = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1200] R_{17} , R_{18} , R_{21} , R_{22} , R_{25} , R_{35} , R_{55} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1201] R_{14} , R_{15} , R_{39} , R_{72} = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1202] R_{24} , R_{40} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1203] R_{52} , R_{61} , R_{64} , R_{71} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1204] R_{36} , R_{53} , R_{59} = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1205] R_{19} = G이거나 부재함;
- [1206] R_{20} = G, U이거나 부재함;
- [1207] R_8 , R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1208] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1209] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, x

= 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)임,

[1210] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[1211] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{LEU}의 서열(서열번호 596)을 포함한다:

[1212] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[1213] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Leu에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[1214] R_0 = 부재함;

[1215] R_{38} , R_{57} , R_{72} = 독립적으로 A이거나 부재함;

[1216] R_{60} = A, C이거나 부재함;

[1217] R_4 , R_5 , R_{48} , R_{50} , R_{56} , R_{69} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[1218] R_6 , R_{33} , R_{41} , R_{43} , R_{46} , R_{49} , R_{58} , R_{63} , R_{66} , R_{70} = 독립적으로 N이거나 부재함;

[1219] R_{11} , R_{12} , R_{17} , R_{21} , R_{22} , R_{28} , R_{31} , R_{37} , R_{44} , R_{55} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[1220] R_1 , R_9 , R_{14} , R_{15} , R_{24} , R_{27} , R_{34} , R_{39} = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[1221] R_7 , R_{29} , R_{32} , R_{40} , R_{45} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[1222] R_{25} = A, U이거나 부재함;

[1223] R_{13} = C, G이거나 부재함;

[1224] R_2 , R_3 , R_{16} , R_{26} , R_{30} , R_{52} , R_{62} , R_{64} , R_{65} , R_{67} , R_{68} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[1225] R_{18} , R_{35} , R_{42} , R_{53} , R_{59} , R_{61} , R_{71} = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[1226] R_{19} , R_{51} = 독립적으로 G이거나 부재함;

[1227] R_{10} , R_{20} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[1228] R_8 , R_{23} , R_{36} , R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;

[1229] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;

[1230] 예를 들어, x = 1 내지 271(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1

내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[1231] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[1232] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{LEU}의 서열(서열번호 597)을 포함한다:

[1233] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[1234] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Leu에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[1235] R_0 = 부재함;

[1236] R_{38} , R_{57} , R_{72} = 독립적으로 A이거나 부재함;

[1237] R_{60} = A, C이거나 부재함;

[1238] R_4 , R_5 , R_{48} , R_{50} , R_{56} , R_{58} , R_{69} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[1239] R_6 , R_{33} , R_{43} , R_{46} , R_{49} , R_{63} , R_{66} , R_{70} = 독립적으로 N이거나 부재함;

[1240] R_{11} , R_{12} , R_{17} , R_{21} , R_{22} , R_{28} , R_{31} , R_{37} , R_{41} , R_{44} , R_{55} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[1241] R_1 , R_9 , R_{14} , R_{15} , R_{24} , R_{27} , R_{34} , R_{39} = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[1242] R_7 , R_{29} , R_{32} , R_{40} , R_{45} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[1243] R_{25} = A, U이거나 부재함;

[1244] R_{13} = C, G이거나 부재함;

[1245] R_2 , R_3 , R_{16} , R_{30} , R_{52} , R_{62} , R_{64} , R_{67} , R_{68} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[1246] R_{18} , R_{35} , R_{42} , R_{53} , R_{59} , R_{61} , R_{65} , R_{71} = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[1247] R_{19} , R_{51} = 독립적으로 G이거나 부재함;

[1248] R_{10} , R_{20} , R_{26} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[1249] R_8 , R_{23} , R_{36} , R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;

[1250] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;

[1251] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, x

= 200 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[1252] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[1253] 라이신 TREM 공통 서열

[1254] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{Lys}의 서열(서열번호 598)을 포함한다:

[1255] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[1256] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Lys에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[1257] R_0 = 부재함;

[1258] R_{14} = A이거나 부재함;

[1259] R_{40} , R_{41} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;

[1260] R_{34} , R_{43} , R_{51} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[1261] R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{11} , R_{12} , R_{16} , R_{21} , R_{26} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{44} , R_{45} , R_{46} , R_{48} , R_{49} , R_{50} , R_{58} , R_{62} , R_{63} , R_{65} , R_{66} , R_{67} , R_{68} , R_{69} , R_{70} = 독립적으로 N이거나 부재함;

[1262] R_{13} , R_{17} , R_{59} , R_{71} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[1263] R_9 , R_{15} , R_{19} , R_{20} , R_{25} , R_{27} , R_{52} , R_{56} = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[1264] R_{24} , R_{29} , R_{72} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[1265] R_{18} , R_{57} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[1266] R_{10} , R_{33} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;

[1267] R_{42} , R_{61} , R_{64} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[1268] R_{28} , R_{35} , R_{36} , R_{37} , R_{53} , R_{55} , R_{60} = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[1269] R_8 , R_{22} , R_{23} , R_{38} , R_{39} , R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;

[1270] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;

[1271] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$,

$x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[1272] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[1273] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{Lys}의 서열(서열번호 599)을 포함한다:

[1274] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[1275] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Lys에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[1276] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 부재함

[1277] $R_{14} = A$ 이거나 부재함;

[1278] $R_{40}, R_{41}, R_{43} =$ 독립적으로 A, C이거나 부재함;

[1279] $R_3, R_7 =$ 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[1280] $R_1, R_6, R_{11}, R_{31}, R_{45}, R_{48}, R_{49}, R_{63}, R_{65}, R_{66}, R_{68} =$ 독립적으로 N이거나 부재함;

[1281] $R_2, R_{12}, R_{13}, R_{17}, R_{44}, R_{67}, R_{71} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[1282] $R_9, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{34}, R_{50}, R_{52}, R_{56}, R_{70}, R_{72} =$ 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[1283] $R_5, R_{24}, R_{26}, R_{29}, R_{32}, R_{46}, R_{69} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[1284] $R_{57} = A, U$ 이거나 부재함;

[1285] $R_{10}, R_{61} =$ 독립적으로 C, G이거나 부재함;

[1286] $R_4, R_{16}, R_{21}, R_{30}, R_{58}, R_{64} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[1287] $R_{28}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{42}, R_{53}, R_{55}, R_{59}, R_{60}, R_{62} =$ 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[1288] $R_{33}, R_{51} =$ 독립적으로 G이거나 부재함;

[1289] $R_8 = G, U$ 이거나 부재함;

[1290] $R_{22}, R_{38}, R_{39}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 부재함;

[1291] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;

[1292] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[1293] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재

함.

[1294] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{Lys}의 서열(서열번호 600)을 포함한다:

[1295] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[1296] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Lys에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[1297] R_0, R_{18}, R_{23} = 부재함;

[1298] $R_9, R_{14}, R_{34}, R_{41}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;

[1299] R_{40} = A, C이거나 부재함;

[1300] R_1, R_3, R_7, R_{31} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[1301] R_{48}, R_{65}, R_{68} = 독립적으로 N이거나 부재함;

[1302] $R_2, R_{13}, R_{17}, R_{44}, R_{63}, R_{66}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[1303] $R_5, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{29}, R_{50}, R_{52}, R_{56}, R_{70}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[1304] $R_6, R_{24}, R_{32}, R_{49}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[1305] $R_{12}, R_{26}, R_{46}, R_{57}$ = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[1306] $R_{11}, R_{28}, R_{35}, R_{43}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;

[1307] R_{10}, R_{45}, R_{61} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;

[1308] R_4, R_{21}, R_{64} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[1309] $R_{37}, R_{53}, R_{55}, R_{59}, R_{60}, R_{62}, R_{67}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[1310] R_{33}, R_{51} = 독립적으로 G이거나 부재함;

[1311] $R_8, R_{30}, R_{58}, R_{69}$ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[1312] $R_{16}, R_{22}, R_{36}, R_{38}, R_{39}, R_{42}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;

[1313] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;

[1314] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[1315] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

- [1316] 페닐알라닌 TREM 공통 서열
- [1317] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{PHE}의 서열(서열번호 601)을 포함한다:
- [1318] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1319] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Phe에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1320] R_0, R_{23} = 부재함
- [1321] $R_9, R_{14}, R_{38}, R_{39}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1322] R_{71} = A, C이거나 부재함;
- [1323] R_{41}, R_{70} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1324] $R_4, R_5, R_6, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1325] R_{16}, R_{61}, R_{65} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1326] $R_{15}, R_{26}, R_{27}, R_{29}, R_{40}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1327] R_7, R_{51} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1328] R_{22}, R_{24} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [1329] R_{55}, R_{60} = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1330] $R_2, R_3, R_{21}, R_{33}, R_{43}, R_{50}, R_{64}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1331] $R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{35}, R_{36}, R_{59}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1332] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{37}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1333] R_1 = G, U이거나 부재함;
- [1334] $R_8, R_{18}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1335] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [1336] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1337] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

- [1338] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{PHE}의 서열(서열번호 602)을 포함한다:
- [1339] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1340] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Phe에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1341] R_0, R_{18}, R_{23} = 부재함;
- [1342] $R_{14}, R_{24}, R_{38}, R_{39}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1343] R_{46}, R_{71} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [1344] R_4, R_{70} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1345] R_{45} = A, C, U이거나 부재함;
- [1346] $R_6, R_7, R_{15}, R_{26}, R_{27}, R_{32}, R_{34}, R_{40}, R_{41}, R_{56}, R_{69}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1347] R_{29} = A, G, U이거나 부재함;
- [1348] R_5, R_9, R_{67} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [1349] $R_{35}, R_{49}, R_{55}, R_{60}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1350] R_{21}, R_{43}, R_{62} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1351] R_2, R_{33}, R_{68} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1352] $R_3, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{28}, R_{30}, R_{36}, R_{42}, R_{44}, R_{48}, R_{58}, R_{59}, R_{61}, R_{66}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1353] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{37}, R_{51}, R_{52}, R_{63}, R_{64}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1354] R_1, R_{31}, R_{50} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1355] $R_8, R_{16}, R_{17}, R_{22}, R_{53}, R_{54}, R_{65}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1356] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [1357] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1358] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1359] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{PHE}의 서열(서열번호 603)을 포함한다:

- [1360] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1361] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Phe에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1362] $R_0, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = 부재함;
- [1363] $R_5, R_7, R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{32}, R_{34}, R_{38}, R_{39}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1364] R_{46} = A, C이거나 부재함;
- [1365] R_{70} = A, C, G이거나 부재함;
- [1366] $R_4, R_6, R_{15}, R_{56}, R_{69}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1367] R_9, R_{45} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [1368] $R_2, R_{11}, R_{13}, R_{35}, R_{43}, R_{49}, R_{55}, R_{60}, R_{68}, R_{71}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1369] R_{33} = C, G이거나 부재함;
- [1370] $R_3, R_{28}, R_{36}, R_{48}, R_{58}, R_{59}, R_{61}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1371] $R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{25}, R_{27}, R_{29}, R_{37}, R_{40}, R_{51}, R_{52}, R_{62}, R_{63}, R_{64}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1372] $R_8, R_{12}, R_{16}, R_{17}, R_{30}, R_{31}, R_{42}, R_{44}, R_{50}, R_{53}, R_{54}, R_{65}, R_{66}, R_{67}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1373] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [1374] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1375] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1376] 프롤린 TREM 공통 서열
- [1377] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{PRO}의 서열(서열번호 604)을 포함한다:
- [1378] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1379] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Pro에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1380] R_0 = 부재함;

- [1381] R_{14}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1382] R_{70}, R_{72} = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [1383] R_9, R_{26}, R_{27} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1384] $R_4, R_5, R_6, R_{16}, R_{21}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{61}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}, R_{68}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1385] R_{35}, R_{65} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1386] R_{24}, R_{40}, R_{56} = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1387] R_7, R_{25}, R_{51} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1388] R_{55}, R_{60} = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1389] R_1, R_3, R_{71} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1390] $R_{11}, R_{12}, R_{20}, R_{69}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1391] $R_{13}, R_{17}, R_{18}, R_{22}, R_{23}, R_{28}, R_{59}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1392] $R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{38}, R_{39}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1393] R_2 = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1394] $R_8, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1395] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [1396] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1397] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1398] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{PRO}의 서열(서열번호 605)을 포함한다:
- [1399] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1400] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Pro에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1401] $R_0, R_{17}, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = 부재함;
- [1402] $R_{14}, R_{45}, R_{56}, R_{57}, R_{58}, R_{65}, R_{68}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;

- [1403] $R_{61} = A, C, G$ 이거나 부재함;
- [1404] $R_{43} = N$ 이거나 부재함;
- [1405] $R_{37} = A, C, U$ 이거나 부재함;
- [1406] $R_{24}, R_{27}, R_{33}, R_{40}, R_{44}, R_{63} =$ 독립적으로 A, G 이거나 부재함;
- [1407] $R_3, R_{12}, R_{30}, R_{32}, R_{48}, R_{55}, R_{60}, R_{70}, R_{71}, R_{72} =$ 독립적으로 C 이거나 부재함;
- [1408] $R_5, R_{34}, R_{42}, R_{66} =$ 독립적으로 C, G 이거나 부재함;
- [1409] $R_{20} = C, G, U$ 이거나 부재함;
- [1410] $R_{35}, R_{41}, R_{49}, R_{62} =$ 독립적으로 C, U 이거나 부재함;
- [1411] $R_1, R_2, R_6, R_9, R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{26}, R_{38}, R_{39}, R_{46}, R_{50}, R_{51}, R_{52}, R_{64}, R_{67}, R_{69} =$ 독립적으로 G 이거나 부재함;
- [1412] $R_{11}, R_{16} =$ 독립적으로 G, U 이거나 부재함;
- [1413] $R_4, R_7, R_8, R_{13}, R_{21}, R_{25}, R_{28}, R_{29}, R_{31}, R_{36}, R_{53}, R_{54}, R_{59} =$ 독립적으로 U 이거나 부재함;
- [1414] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1415] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1416] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N 임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1417] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{Pro}의 서열(서열번호 606)을 포함한다:
- [1418] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1419] 여기서, R 은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Pro에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1420] $R_0, R_{17}, R_{18}, R_{22}, R_{23} =$ 부재함;
- [1421] $R_{14}, R_{45}, R_{56}, R_{57}, R_{58}, R_{65}, R_{68} =$ 독립적으로 A 이거나 부재함;
- [1422] $R_{37} = A, C, U$ 이거나 부재함;
- [1423] $R_{24}, R_{27}, R_{40} =$ 독립적으로 A, G 이거나 부재함;
- [1424] $R_3, R_5, R_{12}, R_{30}, R_{32}, R_{48}, R_{49}, R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{62}, R_{66}, R_{70}, R_{71}, R_{72} =$ 독립적으로 C 이거나 부재함;

- [1425] R_{34}, R_{42} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1426] R_{43} = C, G, U이거나 부재함;
- [1427] R_{41} = C, U이거나 부재함;
- [1428] $R_1, R_2, R_6, R_9, R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{26}, R_{33}, R_{38}, R_{39}, R_{44}, R_{46}, R_{50}, R_{51}, R_{52}, R_{63}, R_{64}, R_{67}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1429] R_{16} = G, U이거나 부재함;
- [1430] $R_4, R_7, R_8, R_{11}, R_{13}, R_{21}, R_{25}, R_{28}, R_{29}, R_{31}, R_{35}, R_{36}, R_{53}, R_{54}, R_{59}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1431] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [1432] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1433] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1434] 세린 TREM 공통 서열
- [1435] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{SER}의 서열(서열번호 607)을 포함한다:
- [1436] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1437] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Ser에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1438] R_0 = 부재함;
- [1439] R_{14}, R_{24}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1440] R_{41} = A, C이거나 부재함;
- [1441] $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{16}, R_{21}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1442] R_{18} = A, C, U이거나 부재함;
- [1443] $R_{15}, R_{40}, R_{51}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1444] $R_1, R_{29}, R_{58}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1445] R_{39} = A, U이거나 부재함;

- [1446] $R_{60} = C$ 이거나 부재함;
- [1447] $R_{38} = C$, G 이거나 부재함;
- [1448] R_{17} , R_{22} , R_{23} , $R_{71} =$ 독립적으로 C , G , U 이거나 부재함;
- [1449] R_8 , R_{35} , R_{36} , R_{55} , R_{59} , $R_{61} =$ 독립적으로 C , U 이거나 부재함;
- [1450] R_{19} , $R_{20} =$ 독립적으로 G 이거나 부재함;
- [1451] $R_{52} = G$, U 이거나 부재함;
- [1452] R_{53} , $R_{54} =$ 독립적으로 U 이거나 부재함;
- [1453] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1454] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1455] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N 임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1456] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{SER}의 서열(서열번호 608)을 포함한다:
- [1457] R_0 - R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 - R_8 - R_9 - R_{10} - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} - R_{29} - R_{30} - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} - $[R_{47}]_x$ - R_{48} - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} - R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} - R_{72}
- [1458] 여기서, R 은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Ser에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1459] R_0 , $R_{23} =$ 부재함;
- [1460] R_{14} , R_{24} , R_{41} , $R_{57} =$ 독립적으로 A 이거나 부재함;
- [1461] $R_{44} = A$, C 이거나 부재함;
- [1462] R_{25} , R_{45} , $R_{48} =$ 독립적으로 A , C , G 이거나 부재함;
- [1463] R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{37} , R_{50} , R_{62} , R_{66} , R_{67} , R_{69} , $R_{70} =$ 독립적으로 N 이거나 부재함;
- [1464] R_{12} , R_{28} , $R_{65} =$ 독립적으로 A , C , U 이거나 부재함;
- [1465] R_9 , R_{15} , R_{29} , R_{34} , R_{40} , R_{56} , $R_{63} =$ 독립적으로 A , G 이거나 부재함;
- [1466] R_7 , R_{26} , R_{30} , R_{33} , R_{46} , R_{58} , $R_{72} =$ 독립적으로 A , G , U 이거나 부재함;
- [1467] $R_{39} = A$, U 이거나 부재함;

- [1468] $R_{11}, R_{35}, R_{60}, R_{61}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1469] R_{13}, R_{38} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1470] $R_6, R_{17}, R_{31}, R_{43}, R_{64}, R_{68}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1471] $R_{36}, R_{42}, R_{49}, R_{55}, R_{59}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1472] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{27}, R_{51}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1473] $R_1, R_{16}, R_{32}, R_{52}$ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1474] $R_8, R_{18}, R_{21}, R_{22}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1475] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1476] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1477] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1478] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{SER}의 서열(서열번호 609)을 포함한다:
- [1479] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1480] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Ser에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1481] R_0, R_{23} = 부재함;
- [1482] $R_{14}, R_{24}, R_{41}, R_{57}, R_{58}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1483] $R_{44} = A$, C이거나 부재함;
- [1484] R_{25}, R_{48} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1485] $R_2, R_3, R_5, R_{37}, R_{66}, R_{67}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1486] R_{12}, R_{28}, R_{62} = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1487] $R_7, R_9, R_{15}, R_{29}, R_{33}, R_{34}, R_{40}, R_{45}, R_{56}, R_{63}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1488] $R_4, R_{26}, R_{46}, R_{50}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1489] R_{30}, R_{39} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

- [1490] $R_{11}, R_{17}, R_{35}, R_{60}, R_{61}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1491] R_{13}, R_{38} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1492] R_6, R_{64} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1493] $R_{31}, R_{42}, R_{43}, R_{49}, R_{55}, R_{59}, R_{65}, R_{68}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1494] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{27}, R_{51}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1495] $R_1, R_{16}, R_{32}, R_{72}$ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1496] $R_8, R_{18}, R_{21}, R_{22}, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1497] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1498] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1499] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1500] 트레오닌 TREM 공통 서열
- [1501] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{THR}의 서열(서열번호 610)을 포함한다:
- [1502] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1503] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Thr에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1504] R_0, R_{23} = 부재함;
- [1505] R_{14}, R_{41}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1506] R_{56}, R_{70} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1507] $R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, R_{16}, R_{26}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{72}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1508] $R_{13}, R_{17}, R_{21}, R_{35}, R_{61}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1509] $R_1, R_9, R_{24}, R_{27}, R_{29}, R_{69}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1510] R_{15}, R_{25}, R_{51} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1511] R_{40}, R_{53} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

- [1512] R_{33}, R_{43} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1513] R_2, R_3, R_{59} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1514] $R_{11}, R_{18}, R_{22}, R_{28}, R_{36}, R_{54}, R_{55}, R_{60}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1515] $R_{10}, R_{20}, R_{38}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1516] R_{19} = G, U이거나 부재함;
- [1517] R_8, R_{39} = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1518] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [1519] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1520] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1521] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{THR}의 서열(서열번호 611)을 포함한다:
- [1522] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1523] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Thr에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1524] R_0, R_{18}, R_{23} = 부재함;
- [1525] R_{14}, R_{41}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1526] $R_9, R_{42}, R_{44}, R_{48}, R_{56}, R_{70}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1527] $R_4, R_6, R_{12}, R_{26}, R_{49}, R_{58}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{68}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1528] $R_{13}, R_{21}, R_{31}, R_{37}, R_{62}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1529] $R_1, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{29}, R_{46}, R_{51}, R_{69}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1530] $R_7, R_{25}, R_{45}, R_{50}, R_{67}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1531] R_{40}, R_{53} = 독립적으로 A, U이거나 부재함;
- [1532] R_{35} = C이거나 부재함;
- [1533] R_{33}, R_{43} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;

- [1534] $R_2, R_3, R_5, R_{16}, R_{32}, R_{34}, R_{59}, R_{65}, R_{72}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1535] $R_{11}, R_{17}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{36}, R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1536] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{38}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1537] R_8, R_{39}, R_{54} = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1538] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1539] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1540] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1541] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{THR}의 서열(서열번호 612)을 포함한다:
- [1542] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1543] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Thr에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1544] R_0, R_{18}, R_{23} = 부재함;
- [1545] $R_{14}, R_{40}, R_{41}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1546] $R_{44} = A$, C이거나 부재함;
- [1547] $R_9, R_{42}, R_{48}, R_{56}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1548] $R_4, R_6, R_{12}, R_{26}, R_{58}, R_{64}, R_{66}, R_{68}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1549] $R_{13}, R_{21}, R_{31}, R_{37}, R_{49}, R_{62}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1550] $R_1, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{29}, R_{46}, R_{51}, R_{69}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1551] $R_7, R_{25}, R_{45}, R_{50}, R_{63}, R_{67}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1552] $R_{53} = A$, U이거나 부재함;
- [1553] $R_{35} = C$ 이거나 부재함;
- [1554] $R_2, R_{33}, R_{43}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1555] $R_5, R_{16}, R_{34}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

- [1556] $R_3, R_{11}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{36}, R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1557] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{38}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1558] $R_{32} = G$, U이거나 부재함;
- [1559] $R_8, R_{17}, R_{39}, R_{54}, R_{72}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1560] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1561] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1562] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1563] 트립토판 TREM 공통 서열
- [1564] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{TRP}의 서열(서열번호 613)을 포함한다:
- [1565] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1566] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Trp에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1567] R_0 = 부재함;
- [1568] $R_{24}, R_{39}, R_{41}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1569] $R_2, R_3, R_{26}, R_{27}, R_{40}, R_{48}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1570] $R_4, R_5, R_6, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{49}, R_{51}, R_{58}, R_{63}, R_{66}, R_{67}, R_{68}$ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1571] $R_{13}, R_{14}, R_{16}, R_{18}, R_{21}, R_{61}, R_{65}, R_{71}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1572] $R_1, R_9, R_{10}, R_{15}, R_{33}, R_{50}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1573] R_7, R_{25}, R_{72} = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1574] $R_{37}, R_{38}, R_{55}, R_{60}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1575] $R_{12}, R_{35}, R_{43}, R_{64}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1576] $R_{11}, R_{17}, R_{22}, R_{28}, R_{59}, R_{62}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1577] R_{19}, R_{20}, R_{52} = 독립적으로 G이거나 부재함;

- [1578] $R_8, R_{23}, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1579] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1580] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1581] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1582] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{TRP}의 서열(서열번호 614)을 포함한다:
- [1583] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1584] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Trp에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1585] $R_0, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = 부재함;
- [1586] $R_{14}, R_{24}, R_{39}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1587] $R_3, R_4, R_{13}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [1588] R_6, R_{44} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1589] $R_{21} = A, C, U$ 이거나 부재함;
- [1590] $R_2, R_7, R_{15}, R_{25}, R_{33}, R_{34}, R_{45}, R_{56}, R_{63}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1591] $R_{58} = A, G, U$ 이거나 부재함;
- [1592] $R_{46} = A, U$ 이거나 부재함;
- [1593] $R_{37}, R_{38}, R_{55}, R_{60}, R_{62}$ = 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1594] $R_{12}, R_{26}, R_{27}, R_{35}, R_{40}, R_{48}, R_{67}$ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1595] R_{32}, R_{43}, R_{68} = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1596] $R_{11}, R_{16}, R_{28}, R_{31}, R_{49}, R_{59}, R_{65}, R_{70}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1597] $R_1, R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{50}, R_{52}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1598] $R_5, R_8, R_{29}, R_{30}, R_{42}, R_{51}, R_{64}, R_{66}$ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1599] $R_{17}, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;

- [1600] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1601] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,
- [1602] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1603] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{TRP}의 서열(서열번호 615)을 포함한다:
- [1604] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1605] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Trp에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1606] $R_0, R_{18}, R_{22}, R_{23} =$ 부재함;
- [1607] $R_{14}, R_{24}, R_{39}, R_{41}, R_{57}, R_{72} =$ 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1608] $R_3, R_4, R_{13}, R_{61}, R_{71} =$ 독립적으로 A, C이거나 부재함;
- [1609] $R_6, R_{44} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1610] $R_{21} =$ A, C, U이거나 부재함;
- [1611] $R_2, R_7, R_{15}, R_{25}, R_{33}, R_{34}, R_{45}, R_{56}, R_{63} =$ 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1612] $R_{58} =$ A, G, U이거나 부재함;
- [1613] $R_{46} =$ A, U이거나 부재함;
- [1614] $R_{37}, R_{38}, R_{55}, R_{60}, R_{62} =$ 독립적으로 C이거나 부재함;
- [1615] $R_{12}, R_{26}, R_{27}, R_{35}, R_{40}, R_{48}, R_{67} =$ 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1616] $R_{32}, R_{43}, R_{68} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1617] $R_{11}, R_{16}, R_{28}, R_{31}, R_{49}, R_{59}, R_{65}, R_{70} =$ 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1618] $R_1, R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{50}, R_{52}, R_{69} =$ 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1619] $R_5, R_8, R_{29}, R_{30}, R_{42}, R_{51}, R_{64}, R_{66} =$ 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1620] $R_{17}, R_{36}, R_{53}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1621] $[R_{47}]_x = N$ 이거나 부재함;
- [1622] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, x

= 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)임,

[1623] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[1624] 티로신 TREM 공통 서열

[1625] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{TNR}의 서열(서열번호 616)을 포함한다:

[1626] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[1627] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Tyr에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[1628] R₀ = 부재함;

[1629] R₁₄, R₃₉, R₅₇ = 독립적으로 A이거나 부재함;

[1630] R₄₁, R₄₈, R₅₁, R₇₁ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[1631] R₃, R₄, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₆, R₂₅, R₂₆, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₆₂, R₆₃, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉, R₇₀ = 독립적으로 N이거나 부재함;

[1632] R₂₂, R₆₅ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[1633] R₁₅, R₂₄, R₂₇, R₃₃, R₃₇, R₄₀, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[1634] R₇, R₂₉, R₃₄, R₇₂ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[1635] R₂₃, R₅₃ = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[1636] R₃₅, R₆₀ = 독립적으로 C이거나 부재함;

[1637] R₂₀ = C, G이거나 부재함;

[1638] R₁, R₂, R₂₈, R₆₁, R₆₄ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[1639] R₁₁, R₁₇, R₂₁, R₄₃, R₅₅ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[1640] R₁₉, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 부재함;

[1641] R₈, R₁₈, R₃₆, R₃₈, R₅₄, R₅₉ = 독립적으로 U이거나 부재함;

[1642] [R₄₇]_x = N이거나 부재함;

[1643] 예를 들어, x = 1 내지 271(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)임,

지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)임,

[1644] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[1645] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{Tyr}의 서열(서열번호 617)을 포함한다:

[1646] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[1647] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Tyr에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[1648] R₀, R₁₈, R₂₃ = 부재함;

[1649] R₇, R₉, R₁₄, R₂₄, R₂₆, R₃₄, R₃₉, R₅₇ = 독립적으로 A이거나 부재함;

[1650] R₄₄, R₆₉ = 독립적으로 A, C이거나 부재함;

[1651] R₇₁ = A, C, G이거나 부재함;

[1652] R₆₈ = N이거나 부재함;

[1653] R₅₈ = A, C, U이거나 부재함;

[1654] R₃₃, R₃₇, R₄₁, R₅₆, R₆₂, R₆₃ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[1655] R₆, R₂₉, R₇₂ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[1656] R₃₁, R₄₅, R₅₃ = 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[1657] R₁₃, R₃₅, R₄₉, R₆₀ = 독립적으로 C이거나 부재함;

[1658] R₂₀, R₄₈, R₆₄, R₆₇, R₇₀ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;

[1659] R₁, R₂, R₅, R₁₆, R₆₆ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[1660] R₁₁, R₂₁, R₂₈, R₄₃, R₅₅, R₆₁ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[1661] R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₅, R₂₇, R₄₀, R₅₁, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 부재함;

[1662] R₃, R₄, R₃₀, R₃₂, R₄₂, R₄₆ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[1663] R₈, R₁₂, R₁₇, R₂₂, R₃₆, R₃₈, R₅₀, R₅₄, R₅₉, R₆₅ = 독립적으로 U이거나 부재함;

[1664] [R₄₇]_x = N이거나 부재함;

[1665] 예를 들어, x = 1 내지 271(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1

내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[1666] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[1667] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{Tyr}의 서열(서열번호 618)을 포함한다:

[1668] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[1669] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Tyr에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[1670] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 부재함;

[1671] $R_7, R_9, R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{34}, R_{39}, R_{57}, R_{72} =$ 독립적으로 A이거나 부재함;

[1672] $R_{44}, R_{69} =$ 독립적으로 A, C이거나 부재함;

[1673] $R_{71} =$ A, C, G이거나 부재함;

[1674] $R_{37}, R_{41}, R_{56}, R_{62}, R_{63} =$ 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[1675] $R_6, R_{29}, R_{68} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[1676] $R_{31}, R_{45}, R_{58} =$ 독립적으로 A, U이거나 부재함;

[1677] $R_{13}, R_{28}, R_{35}, R_{49}, R_{60}, R_{61} =$ 독립적으로 C이거나 부재함;

[1678] $R_5, R_{48}, R_{64}, R_{67}, R_{70} =$ 독립적으로 C, G이거나 부재함;

[1679] $R_1, R_2 =$ 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[1680] $R_{11}, R_{16}, R_{21}, R_{43}, R_{55}, R_{66} =$ 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[1681] $R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{33}, R_{40}, R_{51}, R_{52} =$ 독립적으로 G이거나 부재함;

[1682] $R_3, R_4, R_{30}, R_{32}, R_{42}, R_{46} =$ 독립적으로 G, U이거나 부재함;

[1683] $R_8, R_{12}, R_{17}, R_{22}, R_{36}, R_{38}, R_{50}, R_{53}, R_{54}, R_{59}, R_{65} =$ 독립적으로 U이거나 부재함;

[1684] $[R_{47}]_x =$ N이거나 부재함;

[1685] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x =$

10, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

[1686] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

[1687] 발린 TREM 공통 서열

[1688] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 I_{VAL}의 서열(서열번호 619)을 포함한다:

[1689] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[1690] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Val에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:

[1691] R₀, R₂₃ = 부재함;

[1692] R₂₄, R₃₈, R₅₇ = 독립적으로 A이거나 부재함;

[1693] R₉, R₇₂ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;

[1694] R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₂, R₁₅, R₁₆, R₂₁, R₂₅, R₂₆, R₂₉, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₈, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₆₁, R₆₂, R₆₃, R₆₄, R₆₅, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉, R₇₀ = 독립적으로 N이거나 부재함;

[1695] R₁₇, R₃₅, R₅₉ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;

[1696] R₁₀, R₁₄, R₂₇, R₄₀, R₅₂, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;

[1697] R₁, R₃, R₅₁, R₅₃ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;

[1698] R₃₉ = C이거나 부재함;

[1699] R₁₃, R₃₀, R₅₅ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;

[1700] R₁₁, R₂₂, R₂₈, R₆₀, R₇₁ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;

[1701] R₁₉ = G이거나 부재함;

[1702] R₂₀ = G, U이거나 부재함;

[1703] R₈, R₁₈, R₃₆, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 부재함;

[1704] [R₄₇]_x = N이거나 부재함;

[1705] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$, 또는 $x = 271$)임,

- [1706] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1707] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 II_{VAL}의 서열(서열번호 620)을 포함한다:
- [1708] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_x-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [1709] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Val에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1710] R₀, R₁₈, R₂₃ = 부재함;
- [1711] R₂₄, R₃₈, R₅₇ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1712] R₆₄, R₇₀, R₇₂ = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1713] R₁₅, R₁₆, R₂₆, R₂₉, R₃₁, R₃₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₆₂, R₆₅ = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1714] R₆, R₁₇, R₃₄, R₃₇, R₄₁, R₅₉ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1715] R₉, R₁₀, R₁₄, R₂₇, R₄₀, R₄₆, R₅₁, R₅₂, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1716] R₇, R₁₂, R₂₅, R₃₃, R₅₃, R₆₃, R₆₆, R₆₈ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1717] R₆₉ = A, U이거나 부재함;
- [1718] R₃₉ = C이거나 부재함;
- [1719] R₅, R₆₇ = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1720] R₂, R₄, R₁₃, R₄₈, R₅₅, R₆₁ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1721] R₁₁, R₂₂, R₂₈, R₃₀, R₃₅, R₆₀, R₇₁ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1722] R₁₉ = G이거나 부재함;
- [1723] R₁, R₃, R₂₀, R₄₂ = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1724] R₈, R₂₁, R₃₆, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1725] [R₄₇]_x = N이거나 부재함;
- [1726] 예를 들어, x = 1 내지 271(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)임,
- [1727] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.

- [1728] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 식 III_{VAL}의 서열(서열번호 621)을 포함한다:
- [1729] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_x-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1730] 여기서, R은 리보뉴클레오타이드 잔기이며, Val에 대해 하기가 공통적으로 적용된다:
- [1731] R_0, R_{18}, R_{23} = 부재함;
- [1732] $R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 부재함;
- [1733] R_{29}, R_{64}, R_{70} = 독립적으로 A, C, G이거나 부재함;
- [1734] R_{49}, R_{50}, R_{62} = 독립적으로 N이거나 부재함;
- [1735] $R_{16}, R_{26}, R_{31}, R_{32}, R_{37}, R_{41}, R_{43}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 부재함;
- [1736] $R_9, R_{14}, R_{27}, R_{46}, R_{52}, R_{56}, R_{66}$ = 독립적으로 A, G이거나 부재함;
- [1737] $R_7, R_{12}, R_{25}, R_{33}, R_{44}, R_{45}, R_{53}, R_{58}, R_{63}, R_{68}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 부재함;
- [1738] R_{69} = A, U이거나 부재함;
- [1739] R_{39} = C이거나 부재함;
- [1740] R_5, R_{67} = 독립적으로 C, G이거나 부재함;
- [1741] $R_2, R_4, R_{13}, R_{15}, R_{48}, R_{55}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 부재함;
- [1742] $R_6, R_{11}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{34}, R_{35}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 부재함;
- [1743] R_{10}, R_{19}, R_{51} = 독립적으로 G이거나 부재함;
- [1744] R_1, R_3, R_{20}, R_{42} = 독립적으로 G, U이거나 부재함;
- [1745] $R_8, R_{17}, R_{21}, R_{36}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 부재함;
- [1746] $[R_{47}]_x$ = N이거나 부재함;
- [1747] 예를 들어, x = 1 내지 271(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250, 또는 x = 271)임,
- [1748] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N임; 또는 20개 이하의 잔기는 부재함.
- [1749] 가변 영역 공통 서열
- [1750] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 TREM은 R_{47} 위치에 가변 영역을 포함한다. 일 구현예에서, 가변 영역은 길이

가 1 내지 271개의 리보뉴클레오타이드(예를 들어, 1 내지 250, 1 내지 225, 1 내지 200, 1 내지 175, 1 내지 150, 1 내지 125, 1 내지 100, 1 내지 75, 1 내지 50, 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 29, 1 내지 28, 1 내지 27, 1 내지 26, 1 내지 25, 1 내지 24, 1 내지 23, 1 내지 22, 1 내지 21, 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 10 내지 271, 20 내지 271, 30 내지 271, 40 내지 271, 50 내지 271, 60 내지 271, 70 내지 271, 80 내지 271, 100 내지 271, 125 내지 271, 150 내지 271, 175 내지 271, 200 내지 271, 225 내지 271, 1, 2, 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, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 또는 271개의 리보뉴클레오타이드)이다. 일 구현예에서, 가변 영역은 아데신, 시토신, 구아닌 또는 우라실 중 어느 하나, 모두 또는 이들의 조합을 포함한다.

[1751] 일 구현예에서, 가변 영역은 표 4에 개시된 데옥시리보핵산(DNA) 서열에 의해 인코딩된 리보핵산(RNA) 서열, 예를 들어, 표 4에 개시된 서열번호 452 내지 561 중 어느 하나를 포함한다.

표 4

예시적인 가변 영역 서열.

	서열번호	서열
1	452	AAAATATAAATATATTTC
2	453	AAGCT
3	454	AAGTT
4	455	AATTCTTCGGAATGT
5	456	AGA
6	457	AGTCC
7	458	CAACC
8	459	CAATC
9	460	CAGC
10	461	CAGGCGGGTCTGCCCCGCGC
11	462	CATACCTGCAAGGGTATC
12	463	CGACCGCAAGGTTGT
13	464	CGACCTTGCGGTCAT
14	465	CGATGCTAATCACATCGT
15	466	CGATGGTGACATCAT
16	467	CGATGGTTTACATCGT
17	468	CGCCGTAAGGTGT
18	469	CGCCTTAGGTGT
19	470	CGCCTTTCGACGCGT
20	471	CGCTTCACGGCGT
21	472	CGGCAGCAATGCTGT
22	473	CGGCTCCGCCTTC
23	474	CGGGTATCACAGGGTC
24	475	CGGTGCGCAAGCGCTGT
25	476	CGTACGGGTGACCGTACC
26	477	CGTCAAAGACTTC
27	478	CGTCGTAAGACTT
28	479	CGTTGAATAAACGT
29	480	CTGTC
30	481	GGCC
31	482	GGGGATT
32	483	GGTC

[1752]

33	484	GGTTT
34	485	GTAG
35	486	TAACTAGATACTTTCAGAT
36	487	TACTCGTATGGGTGC
37	488	TACTTTGCGGTGT
38	489	TAGGCGAGTAACATCGTGC
39	490	TAGGCGTGAATAGCGCCTC
40	491	TAGGTCGCGAGAGCGGCGC
41	492	TAGGTCGCGTAAGCGGCGC
42	493	TAGGTGGTTATCCACGC
43	494	TAGTC
44	495	TAGTT
45	496	TATACGTGAAAGCGTATC
46	497	TATAGGGTCAAAAACCTCTATC
47	498	TATGCAGAAATACCTGCATC
48	499	TCCCCATACGGGGGC
49	500	TCCCGAAGGGGTTT
50	501	TCTACGTATGTGGGC
51	502	TCTCATAGGAGTTC
52	503	TCTCCTCTGGAGGC
53	504	TCTTAGCAATAAGGT
54	505	TCTTGTAGGAGTTC
55	506	TGAACGTAAGTTCGC
56	507	TGAACTGCGAGGTTCC
57	508	TGAC
58	509	TGACCGAAAGGTCGT
59	510	TGACCGCAAGGTCGT
60	511	TGAGCTCTGCTCTC
61	512	TGAGGCCTCACGGCCTAC
62	513	TGAGGGCAACTTCGT
63	514	TGAGGGTCATACCTCC
64	515	TGAGGGTGCAAATCCTCC
65	516	TGCCGAAAGGCGT
66	517	TGCCGTAAGGCGT
67	518	TGCGGTCTCCGCGC
68	519	TGCTAGAGCAT
69	520	TGCTCGTATAGAGCTC
70	521	TGGACAATTGTCTGC
71	522	TGGACAGATGTCCGT
72	523	TGGACAGGTGTCCGC
73	524	TGGACGGTTGTCCGC
74	525	TGGACTTGTGGTC
75	526	TGGAGATTCTCTCCGC

[1753]

76	527	TGGCATAGGCCTGC
77	528	TGGCTTATGTCTAC
78	529	TGGGAGTTAATCCCGT
79	530	TGGGATCTTCCCGC
80	531	TGGGCAGAAATGTCTC
81	532	TGGGCGTTCGCCCCG
82	533	TGGGCTTCGCCCCG
83	534	TGGGGGATAACCCCGT
84	535	TGGGGGTTTCCCGT
85	536	TGGT
86	537	TGGTGGCAACACCGT
87	538	TGGTTTATAGCCGT
88	539	TGTACGGTAATACCGTACC
89	540	TGTCCGCAAGGACGT
90	541	TGTCCTAACGGACGT
91	542	TGTCCTATTAACGGACGT
92	543	TGTCCTTCACGGGCGT
93	544	TGTCCTTAGGACGT
94	545	TGTGCGTTAACGCGTACC
95	546	TGTGTCGCAAGGCACC
96	547	TGTTCGTAAGGACTT
97	548	TTCACAGAAATGTGTC
98	549	TTCCCTCGTGGAGT
99	550	TTCCCTCTGGGAGC
100	551	TTCCCTTGTGGATC
101	552	TTCTTCGGGAGC
102	553	TTCTAGCAATAGAGT
103	554	TTCTCCACTGGGGAGC
104	555	TTCTCGAGAGGGAGC
105	556	TTCTCGTATGAGAGC
106	557	TTTAAGGTTTTCCCTAAC
107	558	TTTCATTGTGGAGT
108	559	TTTCGAAGGAATCC
109	560	TTTCTTCGGAAGC
110	561	TTTGGGGCAACTCAAC

[1754]

[1755]

상응하는 뉴클레오타이드 위치

[1756]

후보 서열에서 선택된 뉴클레오타이드 위치가 참조 서열(예를 들어, 서열번호 622, 서열번호 623, 서열번호 624)에서 선택된 위치에 상응하는지를 결정하기 위해, 다음 평가 중 하나 이상을 수행한다.

[1757]

평가 A:

[1758]

1. 후보 서열을 표 9 및 10의 각각의 공통 서열과 정렬한다. 정렬된 위치가 가장 많은(그리고 후보 서열의 위치의 적어도 60%가 정렬된) 공통 서열(들)을 선택한다.

[1759]

다음과 같이 정렬을 수행한다. 표 11로부터의 매치 점수, -1의 미스매치 페널티, -1의 갭 오픈링 페널티, 및 -0.5의 갭 확장 페널티, 및 말단 갭에 대한 페널티 없음을 이용하여 실행할 때 표 10A 및 10B로부터의 후보 서열 및 이소해독자(isodecoder) 공통 서열을 Needleman-Wunsch 알고리즘을 이용하여 계산된 전반적 쌍별 정렬을 기반으로 하여 정렬한다. 그 다음 전체 정렬 점수가 가장 높은 정렬을 사용하여 정렬에서 일치된 위치의 수를 계수하고, 이를 후보 서열 또는 공통 서열의 N이 아닌 임의의 수 중 더 큰 것으로 나눈 다음, 그 결과에 100을 곱함으로써 후보 및 공통 서열 사이의 유사성 백분율을 결정한다. (후보 및 단일 공통 서열의) 다수 정렬이 동일한 스코어로 동점인 경우, 유사성 백분율은 동점인 정렬로부터 계산된 가장 큰 유사성 백분율이다. 이러한 프로세스를 표 10A 및 10B의 나머지 이소해독자 공통 서열 각각과 함께 후보 서열에 대해 반복하고, 가장 큰 유사성 백분율을 초래하는 정렬을 선택한다. 이러한 정렬이 60% 이상의 유사성 백분율을 갖는 경우, 이는 유효한 정렬로 간주되고 후보 서열의 위치를 공통 서열의 위치와 관련시키는 데 사용되며, 그렇지 않으면 후보 서열은 이소해독자 공통 서열 중 임의의 것과 정렬되지 않은 것으로 간주된다. 이 시점에서 동점이 있는 경우, 동점인 모든 공통 서열은 분석의 단계 2로 진행된다.

[1760]

2. 단계 1로부터 선택된 공통 서열(들)을 사용하여, 후보 서열에서 선택된 위치(예를 들어, 변형된 위치)와 정렬되는 공통 서열 위치 번호를 결정한다. 그 다음 공통 서열에서 정렬된 위치의 위치 번호를 후보 서열에서 선택된 위치에 할당하고, 다시 말해서 후보 서열에서 선택된 위치를 공통 서열의 넘버링에 따라 넘버링한다. 단계

1로부터 동점인 공통 서열이 있고, 이들 서열에 이 단계 2에서 상이한 위치 번호를 제공하면, 그러한 모든 위치 번호는 단계 5로 진행된다.

- [1761] 3. 참조 서열을 단계 1에서 선택된 공통 서열과 정렬한다. 단계 1에 기재된 바와 같이 정렬을 수행한다.
- [1762] 4. 단계 3의 정렬로부터, 참조 서열에서 선택된 위치(예를 들어, 변형된 위치)와 정렬되는 공통 서열 위치 번호를 결정한다. 그 다음 공통 서열에서 정렬된 위치의 위치 번호를 참조 서열에서 선택된 위치에 할당하고, 다시 말해서 참조 서열에서 선택된 위치를 공통 서열의 넘버링에 따라 넘버링한다. 이 시점에서 동점이 있는 경우, 동점인 모든 공통 서열은 분석의 단계 5로 진행된다.
- [1763] 5. 단계 2에서 참조 서열에 대해 결정된 위치 번호에 대한 값이 단계 4에서 후보 서열에 대해 결정된 위치 번호에 대한 값과 동일한 경우, 위치는 상응하는 것으로 정의된다.

[1764] 평가 B:

- [1765] 참조 서열(예를 들어, 본 명세서에 기재된 TREM 서열) 및 후보 서열을 서로 정렬한다. 다음과 같이 정렬을 수행한다.
- [1766] 표 11로부터의 매치 점수, -1의 미스매치 페널티, -1의 갭 오픈링 페널티, 및 -0.5의 갭 확장 페널티, 및 말단 갭에 대한 페널티 없음을 이용하여 실행할 때 참조 서열 및 후보 서열을 Needleman-Wunsch 알고리즘을 이용하여 계산된 전반적 쌍별 정렬을 기반으로 하여 정렬한다. 그 다음 전체 정렬 점수가 가장 높은 정렬을 사용하여 정렬에 기반하여 일치된 위치의 수를 계수하고, 이를 후보 또는 참조 서열의 N이 아닌 염기의 수 중 더 큰 것으로 나눈 다음, 그 결과에 100을 곱함으로써 후보 및 참조 서열 사이의 유사성 백분율을 결정한다. 다수 정렬이 동일한 점수로 동점인 경우, 유사성 백분율은 동점인 정렬로부터 계산된 가장 큰 유사성 백분율이다. 이러한 정렬이 60% 이상의 유사성 백분율을 갖는 경우, 이는 유효한 정렬로 간주되고 후보 서열의 위치를 참조 서열의 위치와 관련시키는 데 사용되며, 그렇지 않으면 후보 서열은 참조 서열과 정렬되지 않은 것으로 간주된다.

- [1767] 참조 서열에서 선택된 뉴클레오타이드 위치(예를 들어, 변형된 위치)가 후보 서열에서 선택된 뉴클레오타이드 위치(예를 들어, 변형된 위치)와 쌍을 형성하는 경우, 위치는 상응하는 것으로 정의된다.

[1768] 평가 C:

- [1769] tRNAviz 방법(예를 들어, 문헌[Lin et al., Nucleic Acids Research, 47:W1, pages W542-W547, 2 July 2019]에 기재된 바와 같음)으로도 지칭되는 포괄적인 tRNA 넘버링 시스템(CtNS)에 따라 후보 서열에 뉴클레오타이드 위치 번호를 할당하며, 상기 방법은 tRNA 분자에 대한 전체 넘버링 시스템의 역할을 한다. 다음과 같이 정렬을 수행한다.
- [1770] 1. tRNAviz 방법에 따라 후보 서열에 뉴클레오타이드 위치를 할당한다. tRNAviz 데이터베이스에 존재하지 않는 신규 서열의 경우, 데이터베이스에서 가장 가까운 서열에 대한 넘버링을 얻는다. 예를 들어, TREM이 데이터베이스의 서열과 임의의 주어진 뉴클레오타이드 위치에서 상이한 경우, 상기 주어진 뉴클레오타이드 위치에서 야생형 서열을 갖는 tRNA에 대한 넘버링이 사용된다.
- [1771] 2. 1에 기재된 방법에 따라 참조 서열에 뉴클레오타이드 위치를 할당한다.
- [1772] 3. 단계 1에서 참조 서열에 대해 결정된 위치 번호에 대한 값이 단계 2에서 후보 서열에 대해 결정된 위치 번호에 대한 값과 동일한 경우, 위치를 상응하는 것으로 정의한다.
- [1773] 참조 서열 및 후보 서열에서 선택된 위치가 평가 A, B, 및 C 중 적어도 하나에서 상응하는 것으로 밝혀지면, 위치는 상응한다. 예를 들어, 2개의 위치가 평가 A 하에서 상응하는 것으로 밝혀졌지만, 평가 B 또는 평가 C 하에서 상응하지 않는 경우, 위치는 상응하는 것으로 정의된다. 유사하게, 2개의 위치가 평가 B 하에서 상응하는 것으로 밝혀졌지만, 평가 A 또는 평가 C 하에서 상응하지 않는 경우, 위치는 상응하는 것으로 정의된다. 추가적으로, 2개의 위치가 평가 C 하에서 상응하는 것으로 밝혀졌지만, 평가 A 또는 평가 B 하에서 상응하지 않는 경우, 위치는 상응하는 것으로 정의된다.
- [1774] 상기 주어진 넘버링은 표시를 쉽게 하기 위해 사용되며, 필수 순서를 의미하지는 않는다. 하나 초과와 평가가 수행되는 경우, 이는 임의의 순서로 수행될 수 있다.

[1775]

[표 10A]

이소해독자 패밀리의 구성원을 정렬함으로써 각각의 이소해독자에 대해 컴퓨터로 생성된 공통 서열

서열번호	아미노산	안티코돈	공통 서열
1200	Ala	AGC	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTG CTTAGCATGCAAGAGGTAGTGGGATCGATG CCCACATTCTCCA
1201	Ala	CGC	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGC TTCGCATGTATGAGGTCCCGGGTTCGATCCC CGGCATCTCCA

[1776]

1202	Ala	TGC	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGC TTTGCATGTATGAGGCCCCGGGTTCGATCCC CGGCACCTCCA
1203	Arg	ACG	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTG ACTACGGATCAGAAGATTCCAGGTTCGACTC CTGGCTGGCTCG
1204	Arg	CCG	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAAGGCGTCTG ATTCCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTC CCTTCGTGGTTCG
1205	Arg	CCT	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCACTGG CCTCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTC CCACCTGGGGTA
1206	Arg	TCG	GACCGCGTGGCCTAATGGATAAAGGCGTCTG ACTTCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTC CCTCCGTGGTTCG
1207	Arg	TCT	GGCTCTGTGGCGCAATGGATNAGCGCATTG GACTTCTAATTCAAAGGTTGCGGGTTCGAGT CCNCCAGAGTCG
1208	Asn	GTT	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTTCG GCTGTTAACCNGNAAAGGTTGGTGGTTCGAGC CCACCCAGGGACG
1209	Asp	GTC	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGC CTGTCACGCGGGAGACCGGGGTTCGATTCCC CGACGGGGAG
1210	Cys	GCA	GGGGGTATAGCTCAGNNGGTAGAGCATTTCG ACTGCAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATC CGGGTGCCCCCT
1211	Gln	CTG	GGTTCCATGGTGTAATGGTNAGCACTCTGGA CTCTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAAGTCTC GGTGGAACCT
1212	Gln	TTG	GGTCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGA CTTTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTC GGTGGGACCT
1213	Glu	CTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCG CTCTCACCGCCGCGGCCCCGGGTTCGATTCCC GGTCAGGGAA
1214	Glu	TTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCGGCG CTTTCACCGCNGCGGCCCCGGGTTCGATTCCC GGTCAGGGAA
1215	Gly	CCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCC TCCCACGCNGGAGACCCGGGTTCGATTCCCG GCCAATGCA
1216	Gly	GCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCC TGCCACGCGGGAGGCCCGGGTTCGATTCCCG GCCAATGCA

[1777]

1217	Gly	TCC	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAGCATAGCTGC CTTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTCGATTCCC GGCCAACGCA
1218	Ile	AAT	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGT GCTAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTCGATCC CCGTACGGGCCA
1219	Ile	TAT	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGT ACTTATAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGAGCC TCACCTGGAGCA
1220	Leu	AAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTG GATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGG GTTCGAATCCCACCGCTGCCA
1221	Leu	CAA	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCNTAAGGCGCC AGACTCAAGTTCTGGTCTCCGNATGGAGGCG TGGGTTCGAATCCCACCTTCTGACA
1222	Leu	CAG	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTG CGTTCAGGTCGAGTCTCCCCTGGAGGCGTG GGTTCGAATCCCACCTCCTGACA
1223	Leu	TAA	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGG ACTTAAGATCCAATGGACAGATGTCCGCGTG GGTTCGAACCCCACTCCTGGTA
1224	Leu	TAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTG GATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGNGGCGTGG GTTCGAATCCCACCGCTGCCA
1225	Lys	CTT	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAG ACTCTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTCGAGCC CCACGTTGGGCGNNN
1226	Lys	TTT	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAG ACTTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTC CCTGTTCAGGCG
1227	Met	CAT	GCCCTCTTAGCGCAGTNGGCAGCGCGTCAGT CTCATAATCTGAAGGTCCTGAGTTCGAGCCT CAGAGAGGGCA
1228	Phe	GAA	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAG ACTGAAGATCNTAAAGGTCCCTGGTTCAATC CCGGGTTTCGGCA
1229	Pro	AGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCT TAGGATGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCC CGGACGAGCCC
1230	Pro	CGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCT TCGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCC GGACGAGCCC
1231	Pro	TGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCT TTGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCC GGACGAGCCC

[1778]

1232	Ser	AGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGG ACTAGAAATCCATTGGGGTTCCCCGCGCAG GTTCGAATCCTGCCGACTACG
1233	Ser	CGA	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGG ACTCGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAG GTTCGAATCCTGCTCACAGCG
1234	Ser	GCT	GACGAGGNNTGGCCGAGTGGTTAAGGCGAT GGACTGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGT GGGTTCGAATCCCATCCTCGTCG
1235	Ser	TGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGG ACTTGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAG GTTCGAATCCTGCCGGCTACG
1236	Thr	AGT	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTG TCTAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATC CCAGCGGGGCCT
1237	Thr	CGT	GGCNCTGTGGCTNAGTNGGNTAAAGCGCCG GTCTCGTAAACCNGGAGATCNTGGGTTCGA ATCCCANCNNGGCCT
1238	Thr	TGT	GGCTCCATAGCTCAGNNGGTTAGAGCACTG GTCTTGTAACCAGGGGTCGCGAGTTCAAAT CTCGCTGGGGCCT
1239	Trp	CCA	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGA CTCCAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCA CGTCGGGGTCA
1240	Tyr	GTA	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGG ACTGTAGATCCTTAGGTCGCTGGTTTCGATT CGGCTCGAAGGA
1241	Val	AAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCG CTAACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAAC CGGGCGGAAACA
1242	Val	CAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCG CTCACACGCGAAAGGTCCCCGGTTCGAAAC CGGGCGGAAACA
1243	Val	TAC	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGC TTACACGCGAGAAGGTCTGGGTTCGAGCCC CAGTGGAACCA
1244	iMet	CAT	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGG CCCATAACCCAGAGGTGATGGATCGAAAC CATCCTCTGCTA

[1779]

[1780]

[표 10B]

이소해독자 패밀리의 구성원을 정렬함으로써 각각의 이소해독자에 대해 컴퓨터로 생성된 공통 서열

서열번호	아미노산	안티코돈	공통 서열
1245	Ala	AGC	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGC TTAGCATGCAAGAGGTAGTGGGATCGATGCC CACATTCTCCANNN
1246	Ala	CGC	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCT TCGCATGTATGAGGTCCCGGGTTCGATCCCC GGCATCTCCANNN
1247	Ala	TGC	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCT TTGCATGTATGAGGCCCCGGGTTCGATCCCC GGCACCTCCANNN
1248	Arg	ACG	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGA CTACGGATCAGAAGATTCCAGGTTCGACTCC TGGCTGGCTCGNNN
1249	Arg	CCG	GGCCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGA TTCCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCC CTTCGTGGTCGNNN
1250	Arg	CCT	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGC CTCCTAAGCCAGGGATTGTGGGTTCGAGTCC CACCTGGGGTANNN
1251	Arg	TCG	GACCGCGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGA CTTCGGATCAGAAGATTGAGGGTTCGAGTCC CTCCGTGGTCGNNN
1252	Arg	TCT	GGCTCTGTGGCGCAATGGATNAGCGCATTGG ACTTCTAATTCAAAGGTTGCGGGTTCGAGTC CNCCAGAGTCGNNN
1253	Asn	GTT	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCG GCTGTTAACCGNAAAGGTTGGTGGTTCGAGC CCACCCAGGGACGNNN
1254	Asp	GTC	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGAGTATCCCCGCC TGTCACGCGGGAGACCGGGGTTCGATTCCCC GACGGGGAGNNN
1255	Cys	GCA	GGGGGTATAGCTCAGNGGGTAGAGCATTGTA CTGCAGATCAAGAGGTCCCCGGTTCAAATCC GGGTGCCCCCTNNN
1256	Gln	CTG	GGTTCCATGGTGTAATGGTNAGCACTCTGGA CTCTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAGTCTC GGTGGAACCTNNN
1257	Gln	TTG	GGTCCCATGGTGTAATGGTTAGCACTCTGGA CTTTGAATCCAGCGATCCGAGTTCAAATCTC GGTGGGACCTNNN
1258	Glu	CTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCCGGCG CTCTACCGCCCGCGCCCCGGGTTCGATTCCC GGTCAGGGAANNN
1259	Glu	TTC	TCCCTGGTGGTCTAGTGGCTAGGATTCCGGCG CTTTCACCGCNGCGCCCCGGGTTCGATTCCC GGTCAGGGAANNN

[1781]

1260	Gly	CCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCT CCCACGCNNGGAGACCCGGGTTTCGATTCCCGG CCAATGCANNN
1261	Gly	GCC	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCT GCCACGCGGGAGGCCCGGGTTTCGATTCCCGG CCAATGCANNN
1262	Gly	TCC	GCGTTGGTGGTATAGTGGTGAAGCATAGCTGC CTTCCAAGCAGTTGACCCGGGTTTCGATTCCC GGCCAACGCANNN
1263	Ile	AAT	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGT GCTAATAACGCCAAGGTCGCGGGTTTCGATCC CCGTACGGGCCANNN
1264	Ile	TAT	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGGT ACTTATAATGCCGAGGTTGTGAGTTTCGAGCC TCACCTGGAGCANNN
1265	Leu	AAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGG ATTAAGGCTCCAGTCTCTTCGGGGGCGTGGG TTCGAATCCCACCGCTGCCANNN
1266	Leu	CAA	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCA GACTCAAGTTCTGGTCTCCGNATGGAGGCGT GGGTTCGAATCCCACCTCTGACANNN
1267	Leu	CAG	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGC GTTTCAGGTCGCAGTCTCCCTGGAGGCGTGG GTTTCGAATCCCACCTCTGACANNN
1268	Leu	TAA	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGA CTTAAGATCCAATGGACAGATGTCCGCGTGG GTTTCGAACCCCACTCCTGGTANNN
1269	Leu	TAG	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGG ATTTAGGCTCCAGTCTCTTCGNGGCGTGGG TTCGAATCCCACCGCTGCCANNN
1270	Lys	CTT	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGA CTCTTAATCTCAGGGTCGTGGGTTTCGAGCCCC ACGTTGGGCGNNNNNN
1271	Lys	TTT	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGA CTTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCC TGTTTCAGGCGNNN
1272	Met	CAT	GCCCTCTTAGCGCAGTNGGCAGCGCTCAGT CTCATAATCTGAAGGTCCTGAGTTTCGAGCCT CAGAGAGGGCANNN
1273	Phe	GAA	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGA CTGAAGATCNTAAAGGTCCTGGTTCAATCC CGGGTTTCGGCANNN
1274	Pro	AGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT AGGATGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCG GACGAGCCCNNN

[1782]

1275	Pro	CGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT CGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCG GACGAGCCCN
1276	Pro	TGG	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGCTT TGGGTGCGAGAGGTCCCGGGTTCAAATCCCG GACGAGCCCN
1277	Ser	AGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGA CTAGAAATCCATTGGGGTTTCCCCGCGCAGG TTCGAATCCTGCCGACTACGNN
1278	Ser	CGA	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGA CTCGAAATCCAATGGGGTCTCCCCGCGCAGG TTCGAATCCTGCTCACAGCGNN
1279	Ser	GCT	GACGAGGNNNTGGCCGAGTGGTTAAGGCGAT GGACTGCTAATCCATTGTGCTCTGCACGCGT GGGTTTCAATCCCATCCTCGTCGNN
1280	Ser	TGA	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGA CTTGAAATCCATTGGGGTCTCCCCGCGCAGG TTCGAATCCTGCCGGCTACGNN
1281	Thr	AGT	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAAGCGCCTG TCTAGTAAACAGGAGATCCTGGGTTCGAATC CCAGCGGGGCCTNN
1282	Thr	CGT	GGCNCCTGTGGCTNAGTNGGNTAAAGCGCCGG TCTCGTAAACNNGGAGATCCTGGGTTCGAAT CCANCNNGGCCTNN
1283	Thr	TGT	GGCTCCATAGCTCAGNNGGTTAGAGCACTGG TCTTGTAACACAGGGGTCGCGAGTTCAAATC TCGCTGGGGCCTNN
1284	Trp	CCA	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCGTCTGAC TCCAGATCAGAAGGTTGCGTGTTCAAATCAC GTCGGGGTCANN
1285	Tyr	GTA	CCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGA CTGTAGATCCTTAGGTCGCTGGTTTCGATTCCG GCTCGAAGGANN
1286	Val	AAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCC TAACACGCGAAAGGTCCCGGTTTCGAAACCG GGCGGAAACANN
1287	Val	CAC	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCC TCACACGCGAAAGGTCCCGGTTTCGAAACCG GGCGGAAACANN
1288	Val	TAC	GGTTCCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGCT TTACACGCAGAAGGTCTGGGTTCGAGCCCC AGTGAACCAN
1289	iMet	CAT	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGG CCCATAACCCAGAGGTTCGATGGATCGAAACC ATCCTCTGCTANN

[1783]

표 11

점수 값 정렬

[1784]

행	후보 뉴클레오타이드	참조 뉴클레오타이드	일치 점수
1	A	A	1
2	T	T	1
3	U	T	1
4	C	C	1
5	G	G	1
6	A	N	0
7	T	N	0
8	C	N	0
9	G	N	0
10	N	A	0
11	N	T	0
12	N	C	0
13	N	G	0
14	N	N	0

- [1785] **TREM, TREM 코어 단편 및 TREM 단편의 제조 방법**
- [1786] 올리고뉴클레오타이드를 합성하기 위한 방법은 당업계에 알려져 있으며, 본 명세서에 개시된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 고상 합성 또는 액상 합성을 사용하여 합성될 수 있다.
- [1787] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 합성 방법에 따라 제조된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 세포로부터 발현 및 단리된 TREM, 또는 자연적으로 발생하는 tRNA와 비교하여 상이한 변형 프로파일을 갖는다.
- [1788] 5'-실릴-2'-오르토에스테르(2'-ACE) 화학을 통해 합성 TREM을 제조하기 위한 예시적인 방법은 실시예 3에 제공되어 있다. 실시예 3에 제공된 방법은 또한 합성 TREM 코어 단편 또는 합성 TREM 단편을 제조하는 데 사용될 수 있다. 추가적인 합성 방법은 문헌[Hartsetl SA et al., (2005) *Oligonucleotide Synthesis*, 033-050]에 개시되어 있으며, 이의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [1789] **TREM 조성물**
- [1790] 일 구현예에서, TREM 조성물, 예를 들어, TREM 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 예시적인 부형제는 FDA 비활성 성분 데이터베이스 (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm>)에서 제공된 것을 포함한다.
- [1791] 일 구현예에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM 약제학적 조성물은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 또는 150 그램의 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편을 포함한다. 일 구현예에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM 약제학적 조성물은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 또는 100 밀리그램의 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편을 포함한다.
- [1792] 일 구현예에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM 약제학적 조성물은 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 또는 99% 건조 중량의 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편이다.
- [1793] 일 구현예에서, TREM 조성물은 적어도 1×10^6 개의 TREM 분자, 적어도 1×10^7 개의 TREM 분자, 적어도 1×10^8 개의 TREM 분자 또는 적어도 1×10^9 개의 TREM 분자를 포함한다.
- [1794] 일 구현예에서, TREM 조성물은 적어도 1×10^6 개의 TREM 코어 단편 분자, 적어도 1×10^7 개의 TREM 코어 단편 분자, 적어도 1×10^8 개의 TREM 코어 단편 분자 또는 적어도 1×10^9 개의 TREM 코어 단편 분자를 포함한다.
- [1795] 일 구현예에서, TREM 조성물은 적어도 1×10^6 개의 TREM 단편 분자, 적어도 1×10^7 개의 TREM 단편 분자, 적어도 1×10^8 개의 TREM 단편 분자 또는 적어도 1×10^9 개의 TREM 단편 분자를 포함한다.
- [1796] 일 구현예에서, 본 명세서에 개시된 임의의 제조 방법에 의해 생성된 TREM 조성물은 당업계에 알려져 있는 바와 같은 시험관 내 하전 반응을 사용하여 아미노산으로 하전될 수 있다.
- [1797] 일 구현예에서, TREM 조성물은 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편의 하나 이상의 종을 포함한다. 일 구현예에서, TREM 조성물은 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편의 단일 종을 포함한다. 일 구현예에서, TREM 조성물은 제1 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편 종, 및 제2 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편 종을 포함한다. 일 구현예에서, TREM 조성물은 X개의 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편 종을 포함하며, 이때 $X = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ 또는 10이다.
- [1798] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편은 표 1의 핵산에 의해 인코딩된 서열과 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% 동일성을 갖거나, 이와 100% 동일성을 갖는다.
- [1799] 일 구현예에서, TREM은 본 명세서에서 제공된 공통 서열을 포함한다.
- [1800] TREM 조성물은 액체 조성물, 동결건조 조성물 또는 동결 조성물로서 제형화될 수 있다.
- [1801] 일부 구현예에서, TREM 조성물은 약제학적 용도, 예를 들어 약제학적 TREM 조성물에 적합하도록 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 약제학적 TREM 조성물에는 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편을 분리 및/또는 정제하는 데 사용되는 물질 및/또는 시약이 실질적으로 없다.

- [1802] 일부 구현예에서, TREM 조성물은 주사용수로 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 주사용수로 제형화된 TREM 조성물은 약제학적 용도에 적합하고, 예를 들어 약제학적 TREM 조성물을 포함한다.
- [1803] **TREM 특성화**
- [1804] 본 명세서에 개시된 임의의 방법에 의해 생성된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편, 또는 TREM 조성물, 예를 들어 약제학적 TREM 조성물은 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편 또는 TREM 조성물과 연관된 특성화, 예컨대 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편의 순도, 무균성, 농도, 구조 또는 기능적 활성화에 대해 평가될 수 있다. 임의의 상술한 특성은 특성에 대한 값을 제공함으로써, 예를 들어 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편, 또는 TREM 조성물, 또는 TREM 조성물의 생성에서의 중간체를 평가 또는 테스트함으로써 평가될 수 있다. 또한, 값은 표준 값 또는 참조 값과 비교될 수 있다. 평가에 따라, TREM 조성물은, 예를 들어 출사용으로 준비가 된 것으로 분류될 수 있으며, 인간 시험에 대한 생산 표준을 충족하거나, ISO 표준을 준수하거나, cGMP 표준을 준수하거나, 기타 약제학적 표준을 준수한다. 평가에 따라, TREM 조성물은 추가로 가공 처리될 수 있으며, 예를 들어 이를 분취액으로 나눌 수 있고, 예를 들어 1회 또는 다중회 투약량으로 나눌 수 있으며, 용기, 예를 들어 최종 용도 바이알에 배치하거나, 패키징하거나, 수송하거나, 상업화할 수 있다. 구현예에서, 평가에 따라 상기 특성 중 하나 이상은 TREM 조성물을 최적화하도록 조절, 가공 또는 재가공될 수 있다. 예를 들어, TREM 조성물은 (i) TREM 조성물 순도를 증가시키거나; (ii) 조성물 내의 단편의 양을 감소시키거나; (iii) 조성물 내의 내독소의 양을 감소시키거나; (iv) 조성물의 시험관 내 번역 활성을 증가시키거나; (v) 조성물의 TREM 농도를 증가시키거나; (vi) 예를 들어, 조성물의 pH를 감소시킴으로써, 또는 여과에 의해 조성물에 존재하는 임의의 바이러스 오염물질을 비활성화 또는 제거하도록 조절, 가공 또는 재가공될 수 있다.
- [1805] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생성에서의 중간체)은, 즉 질량 기준으로 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 순도를 갖는다.
- [1806] 일 구현예에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생성에서의 중간체)은 전장 TREM에 비해 0.1%, 0.5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25% 미만의 TREM 단편을 갖는다.
- [1807] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생성에서의 중간체)은, 예를 들어 리몰물스 변형세포 용균액(Limulus ameobocyte lysate; LAL) 시험에 의해 측정된 음성 결과와 같은 낮은 수준의 내독소를 갖거나 존재하지 않는다.
- [1808] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생성에서의 중간체)은, 예를 들어 실시예 12 내지 13에 기재된 분석에 의해 측정할 때 시험관 내 번역 활성을 갖는다.
- [1809] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생성에서의 중간체)은 적어도 0.1 ng/mL, 0.5 ng/mL, 1 ng/mL, 5 ng/mL, 10 ng/mL, 50 ng/mL, 0.1 ug/mL, 0.5 ug/mL, 1 ug/mL, 2 ug/mL, 5 ug/mL, 10 ug/mL, 20 ug/mL, 30 ug/mL, 40 ug/mL, 50 ug/mL, 60 ug/mL, 70 ug/mL, 80 ug/mL, 100 ug/mL, 200 ug/mL, 300 ug/mL, 500 ug/mL, 1000 ug/mL, 5000 ug/mL, 10,000 ug/mL, 또는 100,000 ug/mL의 TREM 농도를 갖는다.
- [1810] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생성에서의 중간체)은 멸균되며, 예를 들어 조성물 또는 제제는 무균 조건 하에 테스트할 때 100마리 미만의 생존 가능한 미생물의 성장을 지원하며, 조성물 또는 제제는 USP <71>의 표준을 충족시키고/시키거나, 조성물 또는 제제는 USP <85>의 표준을 충족시킨다.
- [1811] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생성에서의 중간체)은 검출 불가능한 수준의 바이러스 오염물질을 가지며, 예를 들어 어떠한 바이러스 오염물질도 갖지 않는다. 일 구현예에서, 조성물에 존재하는 임의의 바이러스 오염물질, 예를 들어 잔류 바이러스는 비활성화되거나 제거된다. 일 구현예에서, 임의의 바이러스 오염물질, 예를 들어 잔류 바이러스는, 예를 들어 조성물의 pH를 감소시킴으로써 비활성화된다. 일 구현예에서, 임의의 바이러스 오염물질, 예를 들어 잔류 바이러스는, 예를 들어 여과에 의해 또는 당업계에 알려져 있는 기타 방법에 의해 제거된다.
- [1812] **TREM 투여**
- [1813] 본 명세서에 기재된 임의의 TREM 조성물 또는 약제학적 조성물은, 예를 들어 시험관 내, 생체 외 또는 생체 내에서 세포, 조직 및/또는 기관에 대한 직접 투여에 의해 세포, 조직 또는 대상체에 투여될 수 있다. 생체 내 투

여는, 예를 들어 국소, 전신 및/또는 비경구 경로를 통해 이루어질 수 있거나, 예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내, 척추강 내, 근육 내, 눈, 비강, 비노생식기, 진피 내, 진피, 장, 유리체 내, 대뇌 내, 척추강 내 또는 경막 외를 통해 이루어질 수 있다.

[1814] 백터 및 담체

[1815] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편 또는 TREM 조성물은 백터를 사용하여 세포, 예를 들어 포유동물 세포 또는 인간 세포에 전달된다. 백터는, 예를 들어 플라스미드 또는 바이러스일 수 있다. 일부 구현예에서, 전달은 생체 내, 시험관 내, 생체 외 또는 원 위치에서 이루어진다. 일부 구현예에서, 바이러스는 아데노 연관 바이러스(AAV), 렌티바이러스, 아데노바이러스이다. 일부 구현예에서, 시스템 또는 시스템의 구성성분은 바이러스-유사 입자 또는 바이로솜(virosome)을 이용하여 세포에 전달된다. 일부 구현예에서, 전달은 하나 초과 바이러스, 바이러스-유사 입자 또는 바이로솜을 사용한다.

[1816] 담체

[1817] 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물은 담체를 포함할 수 있거나, 담체와 함께 제형화될 수 있거나, 담체로 전달될 수 있다.

[1818] 바이러스 백터

[1819] 담체는 바이러스 백터(예를 들어, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편을 인코딩하는 서열을 포함하는 바이러스 백터)일 수 있다. 바이러스 백터는 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편, TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물을 전달하기 위해 세포 또는 대상체(예를 들어, 인간 대상체 또는 동물 모델)에 투여될 수 있다.

[1820] 바이러스 백터는 전신 또는 국소로 투여(예를 들어, 주사)될 수 있다. 바이러스 계놈은 포유동물 세포에 외인성 유전자의 효율적인 전달을 위해 사용될 수 있는 백터의 풍부한 공급원을 제공한다. 바이러스 계놈은 그러한 계놈 내에 포함된 폴리뉴클레오타이드가 통상적으로 일반화 또는 전문화된 형질도입에 의해 포유동물 세포의 핵 계놈 내에 혼입되기 때문에 당업계에서 전달에 유용한 백터로서 알려져 있다. 이들 과정은 천연 바이러스 복제 주기의 일부로서 발생하며, 유전자 통합을 유도하기 위해 첨가된 단백질 또는 시약이 필요하지 않는다. 바이러스 백터의 예는 레트로바이러스(예를 들어, 레트로비리과(Retroviridae family) 바이러스 백터), 아데노바이러스(예를 들어, Ad5, Ad26, Ad34, Ad35 및 Ad48), 파코바이러스(예를 들어, 아데노-연관 바이러스), 코로나바이러스, 음성 가닥 RNA 바이러스, 에컨대 오르토믹소바이러스(orthomyxovirus; 예를 들어, 인플루엔자 바이러스), 라브도바이러스(rhabdovirus; 예를 들어, 광견병 및 수포성 구내염 바이러스), 파라믹소바이러스(paramyxovirus; 예를 들어, 홍역 및 센다이(Sendai)), 양성 가닥 RNA 바이러스, 에컨대 피코르나바이러스 및 알파바이러스 및 아데노바이러스를 포함하는 이중 가닥 DNA 바이러스, 헤르페스바이러스(herpesvirus; 예를 들어, 1 및 2형 단순포진 바이러스, 엡스타인-바르 바이러스(Epstein-Barr virus), 거대세포바이러스, 복제 결핍 헤르페스 바이러스) 및 폭스바이러스(예를 들어, 백시니아, 변형된 백시니아 양카라(MVA), 계두(fowlpox) 및 카나리아 두창(canarypox))를 포함한다. 기타 바이러스는, 예를 들어 노워크(Norwalk) 바이러스, 토가바이러스(togavirus), 플라비바이러스(flavivirus), 레오바이러스(reovirus), 파코바이러스(papovavirus), 헤파드나바이러스(hepadnavirus), 인유두종 바이러스, 인간 거품형성 바이러스(foamy virus) 및 간염 바이러스를 포함한다. 레트로바이러스의 예는 조류 백혈증-육종, 조류 C-형 바이러스, 포유동물 C-형, B-형 바이러스, D-형 바이러스, 온코레트로바이러스(oncoretrovirus), HTLV-BLV 그룹, 렌티바이러스, 알파레트로바이러스, 감마레트로바이러스, 스푸마바이러스(spumavirus)를 포함한다(Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, Virology (Third Edition) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996). 기타 예는 쥐 백혈병 바이러스, 쥐 육종 바이러스, 마우스 유방 종양 바이러스, 소 백혈병 바이러스, 고양이 백혈병 바이러스, 고양이 육종 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 인간 T-세포 백혈병 바이러스, 개코원숭이 내인성 바이러스, 긴팔원숭이 유인원 백혈병 바이러스, 메이슨 파이버(Mason Pfizer) 원숭이 바이러스, 원숭이 면역결핍 바이러스, 원숭이 육종 바이러스, 라우스 육종 바이러스 및 렌티바이러스를 포함한다. 백터의 기타 예는, 예를 들어 미국 특허 5,801,030에 기재되어 있으며, 이의 교시내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 시스템 또는 시스템의 구성성분은 바이러스-유사 입자 또는 바이로솜을 이용하여 세포에 전달된다.

[1821] 세포 및 소낭-기반 담체

[1822] 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편, TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물은 소낭 또는 기타 멤브레인-기반 담체에서 세포에 투여될 수 있다.

[1823] 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM

조성물은 세포, 소낭 또는 기타 멤브레인-기반 담체에서 또는 이들을 통해 투여된다. 하나의 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물은 리포솜 또는 기타 유사한 소낭으로 제형화될 수 있다. 리포솜은 내부 수성 구획을 둘러싸고 있는 단층 또는 다층 지질 이중층 및 상대적으로 불침투성인 외부 친유성 인지질 이중층으로 구성된 구형의 소낭 구조이다. 리포솜은 음이온성, 중성 또는 양이온성일 수 있다. 리포솜은 생체 적합성이고 비독성이며, 친수성과 친유성 약물 분자를 둘 모두 전달할 수 있으며, 이들의 화물(cargo)을 혈장 효소에 의한 분해로부터 보호하고, 생물학적 멤브레인 및 혈액 뇌 장벽(BBB)을 가로질러 이들의 적재물을 수송한다(예를 들어, 검토를 위한 문헌[Spuch and Navarro, Journal of Drug Delivery, vol. 2011, Article ID 469679, 12 pages, 2011. doi:10.1155/2011/469679] 참조).

[1824] 소낭은 몇몇 상이한 유형의 지질로부터 제조될 수 있지만; 인지질은 약물 담체로서 리포솜을 생성하는 데 가장 흔하게 사용된다. 다층 소낭 지질을 제조하기 위한 방법이 당업계에 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 6,693,086을 참조하며, 다층 소낭 지질 제제에 관한 이의 교시내용은 본 명세서에 참조로 포함됨). 지질 필름이 수용액과 혼합되는 경우에 소낭 형성이 자발적으로 일어날 수 있지만, 이는 또한 균질기, 초음파 분쇄기, 또는 압출 장치를 사용함으로써 진탕 형태로 힘을 인가함으로써 촉진될 수 있다(예를 들어, 검토를 위한 문헌[Spuch and Navarro, Journal of Drug Delivery, vol. 2011, Article ID 469679, 12 pages, 2011. doi:10.1155/2011/469679] 참조). 압출된 지질은 문헌[Templeton et al., Nature Biotech, 15: 647-652, 1997]에 기재된 바와 같이 크기가 감소하는 필터를 통해 압출시킴으로써 제조될 수 있으며, 압출된 지질 제제에 관한 교시내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[1825] 지질 나노입자는 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편, TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물에 생체 적합성 및 생분해성 전달 시스템을 제공하는 담체의 다른 예이다. 나노구조화 지질 담체(nanostructured lipid carrier: NLC)는 변형된 고체 지질 나노입자(SLN)의 특성을 보유하고, 약물 안정성 및 적재 능력을 개선시키고, 약물 누출을 방지하는 SLN이다. 중합체 나노입자(PNP)는 약물 전달의 중요한 구성성분이다. 이들 나노입자는 특정 표적에 대한 약물 전달을 효과적으로 유도하고, 약물 안정성 및 약물의 제어 방출을 개선시킬 수 있다. 리포솜과 중합체를 조합한 새로운 유형의 담체인 지질-중합체 나노입자(PLN)가 또한 사용될 수 있다. 이들 나노입자는 PNP 및 리포솜의 상보적 이점을 갖는다. PLN은 코어-셸 구조로 구성되며; 중합체 코어는 안정한 구조를 제공하고, 인지질 셸은 양호한 생체 적합성을 제공한다. 이와 같이, 2개의 성분은 약물 캡슐화 효율 속도를 증가시키고, 표면 변형을 용이하게 하며, 수용성 약물의 누출을 방지한다. 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Li et al. 2017, Nanomaterials 7, 122; doi:10.3390/nano7060122]을 참조한다.

[1826] 예시적인 지질 나노입자는 국제 출원 PCT/US2014/053907에 개시되어 있으며, 이의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다. 예를 들어, PCT/US2014/053907의 단락 [403 내지 406] 또는 [410 내지 413]에 기재된 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편, TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물에 대한 담체로서 사용될 수 있다.

[1827] 추가의 예시적인 지질 나노입자는 미국 특허 10,562,849에 개시되어 있으며, 이의 전문은 본 명세서에 참조로 포함된다. 예를 들어, 미국 특허 10,562,849의 절립 1 내지 3에 기재된 바와 같은 화학식 I의 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편, TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물에 대한 담체로서 사용될 수 있다.

[1828] 나노입자 형성에 사용될 수 있는 지질(예를 들어, 지질 나노입자)은 예를 들어 참조로 포함되는 W02019217941의 표 4에 기재된 것을 포함하며, 예를 들어 지질-함유 나노입자는 W02019217941의 표 4의 지질 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 지질 나노입자는 추가적인 요소, 예컨대 중합체, 예컨대 참조로 포함되는 W02019217941의 표 5에 기재된 중합체를 포함할 수 있다.

[1829] 일부 구현예에서, 접합된 지질은 존재하는 경우 PEG-디아실글리세롤(DAG)(예컨대, 1-(모노메톡시-폴리에틸렌글리콜)-2,3-디미리스토일글리세롤(PEG-DMG)), PEG-디알킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라미드(Cer), 페길화 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE), PEG 석시네이트 디아실글리세롤(PEGs-DAG)(예컨대, 4-O-(2',3'-디(테트라데카노일옥시)프로필-1-O-(w-메톡시(폴리에톡시)에틸)부탄디오에이트(PEG-S-DMG)), PEG 디알콕시프로필카르바, N-(카르보닐-메톡시폴리에틸렌 글리콜 2000)-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 나트륨 염, 및 W02019051289의 표 2에 기재된 것(참조로 포함됨), 및 전술한 것들의 조합 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[1830] 일부 구현예에서, 지질 나노입자 내로 혼입될 수 있는 스테롤은 하나 이상의 콜레스테롤 또는 콜레스테롤 유도체, 예를 들어 참조로 포함되는 W02009/127060 또는 US2010/0130588에 있는 것을 포함한다. 추가의 예시적인 스

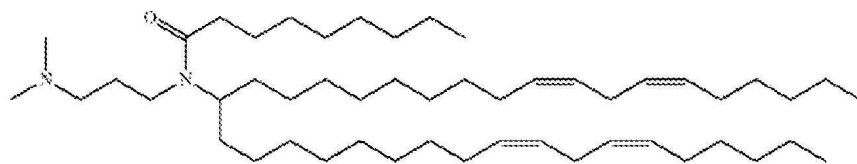
테롤은 본 명세서에 참조로 포함되는 문헌[Eygeris et al (2020)]에 기재된 것을 포함하는 피토스테롤을 포함한다.

[1831] 일부 구현예에서, 지질 입자는 이온화 가능한 지질, 비양이온성 지질, 입자의 응집을 저해하는 접합된 지질 및 스테롤을 포함한다. 이들 구성성분의 양은 원하는 특성을 달성하기 위해 독립적으로 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 지질 나노입자는 총 지질의 약 20 내지 약 90 몰%의 양의 이온화 가능한 지질(다른 구현예에서는 지질 나노입자에 존재하는 총 지질의 20 내지 70%(몰), 30 내지 60%(몰) 또는 40 내지 50%(몰); 약 50 몰% 내지 약 90 몰%일 수 있음), 총 지질의 약 5 몰% 내지 약 30 몰%의 양의 비양이온성 지질, 총 지질의 약 0.5 몰% 내지 약 20 몰%의 양의 접합된 지질, 및 총 지질의 약 20 몰% 내지 약 50 몰%의 양의 스테롤을 포함한다. 총 지질 대 핵산의 비율은 원하는 바와 같이 다양할 수 있다. 예를 들어, 총 지질 대 핵산(질량 또는 중량) 비율은 약 10:1 내지 약 30:1일 수 있다.

[1832] 일부 구현예에서, 지질 대 핵산 비율(질량/질량 비율; w/w 비율)은 약 1:1 내지 약 25:1, 약 10:1 내지 약 14:1, 약 3:1 내지 약 15:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 6:1 내지 약 9:1의 범위일 수 있다. 지질 및 핵산의 양은 원하는 N/P 비율, 예를 들어 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 N/P 비율을 제공하도록 조정될 수 있다. 일반적으로, 지질 나노입자 제형의 전체 지질 함량은 약 5 mg/ml 내지 약 30 mg/mL의 범위일 수 있다.

[1833] 본 명세서에 기재된 조성물, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 핵산(예를 들어, RNA)의 전달을 위한 지질 나노입자를 형성하기 위해 (예를 들어, 다른 지질 구성성분과 조합하여) 사용될 수 있는 지질 화합물의 일부 비제한적 예는 다음을 포함한다:

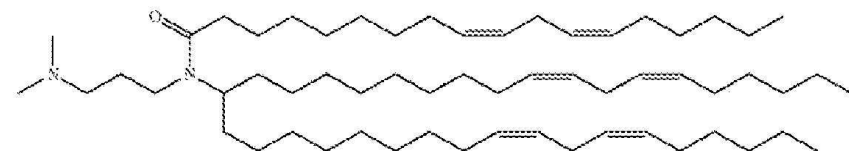
[1834] [화학적 i]



[1835]

[1836] 일부 구현예에서, 화학식 i를 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 간 및/또는 간세포에 전달하기 위해 사용된다.

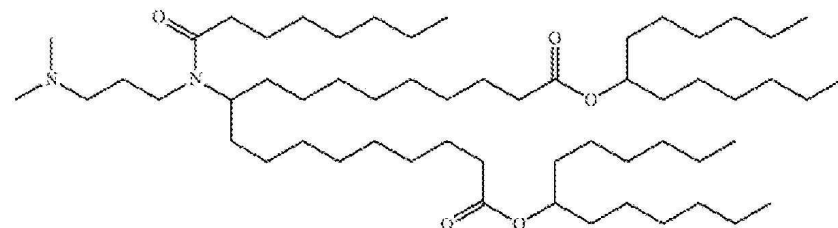
[1837] [화학적 ii]



[1838]

[1839] 일부 구현예에서, 화학식 ii를 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 간 및/또는 간세포에 전달하기 위해 사용된다.

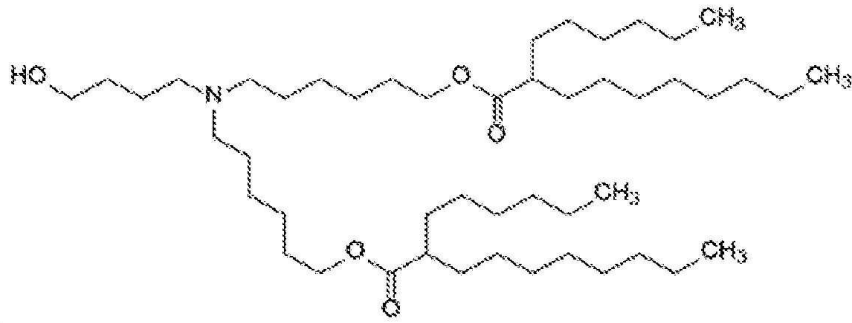
[1840] [화학적 iii]



[1841]

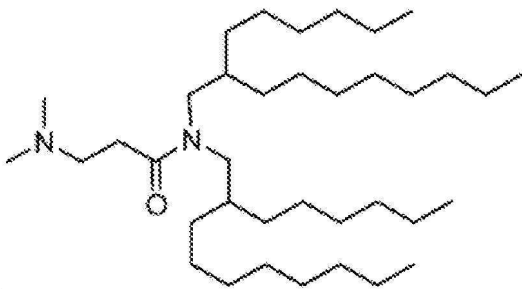
[1842] 일부 구현예에서, 화학식 iii을 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 간 및/또는 간세포에 전달하기 위해 사용된다.

[1843] [화학식 iv]



[1844]

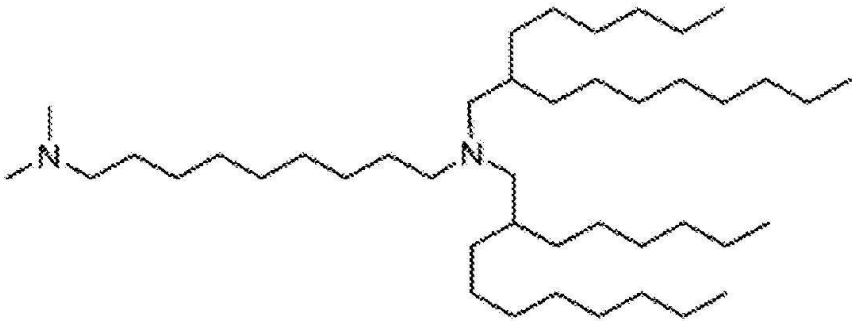
[1845] [화학식 v]



[1846]

[1847] 일부 구현예에서, 화학식 v를 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 간 및/또는 간세포에 전달하기 위해 사용된다.

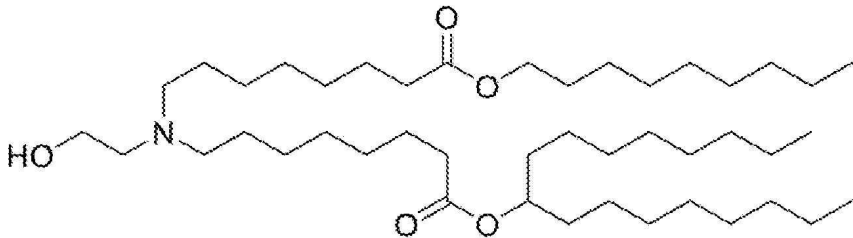
[1848] [화학식 vi]



[1849]

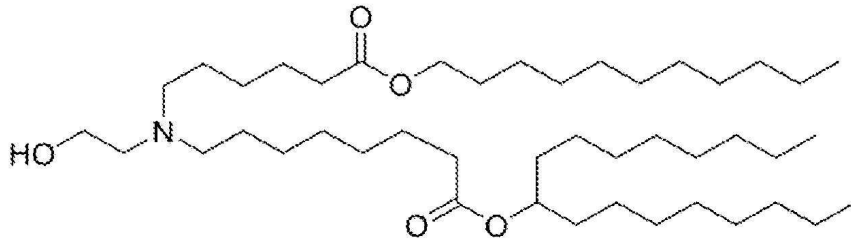
[1850] 일부 구현예에서, 화학식 vi를 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 간 및/또는 간세포에 전달하기 위해 사용된다.

[1851] [화학식 vii]



[1852]

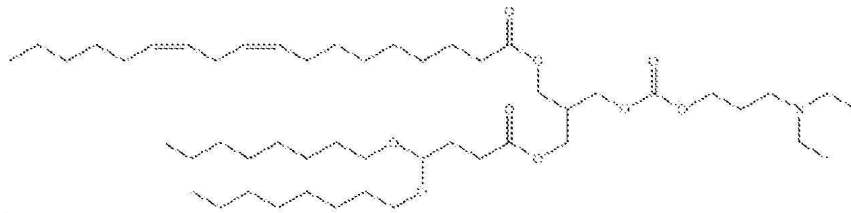
[1853] [화학식 viii]



[1854]

[1855] 일부 구현예에서, 화학식 viii을 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 간 및/또는 간세포에 전달하기 위해 사용된다.

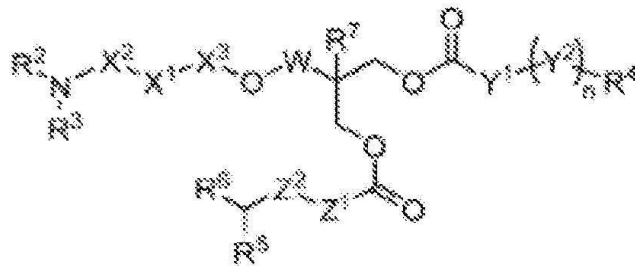
[1856] [화학식 ix]



[1857]

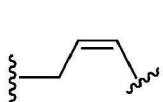
[1858] 일부 구현예에서, 화학식 ix를 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 간 및/또는 간세포에 전달하기 위해 사용된다.

[1859] [화학식 x]

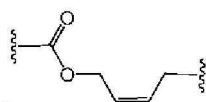


[1860]

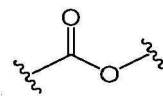
[1861] (여기서, X^1 은 O, NR^1 또는 직접 결합이고, X^2 는 C2-5 알킬렌이고, X^3 은 C(=O) 또는 직접 결합이고, R^1 은 H 또는 Me이고, R^3 은 Ci-3 알킬이고, R^2 는 Ci-3알킬이거나, R^2 는 이것이 부착된 질소 원자 및 X^2 의 1개 내지 3개의 탄소 원자와 함께 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성하거나, X^1 은 NR^1 이고, R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 5원 또는 6원 고리를 형성하거나, R^2 는 이들이 부착된 질소 원자 및 R^3 과 함께 5원, 6원 또는 7원 고리를 형성하고, Y^1 은 C2-12 알킬렌이고, Y^2 는 다음에서 선택되고,



(배향 상관없음)



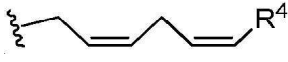
(배향 상관없음)



(배향 상관없음)

[1862]

[1863] n은 0 내지 3이고, R^4 는 Ci-15 알킬이고, Z^1 은 Ci-6 알킬렌 또는 직접 결합이고, Z^2 는 (배향 상관없음)이거나, 부재하며, 단, Z^1 이 직접 결합인 경우, Z^2 는 부재하고; R^5 는 C5-9 알킬 또는 C6-10 알콕시이고, R^6 은 C5-9 알킬 또는 C6-10 알콕시이고, W는 메틸렌 또는 직접 결합이며, R^7 은 H 또는 Me, 또는 이의 염이고,

단, R^3 및 R^2 는 C2 알킬이고, X^1 은 O이고, X^2 는 선형 C3 알킬렌이고, X^3 은 $C(=O)$ 이고, Y^1 은 선형 C6 알킬렌이고, $(Y^2)_n-R^4$ 는  이고, R^4 는 선형 C5 알킬이고, Z^1 은 C2 알킬렌이고, Z^2 는 부재하고, W는 메틸렌이고, R^7 은 H이며, R^5 및 R^6 은 Cx 알콕시가 아님).

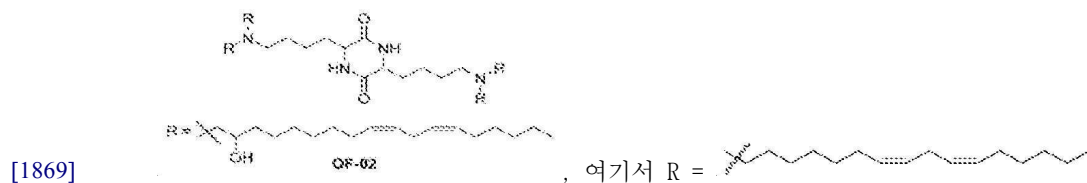
[1864] 일부 구현예에서, 화학식 xii를 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 간 및/또는 간세포에 전달하기 위해 사용된다.

[1865] [화학식 xi]

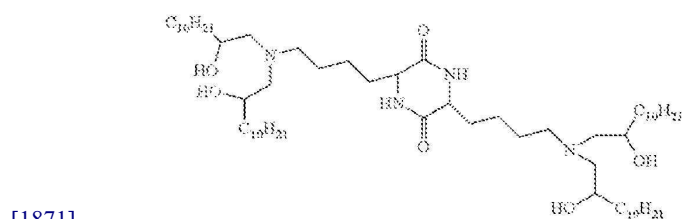


[1867] 일부 구현예에서, 화학식 xi를 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 간 및/또는 간세포에 전달하기 위해 사용된다.

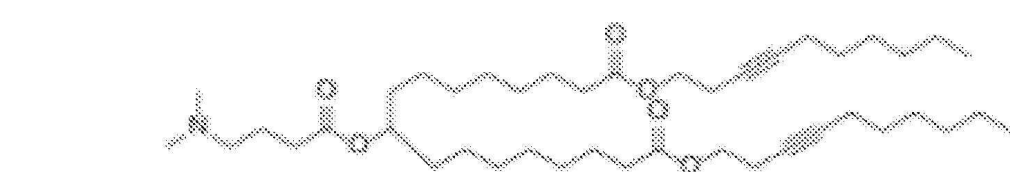
[1868] [화학식 xii]



[1870] [화학식 xiii]

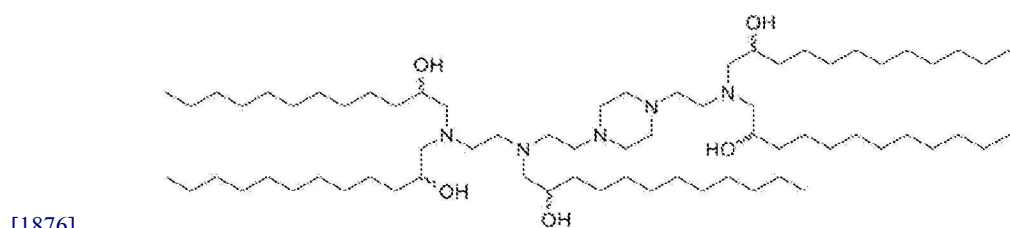


[1872] [화학식 xiv]



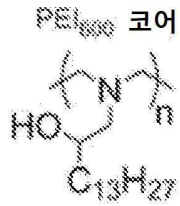
[1874] 일부 구현예에서 LNP는 화학식 xiii의 화합물 및 화학식 xiv의 화합물을 포함한다.

[1875] [화학식 xv]



[1877] 일부 구현예에서, 화학식 xv를 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 간 및/또는 간세포에 전달하기 위해 사용된다.

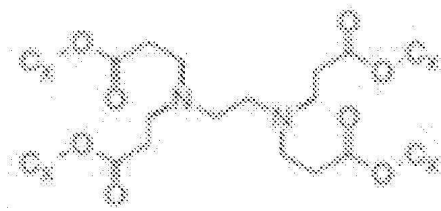
[1878] [화학식 xvi]



[1879]

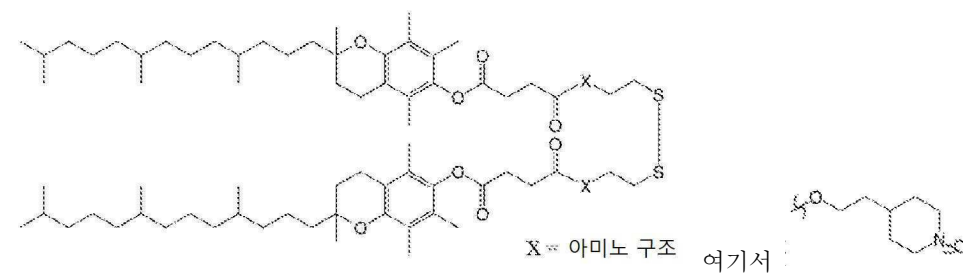
[1880] 일부 구현예에서, 화학식 xvi의 제형을 포함하는 LNP는 본 명세서에 기재된 TREM 조성물을 폐 내피 세포에 전달하기 위해 사용된다.

[1881] [화학식 xvii]



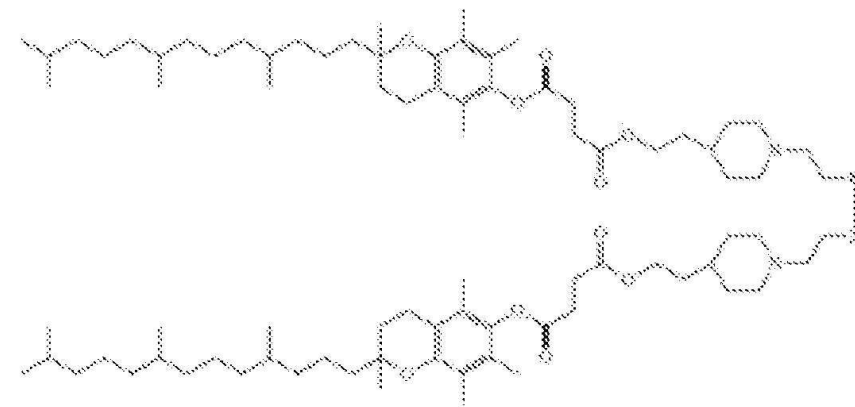
[1882]

[1883] [화학식 xviii(a)]



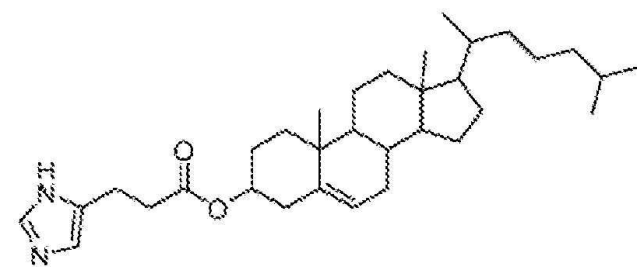
[1884]

[1885] [화학식 xviii(b)]



[1886]

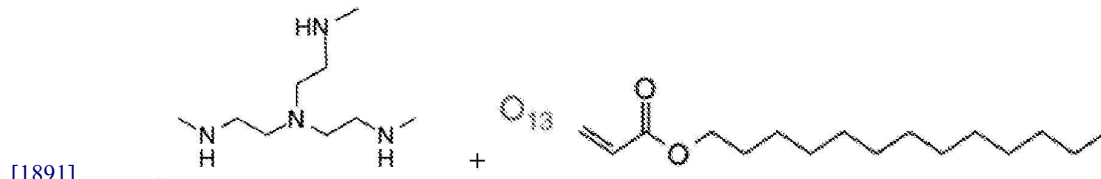
[1887] [화학식 xix]



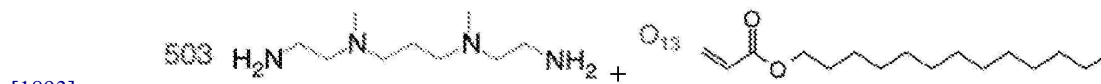
[1888]

[1889] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물, 예를 들어 본 명세서에 기재된 TREM의 전달을 위한 지질 나노입자를 형성하는 데 사용되는 지질 화합물은 다음 반응 중 하나에 의해 제조된다:

[1890] [화학식 xx(a)]



[1892] [화학식 xx(b)]



[1893]

[1894] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 조성물(예를 들어, TREM 조성물)은 이온화 가능한 지질을 포함하는 LNP로 제공된다. 일부 구현예에서, 이온화 가능한 지질은, 예를 들어 US9,867,888(전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)의 실시예 1에 기재된 바와 같은 헵타데칸-9-일 8-((2-하이드록시에틸)(6-옥소-6-(운데실옥시)헥실)아미노)옥타노에이트(SM-102)이다. 일부 구현예에서, 이온화 가능한 지질은 예를 들어 W02015/095340(전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)의 실시예 13에서 합성된 바와 같은 9Z,12Z)-3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-(((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필 옥타데카-9,12-디에노에이트(LP01)이다. 일부 구현예에서, 이온화 가능한 지질은 예를 들어 US2012/0027803(전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)의 실시예 7, 8 또는 9에서 합성된 바와 같은 디((Z)-논-2-엔-1-일) 9-((4-디메틸아미노)-부타노일)옥시)헵타데칸디오에이트(L319)이다. 일부 구현예에서, 이온화 가능한 지질은 예를 들어 W02010/053572(전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)의 실시예 14 및 16에서 합성된 바와 같은 1,1'-((2-(4-(2-((2-비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸)아잔디일)비스(도데칸-2-올)(C12-200)이다. 일부 구현예에서, 이온화 가능한 지질은 이미다졸 콜레스테롤 에스테르(ICE) 지질(3S, 10R, 13R, 17R)-10,13-디메틸-17-((R)-6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 3-(1H-이미다졸-4-일)프로파노에이트, 예를 들어, W02020/106946으로부터의 구조 (I)(전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)이다.

[1895] 일부 구현예에서, 이온화 가능한 지질은 양이온성 지질, 이온화 가능한 양이온성 지질, 예를 들어 pH에 따라 양으로 하전된 형태 또는 중성 형태로 존재할 수 있는 양이온성 지질, 또는 용이하게 양성자화될 수 있는 아민-함유 지질일 수 있다. 일부 구현예에서, 양이온성 지질은, 예를 들어 생리학적 조건 하에 양으로 하전될 수 있는 지질이다. 예시적인 양이온성 지질은 양전하를 갖는 하나 이상의 아민기(들)를 포함한다. 일부 구현예에서, 지질 입자는 하나 이상의 중성 지질, 이온화 가능한 아민-함유 지질, 생분해성 알킨 지질, 스테로이드, 고도불포화 지질을 포함하는 인지질, 구조적 지질(예를 들어, 스테롤), PEG, 콜레스테롤 및 중합체 접합된 지질과 제형화된 양이온성 지질을 포함한다. 일부 구현예에서, 양이온성 지질은 이온화 가능한 양이온성 지질일 수 있다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 예시적인 양이온성 지질은 6.0 초과와 유효 pKa를 가질 수 있다. 구현예에서, 지질 나노입자는 제1 양이온성 지질과 상이한 유효 pKa(예를 들어, 제1 유효 pKa 초과)를 갖는 제2 양이온성 지질을 포함할 수 있다. 지질 나노입자는 40 내지 60 몰 퍼센트의 양이온성 지질, 중성 지질, 스테로이드, 중합체 접합된 지질, 및 지질 나노입자 내에 캡슐화되거나 지질 나노입자와 회합된 치료제, 예를 들어 본 명세서에 기재된 TREM을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, TREM은 양이온성 지질과 공동-제형화된다. TREM은 LNP, 예를 들어 양이온성 지질을 포함하는 LNP의 표면에 흡착될 수 있다. 일부 구현예에서, TREM은 LNP, 예를 들어 양이온성 지질을 포함하는 LNP에 캡슐화될 수 있다. 일부 구현예에서, 지질 나노입자는, 예를 들어 표적화제로 코팅된 표적화 모이어티를 포함할 수 있다. 구현예에서, LNP 제형은 생분해성이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 지질, 예를 들어 화학식 I, ii, iii, vii 및/또는 ix을 포함하는 지질 나노입자는 TREM의 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 95%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 100%를 캡슐화한다.

[1896] 지질 나노입자 제형에 사용될 수 있는 예시적인 이온화 가능한 지질은 제한 없이 본 명세서에 참조로 포함되는 W02019051289의 표 1에 열거된 것을 포함한다. 추가의 예시적인 지질은 제한 없이 다음 화학식 중 하나 이상을

포함한다: US2016/0311759의 X; US20150376115 또는 US2016/0376224의 I; US20160151284의 I, II 또는 III; US20170210967의 I, IA, II, 또는 IIA; US20150140070의 I-c; US2013/0178541의 A; US2013/0303587 또는 US2013/0123338의 I; US2015/0141678의 I; US2015/0239926의 II, III, IV, 또는 V; US2017/0119904의 I; WO2017/117528의 I 또는 II; US2012/0149894의 A; US2015/0057373의 A; WO2013/116126의 A; US2013/0090372의 A; US2013/0274523의 A; US2013/0274504의 A; US2013/0053572의 A; WO2013/016058의 A; WO2012/162210의 A; US2008/042973의 I; US2012/01287670의 I, II, III, 또는 IV; US2014/0200257의 I 또는 II; US2015/0203446의 I, II, 또는 III; US2015/0005363의 I 또는 III; US2014/0308304의 I, IA, IB, IC, ID, II, IIA, IIB, IIC, IID, 또는 III-XXIV; US2013/0338210의; WO2009/132131의 I, II, III, 또는 IV; US2012/01011478의 A; US2012/0027796의 I 또는 XXXV; US2012/0058144의 XIV 또는 XVII; US2013/0323269의; US2011/0117125의 I; US2011/0256175의 I, II, 또는 III; US2012/0202871의 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII; US2011/0076335의 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, X, XII, XIII, XIV, XV, 또는 XVI; US2006/008378의 I 또는 II; US2013/0123338의 I; US2015/0064242의 I 또는 X-A-Y-Z; US2013/0022649의 XVI, XVII, 또는 XVIII; US2013/0116307의 I, II, 또는 III; US2013/0116307의 I, II, 또는 III; US2010/0062967의 I 또는 II; US2013/0189351의 I-X; US2014/0039032의 I; US2018/0028664의 V; US2016/0317458의 I; US2013/0195920의 I; US10,221,127의 5, 6, 또는 10; WO2018/081480의 III-3; WO2020/081938의 I-5 또는 I-8; US9,867,888의 18 또는 25; US2019/0136231의 A; WO2020/219876의 II; US2012/0027803의 1; US2019/0240349의 OF-02; US10,086,013의 23; 문헌 [Miao et al (2020)]의 cKK-E12/A6; WO2010/053572의 C12-200; 문헌 [Dahlman et al (2017)]의 7C1; 문헌 [Whitehead et al]의 304-013 또는 503-013; US9,708,628의 TS-P4C2; WO2020/106946의 I; WO2020/106946의 I.

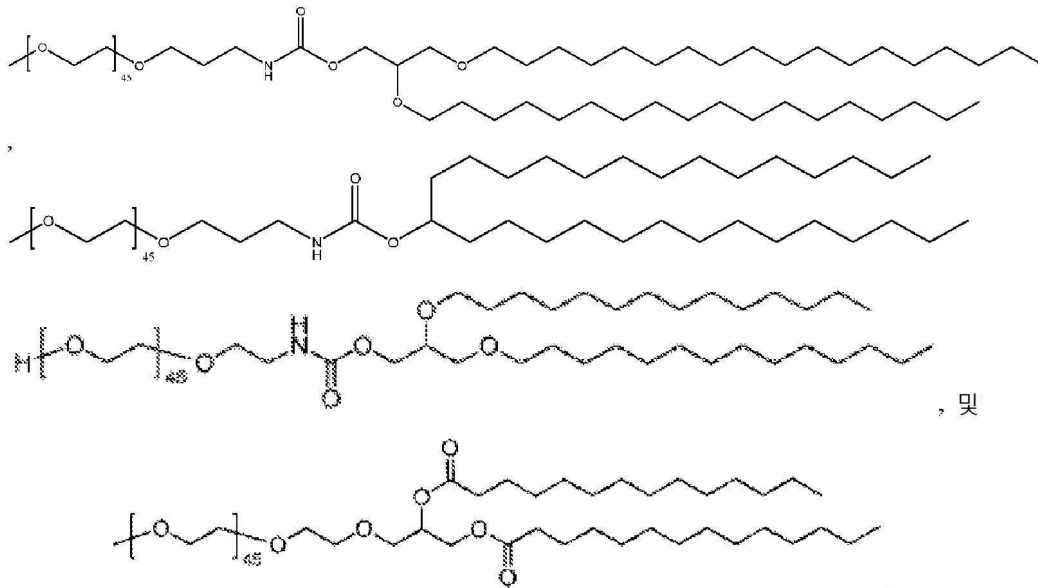
[1897] 일부 구현예에서, 이온화 가능한 지질은 예를 들어 WO2019051289A9(전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)의 실시예 9에 기재된 바와 같은 MC3(6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일-4-(디메틸아미노) 부타노에이트(DLin-MC3-DMA 또는 MC3)이다. 일부 구현예에서, 이온화 가능한 지질은, 예를 들어 WO2019051289A9(전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)의 실시예 10에 기재된 바와 같은 지질 ATX-002이다. 일부 구현예에서, 이온화 가능한 지질은, 예를 들어 WO2019051289A9(전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)의 실시예 11에 기재된 바와 같은 (13Z,16Z)-A,A-디메틸-3-노닐도코사-13,16-디엔-1-아민(화합물 32)이다. 일부 구현예에서, 이온화 가능한 지질은, 예를 들어 WO2019051289A9(전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)의 실시예 12에 기재된 바와 같은 화합물 6 또는 화합물 22이다.

[1898] 예시적인 비양이온성 지질은 디스테아로일-sn-글리세로-포스포에탄올아민, 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), 팔미토일올레오일포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복실레이트(DOPE-mal), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 모노메틸-포스파티딜에탄올아민(예컨대, 16-0-모노메틸 PE), 디메틸- 포스파티딜에탄올아민(예컨대, 16-0-디메틸 PE), 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일-포스파티딜에탄올아민(SOPE), 수소화 대두 포스파티딜콜린(HSPC), 계란 포스파티딜콜린(EPC), 디올레오일포스파티딜세린(DOPS), 스펅고미엘린(SM), 디미리스토일 포스파티딜콜린(DMPC), 디미리스토일 포스파티딜글리세롤(DMPG), 디스테아로일포스파티딜글리세롤(DSPG), 디에루코일포스파티딜콜린(DEPC), 팔미토일올레오일포스파티딜글리세롤(POPG), 디엘라이도일-포스파티딜에탄올아민(DEPE), 레시틴, 포스파티딜에탄올아민, 리소레시틴, 리소포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 스펅고미엘린, 계란 스펅고미엘린(ESM), 세팔린, 카디오리핀, 포스파티드산, 세레브로사이드, 디세틸포스페이트, 리소포스파티딜콜린, 디리놀레오일포스파티딜콜린, 또는 이의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 디아실포스파티딜콜린 및 디아실포스파티딜에탄올아민 인지질이 또한 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 이들 지질에서 아실기는 바람직하게는 C10-C24 탄소 사슬을 갖는 지방산, 예를 들어 라우로일, 미리스토일, 파이미토일, 스테아로일 또는 올레오일로부터 유래된 아실기이다. 추가의 예시적인 지질은 특정 구현예에서, 제한 없이 본 명세서에 참조로 포함되는 문헌[Kim et al. (2020) dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c01386]에 기재된 것을 포함한다. 이러한 지질은 일부 구현예에서, mRNA(예를 들어, DGTS)를 이용한 간 형질주입을 개선시키는 것으로 밝혀진 식물 지질을 포함한다.

[1899] 지질 나노입자에 사용하기에 적합한 비양이온성 지질의 다른 예는 제한 없이 비인 지질, 예를 들어 스테아릴아민, 도데실아민, 헥사데실아민, 아세틸 팔미테이트, 글리세롤 리시놀레이트, 헥사데실 스테아레이트, 이소프로필 미리스테이트, 양쪽성 아크릴 중합체, 트리에탄올아민-라우릴 설페이트, 알킬-아릴 설페이트 폴리에틸옥실화 지방산 아마이드, 디옥타데실 디메틸 암모늄 브로마이드, 세라마이드 및 스펅고미엘린 등을 포함한다. 다른 비

양이온성 지질은 W02017/099823 또는 미국 특허 공개공보 US2018/0028664에 기재되어 있으며, 그 내용은 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

- [1900] 일부 구현예에서, 비양이온성 지질은 올레산 또는 전문이 본 명세서에 참조로 포함된 US2018/0028664의 화학식 I, II 또는 IV의 화합물이다. 비양이온성 지질은 예를 들어 지질 나노입자에 존재하는 총 지질의 0 내지 30%(몰)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 비양이온성 지질 함량은 지질 나노입자에 존재하는 총 지질의 5 내지 20%(몰) 또는 10 내지 15%(몰)이다. 일 구현예에서, 이온화 가능한 지질 대 중성 지질의 몰 비율은 약 2:1 내지 약 8:1(예를 들어, 약 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7: 1 또는 8:1)의 범위이다.
- [1901] 일부 구현예에서, 지질 나노입자는 임의의 인지질을 포함하지 않는다.
- [1902] 일부 양태에서, 지질 나노입자는 막 무결성을 제공하기 위해 스테롤과 같은 구성성분을 추가로 포함할 수 있다. 지질 나노입자에 사용될 수 있는 하나의 예시적인 스테롤은 콜레스테롤 및 이의 유도체이다. 콜레스테롤 유도체의 비제한적인 예는 극성 유사체, 예컨대 5a-초이에스타놀(choiestanol), 53-코프로스타놀, 초이에스테틸-(2'-하이드록시)-에틸 에테르, 초이에스테틸-(4'-하이드록시)-부틸 에테르 및 6-케토콜레스타놀; 비극성 유사체, 예컨대 5a-콜레스탄, 콜레스테논, 5a-콜레스타논, 5p-콜레스타논 및 콜레스테릴 데카노에이트; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 콜레스테롤 유도체는 극성 유사체, 예를 들어 초이에스테틸-(4'-하이드록시)-부틸 에테르이다. 예시적인 콜레스테롤 유도체는 PCT 공개공보 W02009/127060 및 미국 특허 공개공보 US2010/0130588에 기재되어 있으며, 이들 각각은 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [1903] 일부 구현예에서, 막 무결성을 제공하는 구성성분, 예컨대 스테롤은 지질 나노입자에 존재하는 총 지질의 0 내지 50%(몰)(예를 들어, 0 내지 10%, 10 내지 20%, 20 내지 30%, 30 내지 40% 또는 40 내지 50%)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 구성성분은 지질 나노입자의 총 지질 함량의 20 내지 50%(몰) 30 내지 40%(몰)이다.
- [1904] 일부 구현예에서, 지질 나노입자는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 접합된 지질 분자를 포함할 수 있다. 일반적으로, 이들은 지질 나노입자의 응집을 억제하고/하거나 입체 안정화를 제공하는 데 사용된다. 예시적인 접합된 지질은 PEG-지질 접합체, 폴리옥사졸린(POZ)-지질 접합체, 폴리아미드-지질 접합체(예컨대, ATTA-지질 접합체), 양이온성-중합체 지질(CPL) 접합체, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 접합된 지질 분자는 PEG-지질 접합체, 예를 들어 (메톡시 폴리에틸렌 글리콜)-접합된 지질이다.
- [1905] 예시적인 PEG-지질 접합체는 PEG-디아실글리세롤(DAG)(예컨대, 1-(모노메톡시-폴리에틸렌글리콜)-2,3-디미리스토일글리세롤(PEG-DMG)), PEG-디아킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라마이드(Cer), 폐길화 포스포티딜에탄올로아민(PEG-PE), PEG 석시네이트 디아실글리세롤(PEGs-DAG)(예컨대, 4-O-(2',3'-디(테트라데카노일옥시)프로필-1-O-(w-메톡시(폴리에톡시)에틸) 부탄디오에이트(PEG-S-DMG)), PEG 디알콕시프로필카르바, N-(카보닐-메톡시폴리에틸렌 글리콜 2000)-1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 나트륨 염, 또는 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가의 예시적인 PEG-지질 접합체는, 예를 들어 이의 모든 내용이 전문이 본 명세서에 참조로 포함되는 US5,885,613, US6,287,591, US2003/0077829, US2003/0077829, US2005/0175682, US2008/0020058, US2011/0117125, US2010/0130588, US2016/0376224, US2017/0119904, 및 US/099823에 기재되어 있다.
- [1906] 일부 구현예에서, PEG-지질은 이의 모든 내용이 전문이 본 명세서에 참조로 포함되는 US2018/0028664의 화학식 III, III-a-I, III-a-2, III-b-1, III-b-2 또는 V의 화합물이다. 일부 구현예에서, PEG-지질은 이들 둘 모두의 내용이 전문이 본 명세서에 참조로 포함되는 US20150376115 또는 US2016/0376224의 화학식 II이다. 일부 구현예에서, PEG-DAA 접합체는 예를 들어 PEG-디라우릴옥시프로필, PEG-디미리스틸옥시프로필, PEG-디팔미틸옥시프로필, 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필일 수 있다. PEG-지질은 PEG-DMG, PEG-디라우릴글리세롤, PEG-디팔미토일글리세롤, PEG-디스테릴글리세롤, PEG-디라우릴글리카미드, PEG-디미리스틸글리카미드, PEG-디팔미토일글리카미드, PEG-디스테릴글리카미드, PEG-콜레스테롤(1-[8'-(콜레스트-5-엔-3[베타]-옥시)카복사미도-3',6'-디옥사옥타닐]카바모일-[오메가]-메틸-폴리(에틸렌 글리콜), PEG-DMB(3,4-디테트라데코실벤질-[오메가]-메틸-폴리(에틸렌 글리콜) 에테르), 및 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000] 중 하나 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, PEG-지질은 PEG-DMG, 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000]를 포함한다. 일부 구현예에서, PEG-지질은 다음으로부터 선택되는 구조를 포함한다:



, 및

[1907]

[1908]

일부 구현예에서, PEG 이외의 분자와 접합된 지질이 또한 PEG-지질 대신에 사용될 수 있다. 예를 들어, 폴리옥사졸린(POZ)-지질 접합체, 폴리아미드-지질 접합체(예를 들어, ATTA-지질 접합체), 및 양이온성-중합체 지질(GPL) 접합체가 PEG-지질 대신에 또는 이에 첨가하여 사용될 수 있다.

[1909]

예시적인 접합된 지질, 즉 PEG-지질, (POZ)-지질 접합체, ATTA-지질 접합체 및 양이온성 중합체-지질은 이의 모든 내용이 전문이 본 명세서에 참조로 포함되는 WO2019051289A9의 표 2에 열거된 PCT 및 LIS 특허 출원에 기재되어 있다.

[1910]

일부 구현예에서, PEG 또는 접합된 지질은 지질 나노입자에 존재하는 총 지질의 0 내지 20%(몰)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PEG 또는 접합된 지질 함량은 지질 나노입자에 존재하는 총 지질의 0.5 내지 10% 또는 2 내지 5%(몰)이다. 이온화 가능한 지질, 비양이온성 지질, 스테롤 및 PEG/접합된 지질의 몰비는 필요에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 지질 입자는 물 또는 조성물의 총 중량 대비 30 내지 70%의 이온화 가능한 지질, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 0 내지 60%의 콜레스테롤, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 0 내지 30%의 비양이온성 지질, 및 물 또는 조성물의 총 중량 대비 1 내지 10%의 접합된 지질을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 물 또는 조성물의 총 중량 대비 30 내지 40%의 이온화 가능한 지질, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 40 내지 50%의 콜레스테롤, 및 물 또는 조성물의 총 중량 대비 10 내지 20%의 비양이온성 지질을 포함한다. 일부 다른 구현예에서, 조성물은 물 또는 조성물의 총 중량 대비 50 내지 75%의 이온화 가능한 지질, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 20 내지 40%의 콜레스테롤, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 5 내지 10%의 비양이온성 지질, 및 물 또는 조성물의 총 중량 대비 1 내지 10%의 접합된 지질이다. 조성물은 물 또는 조성물의 총 중량 대비 60 내지 70%의 이온화 가능한 지질, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 25 내지 35%의 콜레스테롤, 및 물 또는 조성물의 총 중량 대비 5 내지 10%의 비양이온성 지질을 함유할 수 있다. 조성물은 또한 물 또는 조성물의 총 중량 대비 최대 90%의 이온화 가능한 지질, 및 물 또는 조성물의 총 중량 대비 2 내지 15%의 비양이온성 지질을 함유할 수 있다. 제형은 또한 예를 들어 물 또는 조성물의 총 중량 대비 8 내지 30%의 이온화 가능한 지질, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 5 내지 30%의 비양이온성 지질, 및 물 또는 조성물의 총 중량 대비 0 내지 20%의 콜레스테롤; 물 또는 조성물의 총 중량 대비 4 내지 25%의 이온화 가능한 지질, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 4 내지 25%의 비양이온성 지질, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 2 내지 25%의 콜레스테롤, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 10 내지 35%의 접합된 지질, 및 물 또는 조성물의 총 중량 대비 5%의 콜레스테롤; 또는 물 또는 조성물의 총 중량 대비 2 내지 30%의 이온화 가능한 지질, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 2 내지 30%의 비양이온성 지질, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 1 내지 15%의 콜레스테롤, 물 또는 조성물의 총 중량 대비 2 내지 35%의 접합 지질, 및 물 또는 조성물의 총 중량 대비 1 내지 20%의 콜레스테롤; 또는 물 또는 조성물의 총 중량 대비 심지어 최대 90%의 이온화 가능한 지질, 및 물 또는 조성물의 총 중량 대비 2 내지 10%의 비양이온성 지질, 또는 물 또는 조성물의 총 중량 대비 심지어 최대 100%의 양이온성 지질을 포함하는, 지질 나노입자 제형일 수 있다. 일부 구현예에서, 지질 입자 제형은 이온화 가능한 지질, 인지질, 콜레스테롤 및 PEG화 지질을 50:10:38.5:1.5의 몰비로 포함한다. 일부 다른 구현예에서, 지질 입자 제형은 이온화 가능한 지질, 콜레스테롤 및 PEG화 지질을 60:38.5:1.5의 몰비로 포함한다.

- [1911] 일부 구현예에서, 지질 입자는 이온화 가능한 지질, 비양이온성 지질(예를 들어, 인지질), 스테롤(예를 들어, 콜레스테롤) 및 PEG화 지질을 포함하고, 여기서 지질의 몰비는 이온화 가능한 지질에 대해 20 몰퍼센트 내지 70 몰퍼센트의 범위이고 표적은 40 몰퍼센트 내지 60 몰퍼센트 범위이며, 비양이온성 지질의 몰 퍼센트는 0 내지 30의 범위이고 표적은 0 내지 15의 범위이며, 스테롤의 몰 퍼센트는 20 내지 70의 범위이고 표적은 30 내지 50의 범위이며, PEG화 지질의 몰 퍼센트는 1 내지 6의 범위이고 표적은 2 내지 5의 범위이다.
- [1912] 일부 구현예에서, 지질 입자는 50:10:38.5:1.5의 몰비로 이온화 가능한 지질/비양이온성 지질/스테롤/접합된 지질을 포함한다.
- [1913] 일 양태에서, 본 개시내용은 인지질, 레시틴, 포스파티딜콜린 및 포스파티딜에탄올아민을 포함하는 지질 나노입자 제형을 제공한다.
- [1914] 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 화합물이 또한 포함될 수 있다. 이들 화합물은 별도로 투여될 수 있거나, 추가 화합물이 본 발명의 지질 나노입자에 포함될 수 있다. 즉, 지질 나노입자는 핵산 외에 다른 화합물, 또는 제1 핵산과 상이한 적어도 제2 핵산을 함유할 수 있다. 제한 없이, 다른 추가 화합물은 작거나 큰 유기 또는 무기 분자, 당류, 이당류, 삼당류, 올리고당류, 다당류, 펩타이드, 단백질, 펩타이드 유사체 및 이의 유도체, 펩타이드모방체, 핵산, 핵산 유사체 및 유도체, 생물학적 물질로부터 제조된 추출물, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [1915] 일부 구현예에서, LNP는 표적화 도메인의 첨가에 의해 특이적 조직으로 지시된다. 예를 들어, 생물학적 리간드는 동족 수용체를 표시하는 세포와의 상호작용을 향상시키기 위해 LNP의 표면 상에 표시될 수 있으며, 따라서 세포가 수용체를 발현하는 조직과의 회합 및 조직에 대한 카고 전달을 구동할 수 있다. 일부 구현예에서, 생물학적 리간드는 간으로의 전달을 구동하는 리간드일 수 있고, 예를 들어 GalNAc를 표시하는 LNP는 아시알로당단백질 수용체(ASGPR)를 표시하는 간세포에 대한 핵산 카고의 전달을 초래한다. 문헌[Akinc et al. Mol Ther 18(7):1357-1364 (2010)]의 연구는 관찰 가능한 LNP 카고 효과에 대해 ASGPR에 의존하는 LNP를 생성하기 위한 PEG-지질(GalNAc-PEG-DSG)에 대한 3가 GalNAc 리간드의 접합을 교시한다(예를 들어, 상기의 문헌[Akinc et al. 2010]의 도 6 참조). 예를 들어, 엽산, 트랜스페린 또는 항체를 혼입하는 다른 리간드-표시 LNP 제형은, 그 안에 사용된 참조 문헌, 즉 Kolhatkar et al., Curr Drug Discov Technol. 2011 8:197-206; Musacchio and Torchilin, Front Biosci. 2011 16:1388-1412; Yu et al., Mol Membr Biol. 2010 27:286-298; Patil et al., Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2008 25:1-61; Benoit et al., Biomacromolecules. 2011 12:2708-2714; Zhao et al., Expert Opin Drug Deliv. 2008 5:309-319; Akinc et al., Mol Ther. 2010 18:1357-1364; Srinivasan et al., Methods Mol Biol. 2012 820:105-116; Ben-Arie et al., Methods Mol Biol. 2012 757:497-507; Peer 2010 J Control Release. 20:63-68; Peer et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 104:4095-4100; Kim et al., Methods Mol Biol. 2011 721:339-353; Subramanya et al., Mol Ther. 2010 18:2028-2037; Song et al., Nat Biotechnol. 2005 23:709-717; Peer et al., Science. 2008 319:627-630; 및 Peer and Lieberman, Gene Ther. 2011 18:1127-1133에 더하여, 전문이 본 명세서에 참조로 포함되는 WO2017223135에 논의되어 있다.
- [1916] 일부 구현예에서, LNP는 전통적인 구성성분, 예컨대 이온화 가능한 양이온성 지질, 양친매성 인지질, 콜레스테롤 및 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG) 지질을 포함하는 제형에 선택적 ORgan 표적화(SORT) 분자를 첨가함으로써 조직 특이적 활성화에 대해 선택된다. 문헌[Cheng et al. Nat Nanotechnol 15(4):313-320 (2020)]의 교시는 보충 "SORT" 구성성분의 첨가가 생체 내 RNA 전달 프로파일을 정확하게 변경하고 SORT 분자의 백분율 및 생물물리학적 특성의 함수로서 조직 특이적(예를 들어, 폐, 간, 비장) 유전자 전달 및 편집을 매개함을 보여준다.
- [1917] 일부 구현예에서, LNP는 생분해성, 이온화 가능한 지질을 포함한다. 일부 구현예에서, LNP는 또한 3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-((((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에노에이트)라고 하는 (9Z,12Z)-3-((4,4-비스(옥틸옥시)부타노일)옥시)-2-((((3-(디에틸아미노)프로폭시)카보닐)옥시)메틸)프로필 옥타데카-9,12-디에노에이트, 또는 다른 이온화 가능한 지질을 포함한다. 예를 들어, WO2019/067992, WO/2017/173054, WO2015/095340 및 WO2014/136086, 뿐만 아니라 그 안에 제공된 참조문헌의 지질을 참조한다. 일부 구현예에서, LNP 지질과 관련하여 양이온성 및 이온 가능한이란 용어는 상호교환 가능하며, 예를 들어 이온화 가능한 지질은 pH에 따라 양이온성이다.
- [1918] 일부 구현예에서, LNP 제형의 평균 LNP 직경은 예를 들어 동적 광 산란(DLS)에 의해 측정된 수십 nm 내지 수백 nm일 수 있다. 일부 구현예에서, LNP 제형의 평균 LNP 직경은 약 40 nm 내지 약 150 nm, 예컨대 약 40 nm, 45 nm, 50 nm, 55 nm, 60 nm, 65 nm, 70 nm, 75 nm, 80 nm, 85 nm, 90 nm, 95 nm, 100 nm, 105 nm, 110 nm, 115

nm, 120 nm, 125 nm, 130 nm, 135 nm, 140 nm, 145 nm 또는 150 nm일 수 있다. 일부 구현예에서, LNP 제형의 평균 LNP 직경은 약 50 nm 내지 약 100 nm, 약 50 nm 내지 약 90 nm, 약 50 nm 내지 약 80 nm, 약 50 nm 내지 약 70 nm, 약 50 nm 내지 약 60 nm, 약 60 nm 내지 약 100 nm, 약 60 nm 내지 약 90 nm, 약 60 nm 내지 약 80 nm, 약 60 nm 내지 약 70 nm, 약 70 nm 내지 약 100 nm, 약 70 nm 내지 약 90 nm, 약 70 nm 내지 약 80 nm, 약 80 nm 내지 약 100 nm, 약 80 nm 내지 약 90 nm, 또는 약 90 nm 내지 약 100 nm일 수 있다. 일부 구현예에서, LNP 제형의 평균 LNP 직경은 약 70 nm 내지 약 100 nm일 수 있다. 특정 구현예에서, LNP 제형의 평균 LNP 직경은 약 80 nm일 수 있다. 일부 구현예에서, LNP 제형의 평균 LNP 직경은 약 100 nm일 수 있다. 일부 구현예에서, LNP 제형의 평균 LNP 직경은 약 1 mm 내지 약 500 mm, 약 5 mm 내지 약 200 mm, 약 10 mm 내지 약 100 mm, 약 20 mm 내지 약 80 mm, 약 25 mm 내지 약 60 mm, 약 30 mm 내지 약 55 mm, 약 35 mm 내지 약 50 mm, 또는 약 38 mm 내지 약 42 mm의 범위이다.

- [1919] 일부 경우에, LNP는 비교적 균질할 수 있다. 다분산 지수는 LNP의 균질성, 예를 들어 지질 나노입자의 입자 크기 분포를 나타내는 데 사용될 수 있다. 작은(예를 들어, 0.3 미만) 다분산 지수는 일반적으로 좁은 입자 크기 분포를 나타낸다. LNP는 약 0 내지 약 0.25, 예컨대 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.10, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20, 0.21, 0.22, 0.23, 0.24 또는 0.25의 다분산 지수를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, LNP의 다분산 지수는 약 0.10 내지 약 0.20일 수 있다.
- [1920] LNP의 제타 전위는 조성물의 계면 동전위를 나타내기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제타 전위는 LNP의 표면 전하를 나타낼 수 있다. 더 고도로 하전된 중은 신체의 세포, 조직 및 기타 요소와 바람직하지 않게 상호작용할 수 있기 때문에, 상대적으로 낮은 전하(양전하 또는 음전하)를 갖는 지질 나노입자가 일반적으로 바람직하다. 일부 구현예에서, LNP의 제타 전위는 약 -10 mV 내지 약 +20 mV, 약 -10 mV 내지 약 +15 mV, 약 -10 mV 내지 약 +10 mV, 약 -10 mV 내지 약 +5 mV, 약 -10 mV 내지 약 0 mV, 약 -10 mV 내지 약 -5 mV, 약 -5 mV 내지 약 +20 mV, 약 -5 mV 내지 약 +15 mV, 약 -5 mV 내지 약 +10 mV, 약 -5 mV 내지 약 +5 mV, 약 -5 mV 내지 약 0 mV, 약 0 mV 내지 약 +20 mV, 약 0 mV 내지 약 +15 mV, 약 0 mV 내지 약 +10 mV, 약 0 mV 내지 약 +5 mV, 약 +5 mV 내지 약 +20 mV, 약 +5 mV 내지 약 +15 mV, 또는 약 +5 mV 내지 약 +10 mV일 수 있다.
- [1921] TREM의 캡슐화 효율은 제공된 초기 양에 대한, 캡슐화되거나 다르게 제조 후 LNP와 연관되는 TREM의 양을 나타낸다. 캡슐화 효율은 높은 것이 바람직하다(예를 들어, 100%에 가까운 것). 캡슐화 효율은, 예를 들어 지질 나노입자를 하나 이상의 유기 용매 또는 세제로 분해하기 전후에 지질 나노입자를 함유하는 용액 중 TREM의 양을 비교함으로써 측정될 수 있다. 음이온 교환 수지는 용액 중 유리 단백질 또는 핵산(예를 들어, RNA)의 양을 측정하는 데 사용될 수 있다. 형광은 용액 중 유리 TREM의 양을 측정하는 데 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 지질 나노입자에 대해, TREM의 캡슐화 효율은 적어도 50%, 예를 들어 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%일 수 있다. 일부 구현예에서, 캡슐화 효율은 적어도 80%일 수 있다. 일부 구현예에서, 캡슐화 효율은 적어도 90%일 수 있다. 일부 구현예에서, 캡슐화 효율은 적어도 95%일 수 있다.
- [1922] LNP는 선택적으로 하나 이상의 코팅을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, LNP는 코팅을 갖는 캡슐, 필름 또는 테이블(table)로 제형화될 수 있다. 본 명세서에 기재된 조성물을 포함하는 캡슐, 필름 또는 정제는 임의의 유용한 크기, 인장 강도, 경도 또는 밀도를 가질 수 있다.
- [1923] 추가의 예시적인 지질, 제형, 방법 및 LNP의 특성화는 전문이 본 명세서에 참조로 포함되는 W02020061457에 교시되어 있다.
- [1924] 일부 구현예에서, 시험관 내 또는 생체 외 세포 리포펙션은 Lipofectamine MessengerMax(Thermo Fisher) 또는 TransIT-mRNA 형질주입 시약(Mirus Bio)을 사용하여 수행된다. 특정 구현예에서, LNP는 GenVoy_ILM 이온화 가능한 지질 혼합물(Precision NanoSystems)을 사용하여 제형화된다. 특정 구현예에서, LNP는 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노에틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-KC2-DMA) 또는 디리놀레일메틸-4-디메틸아미노부티레이트(DLin-MC3-DMA 또는 MC3)를 사용하여 제형화되고, 이의 제형 및 생체 내 사용은 전문이 본 명세서에 참조로 포함되는 문헌 [Jayaraman et al. Angew Chem Int Ed Engl 51(34):8529-8533 (2012)]에 교시되어 있다.
- [1925] CRISPR-Cas 시스템, 예를 들어 Cas9-gRNA RNP, gRNA, Cas9 mRNA의 전달을 위해 최적화된 LNP 제형은 둘 다 참조로 포함되는 W02019067992 및 W02019067910에 기재되어 있다.
- [1926] 핵산 전달에 유용한 추가의 특이적 LNP 제형은 둘 다 참조로 포함되는 US8158601 및 US8168775에 기재되어 있으며, 이는 ONPATRO라는 이름으로 판매되는 파티시란에 사용되는 제형을 포함한다.

- [1927] 엑소좀은 또한 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편, TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물을 위한 약물 전달 비히클로서 사용될 수 있다. 검토를 위해, 문헌[Ha et al. July 2016. Acta Pharmaceutica Sinica B. Volume 6, Issue 4, Pages 287-296; <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>]을 참조한다.
- [1928] 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편, TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물을 위한 담체로서 생체 외에서 분화된 적혈구가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, WWO2015073587; WO2017123646; WO2017123644; WO2018102740; WO2016183482; WO2015153102; WO2018151829; WO2018009838; 문헌[Shi et al. 2014. Proc Natl Acad Sci USA. 111(28): 10131-10136]; 미국 특허 제9,644,180호; 문헌[Huang et al. 2017. Nature Communications 8: 423]; 문헌[Shi et al. 2014. Proc Natl Acad Sci USA. 111(28): 10131-10136]을 참조한다.
- [1929] 예를 들어, WO2018208728에 기재된 바와 같은 푸소솜(fusosome) 조성물은 또한 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편, TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물을 전달하기 위해 담체로서 사용될 수 있다.
- [1930] 바이로솜 및 바이러스-유사 입자(VLP)는 또한 표적화된 세포에 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편, TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물을 전달하기 위한 담체로서 사용될 수 있다.
- [1931] 예를 들어, WO2011097480A1, WO2013070324A1 또는 WO2017004526A1에 기재된 바와 같은 식물 나노소포는 또한 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편, TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물을 전달하기 위한 담체로서 사용될 수 있다.
- [1932] **담체 없는 전달**
- [1933] 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편, TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물은 예를 들어, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편, TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물의 네이키드 전달을 통해 담체 없이 세포에 투여될 수 있다.
- [1934] 일부 구현예에서, 본 명세서에 사용된 바와 같은 네이키드 전달은 담체 없는 전달을 지칭한다. 일부 구현예에서, 담체 없는 전달, 예를 들어, 네이키드 전달은 모이어티, 예를 들어, 표적화 펩타이드를 사용한 전달을 포함한다.
- [1935] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편, 또는 TREM 조성물 또는 약제학적 TREM 조성물은 예를 들어, 네이키드 전달을 통해 담체 없이 세포에 전달된다. 일부 구현예에서, 담체 없는 전달, 예를 들어, 네이키드 전달은 모이어티, 예를 들어 표적화 펩타이드를 사용한 전달을 포함한다.
- [1936] **TREM의 용도**
- [1937] ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM을 포함하는 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 약제학적 TREM 조성물)은 세포, 조직 또는 대상체에서 기능을 조절할 수 있다. 구현예에서, 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM을 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 TREM 조성물)은 세포 또는 조직과 접촉되거나, 다음 매개변수 중 하나 이상을 조절하기에(증가시키거나 감소시키기에) 충분한 양으로 및 시간 동안 상기 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여된다: 어댑터 기능(예를 들어, 동족 또는 비동족 어댑터 기능), 예를 들어, 폴리펩타이드 사슬의 개시 또는 신장의 속도, 효율, 견고성, 및/또는 특이성; 리보솜 결합 및/또는 점유; 조절 기능(예를 들어, 유전자 침묵 또는 신호전달); 세포 운명; mRNA 안정성; 단백질 안정성; 단백질 형질도입; 단백질 구획화. 매개변수는 참조 조직, 세포 또는 대상체(예를 들어, 건강한, 야생형 또는 대조군 세포, 조직 또는 대상체)와 비교하여, 예를 들어 적어도 5%(예를 들어, 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 또는 그 이상) 조절될 수 있다.
- [1938] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 조기 종결 코돈(PTC)을 포함하는 내인성 오픈 리딩 프레임(ORF)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 본 명세서에 개시된 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편을 포함하는 TREM 조성물을 제공하는 단계(여기서, TREM은 ORF에서 PTC와 쌍을 형성하는 안티코돈을 포함함); 대상체를 치료하기에 충분한 양으로 및/또는 시간 동안 대상체를 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함함으로써, 대상체를 치료한다. 일 구현예에서, PTC는 UAA, UGA 또는 UAG를 포함한다.
- [1939] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 조기 종결 코돈(PTC)과 연관된 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 본 명세서에 개시된 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편을 포함하는 TREM 조성물을 제

공하는 단계; 대상체를 치료하기에 충분한 양으로 및/또는 시간 동안 대상체를 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함함으로써, 대상체를 치료한다. 일 구현예에서, PTC는 UAA, UGA 또는 UAG를 포함한다. 일 구현예에서, PTC와 연관된 질환 또는 장애는 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애, 예를 들어 암 또는 단일유전자성 질환이다.

- [1940] 본 명세서에 개시된 방법 중 임의의 것의 일 구현예에서, 제1 서열을 갖는 코돈은 돌연변이(예를 들어, 점 돌연변이, 예를 들어 논센스 돌연변이)를 포함함으로써, UAA, UGA 또는 UAG로부터 선택되는 조기 종결 코돈(PTC)을 생성한다. 일 구현예에서, 제1 서열을 갖는 코돈 또는 PTC는 UAA 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, 제1 서열을 갖는 코돈 또는 PTC는 UGA 돌연변이를 포함한다. 일 구현예에서, 제1 서열을 갖는 코돈 또는 PTC는 UAG 돌연변이를 포함한다.
- [1941] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편을 제조하는 방법을 제공하며, 이는 제1 뉴클레오타이드를 제2 뉴클레오타이드에 연결하여 TREM을 형성하는 단계를 포함한다.
- [1942] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 비자연적으로 발생(예를 들어, 합성)한다.
- [1943] 일 구현예에서, TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은 무세포 고상 합성에 의해 제조된다.
- [1944] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 세포에서 tRNA 풀을 조절하는 방법을 제공하며, 이는 본 명세서에 개시된 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편을 제공하는 단계, 및 세포를 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편과 접촉하는 단계를 포함함으로써, 세포에서 tRNA 풀을 조절한다.
- [1945] 일 양태에서, 본 개시내용은 세포, 조직, 또는 대상체를 본 명세서에 개시된 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편과 접촉시키는 방법을 제공하며, 이는 세포, 조직 또는 대상체를 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편과 접촉시키는 단계를 포함함으로써, 세포, 조직, 또는 대상체를 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편을 접촉시킨다.
- [1946] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편을 세포, 조직, 또는 대상체에 전달하는 방법을 제공하며, 이는 세포, 조직, 또는 대상체를 제공하는 단계, 및 세포, 조직, 또는 대상체를 본 명세서에 개시된 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [1947] 일 양태에서, 본 개시내용은 제1 서열을 갖는 코돈을 포함하는 내인성 오픈 리딩 프레임(ORF)을 포함하는 세포에서 tRNA 풀을 조절하는 방법을 제공하며, 이는
- [1948] 선택적으로, (i) 및 (ii) 중 하나 또는 둘 모두의 풍부도에 대한 지식을 획득하는 단계, 예를 들어, 세포에서 (i) 및 (ii)의 상대적 양에 대한 지식을 획득하는 단계(이때 (i)는 제1 서열을 갖는 ORF의 코돈과 쌍을 형성하는 안티코돈을 갖는 tRNA 모이어티(제1 tRNA 모이어티)이고, (ii)는 세포에서 제1 서열을 갖는 코돈 이외의 코돈과 쌍을 형성하는 안티코돈을 갖는 이소수용체(isoacceptor) tRNA 모이어티(제2 tRNA 모이어티)임);
- [1949] 세포를 본 명세서에 개시된 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편과 세포에서 제1 tRNA 모이어티 및 제2 tRNA 모이어티의 상대적인 양을 조절하기에 충분한 양으로 및/또는 시간 동안 접촉시키는 단계(이때 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은, 제1 서열을 갖는 코돈과; 또는 제1 서열을 갖는 코돈 이외의 코돈과 쌍을 형성하는 안티코돈을 가짐),
- [1950] 를 포함함으로써, 세포에서 tRNA 풀을 조절한다.
- [1951] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 제1 서열을 갖는 코돈을 포함하는 ORF를 갖는 대상체에서 tRNA 풀을 조절하는 방법을 제공하며, 이는
- [1952] 선택적으로, (i) 및 (ii) 중 하나 또는 둘 모두의 풍부도에 대한 지식을 획득하는 단계, 예를 들어, 대상체에서 (i) 및 (ii)의 상대적 양에 대한 지식을 획득하는 단계(이때 (i)는 제1 서열을 갖는 ORF의 코돈과 쌍을 형성하는 안티코돈을 갖는 tRNA 모이어티(제1 tRNA 모이어티)이고, (ii)는 대상체에서 제1 서열을 갖는 코돈 이외의 코돈과 쌍을 형성하는 안티코돈을 갖는 이소수용체 tRNA 모이어티(제2 tRNA 모이어티)임);
- [1953] 대상체를 본 명세서에 개시된 TREM, TREM 코어 단편, 또는 TREM 단편과 대상체에서 제1 tRNA 모이어티 및 제2 tRNA 모이어티의 상대적인 양을 조절하기에 충분한 양으로 및/또는 시간 동안 접촉시키는 단계(이때 TREM, TREM 코어 단편 또는 TREM 단편은, 제1 서열을 갖는 코돈과; 또는 제1 서열을 갖는 코돈 이외의 코돈과 쌍을 형성하는 안티코돈을 가짐)

- [1954] 를 포함함으로써, 대상체에서 tRNA 풀을 조절한다.
- [1955] 본 명세서에 언급된 모든 참조문헌 및 간행물은 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [1956] 열거된 구현예
- [1957] 1. 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 결합 모이어티를 포함하는 tRNA 이펙터 분자(TREM)로서, ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 뉴클레오타이드 내, 또는 TREM의 말단(예를 들어, 5' 또는 3' 말단), 또는 TREM의 뉴클레오타이드간 연결 내의 핵염기에 결합되는, tRNA 이펙터 분자(TREM).
- [1958] 2. 구현예 1에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1959] 3. 구현예 1 내지 2 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 말단(예를 들어, 5' 또는 3' 말단)에 결합되는, TREM.
- [1960] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TREM의 뉴클레오타이드간 연결 내에 존재하는, TREM.
- [1961] 5. (i) 다음을 포함하는 식 A의 서열:
- [1962] $[L1]_y-[ASt \text{ 도메인}1]_x-[L2]_x-[DH \text{ 도메인}]_x-[L3]_x-[ACH \text{ 도메인}]_x-[VL \text{ 도메인}]_y-[TH \text{ 도메인}]_x-[L4]_x-[ASt \text{ 도메인}2]_x$,
(A); 및
- [1963] (ii) 아시알로당단백질 수용체(ASGPR) 결합 모이어티(예를 들어, GalNAc 모이어티, 예를 들어 GalNAc);
- [1964] 를 포함하며, y는 0 또는 1이고 x는 1인, TREM.
- [1965] 6. 구현예 5에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인 1 내 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1966] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TREM 내 위치 1 내지 9 중 어느 하나에서 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1967] 8. 구현예 5에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 DH 도메인 내 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1968] 9. 구현예 1 내지 8에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TREM 내 위치 10 내지 26 중 어느 하나에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1969] 10. 구현예 5에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 ACH 도메인 내 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1970] 11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 위치 27 내지 43 중 어느 하나에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1971] 12. 구현예 5에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TH 도메인 내 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1972] 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 위치 50 내지 64 중 어느 하나에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1973] 14. 구현예 5에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 ASt 도메인 2 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1974] 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TREM 내 위치 65 내지 76 중 어느 하나에서 핵염기에 결합되는, TREM.
- [1975] 16. 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티(예를 들어, GalNAc 모이어티, 예를 들어 GalNAc)는 공유 연결을 통해 TREM 분자의 뉴클레오타이드의 핵염기 모이어티에 (예를 들어, 핵염기 모이어티의 질소 또는 탄소 원자에서) 커플링되는, TREM.
- [1976] 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 핵염기는 자연적으로 발생하는 핵염기 또는 비자연적으로 발생하는 핵염기인, TREM.
- [1977] 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 상기 핵염기는 우라실, 아데닌, 구아닌, 시토신, 티민, 또는 이

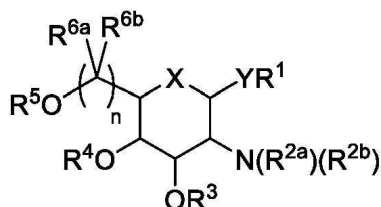
의 변이체를 포함하는, TREM.

[1978] 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 GalNAc 모이어티(예를 들어, GalNAc 또는 GalNAc 유사체)를 포함하는, TREM 분자.

[1979] 20. 구현예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 복수의 GalNAc 모이어티를 포함하는, TREM 분자.

[1980] 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화학식 I의 구조 또는 이의 염을 포함하는, TREM 분자:

[1981] [화학식 I]



[1982]

[1983] (여기서:

[1984] X 및 Y는 각각 독립적으로 O, N(R⁷), 또는 S이고;

[1985] R¹, R³, R⁴, 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C(O)-알킬, C(O)-알케닐, C(O)-알키닐, C(O)-헤테로알킬, C(O)-할로알킬, C(O)-아릴, C(O)-헤테로아릴, C(O)-사이클로알킬, 또는 C(O)-헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R⁸로 선택적으로 치환되거나;

[1986] R³ 및 R⁴는 산소 원자와 함께 연결되어 하나 이상의 R⁸로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[1987] R^{2a}는 수소 또는 알킬이고; R^{2b}는 -C(O)알킬(예를 들어, C(O)CH₃)이고;

[1988] R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -OR^A, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R⁹로 선택적으로 치환되고;

[1989] R⁷은 수소, 알킬, 또는 C(O)-알킬이고;

[1990] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

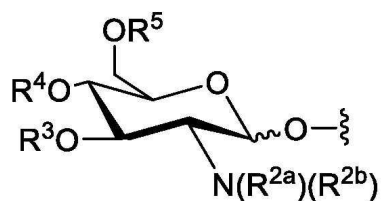
[1991] R^A는 수소, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐이고, n은 0 내지 6의 정수이고, 화학식 I의 구조는 링커 또는 TREM에 연결될 수 있음).

[1992] 22. 구현예 21에 있어서, 상기 GalNAc 모이어티는 복수의 화학식 I의 구조를 포함하는, TREM.

[1993] 23. 구현예 21 또는 22에 있어서, 상기 GalNAc 모이어티는 링커를 추가로 포함하는, TREM.

[1994] 24. 구현예 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화학식 I-a의 구조 또는 이의 염을 포함하는, TREM:

[1995] [화학식 I-a]



[1996]

[1997] (여기서:

[1998] R^{2a} 는 수소 또는 알킬이고;

[1999] R^{2b} 는 $-C(O)$ 알킬(예를 들어, $C(O)CH_3$)이고;

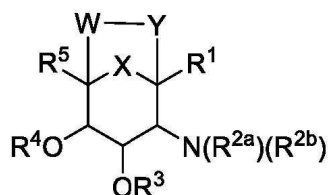
[2000] R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $C(O)$ -알킬, $C(O)$ -알케닐, $C(O)$ -알키닐, $C(O)$ -헤테로알킬, $C(O)$ -할로알킬, $C(O)$ -아릴, $C(O)$ -헤테로아릴, $C(O)$ -사이클로알킬, 또는 $C(O)$ -헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환되고;

[2001] R^8 은 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고,

[2002] " $\sim$ "은 임의의 배열의 결합을 나타내고, " $\{$ "은 링커 또는 TREM에 대한 부착점을 나타냄.

[2003] 25. 구현예 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화학식 II의 구조 또는 이의 염을 포함하는, TREM:

[2004] [화학식 II]



[2005]

[2006] (여기서:

[2007] X는 O, $N(R^7)$, 또는 S이고;

[2008] W 또는 Y는 각각 독립적으로 O 또는 $C(R^{10a})(R^{10b})$ 이되, W 및 Y 중 하나는 O이고;

[2009] R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $C(O)$ -알킬, $C(O)$ -알케닐, $C(O)$ -알키닐, $C(O)$ -헤테로알킬, $C(O)$ -할로알킬, $C(O)$ -아릴, $C(O)$ -헤테로아릴, $C(O)$ -사이클로알킬, 또는 $C(O)$ -헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환되거나;

[2010] R^3 및 R^4 는 산소 원자와 함께 연결되어 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[2011] R^{2a} 는 수소 또는 알킬이고; R^{2b} 는 $-C(O)$ 알킬(예를 들어, $C(O)CH_3$)이고;

[2012] R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, $-OR^A$, 아릴, 헤테

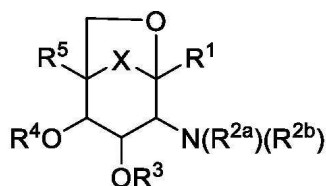
로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^9 로 선택적으로 치환되고; R^7 은 수소, 알킬, 또는 C(O)-알킬이고;

[2013] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고; R^{10a} 및 R^{10b} 는 각각 독립적으로 수소, 헤테로알킬, 할로알킬, 또는 할로이고; R^A 는 수소, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐이고,

[2014] 화학식 I의 구조는 링커 또는 TREM에 연결될 수 있음).

[2015] 26. 구현예 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화학식 II의 구조 또는 이의 염을 포함하는, TREM:

[2016] [화학식 II-a]



[2017]

[2018] (여기서, X는 O, N(R^7), 또는 S이고;

[2019] R^1 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C(O)-알킬, C(O)-알케닐, C(O)-알키닐, C(O)-헤테로알킬, C(O)-할로알킬, C(O)-아릴, C(O)-헤테로아릴, C(O)-사이클로알킬, 또는 C(O)-헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환되거나;

[2020] R^3 및 R^4 는 산소 원자와 함께 연결되어 하나 이상의 R^8 로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[2021] R^{2a} 는 수소 또는 알킬이고; R^{2b} 는 -C(O)알킬(예를 들어, C(O)CH₃)이고; R^{6a} 및 R^{6b} 는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -OR^A, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R^9 로 선택적으로 치환되고;

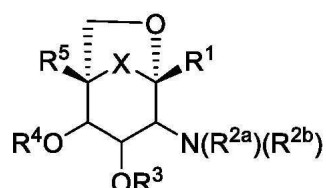
[2022] R^7 은 수소, 알킬, 또는 C(O)-알킬이고;

[2023] R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고; R^A 는 수소, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐이고,

[2024] 화학식 I의 구조는 링커 또는 TREM에 연결될 수 있음).

[2025] 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화학식 II-b의 구조 또는 이의 염을 포함하는, TREM:

[2026] [화학식 II-b]



[2027]

[2028] (여기서:

[2029] X는 O, N(R⁷), 또는 S이고;

[2030] R¹, R³, R⁴, 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, C(O)-알킬, C(O)-알케닐, C(O)-알키닐, C(O)-헤테로알킬, C(O)-할로알킬, C(O)-아릴, C(O)-헤테로아릴, C(O)-사이클로알킬, 또는 C(O)-헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R⁸로 선택적으로 치환되거나;

[2031] R³ 및 R⁴는 산소 원자와 함께 연결되어 하나 이상의 R⁸로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[2032] R^{2a}는 수소 또는 알킬이고; R^{2b}는 -C(O)알킬(예를 들어, C(O)CH₃)이고;

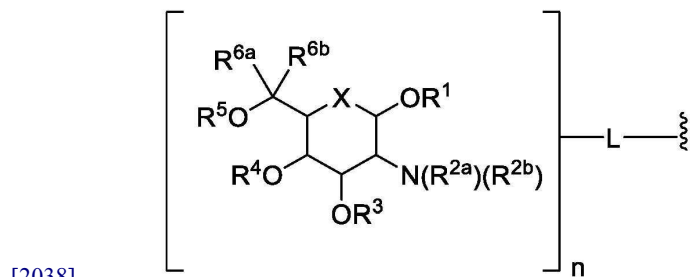
[2033] R^{6a} 및 R^{6b}는 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 할로, 시아노, 니트로, -OR^A, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이되, 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클릴은 하나 이상의 R⁹로 선택적으로 치환되고;

[2034] R⁷은 수소, 알킬, 또는 C(O)-알킬이고; R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴이고;

[2035] R^A는 수소, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐이고, 화학식 I의 구조는 링커 또는 TREM에 연결될 수 있음).

[2036] 28. 구현예 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화학식 III의 구조 또는 이의 염을 포함하는, TREM:

[2037] [화학식 III]



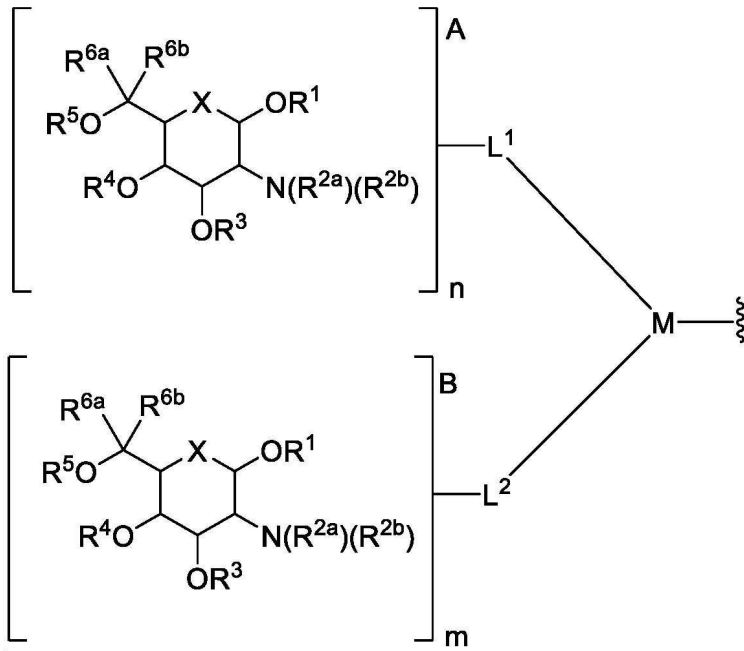
[2039] (여기서, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, R^{6a}, 및 R^{6b} 및 이의 하위 변수는 각각 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, L은 링커이고, n은 1 내지 100의 정수이고, "⋮"은 분지점, 추가적인 링커, 또는 TREM의 하나 이상의 도메인 내 뉴클레오타이드에 대한 부착점을 나타냄).

[2040] 29. 구현예 28에 있어서, L은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함하는, TREM.

[2041] 30. 구현예 28 또는 29에 있어서, L은 카르보닐, 아마이드, 아민, 또는 에스테르 모이어티를 포함하는, TREM.

[2042] 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화학식 III-a의 구조 또는 이의 염을 포함하는, TREM:

[2043] [화학식 III-a]



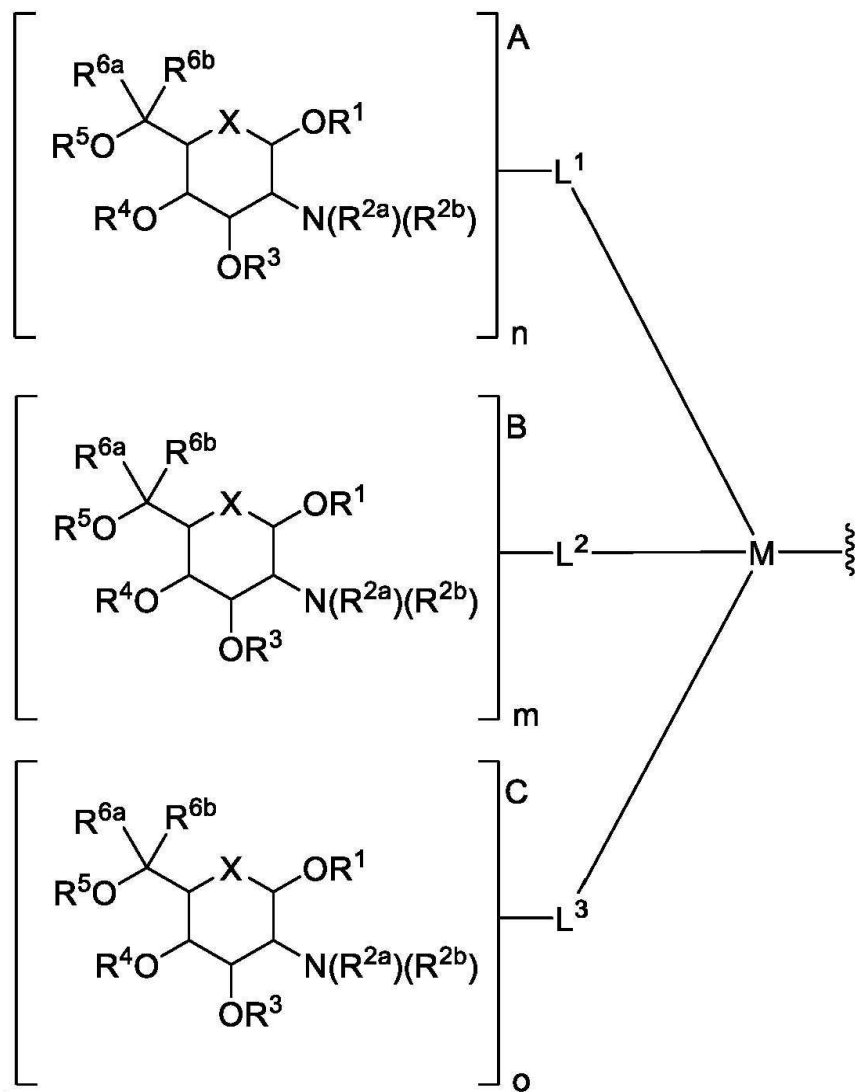
[2044]

[2045] (여기서:

[2046] R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} , 및 R^{6b} 및 이의 하위 변수는 각각 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고, L^1 및 L^2 는 각각 독립적으로 링커이고, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수이고, M은 링커이고, "⋯"은 분지점, 추가적인 링커, 또는 TREM의 하나 이상의 도메인 내 뉴클레오타이드에 대한 부착점을 나타냄).

[2047] 32. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화학식 II-b의 구조 또는 이의 염을 포함하는, TREM:

[2048] [화학식 II-b]



[2049]

[2050] (여기서:

[2051] R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^5 , R^{6a} , 및 R^{6b} 및 이의 하위 변수는 각각 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고;

[2052] L^1 , L^2 , 및 L^3 은 각각 독립적으로 링커이고;

[2053] m , n , 및 o 는 각각 독립적으로 1 내지 100의 정수이고;

[2054] M 은 분지점이고, "⋮"은 분지점, 추가적인 링커, 또는 TREM의 하나 이상의 도메인 내 뉴클레오타이드에 대한 부착점을 나타냄).

[2055] 33. 구현예 31 또는 32에 있어서, L^1 , L^2 , 및 선택적으로 L^3 은 각각 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함하는, TREM.

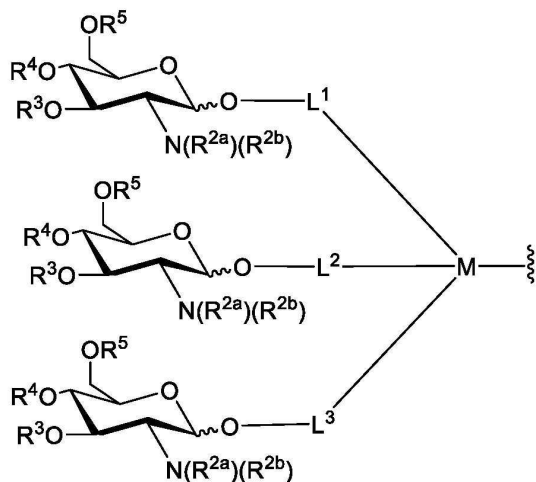
[2056] 34. 구현예 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, L^1 , L^2 , 및 선택적으로 L^3 은 각각 독립적으로 카르보닐, 아마이드, 아민, 또는 에스테르 모이어티를 포함하는, TREM.

[2057] 35. 구현예 31 내지 34 중 어느 하나에 있어서, M 은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함하는, TREM.

[2058] 36. 구현예 31 내지 35 중 어느 하나에 있어서, M 은 카르보닐, 아마이드, 아민, 또는 에스테르 모이어티를 포함하는, TREM.

[2059] 37. 구현에 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화학식 II-c의 구조 또는 이의 염을 포함하는, TREM:

[2060] [화학식 II-c]



[2061]

[2062] (여기서:

[2063] R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, 및 이의 하위 변수는 각각 화학식 I에 대해 정의된 바와 같고;

[2064] L¹, L², 및 L³은 각각 독립적으로 링커이고;

[2065] M은 분지점이고, "}"은 분지점, 추가적인 링커, 또는 TREM의 하나 이상의 도메인 내 뉴클레오타이드에 대한 부착 점을 나타냄).

[2066] 38. 구현에 37에 있어서, L¹, L², 및 L³은 각각 독립적으로 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함하는, TREM.

[2067] 39. 구현에 37 또는 38에 있어서, L¹, L², 및 L³은 각각 독립적으로 카르보닐, 아마이드, 아민, 또는 에스테르 모이어티를 포함하는, TREM.

[2068] 40. 구현에 37 내지 39 중 어느 하나에 있어서, M은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 헤테로알킬렌, 또는 할로알킬렌 기를 포함하는, TREM.

[2069] 41. 구현에 37 내지 40 중 어느 하나에 있어서, M은 카르보닐, 아마이드, 아민, 또는 에스테르 모이어티를 포함하는, TREM.

[2070] 42. 구현에 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 화합물 99 내지 131 중 어느 하나로부터 선택되는, TREM.

[2071] 43. 구현에 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-i 내지 X-xxiii, 및/또는 이의 염 또는 보호된 형태 중 어느 하나로부터 선택되는, TREM.

[2072] 44. 구현에 1 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-i, 화합물 X-xxii, 및 화합물 X-xxiii, 및/또는 이의 염 또는 보호된 형태 중 어느 하나로부터 선택되는, TREM.

[2073] 45. 구현에 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-i 및/또는 이의 염 또는 보호된 형태인, TERM.

[2074] 45. 구현에 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xxii 및/또는 이의 염 또는 보호된 형태인, TERM.

[2075] 46. 구현에 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 화합물 X-xxiii 및/또는 이의 염 또는 보호된 형태인, TERM.

- [2076] 47. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TERM 위치 1, 16, 17, 19, 20, 21, 46, 47, 또는 50 중 어느 하나에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2077] 48. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9로부터 선택되는 복수의 TERM 위치에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2078] 49. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TERM 위치 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26 중 어느 하나에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2079] 50. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26으로부터 선택되는 복수의 TERM 위치에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2080] 51. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TERM 위치 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43 중 어느 하나에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2081] 52. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43으로부터 선택되는 복수의 TERM 위치에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2082] 53. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TERM 위치 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 또는 64 중 어느 하나에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2083] 54. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 또는 64로부터 선택되는 복수의 TERM 위치에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2084] 55. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 TERM 위치 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 또는 76 중 어느 하나에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2085] 56. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 또는 76으로부터 선택되는 복수의 TERM 위치에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2086] 57. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는, 예를 들어 서열번호 1 내지 654 중 하나를 포함하는 TREM의 TERM 위치 1, 16, 17, 19, 20, 21, 46, 47, 또는 50 중 어느 하나에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2087] 58. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 ASGPR 결합 모이어티는, 예를 들어 서열번호 1 내지 654 중 하나를 포함하는 TREM의 TERM 위치 1, 16, 17, 19, 20, 21, 46, 47, 또는 50 중 어느 하나에서 뉴클레오타이드 내 핵염기에 결합되는, TREM.
- [2088] 59. 구현예 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 서열번호 1 내지 654 중 어느 하나로부터 선택되는 서열을 포함하는, TREM.
- [2089] 60. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나로부터 선택되는 서열을 포함하는, TREM.
- [2090] 61. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 서열번호 622, 서열번호 650, 및 서열번호 653으로부터 선택되는 서열을 포함하는, TREM.
- [2091] 62. 구현예 1 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM의 서열, 예를 들어 표 12에 제공된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 포함하는, TREM.
- [2092] 63. 구현예 1 내지 62 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM의 서열, 예를 들어 표 12에 제공된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나와 적어도 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 포함하는, TREM.

- [2093] 64. 구현예 1 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt, 60개 nt, 65개 nt, 70개 nt, 또는 75개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함하는, TREM.
- [2094] 65. 구현예 1 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나의 적어도 60개 nt, 65개 nt, 70개 nt, 또는 75개 nt를 포함하는, TREM.
- [2095] 66. 구현예 1 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 TREM의 적어도 5개 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt, 60개 nt, 65개 nt, 70개 nt, 또는 75개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함하는, TREM.
- [2096] 67. 구현예 1 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 개시된 서열번호 622 내지 654 중 어느 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 TREM의 적어도 60개 nt, 65개 nt, 70개 nt, 또는 75개 nt를 포함하는, TREM.
- [2097] 68. 구현예 1 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 TREM, 예를 들어 표 12에 제공된 서열번호 622 내지 652 중 어느 하나와 1개 리보뉴클레오타이드(nt), 2개 nt, 3개 nt, 4개 nt, 5개 nt, 6개 nt, 7개 nt, 8개 nt, 9개 nt, 10개 nt, 12개 nt, 14개 nt, 16개 nt, 18개 nt, 또는 20개 nt 이하로 상이한 서열을 포함하는, TREM.
- [2098] 69. 구현예 1 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 서열번호 622, 서열번호 650, 및 서열번호 653으로부터 선택되는, TREM.
- [2099] 70. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 서열번호 622와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한, TREM.
- [2100] 71. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 서열번호 650과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한, TREM.
- [2101] 72. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 서열번호 653과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한, TREM.
- [2102] 73. 구현예 1 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 표 12에 제공된 화합물, 예를 들어 화합물 번호 99 내지 131 중 어느 하나인, TREM.
- [2103] 74. 구현예 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티 또는 자연적으로 발생하는 tRNA를 포함하지 않는 TREM에 비해, 단백질 합성을 지원하는 능력을 보유하는, TREM.
- [2104] 75. 구현예 1 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티 또는 자연적으로 발생하는 tRNA를 포함하지 않는 TREM에 비해, 합성 효소에 의해 하전되는 능력을 보유하는, TREM.
- [2105] 76. 구현예 1 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티 또는 자연적으로 발생하는 tRNA를 포함하지 않는 TREM에 비해, 신장 인자에 의해 결합되는 능력을 보유하는, TREM.
- [2106] 77. 구현예 1 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티 또는 자연적으로 발생하는 tRNA를 포함하지 않는 TREM에 비해, 아미노산을 펩타이드 사슬에 도입시키는 능력을 보유하는, TREM.
- [2107] 78. 구현예 1 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은, 예를 들어 ASGPR 결합 모이어티 또는 자연적으로 발생하는 tRNA를 포함하지 않는 TREM에 비해, 신장을 지원하거나 개시를 지원하는 능력을 보유하는, TREM.
- [2108] 79. 구현예 1 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 ASGPR에 대한 결합 친화도가 0.01 nM 내지 100 mM 인, TREM.
- [2109] 80. 구현예 1 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 상기 TREM은 화학적 변형, 예를 들어 본 명세서에 기재된, 예를 들어 표 5 내지 8 중 어느 하나의 화학적 변형을 포함하는, TREM.
- [2110] 81. 선행하는 구현예 중 어느 하나의 TREM을 포함하는 약제학적 조성물.
- [2111] 82. 구현예 81에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 성분, 예를 들어 부형제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성

물.

[2112] 83. 구현예 1 내지 80 중 어느 하나의 TREM을 포함하는 지질 나노입자 제형.

[2113] 84. 제81항 또는 제82항의 약제학적 조성물을 포함하는 지질 나노입자 제형.

[2114] 86. 구현예 1 내지 80 중 어느 하나의 TREM, 또는 구현예 81 또는 82의 약제학적 조성물, 또는 구현예 83 또는 84의 지질 나노입자를 대상체 또는 세포에 전달하는 방법.

[2115] 87. PTC와 연관된 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 80 중 어느 하나, 또는 구현예 81 또는 82의 약제학적 조성물, 또는 구현예 83 또는 84의 지질 나노입자를 대상체에게 투여하는 단계를 포함함으로써, 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는, 방법.

[2116] 실시예

[2117] 하기 실시예는 본 개시내용의 일부 구현예를 추가로 예시하기 위해 제공되지만, 본 발명의 범주를 제한하고자 함이 아니며; 이들의 예시적 특성으로 인해 당업자에게 알려져 있는 기타 절차, 방법 또는 기법이 대안적으로 사용될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[2118] 실시예에 대한 목차

실시예 1	선택된 ASGPR 결합 모이어티의 제조
실시예 2	선택된 뉴클레오타이드의 제조
실시예 3	예시적인 TREM의 합성
실시예 4	말단 아미노 링커를 갖는 TREM의 합성
실시예 5	ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM의 합성
실시예 6	프로브로서의 비오틴 접합 TREM 분자의 합성
실시예 7	프로브로서의 비오틴 접합 TREM 분자의 합성
실시예 8	HPLC를 통한 GalNAc-TREM의 분석
실시예 9	질량 분석법을 통한 GalNAc-TREM의 분석
실시예 10	ASGPR을 발현하는 세포로의 GalNAc-TREM의 시험관내 전달
실시예 11	일차 인간 간세포로의 GalNAc-TREM의 시험관내 전달
실시예 12	형질감염을 통해 ASGPRG 결합 모이어티를 포함하는 TREM의 투여를 통한 리포터 단백질에서의 조기 종결 코돈(PTC)의 판독
실시예 13	ASGPR을 발현하는 세포에서 ASGPRG 결합 모이어티를 포함하는 TREM의 투여를 통한 리포터 단백질에서의 조기 종결 코돈(PTC)의 판독
실시예 14	ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM의 투여를 통한 알파-갈락토시다제(GLA) ORF에서의 조기 종결 코돈(PTC)의 판독
실시예 15	ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM의 투여를 통한 기능성 GLA 단백질을 생성하는 알파-갈락토시다제(GLA) ORF에서의 조기 종결 코돈(PTC)의 판독
실시예 16	GalNAc-TREM의 투여를 이용한 ORF의 미스센스 돌연변이의 교정
실시예 17	GalNAc-TREM의 투여를 이용한 SMC-포함 ORF의 단백질 발현 수준의 평가
실시예 18	GalNAc-TREM 투여를 이용한 SMC-포함 ORF의 단백질 번역 속도의 조절

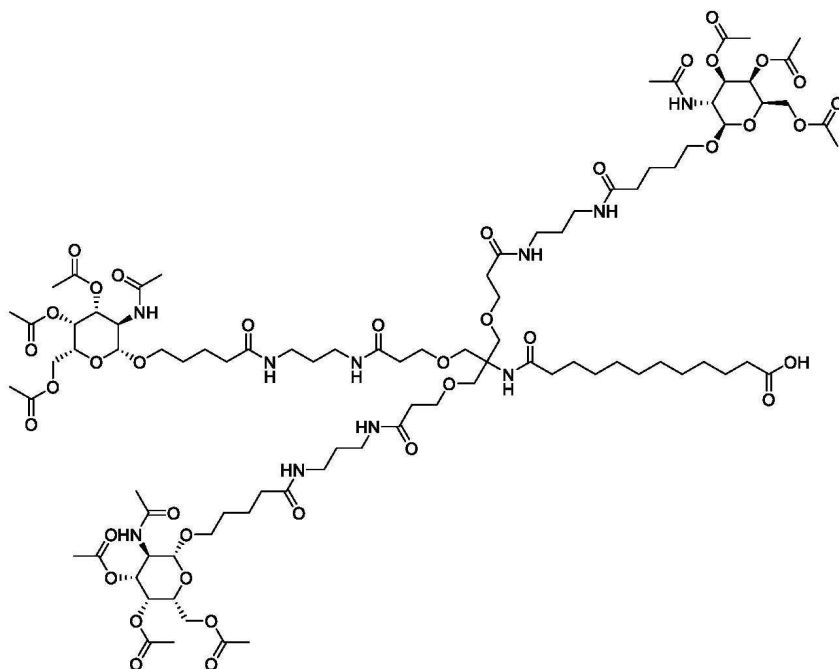
[2119]

[2120] 실시예 1: 선택된 ASGPR 결합 모이어티의 제조

[2121] 화합물 200: 11-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-아세트아미도-4,5-디아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-16,16-비스((3-((3-5-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-아세트아미도-4,5-디아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트

라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)펜탄아미도)-프로필)아미노)-3-옥소프로폭시)메틸)-5,11,18-트리옥소-14-옥사-6,10,17-트리아자노나코산-29-오익산(화합물 100)을 문헌[Nair K. et al. (2014) *J. Am. Chem. Soc.* 134(49), 16958-16961]에서 제공된 절차에 따라 제조할 수 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 전문이 참조로 포함된다.

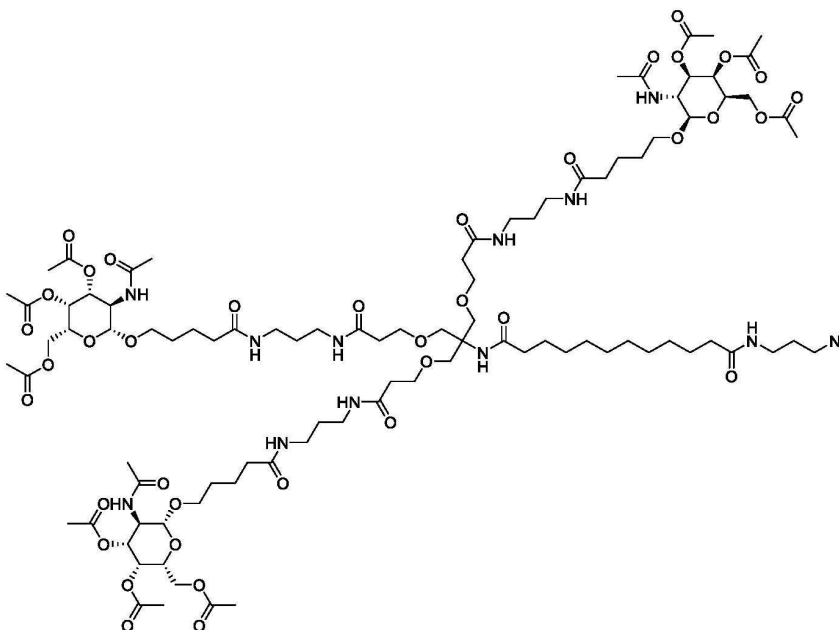
[2122] [화합물 200]



[2123]

[2124] 화합물 201: 트레블러(Treble) GalNAc 아지드 (N-(N-프로파르길도데칸오일아미도)-트리스{2-옥사-6,10-디아자-5,11-디옥소-15-[3,4,6-트리-O-아세틸-2-아세트아미도-2-데옥시-β-D-글루코피라노실옥시]펜타데실}메탄)은 상업적으로 입수 가능하다(예를 들어, Primetich; 카탈로그 번호 0079).

[2125] [화합물 201]

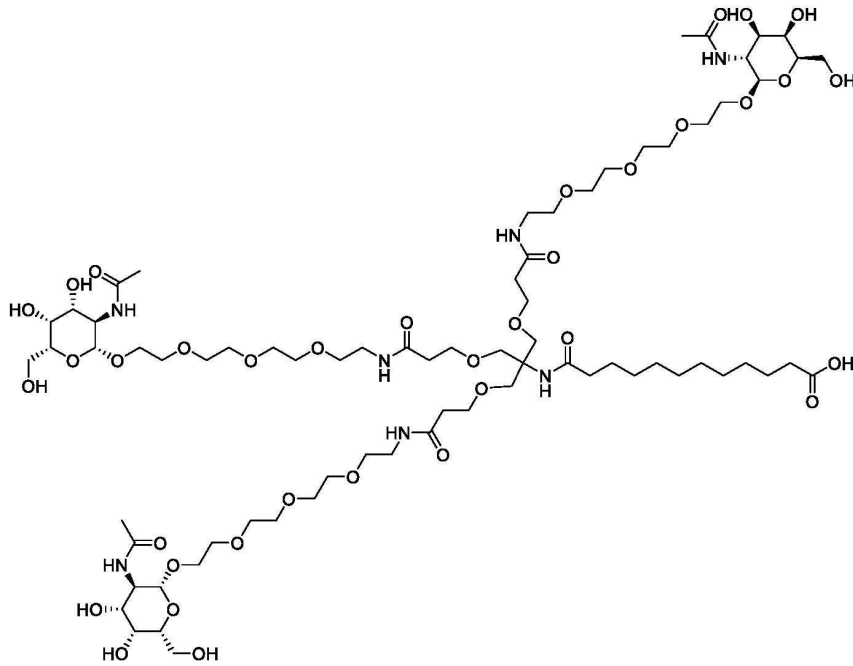


[2126]

[2127] 화합물 202: 1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-아세트아미도-4,5-디하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-18,18-비스(17-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-아세트아미도-4,5-디하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5-옥소-2,9,12,15-테트라옥사-6-아자헵타데실)-13,20-디옥소-3,6,9,16-테트라

옥사-12, 19-디아자헨트리아콘탄-31-오익산

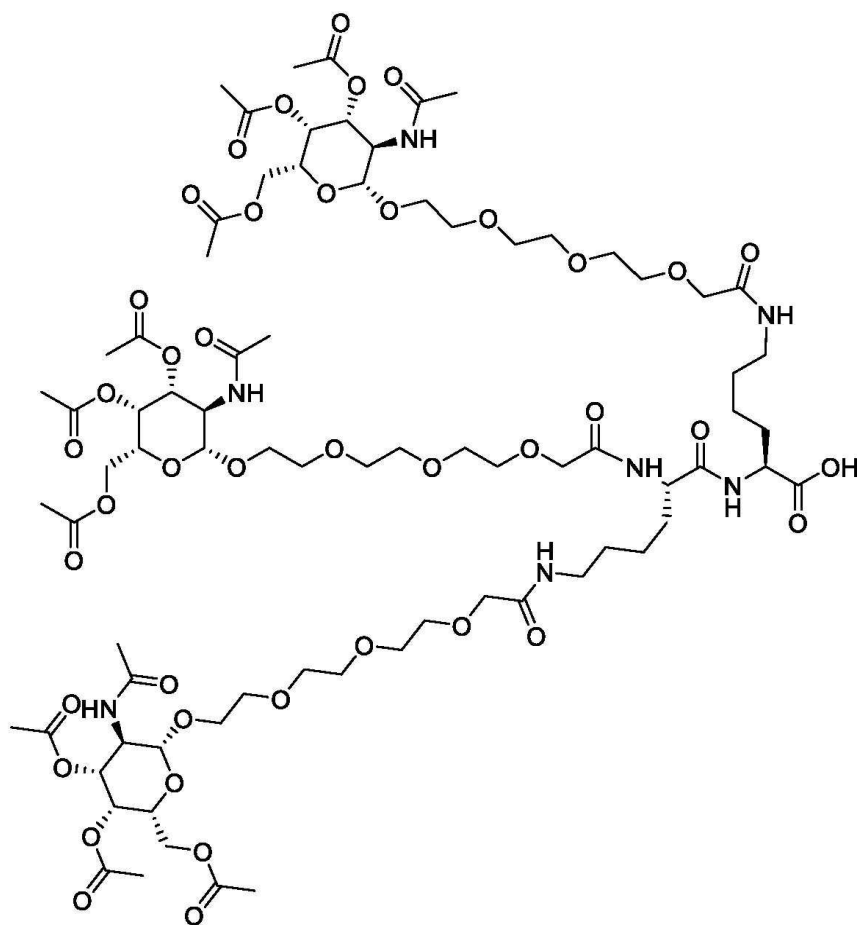
[2128] [화합물 202]



[2129]

[2130] 화합물 203: (17S,20S)-1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-아세트아미도-4,5-디아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-20-(1-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-아세트아미도-4,5-디아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-11-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자헥사데칸-16-일)-17-(2-(2-(2-(2-(((2R,3R,4R,5R,6R)-3-아세트아미도-4,5-디아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-11,18-디옥소-3,6,9-트리옥사-12,19-디아자헨트리아콘탄-31-오익산을 미국 특허 9,796,756에 개관된 절차에 따라 제조하였으며, 상기 특허는 본 명세서에 전문이 참조로 포함된다.

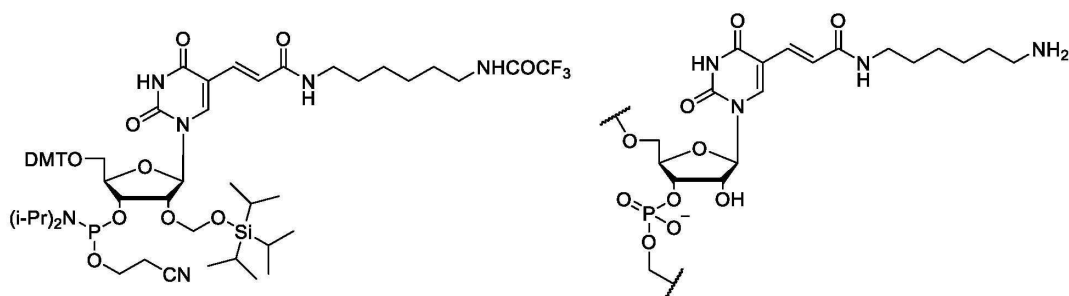
[2131] [화합물 203]



[2132]

[2133] 실시예 2: 선택된 뉴클레오타이드의 제조

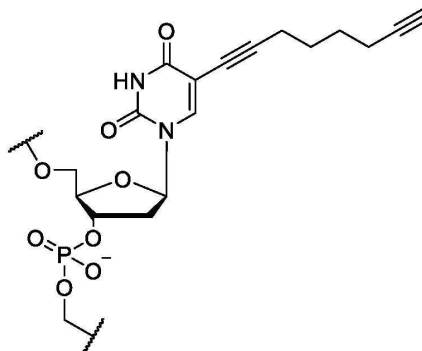
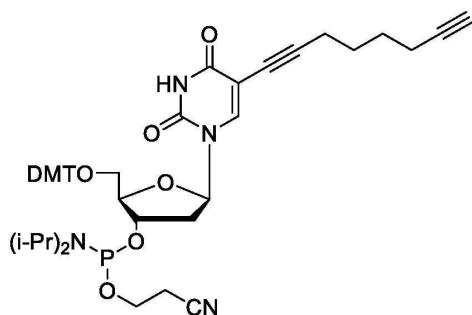
[2134] *아미노 핵염기 1*: 핵염기에서 아민 핸들을 포함하는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 AN1(C6-U 포스포르아미다이트(5'-디메톡시트리틸-5-[N-(트리플루오로아세틸아미노핵실)-3-아크릴이미도]-우리딘, 2'-O-트리이소프로필실릴 옥시메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트))은 Glen Research(카탈로그 번호 10-3039)에서 구입할 수 있다. 간략하게, 아미노-개질체 C6-U 포스포르아미다이트를 트리플루오로아세테이트로 보호된 1차 아민과 함께 구입하고 TREM에 혼입하여 아미노 핵염기 AN1을 수득하였다.



(AN1)

[2135]

[2136] *알킨 핵염기 2*: 핵염기에서 알킨 핸들을 포함하는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 AN2(C8-알킨-dT-CE 포스포르아미다이트(5'-디메톡시트리틸-5-(옥타-1,7-다이닐)-2'-데옥시우리딘, 3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트))는 Glen Research(카탈로그 번호 10-1540)에서 구입할 수 있다. 표준 포스포르아미다이트 화학을 통해 C8-알킨-dT-CE 포스포르아미다이트를 TREM 분자에 혼입하여 아미노 핵염기 AN2를 수득한다.



(AN2)

실시예 3: 예시적인 TREM의 합성

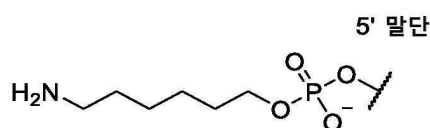
본 실시예는 예시적인 TREM의 합성을 기재한다. TREM을 표준 고상 합성 방법 및 포스포라미다이트 화학에 따라 화학적으로 합성하고 HPLC에 의해 정제할 수 있다(예를 들어, 문헌[Scaringe S. et al. (2004) *Curr Protoc Nucleic Acid Chem*, 2.10.1-2.10.16]; [Usman N. et al. (1987) *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7845-7854] 참조). 합성에 사용된 예시적인 뉴클레오타이드 포스포라미다이트는 5'-O-디메톡시트리틸-N6-(벤조일)-2'-O-t-부틸디메틸실릴-아데노신-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포라미다이트, 5'-O-디메톡시트리틸-N4-(아세틸)-2'-O-t-부틸디메틸실릴-시티딘-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포라미다이트, 5'-O-디메톡시트리틸-N2-(이소부틸)-2'-O-t-부틸디메틸실릴-구아노신-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포라미다이트, 및 5'-O-디메톡시트리틸-2'-O-t-부틸디메틸실릴-우리딘-3'-O-(2-시아노에틸-N,N-디이소프로필아미노) 포스포라미다이트를 포함한다.

특히 (1) ARG-UCU-TREM의 서열을 포함하지만 UCU 대신에 UCA에 상응하는 안티코돈 서열을 갖는 아르기닌 비동족 TREM(예를 들어, TREM-Arg-TGA)(즉, 서열번호 622); (2) SER-GCU-TREM의 서열을 포함하지만 GCU 대신에 CUA에 상응하는 안티코돈 서열을 갖는 TREM-Ser-TAG로 명명된 세린 비동족 TREM(즉, 서열번호 653); 및 (3) GLN-CUG-TREM의 서열을 포함하지만 CUG 대신에 UUA에 상응하는 안티코돈 서열을 갖는 TREM-Gln-TAA로 명명된 글루타민 비동족 TREM(즉, 서열번호 650)을 포함하여, 다수의 TREM을 이러한 방식으로 합성하였다.

실시예 4: 말단 아미노 링커를 갖는 TREM의 합성

이 실시예는 5' 말단에 아미노 링커를 갖는 TREM 분자의 합성을 기재한다. 합성기에서 포스포라미다이트 화학을 통해 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 아미노 링커를 첨가한다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단에 TFA-아미노 C6 CED 포스포라미다이트를 혼입할 수 있다(화합물 205). 유사한 화학을 이용하여 3' 말단에 아미노 링커를 커플링할 수 있다.

[화합물 205]



추가적으로, 아미노헥실 링커를 포함하는 포스포라미다이트를 사용함으로써 아미노 링커를 TREM 서열에 혼입할 수 있다. 이러한 경우에, 6-(4-모노메톡시트리틸아미노)헥실-(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)포스포라미다이트와 같은 화합물을 사용할 수 있으며, 상기 화합물은 ChemGenes(카탈로그 번호 CLP-1563)에서 상업적으로 입수 가능하다.

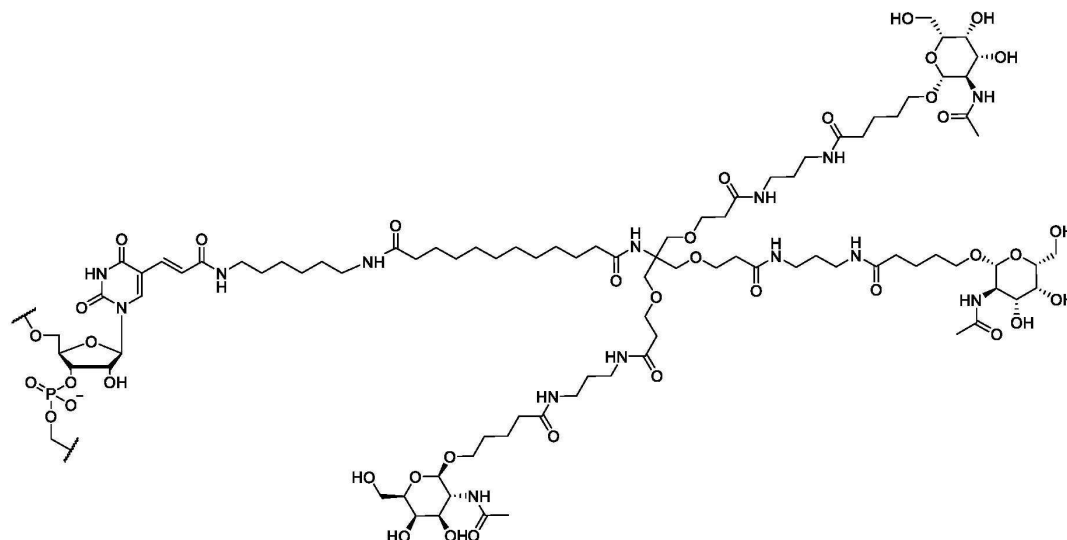
실시예 5: ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM의 합성

본 실시예는 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 예시적인 TREM의 합성을 기재한다. 아미드 형성을 이용하는 것을 포함하여 ASGPR 결합 모이어티를 TREM에 커플링하는 여러 방법을 사용할 수 있으며, 트리아졸-기반 클릭 화학을 사용할 수 있다.

예를 들어, 아미드 결합 형성 반응을 통해 실시예 1의 카르복실산 트리안테너리 GalNAc 분자(화합물 200)를 아미노 링커를 보유하는 올리고뉴클레오타이드와 커플링하였다. 간략하게, 건조 아세토니트릴(또는 건조 DMF) 중

화합물 200(2 당량), HATU(1.8 당량) 및 디이소프로필에틸아민(8 당량)의 용액을 2분 동안 와동시켰다. 이 용액에 아미노 링커(1 당량)를 보유하는 TREM, 예컨대 실시예 4에 개괄된 아미노 링커를 보유하는 TREM의 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2분 동안 와동시키고 실온에서 60분 동안 유지하였으며, 이 시점에서 용매를 진공하에 제거하고, 물로 희석시켰으며, 역상 컬럼 크로마토그래피 또는 이온 교환 크로마토그래피에 의해 정제하였다. GalNAc 모이어티가 보호기를 포함하는 경우에, 이들 보호기를 적절한 처리에 의해 제거하였다. 예를 들어, GalNAc 모이어티의 유리 하이드록실 기를 아세틸 기로 보호하였을 경우, 암모늄 하이드록사이드 처리를 실온에서 6시간 동안 수행한 후, 정제를 수행하여 최종 GalNAc-TREM 접합체(206)를 수득하였다.

[2149] [화합물 206]



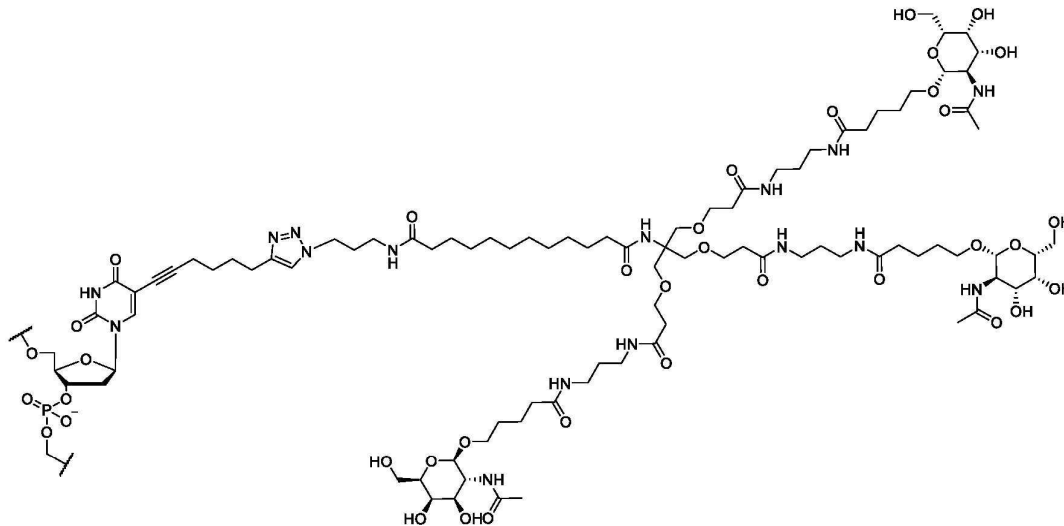
[2150]

[2151] 화합물 200, 202, 및 203과 같은 유리 카르복실레이트를 보유하는 ASGPR 결합 모이어티를 또한 먼저 펜타플루오로페닐 에스테르(PFP)로 활성화시킨 후, 핵염기 아민 상의 3' 또는 5' 말단 또는 내부에서(예를 들어, 핵염기 상의 링커) TREM 상에서 유리 아민을 커플링하였다.

[2152] 추가적으로, 화합물 200, 202, 및 203과 같은 유리 카르복실레이트를 보유하는 특정 ASGPR 결합 모이어티를 N-하이드록시석신이미드(NHS)-활성화 화합물로 전환시킴으로써 TREM을 다양한 ASGPR 결합 모이어티에 결합시켰다. 간략하게, 카르복실레이트-보유 ASGPR 결합 모이어티를 디메틸포름아미드(DMF)에 용해시키고 N-하이드록시석신이미드(NHS, 1.1 당량) 및 N,N-디이소프로필카르보다이미드(1.1 당량)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하고 추가 정제 없이 TREM에 직접 커플링하였다. 유리 아민 기를 보유하는 TREM, 예컨대 말단 아미노 링커를 갖는 TREM 또는 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, AN1 또는 AN2)를 보유하는 TREM을, 50 mM 소듐 카르보네이트/비카르보네이트 완충액 pH 9.6 및 디메틸설폭사이드(DMSO) 4:6 v/v의 혼합물에 용해시켰다. 이 용액에 1.2 몰 당량의 DMF 중 NHS 에스테르-활성화 ASGPR 결합 모이어티 용액을 첨가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 수행한 후, 추가 1.2 몰 당량의 DMF 중 NHS 에스테르-활성화 ASGPR 결합 모이어티를 첨가하였다. 1시간 후, 반응을 물로 15배 희석하고, 1.2 μ m 필터를 통해 여과한 다음, 역상 HPLC(Xbridge C18 Prep 19 x 50 mm, 100 mM 트리에틸아민 아세테이트 pH 7 / 95% 아세토니트릴 완충 시스템을 사용함)에 의해 정제하였다. 그 다음, 예를 들어 3 M 소듐 아세테이트 pH 5.2 및 80% 에탄올로 처리하여, ASGPR 결합 모이어티 상의 임의의 보호기를 제거하였다.

[2153] 대안적으로, 알킨 기를 보유하는 TREM 분자를 트레블러 GalNAc 아지드(화합물 201)와 같은 아지드 기를 보유하는 ASGPR 결합 모이어티에 커플링하였다. 구리로 촉매한 아지드-알킨 첨가환화를 통해 반응을 수행하였고 (Saneyoshi H. et al. (2017) Bioorg. Med. Chem, 25, 3350-3356; 본 명세서에 전문이 참조로 포함됨), 표준 기법을 사용하여 정제하여 하기 화합물 207과 같은 트리아졸릴-포함 모이어티를 수득하였다.

[2154] [화합물 207]



[2155]

[2156] 표 12는 본 명세서에 제공된 프로토콜에 따라 ASGPR 결합 모이어티를 포함하여 제조된 TREM의 목록을 요약한다. 서열에서 각각의 TREM을 접합하지 않거나(예를 들어, 대조군) i) 본 명세서에 기재된 ASGPR 결합 모이어티(표에서 "GalNAc"로 약칭됨); ii) Cy3과 같은 형광단; 및/또는 iii) 링커(표에서 "5-LC-N"로 약칭됨)에 접합한다. 각각의 TREM의 분자량을 LC-MS에 의해 확인하였으며, 여기서 결정된 분자량은 각각의 TREM에 대해 계산된 분자량의 +/- 0.04% 이내인 것으로 밝혀졌다.

표 12

ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 예시적인 TREM

화합물 번호	서열번호	설명어	서열	계산된 MW
99	622	Arg-TGA (비접합)	GGCUCGUGGCGCAAUGGAUAG CGCAUUGGACUUCAAAUCAAA GGUUCGCGGUUCGAGUCCCGGC GGAGUCGCCA	
100	623	Arg-TGA (1-G- GalNAc – 5' 말단 상의 연결)	[GalNAc]-[TE]- GGGCUCCGUGGCGCAAUGGAUA GCGCAUUGGACUUCAAAUCAA AGGUUCCGGGUUCGAGUCCCGG CGGAGUCGCCA	26,355.7
101	624	Arg-TGA (16-U- GalNAc)	GGCUCGUGGCGCAAU[GalNAc] GGAUAGCGCAUUGGACUUCAAA UUCAAAGGUUCCGGGUUCGAGU CCCGCGGAGUCGCCA	26,343.8
102	625	Arg-TGA (20-U- GalNAc)	GGCUCGUGGCGCAAUGGAU[Gal NAc]AGCGCAUUGGACUUCAAA UCAAAGGUUCCGGGUUCGAGUC CCGCGGAGUCGCCA	26,343.8
103	626	Arg-TGA (47-U- GalNAc)	GGCUCGUGGCGCAAUGGAUAG CGCAUUGGACUUCAAAUCAAA GGU[GalNAc]UCCGGGUUCGAGUC CCGCGGAGUCGCCA	26,343.8
104	627	Arg-TGA (16-U- GalNAc) & 5'- Cy3	[Cy3]GGCUCGUGGCGCAAU[GalN Ac]GGAUAGCGCAUUGGACUUC AAUUCAAAGGUUCCGGGUUCGA GUCCCGCGGAGUCGCCA	26,851.0
105	628	Arg-TGA (20-U- GalNAc) & 5'- Cy3	[Cy3]GGCUCGUGGCGCAAUGGA U[GalNAc]AGCGCAUUGGACUUC AAUUCAAAGGUUCCGGGUUCGA GUCCCGCGGAGUCGCCA	26,851.0
106	629	Arg-TGA (47-U- GalNAc) & 5'- Cy3	[Cy3]GGCUCGUGGCGCAAUGGA UAGCGCAUUGGACUUCAAAUC AAAGGU[GalNAc]UCCGGGUUCGA GUCCCGCGGAGUCGCCA	26,851.0
107	630	Arg-TGA (16- 링커)	GGCUCGUGGCGCAAU[5-LC-N] GGAUAGCGCAUUGGACUUCAAA UUCAAAGGUUCCGGGUUCGAGU CCCGCGGAGUCGCCA	24,676.9

[2157]

108	631	Arg-TGA (20-링커)	GGCUCCGUGGCGCAAUGGAU[5-LC-N]AGCGCAUUGGACUUCAAA UUCAAAGGUUCCGGGUUCGAGU CCCGGGCGAGUCGCCA	24,676.9
109	632	Arg-TGA (47-링커)	GGCUCCGUGGCGCAAUGGAUAG CGCAUUGGACUUCAAAUUCAAA GGU[5-LC-N]UCCGGGUUCGAGUCCC GGCGGAGUCGCCA	24,676.9
110	633	Gln-TAA (16-U-GalNAc)	GGUUCCAUGGUGUAAU[GalNAc]G GUAAGCACUCUGGACUUUAAA CCAGCGAUCCGAGUUCGAGUCUC GGUGGAACCUCCA	25,890.5
111	634	Gln-TAA (19-U-GalNAc)	GGUUCCAUGGUGUAAUGGU[GalNAc] AAGCACUCUGGACUUUAAA CCAGCGAUCCGAGUUCGAGUCUC GGUGGAACCUCCA	25,890.5
112	635	Gln-TAA (16-U-GalNAc) & 5'-Cy3	[Cy3]GGUUCCAUGGUGUAAU[GalNAc] GGUAAGCACUCUGGACUUU AAAUCCAGCGAUCCGAGUUCGA GUCUCGGUGGAACCUCCA	26,397.7
113	636	Gln-TAA (19-U-GalNAc) & 5'-Cy3	[Cy3]GGUUCCAUGGUGUAAUGGU [GalNAc]AAGCACUCUGGACUUUA AAUCCAGCGAUCCGAGUUCGAG UCUCGGUGGAACCUCCA	26,397.7
114	637	Gln-TAA (47-U-GalNAc) & 5'-Cy3	[Cy3]GGUUCCAUGGUGUAAUGGU AAGCACUCUGGACUUUAAA AGCGAU[GalNAc]CCGAGUUCGAG UCUCGGUGGAACCUCCA	26,397.7
115	638	Gln-TAA (16-링커)	GGUUCCAUGGUGUAAU[5-LC-N] GGUAAGCACUCUGGACUUUAA AUCCAGCGAUCCGAGUUCGAGU CUCGGUGGAACCUCCA	24,223.6
116	639	Gln-TAA (19-링커)	GGUUCCAUGGUGUAAUGGU[5-LC-N] AAGCACUCUGGACUUUAAA CAGCGAUCCGAGUUCGAGUCUC GGUGGAACCUCCA	24,223.6
117	640	Gln-TAA (47-링커)	GGUUCCAUGGUGUAAUGGUAAG CACUCUGGACUUUAAA UCCAGCGAU[5-LC-N]CCGAGUUCGAGU CUCGGUGGAACCUCCA	24,223.6
118	641	Ser-TAG (1-G-GalNAc – 5' 말단 상의 연결)	[GalNAc]-[TE]- GACGAGGUGGCCGAGUGGUUAA GGCGAUGGACUCUAAA UCCAUUGUCUCUGCACGCGUGGGUUCG AAUCCCAUCCUCGUCGCCA	29,170.4
119	642	Ser-TAG (16-U-GalNAc)	GACGAGGUGGCCGAGU[GalNAc]G GUUAAGGCGAUGGACUCUAAA UCCAUUGUGCUCUGCACGCGUGG GUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCC A	29,158.4

[2158]

120	643	Ser-TAG (20-U-GalNAc)	GACGAGGUGGCCGAGUGGUU[GalNAc]AAGGCGAUGGACUCUAAAUCCAUUGUCUCUGCACGCGUGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCCA	29,158.4
121	644	Ser-TAG (46-U-GalNAc)	GACGAGGUGGCCGAGUGGUUAA GGCGAUGGACUCUAAAUCCAUGU[GalNAc]GCUCUGCACGCGUGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCCA	29,158.4
122	645	Ser-TAG (20-U-GalNAc) & 5'-Cy3	[Cy3]GACGAGGUGGCCGAGUGGUU[GalNAc]AAGGCGAUGGACUCUAAAUCCAUUGUCUCUGCACGCGUGGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCCA	29,665.7
123	646	Ser-TAG (46-U-GalNAc) & 5'-Cy3	[Cy3]GACGAGGUGGCCGAGUGGUUAAAGGCGAUGGACUCUAAAUCCAUGU[GalNAc]GCUCUGCACGCGUGGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCCA	29,665.7
124	647	Ser-TAG (16-링커)	GACGAGGUGGCCGAGU[5-LC-N]GGUUAAGGCGAUGGACUCUAAAUCCAUUGUCUCUGCACGCGUGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCCA	27,491.6
125	648	Ser-TAG (20-링커)	GACGAGGUGGCCGAGUGGUU[5-LC-N]AAGGCGAUGGACUCUAAAUCCAUUGUCUCUGCACGCGUGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCCA	27,491.6
126	649	Ser-TAG (46-링커)	GACGAGGUGGCCGAGUGGUUAA GGCGAUGGACUCUAAAUCCAUGU[5-LC-N]GCUCUGCACGCGUGGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCCA	27,491.6
127	650	Gln-TAA (비접합)	GGUUCCAUGGUGUAAUGGUAAGCACUCUGGACUUUAAAUCCAGCGAUCCGAGUUCGAGUCUCGGUGGAACCUCCA	
128	651	Gln-TAA-1-G-GalNAc	[GalNAc]-[TE]-GGUUCCAUGGUGUAAUGGUAAGCACUCUGGACUUUAAAUCCAGCGAUCCGAGUUCGAGUCUCGGUGGAACCUCCA	
129	652	Gln-TAA-47-U-GalNAc	GGUUCCAUGGUGUAAUGGUAAGCACUCUGGACUUUAAAUCCAGCGAU[GalNAc]CCGAGUUCGAGUCUCGGUGGAACCUCCA	

130	653	Ser-TAG (비접합)	GACGAGGUGGCCGAGUGGUUAA GGCGAUGGACUCUAAAUCCAUGUGUCUCUGCACGCGUGGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCCA	
131	654	Ser-TAG (16-U-GalNAc) & 5'-Cy3	[Cy3]GACGAGGUGGCCGAGU[GalNAc]GGUUAAGGCGAUGGACUCUAAAUCCAUUGUCUCUGCACGCGUGGGUUCGAAUCCCAUCCUCGUCGCCA	

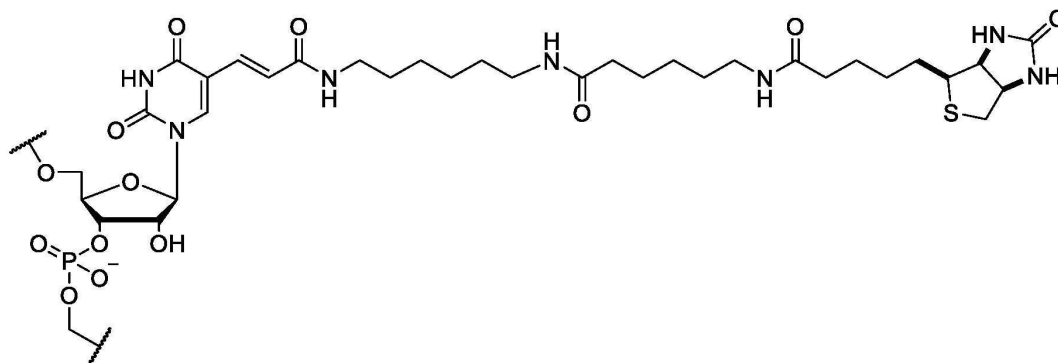
실시예 6: 프로브로서의 비오틴 접합 TREM 분자의 합성

이 실시예는 비오틴 접합 TREM 분자의 합성을 기재한다. 이들 분자는, 예를 들어 GalNAc-TREM 접합체 모방체로서 이용될 수 있고, TREM 서열을 따라 어떤 위치가 표지화에 적합한지 조사하는 데 유용할 수 있다. (+)-비오틴 N-하이드록시석신이미드 에스테르는 Sigma-Aldrich(카탈로그 번호 H1759)로부터 구입할 수 있다. 유리 아민을 보유하는 TREM 분자를 앞서, 예를 들어 실시예 4에 기재한 바와 같이 합성한 다음, 예를 들어 문헌[Bengstrom M. et al. (1990) *Nucleos. Nucleot. Nucl.* 9, 123-127]에 개괄된 바와 같은 방법에 따라서 (+)-비오틴 N-하이드록시석신이미드 에스테르와 커플링하여 아미드 결합을 형성하였다. 간략하게, 아미노 염기가 변형된 TREM 분자와 과량의 (+)-비오틴 N-하이드록시석신이미드 에스테르의 용액을 함께 혼합하고 37℃에서 몇 시간 동안 와동시켰다. LCMS 분석을 사용하여 반응이 완료되었는지 여부를 결정하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 생성된 잔류물을 물로 희석한 다음 역상 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 최종 화합물(예를 들어, 화합물 208)을 수득하였다.

예를 들어, 비오틴 모이어티를 위치 20 및 위치 47에서 아르기닌 비동족 TREM 분자에 장착하고 이를 각각 TREM-Arg-TGA-비오틴-20 및 TREM-Arg-TGA-비오틴-47로 명명하였다. 아르기닌 비동족 TREM 분자는 ARG-UCU-TREM 본체

의 서열을 포함하지만 UCU 대신에 UCA에 상응하는 안티코돈 서열을 갖는다.

[2164] [화합물 208]



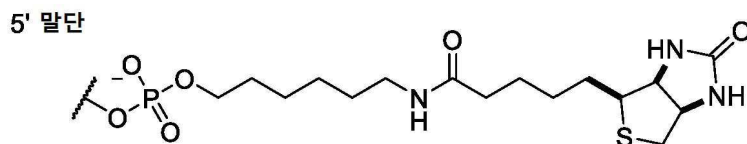
[2165]

[2166] **실시예 7: 프로브로서의 비오틴 접합 TREM 분자의 합성**

[2167] 이 실시예는 5' 말단에 비오틴과 접합된 TREM 분자의 합성을 기재한다. (+)-비오틴 N-하이드록시석신이미드 에스테르는 Sigma-Aldrich(카탈로그 번호 H1759)로부터 구입할 수 있다. 5' 말단에 아미노 링커를 갖는 TREM 분자를, 예를 들어 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 그 다음, 예를 들어 문헌[Bengstrom M. et al. (1990) *Nucleos. Nucleot. Nucl.* 9, 123-127]에 개괄된 방법에 따라 아미노-변형 TREM을 (+)-비오틴 N-하이드록시석신이미드 에스테르와 커플링하여 아미드 결합을 형성한다. 간략하게, 아미노-변형 TREM과 과량의 비오틴 N-하이드록시석신이미드 에스테르의 용액을 함께 혼합하고 37°C에서 몇 시간 동안 와동시켰다. LCMS 분석을 사용하여 반응이 완료되었는지 여부를 결정하였다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 생성된 잔류물을 물로 희석한 다음 역상 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 최종 화합물(예를 들어, 화합물 209)을 수득하였다.

[2168] 예를 들어, 비오틴 모이어티를 아르기닌 비동족 TREM 분자에 장착하고, 이를 TREM-Arg-TGA-5'-비오틴으로 지칭하였다. 아르기닌 비동족 TREM 분자는 ARG-UCU-TREM 본체의 서열을 포함하지만 UCU 대신에 UCA에 상응하는 안티코돈 서열을 갖는다.

[2169] [화합물 209]



[2170]

[2171] **실시예 8: HPLC를 통한 GalNAc-TREM의 분석**

[2172] 본 실시예는 HPLC를 통한 GalNAc-TREM 분자의 분석을 기재한다. GalNAc-TREM 분자를 HPLC에 의해 분석하여, 예를 들어 조성물의 순도 및 균질성을 평가할 수 있다. Waters BEH C18 컬럼(2.1 mm × 50 mm × 1.7 μm)을 사용하는 Waters Aquity UPLC 시스템을 이 분석에 사용할 수 있다. 0.5 nmol의 올리고뉴클레오타이드를 75 μL의 물에 용해시키고 2 μL의 용액을 주입함으로써 샘플을 준비할 수 있다. 사용된 완충액은 완충액 A로서 10% CH₃CN(아세토니트릴)을 포함하는 50 mM 디메틸헥실암모늄 아세테이트 및 완충액 B로서 75% CH₃CN을 포함하는 50 mM 디메틸헥실암모늄 아세테이트(5분에 걸친 구배 25 내지 75%)일 수 있으며, 유속은 60°C에서 0.5 mL/min이다.

[2173] **실시예 9: 질량 분석법을 통한 GalNAc-TREM의 분석**

[2174] 본 실시예는 GalNAc-TREM 분자의 질량 분광 분석을 기재한다. 올리고뉴클레오타이드에 대한 ESI-LCMS 데이터는 Thermo Ultimate 3000-LTQ-XL 질량 분석기에서 얻을 수 있다. 0.5 nmol의 올리고뉴클레오타이드를 75 μL의 물에 용해시키고 10 μL의 용액을 Novatia C18(HTCS-HTC1-4) 트랩 컬럼에 직접 주입함으로써 샘플을 준비할 수 있다. 트랩 컬럼에 주입한 후, 샘플을 85% CH₃CN, 50 mM HFIP(헥사플루오로-2-프로판올), 10 μM EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산), 0.35% DIPEA(N,N-디이소프로필에틸아민)를 이용하여 LTQ-MS로 직접 용리시킬 수 있고, 질량 대 전하비(m/z)를 결정한다.

[2175] **실시예 10. ASGPR을 발현하는 세포로의 GalNAc-TREM의 시험관내 전달**

- [2176] 이 실시예는 짐노틱(gymnotic) 조건(형질감염체가 없음) 하에서 ASGPR을 발현하는 U2OS 세포로 예시적인 GalNAc-접합 TREM의 시험관내 전달을 기재한다. 이 실시예에 기재된 방법은 전달 후 ASGR-발현 세포에서 GalNAc-TREM의 수준을 평가하기 위해 채택될 수 있다.
- [2177] *숙주 세포 변형*
- [2178] 플라스미드 형질감염 및 선택을 사용하여 ASGP 수용체(ASGPR)를 안정적으로 발현하도록 조작된 U2OS 세포주를 생성하였다. 간략하게, ASGPRI 유전자를 인코딩하는 플라스미드 및 퓨로마이신 선택 카세트에 세포를 공동 형질 감염시켰다. 다음 날, 퓨로마이신으로 세포를 선택하였다. 나머지 세포를 확장하고 ASGPR 발현에 대해 테스트하였다.
- [2179] *짐노틱 조건 하에서 GalNAc-TREM의 전달*
- [2180] ASGPR 조작된 U2OS 세포를 수확하고 완전 성장 배지에서 4×10^4 개 세포/mL로 희석한 다음, 100 μ L의 희석된 세포 현탁액을 96-웰 플레이트(3904, Corning, USA)에 첨가하였다. 플레이트를 웰 바닥에 대한 세포 부착을 위해 37°C 5% CO₂ 인큐베이터에 넣었다. 20 내지 24시간 후, 5' 말단이 형광단(Cy3)으로 변형된 다양한 GalNAc-TREM을 Rnase가 없는 물에 10배 농도(예를 들어, 1000 nM)로 희석하고 1:10 희석으로 웰에 첨가하였다. 플레이트를 tRNA 정량화 분석 전 37°C 5% CO₂ 인큐베이터에 20 내지 24시간 동안 넣어 GalNAc-TREM의 세포내 수준을 결정하였다.
- [2181] *라이브 이미징을 사용한 정량적 tRNA 전달*
- [2182] tRNA 전달 후 20 내지 24시간째에, 플레이트를 인큐베이터에서 꺼냈다. 배양 배지(Hoechst 33342; Thermofisher, USA)를 흡인한 후, 전체 성장 배지에서 1:10,000으로 희석하고 세포에 첨가하였다. 플레이트를 실온(약 25°C)에서 10분 동안 인큐베이션한 다음, 1X DPBS로 6회 세척하였다. 마지막 세척 후, 플레이트에 전체 성장 배지(100 μ L/웰)를 첨가하였다. 그 다음 플레이트를 20X 배율에서 3개의 채널(Cy3/DAPI/명시야)로 ImageXpress Pico Microscope(Molecular Device, USA)에서 이미지화하였다. Cy3 채널의 평균 강도를 현미경 소프트웨어의 "세포 스코어링(Cell scoring)" 기능에 의해 정량화하였다. TREM에 따라 3개의 상이한 위치(화합물 112, 113, 및 114)에서 GalNAc와 접합된 Gln-TAA의 ASGPR1-발현 U2OS 세포에 의한 자유 흡수를 형광 현미경을 이용하여 Cy3 태그를 시각화함으로써 검출하였다(도 1A 내지 1F). 음성 대조군 세포(도 1G 내지 1H)를 비접합 Gln-TAA TREM에 노출시키는 반면, 양성 대조군(도 1I 내지 1J)을 RNAiMAX 형질감염 시약을 이용하여 GalNAc-변형 Gln-TAA TREM에 노출시켰다. 도 2는 현미경 결과의 평균 강도를 정량화한 것이며, 이는 TREM의 자유 흡수가 TREM의 형질감염-촉진 흡수만큼 우수함을 입증한다. Ser-TAG(화합물 122 및 123; 도 3A 내지 3H 및 도 4) 및 Arg-TGA(화합물 104, 105, 및 106; 도 5A 내지 5J 및 도 6) 변형 TREM으로 유사한 결과가 얻어졌다.
- [2183] **실시예 11. 일차 인간 간세포로의 GalNAc-TREM의 시험관내 전달**
- [2184] 이 실시예는 짐노틱 조건(형질감염체가 없음) 하에서 일차 인간 간세포로 GalNAc-접합 TREM의 시험관내 전달을 기재한다. 이 실시예에 기재된 방법은 전달 후 간세포에서 GalNAc-TREM의 수준을 평가하기 위해 채택될 수 있다.
- [2185] 10개 공여체 인간 동결 가능 간세포(X008001-P, BioIVT, USA)인 리버풀(Liverpool)의 냉동 바이알 하나를 조심스럽게 해동하고 37°C에서 예열된 INVITROGRO CP Medium에서 희석하였다. 총 세포 수 및 생존 세포의 수를 세포 계수기를 사용하여 결정하였다. 성공적인 해동 절차로 70% 초과와 생존력이 예상되었다. 세포를 7×10^5 개 생존 세포/mL로 추가로 희석하고, 콜라겐-코팅 96-웰 플레이트(354649, Corning, USA)에 희석된 세포 현탁액을 시딩하였다. 플레이트를 앞뒤로 및 좌우로 가볍게 흔들어 세포를 고르게 분포시켰다. 플레이트를 37°C 5% CO₂ 인큐베이터에 넣었다. 2시간 후, 플레이트를 INVITROGRO CP Medium으로 조심스럽게 세척하였다. GalNAc-TREM을 성장 배지에 작업 농도(예를 들어, 100 nM)로 희석하고 웰에 첨가하였다. 플레이트를 tRNA 정량화 분석 전 37°C 5% CO₂ 인큐베이터에 20 내지 24시간 동안 넣어 GalNAc-TREM의 세포내 수준을 결정하였다.
- [2186] *Cy3 라이브 이미징을 사용한 정량적 tRNA 전달*
- [2187] tRNA 전달 후 20 내지 24시간째에, 플레이트를 인큐베이터에서 꺼냈다. 배양 배지를 흡인한 후, Hoechst 33342(62249, Thermofisher, USA)를 INVITROGRO CP Medium에서 1:10,000으로 희석하고 세포에 첨가하였다. 플레이트를 실온(약 25°C)에서 10분 동안 인큐베이션한 다음, 1X DPBS로 6회 세척하였다. 마지막 세척 후, 플레이트에 INVITROGRO CP 배지(100 μ L/웰)를 첨가하였다. 그 다음 플레이트를 20X 배율에서 3개의 채널(Cy3/DAPI/명

시아)로 ImageXpress Pico Microscope(Molecular Device, USA)에서 이미지화하였다. Cy3 채널의 평균 강도를 현미경 소프트웨어의 "세포 스코어링(Cell scoring)" 기능에 의해 정량화하였다. 도 7A 내지 7J는 Cy3-접합 변형된 Gln-TAA TREM의 형광 현미경 이미지를 도시한다. 일차 인간 간세포에 의한 TREM의 자유 흡수는 TREM 및 형질감염제와 함께 인큐베이션한 세포만큼 효율적이거나 더 우수하였다. 도 8은 평균 강도에 의해 측정 시 각각의 TREM의 흡수의 정량화 결과이다. Ser-TAG TREM(도 9A 내지 9H 및 도 10) 및 Arg-TGA TREM(도 11A 내지 11J 및 도 12)으로 유사한 결과가 얻어졌다.

[2188] 실시예 12. 형질감염을 통해 ASGPRG 결합 모이어티를 포함하는 TREM의 투여를 통한 리포터 단백질에서의 조기 종결 코돈(PTC)의 판독

[2189] 이 실시예는 ASGPR 결합 모이어티("GalNAc-TREM")를 보유하는 비동족 TREM의 능력을 테스트하여 PTC를 갖는 단백질을 발현하는 세포에서 PTC를 판독하는 분석을 기재한다. 이 실시예는 3가지 상이한 GalNAc-변형 TREM(Gln-TAA, Ser-TAG, 또는 Arg-TGA)을 기재하나, 다른 19가지 아미노산 중 어느 하나로 명시되는 TREM이 또한 사용될 수 있다. 테스트한 특정 GalNAc TREM은 상기 표 12에 요약되어 있다.

[2190] *숙주 세포 변형*

[2191] 조기 종결 코돈(PTC)을 포함하는 NanoLuc 리포터 작제물을 안정적으로 발현하도록 조작된 세포주를 제조업체의 지침에 따라 FlpIn 시스템을 사용하여 생성하였다.

[2192] *형질감염을 통한 숙주 세포로 비동족 GalNAc-TREM의 전달*

[2193] 각각의 TREM의 적절한 접합을 보장하기 위해, GalNAc-TREM을 85°C에서 2분 동안 가열한 다음 4°C에서 5분 동안 급속 냉각하였다. GalNAc-TREM을 NanoLuc 리포터 세포로 전달하기 위해, 제조업체의 지침에 따라 lipofectamine RNAiMAX(ThermoFisher Scientific, USA)를 사용하여 역 형질감염 반응을 NanoLuc 리포터 세포에서 수행하였다. 간략하게, 5 μ L의 2.5 μ M GalNAc-TREM 용액을 20 μ L RNAiMAX/OptiMEM 혼합물에서 희석하였다. 실온에서 30분 가볍게 혼합한 후, 25 μ L GalNAc-TREM/형질감염 혼합물을 96-웰 플레이트에 첨가한 다음 세포에 첨가하기 전 20 내지 30분 동안 그대로 두었다. NanoLuc 리포터 세포를 수확하고 완전 성장 배지에서 4×10^5 개 세포/mL로 희석한 다음, 100 μ L의 희석된 세포 현탁액을 첨가하고 GalNAc-TREM을 포함한 플레이트에 혼합하였다. 24시간 후, 100 μ L 완전 성장 배지를 세포 사멸을 위해 96-웰 플레이트에 첨가하였다.

[2194] *번역 억제 분석*

[2195] GalNAc-TREM의 효능을 모니터링하여 GalNAc-TREM을 세포로 전달하고 48시간 후 리포터 작제물에서 PTC를 판독하기 위해, 제조업체의 지침에 따라 NanoGlo 생물발광 분석(Promega, USA)을 수행하였다. 간략하게, 세포 배지를 교체하고 실온으로 평형화시켰다. 완충액을 기질과 50:1 비율로 혼합함으로써 NanoGlo 시약을 준비하였다. 50 μ L의 혼합 NanoGlo 시약을 96-웰 플레이트에 첨가하고 셰이커에서 600 rpm으로 10분 동안 혼합하였다. 2분 후, 플레이트를 1000 g에서 원심분리한 후, 실온에서 5분 인큐베이션한 후, 샘플 생물발광을 측정하였다. 양성 대조군으로서, PTC 없이 NanoLuc 리포터 작제물을 발현하는 숙주 세포를 사용하였다. 음성 대조군으로서, PTC를 갖는 NanoLuc 리포터 작제물을 발현하는 숙주 세포를 사용하였지만, 어떠한 GalNAc-TREM도 형질감염시키지 않았다. 양성 대조군의 NanoLuc 발광에 대한 실험 샘플의 NanoLuc 발광의 비율로서 또는 음성 대조군의 NanoLuc 발광에 대한 실험 샘플의 NanoLuc 발광의 비율로서 GalNAc-TREM의 효능을 측정하였다. GalNAc-TREM이 기능성인 경우, NanoLuc 리포터에서 정지 돌연변이를 판독할 수 있고 음성 대조군에서 측정된 발광 판독값보다 더 높은 발광 판독값을 나타낼 수 있을 것으로 예상되었다. GalNAc-TREM이 기능성이 아닌 경우, 정지 돌연변이가 구조되지 않고 음성 대조군보다 적거나 동등한 발광이 검출되었다. 각각 상이한 위치에서 GalNAc로 변형된 Gln-TAA TREM은 ASGPR1-U2OS-nLuc-PTC 리포터 세포에서 농도-의존적 판독 능력을 입증하였다(도 13). Ser-TAG 및 Arg-TGA TREM은 유사한 농도-의존적 판독 능력을 입증하였다(도 14 및 15).

[2196] TREM 서열에 ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 것의 영향을 평가하였고 이는 하기 표 13에 요약되어 있다. 각각의 변형된 TREM에 대한 데이터는 모의 샘플과 비교하여 log₂ 배수 변화로 제공되며, 여기서 "1"은 4.00 log₂ 미만의 배수 변화를 나타내고; "2"는 4.01 log₂ 이상의 배수 변화 및 7.00 log₂ 미만의 배수 변화를 나타내고; "3"은 7.01 log₂ 이상의 배수 변화를 나타낸다. 결과는 ASGPR 결합 모이어티 및 다른 변형이 많은 위치에서 용인되었지만, 특정 부위가 변형에 민감하거나 변형될 때 개선된 활성을 나타내었음을 보여준다.

표 13

ASGPR 결합 모이어티로 변형된 예시적인 TREM의 판독 능력

화합물 번호	결과	화합물 번호	결과	화합물 번호	결과
100	1	109	2	118	1
101	2	110	2	119	3
102	2	111	2	120	1
103	2	112	2	121	1
104	2	113	2	122	1
105	2	114	3	123	1
106	2	115	3	124	3
107	2	116	3	125	3
108	2	117	3	126	3

[2197]

[2198]

실시예 13: ASGPR을 발현하는 세포에서 ASGPRG 결합 모이어티를 포함하는 TREM의 투여를 통한 리포터 단백질에서의 조기 종결 코돈(PTC)의 판독

[2199]

이 실시예는 비동족 GalNAc-TREM의 능력을 테스트하여 PTC를 갖는 리포터 단백질을 발현하는 세포에서 PTC를 판독하는 분석을 기재한다. 이 실시예는 특정 TREM 서열을 기재하나, 20가지 아미노산 중 어느 하나로 명시되는 비동족 TREM이 사용될 수 있다.

[2200]

숙주 세포 변형

[2201]

ASGPR, 및 조기 종결 코돈(PTC)을 포함하는 NanoLuc 리포터 작제물을 안정적으로 발현하도록 조작된 세포주를 제조업체의 지침에 따라 FLPIn 시스템을 사용하여 생성하였다. 간략하게, 제조업체의 지침에 따라 Lipofectamine2000을 사용하여 pcDNA5/FRT-NanoLuc-TAA 및 pOG44 FLP-재조합효소 발현 벡터와 같은, PTC와 함께 Nanoluc 리포터를 함유하는 발현 벡터와 함께 HEK293T (293T ATCC[®] CRL-3216) 세포를 공동 형질감염시켰다. 24시간 후, 배지를 신선한 배지로 교체하였다. 다음날, 세포를 1:2로 분할하고 5일 동안 100 ug/mL 하이그로마 이신으로 선택하였다. 나머지 세포를 확장시키고 리포터 작제물 발현에 대해 시험하였다. 확장 단계 후, ASGRI 유전자를 인코딩하는 플라스미드 및 선택 카세트, 예컨대 퓨로마이신 카세트로 세포를 공동 형질감염시켰다. 다음 날, 퓨로마이신으로 세포를 선택한다. 나머지 세포를 확장하고 ASGPR 발현에 대해 테스트한다.

[2202]

비동족 GalNAc-TREM의 합성 및 제조

[2203]

이 실시예에서, 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM은 ARG-UCU-TREM 본체의 서열을 포함하지만 UCU 대신에 UCA에 상응하는 안티코돈 서열을 갖고 GalNAc 모이어티에 접합되도록 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM을 생성한다. 앞서 기재한 바와 같이 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM을 합성할 수 있고 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 품질을 제어할 수 있다. 적절한 접합을 보장하기 위해, TREM을 85°C에서 2분 동안 가열한 다음 4°C에서 5분 동안 급속 냉각한다.

[2204]

숙주 세포로 비동족 GalNAc-TREM의 전달

[2205]

100 nM의 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM을 본 명세서에 기재된 바와 같이 침노틱으로 또는 형질감염 시약을 사용하여 포유동물 세포에 전달할 수 있다.

[2206]

번역 억제 분석

[2207]

아르기닌 비동족 GalNAc-TREM의 효능을 모니터링하여 리포터 작제물에서 PTC를 판독하기 위해, TREM을 전달하고 약 24 내지 48시간 후에 세포를 평가한다. 세포 배지를 교체하고 세포를 실온으로 평형화시켰다. 세포 배지와 동량의 ONE-GloTMEX Reagent를 웰에 첨가하고 오비탈 셰이커에서 500 rpm으로 3분 동안 혼합한 후, 세포 배지와 동량의 NanoDLRTM Stop & Glo를 첨가한 다음 오비탈 셰이커에서 500 rpm으로 3분 동안 혼합하였다. 반응물을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 플레이트 판독기에서 발광을 판독하여 NanoLuc 활성을 검출하였다. 양성 대조군으로서, PTC 없이 NanoLuc 리포터 작제물을 발현하는 숙주 세포를 사용한다. 음성 대조군으로서, PTC를 갖는

NanoLuc 리포터 작제물을 발현하는 숙주 세포를 사용하지만, 어떠한 GalNAc-TREM도 형질감염시키지 않는다. GalNAc-TREM의 효능을 양성 대조군의 NanoLuc 발광에 대한 실험 샘플의 NanoLuc 발광의 비율로 측정할 수 있다. 아르기닌 비동족 TREM이 기능성인 경우, NanoLuc 리포터에서 정지 돌연변이의 관독이 일어날 수 있고 음성 대조군에서 측정된 발광 관독값보다 더 높은 발광 관독값을 나타낼 수 있을 것으로 예상된다. 아르기닌 비동족 TREM이 기능성이 아닌 경우, 정지 돌연변이가 구조되지 않을 수 있고 음성 대조군보다 적거나 동등한 발광이 검출된다.

[2208] **실시예 14: ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM의 투여를 통한 알파-갈락토시다제(GLA) ORF에서의 조기 종결 코돈(PTC)의 관독**

[2209] 이 실시예는 재프로그래밍된 파브리병 환자-유래 세포주로부터 분화된 간세포 내 알파-갈락토시다제(GLA) 오픈 리딩 프레임(ORF)에서, R220X와 같은 비동족 GalNAc-TREM의 능력을 테스트하여 PTC를 관독하는 분석을 기재한다. 이 실시예는 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM을 기재하나, 다른 19가지 아미노산 중 어느 하나로 명시되는 Aanon-동족 TREM이 사용될 수 있다.

[2210] 환자-유래 세포

[2211] R220X와 같은 알파-갈락토시다제(GLA) 오픈 리딩 프레임(ORF)에 PTC를 갖는 파브리병을 갖는 환자로부터 유래된 섬유아세포를 센터 또는 기관, 예컨대 Coriell Institute(카탈로그 번호 GM00881 및 GM02769)로부터 입수할 수 있다. 환자-유래 섬유아세포를 iPSC로 재프로그래밍하고 이전에 밝혀진 바와 같이 간세포로 분화시킨다 (Takahashi, K. & Yamanaka, S. (2006) *Cell* **126**, 663-676 (2006); Park I. et al. (2008) *Nature* **451**, 141-146); Jia, B. et al. (2014) *Life Sci.* **108**, 22-29).

[2212] 비동족 GalNAc-TREM의 합성 및 제조

[2213] 이 실시예에서, 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM은 ARG-UCU-TREM 본체의 서열을 포함하지만 UCU 대신에 UCA에 상응하는 안티코돈 서열을 갖고 GalNAc 모이어티에 접합되도록 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM을 생성한다. 앞서 기재한 바와 같이 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM을 합성하고 실시예 8 내지 9에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 품질을 제어한다. 적절한 접합을 보장하기 위해, TREM을 85°C에서 2분 동안 가열한 다음 4°C에서 5분 동안 급속 냉각한다.

[2214] 간세포로 비동족 GalNAc-TREM의 전달

[2215] 100 nM의 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM을 파브리 환자-유래 섬유아세포로부터 유래된 iPSC-유래 간세포에 침투적으로 전달할 수 있다.

[2216] 번역 억제 분석

[2217] GLA ORF에서 PTC를 관독하기 위한 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM의 효능을 모니터링하기 위해, 형질감염 24 내지 48시간 후, 세포 배지를 교체하고 세포를 용해하였다. 웨스턴 블롯 검출을 사용하여, 비동족 GalNAc-TREM 효능을 TREM을 받지 않은 대조군 간세포 세포에서 발견된 GLA 발현 수준과 비교하여 GLA 효소의 이 실시예에서 Arg 비동족 TREM이 투여된 재프로그래밍된 간세포에서 전장 단백질 발현 수준으로 측정하였다. 예를 들어, 대조군으로서 질환에 영향을 받지 않은 사람의 세포(즉, WT GLA 전사체가 있는 ORF를 갖는 세포)를 사용할 수 있다. 비동족 GalNAc-TREM이 기능적이라면 PTC를 관독할 수 있고 전장 단백질 수준은 비동족 GalNAc-TREM을 투여하지 않은 재프로그래밍된 간세포에서 발견되는 것보다 높은 수준에서 검출될 것으로 예상된다. 비동족 GalNAc-TREM이 기능적이지 않은 경우, 전장 단백질 수준은 비동족 GalNAc-TREM을 투여하지 않은 환자 유래 섬유아세포 또는 재프로그래밍된 간세포에서 검출된 것과 유사한 수준으로 검출될 것이다.

[2218] **실시예 15: ASGPR 결합 모이어티를 포함하는 TREM의 투여를 통한 기능성 GLA 단백질을 생성하는 알파-갈락토시다제(GLA) ORF에서의 조기 종결 코돈(PTC)의 관독**

[2219] 이 실시예는 재프로그래밍된 파브리병 환자-유래 세포주로부터 분화된 간세포 내 알파-갈락토시다제(GLA) 오픈 리딩 프레임(ORF)에서, R220X와 같은 PTC를 관독하여, 기능성 GLA 단백질의 생산을 생성하는 비동족 GalNAc-TREM의 능력을 테스트하는 분석을 기재한다. 이 실시예는 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM을 기재하나, 다른 19가지 아미노산 중 어느 하나로 명시되는 비동족 TREM이 사용될 수 있다. R220X와 같은 알파-갈락토시다제(GLA) 오픈 리딩 프레임(ORF)에 PTC를 갖는 파브리병을 갖는 환자로부터 유래된 섬유아세포를 센터 또는 기관, 예컨대 Coriell Institute(카탈로그 번호 GM00881 및 GM02769)로부터 입수할 수 있다. 실시예 14에 제공된 예시적인

프로토콜에 따라 세포를 재프로그래밍하고 분화할 수 있다.

[2220] 아르기닌 비동족 GalNAc-TREM-매개 PTC 판독 결과로서 생성된 GLA 단백질의 기능성을 모니터링하기 위해, 제조업체의 지침에 따라 Alpha Galactosidase Activity Assay Kit(Abcam)를 사용하여 GLA 단백질 활성 분석을 수행할 수 있다. 대조적으로, 문헌[Desnick RJ, *et al. J Lab Clin Med.* 1973; 81:157-71]에 앞서 기재된 바와 같이 인공 기질 4-메틸럼벨리페릴(methylumbelliferyl)- α -D-갈락토사이드를 사용하여 GLA 활성을 결정할 수 있다.

[2221] **실시예 16: GalNAc-TREM의 투여를 이용한 ORF의 미스센스 돌연변이의 교정**

[2222] 이 실시예는 미스센스 돌연변이를 교정하기 위한 GalNAc-TREM의 투여를 기재한다. 이 실시예에서, GalNAc-TREM은 단백질에 WT 아미노산을 (미스센스 위치에서) 혼입하여 미스센스 돌연변이가 있는 리포터를 야생형(WT) 단백질로 번역한다.

[2223] **숙주 세포 변형**

[2224] 470 nm 및 390 nm 파장에서 GFP 여기를 방지하는 미스센스 돌연변이, 예를 들어 T203I 또는 E222G를 함유하는 GFP 리포터 작제물을 안정적으로 발현하는 세포주를 제조업체의 지침에 따라 FlpIn 시스템을 사용하여 생성할 수 있다. 간략하게, 제조업체의 지침에 따라 lipofectamine 2000을 사용하여 pcDNA5/FRT-NanoLuc-TAA 및 pOG44 Flp-재조합효소 발현 벡터와 같은, 미스센스 돌연변이와 함께 GFP 리포터를 함유하는 발현 벡터와 함께 HEK293T(293T ATCC[®]CRL-3216) 세포를 공동 형질감염시킨다. 24시간 후, 배지를 신선한 배지로 교체한다. 다음 날, 세포를 1:2로 분할하고 5일 동안 100 ug/mL 하이그로마이신으로 선택한다. 나머지 세포를 확장시키고 리포터 작제물 발현에 대해 테스트한다.

[2225] **숙주 세포로 비동족 GalNAc-TREM의 형질감염**

[2226] GalNAc-TREM을 포유동물 세포에 전달하기 위해, 제조업체의 지침에 따라 lipofectamine 2000 시약을 사용하여 100 nM의 TREM을 미스센스 돌연변이가 있는 ORF를 발현하는 세포에 형질주입시킨다. 6시간 내지 18시간 후, 형질주입 배지를 제거하고, 신선한 완전 배지로 교체한다.

[2227] **미스센스 돌연변이 교정 분석**

[2228] 리포터 작제물에서 미스센스 돌연변이를 교정하는 GalNAc-TREM의 효능을 모니터링하기 위해, GalNAc-TREM의 짐노틱 전달 24 내지 48시간 후, 세포 배지를 교체하고 세포 형광을 측정한다. GalNAc 모이어티에 접합되지 않은 TREM을 본 실험에서 음성 대조군으로 사용하고, WT GFP를 발현하는 세포를 분석을 위한 양성 대조군으로 사용한다. GalNAc-TREM이 기능성인 경우, 양성 대조군에서 관찰되는 바와 같이, 형광 측정기를 사용하여 390 nm 여기 파장으로 조명할 때 GFP 단백질이 형광을 생성할 것으로 예상된다. GalNAc-TREM이 기능성이 아닌 경우, 음성 대조군에서 관찰되는 바와 같이 470 nm 파장으로 여기될 때만 GFP 단백질이 형광을 생성하며, 이는 미스센스 돌연변이가 교정되지 않았음을 나타낸다.

[2229] **실시예 17: GalNAc-TREM의 투여를 이용한 SMC-포함 ORF의 단백질 발현 수준의 평가**

[2230] 이 실시예는 SMC-포함 ORF의 발현 수준을 변경시키기 위해 GalNAc-TREM을 투여하는 것을 기재한다.

[2231] 이 실시예에서 아디포뉴트린(adiponutrin)을 코딩하는 PNPL3A 유전자로부터 SMC-포함 단백질의 단백질 발현 수준에 대한 GalNAc-TREM 투여의 효과를 연구하기 위한 시스템을 형성하기 위해, 내인성 PNPLA3을 녹아웃시키기 위해 PNPLA3의 코딩 엑손에서 프레임시프트 돌연변이를 포함하도록 CRISPR/Cas에 의해 편집되는, 정상적인 인간 간세포 세포주 THLE-3(THLE-3_PNPLA3KO 세포)에서 PNPL3A rs738408 ORF 서열을 포함하는 플라스미드를 형질감염시킨다. 대조군으로서, THLE-3_PNPLA3KO 세포의 분취액을 야생형 PNPL3A ORF 서열을 포함하는 플라스미드로 형질감염시킨다.

[2232] **SMC-포함 ORF의 단백질 수준의 평가**

[2233] rs738408 ORF 서열을 포함하는 THLE-3_PNPLA3KO 세포뿐만 아니라 야생형 PNPL3A ORF 서열을 포함하는 THLE-3_PNPLA3KO 세포로 GalNAc-TREM을 전달한다. 이 실시예에서, GalNAc-TREM은 CCT 코돈과 염기쌍을 형성하는 AGG 안티코돈을 포함하는, 즉 서열 GGCUCGUUGGUCUAGGGGUAUGAUUCUCGCUUAGGGUGCGAGAGGUCCCGGGUCAAUCCCGGACGAGCCC를 갖는 프롤린 이소수용체를 포함한다. 긴 시간 간격 시점으로 30분 내지 6시간 범위로 시간 경과를 수행한다. 각각의 시점에서, 세포를 트립신처리하고, 세척한 다음 용해하였다. 세포 용해물을 웨스턴 블롯팅으로 분석하고 블롯을 아디포뉴트린 단백질에 대한 항체를 이용하여 조사한다. 총 단백질 로딩 대조군, 예컨대 GAPDH 또는 튜

불린을 또한 로딩 대조군으로서 조사한다.

[2234] 이 실시예에 기재된 방법을 rs738408 ORF 포함 세포에서 아디포뉴트린 단백질의 발현 수준을 평가하는 데 사용하기 위해 채택할 수 있다.

[2235] **실시예 18: GalNAc-TREM 투여를 이용한 SMC-포함 ORF의 단백질 번역 속도의 조절**

[2236] 이 실시예는 SMC-포함 ORF의 단백질 번역 속도를 변경시키기 위해 GalNAc-TREM을 투여하는 것을 기재한다.

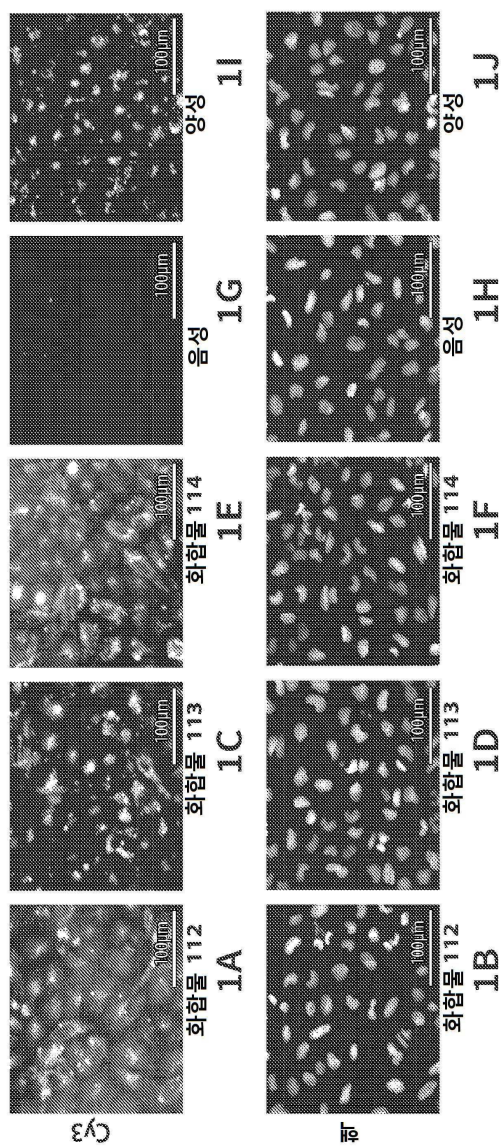
[2237] 이 실시예에서 시험관내 번역 시스템에서 번역 신장 속도에 대한 GalNAc-TREM 첨가의 효과를 모니터링하기 위해, RRL 시스템(Promega)을 사용하며, 여기서 리포터 유전자(GFP)의 시간 경과에 따른 형광 변화는 번역 속도를 대신한다.

[2238] *SMC-포함 ORF의 단백질 번역 속도의 평가*

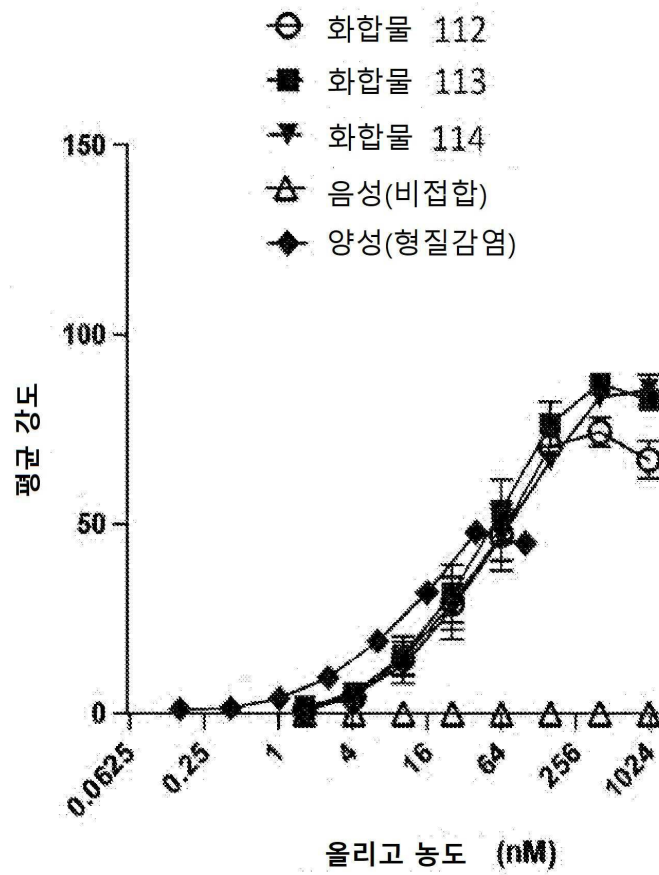
[2239] 먼저, 안티코돈과 가변 루프 사이의 서열을 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 내인성 tRNA가 고갈된 포유동물 용해물을 생성할 수 있다(예를 들어, 문헌[Cui et al. 2018. Nucleic Acids Res. 46(12):6387-6400] 참조). 이 실시예에서, GCA 코돈과 염기쌍을 형성하는 UGC 안티코돈을 포함하는, 즉 서열 GGGGAUGUAGCUCAGUGGUAGAGCGCAUGCUUUGCAUGUAUGAGGUCCCGGUUCGAUCCCGGCAUCUCCA를 갖는 알라닌 이소수용체를 포함하는 TREM을, 링커에 의해 GFP ORF에 융합된 야생형 TERT ORF를 코딩하는 0.1 내지 0.5 ug/uL의 mRNA 또는 링커에 의해 GFP ORF에 융합된 rs2736098 TERT ORF를 코딩하는 mRNA에 추가적으로 시험관내 번역 분석 용해물에 첨가한다. GFP mRNA 번역의 진행을 $\lambda_{ex485}/\lambda_{em528}$ 을 사용하여 37°C에서 마이크로플레이트 판독기에서의 형광 증가에 의해 모니터링하고, 이 때 1시간 기간 동안 30초마다 데이터 포인트를 수집한다. 시간 경과에 따른 형광 변화의 양을 플롯팅하여 GalNAc-TREM을 첨가하거나 첨가하지 않은 rs2736098 ORF와 비교하여 야생형 ORF의 번역 신장 속도를 결정한다. 이 실시예에 기재된 방법은 GalNAc-TREM의 존재 또는 부재 하에 rs2736098 ORF 및 야생형 ORF의 번역 속도를 평가하는 데 사용하기 위해 채택할 수 있다.

도면

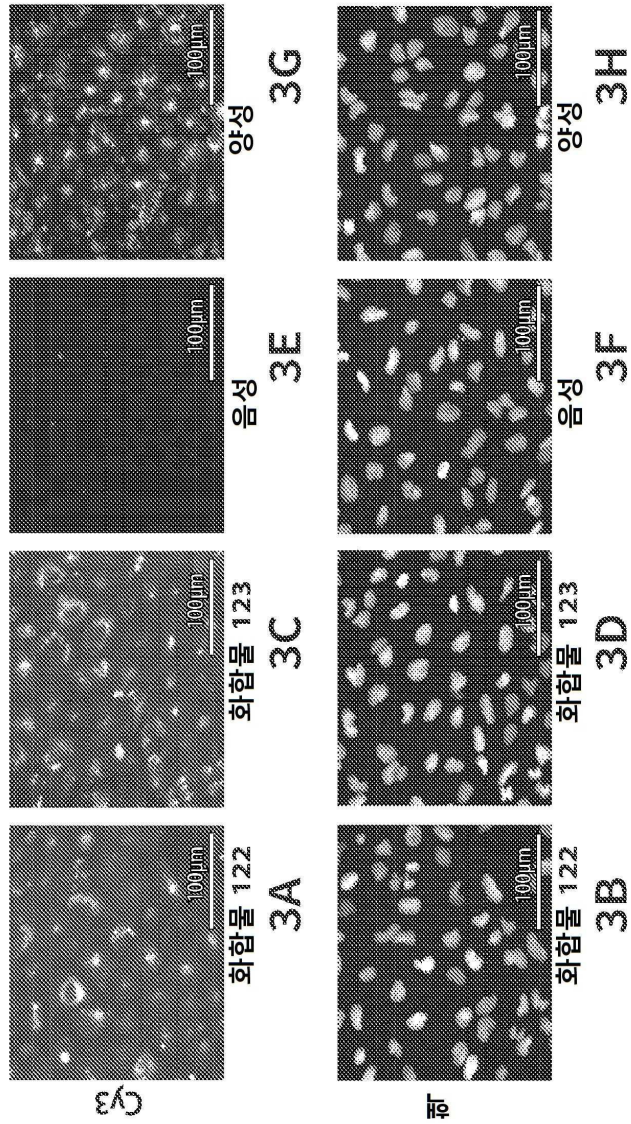
도면1



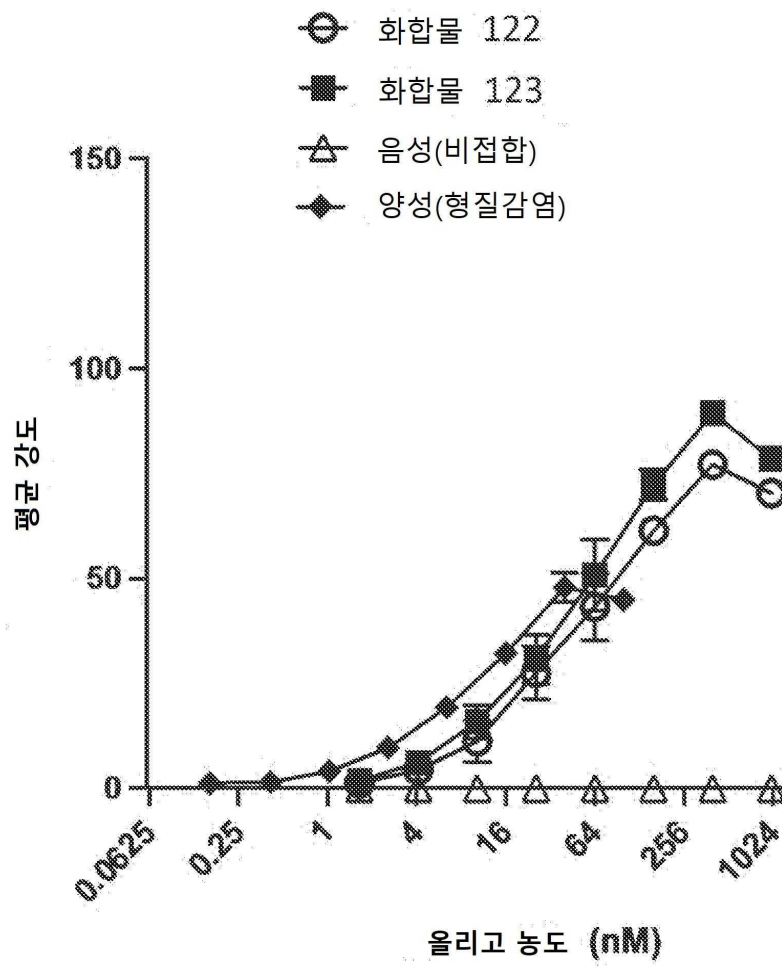
도면2



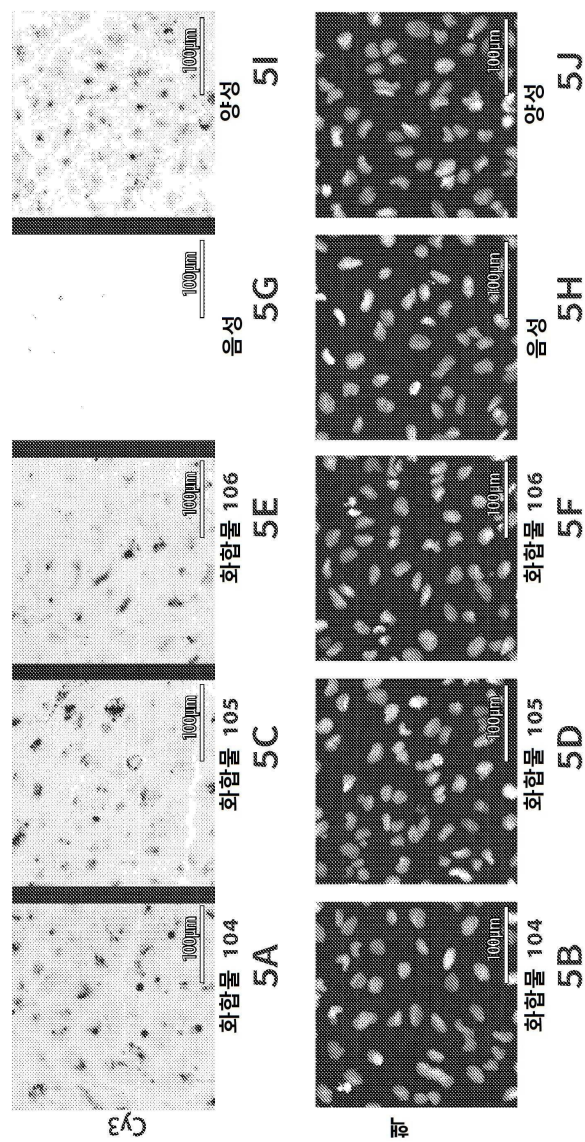
도면3



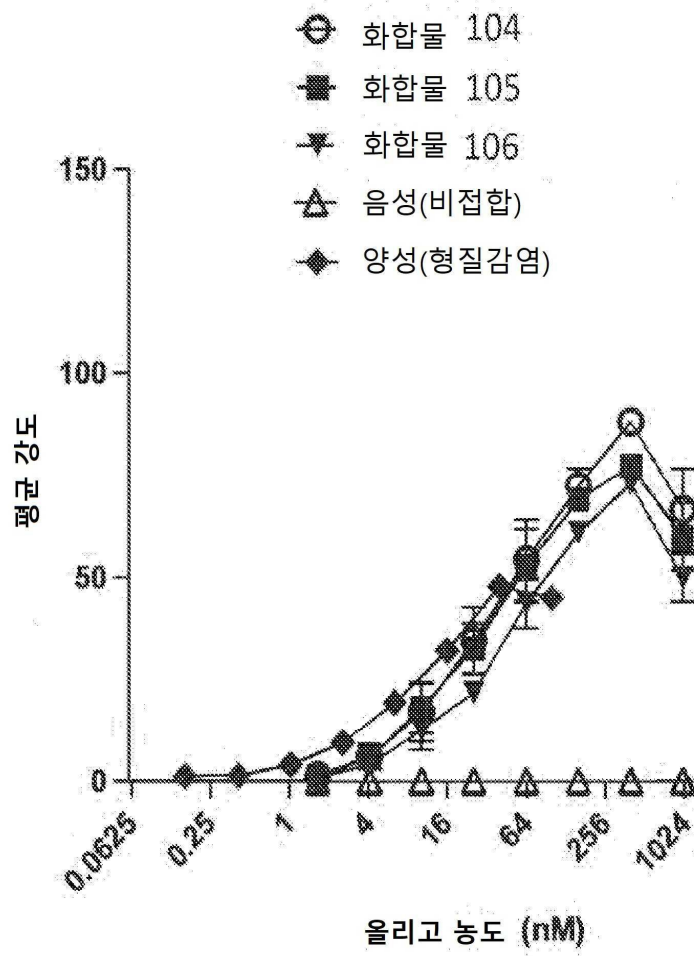
도면4



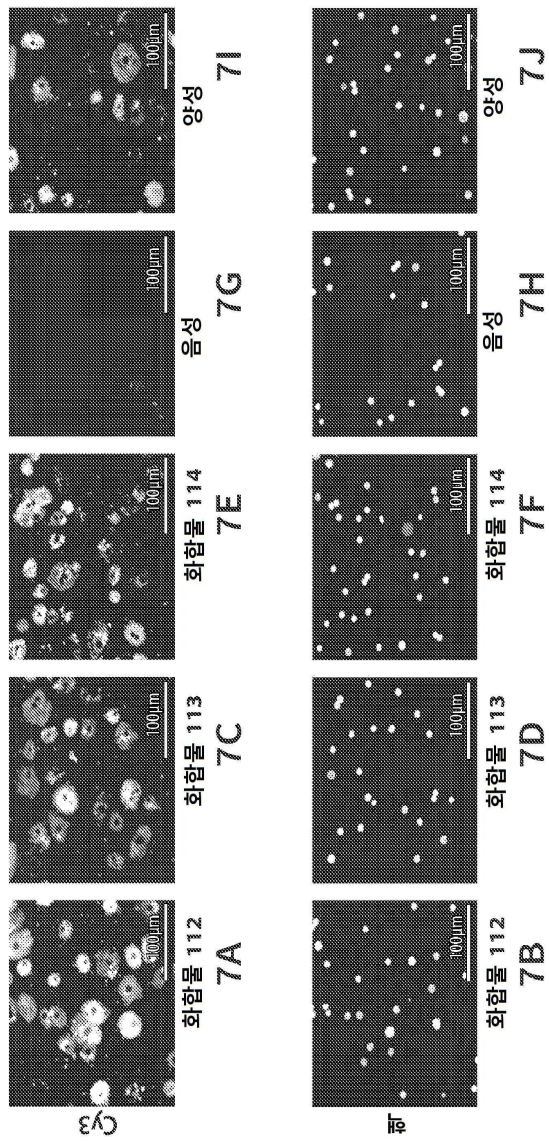
도면5



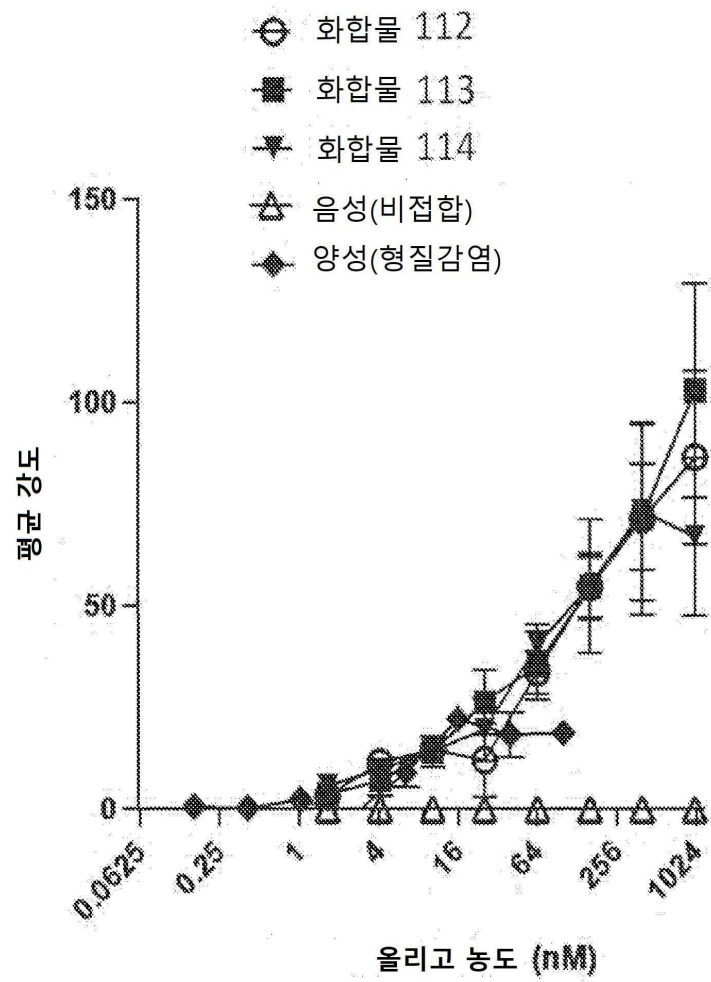
도면6



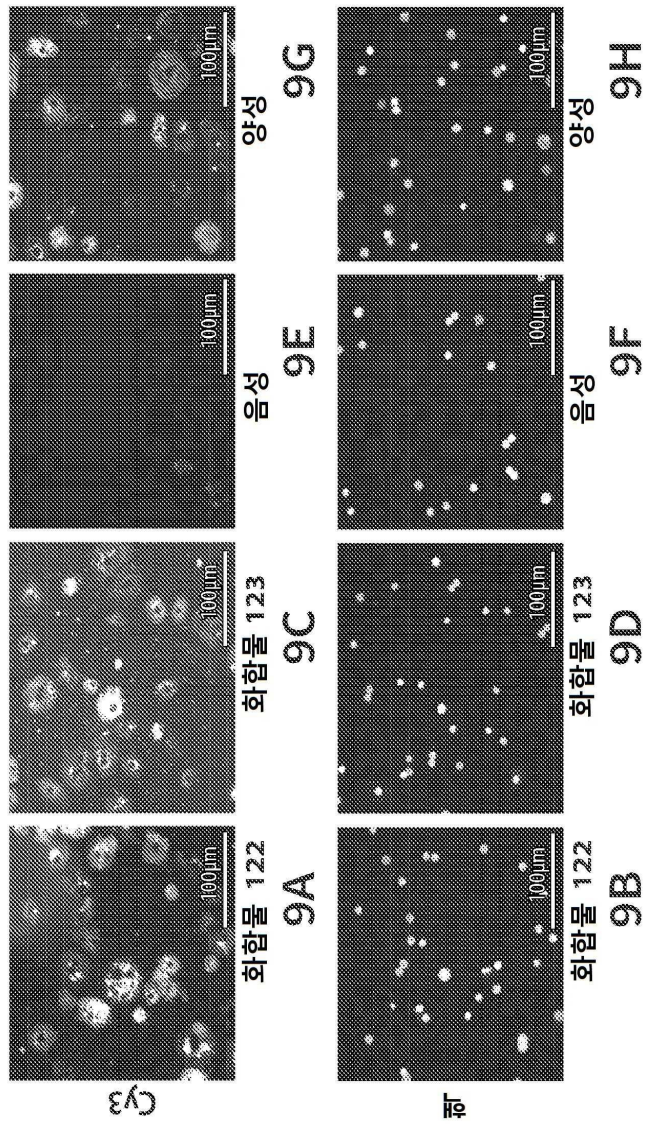
도면7



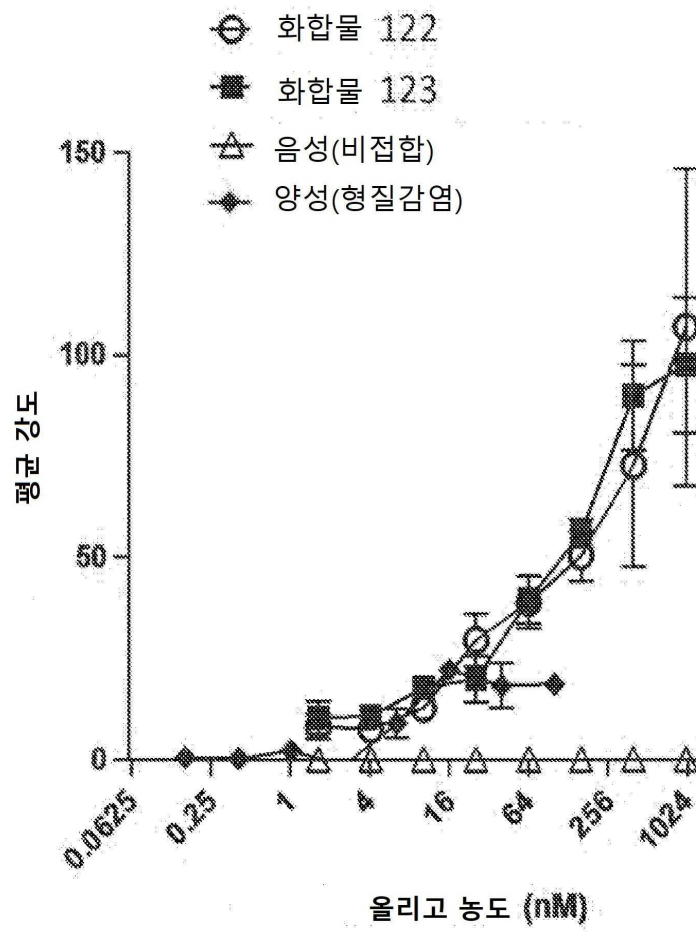
도면8



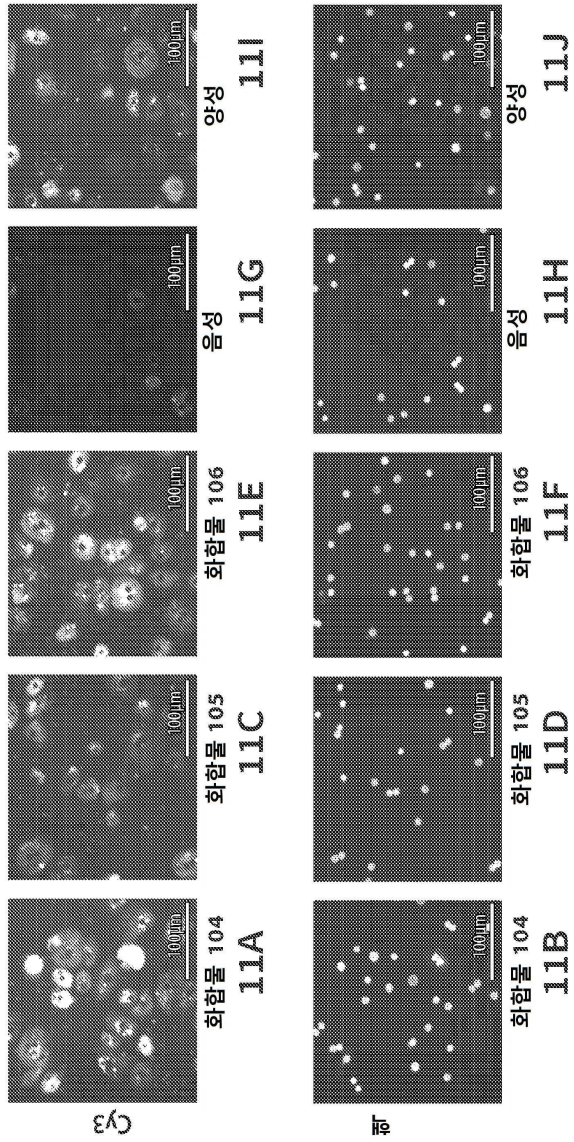
도면9



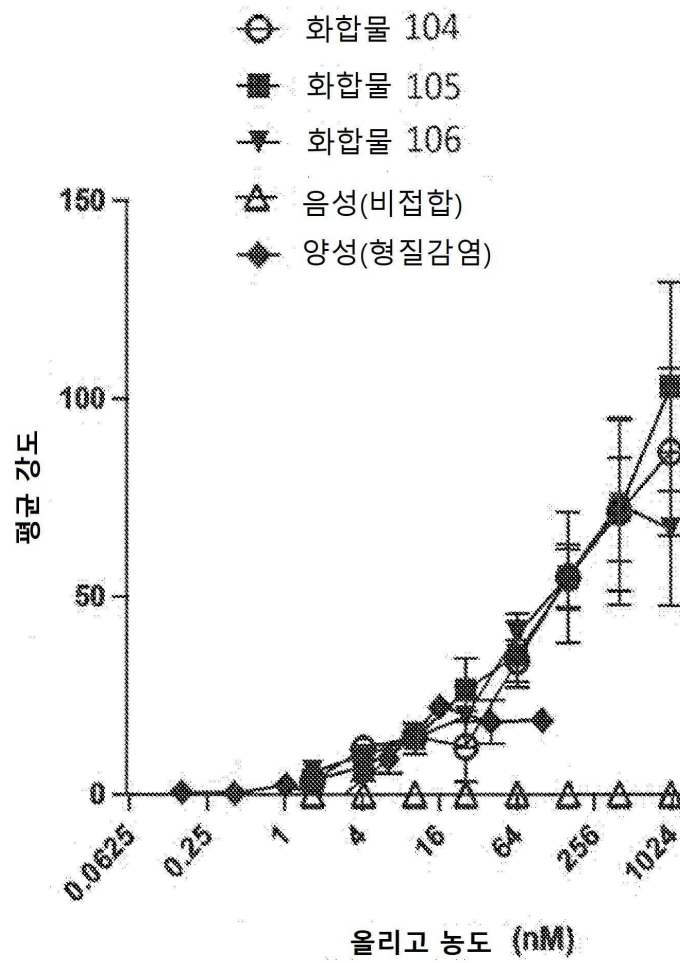
도면10



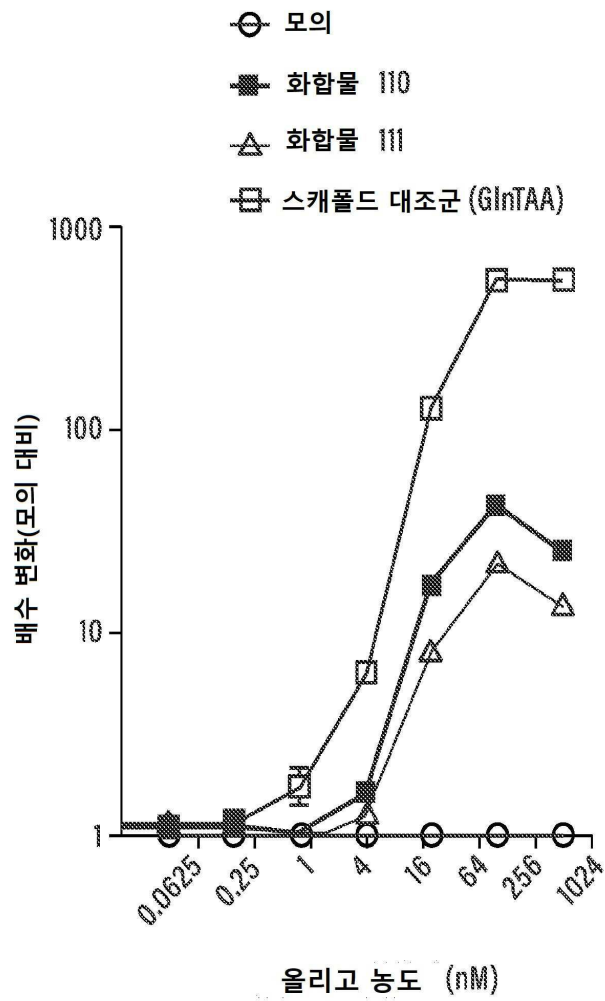
도면11



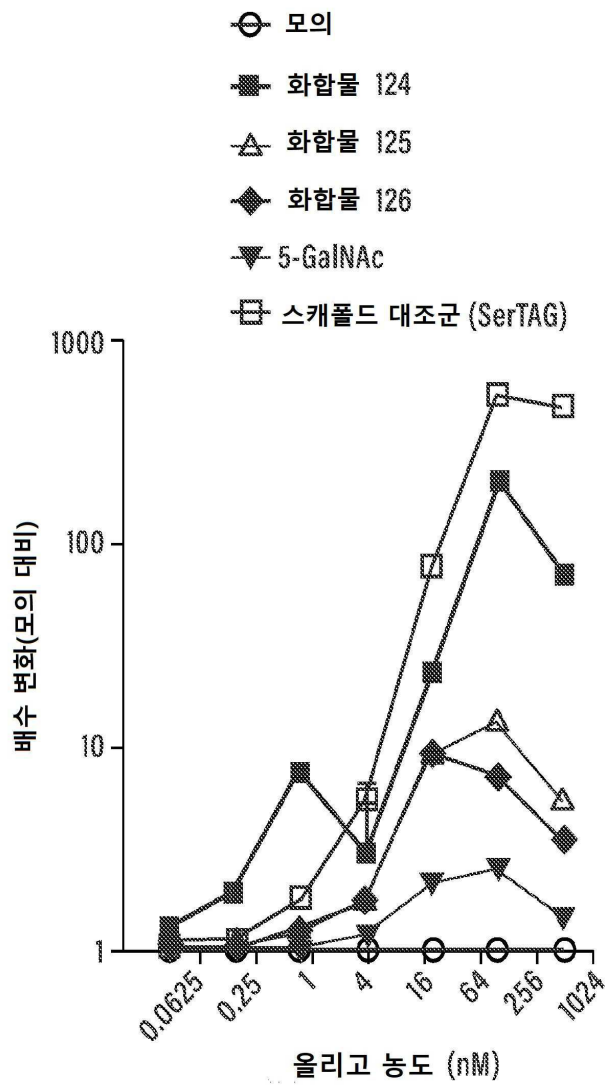
도면12



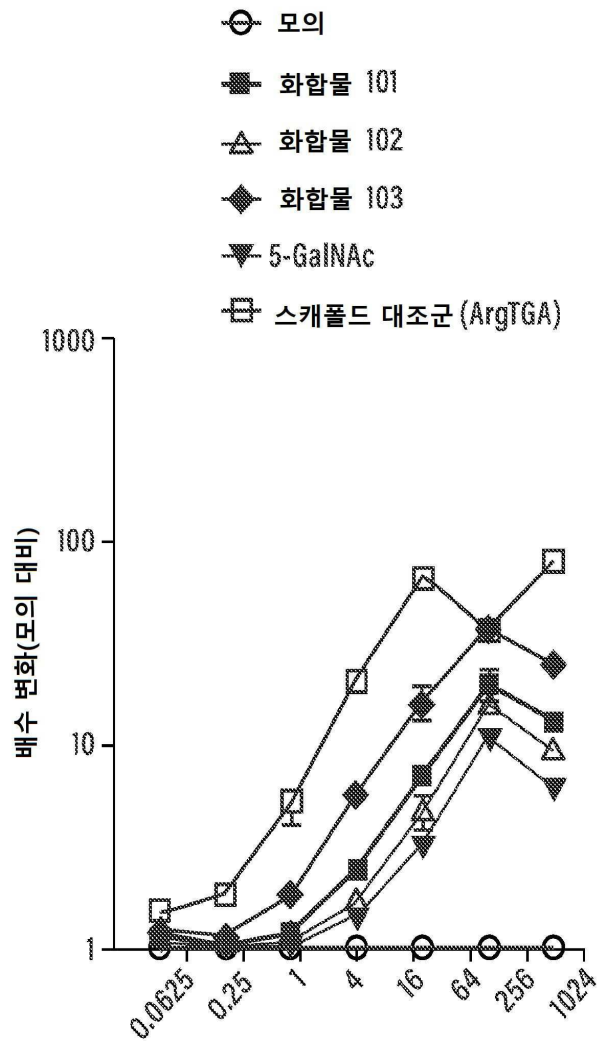
도면13



도면14



도면15



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> FLAGSHIP PIONEERING, INC.

<120> COMPOSITIONS OF MODIFIED TREMS AND USES THEREOF

<130> F2099-7008W0

<140> PCT/US2021/065159

<141> 2021-12-23

<150> 63/130,373

<151> 2020-12-23

<150> 63/130,374

<151> 2020-12-23

<150> 63/130,375

<151> 2020-12-23

<150> 63/130,377

<151> 2020-12-23

<150> 63/130,381

<151> 2020-12-23

<150> 63/130,387

<151> 2020-12-23

<160> 1291

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

gggggtatag ctcagtggtg gagcgctgc ttagcatgca cgaggtcctg ggttcgatcc 60

ccagtacctc ca 72

<210> 2

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

ggggaattag ctcaagtggg agagcgcttg ctagcacgc aagaggtagt gggatcgatg 60

cccacattct cca 73

<210> 3

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ggggaattag ctcaaagggt agagcgctcg ctagcatgc gagaggtagc gggatcgatg 60

cccgcattct cca 73

<210> 4

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

ggggaattag ctcaagtggg agagcgcttg cttagcatgc aagaggtagt gggatcgatg 60

cccacattct cca 73

<210> 5

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

ggggaattag ctcaagcggg agagcgcttg cttagcatgc aagaggtagt gggatcgatg 60

cccacattct cca 73

<210> 6

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

ggggaattag ctcaagtggg agagcgcttg cttagcatgc aagaggtagt gggatcaatg 60

cccacattct cca 73

<210> 7

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

ggggaattag ctcaagtggg agagcgctcg cttagcatgc gagaggtagt gggatcgatg 60

cccgcattct cca 73

<210> 8

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

ggggaattag cccaagtggg agagcgcttg cttagcatgc aagaggtagt gggatcgatg 60

cccacattct cca 73

<210> 9

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

gggggtgtag ctcaaggta gagcgctgc ttagcatgca cgaggcccc ggttcaatcc 60

ccggcacctc ca 72

<210> 10

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

gggggtgtag ctcaaggta gagcgctgc ttagcatgta cgaggcccc ggttcaatcc 60

ccggcacctc ca 72

<210> 11

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

ggggatgtag ctcaaggta gagcgcatgc ttagcatgca tgaggcccc ggttcgatcc 60

ccagcatctc ca 72

<210> 12

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

gggggtgtag ctcaaggta gagcgctgc ttagcatgca cgaggccctg ggttcaatcc 60

ccagcacctc ca 72

<210> 13

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

gggggtatag ctcaaggta gagcgctgc ttagcatgca cgaggctctg ggttcaatcc 60

ccaataacctc ca	72
<210> 14	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 14	
gggggtgtag ctcaaggta gagcgctgc ttagcatgca cgaggcccg ggttcaatcc	60
ctggcacctc ca	72
<210> 15	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 15	
gggggattag ctcaaatggt agagcgctcg ctagcatgc gagaggtagc gggatcgatg	60
cccgcacct cca	73
<210> 16	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 16	
ggggaattag ctcaaggct agagcgctcg ctagcatgc gagaggtagc gggatcgacg	60
cccgcattct cca	73
<210> 17	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 17	
ggggatgtag ctcaaggta gagcgcatgc ttgcgatgta tgaggtcccg ggttcgatcc	60
ccggcatctc ca	72
<210> 18	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 18	

ggggatgtag ctcagtggta gagcgcatgc ttcgcatgta tgaggcccg ggttcgatcc	60
ccggcatctc ca	72
<210> 19	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 19	
ggggatgtag ctcagtggta gagcgcgcg c ttcgcatgtg tgaggcccg ggttcaatcc	60
ccggcatctc ca	72
<210> 20	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 20	
gggggtgtag ctcagtggta gagcgcg tgc ttcgcatgta cgaggcccg ggttcgaccc	60
ccggctcctc ca	72
<210> 21	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 21	
gggggtgtag ctcagtggta gagcgcatgc tttgcatgta tgaggcccg ggttcgatcc	60
ccggcacctc ca	72
<210> 22	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 22	
ggggatgtag ctcagtggta gagcgcatgc tttgcatgta tgaggcccg ggttcgatcc	60
ccggcatctc ca	72
<210> 23	
<211> 72	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 23
 ggggatgtag ctcagtggta gagcgcatgc ttgcatgta tgaggccccg ggttcgatcc 60

 ccggcatctc ca 72
 <210> 24
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 ggggatgtag ctcagtggta gagcgcatgc ttgcatgta tgaggccccg ggttcaatcc 60
 ccggcatctc ca 72
 <210> 25
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 ggggatgtag ctcagtggta gagcgcatgc ttgcatgta tgaggcctcg ggttcgatcc 60
 ccgacacctc ca 72

 <210> 26
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 26
 ggggatgtag ctcagtggta gagcacatgc ttgcatgtg tgaggccccg ggttcgatcc 60
 ccggcacctc ca 72
 <210> 27
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 27
 ggggatgtag ctcagtggta gagcgcatgc ttgcatgta tgaggcctcg gttcgatccc 60
 cgacacctcc a 71
 <210> 28

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 28
 gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg actacggatc agaagattcc aggttcgact 60

 cctggctggc tcg 73
 <210> 29
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 29
 gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg actacggatc agaagattct aggttcgact 60
 cctggctggc tcg 73
 <210> 30
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 30
 ggccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg attccggatc agaagattga gggttcgagt 60
 cccttcgtgg tcg 73

 <210> 31
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 31
 gaccagtgg cctaattgat aaggcatcag cctccggagc tggggattgt gggttcgagt 60
 cccatctggg tcg 73
 <210> 32
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 32
 gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg cctcctaagc cagggattgt gggttcgagt 60

cccacctggg gta	73
<210> 33	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 33	
gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg cctcctaagc cagggtattgt gggttcgagt	60
cccacctggg gtg	73
<210> 34	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 34	
gccccgtgg cctaattgat aaggcattgg cctcctaagc cagggtattgt gggttcgagt	60
cccacccggg gta	73
<210> 35	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 35	
gccccagtgg cctaattgat aaggcattgg cctcctaagc cagggtattgt gggttcgagt	60
cccatctggg gtg	73
<210> 36	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 36	
gccccagtgg cctgatggat aaggctactgg cctcctaagc cagggtattgt gggttcgagt	60
tccacctggg gta	73
<210> 37	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 37	
ggccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcggatc agaagattgc aggttcgagt	60
cctgccgcgg tcg	73
<210> 38	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 38	
gaccacgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcggatc agaagattga gggttcgaat	60
ccctccgtgg tta	73
<210> 39	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 39	
gaccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcggatc agaagattga gggttcgagt	60
cccttcgtgg tcg	73
<210> 40	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 40	
gaccacgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcggatc agaagattga gggttcgaat	60
cccttcgtgg tta	73
<210> 41	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 41	
gaccacgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcggatc agaagattga gggttcgaat	60
cccttcgtgg ttg	73
<210> 42	
<211> 73	

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 42
 ggccgtgtgg cctaattggat aaggcgtctg acttcggatc aaaagattgc aggtttgagt 60
 tctgccacgg tcg 73
 <210> 43
 <211> 85
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 43
 ggctccgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagag gctgaaggca ttcaaaggtt 60
 ccgggttcga gtcccggcgg agtcg 85
 <210> 44
 <211> 88
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 44
 ggctctgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagt acgaatagag caattcaaag 60
 gttgtgggtt cgaatccac cagagtcg 88
 <210> 45
 <211> 91
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 45
 ggctctgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagct gagcctagtg tggtcattca 60
 aaggttgtgg gttcgagtc caccagagtc g 91
 <210> 46
 <211> 86
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 46
 ggctctgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagat agttagagaa attcaaaggt 60
 tgtgggttcg agtcccacca gagtcg 86

<210> 47
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 47
 gtctctgtgg cgcaatggac gagcgcgtg gacttctaata ccagaggttc cgggttcgag 60
 tcccggcaga gatg 74
 <210> 48
 <211> 87
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 48
 ggctctgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagcc taaatcaaga gattcaaagg 60
 ttgcgggttc gagiccctcc agagtgc 87
 <210> 49
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 49
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaagggtg gtggttcgat 60
 cccacccagg gacg 74
 <210> 50
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 50
 gtctctgtgg cgcaatcggc tagcgcgttt ggctgttaac taaaagggtg gcggttcgaa 60
 cccacccaga ggcg 74
 <210> 51
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 51

gtctctgtgg tgcaatcggg tagcgcgttc cgctgttaac cgaaagcttg gtgggtcgag	60
cccacccagg gatg	74
<210> 52	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 52	
gtctctgtgg cgcaatcggc tagcgcgttt ggctgttaac taaaaagttg gtgggtcgaa	60
cacacccaga ggcg	74
<210> 53	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 53	
gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaggttg gtgggtcgag	60
cccacccagg gacg	74
<210> 54	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 54	
gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcattc ggctgttaac cgaaaggttg gtgggtcgag	60
cccacccagg gacg	74
<210> 55	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 55	
gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaagattg gtgggtcgag	60
cccacccagg gacg	74
<210> 56	
<211> 74	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 56
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac tgaaaggttg gtgggttcgag 60
 cccacccagg gacg 74
 <210> 57
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 57
 gtctctgtgg cgcaatgggt tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaggttg gtgggttcgag 60
 cccatccagg gacg 74
 <210> 58
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 58
 gtctctgtgg cgtagtcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaagttg gtgggttcgag 60
 cccacccagg aacg 74
 <210> 59
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 59
 gtctctgtgg cgcaatcggc tagcgcgttt ggctgttaac taaaaggttg gtgggttcgaa 60
 cccacccaga ggcg 74
 <210> 60
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 60
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac tgaaaggtta gtgggttcgag 60
 cccacccggg gacg 74
 <210> 61

<211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 61
 tcctcgtag tatagtgggtt agtatccccg cctgtcacgc gggagaccgg ggttcaattc 60
 cccgacgggg ag 72
 <210> 62
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 62
 tcctcgtag tatagtgggtg agtatccccg cctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc 60
 cccgacgggg ag 72
 <210> 63
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 63
 tcctcgtag tatagtgggtg agtgtccccg tctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc 60
 cccgacgggg ag 72
 <210> 64
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 64
 gggggcatag ctacgtggta gagcatttga ctgcagatca agaggtccct ggttcaaattc 60
 caggtgcccc ct 72
 <210> 65
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 65
 gggggtag ctacggggtg gagcatttga ctgcagatca agaggtccct ggttcaaattc 60

caggtgcccc cc	72
<210> 66	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 66	
gggggtatag cttagcggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaadc	60
cgggtgcccc ct	72
<210> 67	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 67	
gggggtatag cttaggggta gagcatttga ctgcagatca aaaggtccct ggttcaaadc	60
caggtgcccc tt	72
<210> 68	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 68	
gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc agttcaaadc	60
tgggtgcccc ct	72
<210> 69	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 69	
gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaagtcctc ggttcaaadc	60
cgggtgcccc ct	72
<210> 70	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 70

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtctct ggttcaaadc	60
caggtgcccc ct	72

<210> 71

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaagtcctt ggttcaaadc	60
caggtgcccc ct	72

<210> 72

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

ggggatataag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaadc	60
cgggtgcccc cc	72

<210> 73

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

gggggtatag tttaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtccct ggttcaaadc	60
---	----

caggtgcccc ct	72
---------------	----

<210> 74

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcaaatca agaggtccct gattcaaadc	60
caggtgcccc ct	72

<210> 75

<211> 72

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 75
 gggggtatag ctcagtggtg gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60
 cgggtgcccc ct 72

<210> 76
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 76
 gggcgtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc agttcaaadc 60
 tgggtgcccc ct 72

<210> 77
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 77
 gggggtatag ctcacaggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60
 tgggtgcccc ct 72

<210> 78
 <211> 70
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 78
 gggcgtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc agttcaaadc 60

tgggtgcccc 70

<210> 79
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 79
 gggggtatag ctcacaggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60
 cggttactcc ct 72

<210> 80
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 80
 gggggtatag ctcaggggta gagcattga ctgcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60
 caggtgcccc ct 72

<210> 81
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 81
 gggggtatag ctcagtggta gagcatttga ctgcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60
 cgggtgcccc ct 72

<210> 82
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 82
 gggggtatag ctcagtgggt agagcatttg actgcagatc aagaggtccc cgggttcaaadc 60
 ccgggtgcccc cct 73

<210> 83
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 83
 gggggtgtag ctcagtggta gagcatttga ctgcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60
 caggtgcccc ct 72

<210> 84
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 84

gggggtatag ctcaggtggt agagcatttg actgcagatc aagaggtccc cgttcaa	60
ccgggtgccc cct	73
<210> 85	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 85	
gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaa	60
tcgggtgcccc ct	72
<210> 86	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 86	
gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtccct ggttcaa	60
tcaggtgcccc ct	72
<210> 87	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 87	
ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaa	60
tcggtggaac ct	72
<210> 88	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 88	
ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaa	60
tcggtggaac ct	72
<210> 89	
<211> 72	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens

<400> 89

ggttccatgg tgtaatggg agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcgagtc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 90

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 90

ggttccatgg tgtaatggta agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcgagtc 60

tcggtggaac ct 72

<210> 91

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 91

ggttccatgg tgtaatgggt agcactctgg actctgaatc cggtaatccg agttcaaate 60

tcggtggaac ct 72

<210> 92

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 92

ggccccatgg tgtaatggtc agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaaate 60

tcggtgggac cc 72

<210> 93

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 93

ggttccatgg tgtaatggta agcactctgg actctgaatc cagccatctg agttcgagtc 60

tctgtggaac ct 72

<210> 94

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

gggcccatgg tgtaatgggt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaaata	60
tcggtgggac ct	72

<210> 95

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

gggcccatgg tgtaatgggt agcactctgg actttgaatc cagcaatccg agttcgaata	60
tcggtgggac ct	72

<210> 96

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

ggcccatgg tgtaatgggt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaaata	60
tcggtgggac ct	72

<210> 97

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 97

gggcccatgg tgtaatgggt agcactctgg gctttgaatc cagcaatccg agttcgaata	60
ttggtgggac ct	72

<210> 98

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 98

tccctggtgg tctagtgggt aggatctggc gctctcaccg ccgcggcccg ggttcgattc	60
---	----

ccggtcaggg aa	72
<210> 99	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 99	
tccctggtgg tctagtgggtt aggattcggc gctctcaccg ccgcggcccg ggttcgattc	60
ccggtcagga aa	72
<210> 100	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 100	
tcccatatgg tctagcgggtt aggattcctg gttttcaccg aggtggcccg ggttcgactc	60
ccggtatggg aa	72
<210> 101	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 101	
tcccatatgg tctagcgggtt aggattcctg gttttcaccg aggcggcccg ggttcgactc	60
ccggtgtggg aa	72
<210> 102	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 102	
tccctggtgg tctagtggctt aggattcggc gctttcaccg ccgcggcccg ggttcgattc	60
ccggccaggg aa	72
<210> 103	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 103	

tccctggtgg tctagtggct aggattcggc gctttcaccg ccgcggcccg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aa 72

<210> 104

<211> 71

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 104

gcattggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctcccacgcg ggagaccggt gttcaattcc 60

cggccaatgc a 71

<210> 105

<211> 71

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 105

gcgccgctgg tgiagtggta tcatgcaaga ttccattct tgcgaccggt gttcgattcc 60

cgggcggcgc a 71

<210> 106

<211> 71

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

gcattggtgg ttcaatggta gaattctcgc ctcccacgca ggagaccag gttcgattcc 60

tggccaatgc a 71

<210> 107

<211> 71

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 107

gcattggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctcccacgcg ggaggcccg gttcgattcc 60

cggcccatgc a 71

<210> 108

<211> 71

<212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 108
 gcatttggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccgg gttcgattcc 60

 cggccaatgc a 71
 <210> 109
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 109
 gcatttggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccgg gtttgattcc 60
 cggccagtc a 71
 <210> 110
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 110
 gcataggtgg ttcagtggta gaattcttgc ctgccacgca ggaggcccag gtttgattcc 60
 tggcccatgc a 71

 <210> 111
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 111
 gcatttggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctgccatgcg ggcggccggg cttcgattcc 60
 tggccaatgc a 71
 <210> 112
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 112
 gcgttggtgg tatagtgggt agcatagctg ccttccaagc agttgaccg ggttcgattc 60
 ccggccaacg ca 72
 <210> 113

<211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 113
 gcgttggtgg tatagtggg agcatagctg ccttccaagc agttgaccg ggttcgattc 60

 ccggccaacg ca 72
 <210> 114
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 114
 gcgttggtgg tatagtggta agcatagctg ccttccaagc agttgaccg ggttcgattc 60
 ccggccaacg ca 72
 <210> 115
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 115
 gcgttggtgg tatagtggg agcatagttg ccttccaagc agttgaccg ggctcgattc 60
 ccgccaacg ca 72

 <210> 116
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 116
 gccgtgatcg tatagtgggt agtactctgc gttgtggccg cagcaacctc ggttcgaatc 60
 cgagtcacgg ca 72
 <210> 117
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 117
 gccatgatcg tatagtgggt agtactctgc gctgtggccg cagcaacctc ggttcgaatc 60

cgagtcacgg ca	72
<210> 118	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 118	
ggccggttag ctcaattggt tagagcgtgg cgctaataac gccaaagtcg cgggttcgat	60
ccccgtacgg gccca	74
<210> 119	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 119	
ggccggttag ctcaattggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaagtcg cgggttcgat	60
ccccgtactg gccca	74
<210> 120	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 120	
ggctggttag ctcaattggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaagtcg cgggttcgat	60
ccccgtactg gccca	74
<210> 121	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 121	
ggccggttag ctcaattggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaagtcg cgggttcgaa	60
ccccgtacgg gccca	74
<210> 122	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 122
ggcccggttag ctcagttggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg cgggttcgat 60
ccccgtacgg gcc 74
<210> 123
<211> 74
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 123
ggcccggttag ctcagttggt tagagcgtgg tgctaataac gctaaggtcg cgggttcgat 60
ccccgtactg gcc 74
<210> 124
<211> 74
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 124
ggcccggttag ctcagttggt cagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg cgggttcgat 60
ccccgtacgg gcc 74
<210> 125
<211> 74
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 125
ggcccggttag ctcagtcggc tagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg cgggttcgat 60
ccccgtacgg gcc 74
<210> 126
<211> 74
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 126
ggctgggttag ttcagttggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg tgggttcgat 60
ccccatatcg gcc 74
<210> 127
<211> 74

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 127
 ggccggttag ctcagttggt aagagcgtgg tgcgtataac accaaggtcg cgggctcgac 60
 tcccgcaccg gccca 74
 <210> 128
 <211> 93
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 128
 gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgagg tacttatatg acagtgcgag cggagcaatg 60
 ccgaggttgt gatttcgac ctcacctgga gca 93
 <210> 129
 <211> 93
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 129
 gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgagg tacttataca gcagtacatg cagagcaatg 60
 ccgaggttgt gatttcgagc ctcacctgga gca 93
 <210> 130
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 130
 gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgagg tacttatatg gcagtatgtg tgcgagtgat 60
 gccgaggttg tgagttcgag cctcacctgg agca 94
 <210> 131
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 131
 gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgagg tacttataca acagtatatg tgcgggtgat 60
 gccgaggttg tgagttcgag cctcacctgg agca 94

<210> 132
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 132
 gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgagg tacttataag acagtgcacc tgtgagcaat 60
 gccgaggttg tgagttcaag cctcacctgg agca 94
 <210> 133
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 133
 ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gattaaggct ccagtctctt cggaggcgtg 60
 gggttcgaatc ccaccgctgc ca 82
 <210> 134
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 134
 ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gattaaggct ccagtctctt cgggggcgtg 60
 gggttcgaatc ccaccgctgc ca 82
 <210> 135
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 135
 ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gattaaggct ccagtctctt cgggggcgtg 60
 gggttcaaatc ccaccgctgc ca 82
 <210> 136
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 136

ggtacgctgg ccgagtggtc taagacgctg gattaaggct ccagtctctt cgggggcgtg 60
 ggtttgaatc ccaccgtgc ca 82
 <210> 137
 <211> 106
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 137
 gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaagct aagcttctc cgcggtgggg 60
 attctggtct ccaatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106
 <210> 138
 <211> 105
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 138

 gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaagct tggcttctc gtgttgagga 60
 ttctggtctc caatggaggc gtgggttcga atcccacttc tgaca 105
 <210> 139
 <211> 108
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 139
 gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaagct tactgttcc tgtgttcggg 60
 tcttctggtc tccgtatgga ggcgtgggtt cgaatccac ttctgaca 108
 <210> 140
 <211> 107
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 140
 gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaagtt gctacttccc aggtttgggg 60

 cttctggtct ccgcatggag gcgtgggttc gaatcccact tctgaca 107
 <210> 141
 <211> 106
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 141

gtcaggatgg ccgagtgggc taaggcgcca gactcaaggt aagcaccttg cctgcgggct 60

ttctgggtctc cggatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 142

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 142

gcctccttag tgcagtaggt agcgcatcag tctcaaaatc tgaatggtcc tgagtcaag 60

cctcagaggg ggca 74

<210> 143

<211> 84

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 143

gtcaggatgg ccgagcagtc ttaaggcgct gcgttcaaat cgcacctcc gctggaggcg 60

tgggttcgaa tcccactttt gaca 84

<210> 144

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 144

gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgctg cgttcaggtc gcagtctccc ctggaggcgt 60

gggttcgaat cccactcctg aca 83

<210> 145

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 145

gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgctg cgttcaggtc gcagtctccc ctggaggcgt 60

gggttcgaat cccacttctg aca 83

<210> 146

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 146

accaggatgg ccgagtgggtt aaggcggttg acttaagatc caatggacat atgtccgcgt	60
gggttcgaac ccactcctg gta	83

<210> 147

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 147

accgggatgg ccgagtgggtt aaggcggttg acttaagatc caatgggctg gtgcccgcgt	60
gggttcgaac ccactctcg gta	83

<210> 148

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 148

accagaatgg ccgagtgggtt aaggcggttg acttaagatc caatggattc atatccgcgt	60
gggttcgaac ccacttctg gta	83

<210> 149

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 149

accgggatgg ctgagtgggtt aaggcggttg acttaagatc caatggacag gtgtccgcgt	60
gggttcgagc ccactcccg gta	83

<210> 150

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 150

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gatttaggct ccagtctctt cggaggcgtg	60
---	----

ggttcgaatc ccaccgctgc ca	82
<210> 151	
<211> 82	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 151	
ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttaggct ccagtctctt cgggggcgtg	60
ggttcgaatc ccaccactgc ca	82
<210> 152	
<211> 82	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 152	
ggttagcgtg ccgagtggtc taaggcgtg gatttaggct ccagtcattt cgatggcgtg	60
ggttcgaatc ccaccgctgc ca	82
<210> 153	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 153	
gcccggctag ctcaatcggg agagcatggg actcttaatc ccagggtcgt gggttcgagc	60
cccacgttgg gcg	73
<210> 154	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 154	
gcccagctag ctcaatcggg agagcataag actcttaatc tcagggttgt ggattcgtgc	60
cccatgctgg gtg	73
<210> 155	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 155	

gcagctagct cagtcggtag agcatgagac tcttaatctc agggatcatgg gttcgtgccc 60

catgttgggt gccca 74

<210> 156

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

gcccggctag ctcatcgggt agagcatgag actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cccacgttgg gcg 73

<210> 157

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 157

gcccggctag ctcatcgggt agagcatgag acccttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cccacgttgg gcg 73

<210> 158

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 158

gcccggctag ctcatcgggt agagcatggg actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cccacgttgg gcg 73

<210> 159

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 159

gcccggctag ctcatcgat agagcatgag actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cgcacgttgg gcg 73

<210> 160

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 160
 gccacgctag ctca gtcggc agagcatgag actcttaatc tcagggtcat gggtttgagc 60

 cccacgtttg gtg 73
 <210> 161
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 161
 gcctggctag ctca gtcggc aaagcatgag actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60
 tccatgttgg gcg 73
 <210> 162
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 162
 gcccgactac ctca gtcggc ggagcatggg actcttcatc ccagggttgt gggttcgagc 60
 cccacattgg gca 73

 <210> 163
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 163
 gcctggatag ctca gtttgt agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt 60
 ccctgttcag gca 73
 <210> 164
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 164
 accagatag ctca gtcagt agagcatcag acttttaatc tgagggtcca aggttcatgt 60
 ccctttttgg gtg 73
 <210> 165

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 165
 gcctggatag ctcagttggt agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

 ccctgttcag gcg 73
 <210> 166
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 166
 gcccgatag ctcagtcggt agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt 60
 ccctgttcgg gcg 73
 <210> 167
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 167
 gcctggatag ctcagtcggt agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt 60
 ccctgttcag gcg 73

 <210> 168
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 168
 gcccgatag ctcagtcggt agagcatcag acttttaatc tgagggtccg gggttcaagt 60
 ccctgttcgg gcg 73
 <210> 169
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 169
 gcctgggtag ctcagtcggt agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgtccag gcg	73
<210> 170	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 170	
gcctggatag ctcagttggg agaacatcag acttttaatc tgacggtgca gggttcaagt	60
ccctgttcag gcg	73
<210> 171	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 171	
gcctcgtag cgtagtagt agcgcgtag ttcataatc tgaaggtagt gagttcgatc	60
ctcacacggg gca	73
<210> 172	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 172	
gccctcttag cgtagggg agcgcgtag ttcataatc tgaaggtagt gagttcgagc	60
ctcagagagg gca	73
<210> 173	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 173	
gcctccttag cgtagtagc agcgcgtag ttcataatc tgaaggtagt gagttcgaac	60
ctcagagggg gca	73
<210> 174	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 174
gccctcttag cgcagcgggc agcgcgtcag ttcataatc tgaaggctct gagttcgagc 60
ctcagagagg gca 73
<210> 175
<211> 73
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 175
gccctcttag cgcagctggc agcgcgtcag ttcataatc tgaaggctct gagttcaagc 60
ctcagagagg gca 73
<210> 176
<211> 73
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 176
gcctcgtag cgcagtaggc agcgcgtcag ttcataatc tgaaggctgt gagttcgagc 60
ctcacacggg gca 73
<210> 177
<211> 73
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 177
gccctcttag tgcagctggc agcgcgtcag ttcataatc tgaaggctct gagttcaagc 60
ctcagagagg gca 73
<210> 178
<211> 73
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 178
gccgaaatag ctcagttggg agagcgtag actgaagatc taaaggctcc tggttcgatc 60
ccgggtttcg gca 73
<210> 179
<211> 73

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 179
 gccgaaatag ctcagttggg agagcgttag actgaagatc taaaggtccc tggttcaatc 60
 ccgggtttcg gca 73
 <210> 180
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 180
 gccgagatag ctcagttggg agagcgttag actgaagatc taaaggtccc tggttcaatc 60
 ccgggtttcg gca 73
 <210> 181
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 181
 gccgaaatag ctcagttggg agagcgttag accgaagatc ttaaaggtcc ctggttcaat 60
 cccgggtttc ggca 74
 <210> 182
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 182
 gctgaaatag ctcagttggg agagcgttag actgaagatc ttaaaggtcc ctggttcaac 60
 cctgggtttc agcc 74
 <210> 183
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 183
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttaggatgcg agaggtcccg ggttcaaate 60
 ccggacgagc cc 72

<210> 184
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 184
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttaggggtgcg agaggtcccg ggttcaaatac 60
 ccggacgagc cc 72
 <210> 185
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 185
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttcgggtgcg agaggtcccg ggttcaaatac 60
 ccggacgagc cc 72
 <210> 186
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 186
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttcgggtgtg agaggtcccg ggttcaaatac 60
 ccggacgagc cc 72
 <210> 187
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 187
 ggctcgttgg tctagtggta tgattctcgc tttgggtgcg agaggtcccg ggttcaaatac 60
 ccggacgagc cc 72
 <210> 188
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 188

ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgg ttgggtccg agaggtccc ggttcaaata 60
ccggacgagc cc 72
<210> 189
<211> 72
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 189
ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttgggtccg agaggtccc ggttcaaata 60
ccggacgagc cc 72
<210> 190
<211> 87
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 190
gcccggatga tctcagtgg tctggggtgc aggttcaaa cctgtagctg tctagcgaca 60

gagtgggtca attccacatt tcgggcg 87
<210> 191
<211> 84
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 191
gctcgatga tctcagtgg tctggggtgc aggttcaaa cctgtagctg tctagtgaca 60
gagtgggtca attccacatt tgta 84
<210> 192
<211> 82
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 192
gtagtcgtgg ccgagtgtt aaggcgatgg actagaaatc cattggggtt tccccgcgca 60
ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 193
<211> 82
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 193

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actagaaatc cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 194

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 194

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actagaaatc cattgggggtt tccccacgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 195

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 195

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggtgatgg actagaaacc cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 196

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 196

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actcgaaatc caatgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgctcacag cg 82

<210> 197

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 197

gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actcgaaatc caatgggggtc tccccgcgca 60

ggttcaaatc ctgctcacag cg 82

<210> 198

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 198

gctgtgatgg ccgagtgggtt aagggtgttg actcgaaatc caatgggggt tccccgcgca 60

ggttcaaatc ctgctcacag cg 82

<210> 199

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 199

gtcacgggtg ccgagtgggtt aaggcgttg actcgaaatc caatgggggt tccccgcaca 60

ggttcgaatc ctgttcgtga cg 82

<210> 200

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 200

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actgctaate cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccacctcgt cg 82

<210> 201

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 201

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actgctaate cattgtgctc tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccacctcgt cg 82

<210> 202

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 202

gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actgctaate cattgtgctt tgcacgcgtg 60

ggttcgaatc ccatacctcgt cg	82
<210> 203	
<211> 82	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 203	
gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actgctaatac cattgtgctc tgcacgcgtg	60
ggttcgaatc ccatacctcgt cg	82
<210> 204	
<211> 82	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 204	
gacgaggtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actgctaatac cattgtgctc tgcacacgtg	60
ggttcgaatc ccatacctcgt cg	82
<210> 205	
<211> 84	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 205	
ggagagggcct ggccgagtgg ttaaggcgat ggactgctaa tccattgtgc tctgcacgcg	60
tgggttcgaa tccatacctc gtcg	84
<210> 206	
<211> 82	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 206	
gcagcgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg acttgaaatac caatggggtc tccccgcgca	60
ggttcgaacc ctgctcgtcg cg	82
<210> 207	
<211> 82	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 207

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttgaaatc cattgggggtt tccccgcgca	60
ggttcgaatc ctgccgacta cg	82

<210> 208

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 208

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttgaaatc cattgggggtc tccccgcgca	60
ggttcgaatc ctgccgacta cg	82

<210> 209

<211> 82

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 209

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttgaaatc cattgggggtt tccccgcgca	60
ggttcgaatc ctgtcggcta cg	82

<210> 210

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 210

ggcgccgtgg cttagtgtgt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa	60
--	----

tcccagcggg gcct	74
-----------------	----

<210> 211

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 211

ggctccgtgg cttagtgtgt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa	60
--	----

tcccagcggg gcct	74
-----------------	----

<210> 212

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 212

ggctccgtag cttagtgggt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgac 60
tcccagcggg gcct 74

<210> 213

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 213

ggcttcgtgg cttagctgggt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
tcccagcgag gcct 74

<210> 214

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 214

ggcgccgtgg cttagctgggt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
tcccagcggg gcct 74

<210> 215

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 215

ggccctgtgg cttagctgggt caaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
tcccagcggg gcct 74

<210> 216

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 216

ggctctatgg cttagtgggt taaagcgct gtctcgtaaa caggagatcc tgggttcgac 60
tcccagtggg gcct 74

<210> 217
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 217
 ggcgcggtgg ccaagtggta aggcgtcggt ctcgtaaacc gaagatcacg ggttcgaacc 60
 ccgtccgtgc ct 72

<210> 218
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 218
 ggctctgtgg cttagtggc taaagcgct gtctcgtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
 tcccagcggg gcct 74

<210> 219
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 219
 ggcgcggtgg ccaagtggta aggcgtcggt ctcgtaaacc gaagatcgcg ggttcgaacc 60
 ccgtccgtgc ct 72

<210> 220
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 220
 ggccctgtag ctacgcggtt ggagcgctgg tctcgtaaac ctagggtcg tgagttcaaa 60
 tctcaccagg gcct 74

<210> 221
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 221

ggctctatgg cttagtgtt taaagcgct gtcttgtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
tcccagtaga gcct 74
<210> 222
<211> 73
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 222
ggctccatag ctcagtgggt agagcactgg tcttgtaaac caggggtcgc gagttcgatc 60
ctcgctgggg cct 73
<210> 223
<211> 73
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 223
ggctccatag ctcaggggtt agagcgtgg tcttgtaaac caggggtcgc gagttcaatt 60
ctcgctgggg cct 73
<210> 224
<211> 73
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 224
ggctccatag ctcaggggtt agagcactgg tcttgtaaac caggggtcgc gagttcaaat 60
ctcgctgggg cct 73
<210> 225
<211> 73
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 225
ggccctatag ctcaggggtt agagcactgg tcttgtaaac caggggtcgc gagttcaaat 60
ctcgctgggg cct 73
<210> 226
<211> 72
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 226

ggctccatag ctcaggggtt agagcactgg tcttgtaaac cagggtcgcg agttcaaadc 60

tcgctggggc ct 72

<210> 227

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 227

ggcctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcggggc ca 72

<210> 228

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 228

gacctcgtgg cgcaatggta gcgcgtctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaagtc 60

acgtcggggc ca 72

<210> 229

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 229

gacctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60

acgtcggggc ca 72

<210> 230

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 230

gacctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcgaadc 60

acgtcggggc ca 72

<210> 231

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 231

gacctcgtgg cgcaacggca gcgcgtctga ctccagatca gaaggttcg tgttcaaac	60
acgtcgggggt ca	72

<210> 232

<211> 93

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 232

ccttcaatag ttcagctggg agagcagagg actatagcta cttcctcagt aggagacgtc	60
cttaggttgc tggttcgatt ccagcttgaa gga	93

<210> 233

<211> 91

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 233

ccttcgatag ctcaattggg agagcggagg actgtagttg gctgtgtcct tagacatcct	60
taggtcgctg gttcgaatcc ggctcgaagg a	91

<210> 234

<211> 89

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 234

ccttcgatag ctcaattggg agagcggagg actgtagtgg atagggcgtg gcaatcctta	60
ggtcgctggg tcgattccgg ctggaagga	89

<210> 235

<211> 89

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 235

ccttcgatag ctcaattggg agagcggagg actgtaggct cattaagcaa ggtatcctta	60
---	----

ggtcgctggt tcgaatccgg ctccggagga 89

<210> 236

<211> 94

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 236

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtagatt gtatagacat ttgcggacat 60

ccttaggtcg ctggttcgat tccagctcga agga 94

<210> 237

<211> 93

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 237

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtagcta cttcctcagc aggagacatc 60

cttaggtcgc tggttcgatt ccggctcgaa gga 93

<210> 238

<211> 89

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 238

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtaggcg cgcgcccgtg gccatcctta 60

ggtcgctggt tcgattccgg ctccaagga 89

<210> 239

<211> 94

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 239

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtagcct gtagaaacat ttgtggacat 60

ccttaggtcg ctggttcgat tccggctcga agga 94

<210> 240

<211> 94

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 240

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actgtagatt gtacagacat ttgcggacat	60
ccttaggtcg ctggttcgat tccggtcga agga	94
<210> 241	
<211> 89	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 241	
ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actgtagtac ttaatgtgtg gtcaccccta	60
ggtcgctggg tcgattccgg ctcgaagga	89
<210> 242	
<211> 89	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 242	
ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actgtagggg tttgaatgtg gtcaccccta	60
ggtcgctggg tcgaatccgg ctcggaagga	89
<210> 243	
<211> 94	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 243	
ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actgtagact gcggaacgt ttgtggacat	60
ccttaggtcg ctggttcaat tccggtcga agga	94
<210> 244	
<211> 90	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 244	
ctttcgatag ctcagttggg agagcggagg actgtaggtt cattaaacta aggcacctt	60
aggtcgctgg ttcgaatccg gctcgaagga	90
<210> 245	
<211> 88	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens

<400> 245

tcttcaatag ctcagctggt agagcggagg actgtaggtg cacgcccgtg gccattctta 60

ggtgctggtt tgattccgac ttggagag 88

<210> 246

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 246

gtttccgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60

ccgggcggaa aca 73

<210> 247

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 247

gtttccgtag tgtagtggtc atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60

ccgggcggaa aca 73

<210> 248

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 248

gtttccgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccc tggatcaaaa 60

ccaggcggaa aca 73

<210> 249

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 249

gtttccgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccg cggttcgaaa 60

ccgggcggaa aca 73

<210> 250

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 250
 gtttcgtag ttagtggtt atcacgttg cctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60

 ccgggcagaa aca 73
 <210> 251
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 251
 ggggtgtag ctcatggta gagcgtatgc ttaacattca tgaggctctg gggtcgatcc 60
 ccagcattc ca 72
 <210> 252
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 252
 gtttcgtag ttagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcggaa aca 73

 <210> 253
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 253
 gtttctgtag ttagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcagaa gca 73
 <210> 254
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 254
 gtttcgtag ttagcggtt atcacattcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgatc 60

ccgggcggaa aca 73

<210> 255

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 255

gtttccgtag tgtagtgggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaagggtccc cggttcgaaa 60

ctgggcggaa aca 73

<210> 256

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 256

gtttccgtag tgtagtgggtt atcacgttcg cctcacacgc gtaaagggtcc cggttcgaa 60

accgggcgga aaca 74

<210> 257

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

gtttccgtag tggagtgggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaagggtccc cggtttgaaa 60

ccaggcgga aca 73

<210> 258

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 258

ggttccatag tgtagtgggtt atcacgttcg ctttacacgc agaagggtcct gggttcgagc 60

cccagtggaa cca 73

<210> 259

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 259
 gggtccatag tgtagcgggtt atcacgtctg ctttacacgc agaaggtcct gggttcgagc 60
 cccagtggaa cca 73
 <210> 260
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 260
 gggtccatag tgtagtgggtt atcacatctg ctttacacgc agaaggtcct gggttcaagc 60
 cccagtggaa cca 73
 <210> 261
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 261
 gtttcctggtg tgtagtgggtt atcacattcg ctttacacgc gaaaggtcct cgggtcgaaa 60
 ccgagcggaa aca 73
 <210> 262
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 262
 agcagagtgg cgcagcggaa gcgtgctggg ccataaccc agaggtcgat ggatcgaaac 60
 catcctctgc ta 72
 <210> 263
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 263
 agcagagtgg cgcagcggaa gcgtgctggg ccataaccc agaggtcgat ggatctaaac 60
 catcctctgc ta 72
 <210> 264
 <211> 73

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 264
 tccctggtgg tctagtggct aggattcggc gctttcaccg ccgcggcccg ggttcgattc 60
 ccggtcaggg aat 73
 <210> 265
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 265
 gcgttggtgg tttagtggta gaattctcgc ctcccatgcg ggagaccggt gttcaattcc 60
 cggccactgc ac 72
 <210> 266
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 266
 ggcccttggtg gtgcagtggc agaattctcg cctcccacgt gggagaccg gttcaattc 60
 ccggccaatg ca 72
 <210> 267
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 267
 gtccctggtg gtctagtggc taggattcgg cgctttcacc gccgcggccc ggttcgatt 60
 cccggccagg gaa 73
 <210> 268
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 268
 tgtctctgtg gcgcaatcgg ttagcgcgtt cggctgttaa ccgaaagatt ggtggttcga 60
 gcccaccag ggacg 75

<210> 269

<211> 86

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 269

tggctccgtg gcgcaatgga tagcgattg gacttctaga ggctgaaggc attcaaaggt 60

tccgggttcg agtcccggcg gagtcg 86

<210> 270

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 270

gcccggctag ctcagtcggt agagcatgag actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cccacgttgg gcgc 74

<210> 271

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 271

gccgtgatcg tatagtgggt agtactctgc gttgtggccg cagcaacctc ggttcgaatc 60

cgagtcacgg cag 73

<210> 272

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 272

gcgttggtgg tatagtgggt agcatagctg ccttccaagc agttgaccg ggttcgattc 60

ccggccaacg cag 73

<210> 273

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 273

tccctggtgg tctagtgggt aggattcggc gctctcaccg ccgcggcccg ggttcgattc	60
ccggtcaggg aaa	73
<210> 274	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 274	
aggttccatg gtgtaatggt gagcactctg gactctgaat ccagcgatcc gagttcgagt	60
ctcgggtggaa cct	73
<210> 275	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 275	
tgtctctgtg gcgtagtcgg ttagcgcgtt cggctgttaa ccgaaaagtt ggtggttcga	60
gcccaccag gaacg	75
<210> 276	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 276	
tgtctctgtg gcgcaatcgg ttagcgcgtt cggctgttaa ccgaaagtt ggtggttcga	60
gcccaccag ggacg	75
<210> 277	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 277	
gtctctgtgg cgcaatcgg tagcgcattc ggctgttaac cgaaagttg gtggttcgag	60
cccaccagg gacgc	75
<210> 278	
<211> 75	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 278
 gtctctgtgg cgcaatgggt tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaggttg gtggttcgag 60
 cccatccagg gacgc 75
 <210> 279
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 279
 gcactgggtgg ttcagtggtg gaattctcgc ctcacacgcg ggacacccgg gttcaattcc 60
 cggtaaggc aa 72
 <210> 280
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 280
 gtttcgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ctgggcggaa acag 74
 <210> 281
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 281
 gcactgggtgg ttcagtggtg gaattctcgc ctcccacgcg ggagacccgg gtttaattcc 60
 cggtaagat aa 72
 <210> 282
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 282
 gtttcgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gtaaaggtcc cggttcgaa 60
 accgggcgga aacat 75
 <210> 283

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 283
 tagcagagtg ggcgagcgga agcgtgctgg gcccataacc cagaggtcga tggatcgaaa 60
 ccatcctctg cta 73
 <210> 284
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 284
 gtttccgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcggaa acaa 74
 <210> 285
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 285
 tcctcgtag tatagtggg agtatccccg cctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc 60
 cccgacgggg agg 73
 <210> 286
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 286
 tgcattgggt gttagtggt agaattctcg cctgccacgc gggaggcccg ggttcgattc 60
 ccggcccatg ca 72
 <210> 287
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 287
 tccttggtg tctagtgggt aggattcggc gctctcaccg ccgcgcccg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aag	73
<210> 288	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 288	
atccttgta ctatagtggt gaggatctct gcctgtcatg cgtgagagag ggggtcgatt	60
ccccgacggg gag	73
<210> 289	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 289	
gcatttggtg ttcagtggtg gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccg gttcgattcc	60
cgccaatgc ac	72
<210> 290	
<211> 84	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 290	
gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgtg cgttcaggtc gcagtctccc ctggaggcgt	60
gggttcgaat ccactcctg acaa	84
<210> 291	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 291	
cggttggtg gtatagtggt gagcatagct gccttccaag cagttgacct gggttcgatt	60
cccgccaac gca	73
<210> 292	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 292

cgctctctgtg gcgcaatcgg ttagcgcggtt cggctgttaa ccgaaagggtt ggtgggtcga	60
tcccacccag ggacg	75

<210> 293

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 293

cgcggttggtg gtgtagtggt gagcacagct gcctttcaag cagttaacgc gggttcgatt	60
cccgggtaac gaa	73

<210> 294

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 294

cggctcggtg gtctaggggt atgattctcg ctccgggtgc gagaggctcc gggttcaaat	60
cccggacgag ccc	73

<210> 295

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 295

ggctcggttg tctaggggta tgattctgc ttaggggtgc agaggctccg ggttcaaac	60
---	----

ccggacgagc cct	73
----------------	----

<210> 296

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 296

cgccccgata gctcagtcgg tagagcatca gacttttaac ctgagggtcc agggttcaag	60
tccctgttcg ggcg	74

<210> 297

<211> 74

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 297
 gcccgatag ctacgtcggg agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt 60
 ccctgttcgg gcgt 74

<210> 298
 <211> 107
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 298
 tgtcaggatg gccgagtggg ctaaggcgcc agactcaagg taagcacctt gcctgcgggc 60
 tttctgggtc ccgatggag gcgtgggttc gaatcccact tctgaca 107

<210> 299
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 299
 ttccctgggt gtctagtggg taggattcgg cgctctcacc gccgcggccc gggttcgatt 60
 cccggtcagg aaa 73

<210> 300
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 300

gccttcgata gctcagttgg tagagcggag gactgtagtg gatagggcgt ggcaatcctt 60
 aggtcgctgg ttcgattccg gctcgaagga 90

<210> 301
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 301
 cgggggatta gtc aaatgg tagagcgctc gcttagcatg cgagaggtag cgggatcgat 60
 gcccgcatcc tcca 74

<210> 302
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 302
 agctccagtg gcgcaatcgg ttagcgcgcg gtacttatac agcagtacat gcagagcaat 60

 gccgagggtg tgagttcgag cctcacctgg agca 94
 <210> 303
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 303
 gcgccgctgg tgtagtggtg tcatgcaaga ttccattct tgcgaccgg gttcgattcc 60
 cgggcggcgc at 72
 <210> 304
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 304
 tcccatatgg tctagegggt aggattcctg gttttcacc aggtggcccg gtttcgactc 60
 ccggtatggg aac 73

 <210> 305
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 305
 gggggatgta gctcagtgg agagcgcgcg ctccgcatgt gtgaggccc gggttcaatc 60
 cccggcatct cca 73
 <210> 306
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 306

gcatttggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccgg gttcgattcc 60
cggccaatgc aa 72
<210> 307
<211> 74
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 307
gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg actacggatc agaagattct aggttcgact 60

cctggctggc tcgc 74
<210> 308
<211> 74
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 308
ggtttccgta gtgtagtggg tatcacgttc gcctaacacg cgaaaggtcc ccggttcgaa 60
accgggcgga aaca 74
<210> 309
<211> 74
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 309
agtttccgta gtgtagtggg tatcacgttc gcctaacacg cgaaaggtcc ccggttcgaa 60
accgggcgga aaca 74

<210> 310
<211> 83
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 310
aggtagcgtg gccgagcggg ctaaggcgtg ggattaaggc tccagtctct tcgggggcgt 60
gggttcgaat cccaccgtg cca 83
<210> 311
<211> 74
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 311

gtttccgtag tgtagtgggc atcacgttcg cctaacacgc gaaagggtccc cggttcgaaa 60

ccgggcggaa acat 74

<210> 312

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 312

ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttgggtgcg agagggtccc ggttcaaata 60

ccggacgagc cca 73

<210> 313

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 313

ggctccatag ctcaggggtt agagcactgg tcttgtaaac cagggtcgcg agttcaaata 60

tcgctggggc ctg 73

<210> 314

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 314

tggggatgta gtcagtggt agagcgcata ctttgcatgt atgaggcccc ggttctgata 60

cccggcatct cca 73

<210> 315

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 315

cgccccgcta gtcagtcgg tagagcatga gactcttaata ctcagggtcg tgggttcgag 60

ccccacgttg ggcg 74

<210> 316

<211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 316
 gtttcgtag ttagtggtt atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcggaa acaa 74
 <210> 317
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 317
 gcccgctag ctcatcggt agagcatgag actcttaate tcagggtcgt gggttcgagc 60
 cccacgttgg gcgt 74
 <210> 318
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 318
 gtttcgtag ttagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcggaa acac 74
 <210> 319
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 319
 cagcagagtg gcgcagcgga agcgtgctgg gcccataacc cagaggtcga tggatcgaaa 60
 ccacctctg cta 73
 <210> 320
 <211> 85
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 320
 ggagaggcct ggccgagtgg ttaaggcgat ggactgctaa tccattgtgc tctgcacgcg 60

tgggttcgaa tcccatcctc gtcgc	85
<210> 321	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 321	
ggcccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaaatc	60
tcggtgggac ctg	73
<210> 322	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 322	
ggcccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaaatc	60
tcggtgggac cta	73
<210> 323	
<211> 83	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 323	
gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg acttgaaatc cattggggtc tccccgcgca	60
ggttcgaatc ctgccgacta cgg	83
<210> 324	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 324	
agcagagtgg cgcagcggaa gcgtgctggg cccataacc agaggtcgat ggatcgaac	60
catcctctgc tat	73
<210> 325	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 325
 ggaccacgtg gcctaattga taaggcgtct gacttcggat cagaagattg agggttcgaa 60
 tcctccgtg gtta 74
 <210> 326
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 326
 tgtagtcgtg gccgagtggg taaggcgatg gactagaaat ccattggggg ctccccgcgc 60
 aggttcgaat cctgccgact acg 83
 <210> 327
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 327
 agcagagtgg cgcagcgga gcgctgctggg ccataaccc agaggtcgat ggatcgaaac 60
 catcctctgc tag 73
 <210> 328
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 328
 cgtcaggatg gccgagcggg ctaaggcgct gcgttcagggt cgcagtctcc cctggaggcg 60
 tgggttcgaa tcccactcct gaca 84
 <210> 329
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 329
 ggctccgtgg cttagctggt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
 tcccagcggg gcctg 75
 <210> 330
 <211> 74

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 330
 agggccagtg gcgcaatgga taacgcgtct gactacggat cagaagattc caggttcgac 60
 tcctggctgg ctcg 74
 <210> 331
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 331
 ggtttccgta gtgtagtgg taccacgttc gcctcacacg cgaaaggtcc ccggttcgaa 60
 accgggcgga aaca 74
 <210> 332
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 332
 aggggatgta gtcagtggg agagcgcatg cttcgcatgt atgaggtccc gggttcgatc 60
 cccggcatct cca 73
 <210> 333
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 333
 tggccggtta gtcagtggg ttagagcgtg gtgctaataa cgccaaggtc gcgggttcga 60
 tccccgtacg ggcca 75
 <210> 334
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 334
 cggctcgttg gtctaggggt atgattctcg cttaggtgc gagaggtccc gggttcaaat 60
 cccggacgag ccc 73

<210> 335
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 335
 agcccggcta gctcagtcgg tagagcatga gactcttaat ctcagggtcg tgggttcgag 60
 cccacgttg ggcg 74
 <210> 336
 <211> 92
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 336
 tccttcgata gctcagttgg tagagcggag gactgtagtt ggctgtgtcc ttagacatcc 60
 ttaggtcgct ggttcgaatc cggctcgaag ga 92
 <210> 337
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 337
 ggggaattag ctcaaatggt agagcgctcg cttagcatgc gagaggtagc gggatcgatg 60
 cccgcattct ccag 74
 <210> 338
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 338
 cgccctctta gcgcagcggg cagcgcgtca gtctcataat ctgaagggtcc tgagttcgag 60
 cctcagagag ggca 74
 <210> 339
 <211> 95
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 339
 tgctccagtg gcgcaatcgg ttagcgcgcg gtacttatat ggcagtatgt gtgcgagtga 60

tgccgaggtt gtgagttcga gcctcacctg gagca	95
<210> 340	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 340	
tgccgtgac gtatagtggt tagtactctg cgttggtggc gcagcaacct cggttcgaat	60
ccgagtcacg gca	73
<210> 341	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 341	
ggccggttag ctcagttggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaagtcg cgggttcgat	60
ccccgtacgg gccac	75
<210> 342	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 342	
agtttccgta gtgtagtggt tatcacgttt gcctaacacg cgaaaggtcc cgggttcgaa	60
accgggcaga aaca	74
<210> 343	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 343	
gtttctgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cgggttcgaaa	60
ccgggcagaa gcaa	74
<210> 344	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 344	
ttcctcgtta gtatagtgtt gattatcccc gcctgtcacg cgggagaccg gggttcgatt	60
ccccgacggg gag	73
<210> 345	
<211> 83	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 345	
gtagtcgtgg ccgagtgggt aaggcgatgg acttgaaatc cattgggggtt tccccgcgca	60
ggttcgaatc ctgtcggcta cgg	83
<210> 346	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 346	
aggttccatg gtgtaatgtt tagcactctg gactctgaat ccagcgatcc gagttcaaat	60
ctcgggtggaa cct	73
<210> 347	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 347	
tcctcgttag tatagtgttg agtgtccccc tctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc	60
cccgcacgggg aga	73
<210> 348	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 348	
gtttccgtag tgtagtgggt atcacgttcg cctaacacgc gaaagggtccc tggatcaaaa	60
ccaggcggaa acaa	74
<210> 349	
<211> 75	

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 349
 cgcccggtta gtcagttgg ttagagcgtg gtgctaataa cgccaaggtc gcgggttcga 60
 tccccgtact ggcca 75

<210> 350
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 350
 ggccccatgg tgtaatggtc agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaaadc 60
 tcggtgggac cca 73

<210> 351
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 351
 ggccccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaaadc 60
 tcggtgggac ctt 73

<210> 352
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 352
 tgggggtgta gtcagtggc agagcgctg cttagcatgt acgaggtccc gggttcaatc 60
 cccggcacct cca 73

<210> 353
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 353
 ggggatgtag ctcaagtgt gagcgatgc ttagcatgca tgaggtccc gggttcgatcc 60
 ccagcatctc cag 73

<210> 354
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 354
 agggggtgta gtcagtggt agagcgcgtg cttegcatgt acgaggcccc gggttcgacc 60
 cccggctcct cca 73

<210> 355
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 355
 gggggtgtag ctgagtggt gagcgcgtgc ttagcatgca cgaggccccg ggttcaatcc 60
 ccggcacctc cat 73

<210> 356
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 356
 gggggtgtag ctgagtggt gagcgcgtgc ttagcatgca cgaggccccg ggttcaatcc 60
 ccggcacctc cag 73

<210> 357
 <211> 107
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 357

gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaagct aagcttcctc cgcggtgggg 60
 attctggtct ccaatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgacac 107

<210> 358
 <211> 106
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 358

tgctcaggatg gccgagtggc ctaaggcgcc agactcaagc ttggcttcct cgtgttgagg	60
attctggtct ccaatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca	106
<210> 359	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 359	
ggttcgatgg tgtaatggtt agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaaac	60
tcggtggaac ctt	73
<210> 360	
<211> 83	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 360	
ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gattaaggct ccagtcctct cgggggcgtg	60
ggttcgaatc ccaccgctgc cag	83
<210> 361	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 361	
tgccctcctta gcgcagtagg cagcgcgtca gtctcataat ctgaaggtcc tgagttcgaa	60
cctcagaggg ggca	74
<210> 362	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 362	
agcccgata gctcagtcgg tagagcatca gacttttaat ctgagggtcc agggttcaag	60
tcctgttcg ggcg	74
<210> 363	
<211> 74	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 363
 gcctccttag cgcagtaggc agcgcgtcag tctcataatc tgaaggctcct gagttcgaac 60
 ctacagagggg gcag 74
 <210> 364
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 364
 ttccctgggtg gtctagtggg taggattcgg cgctctcacc gccgcggccc gggttcgatt 60
 cccggtcagg gaa 73
 <210> 365
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 365
 caccaggatg gccgagtggg taaggcgttg gacttaagat ccaatggaca tatgtccgcg 60
 tgggttcgaa cccactcct ggta 84
 <210> 366
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 366
 tggctcgttg gtctaggggt atgattctcg cttagggtgc gagagggtccc gggttcaaatt 60
 cccggacgag ccc 73
 <210> 367
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 367
 agccccagtg gcctaattgga taaggcattg gcctcctaag ccagggttg tgggttcgag 60
 tcccatctgg ggtg 74
 <210> 368

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 368

ggggatatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaatc 60

cgggtgcccc ccc 73

<210> 369

<211> 94

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 369

cccttcgata gctcagctgg tagagcggag gactgtagct acttcctcag caggagacat 60

ccttaggtcg ctggttcgat tccggctcga agga 94

<210> 370

<211> 90

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 370

cccttcgata gctcagctgg tagagcggag gactgtaggc gcgcgcccggt ggccatcctt 60

aggtcgctgg ttcgattccg gctcgaagga 90

<210> 371

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 371

tgggggatta gctcaaatgg tagagcgctc gcttagcatg cgagaggtag cgggatcgat 60

gcccgcaccc tcca 74

<210> 372

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 372

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actagaaatc cattgggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccgacta cgg 83

<210> 373

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 373

gcctcgttag cgagtaggt agcgctcag ttcataatc tgaaggctgt gagttcgatc 60

ctcacacggg gcac 74

<210> 374

<211> 92

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 374

ggctctgttg cgcaatggat agcgcttg acttctagct gagcctagtg tggtcattca 60

aaggttgttg gttcgagtcc caccagagtc ga 92

<210> 375

<211> 75

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 375

gtctctgttg cgcaatcggg tagcgcttc ggctgttaac cgaaagggtg gtgggtcgag 60

cccaccagg gacgc 75

<210> 376

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 376

ggcagcgatg gccgagtgg taaggcgttg gacttgaaat ccaatggggt ctccccgcgc 60

aggttcgaac cctgctcgct gcg 83

<210> 377

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 377
 ggttccatag tgtagtggtt atcacgtctg ctttacacgc agaaggtcct gggttcgagc 60
 cccagtggaa ccat 74
 <210> 378
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 378
 ggttccatag tgtagcggtt atcacgtctg ctttacacgc agaaggtcct gggttcgagc 60
 cccagtggaa ccac 74
 <210> 379
 <211> 87
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 379
 tggctctgtg gcgcaatgga tagcgcattg gacttctaga tagttagaga aattcaaagg 60
 ttgtgggttc gagtcccacc agagtcg 87
 <210> 380
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 380
 taccagaatg gccgagtggg taaggcgttg gacttaagat ccaatggatt catatccgcg 60
 tgggttcgaa cccacttct ggta 84
 <210> 381
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 381
 ggccccgata gctcagtcgg tagagcatca gacttttaat ctgagggtcc ggggttcaag 60
 tccctgttcg ggcg 74
 <210> 382
 <211> 74

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 382
 gccgaaatag ctcagttggg agagcgtag actgaagatc taaagggtccc tggttcgatc 60
 ccgggttttcg gcag 74
 <210> 383
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 383
 gcccgatag ctcagtcggt agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt 60
 ccctgttcgg gcgg 74
 <210> 384
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 384
 gccgaaatag ctcagttggg agagcgtag actgaagatc taaagggtccc tggttcaatc 60
 ccgggttttcg gcag 74
 <210> 385
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 385
 ggacgaggtg gccgagtggt taaggcgatg gactgctaata ccattgtgct ttgcacgcgt 60
 gggttcgaat cccatcctcg tcg 83
 <210> 386
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 386
 ggctcgttgg tctagggtga tgattctcgg ttgggtccg agagggtccc ggttcaaatac 60
 ccggacgagc ccc 73

<210> 387

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 387

agtcacggtg gccgagtggt taaggcgttg gactcgaaat ccaatggggt ttccccgcac 60

aggttcgaat cctgttcgtg acg 83

<210> 388

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 388

ctcctcgtaa gtatagtggt tagtatcccc gcctgtcacg cgggagaccg gggttcaatt 60

ccccgacggg gag 73

<210> 389

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 389

ggacctcgtg gcgcaacggt agcgcgtctg actccagatc agaaggctgc gtgttcgaat 60

cacgtcgggg tca 73

<210> 390

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 390

ggggatgtag ctcaaggta gagcgcacgc tttgcatgta tgaggccccg gggttcgatcc 60

ccggcatctc cat 73

<210> 391

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 391

gccgaaatag ctcaagttggg agagcgtag actgaagatc taaagggtccc tggttcgatc 60

ccgggtttcg gcac	74
<210> 392	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 392	
aggggatgta gctcagtggg agagcgcatg cttgcacgt atgaggcccc gggttcaatc	60
cccggcatct cca	73
<210> 393	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 393	
gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaagggtg gtggttcgag	60
cccacccagg gacgg	75
<210> 394	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 394	
tcccatatgg tctagcgggt aggattcctg gttttcacc aggcggcccc gggttcgactc	60
ccggtgtggg aac	73
<210> 395	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 395	
ggctccatag ctcaggggtt agagcgctgg tcttgtaa ac caggggtcgc gagttcaatt	60
ctcgctgggg cctg	74
<210> 396	
<211> 83	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 396

tggtagtgtg gccgagcggg ctaaggcgct ggatttaggc tccagtctct tcgggggcgt	60
gggttcgaat cccaccactg cca	83

<210> 397

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 397

ggctccatag ctcaggggtt agagcactgg tcttgtaaac caggggtcgc gagttcaa	60
atctcgctgggg cctc	74

<210> 398

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 398

tggctcgttg gtctagtgtg atgattctcg ctttgggtgc gagaggtccc gggttcaa	60
atcccggacgag ccc	73

<210> 399

<211> 95

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 399

ccctcgaatag ctcagctggg agagcggagg actgtagatt gtacagacat ttgcggacat	60
--	----

cccttaggtcg ctggttcgat tccggtcga aggaa	95
--	----

<210> 400

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 400

aggccctata gctcaggggt tagagcactg gtcttgtaaa ccaggggtcg cgagttcaaa	60
tctcgtctggg gcct	74

<210> 401

<211> 90

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 401

tccttcgata gtcacgtgg tagagcggag gactgtagta cttaatgtgt ggatcatcctt 60
aggtcgctgg ttcgattccg gctcgaagga 90

<210> 402

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 402

tggctcgttg gtctaggggt atgattctcg ctttgggtgc gagaggtccc gggttcaaata 60
cccggacgag ccc 73

<210> 403

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 403

gccccgctag ctcatcgggt agagcatggg actcttaatac ccagggtcgt gggttcgagc 60
cccacgttgg gcgc 74

<210> 404

<211> 75

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 404

cggccggtta gctcagttgg ttagagcgtg gtgctaataa cgccaaggtc gcgggttcga 60
tccccgtacg ggcca 75

<210> 405

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 405

tcccacatgg tctagcgtt aggattcctg gttttcacc caggcgcccg ggttcgactc 60
ccggtgtggg aat 73

<210> 406
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 406
 gacgaggtgg ccgagtgggt aaggcgatgg actgctaate cattgtgctc tgcacgcgtg 60
 ggttcgaatc ccatcctcgt cga 83

<210> 407
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 407
 gccgtgatcg tatagtgggt agtactctgc gttgtggccg cagcaacctc ggttcgaatc 60
 cgagtcacgg cat 73

<210> 408
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 408
 cgccgtgacg gtatagtgggt tagtactctg cgttgtggcc gcagcaacct cggttcgaat 60
 ccgagtcacg gca 73

<210> 409
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 409
 ggttccatgg tgtaatgggt agcactctgg actctgaate cagcgatccg agttcaaate 60
 tcggtggaac ctg 73

<210> 410
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 410

tgcccggtgta gtcagtcgg tagagcatgg gactcttaat cccagggtcg tgggttcgag	60
ccccacgttg ggcg	74
<210> 411	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 411	
gggccgcgtg gcctaattgga taaggcgtct gatttcggat cagaagattg cagggttcgag	60
tcctgccgcg gtcg	74
<210> 412	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 412	
gcgccgctgg tgiagtggta tcatgcaaga ttccattct tgcgacccgg gttcgattcc	60
cgggcggcgc ac	72
<210> 413	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 413	
gggccgcgtg gcctaattgga taaggcgtct gatttcggat cagaagattg aggggttcgag	60
tcccttcgtg gtcg	74
<210> 414	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 414	
cgccccggtg gcctaattgga taaggcattg gcctcctaag ccagggttcgag	60
tcccacccgg ggta	74
<210> 415	
<211> 74	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens

<400> 415

gcccggctag ctcaagtcggt agagcatgag acccttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cccacgttgg gcgt 74

<210> 416

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 416

aggcgcgggtg gccaaagtgg aaggcgtcgg tctcgtaaac cgaagatcac gggttcgaac 60

cccgtccgtg cct 73

<210> 417

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 417

ggtagcgtgg ccgagtggc taaggcgtg gathtaggt ccagtcattt cgatggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgtgc cac 83

<210> 418

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 418

gggtagcgtg gccgagcggc ctaaggcgtg ggattaaggc tccagtctct tcgggggcgt 60

gggttcgaat cccaccgtg cca 83

<210> 419

<211> 84

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 419

agtcaggatg gccgagcggc ctaaggcgtg gcgttcaggc cgcagtctcc cctggaggcg 60

tgggttcgaa tcccattct gaca 84

<210> 420

<211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 420
 gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgtg cgttcaggtc gcagtctccc ctggaggcgt 60
 gggttcgaat cccacttctg acag 84
 <210> 421
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 421
 gcctcgtag cgcagtaggc agcgcgtcag tctcataatc tgaaggctgt gagttcgagc 60
 ctcacacggg gcag 74
 <210> 422
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 422
 ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttaggct ccagtctctt cggaggcgtg 60
 gggtcgaatc ccaccgtgc cag 83
 <210> 423
 <211> 89
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 423
 tggtctctgtg gcgcaatgga tagcgattg gacttctagt gacgaataga gcaattcaaa 60
 ggttgtgggt tcgaatcca ccagagtcg 89
 <210> 424
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 424
 cgcattgggt gttcagtggt agaattctcg cctgccacgc gggaggcccg ggttcgattc 60

ccggccaatg ca	72
<210> 425	
<211> 83	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 425	
gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg actcgaaatc caatggggtc tccccgcgca	60
ggttcgaatc ctgctcacag cgt	83
<210> 426	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 426	
ggcgccgtgg cttagctggt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa	60
tcccagcgggt gcctg	75
<210> 427	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 427	
cgacctcgtg gcgcaacggt agcgcgctcg actccagatc agaagggttc gtgttcaaat	60
cacgtcgggg tca	73
<210> 428	
<211> 83	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 428	
agacgagggt gccgagtgtg taaggcgatg gactgctaata ccattgtgct ctgcacgcgt	60
gggttcgaat cccatcctcg tcg	83
<210> 429	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 429	

cggcgcctgt gcttagttgg ttaaagcgcc tgtctagtaa acaggagatc ctgggttcga	60
atcccagcgg tgcct	75
<210> 430	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 430	
ggcctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaaac	60
acgtcgggggt caa	73
<210> 431	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 431	
agcgttgggt gtatagtgg aagcatagct gccttccaag cagttgacct gggttcgatt	60
cccgccaac gca	73
<210> 432	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 432	
tcctcgttag tatagtgggt agtatccccg cctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc	60
cccgacgggg aga	73
<210> 433	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 433	
ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttcgggtgcg agaggtcccc ggttcaaac	60
ccggacgagc cct	73
<210> 434	
<211> 75	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 434
 ggcgccgtgg cttagtgtgt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60

 tcccagcggg gcctt 75
 <210> 435
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 435
 gtagtcgtgg ccgagtgggt aaggcgatgg actagaaatc cattgggggtc tccccgcgca 60
 gggttcgaatc ctgccgacta cgt 83
 <210> 436
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 436
 tgacctcgtg gcgcaatggt agcgcgctctg actccagatc agaaggttgc gtgttcaagt 60
 cacgtcggggg tca 73

 <210> 437
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 437
 aggcgcgggtg gccagtgggt aaggcgctcg tctcgtaaac cgaagatcgc gggttcgaac 60
 cccgtccgtg cct 73
 <210> 438
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 438
 aggggtata gtcagtgggt agagcatttg actgcagatc aagaggtccc cggttcaaat 60
 ccgggtgccc cct 73
 <210> 439

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 439

gggggtatag ctcagtggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcct ggttcaaac 60

cggtgcccc ctc 73

<210> 440

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 440

gggggtatag ctcagtggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcct ggttcaaac 60

cggtgcccc ctc 73

<210> 441

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 441

aggtcccatg gtgtaatgt tagcactctg gactttgaat ccagcgatcc ggttcaaac 60

ctcgggtgga cct 73

<210> 442

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 442

gaccagtg cctaattgat aaggcatcag cctccggagc tggggattgt ggttccgag 60

cccatctggg tcgc 74

<210> 443

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 443

agccccagtg gcctaattga taaggcactg gcctcctaag ccagggattg tgggttcgag 60

tcccacctgg ggta	74
<210> 444	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 444	
gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg cctcctaagc cagggattgt gggttcgagt	60
cccacctggg gtgt	74
<210> 445	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 445	
agaccgcgtg gcctaattgga taaggcgtct gacttcggat cagaagattg agggttcgag	60
tcccttcgtg gtcg	74
<210> 446	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 446	
cgctctctgtg gcgcaatcgg ttagcgcgtt cggctgttaa ccgaaagggtt ggtggttcga	60
gcccacccag ggacg	75
<210> 447	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 447	
ggcgttggtg gtatagtggg tagcatagct gccttccaag cagttgacct gggttcgatt	60
cccgccaac gca	73
<210> 448	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 448
gtttccgtag tgttagcggtt atcacattcg cctcacacgc gaaagggtccc cggttcgatc 60
ccgggcggaa acag 74
<210> 449
<211> 75
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 449
tggcgccgtg gcttagttgg ttaaagcgcc tgtctagtaa acaggagatc ctgggttcga 60

atcccagcgg tgcct 75
<210> 450
<211> 94
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 450
gtccagtggt cgcaatcggt tagcgcgcgg tacttatatg acagtgcgag cggagcaatg 60
ccgaggttgt gatttcgatc ctacactgga gcac 94
<210> 451
<211> 72
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 451
gcatgggttg ttcagtggtg gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccggtttcgattcc 60
cggcccatgc ag 72

<210> 452
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 452
aaaatataaa tatatttc 18

<210> 453
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 453
 aagct 5

<210> 454
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 454
 aagtt 5

<210> 455
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 455
 aattcttcgg aatgt 15

<210> 456
 <211> 3
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 456

aga 3

<210> 457

<211> 5

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 457

agtcc 5

<210> 458

<211> 5

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 458

caacc 5

<210> 459

<211> 5

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 459

caatc 5

<210> 460

<211> 4

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 460

cagc 4

<210> 461

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 461

caggcgggtt ctgcccgcgc 20

<210> 462

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 462

catacctgca aggtatc 18

<210> 463

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 463

cgaccgcaag gttgt 15

<210> 464
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 464
 cgaccttgcg gtcac
 15
 <210> 465
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 465
 cgatgctaata cacatcgt
 18
 <210> 466
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 466
 cgatggtgac atcat
 15
 <210> 467
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 467
cgatggttta catcgt 16

<210> 468
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 468
cgccgtaagg tgt 13

<210> 469
<211> 12
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 469
cgcccttaggt gt 12

<210> 470
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 470
cgcccttcga cgcgt 15

<210> 471
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 471
 cgcttcacgg cgt 13

<210> 472
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 472
 cggcagcaat gctgt 15

<210> 473
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 473
 cggtccgcc ttc 13

<210> 474
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 474
 cgggtatcac agggtc 16
 <210> 475

<211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 475
 cgggtgcgcaa gcgctgt 17

<210> 476
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 476
 cgtacgggtg accgtacc 18

<210> 477
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 477
 cgtcaaagac ttc 13

<210> 478
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 478	
cgtcgtaaga ctt	13
<210> 479	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 479	
cgttgaataa acgt	14
<210> 480	
<211> 5	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 480	
ctgtc	5
<210> 481	
<211> 4	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 481	
ggcc	4
<210> 482	
<211> 7	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 482

ggggatt

7

<210> 483

<211> 4

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 483

ggtc

4

<210> 484

<211> 5

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 484

ggttt

5

<210> 485

<211> 4

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 485

gtag

4

<210> 486

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 486

taactagata ctttcagat 19

<210> 487

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 487

tactcgtatg ggtgc 15

<210> 488

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 488

tactttgcgg tgt 13

<210> 489

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 489

taggcgagta acatcgtgc 19

<210> 490

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 490

taggcgtgaa tagcgctc 19

<210> 491

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 491

taggtcgca gagcggcgc 19

<210> 492

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 492

taggtcggt aagcggcgc 19

<210> 493

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 493
taggtgggta tccacgc 17

<210> 494
<211> 5
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 494
tagtc 5
<210> 495
<211> 5
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 495
tagtt 5

<210> 496
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 496
tatacgtgaa agcgtatc 18
<210> 497
<211> 21

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 497
 tatagggtca aaaactctat c 21

<210> 498
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 498
 tatgcagaaa tacctgcatc 20

<210> 499
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 499
 tccccatacg ggggc 15

<210> 500
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 500

tcccgaagg gttc 14

<210> 501

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 501

tctacgtatg tgggc 15

<210> 502

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 502

tctcatagga gttc 14

<210> 503

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 503

tctcctctgg aggc 14

<210> 504

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 504

tcttagcaat aaggt 15

<210> 505

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 505

tctttagga gttc 14

<210> 506

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 506

tgaacgtaag ttcgc 15

<210> 507

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 507

tgaactgcga ggttc 16

<210> 508

<211> 4

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 508

tgac 4

<210> 509

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 509

tgaccgaaag gtcgt 15

<210> 510

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 510

tgaccgcaag gtcgt 15

<210> 511

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 511

tgagctctgc tctc	14
<210> 512	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 512	
tgaggcctca cggcctac	18
<210> 513	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 513	
tgagggaac ttcgt	15
<210> 514	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 514	
tgagggtcat acctcc	16
<210> 515	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 515
tgagggtgca aatcctcc 18

<210> 516
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 516
tgccgaaagg cgt 13

<210> 517
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 517
tgccgtaagg cgt 13

<210> 518
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 518
tgcggtctcc gcgc 14
<210> 519
<211> 11

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 519
 tgctagagca t 11

<210> 520
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 520
 tgctcgata gagctc 16

<210> 521
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 521
 tggacaattg tctgc 15

<210> 522
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 522

tggacagatg tccgt 15
 <210> 523
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 523
 tggacaggtg tccgc 15

 <210> 524
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 524
 tggacggttg tccgc 15
 <210> 525
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 525
 tggacttgtg gtc 13

 <210> 526
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 526

tggagattct ctccgc 16

<210> 527

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 527

tggcataggc ctgc 14

<210> 528

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 528

tggcttatgt ctac 14

<210> 529

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 529

tgggagttaa tccgt 16

<210> 530

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 530

tgggatcttc ccgc 14

<210> 531

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 531

tgggcagaaa tgtctc 16

<210> 532

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 532

tgggcgttcg cccgc 15

<210> 533

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 533

tgggcttcgc ccgc 14

<210> 534

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 534

tgggggataa ccccg 16

<210> 535

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 535

tgggggtttc cccgt 15

<210> 536

<211> 4

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 536

tggt 4

<210> 537

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 537
tggtggcaac accgt 15

<210> 538
<211> 14
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 538
tggtttatag ccgt 14

<210> 539
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 539
tgtacggtaa taccgtacc 19

<210> 540
<211> 15
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 540
tgtccgcaag gacgt 15
<210> 541
<211> 15

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 541
 tgtcctaacg gacgt 15

<210> 542
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 542
 tgtcctatta acggacgt 18

<210> 543
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 543
 tgtccttcac gggcgt 16

<210> 544
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 544

tgtcttagga cgt 13

<210> 545

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 545

tgtgcgtaa cggtacc 18

<210> 546

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 546

tgtgtcgcaa ggcacc 16

<210> 547

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 547

tggtcgtaag gactt 15

<210> 548

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 548

ttcacagaaa tgtgtc 16

<210> 549

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 549

ttccctcgtg gagt 14

<210> 550

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 550

ttccctctgg gagg 14

<210> 551

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 551

ttcccttgtg gatc 14

<210> 552

<211> 13

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 552
 ttccttcggg agc 13
 <210> 553
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 553
 ttctagcaat agagt 15

 <210> 554
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 554
 ttctccactg gggagc 16
 <210> 555
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 555

ttctcgagag ggagc	15
<210> 556	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 556	
ttctcgatg agagc	15
<210> 557	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 557	
tttaagggtt tccctaac	19
<210> 558	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"	
<400> 558	
tttcattgtg gagt	14
<210> 559	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 559
tttcgaagga atcc 14

<210> 560
<211> 13
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 560
tttcttcgga agc 13

<210> 561
<211> 16
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 561
tttggggcaa ctcaac 16

<210> 562
<211> 342
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (5)..(6)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base

<222> (15)..(16)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (30)..(32)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> a, c, u, or g
 <220><
 221> modified_base
 <222> (37)..(37)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (41)..(45)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (47)..(320)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (328)..(329)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (333)..(334)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (336)..(337)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation

```

<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 562
rkssnndurg hbyannyugr ndgwdvdydn nbnhbnryr nnnnndnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn rduyranny ybnhnnbwc cd                          342
<210> 563
<211> 341
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (46)..(316)

```

```

<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (46)..(316)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (319)..(319)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (328)..(328)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(341)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(341)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 563
rksgrwdkrg hbyavnyggu dgarvrydyn hkywbhryrh dhdhrrnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnmbhnr gducrayncy ydvhyhywcc d      341
<210> 564
<211> 341
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (30)..(30)

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (46)..(316)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (46)..(316)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (319)..(319)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(341)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(341)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 564
ggggrwdurg hbyavnyggu dgarvrydyn hkywkhryrh dhdhrrnnnnn nnnnnnnnnn 60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

```

nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnnn nnnnnnnbhnr gducrcaybcc ydvhyhyucc a	341
<210> 565	
<211> 343	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"	
<220><221> modified_base	
<222> (2)..(8)	
<223> a, c, u, or g	
<220><221> modified_base	
<222> (12)..(13)	
<223> a, c, u, or g	
<220><221> modified_base	
<222> (17)..(17)	
<223> a, c, u, or g	
<220><221> modified_base	
<222> (22)..(24)	
<223> a, c, u, or g	
<220><221> modified_base	
<222> (26)..(27)	
<223> a, c, u, or g	
<220><221> modified_base	
<222> (30)..(35)	
<223> a, c, u, or g	
<220><221> modified_base	
<222> (38)..(38)	
<223> a, c, u, or g	
<220><221> modified_base	

<222> (43)..(43)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (45)..(322)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (48)..(318)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (329)..(329)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (333)..(342)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(343)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(343)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 565

gnnnnnnkv gnnhddnhwr rnnnrnnvyn nnnnnbunck rhnbnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn ngguuyrany ybnnnnnnnn nnd 343

<210> 566
 <211> 342
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (6)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (26)..(26)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (32)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (37)..(37)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (44)..(44)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (47)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

```

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (328)..(328)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (336)..(338)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (340)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(342)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no

        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of

        substitutions and preferred embodiments"

<400> 566

grnvbnvkb gbnydrwurg wygarnrydy ynsvyunckr mkbnnrrnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnshv gguuyranuy cbdbynnnbn hr                          342

<210> 567

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

```

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (47)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (336)..(336)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (340)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(342)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 567

grnvynskk gssydawugg aygarsgyry ykgmyuhckr akymrrnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnshr gguuygavuy cydbynbdbn yg 342

<210> 568

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (4)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(25)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (28)..(30)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (43)..(316)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (318)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (327)..(327)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (331)..(332)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (334)..(337)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (339)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(341)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(341)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 568

dnynnandurg hnhvrynggb hurdarynnn bsryyruuwa hbnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnr gukhvwnhcy nnnnnnnndnn r 341

<210> 569

<211> 341

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (46)..(316)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(341)

<223> /replace=" "

<220><221>

misc_feature

<222> (1)..(341)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 569

ruyucygurg hryvrunggb yuarhgcnuu ysryyruuwa hbddannnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnnnrgur gukhvwdmcy ayysvrrrrb r	341

<210> 570

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (46)..(316)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(341)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(341)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 570

ruyucygurg hryvrubggg yuaghgcbuu ysryyruuaa hyddannnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnrgur gukhvwdmcy ayysvrrrry g 341

<210> 571

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (22)..(22)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (26)..(26)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base


```

<222> (29)..(29)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (31)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base


<222> (44)..(44)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (47)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (328)..(328)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (333)..(334)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (336)..(339)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(342)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature


<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

<220>

<221> source

```

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 571

knnnnndyrr ynhrnyygr hnumdnrynb nnvhyurucr hdbnbvnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnns rgyubrhnyy ysnhnnnnnb mr 342

<210> 572

<211> 339

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223>

> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (44)..(314)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(314)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (333)..(333)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(339)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(339)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 572

knsbbnwyar ywyrugguk mgwrubysyr yyurucaygb rsrnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnykrgy ubrhkyyech rwnvksmr	339

<210> 573

<211> 339

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (44)..(314)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(314)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(339)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222>

> (1)..(339)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 573

umcuyruyag uaurgugguk mguruyycyg ycugucaygy ggrnnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnyggrgu uyrmkyyccy rasrrggag	339

<210> 574

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (3)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(13)

<

223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (29)..(32)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (42)..(42)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (44)..(319)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature

 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (328)..(328)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (333)..(334)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (336)..(340)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(342)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 574

gsnnnnndurv ynnavnkcgd byynrnrvbnn nnvnyyrcar mnbnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnb druucranyy yvnnhnnnnnn yy	342

<210> 575

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (45)..(315)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(315)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<

```

222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 575
gsgsryrkrq yubasnkgdk uaravyahuu grcyrcarau cmarnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn    120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn    180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn    240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn    300
nnnnnnnnnn nnnnnnyydr uucraruyyv gkuryychyy                          340
<210> 576
<211> 340
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)

```

```

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of

        substitutions and preferred embodiments"
<400> 576
gggsryrkrk yuyasnugrk uagagcayuu gacugcarau cmarnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn    120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn    180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn    240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn    300
nnnnnnnnnn nnnnnnyyyr uucraauyyv gkurcycmyy                          340

<210> 577
<211> 341
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (4)..(6)
<223> a, c, u, or g

```


<220><221> modified_base
 <222> (12)..(13)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221>
 > modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (28)..(31)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (40)..(41)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (43)..(319)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (46)..(316)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (327)..(327)
 <223> a, c, u, or g
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (331)..(332)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (335)..(339)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(341)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(341)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"

<400> 577
 dnbnnnduvg bnnarnhggn nhanvvyynn nvnyubukrn nhnnnnnnnnnnnnnnnnnnnn 60
 nnn 120
 nnn 180
 nnn 240
 nnn 300
 nnn 341
 nnn
 ruuyvanyby nnbhnnnnnnh d

<210> 578

<211> 340

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(5)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

```

<222> (12)..(12)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (27)..(28)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221>
> modified_base
<222> (45)..(317)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (331)..(331)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (335)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 578

```

kdbnnnydugg ynbarkmggd navvrynnhb vryubukrrb hvdvnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnnnnndrr uuyvadybyh nbhdnnvhmd	340

<210> 579

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (27)..(28)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(315)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (45)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (331)..(331)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (336)..(336)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(340)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments"

<400> 579

kdbnvdydugg ydbarumggk navvrynws rryubukrab hsdvnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnnnnndrr uuyvadysyh nbhdbnvhmK	340

<210> 580

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(2)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (5)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (9)..(9)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221>
 modified_base
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (26)..(27)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (29)..(33)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (41)..(41)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (44)..(318)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (320)..(321)
 <223> a, c, u, or g
 <220><
 221> modified_base
 <222> (328)..(328)
 <223> a, c, u, or g

```

<220><221> modified_base
<222> (333)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (340)..(341)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of

        substitutions and preferred embodiments"
<400> 580
nnbbndunr wnhrdnhygn nbhrdnnynn nnvuyuyusr nbvnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnbn nryubrwnyy hbnnnndvvn nd                        342

<210> 581
<211> 340
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base

```

<222> (1)..(2)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221>
 > modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (39)..(39)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (43)..(43)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (45)..(315)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (45)..(316)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (319)..(319)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (326)..(326)


```

<223> a, c, u, or g
<220>
><221> modified_base
<222> (334)..(334)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (338)..(338)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"

<400> 581
nnbynbdyrg unurdyagbn krrvvywbnb nvyuyusanb vhnndnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn  120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn  180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn  240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn  300
nnnnnnnnnn nnnnnnydnr yubrwnychb rkbndvvnvd                               340
<210> 582
<211> 339
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (30)..(30)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (44)..(314)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(314)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (318)..(318)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (333)..(333)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(339)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(339)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments"

<400> 582

ncsydrugg usuakgshk rrsaywbkn syuyucabv mndnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnbyrnry uyrwyucyrr gbnwrsraw	339

<210> 583

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (21)..(22)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (26)..(26)

<223> a, c, u, or g

<220><

```

221> modified_base
<222> (29)..(34)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (41)..(319)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (47)..(317)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (328)..(328)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (333)..(338)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no

        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 583

rbvnnnnuvr ynyrrnyubd nnuadnrynn nnnnyybccv nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

```

nnnnnnnnnn nnnnnnnnv vsubbrwnhc bnnnnnnbb yw

342

<210> 584

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (39)..(40)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (45)..(315)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(315)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (317)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (335)..(335)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(340)

```

<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no

        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 584
gbvbnsvurr udyrrdcgk dadmaudnhh rhyubccann ynkdnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnbnrgs uubrwuuccy ksbsnvygca                             340
<210> 585
<211> 340
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (39)..(39)

```

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (45)..(315)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(315)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (335)..(335)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(340)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 585

gyvynsvurr udyrrwccgk kadmaudnhh rhyubccand ynkdnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnbvrsg uuyrwuuccy ksbsnvygca 340

<210> 586

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(26)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (29)..(31)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (45)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (319)..(320)

<223> a, c, u, or g


```

<220><221> modified_base
<222> (328)..(328)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (332)..(333)
<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
<222> (336)..(338)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 586
kgynnnnduv gbnhagbyug ghyannvynn ndbnyugugr hnvhnntnnnnn nnnnnnnnnnnn        60

nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn        120
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn        180
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn        240
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn        300
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnvnn rgyucranyc ynnbhnnnnvr ym        342
<210> 587
<211> 339
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (44)..(314)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(314)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(339)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(339)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments"

<400> 587

gchrugaybg uayagkgguu asyacucugy gyuguggccr cagnnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnncwyggy ucraaucyga gucaygrca	339

<210> 588

<211> 339

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (44)..(314)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (44)..(314)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> variation
<222> (1)..(339)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no

        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 588
gcmrugayyg uauagugguu agyacucugy gyuguggccr cagnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 300
nnnnnnnnnn nnnncwyggu ucraaucyga gucaygrca                               339
<210> 589
<211> 342
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (4)..(5)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (31)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (37)..(37)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (42)..(320)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (328)..(329)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (332)..(334)

```

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(339)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"

<400> 589
nvsnnbndur gybyrrnywg gbhrdvrydb nmbnyunaur aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      60
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      120
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      180
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      240
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      300
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa      342
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa dsywydannc hnnnhnnnns ba

<210> 590
<211> 340
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g

```

```

<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (326)..(327)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (335)..(335)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><
221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 590
gsyybrkurg ykyrruyggy haggmcrygk urcudauaay ryyrnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnryrrs ywydanncyc rymyngrsca                               340
<210> 591
<211> 340
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 591
gsyysrkgurg ykcaruyggy haggcggygg urcudauaay rcyrnnnnnnn nnnnnnnnnn      60

nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnnn nnnnngygrg yucrabhcyc rymybgrsca      340

<210> 592
<211> 341
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (3)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (11)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(17)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (21)..(22)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(26)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (28)..(31)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (41)..(41)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (43)..(316)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (318)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (327)..(327)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (331)..(332)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (335)..(338)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (340)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(341)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(341)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 592

nbnnndurs nbarnnhgg nnddnbnbn nvdhycauah nbnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnr gdusdanhmy nnbhnnnnvn w 341

```

<210> 593
<211> 339
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (44)..(314)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (44)..(314)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> variation
<222> (1)..(339)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 593
rbcnbvkurg ygcagydggh agyryryyrg kyycauaahy yvrnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      240

```

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnsdkrgd usdadmmymw smbvbgsya	339
<210> 594	
<211> 339	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"	
<220><221> modified_base	
<222> (44)..(314)	
<223> a, c, u, or g	
<220><221> misc_feature	
<222> (44)..(314)	
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"	
<220><221> variation	
<222> (1)..(339)	
<223> /replace=" "	
<220><221> misc_feature	
<222	
> (1)..(339)	
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"	
<220>	
<221> source	
<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"	
<400> 594	
rschbvkurg ygcagydggh agcryryyrg kyycauaayc yrrnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240

nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnnn nnnnswkrwg usdadmcywm smbvkgysa 339
 <210> 595
 <211> 342
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (2)..(7)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (9)..(12)
 <223>
 > a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (23)..(23)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (28)..(34)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (37)..(37)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (41)..(317)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (319)..(320)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (328)..(328)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (332)..(333)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (335)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(342)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 595

vnnnnnnnnnn nnvrrnhhgk hhndhvnvnnn nnnnhynard nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	300

nnnnnnnnnn nnnnnnnvnn vbyuhvany bnnnnnnnnn br

342

<210> 596

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (41)..(41)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (43)..(43)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (46)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (319)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (328)..(328)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (333)..(333)

```

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (340)..(340)
<223> a, c, u, or g

<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 596
rbbvvdurk hhsrrbhygk hhurwbrhdb hdnryuhard nynhdnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn      120

nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnvnv gbyuhvanyᄇ ybnnbbnbbvn ya                      342
<210> 597
<211> 342
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"

```

<220><221> modified_base
 <222> (6)..(6)

<223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (43)..(43)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (46)..(317)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (319)..(319)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (333)..(333)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (336)..(336)

<223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (340)..(340)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(342)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(342)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 597

rbbvndurk hhsrrbhygk hhurwkrhdb hdnryuhard hynhdnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnv gbyuhvavym ybnbynbbvn ya 342

<210> 598

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (11)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (26)..(26)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (30)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (44)..(320)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (328)..(328)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (332)..(333)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (335)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(342)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 598

```

nnnnnnnurs nnharnhwr nuudrnrydn nnsvyyyuum mbvnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn vryuyrwnhy bnnbnnnnnn hd                          342
<210> 599
<211> 340
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (1)..(1)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (6)..(6)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (11)..(11)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (29)..(29)
<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
<222> (43)..(43)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (45)..(317)

```

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (331)..(331)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (333)..(334)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (336)..(336)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(340)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 599

nhvbdnvkrs nhharbhrrb udrdrydbnd gryyyuummy mhndnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnrg yuyrwbysy nbnnhndrhr	340

<210> 600

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221>
> modified_base
<222> (45)..(316)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (333)..(333)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of

        substitutions and preferred embodiments"
<400> 600
vhvbrdvkas cwharuhrrb udrwrckvd gacuyumau chswnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

```

nnnnnnnnnn nnnnnndrgr yuyrwykysy hbnhynkryr

340

<210> 601

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (29)..(31)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (41)..(41)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (43)..(318)

<223> a, c, u, or g

<220>

<221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (327)..(327)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (331)..(332)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

```

<222> (335)..(338)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(341)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(341)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 601
kbbnnnduag yyyarhyugg bwwgrryrnn nbnyygaarv nbnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnbd guucranych nnbhnnnnvm a                             341
<210> 602
<211> 340
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)

```

```

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(340)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222>

> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"

<400> 602

kbyvwrruwg yyyaruuggs uagrrydykr brcygaarry syhmnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnnyckgg uucrayycys gguywbrvma      340

<210> 603

<211> 339

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (44)..(314)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(314)

```


<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(339)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(339)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 603

gcyrarauwg cucaruuggg agagyguuas acygaagauc uwmnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnycuggu ucraaycygg guuucrvca 339

<210> 604

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

```

<220><221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (29)..(34)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (37)..(37)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (41)..(320)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (47)..(317)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base
<222> (328)..(328)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (331)..(334)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(338)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source

```

<223> /note="See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments"

<400> 604

sksnnnduv g bbyagnyygb nyrdvvy nnnnhunggr nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn dguucranyc nnnnhnnnbm sm	342

<210> 605

<211> 338

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (39)..(39)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (43)..(313)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(313)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(338)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(338)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations"

for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 605

ggcusguugg kcuagkgbur ugruucucrs yuhggrysnr agnnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnncyggguu caaaucvyrg asgagccc	338

<210> 606

<211> 338

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (43)..(313)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(313)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(338)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(338)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 606

ggcucguugg ucuagkggur ugruucucgs uuhggrysbg agnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnccgguu caaauccgg acgagccc 338

<210> 607

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (9)..(13)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(28)

<223> a, c, u, or g

```

<220><221> modified_base
<222> (30)..(34)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (37)..(37)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base

<222> (42)..(320)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (47)..(317)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (332)..(340)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of

        substitutions and preferred embodiments"
<400> 607
dnnnnnnynn nnnarnbhgg nbbannnnndn nnnnyynswr mnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      300

```

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn rkuuyradyc ynnnnnnnnn bd

342

<210> 608

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(5)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (46)..(316)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (319)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (331)..(331)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (335)..(336)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (338)..(339)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

```

<222> (1)..(341)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(341)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"

<400> 608
knnnnbdurg chsarkbugg uuavdghrdb kdcynswra ybmvdnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

nnnnnnnnnn nnnnnnvying kuuyradycc nrbhnnbnny d                        341
<210> 609
<211> 341
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (2)..(3)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (5)..(5)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (36)..(36)

```



```

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (46)..(316)
<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature
<222> (46)..(316)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (335)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (338)..(339)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(341)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(341)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

<220
>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 609
knndnbrug chsarkcugg uuavdghrwy krrcunswra yymrdnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

nnnnnnnnnn nnnnnnvdyg guuyraaycc hrbynnyyny k                          341

```

<210> 610

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(25)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (29)..(31)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (41)..(41)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (43)..(319)

<223> a, c, u, or g

```

<220><221> misc_feature
<222> (46)..(316)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (327)..(327)
<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
<222> (331)..(337)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (341)..(341)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(341)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(341)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"

<400> 610
rbbnnnnurg ynhadnhykg hyrdnryrnn nsnhynguwa nsnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnd gwyvvanbyh nnnnnnnrvy n                          341

<210> 611
<211> 340

```

```

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (24)..(24)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (45)..(315)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(315)

<

223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (317)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (326)..(326)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (331)..(332)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

```

<222> (334)..(334)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (336)..(336)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(340)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 611

rbbnbnudvg ynharbyggh yrdnryryhb sbcyhguwav svdrnnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnvndrg wuyvanbyyh nbnndnrvyb 340

<210> 612

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

```

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (6)..(6)

<223>
> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (326)..(326)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (332)..(332)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (334)..(334)

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)

```

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 612

rsynbnduvg ynharbuggh yrdnryryhk sbcyhguaav smdrnnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnvhdrg wuyvanbyyh dnbndnrsvu 340

<210> 613

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (29)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> a, c, u, or g

```

<220><221> modified_base
<222> (44)..(317)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (47)..(317)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (319)..(319)

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (321)..(321)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (328)..(328)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (333)..(333)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(338)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"

```


<400> 613

rvvnnndurr ybhhrrhyhgg hyuadvvynn nrrnbuccav anbnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnvnr nguucranyc hynbhnnbb hd 342

<210> 614

<211> 339

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (44)..(314)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(314)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(339)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222>

> (1)..(339)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 614

grmmkvrkkg ysmaryuggh arssykybr rsuccasakb vrwnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
nnnnnnnnnn nnnnsygkgu ucradycmcr kyksbgyma 339

<210> 615
<211> 339
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (44)..(314)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (44)..(314)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> variation
<222> (1)..(339)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"
<400> 615

grmmkvrkkg ysmaryuggh arssykkybr rsuccasakb vrwnnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnsykggu ucradycmcr kyksbgyma 339

<210> 616

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (3)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (9)..(10)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(13)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(26)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (30)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (44)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (319)..(320)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (328)..(328)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (332)..(333)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (336)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(342)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 616

bbnnndunn ynnarnyugs yhwrrnrbdn nrdcuruar vnynnnnnnnn nnnnnnnnnn

60


```

<220><221> modified_base
<222> (28)..(28)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (30)..(33)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (36)..(36)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (40)..(319)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (46)..(316)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base
<222> (327)..(327)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (330)..(339)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(341)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(341)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"

```



```

<400> 619
dndnnnnuvr ynbrnnhugk nyannrynbn nnnhunacrn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnd rdubranhyn nnnnnnnnny v                             341

<210> 620
<211> 340
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (15)..(16)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (27)..(27)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (29)..(30)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (41)..(43)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)

<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature

```

```

<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (317)..(318)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (326)..(326)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (330)..(330)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (333)..(333)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 620
kbbkbshdurr ydbrnnhgku yadnrynynn dhyuhacrhk nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnbnnrr dubranhybn dvndsdwvyv                               340

```

<210> 621

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (45)..(315)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(315)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (317)..(318)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (330)..(330)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(340)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 621

kbbksydurg ydbrbhugku yadhryvyhh dyuhacahk hddrrnnnnnn nnnnnnnnnn

60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 120
 nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 180
 nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnnn nnnnnbnngr dubradhyyn dvhrsdwvya 340

<210> 622

<211> 76

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 622

ggcuccgugg cgcaauggau agcgcauugg acuucaaaau caaagguucc gggguucgagu 60
 cccggcggag ucgcca 76

<210> 623

<211> 77

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 623

gggcuccgug gcgcaaugga uagcgcauug gacuucaaa ucaaagguuc cggguucgag 60
 ucccggcgga gucgcca 77

<210> 624

<211> 76

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 624

ggcuccgugg cgcaauggau agcgcauugg acuucaaaau caaagguucc gggucgagu 60

cccggcggag ucgcca 76

<210> 625

<211> 76

<

212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 625

ggcuccgugg cgcaauggau agcgcauugg acuucaaaau caaagguucc gggucgagu 60

cccggcggag ucgcca 76

<210> 626

<211> 76

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 626

ggcuccgugg cgcaauggau agcgcauugg acuucaaaau caaagguucc gggucgagu 60

cccggcggag ucgcca 76

<210> 627

<211> 76

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 627

ggcuccgugg cgcaauggau agcgcauugg acuucaaaau caaagguucc gggucgagu 60

cccggcggag ucgcca 76

<210> 628

<211> 76

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 628

ggcuccgugg cgcaauggau agcgcauugg acuucaaaau caaagguucc gggucgagu 60

cccggcggag ucgcca 76

<210> 629

<211> 76

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 629

ggcuccgugg cgcaauggau agcgcauugg acuucaaaau caaagguucc gggucgagu 60

cccggcggag ucgcca 76

<210> 630

<211> 76

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 630

ggcuccgugg cgcaauggau agcgcauugg acuucaaaau caaagguucc gggucgagu 60

cccggcggag ucgcca 76

<210> 631

<211> 76

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 631

ggcuccgugg cgcaauggau agcgcauugg acuucaaaau caaagguucc gggucgagu 60

cccgccggag ucgcca 76

<210> 632

<211> 76

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 632

ggcuccgugg cgcaauggau agcgcauugg acuucaaaau caaagguucc gggucgagu 60

cccgccggag ucgcca 76

<210> 633

<211> 75

<

212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 633

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgauccg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 634

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 634

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgaucg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 635

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 635

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgaucg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 636

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 636

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgaucg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 637

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 637

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgaucg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 638

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 638

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgaucg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 639

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 639

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgaucg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 640

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 640

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgaucg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 641

<211> 85

<

212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 641

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuaaauc cauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 642

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 642

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuaaauc cauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 643

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 643

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuaaauc cauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 644

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 644

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuaaauc cauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 645

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 645

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuaaauc cauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 646

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 646

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuaaauc cauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 647

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 647

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuaaauc cauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 648

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 648

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuaaauc cauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 649

<211> 85

<

212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 649

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuaaauc cauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 650

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 650

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgaucg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 651

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 651

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgaucg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 652

<211> 75

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 652

gguuccaugg uguaauggua agcacucugg acuuuaaauc cagcgaucg aguucgaguc 60

ucgguggaac cucca 75

<210> 653

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 653

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuuaaaucauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 654

<211> 85

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 654

gacgaggugg ccgagugguu aaggcgaugg acucuaaauc cauugugcuc ugcacgcgug 60

gguucgaauc ccauccucgu cgcca 85

<210> 655

<400> 655

000

<210> 656

<400> 656

000

<210> 657

<400> 657

000

<210> 658

<400> 658

000

<210> 659

<400> 659

000

<210> 660

<400> 660

000

<210> 661

<400> 661

000

<210> 662

<400> 662

000

<210> 663

<400> 663

000

<210> 664

<400> 664

000

<210> 665

<400> 665

000

<210> 666

<400> 666

000

<210> 667

<400> 667

000

<210> 668

<400> 668

000

<210> 669

<400> 669

000

<210> 670

<400> 670

000

<210> 671

<400> 671

000

<210> 672

<400> 672

000

<210> 673

<400> 673

000

<210> 674

<400> 674

000

<210> 675

<400> 675

000

<210> 676

<400> 676

000

<210> 677

<400> 677

000

<210>

> 678

<400> 678

000

<210> 679

<400> 679

000

<210> 680

<400> 680

000

<210> 681

<400> 681

000

<210> 682

<400> 682

000

<210> 683

<400> 683

000

<210> 684

<400> 684

000

<210> 685

<400> 685

000

<210> 686

<400> 686

000

<210> 687

<400> 687

000

<210> 688

<400> 688

000

<210> 689

<400> 689

000

<210> 690

<400> 690

000

<210> 691

<400> 691

000

<210> 692

<400> 692

000

<210> 693

<400> 693

000

<210> 694

<400> 694

000

<210> 695

<400> 695

000

<210> 696

<400> 696

000

<210> 697

<400> 697

000

<210> 698

<400> 698
000
<210> 699
<400> 699
000
<210> 700
<400> 700
000
<210> 701
<400> 701
000
<210> 702
<400> 702
000
<210> 703
<400> 703
000
<210> 704
<400> 704
000
<210> 705
<400> 705
000
<210> 706
<400> 706
000
<210> 707
<400> 707
000
<210> 708
<400> 708
000
<210> 709
<400> 709
000
<210> 710

<400> 710
000
<210> 711
<400> 711
000
<210> 712
<400>
> 712
000
<210> 713
<400> 713
000
<210> 714
<400> 714
000
<210> 715
<400> 715
000
<210> 716
<400> 716
000
<210> 717
<400> 717
000
<210> 718
<400> 718
000
<210> 719
<400> 719
000
<210> 720
<400> 720
000
<210> 721
<400> 721

000

<210> 722

<400> 722

000

<210> 723

<400> 723

000

<210> 724

<400> 724

000

<210> 725

<400> 725

000

<210> 726

<400> 726

000

<210> 727

<400> 727

000

<210> 728

<400> 728

000

<210> 729

<400> 729

000

<210> 730

<400> 730

000

<210> 731

<400> 731

000

<210> 732

<400> 732

000

<210> 733

<400> 733

000

<210> 734

<400> 734

000

<210> 735

<400> 735

000

<210> 736

<400> 736

000

<210> 737

<400> 737

000

<210> 738

<400> 738

000

<210> 739

<400> 739

000

<210> 740

<400> 740

000

<210> 741

<400> 741

000

<210> 742

<400> 742

000

<210> 743

<400> 743

000

<210> 744

<400> 744

000

<210> 745

<400> 745

000

<210> 746

<400> 746

000

<210> 747

<400> 747

000

<210> 748

<400> 748

000

<210> 749

<400> 749

000

<210> 750

<400> 750

000

<210> 751

<400> 751

000

<210> 752

<400> 752

000

<210> 753

<400> 753

000

<210> 754

<400> 754

000

<210> 755

<400> 755

000

<210> 756

<400> 756
000
<210> 757
<400> 757
000
<210> 758
<400> 758
000
<210> 759
<400> 759
000
<210> 760
<400> 760
000
<210> 761
<400> 761
000
<210> 762
<400> 762
000
<210> 763
<400> 763
000
<210
> 764
<400> 764
000
<210> 765
<400> 765
000
<210> 766
<400> 766
000
<210> 767
<400> 767

000

<210> 768

<400> 768

000

<210> 769

<400> 769

000

<210> 770

<400> 770

000

<210> 771

<400> 771

000

<210> 772

<400> 772

000

<210> 773

<400> 773

000

<210> 774

<400> 774

000

<210> 775

<400> 775

000

<210> 776

<400> 776

000

<210> 777

<400> 777

000

<210> 778

<400> 778

000

<210> 779

<400> 779

000

<210> 780

<400> 780

000

<210> 781

<400> 781

000

<210> 782

<400> 782

000

<210> 783

<400> 783

000

<210> 784

<400> 784

000

<210> 785

<400> 785

000

<210> 786

<400> 786

000

<210> 787

<400> 787

000

<210> 788

<400> 788

000

<210> 789

<400> 789

000

<210> 790

<400> 790

000

<210> 791
<400> 791
000
<210> 792
<400> 792
000
<210> 793
<400> 793
000
<210> 794
<400> 794
000
<210> 795
<400> 795
000
<210> 796
<400> 796
000
<210> 797
<400> 797
000
<210> 798
<400>
> 798
000
<210> 799
<400> 799
000
<210> 800
<400> 800
000
<210> 801
<400> 801
000
<210> 802

<400> 802

000

<210> 803

<400> 803

000

<210> 804

<400> 804

000

<210> 805

<400> 805

000

<210> 806

<400> 806

000

<210> 807

<400> 807

000

<210> 808

<400> 808

000

<210> 809

<400> 809

000

<210> 810

<400> 810

000

<210> 811

<400> 811

000

<210> 812

<400> 812

000

<210> 813

<400> 813

000

<210> 814

<400> 814

000

<210> 815

<400> 815

000

<210> 816

<400> 816

000

<210> 817

<400> 817

000

<210> 818

<400> 818

000

<210> 819

<400> 819

000

<210> 820

<400> 820

000

<210> 821

<400> 821

000

<210> 822

<400> 822

000

<210> 823

<400> 823

000

<210> 824

<400> 824

000

<210> 825

<400> 825

000

<210> 826

<400> 826

000

<210> 827

<400> 827

000

<210> 828

<400> 828

000

<210> 829

<400> 829

000

<210> 830

<400> 830

000

<210> 831

<400> 831

000

<210> 832

<400> 832

000

<210> 833

<400> 833

000

<210> 834

<400> 834

000

<210> 835

<400> 835

000

<210> 836

<400> 836

000

<210> 837

<400> 837

000

<210> 838

<400> 838

000

<210> 839

<400> 839

000

<210> 840

<400> 840

000

<210> 841

<400> 841

000

<210> 842

<400> 842

000

<210> 843

<400> 843

000

<210> 844

<400> 844

000

<210> 845

<400> 845

000

<210> 846

<400> 846

000

<210> 847

<400> 847

000

<210> 848

<400> 848

000

<210> 849
<400> 849
000
<210>
> 850
<400> 850
000
<210> 851
<400> 851
000
<210> 852
<400> 852
000
<210> 853
<400> 853
000
<210> 854
<400> 854
000
<210> 855
<400> 855
000
<210> 856
<400> 856
000
<210> 857
<400> 857
000
<210> 858
<400> 858
000
<210> 859
<400> 859
000
<210> 860

<400> 860

000

<210> 861

<400> 861

000

<210> 862

<400> 862

000

<210> 863

<400> 863

000

<210> 864

<400> 864

000

<210> 865

<400> 865

000

<210> 866

<400> 866

000

<210> 867

<400> 867

000

<210> 868

<400> 868

000

<210> 869

<400> 869

000

<210> 870

<400> 870

000

<210> 871

<400> 871

000

<210> 872

<400> 872

000

<210> 873

<400> 873

000

<210> 874

<400> 874

000

<210> 875

<400> 875

000

<210> 876

<400> 876

000

<210> 877

<400> 877

000

<210> 878

<400> 878

000

<210> 879

<400> 879

000

<210> 880

<400> 880

000

<210> 881

<400> 881

000

<210> 882

<400> 882

000

<210> 883

<400> 883

000

<210> 884

<400>

> 884

000

<210> 885

<400> 885

000

<210> 886

<400> 886

000

<210> 887

<400> 887

000

<210> 888

<400> 888

000

<210> 889

<400> 889

000

<210> 890

<400> 890

000

<210> 891

<400> 891

000

<210> 892

<400> 892

000

<210> 893

<400> 893

000

<210> 894

<400> 894

000

<210> 895

<400> 895

000

<210> 896

<400> 896

000

<210> 897

<400> 897

000

<210> 898

<400> 898

000

<210> 899

<400> 899

000

<210> 900

<400> 900

000

<210> 901

<400> 901

000

<210> 902

<400> 902

000

<210> 903

<400> 903

000

<210> 904

<400> 904

000

<210> 905

<400> 905

000

<210> 906

<400> 906

000

<210> 907

<400> 907

000

<210> 908

<400> 908

000

<210> 909

<400> 909

000

<210> 910

<400> 910

000

<210> 911

<400> 911

000

<210> 912

<400> 912

000

<210> 913

<400> 913

000

<210> 914

<400> 914

000

<210> 915

<400> 915

000

<210> 916

<400> 916

000

<210> 917

<400> 917

000

<210> 918

<400> 918

000

<210> 919

<400> 919

000

<210> 920

<400> 920

000

<210> 921

<400> 921

000

<210> 922

<400> 922

000

<210> 923

<400> 923

000

<210> 924

<400> 924

000

<210> 925

<400> 925

000

<210> 926

<400> 926

000

<210> 927

<400> 927

000

<210> 928

<400> 928

000

<210> 929

<400> 929

000

<210> 930

<400> 930

000

<210> 931

<400> 931

000

<210> 932

<400> 932

000

<210> 933

<400> 933

000

<210> 934

<400> 934

000

<210> 935

<400> 935

000

<210

> 936

<400> 936

000

<210> 937

<400> 937

000

<210> 938

<400> 938

000

<210> 939

<400> 939

000

<210> 940

<400> 940

000

<210> 941

<400> 941

000

<210> 942

<400> 942

000

<210> 943

<400> 943

000

<210> 944

<400> 944

000

<210> 945

<400> 945

000

<210> 946

<400> 946

000

<210> 947

<400> 947

000

<210> 948

<400> 948

000

<210> 949

<400> 949

000

<210> 950

<400> 950

000

<210> 951

<400> 951

000

<210> 952

<400> 952

000

<210> 953

<400> 953

000

<210> 954

<400> 954

000

<210> 955

<400> 955

000

<210> 956

<400> 956

000

<210> 957

<400> 957

000

<210> 958

<400> 958

000

<210> 959

<400> 959

000

<210> 960

<400> 960

000

<210> 961

<400> 961

000

<210> 962

<400> 962

000

<210> 963

<400> 963

000

<210> 964

<400> 964
000
<210> 965
<400> 965
000
<210> 966
<400> 966
000
<210> 967
<400> 967
000
<210> 968
<400> 968
000
<210> 969
<400> 969
000
<210> 970
<400>
> 970
000
<210> 971
<400> 971
000
<210> 972
<400> 972
000
<210> 973
<400> 973
000
<210> 974
<400> 974
000
<210> 975
<400> 975

000

<210> 976

<400> 976

000

<210> 977

<400> 977

000

<210> 978

<400> 978

000

<210> 979

<400> 979

000

<210> 980

<400> 980

000

<210> 981

<400> 981

000

<210> 982

<400> 982

000

<210> 983

<400> 983

000

<210> 984

<400> 984

000

<210> 985

<400> 985

000

<210> 986

<400> 986

000

<210> 987

<400> 987

000

<210> 988

<400> 988

000

<210> 989

<400> 989

000

<210> 990

<400> 990

000

<210> 991

<400> 991

000

<210> 992

<400> 992

000

<210> 993

<400> 993

000

<210> 994

<400> 994

000

<210> 995

<400> 995

000

<210> 996

<400> 996

000

<210> 997

<400> 997

000

<210> 998

<400> 998

000

<210> 999

<400> 999

000

<210> 1000

<400> 1000

000

<210> 1001

<400> 1001

000

<210> 1002

<400> 1002

000

<210> 1003

<400> 1003

000

<210> 1004

<400> 1004

000

<210> 1005

<400> 1005

000

<210> 1006

<400> 1006

000

<210> 1007

<400> 1007

000

<210> 1008

<400> 1008

000

<210> 1009

<400> 1009

000

<210> 1010

<400> 1010

000

<210> 1011

<400> 1011

000

<210> 1012

<400> 1012

000

<210> 1013

<400> 1013

000

<210> 1014

<400> 1014

000

<210> 1015

<400> 1015

000

<210> 1016

<400> 1016

000

<210> 1017

<400> 1017

000

<210> 1018

<400> 1018

000

<210> 1019

<400> 1019

000

<210> 1020

<400> 1020

000

<210> 1021

<400> 1021
000
<210> 1022
<400> 1022
000
<210> 1023
<400> 1023
000
<210> 1024
<400> 1024
000
<210> 1025
<400> 1025
000
<210> 1026
<400> 1026
000
<210> 1027
<400> 1027
000
<210> 1028
<400> 1028
000
<210> 1029
<400> 1029
000
<210> 1030
<400> 1030
000
<210> 1031
<400> 1031
000
<210> 1032
<400> 1032
000
<210> 1033

<400> 1033

000

<210> 1034

<400> 1034

000

<210> 1035

<400> 1035

000

<210> 1036

<400> 1036

000

<

210> 1037

<400> 1037

000

<210> 1038

<400> 1038

000

<210> 1039

<400> 1039

000

<210> 1040

<400> 1040

000

<210> 1041

<400> 1041

000

<210> 1042

<400> 1042

000

<210> 1043

<400> 1043

000

<210> 1044

<400> 1044

000

<210> 1045

<400> 1045

000

<210> 1046

<400> 1046

000

<210> 1047

<400> 1047

000

<210> 1048

<400> 1048

000

<210> 1049

<400> 1049

000

<210> 1050

<400> 1050

000

<210> 1051

<400> 1051

000

<210> 1052

<400> 1052

000

<210

> 1053

<400> 1053

000

<210> 1054

<400> 1054

000

<210> 1055

<400> 1055

000

<210> 1056
<400> 1056
000
<210> 1057
<400> 1057
000
<210> 1058
<400> 1058
000
<210> 1059
<400> 1059
000
<210> 1060
<400> 1060
000
<210> 1061
<400> 1061
000
<210> 1062
<400> 1062
000
<210> 1063
<400> 1063
000
<210> 1064
<400> 1064
000
<210> 1065
<400> 1065
000
<210> 1066
<400> 1066
000
<210> 1067
<400> 1067
000

<210> 1068
<400> 1068
000
<210>
1069
<400> 1069
000
<210> 1070
<400> 1070
000
<210> 1071
<400> 1071
000
<210> 1072
<400> 1072
000
<210> 1073
<400> 1073
000
<210> 1074
<400> 1074
000
<210> 1075
<400> 1075
000
<210> 1076
<400> 1076
000
<210> 1077
<400> 1077
000
<210> 1078
<400> 1078
000
<210> 1079

<400> 1079
000
<210> 1080
<400> 1080
000
<210> 1081
<400> 1081
000
<210> 1082
<400> 1082
000
<210> 1083
<400> 1083
000
<210> 1084
<400> 1084
000
<210> 1085

<400> 1085
000
<210> 1086
<400> 1086
000
<210> 1087
<400> 1087
000
<210> 1088
<400> 1088
000
<210> 1089
<400> 1089
000
<210> 1090
<400> 1090

000

<210> 1091

<400> 1091

000

<210> 1092

<400> 1092

000

<210> 1093

<400> 1093

000

<210> 1094

<400> 1094

000

<210> 1095

<400> 1095

000

<210> 1096

<400> 1096

000

<210> 1097

<400> 1097

000

<210> 1098

<400> 1098

000

<210> 1099

<400> 1099

000

<210> 1100

<400> 1100

000

<210> 1101

<

400> 1101

000

<210> 1102
<400> 1102
000
<210> 1103
<400> 1103
000
<210> 1104
<400> 1104
000
<210> 1105
<400> 1105
000
<210> 1106
<400> 1106
000
<210> 1107
<400> 1107
000
<210> 1108
<400> 1108
000
<210> 1109
<400> 1109
000
<210> 1110
<400> 1110
000
<210> 1111
<400> 1111
000
<210> 1112
<400> 1112
000
<210> 1113
<400> 1113
000

<210> 1114
<400> 1114
000
<210> 1115
<400> 1115
000
<210> 1116
<400> 1116
000
<210> 1117
<400>
> 1117
000
<210> 1118
<400> 1118
000
<210> 1119
<400> 1119
000
<210> 1120
<400> 1120
000
<210> 1121
<400> 1121
000
<210> 1122
<400> 1122
000
<210> 1123
<400> 1123
000
<210> 1124
<400> 1124
000
<210> 1125

<400> 1125
000
<210> 1126
<400> 1126
000
<210> 1127
<400> 1127
000
<210> 1128
<400> 1128
000
<210> 1129
<400> 1129
000
<210> 1130
<400> 1130
000
<210> 1131
<400> 1131
000
<210> 1132
<400> 1132
000
<210> 1133
<400>
1133
000
<210> 1134
<400> 1134
000
<210> 1135
<400> 1135
000
<210> 1136
<400> 1136

000

<210> 1137

<400> 1137

000

<210> 1138

<400> 1138

000

<210> 1139

<400> 1139

000

<210> 1140

<400> 1140

000

<210> 1141

<400> 1141

000

<210> 1142

<400> 1142

000

<210> 1143

<400> 1143

000

<210> 1144

<400> 1144

000

<210> 1145

<400> 1145

000

<210> 1146

<400> 1146

000

<210> 1147

<400> 1147

000

<210> 1148

<400> 1148

000

<210> 1149

<400> 1149

000

<210> 1150

<400> 1150

000

<210> 1151

<400> 1151

000

<210> 1152

<400> 1152

000

<210> 1153

<400> 1153

000

<210> 1154

<400> 1154

000

<210> 1155

<400> 1155

000

<210> 1156

<400> 1156

000

<210> 1157

<400> 1157

000

<210> 1158

<400> 1158

000

<210> 1159

<400> 1159

000

<210> 1160
<400> 1160
000
<210> 1161
<400> 1161
000
<210> 1162
<400> 1162
000
<210> 1163
<400> 1163
000
<210> 1164
<400> 1164
000
<210> 1165
<400> 1165
000

<210> 1166
<400> 1166
000
<210> 1167
<400> 1167
000
<210> 1168
<400> 1168
000
<210> 1169
<400> 1169
000
<210> 1170
<400> 1170
000
<210> 1171

<400> 1171

000

<210> 1172

<400> 1172

000

<210> 1173

<400> 1173

000

<210> 1174

<400> 1174

000

<210> 1175

<400> 1175

000

<210> 1176

<400> 1176

000

<210> 1177

<400> 1177

000

<210> 1178

<400> 1178

000

<210> 1179

<400> 1179

000

<210> 1180

<400> 1180

000

<210> 1181

<400> 1181

000

<

210> 1182

<400> 1182

000

<210> 1183

<400> 1183

000

<210> 1184

<400> 1184

000

<210> 1185

<400> 1185

000

<210> 1186

<400> 1186

000

<210> 1187

<400> 1187

000

<210> 1188

<400> 1188

000

<210> 1189

<400> 1189

000

<210> 1190

<400> 1190

000

<210> 1191

<400> 1191

000

<210> 1192

<400> 1192

000

<210> 1193

<400> 1193

000

<210> 1194

<400> 1194

000

<210> 1195

<400> 1195

000

<210> 1196

<400> 1196

000

<210> 1197

<400> 1197

000

<210

> 1198

<400> 1198

000

<210> 1199

<400> 1199

000

<210> 1200

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1200

ggggaattag ctcaagtgg agagcgcttg cttagcatgc aagaggtagt gggatcgatg 60

cccacattct cca 73

<210> 1201

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1201
 ggggatgtag ctcatggta gagcgcatgc ttcatgta tgaggtccg ggttcgatcc 60
 ccgcatctc ca 72

<210> 1202
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1202
 gggggtgtag ctcatggta gagcgcatgc ttcatgta tgaggcccg ggttcgatcc 60
 ccggcacctc ca 72

<210> 1203
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1203
 gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg actacggatc agaagattcc aggttcgact 60
 cctggctggc tcg 73

<210> 1204
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1204
 ggccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg attccggatc agaagattga ggttcgagt 60
 cccttcgtgg tcg 73

<210> 1205

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1205

gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg cctcctaagc cagggattgt gggttcgagt 60

cccacctggg gta 73

<210> 1206

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1206

gaccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcggatc agaagattga gggttcgagt 60

ccctccgtgg tcg 73

<210> 1207

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222

> (21)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1207
 ggctctgtgg cgcaatggat nagegcattg gacttctaata tcaaaggttg cgggttcgag 60
 tcccnccaga gtcg 74

<210> 1208
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (43)..(43)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1208
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgnaaaggtt ggtgggtcga 60
 gccacccag ggacg 75

<210> 1209
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 1209
 tcctcgtag tatagtggg agtatccccg cctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc 60
 cccgacgggg ag 72

<210> 1210
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<220><221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <400> 1210
 ggggtatag ctcagngggt agagcatttg actgcagatc aagaggtccc cggttcaaat 60
 ccgggtgccc cct 73
 <210> 1211
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <400> 1211
 gggtccatgg tgtaatggtn agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaagtc 60
 tcggtggaac ct 72
 <210> 1212
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1212
 ggtcccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaaadc 60
 tcggtgggac ct 72
 <210> 1213
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1213

tccttggtgg tctagtgggtt aggattcggc gctctcaccg ccgcggcccg ggttcgattc	60
ccggtcaggg aa	72

<210> 1214

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1214

tccttggtgg tctagtgggtt aggattcggc gctttcaccg cngcggcccg ggttcgattc	60
ccggtcaggg aa	72

<210> 1215

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (40)..(40)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1215

gcatttggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctcccacgcg ggagaccggt gttcgattcc	60
cggccaatgc a	71

<210> 1216

<211> 71
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1216
 gcattggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccg gttcgattcc 60
 cggccaatgc a 71
 <210> 1217

 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1217
 gcgttggtgg tatagtgggtg agcatagctg ccttccaagc agttgaccg ggttcgattc 60
 ccggccaacg ca 72
 <210> 1218
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1218
 ggccggttag ctcaattggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaagtcg cgggttcgat 60

 ccccgtagcg gccca 74
 <210> 1219
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1219

gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgcgg tacttataat gccgaggttg tgagttcgag 60

cctcacctgg agca 74

<210> 1220

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1220

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgctg gattaaggct ccagtcctctt cgggggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgctgc ca 82

<210> 1221

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (52)..(52)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1221

gtcaggatgg ccgagtggtc ntaaggcgcc agactcaagt tctggtctcc gnatggaggc 60

gtgggttcga atcccacttc tgaca 85

<210> 1222

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1222

gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgtg cgttcaggtc gcagtctccc ctggaggcgt	60
gggttcgaat ccactcctg aca	83

<210> 1223

<211> 83

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1223

accaggatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttaagatc caatggacag atgtccgcgt	60
gggttcgaac ccactcctg gta	83

<210> 1224

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (54)..(54)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1224

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttaggct ccagtctctt cggnggcgtg	60
ggttcgaatc ccaccgtgc ca	82

<210> 1225

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (74)..(76)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1225

gcccggctag ctcatcggt agagcatgag actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cccacgttgg gcgnnn 76

<210> 1226

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1226

gcctggatag ctcatcggt agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgttcag gcg 73

<210> 1227

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1227

gccctcttag cgcagtnggc agcgcgtcag tctcataatc tgaaggtcct gagttcgagc 60
ctcagagagg gca 73

<210> 1228
<211> 74
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (41)..(41)
<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1228
gccgaaatag ctcagttggg agagcgtag actgaagatc ntaaaggtcc ctggttcaat 60
cccgggtttc ggca 74

<210> 1229
<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1229
ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttaggatgcg agaggtcccg ggttcaaate 60
ccggacgagc cc 72

<210> 1230

<211> 72
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 1230

ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttcgggtgcg agaggtcccg ggttcaaadc 60
 ccggacgagc cc 72
 <210> 1231
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1231
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttcgggtgcg agaggtcccg ggttcaaadc 60
 ccggacgagc cc 72
 <210> 1232
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1232
 gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actagaaatc cattgggggtt tccccgcgca 60
 ggttcgaatc ctgccgacta cg 82
 <210> 1233
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 1233
 gctgtgatgg ccgagtggtt aaggcggttg actcgaaatc caatggggtc tccccgcgca 60
 ggttcgaatc ctgctcacag cg 82
 <210> 1234

<211> 84

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (8)..(9)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1234

gacgaggnnt ggccgagtgg ttaaggcgat ggactgctaa tccattgtgc tctgcacgcg 60

tggttcgaa tcccatcctc gtcg 84

<210> 1235

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1235

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttgaaatc cattggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccggcta cg 82

<210> 1236

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1236

ggctccgtgg cttagctggt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60

tcccagcggg gcct 74

<210> 1237

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (43)..(43)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (51)..(51)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (67)..(67)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (69)..(69)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1237

ggcncgtgtgg ctnagtnngn taaagcgccg gtctcgtaaa ccnggagatc ntgggttcga 60

atcccancng ggcct 75

<210> 1238

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1238

ggctccatag ctcagngggt tagagcactg gtcttgtaaa ccaggggtcg cgagttcaaa 60

tctcgctggg gcct 74

<210> 1239

<211>

> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1239

gacctcgtgg cgcaacggta ggcgctctga ctccagatca gaaggttcgc tgttcaaattc 60

acgtcggggt ca 72

<210> 1240

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1240

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actgtagatc cttaggtcgc tggttcgatt 60

ccggctcgaa gga 73

<210> 1241

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1241

gtttccgtag ttagtggtt atcacgttcg ctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa	60
ccgggcggaa aca	73

<210> 1242

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1242

gtttccgtag ttagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa	60
ccgggcggaa aca	73

<210> 1243

<211> 73

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1243

ggttccatag ttagtggtt atcacgtctg cttacacgc agaaggtcct gggttcgagc	60
cccagtggaa cca	73

<210> 1244

<211> 72

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 1244

agcagagtgg cgcagcggaa gcgtgctggg cccataaccc agaggtcgat ggatcgaaac 60

catcctctgc ta 72

<210> 1245

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><

221> modified_base

<222> (74)..(76)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1245

ggggaattag ctcaagtgg agagcgcttg cttagcatgc aagaggtagt gggatcgatg 60

cccacattct ccannn 76

<210> 1246

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1246

ggggatgtag ctcaagtggta gagcgcatgc ttgcgatgta tgaggtcccg ggttcgatcc 60

ccggcatctc cannn 75

<210> 1247

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1247

gggggtgtag ctcaagtggta gagcgcatgc ttgcatgta tgaggcccg ggttcgatec 60

ccggcacctc cannn 75

<210> 1248

<211>

> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (74)..(76)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1248

gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg actacggatc agaagattcc aggttcgact 60

cctggctggc tcgnnn 76

<210> 1249

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base
 <222> (74)..(76)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <400> 1249
 ggccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg attccggatc agaagattga gggttcgagt 60
 cccttcgtgg tcgnnn 76
 <210> 1250
 <211> 76
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (74)..(76)
 <223> a, c, t, g, unknown or other

 <400> 1250
 gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg cctcctaagc cagggtattgt gggttcgagt 60
 cccacctggg gtannn 76
 <210> 1251
 <211> 76
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (74)..(76)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <400> 1251
 gaccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcggatc agaagattga gggttcgagt 60
 ccctccgtgg tcgnnn 76

 <210> 1252

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (65)..(65)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (75)..(77)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1252

ggctctgtgg cgcaatggat nagcgattg gacttctaata tcaaaggttg cgggttcgag 60

tcccnccaga gtcgnnn 77

<210> 1253

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (43)..(43)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (76)..(78)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1253

gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcttc ggctgttaac cgnaaaggtt ggtggttcga 60

gcccaccag ggacgnnn 78

<210> 1254

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1254

tcctcgtag tatagtgggtg agtatccccg cctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc 60

cccgacgggg agnnn 75

<210> 1255

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (74)..(76)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1255

gggggtatag ctcagngggt agagcatttg actgcagatc aagagggtccc cggttcaaatt 60

ccgggtgccc cctnnn 76

<210> 1256

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1256

ggttccatgg tgtaatggtn agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaagtc 60

tcggtggaac ctnnn 75

<210> 1257

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221>

modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1257

ggtcccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaaadc 60

tcggtgggac ctnnn 75

<210> 1258

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1258

tccttggtgg tctagtgggtt aggattcggc gctctcaccg ccgcggcccg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aannn 75

<210> 1259

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1259

tccttggtgg tctagtggct aggattcggc gctttcaccg cngcggcccg ggttcgattc 60

ccggtcaggg aannn 75

<210> 1260

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (40)..(40)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (72)..(74)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1260

gcatttggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctcccacgcn ggagacccgg gttcgattcc 60

cggccaatgc annn 74

<210> 1261

<211> 74

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (72)..(74)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1261

gcatttggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccg gttcgattcc 60

cggccaatgc annn 74

<210> 1262

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1262

gcgttggtgg tatagtggta agcatagctg cctccaagc agttgaccg ggttcgattc 60

ccggccaacg cannn 75

<210> 1263

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (75)..(77)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1263

ggccggttag ctcaattggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaggctg cgggttcgat 60

ccccgtacgg gccannn 77

<210> 1264

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (75)..(77)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1264

gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgcgg tacttataat gccgaggttg tgagttcgag 60

cctcacctgg agcannn 77

<210> 1265

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (83)..(85)

<223> a, c, t, g, unknown or other

```

<400> 1265

ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattaaggct ccagtctctt cgggggcgtg      60
ggttcgaatc ccaccgtgc cannn                                           85

<210> 1266
<211> 88
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (21)..(21)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<220><221> modified_base
<222> (52)..(52)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<220><221> modified_base
<222> (86)..(88)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 1266

gtcaggatgg ccgagtggtc ntaaggcgcc agactcaagt tctggtctcc gnatggaggc      60
gtgggttcga atcccacttc tgacannn                                           88

<210> 1267
<211> 86
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221>
> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (84)..(86)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 1267

```

gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgtg cgttcaggtc gcagtctccc ctggaggcgt 60
 gggttcgaat cccactcctg acannn 86
 <210> 1268
 <211> 86
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (84)..(86)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <400> 1268
 accaggatgg ccgagtgggtt aaggcgttgg acttaagatc caatggacag atgtccgcgt 60
 gggttcgaac cccactcctg gtannn 86
 <210> 1269
 <211> 85
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (54)..(54)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <220><221>
 modified_base
 <222> (83)..(85)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <400> 1269
 ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttaggct ccagtctctt cggnggcgtg 60
 gggttcgaatc ccaccgtgc cannn 85
 <210> 1270
 <211> 79

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (74)..(79)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1270

gccccggctag ctcagtcggg agagcatgag actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

cccacgttgg gcgnnnnnn 79

<210> 1271

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (74)..(76)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1271

gcctggatag ctcagtcggg agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgttcag gcgnnn 76

<210> 1272

<211>

> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> a, c, t, g, unknown or other
 <220><221> modified_base
 <222> (74)..(76)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <400> 1272
 gccctcttag cgcagtnggc agcgcgtcag ttcataatc tgaaggctct gagttcgagc 60
 ctgagagagg gcannn 76
 <210> 1273
 <211> 77
 <212
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (41)..(41)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <220><221> modified_base
 <222> (75)..(77)
 <223> a, c, t, g, unknown or other
 <400> 1273
 gccgaaatag ctgagttggg agagcgtag actgaagatc ntaaaggtcc ctggttcaat 60
 cccgggtttc ggcannn 77
 <210> 1274
 <211> 75
 <212> DNA
 <213
 > Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (73)..(75)
 <223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1274

ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttaggatgcg agaggtcccg ggttcaaatc 60

ccggacgagc ccnnn 75

<210> 1275

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1275

ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttcgggtgcg agaggtcccg ggttcaaatc 60

ccggacgagc ccnnn 75

<210> 1276

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1276

ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc tttgggtgcg agaggtcccg ggttcaaatc 60

ccggacgagc ccnnn 75

<210> 1277

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (83)..(85)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 1277
gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg actagaaatc cattgggggtt tccccgcgca      60
ggttcgaatc ctgccgacta cgnnn                                             85

<210> 1278
<211> 85
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (83)..(85)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<400> 1278
gctgtgatgg ccgagtgggtt aaggcggttg actcgaaatc caatggggtc tccccgcgca      60
ggttcgaatc ctgctcacag cgnnn                                             85

<210> 1279
<211> 87
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (8)..(9)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<220><221> modified_base

```

<222> (85)..(87)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1279

gacgaggntt ggccgagtgg ttaaggcgat ggactgctaa tccattgtgc tctgcacgcg 60

tgggttcgaa tcccatcctc gtcgnnn 87

<210> 1280

<211> 85

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (83)..(85)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1280

gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttgaaatc cattggggtc tccccgcgca 60

ggttcgaatc ctgccggcta cgnnn 85

<210> 1281

<211> 77

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (75)..(77)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1281

ggctccgtgg cttagctggt taaagcgctt gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60

tcccagcggg gcctnnn 77

<210> 1282

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (20)..(20)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (43)..(43)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (51)..(51)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (67)..(67)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (69)..(69)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (76)..(78)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1282

ggcncctgtgg ctgagtcggn taaagcgccg gtctcgtaaa ccnggagatc ntgggttcga 60
atcccancng ggcctnnn 78

<210> 1283
<211> 77
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> a, c, t, g, unknown or other
<220><221> modified_base
<222> (75)..(77)
<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1283
ggctccatag ctcagngggg tagagcactg gtcttgtaaa ccaggggtcg cgagttcaaa 60
tctcgctggg gcctnnn 77

<210> 1284
<211> 75
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (73)..(75)
<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1284
gacctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaaac 60
acgtcggggg cannn 75

<210> 1285
<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (74)..(76)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1285

ccttcgatag ctcagctggg agagcggagg actgtagatc cttaggctgc tggttcgatt 60

ccggctcgaa ggannn 76

<210> 1286

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (74)..(76)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1286

gtttccgtag tgtagtgggt atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60

ccgggcggaa acannn 76

<210> 1287

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (74)..(76)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1287

gtttccgtag ttagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60

ccgggcggaa acannn 76

<210> 1288

<211> 76

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (74)..(76)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1288

ggttccatag ttagtggtt atcacgtctg ctttacacgc agaaggtcct gggttcgagc 60

cccagtgga ccannn 76

<210> 1289

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (73)..(75)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 1289

agcagagtgg cgcagcggaa gcgtgctggg ccataaccc agaggtcgat ggatcgaaac 60

catcctctgc tannn 75

<210> 1290

<211> 72

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1290

ggcucguugg ucuaggggua ugauucucgc uuagggugcg agaggucccg gguucaaauuc 60

ccggacgagc cc 72

<210> 1291

<211> 72

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 1291

ggggauguag cucaguggua gagcgcaugc uuugcaugua ugaggucccg gguucgaucc 60

ccggcaucuc ca 72