



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0043473
(43) 공개일자 2025년03월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) A61K 31/713 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7006008
- (22) 출원일자(국제) 2023년07월27일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2025년02월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2023/070919
- (87) 국제공개번호 WO 2024/023262
국제공개일자 2024년02월01일
- (30) 우선권주장
63/369,629 2022년07월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

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

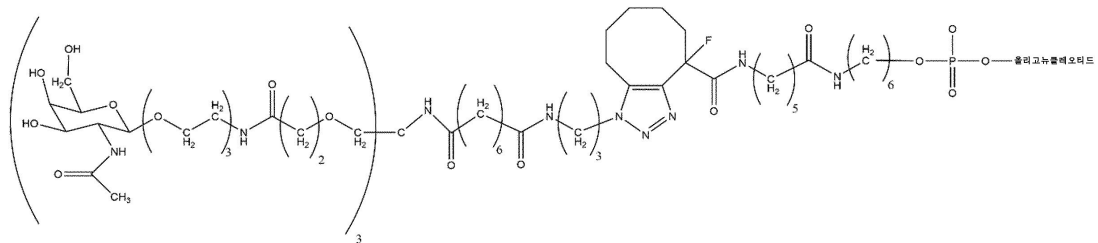
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 핵산 화합물

(57) 요약

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

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 3/10 (2018.01)
A61P 7/04 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/321 (2013.01)
C12N 2310/322 (2013.01)
C12N 2310/323 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/370,462 2022년08월04일 미국(US)
23155089.8 2023년02월06일
유럽특허청(EPO)(EP)

(72) 발명자

통덴, 제임스

영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내

데 산티아고, 이네스

영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내

브라운, 던컨

영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내

모타자비, 아메드 알리

영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내

만넬라, 비비아나

영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내

자야라만, 무투새미

영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내

엘레, 다미안

영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내

겔라펜트, 엘리슨

영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내

로카-알론소, 로라

영국 런던 더블유2 6비디 패딩턴 센트럴 킹덤 스트리트 4 이-테라퓨틱스 피엘씨 내

명세서

청구범위

청구항 1

표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

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

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

또는

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

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

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드가 하기와 같은 2' 당 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

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

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

또는

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

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

여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드가 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

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

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

또는

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

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

여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드가 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

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

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

또는

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

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

여기서:

(s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,

ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 가닥이 표 3에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 것인 핵산.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 제1 가닥이 제5항 또는 제6항에 정의된 서열 중 어느 하나의 뉴클레오시드 2-18을 포함하는 것인 핵산.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 제2 가닥이 17개의 인접 뉴클레오시드에 걸쳐 제1 가닥에 대해 적어도 85% 상보성인 영역을 갖는 것인 핵산.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 가닥이 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 제2 가닥이 17개의 인접 뉴클레오시드에 걸쳐 제1 가닥에 대해 적어도 85% 상보성인 영역을 갖는 것인 핵산.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 핵산이 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합되고, 임의로 여기서 상기 리간드 모이어티는 제2 가닥의 말단 영역, 전형적으로 그의 3' 말단 영역에 존재하는 것인 핵산.

청구항 12

제11항에 있어서, 리간드 모이어티가

링커를 통해 핵산에 접합된

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

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

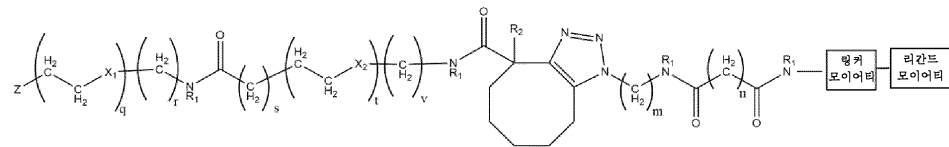
(vi) 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드 및/또는 그의 유도체를 포함하는 것인 핵산.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 1개 이상의 GalNAc 리간드 및/또는 GalNAc 리간드 유도체가 핵산의 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에, 전형적으로 그의 3' 말단 영역에서 직접적으로 또는 간접적으로 접합된 것인 핵산.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 핵산:



여기서:

R₁은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂는 수소, 히드록시, -OC₁₋₃알킬, -C(=O)OC₁₋₃알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X₁ 및 X₂는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m은 1 내지 6의 정수이고;

n은 1 내지 10의 정수이고;

q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,

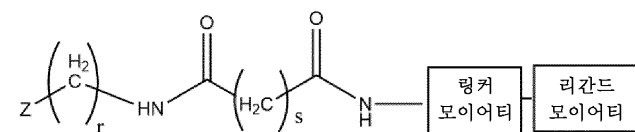
(i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;

(ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;

Z는 올리고뉴클레오타이드이다.

청구항 15

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 갖는 핵산:



여기서:

r 및 s는 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;

Z는 올리고뉴클레오타이드이다.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 핵산을 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 심혈관 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 당뇨병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

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

배경 기술

[0002] 핵산 화합물은 의학에서 중요한 치료 용도를 갖는다. 핵산은 특정한 질환을 담당하는 유전자를 침묵시키는 데 사용될 수 있다. 유전자-침묵은 번역을 억제함으로써 단백질의 형성을 방지한다. 중요하게는, 유전자-침묵제는 질환과 연관된 단백질의 기능을 억제하는 전통적인 작은 유기 화합물에 대한 유망한 대안이다. siRNA, 안티센스 RNA, 및 마이크로-RNA는 유전자-침묵에 의한 단백질의 형성을 방지하는 올리고뉴클레오타이드/올리고뉴클레오타이드이다.

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

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

발명의 내용

[0005] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산:

[0006] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

[0007] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0008] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me.

[0009] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로

로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

- [0010] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는
- [0011] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0012] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0013] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0014] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me, 또는
- [0015] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는
- [0016] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는
- [0017] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0018] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결임).

[0019] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

- [0020] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는
- [0021] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0022] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0023] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0024] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - ia - ia, 또는
- [0025] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는
- [0026] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는
- [0027] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia

[0028] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오타이드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오타이드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오타이드는 전형적으로 2 뉴클레오타이드 오버행에 존재함).

[0029] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

- [0030] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는
- [0031] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

- Me, 또는

- [0032] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0033] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0034] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는
- [0035] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는
- [0036] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는
- [0037] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia
- [0038] (여기서: (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).
- [0039] 본원에 기재된 바와 같은 핵산은 전형적으로 하기 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된 변형 패턴을 포함하는 제1 가닥을 포함하며, 여기서 위치 1은 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오시드이고, 카운팅 방향은 5' - 3' 이고:
- [0040] 적어도 위치 2, 14 및 16에서의 2'-F 당 변형, 및/또는
- [0041] 위치 17 내지 23에서의 2'-Me 당 변형, 또는 상기 제1 가닥은 적어도 8개의 2'-F 당 변형, 예컨대 적어도 위치 2, 4, 6, 12, 14, 16, 18 및 20에서의 2'-F 당 변형을 포함함, 및/또는
- [0042] 위치 1, 3 내지 5, 10 내지 13에서의 2'-Me 당 변형, 또는 상기 제1 가닥은 적어도 8개의 2'-F 당 변형, 예컨대 적어도 위치 2, 4, 6, 12, 14, 16, 18 및 20에서의 2'-F 당 변형을 포함함, 및/또는
- [0043] 위치 7에서의 2'-Me 당 변형 또는 위치 7에서의 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [0044] 위치 6에서의 2'-F 당 변형 또는 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [0045] 위치 8 및 9는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형일 수 있고, 전형적으로 동일한 2' 당 변형 일 수 있음,
- [0046] 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함할 수 있거나:
- [0047] Me - F - Me - Me - Me - (M)₄ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0048] (여기서 M은 전형적으로 위치 6에 존재할 수 있는 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, 이는 전형적으로 2'-Me 당 변형이 위치 7에 존재하는 것일 수 있음),
- [0049] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [0050] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - (M2)₃ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0051] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [0052] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [0053] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me -

Me - Me

[0054] (여기서 M1은 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),

[0055] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0056] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0057] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타내고, 전형적으로 M2는 동일한 2' 당 변형일 수 있음).

[0058] 전형적으로, 상기 제시된 바와 같은 (M)₄는 하기 2' 당 변형 패턴 (5' - 3') 중 어느 하나를 나타낸다:

[0059] F - Me - Me - F

[0060] Me - F - Me - F

[0061] F - Me - F - Me

[0062] F - F - F - F

[0063] Me - F - F - Me

[0064] Me - Me - F - F

[0065] F - F - Me - Me

[0066] Me - Me - Me - Me

[0067] 전형적으로, 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 각각 본원에 기재된 바와 같이 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 둘 다에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 각각에서의 말단 뉴클레오시드는 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오시드에 각각 부착되고, 각각의 5' 및 3' 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 부착되고, 적절한 경우에 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이 추가로 존재할 수 있으며, 그에 의해 3' 말단 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오시드에 부착되고, 상기 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 부착되고/거나, 적절한 경우에 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이 추가로 존재할 수 있으며, 그에 의해 5' 말단 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오시드에 부착되고, 상기 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 부착된다.

[0068] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴을 포함하거나:

[0069] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0070] 또는 제2 가닥 상의 위치 7이 2'-Me 변형인 당 변형을 포함하는 것을 포함하고, 여기서 위치 1은 제2 가닥의 5' 말단 뉴클레오시드이고, 카운팅 방향은 5' - 3'이고, 전형적으로 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 2개의 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 존재하고,

[0071] 여기서 이러한 제2 가닥은 전형적으로 본원에 정의된 바와 같은 제1 가닥과 함께 사용되는 것인 핵산.

[0072] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로

로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

- [0073] 변형 패턴 1:
- [0074] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,
- [0075] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0076] 또는 변형 패턴 2:
- [0077] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0078] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0079] 또는 변형 패턴 3:
- [0080] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0081] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0082] 또는 변형 패턴 4:
- [0083] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0084] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0085] 또는 변형 패턴 5:
- [0086] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0087] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0088] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [0089] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0090] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0091] 또는
- [0092] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0093] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0094] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,

여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 결합 변형 패턴을 포함하는 것인 핵산:

- [0095] (5'-3'): 변형 패턴 1:
- [0096] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,
- [0097] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0098] 또는 변형 패턴 2:
- [0099] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0100] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0101] 또는 변형 패턴 3:
- [0102] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0103] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0104] 또는 변형 패턴 4:
- [0105] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0106] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0107] 또는 변형 패턴 5:
- [0108] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0109] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0110] 또는 변형 패턴 6:
- [0111] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0112] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0113] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결임).
- [0114] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [0115] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0116] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0117] 또는

- [0118] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0119] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0120] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임).
- [0121] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 결합 변형 패턴을 포함하는 것인 핵산:
- [0122] (5'-3'): 변형 패턴 1:
- [0123] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me,
- [0124] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0125] 또는 변형 패턴 2:
- [0126] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,
- [0127] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0128] 또는 변형 패턴 3:
- [0129] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,
- [0130] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0131] 또는 변형 패턴 4:
- [0132] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,
- [0133] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0134] 또는 변형 패턴 5:
- [0135] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,
- [0136] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0137] 또는 변형 패턴 6:
- [0138] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,
- [0139] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0140] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임).
- [0141] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,

여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

- [0142] 변형 패턴 1:
- [0143] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,
- [0144] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0145] 또는 변형 패턴 2:
- [0146] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0147] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0148] 또는 변형 패턴 3:
- [0149] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0150] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0151] 또는 변형 패턴 4:
- [0152] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0153] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0154] 또는 변형 패턴 5:
- [0155] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0156] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0157] 또는 변형 패턴 6:
- [0158] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0159] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0160] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오타이드를 나타냄).
- [0161] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [0162] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0163] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

- [0164] 또는
- [0165] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0166] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0167] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오타이드를 나타냄).
- [0168] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [0169] 변형 패턴 1:
- [0170] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - ia - ia,
- [0171] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0172] 또는 변형 패턴 2:
- [0173] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,
- [0174] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0175] 또는 변형 패턴 3:
- [0176] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,
- [0177] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0178] 또는 변형 패턴 4:
- [0179] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,
- [0180] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0181] 또는 변형 패턴 5:
- [0182] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,
- [0183] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0184] 또는 변형 패턴 6:
- [0185] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia
- [0186] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0187] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오타이드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기

성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).

- [0188] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [0189] 변형 패턴 1:
- [0190] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,
- [0191] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0192] 또는 변형 패턴 2:
- [0193] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0194] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0195] 또는 변형 패턴 3:
- [0196] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0197] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0198] 또는 변형 패턴 4:
- [0199] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0200] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0201] 또는 변형 패턴 5:
- [0202] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0203] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0204] 또는 변형 패턴 6:
- [0205] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [0206] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0207] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).
- [0208] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [0209] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

Me - Me - Me - Me - Me,

[0210] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0211] 또는

[0212] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0213] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0214] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).

[0215] ZPI 또는 HCII로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0216] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0217] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0218] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).

[0219] B4GALT1로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, B4GALT1의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0220] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0221] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0222] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).

[0223] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0224] 변형 패턴 1:

[0225] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me - ia - ia,

[0226] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0227] 또는 변형 패턴 2:

[0228] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,

[0229] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0230] 또는 변형 패턴 3:

- [0231] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,
- [0232] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0233] 또는 변형 패턴 4:
- [0234] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,
- [0235] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0236] 또는 변형 패턴 5:
- [0237] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,
- [0238] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0239] 또는 변형 패턴 6:
- [0240] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,
- [0241] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0242] (여기서: (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).
- [0243] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 본 발명에 따른 표적 유전자의 발현을 억제하는데 특히 적합한 핵산으로서, 여기서
- [0244] 제2 가닥은, 무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않는 가장 5'인 뉴클레오시드인 제2 가닥의 5' 말단 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥 상의 위치 7이 2'-Me 변형인 당 변형을 포함하는 것을 포함하거나, 또는
- [0245] 제2 가닥은 하기 변형 패턴을 포함하는 것인 핵산:
- [0246] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0247] 본 발명에 따른 특히 적합한 핵산은 하기와 같다:
- [0248] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0249] 이는 하기 (5'-3')로부터 선택된 변형 패턴을 포함하는 제1 가닥과 함께함 (여기서 위치 1은 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오시드이고, 카운팅 방향은 5' - 3'임):
- [0250] (5'- 3') Me - F - Me - Me - Me - (M)₄ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0251] (여기서 M은 전형적으로 위치 6에 존재할 수 있는 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, 이는 전형적으로 2'-Me 당 변형이 위치 7에 존재하는 것일 수 있음),
- [0252] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:

- [0253] (5'-3') Me - F - Me - Me - Me - (M1) - (M2)₃ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0254] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [0255] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [0256] (5'-3') Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0257] (여기서 M1은 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [0258] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [0259] (5'-3') Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0260] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타내고, 전형적으로 M2는 동일한 2' 당 변형일 수 있음).
- [0261] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 제2 가닥은 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드, 및 무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않는 가장 5'인 뉴클레오시드인 제2 가닥의 5' 말단 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥 상의 위치 7이 2'-Me 변형인 당 변형을 포함하는 것을 포함하는 것인 핵산.
- [0262] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산이 본 발명에 따라 특히 적합하고, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥은 하기 변형 패턴을 포함한다:
- [0263] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0264] 제1 가닥 (5'-3') Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0265] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타내고, 전형적으로 M2는 동일한 2' 당 변형일 수 있음).
- [0266] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 제2 가닥은: 무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않는 가장 5'인 뉴클레오시드인 제2 가닥의 5' 말단 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥의 위치 1과 2 사이, 및 2와 3 사이에 각각 존재하는 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결, 또는 무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않는 가장 3'인 뉴클레오시드인 제2 가닥의 3' 말단 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥의 위치 1과 2 사이, 및 2와 3 사이에 각각 존재하는 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결, 및 무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않는 가장 5'인 뉴클레오시드인 제2 가닥의 5' 말단 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥 상의 위치 7이 2'-Me 변형인 당 변형을 포함하는 것을 포함하는 것인 핵산.
- [0267] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 제2 가닥은 무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않는 가장 5'인 뉴클레오시드인 제2 가닥의 5' 말단 위치 1을 카운팅하여 제2 가닥 상의 위치 7이 2'-Me 변형인 당 변형을 포함하는 것을 포함하고, 제2 가닥의 3' 말단

- [0287] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- Me - Me - Me, 또는
- [0288] 여기서 상기 제1 가닥의 2'-Me 또는 2'-F 변형된 뉴클레오타이드는 하기 변형 패턴 (5'-3') 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:
- [0289] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0290] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0291] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0292] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0293] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0294] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0295] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0296] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [0297] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [0298] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [0299] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [0300] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [0301] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [0302] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me
- [0303] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결임).
- [0304] 본 발명에 따른 추가의 핵산은 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산을 포함하고, 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:
- [0305] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0306] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는
- [0307] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

- Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0308] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는

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

[0310] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,

[0311] 여기서 상기 제1 가닥의 2'-Me 또는 2'-F 변형된 뉴클레오타이드는 하기 변형 패턴 (5'-3') 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

[0312] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0313] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0314] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0315] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0316] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0317] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0318] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0319] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

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

[0321] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는

[0322] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는

[0323] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는

[0324] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는

[0325] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는

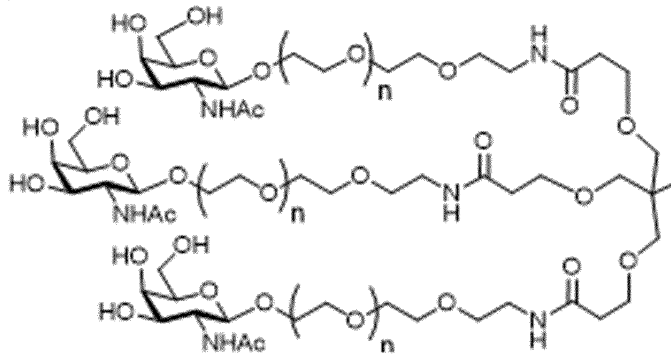
[0326] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는

[0327] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me

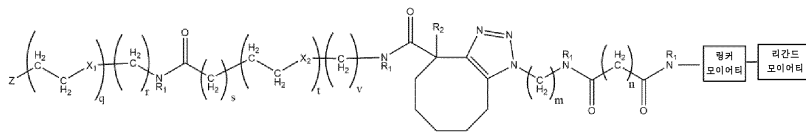
[0328] (여기서:

- [0329] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,
- [0330] ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).
- [0331] 본 발명에 따른 핵산은 표 2에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 제1 가닥을 추가로 포함할 수 있다.
- [0332] 본 발명에 따른 핵산은 표 3에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 제1 가닥을 추가로 포함할 수 있다.
- [0333] 전형적으로, 상기 기재된 바와 같은 제1 가닥은 표 2 또는 3에 정의된 서열 중 어느 하나의 뉴클레오시드 2-18을 포함한다.
- [0334] 본 발명에 따른 핵산은 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하는 제2 가닥을 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 제2 가닥은 17개의 인접 뉴클레오시드에 걸쳐 제1 가닥에 대해 적어도 85% 상보성의 영역을 갖는다.
- [0335] 본 발명에 따른 핵산은 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하는 제2 가닥을 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 듀플렉스 영역은 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 상보적 염기 쌍을 포함한다.
- [0336] 본 발명에 따른 핵산은 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하는 제2 가닥을 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 제2 가닥은 17개의 인접 뉴클레오시드에 걸쳐 제1 가닥에 대해 적어도 85% 상보성의 영역을 갖는다.
- [0337] 본 발명에 따른 핵산은 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하는 제2 가닥을 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 듀플렉스 영역은 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 상보적 염기 쌍을 포함한다.
- [0338] 본 발명에 따른 핵산으로서, 여기서 제1 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.
- [0339] 본 발명에 따른 핵산으로서, 여기서 제1 가닥이 표 3에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.
- [0340] 본 발명에 따른 핵산으로서, 여기서 제2 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.
- [0341] 본 발명에 따른 핵산으로서, 여기서 제2 가닥이 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.
- [0342] 본 발명에 따른 핵산으로서, 여기서 제1 가닥 및 제2 가닥이 표 5에 열거된 바와 같은 듀플렉스 중 어느 하나를 형성하는 것인 핵산.
- [0343] 본 발명에 따른 핵산으로서, 여기서 핵산이 siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산.
- [0344] 본 발명에 따른 핵산으로서, 여기서 핵산은 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합되고, 임의로 여기서 상기 리간드 모이어티는 제2 가닥의 말단 영역, 전형적으로 그의 3' 말단 영역에 존재하고, 전형적으로 링커를 통해 핵산에 접합된 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드, 및/또는 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드 유도체, 및/또는 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드 및/또는 그의 유도체를 포함할 수 있는 것인 핵산. 전형적으로 1개 이상의 GalNAc 리간드 및/또는 GalNAc 리간드 유도체는 핵산의 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에, 전형적으로 그의 3' 말단 영역에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다.

[0345] 하기 구조를 포함하는 리간드 모이어티를 포함하는 본 발명에 따른 핵산:

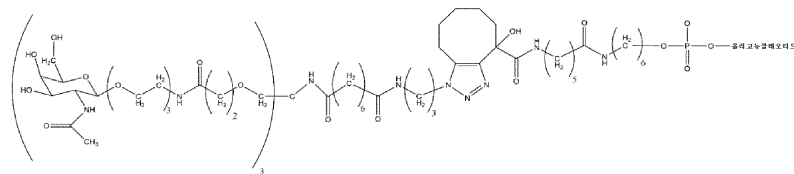


[0346] 하기 구조를 포함하는 리간드 모이어티를 포함하는 본 발명에 따른 핵산:
 [0347] 하기 구조를 포함하는 리간드 모이어티를 포함하는 본 발명에 따른 핵산:

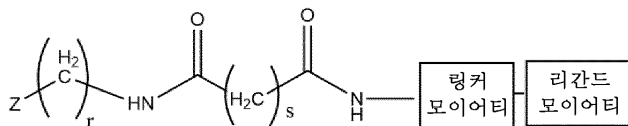


[0348] 여기서:
 [0349] R₁은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 [0350] R₂는 수소, 히드록시, -OC₁₋₃알킬, -C(=O)OC₁₋₃알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 [0351] X₁ 및 X₂는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
 [0352] m은 1 내지 6의 정수이고;
 [0353] n은 1 내지 10의 정수이고;
 [0354] q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단 q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고; s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;
 [0355] Z는 올리고뉴클레오타이드이다.

[0356] 하기 구조를 포함하는 본 발명에 따른 핵산:

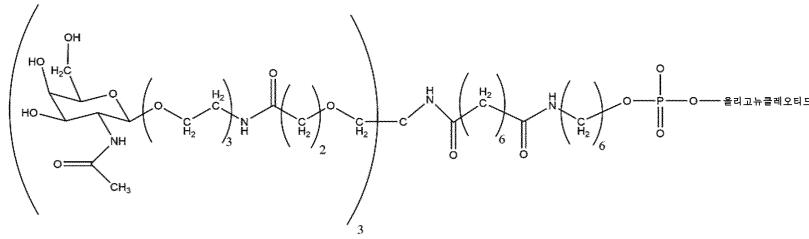


[0358] 여기서 [올리고뉴클레오타이드]는 제2 가닥의 인접 뉴클레오타이드를 나타낸다.
 [0359] 대안적으로, 하기 구조를 포함하는 리간드 모이어티를 포함하는 본 발명에 따른 핵산:



[0361] 여기서:
 [0362] r 및 s는 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;
 [0363] Z는 올리고뉴클레오타이드이다.

[0365] 하기 구조를 포함하는 본 발명에 따른 핵산:



[0366] 여기서 [올리고뉴클레오타이드]는 제2 가닥의 인접 뉴클레오시드를 나타낸다.

[0368] 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 핵산을 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0369] 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 핵산 또는 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0370] 본 발명은 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 핵산 또는 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0371] 본 발명은 추가로 심혈관 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 핵산 또는 제약 조성물을 제공한다.

[0372] 본 발명은 당뇨병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 핵산 또는 제약 조성물을 추가로 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0373] 도 1: 테더 1a를 포함한 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 구축물의 링커 및 리간드 부분. 도 1은 올리고뉴클레오타이드에 접합될 링커를 도시하지만, 본 발명은 또한 본원에 개시된 바와 같은 올리고뉴클레오타이드와 동일한 링커의 접합체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

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

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

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

도 3: 테더 2a를 포함한 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 구축물의 링커 및 리간드 부분. 도 3은 올리고뉴클

레오티드에 접합될 링커를 도시하지만, 본 발명은 또한 본원에 개시된 바와 같은 올리고뉴클레오타이드와 동일한 링커의 접합체를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

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

도 5: 본원에 개시된 문장 1-101에 기재된 화학식.

도 6: 본원에 개시된 조항 1-56에 기재된 화학식.

도 7a 및 7b: 본원에 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 핵산 서열과 함께 사용될 수 있는 역전된 무염기성 구축물. 도 7a의 경우, galnac 링커는 사용 시 센스 가닥의 5' 단부 영역에 부착된다 (도 7a에 도시되지 않음). 도 7b의 경우, galnac 링커는 사용 시 센스 가닥의 3' 단부 영역에 부착된다 (도 7b에 도시되지 않음).

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

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

도 8 (8a 및 8b): 표 5에 따른 듀플렉스 구축물.

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

도 10: ETXM1184 (ETXS1036 & ETXS1035) 및 ETXM1199 (ETXS2398 & ETXS2397)에 의한 ZPI 발현의 억제.

도 11: ETXM1200 (ETXS2400 & ETXS2399) 및 ETXM1201 (ETXS2402 & ETXS2401)에 의한 B4GALT1 발현의 억제.

도 12: ETXM1203 (ETXS2406 & ETXS2405) 및 ETXM1204 (ETXS2408 & ETXS2407)에 의한 B4GALT1 발현의 억제.

도 13: 관절 보호: 여러 종점 문서 용량-반응성 효과. ETXM1184의 예방적 투여는 손상 후 10일에 주요 조직 관독에서 용량-의존성 보호를 나타낸다. ETXM1184는 임상 비교인자와 동일한 범위의 효능을 나타낸다: 응급 치료를 위한 황금-표준으로서 FVIII 대체 요법 (에드베이트(Advate)) 및 후기 임상 개발에서 우수한 출혈 보호를 입증한 예방을 위한 siRNA-기반 재균형화제 (피투스란(fitusiran)). * 척도: 0 = 정상; 1 = 최소; 2 = 중등도; 3 = 현저함; 4 = 중증. [1] Glasson et al., Osteoarthritis Cartilage. 2010 Oct;18 Suppl 3:S17-23. doi: 10.1016/j.joca.2010.05.025. PMID: 20864019.

도 14: 복합 혈관절증 조직병리학 점수 정량: 건염, 건 변성, 건활막염, 골막염, 골용해, 파골세포 골 흡수, 출혈, 혈종, 헤모시데린 침착, 연골세포 괴사, 연골 OARS1 등급, 연골하골 경화증 및 골수 증식증. ETX-148은 유의한 용량-반응성 효과를 나타낸다 (복합 점수에 피팅된 베이지안 선형 모델). 대조군과 비교한 복합 점수의 중앙값 감소: ETXM1184 10 mg/kg 군에 대해 -1.25 (유의성 수준은 p<0.01과 동등함); ETXM1184 3 mg/kg 군에 대해 -0.91 (유의성 수준은 p<0.05와 동등함). 비교인자 피투스란은 3 mg/kg 군에 대해 -1.04의 중앙값 감소를 나타낸다 (유의성 수준은 p<0.05와 동등함).

도 15: ETXM1184의 예방적 투여는 A형 혈우병 마우스에서 관절 병리상태를 개선시킨다. 3 mg/kg ETXM1184의 투여는 개선된 혈관절증 무릎 관절 병리상태, 감소된 염증을 유발하였으며, 보다 작은 출혈 면적을 유발하였다.

도 16: ETXM1184의 예방적 투여는 A형 혈우병 마우스에서 손상후 출혈을 감소시킨다 (생존 중 시각적 출혈 점수 (VBS)). siRNA 투여 8일 후에 A형 혈우병 마우스의 무릎 관절에 출혈 사건을 도입하였다. 손상 후 10일 동안 출혈을 모니터링하고, 최종 조직학적 분석을 수행하였다. 단일 10 mg/kg 용량의 ETXM1184의 예방적 투여는 손상 후 10일까지 인자 VIII 대체물 (에드베이트)과 대등하게 시각적 출혈 점수 (VBS)를 효과적으로 감소시켰다.

도 17: ETXM1184의 예방적 투여는 A형 혈우병 마우스의 무릎 관절로의 손상 후 출혈을 감소시킨다 (손상되지 않은 무릎 직경과 비교하여 손상된 무릎 직경의 생존 중 측정). siRNA 투여 8일 후에 A형 혈우병 마우스의 무릎 관절에 출혈 사건을 도입하였다. 손상 후 10일 동안 출혈을 모니터링하고, 최종 조직학적 분석을 수행하였다. 단일 10 mg/kg 용량으로서 투여된 예방적 ETXM1184는 손상 후 10일까지 인자 VIII 대체물 (에드베이트)과 대등하게 무릎 관절에서 혈액 축적을 효과적으로 감소시켰다.

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

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0374] 정의
- [0375] 본원에서 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥으로도 불리고 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있는 "제1 가닥"은 표적 서열, 예를 들어 mRNA에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 핵산 가닥, 예를 들어 siRNA, 예를 들어 dsRNA의 가닥을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "상보성 영역"은 서열, 예를 들어 표적 서열에 실질적으로 상보적인 안티센스 가닥 상의 영역을 지칭한다. 상보성 영역이 표적 서열에 완전히 상보적이지 않은 경우, 미스매치가 전형적으로 분자의 내부 또는 말단 영역에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 이중 가닥 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 안티센스 가닥 내에 뉴클레오타이드 미스매치를 포함한다.
- [0376] "제2 가닥" (본원에서 센스 가닥 또는 패시저 가닥으로도 불리고, 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있음)은 안티센스 가닥 (이 용어는 본원에서 정의된 바와 같음)의 영역에 실질적으로 상보적인 영역을 포함하는 핵산, 예를 들어 siRNA의 가닥을 지칭한다.
- [0377] 리간드 모이어티, 임의로 또한 링커 모이어티가 제공된 핵산을 포함하는 분자의 맥락에서, 본 발명의 핵산은 올리고뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 모이어티로 지칭될 수 있다.
- [0378] 올리고뉴클레오타이드는 짧은 핵산 중합체이다. 올리고뉴클레오타이드는 그의 뉴클레오타이드 성분 (염기 + 당) 사이에 포스포디에스테르 결합을 함유하지만, 본 발명은 항상 인접한 뉴클레오타이드 사이의 이러한 포스포디에스테르 결합에 의해 연결된 올리고뉴클레오타이드로 제한되지 않고, 포스포디에스테르 결합 이외의 결합인 결합에 의해 연결된 뉴클레오타이드의 다른 올리고머가 고려된다. 예를 들어, 뉴클레오타이드 사이의 결합은 포스포로티오에이트 결합일 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "올리고뉴클레오타이드"는 올리고뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드의 다른 올리고머 둘 다를 포괄한다. 올리고뉴클레오타이드의 적어도 한 부분을 갖는 핵산인 올리고뉴클레오타이드가 본 발명에 따라 바람직하다. 뉴클레오타이드들 사이에 1개 이상 또는 대다수의 포스포디에스테르 백본 결합을 갖는 올리고뉴클레오타이드가 또한 본 발명에 따라 바람직하다. 뉴클레오타이드들 사이에 1개 이상 또는 대다수의 포스포디에스테르 백본 결합을 갖고, 또한 뉴클레오타이드들 사이에 (전형적으로 제1 및/또는 제2 가닥의 말단 영역에서) 1개 이상의 포스포로티오에이트 백본 결합을 갖는 올리고뉴클레오타이드가 또한 본 발명에 따라 바람직하다.
- [0379] 본 발명에 따른 핵산이 뉴클레오타이드 사이에 1개 이상의 포스포로티오에이트 백본 결합을 포함하는 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드인 것이 본원에서 바람직하다. 따라서, 본 출원이 올리고뉴클레오타이드를 지칭하는 모든 경우, 특히 본원에 개시된 화학 구조에서, 올리고뉴클레오타이드는 동등하게 본원에 정의된 바와 같은 올리고뉴클레오타이드일 수 있다.
- [0380] 일부 실시양태에서, 본 발명의 이중 가닥 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 센스 가닥 내에 뉴클레오타이드 미스매치를 포함한다. 일부 실시양태에서, 뉴클레오타이드 미스매치는 예를 들어 핵산, 예를 들어 siRNA의 3'-단부로부터 5, 4, 3, 2 또는 1개의 뉴클레오타이드 내에 있다.
- [0381] 또 다른 실시양태에서, 뉴클레오타이드 미스매치는, 예를 들어 핵산, 예를 들어 siRNA의 3'-말단 뉴클레오타이드에 존재한다.

- [0382] "표적 서열" (표적 RNA 또는 표적 mRNA로도 불릴 수 있음)은 1차 전사 생성물의 RNA 프로세싱의 생성물인 mRNA를 비롯한, 유전자의 전사 동안 형성된 mRNA 분자의 뉴클레오타이드 서열의 인접 부분을 지칭한다.
- [0383] 표적 서열은 약 10-35개 뉴클레오타이드 길이, 예를 들어 약 15-30개 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 예를 들어, 표적 서열은 약 15-30개 뉴클레오타이드, 15-29, 15-28, 15-27, 15-26, 15-25, 15-24, 15-23, 15-22, 15-21, 15-20, 15-19, 15-18, 15-17, 18-30, 18-29, 18-28, 18-27, 18-26, 18-25, 18-24, 18-23, 18-22, 18-21, 18-20, 19-30, 19-29, 19-28, 19-27, 19-26, 19-25, 19-24, 19-23, 19-22, 19-21, 19-20, 20-30, 20-29, 20-28, 20-27, 20-26, 20-25, 20-24, 20-23, 20-22, 20-21, 21-30, 21-29, 21-28, 21-27, 21-26, 21-25, 21-24, 21-23, 또는 21-22개 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 상기 언급된 범위 및 길이의 중간인 범위 및 길이가 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다.
- [0384] 용어 "리보뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드"는 또한 하기에 추가로 상술된 바와 같은 변형된 뉴클레오타이드를 지칭할 수 있다.
- [0385] 핵산은 DNA 또는 RNA일 수 있고, 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. RNA가 바람직한 핵산이다.
- [0386] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "iRNA", "siRNA", "RNAi 작용제" 및 "iRNA 작용제", "RNA 간섭 작용제"는 RNA를 함유하고, RNA-유도된 침묵 복합체 (RISC) 경로를 통해 RNA 전사체의 표적화된 절단을 매개하는 작용제를 지칭한다. siRNA는 RNA 간섭 (RNAi)을 통해 mRNA의 서열-특이적 분해를 지시한다.
- [0387] 이중 가닥 RNA는 본원에서 "이중 가닥 siRNA (dsiRNA) 작용제", "이중 가닥 siRNA (dsiRNA) 분자", "이중 가닥 RNA (dsRNA) 작용제", "이중 가닥 RNA (dsRNA) 분자", "dsiRNA 작용제", "dsiRNA 분자" 또는 "dsiRNA"로 지칭되며, 이는 표적 RNA에 대해 "센스" 및 "안티센스" 배향을 갖는 것으로 지칭되는, 2개의 역평행 및 실질적으로 상보적인 핵산 가닥을 포함하는 듀플렉스 구조를 갖는 리보핵산 분자의 복합체를 지칭한다.
- [0388] 핵산, 예를 들어 dsiRNA 분자의 각각의 가닥의 대다수의 뉴클레오타이드는 바람직하게는 리보뉴클레오타이드이지만, 이러한 경우에 각각의 가닥 또는 가닥 둘 다는 또한 1개 이상의 비-리보뉴클레오타이드, 예를 들어 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에 사용된 "siRNA"는 화학적 변형을 갖는 리보뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.
- [0389] 용어 "변형된 뉴클레오타이드"는 독립적으로 변형된 당 모이어티, 변형된 뉴클레오타이드간 연결, 또는 변형된 핵염기, 또는 그의 임의의 조합을 갖는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 따라서, 용어 변형된 뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드간 연결, 당 모이어티 또는 핵염기에 대한, 예를 들어 관능기 또는 원자의 치환, 부가 또는 제거를 포괄한다. siRNA 유형 분자에서 사용된 바와 같은 임의의 이같은 변형은 본 명세서 및 특허청구범위의 목적을 위해 "iRNA" 또는 "RNAi 작용제" 또는 "siRNA" 또는 "siRNA 작용제"에 포함된다.
- [0390] 듀플렉스 구조를 형성하는 2개의 가닥은 1개의 보다 큰 분자의 상이한 부분일 수 있거나, 또는 이들은 별개의 분자, 예를 들어 RNA 분자일 수 있다.
- [0391] 용어 "뉴클레오타이드 오버행"은 본 발명에 따른 핵산의 듀플렉스 구조로부터 연장된 적어도 1개의 쌍형성되지 않은 뉴클레오타이드를 지칭한다. 본 발명에 따른 핵산은 적어도 1개의 뉴클레오타이드의 오버행을 포함할 수 있고; 대안적으로 오버행은 적어도 2개의 뉴클레오타이드, 적어도 3개의 뉴클레오타이드, 적어도 4개의 뉴클레오타이드, 적어도 5개의 뉴클레오타이드 또는 그 초과를 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드 오버행은 데옥시뉴클레오타이드를 포함한 뉴클레오타이드/뉴클레오타이드 유사체를 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다. 오버행(들)은 센스 가닥, 안티센스 가닥, 또는 그의 임의의 조합일 수 있다. 게다가, 오버행의 뉴클레오타이드(들)는 안티센스 또는 센스 가닥의 5'-단부, 3'-단부, 또는 양쪽 단부 상에 존재할 수 있다.
- [0392] 특정 실시양태에서, 안티센스 가닥은 3'-단부 또는 5'-단부에 1-10개의 뉴클레오타이드, 예를 들어 0-3, 1-3, 2-4, 2-5, 4-10, 5-10, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는다.
- [0393] "평활" 또는 "평활 말단"은 이중 가닥 핵산의 그 단부에 쌍형성되지 않은 뉴클레오타이드가 없는 것, 즉 뉴클레오타이드 오버행이 없는 것을 의미한다. 본 발명의 핵산은 하나의 단부에 뉴클레오타이드 오버행이 없거나 또는 두 단부 중 어느 것에도 뉴클레오타이드 오버행이 없는 것을 포함한다.
- [0394] 달리 나타내지 않는 한, 용어 "상보적"은, 제2 뉴클레오타이드 서열과 관련하여 제1 뉴클레오타이드 서열을 기재하는 데 사용되는 경우, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드가 특정 조건 하에 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드와 혼성화하여 듀플렉스 구조를 형성하는 능력을 지칭한다. 이러한 조건은, 예를 들어 엄격한 조건일 수 있으며, 여기서

엄격한 조건은 400 mM NaCl, 40 mM PIPES pH 6.4, 1 mM EDTA, 12-16시간 동안 50°C 또는 70°C, 이어서 세척을 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 ["Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, et al. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press] 참조).

- [0395] 본원에 기재된 바와 같은 핵산, 예를 들어 dsRNA 내의 상보적 서열은 하나 또는 둘 다의 뉴클레오타이드 서열의 전체 길이에 걸쳐 제1 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드와 제2 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드의 염기-쌍형성을 포함한다. 이러한 서열은 본원에서 서로에 대해 "완전히 상보적인" 것으로 지칭될 수 있다. 그러나, 제1 서열이 본원에서 제2 서열에 대해 "실질적으로 상보적인" 또는 "부분적으로 상보적인" 것으로 지칭되는 경우, 2개의 서열은 완전히 상보적일 수 있거나, 또는 이들은 1개 이상의 미스매치된 염기 쌍, 예컨대 2, 4, 또는 5개의 미스매치된 염기 쌍, 그러나 바람직하게는 5개 이하의 미스매치된 염기 쌍을 형성하면서, 그의 궁극적인 적용과 가장 관련된 조건 하에 혼성화하는 능력, 예를 들어 RISC 경로를 통한 유전자 발현의 억제력을 보유할 수 있다. 오버행은 상보성의 결정과 관련하여 미스매치로 간주되지 않아야 한다. 예를 들어, 핵산, 예를 들어 17개 뉴클레오타이드 길이의 하나의 올리고뉴클레오타이드 및 19개 뉴클레오타이드 길이의 또 다른 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 dsRNA (여기서, 보다 긴 올리고뉴클레오타이드는 보다 짧은 올리고뉴클레오타이드에 완전히 상보적인 17개 뉴클레오타이드의 서열을 포함함)는 아직 "완전히 상보적인" 것으로 지칭될 수 있다.
- [0396] 본원에 사용된 "상보적" 서열은 또한, 혼성화하는 그의 능력과 관련하여 상기 요건이 충족되는 한, 비-왓슨-크릭 염기 쌍 또는 비-천연 및 변형된 뉴클레오타이드로부터 형성된 염기 쌍을 포함하거나 또는 전적으로 그로부터 형성될 수 있다. 이러한 비-왓슨-크릭 염기 쌍은 G:U 워블 또는 후그스타인 염기 쌍형성을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0397] 본원에서 용어 "상보적인", "완전히 상보적인" 및 "실질적으로/부분적으로 상보적인"은 핵산, 예를 들어 dsRNA의 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이, 또는 이중 가닥 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제의 안티센스 가닥과 표적 서열 사이의 염기 매칭과 관련하여 사용될 수 있다.
- [0398] 본 발명 내에서, 본 발명에 따른 핵산의 제2 가닥은 상기 핵산의 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 적어도 17개 염기 쌍의 길이를 갖고 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 미스매치된 염기 쌍을 포함하는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이다.
- [0399] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 19개 염기 쌍의 길이를 갖고 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 미스매치된 염기 쌍을 포함하는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 21개 염기 쌍의 길이를 갖고 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 미스매치된 염기 쌍을 포함하는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이다.
- [0400] 대안적으로, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 적어도 17개 염기 쌍의 길이를 갖는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이고, 여기서 상기 염기 쌍의 적어도 14, 15, 16 또는 17개는 상보적 염기 쌍, 특히 왓슨-크릭 염기 쌍이다.
- [0401] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 19개 염기 쌍의 길이를 갖는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이고, 여기서 적어도 14, 15, 16, 17, 18개 또는 모든 19개 염기 쌍은 상보적 염기 쌍, 특히 왓슨-크릭 염기 쌍이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 및 제2 가닥은 이들이 21개 염기 쌍의 길이를 갖는 듀플렉스 영역을 형성하는 경우에 부분적으로 상보적이고, 여기서 적어도 16, 17, 18, 19, 20개 또는 모든 21개 염기 쌍은 상보적 염기 쌍, 특히 왓슨-크릭 염기 쌍이다.
- [0402] 본원에 사용된, 메신저 RNA (mRNA)의 적어도 일부에 "실질적으로 상보적인" 또는 "부분적으로 상보적인" 핵산은 관심 mRNA (예를 들어, 유전자를 코딩하는 mRNA)의 인접 부분에 실질적으로 또는 부분적으로 상보적인 핵산을 지칭한다. 특정 실시양태에서, mRNA의 인접 부분은 표 1에 열거된 바와 같은 서열, 즉 서열식별번호: 3-42 및 443-448 중 어느 하나이다. 예를 들어, 핵산은 서열이 해당 유전자를 코딩하는 mRNA의 비-중단된 부분에 실질적으로 또는 부분적으로 상보적인 경우에 해당 유전자의 mRNA의 적어도 일부에 상보적이다.
- [0403] 따라서, 일부 바람직한 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 표적 유전자 서열에 완전히 상보적이다.
- [0404] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 표적 RNA 서열에 실질적으로 또는 부분적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 표적 RNA 서열의 동등한 영역에 적어도 약 80% 상보적인, 예컨대 적어도

약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상보적인 또는 100% 상보적인 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0405] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 (안티센스) 가닥은 HCII 유전자로부터 전사된 RNA의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 HCII mRNA의 적어도 17개의 뉴클레오타이드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 HCII mRNA의 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 3-22 및 445-446 중 어느 하나의 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다.

[0406] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 (안티센스) 가닥은 적어도 17개의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 경우에 HCII mRNA의 인접 부분에 부분적으로 상보적이고, 여기서 상기 인접 뉴클레오타이드 서열의 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 뉴클레오타이드는 HCII mRNA의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 적어도 17개의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오타이드 서열의 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 뉴클레오타이드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 3-22 및 445-446 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 19개의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오타이드 서열의 적어도 14, 15, 16, 17, 18개 또는 모든 19개의 뉴클레오타이드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 3-22 및 445-446 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 23개의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오타이드 서열의 적어도 18, 19, 20, 21, 22개 또는 모든 23개의 뉴클레오타이드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 3-22 및 445-446 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다.

[0407] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 (안티센스) 가닥은 ZPI 유전자로부터 전사된 RNA의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 ZPI mRNA의 적어도 17개의 뉴클레오타이드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 ZPI mRNA의 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 23-42 및 443-444 중 어느 하나의 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다.

[0408] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 (안티센스) 가닥은 적어도 17개의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 경우에 ZPI mRNA의 인접 부분에 부분적으로 상보적이고, 여기서 상기 인접 뉴클레오타이드 서열의 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 뉴클레오타이드는 ZPI mRNA의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 17개 이상의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오타이드 서열의 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 뉴클레오타이드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 23-42 및 443-444 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 19개의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오타이드 서열의 적어도 14, 15, 16, 17, 18개 또는 모든 19개의 뉴클레오타이드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 23-42 및 443-444 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 23개의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오타이드 서열의 적어도 18, 19, 20, 21, 22개 또는 모든 23개의 뉴클레오타이드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 23-42 및 443-444 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다.

[0409] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 (안티센스) 가닥은 B4GALT1 유전자로부터 전사된 RNA의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 B4GALT1 mRNA의 적어도 17개의 뉴클레오타이드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 B4GALT1 mRNA의 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 447-448 중 어느 하나의 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23개의 뉴클레오타이드의 인접 부분에 부분적으로 또는 완전히 상보적이다.

[0410] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 (안티센스) 가닥은 적어도 17개의 뉴클레오타이드의 인접 뉴클레

오시드 서열을 포함하는 경우에 B4GALT1 mRNA의 인접 부분에 부분적으로 상보적이고, 여기서 상기 인접 뉴클레오시드 서열의 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 뉴클레오시드는 B4GALT1 mRNA의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 적어도 17개의 뉴클레오시드의 인접 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오시드 서열의 적어도 14, 15, 16 또는 17개의 뉴클레오시드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 447-448 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 19개의 뉴클레오시드의 인접 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오시드 서열의 적어도 14, 15, 16, 17, 18개 또는 모든 19개의 뉴클레오시드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 447-448 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다. 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제1 가닥은 23개의 뉴클레오시드의 인접 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 여기서 상기 인접 뉴클레오시드 서열의 적어도 18, 19, 20, 21, 22개 또는 모든 23개의 뉴클레오시드는 표 1에 열거된 서열 중 어느 하나, 즉 서열식별번호: 447-448 중 어느 하나의 인접 부분에 상보적이다.

- [0411] 일부 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA는 안티센스 올리고뉴클레오시드에 실질적으로 또는 부분적으로 상보적인 센스 가닥을 포함하며, 이는 다시 표적 유전자 서열에 상보적이고 인접 뉴클레오시드 서열을 포함한다. 센스 가닥의 뉴클레오시드 서열은 전형적으로 그의 전체 길이에 걸쳐 안티센스 가닥의 뉴클레오시드 서열의 동등한 영역에 적어도 약 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상보적인, 또는 100% 상보적이다.
- [0412] 일부 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA는 표적 서열에 실질적으로 또는 부분적으로 상보적이고, 그의 전체 길이에 걸쳐 표적 서열에 적어도 80% 상보적인, 예컨대 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상보적인, 또는 100% 상보적인 인접 뉴클레오시드 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.
- [0413] 본원에 사용된 "대상체"는 표적 유전자 서열이 표적 녹다운을 촉진하기에 충분한 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제에 대한 상보성을 갖는 경우에 내인성으로 또는 이종으로 표적 유전자를 발현하는 동물, 예컨대 포유동물, 예컨대 영장류 (예컨대, 인간, 비-인간 영장류, 예를 들어 원숭이, 및 침팬지), 또는 비-영장류 또는 조류이다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0414] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 유전자 발현과 연관된 1종 이상의 증상의 완화 또는 호전을 포함하나 이에 제한되지는 않는 유의한 또는 목적하는 결과를 지칭한다. "치료"는 또한 치료의 부재 하의 예상된 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. 치료는 간 감염을 갖는 대상체에서 동반이환의 발생, 예를 들어 감소된 간 손상의 예방을 포함할 수 있다.
- [0415] 본원에 사용된 "치료 유효량"은 질환을 갖는 대상체를 치료하기 위해 환자에게 투여되는 경우, (예를 들어, 기존 질환 또는 질환의 1종 이상의 증상 또는 그의 관련 동반이환율을 감소, 개선 또는 유지함으로써) 질환의 치료를 실시하기에 충분한 핵산, 예를 들어 siRNA의 양을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0416] 어구 "제약상 허용되는"은 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 대상체 및 동물 대상체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.
- [0417] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 담체"는 대상 화합물을 신체의 한 기관 또는 부분으로부터 신체의 또 다른 기관 또는 부분으로 운반 또는 수송하는 데 수반되는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 치료되는 대상체에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용되는" 것이어야 한다.
- [0418] 파라미터의 값 또는 값의 범위가 언급되는 경우, 언급된 값의 중간 값 및 범위 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다.
- [0419] 단수형 관사 "a" 및 "an"은 관사의 문법적 대상의 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.
- [0420] 용어 "포함하는"은 어구 "포함하나 이에 제한되지는 않는"을 의미하기 위해 본원에 사용되고, 그와 상호교환가능하게 사용된다.
- [0421] 용어 "또는"은, 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하기 위해 본원에 사용되고, 그와 상호교환가능하게 사용된다. 예를 들어, "센스 가닥 또는 안티센스 가닥"은 "센스 가닥 또는 안티센스 가닥

또는 센스 가닥 및 안티센스 가닥"으로 이해된다.

- [0422] 용어 "약"은 관련 기술분야에서 공차의 전형적인 범위 내를 의미하기 위해 본원에 사용된다. 예를 들어, "약"은 평균으로부터의 약 2 표준 편차로서 이해될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약은 +10%를 의미한다. 특정 실시양태에서, 약은 +5%를 의미한다. 일련의 숫자 또는 범위 앞에 약이 존재하는 경우, "약"은 일련의 숫자 또는 범위 내의 각각의 숫자를 수식할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0423] 수 또는 일련의 수 앞의 용어 "적어도"는 문맥으로부터 명백한 경우 용어 "적어도"에 인접한 수, 및 논리적으로 포함될 수 있는 모든 후속 수 또는 정수를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 핵산 분자 내의 뉴클레오타이드의 수는 정수이어야 한다. 예를 들어, "21개의 뉴클레오타이드 핵산 분자 중 적어도 18개의 뉴클레오타이드"는 18, 19, 20, 또는 21개의 뉴클레오타이드가 표시된 특성을 갖는다는 것을 의미한다. 일련의 숫자 또는 범위 앞에 적어도가 존재하는 경우, "적어도"는 일련의 숫자 또는 범위 내의 각각의 숫자를 수식할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0424] 본원에 사용된 "이하" 또는 "미만"은 문구에 인접한 값 및 문맥상 논리적으로 0까지 논리적으로 더 낮은 값 또는 정수로 이해된다. 예를 들어, "2개 이하의 뉴클레오타이드"의 오버행을 갖는 듀플렉스는 2, 1, 또는 0개의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는다. 일련의 숫자 또는 범위 앞에 "이하"가 존재하는 경우, "이하"는 일련의 숫자 또는 범위 내의 각각의 숫자를 수식할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0425] 가닥의 말단 영역은 5' 또는 3' 단부로부터의 마지막 5개의 뉴클레오타이드이다.
- [0426] 본 발명의 다양한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 적절하게 결정된 바와 같이 조합할 수 있다.
- [0427] 무염기성 뉴클레오타이드
- [0428] 특정 실시양태에서, 1개, 예를 들어 2개, 예를 들어 3개, 예를 들어 4개 또는 그 초과 무염기성 뉴클레오타이드가 본 발명에 따른 핵산에 존재한다. 무염기성 뉴클레오타이드는 당 모이어티의 위치 1에서 정상적으로 보이는 염기가 결여되기 때문에 변형된 뉴클레오타이드이다. 전형적으로, 본 발명에 따른 핵산에 존재하는 무염기성 뉴클레오타이드의 당 모이어티의 위치 1에 수소가 존재할 것이다.
- [0429] 무염기성 뉴클레오타이드는 제2 가닥의 말단 영역에 있고, 바람직하게는 가닥의 단부의 말단 5개의 뉴클레오타이드 내에 위치한다. 말단 영역은 무염기성 뉴클레오타이드를 포함하는 말단 5개 뉴클레오타이드일 수 있다.
- [0430] 제2 가닥은 바람직한 특색 (상호 배타적이지 않는 한, 모두 구체적으로 조합하여 고려됨)으로서 하기를 포함할 수 있다:
- [0431] 제2 가닥의 말단 영역의 2개 또는 2개 초과 무염기성 뉴클레오타이드; 및/또는
- [0432] 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역의 2개 또는 2개 초과 무염기성 뉴클레오타이드; 및/또는
- [0433] 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역의 2개 또는 2개 초과 무염기성 뉴클레오타이드, 여기서 무염기성 뉴클레오타이드는 본원에 기재된 바와 같은 오버행에 존재함; 및/또는
- [0434] 제2 가닥의 말단 영역의 2개 또는 2개 초과 연속 무염기성 뉴클레오타이드, 여기서 바람직하게는 1개의 이러한 무염기성 뉴클레오타이드는 말단 뉴클레오타이드임; 및/또는
- [0435] 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역의 2개 또는 2개 초과 연속 무염기성 뉴클레오타이드, 여기서 바람직하게는 1개의 이러한 무염기성 뉴클레오타이드는 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역의 말단 뉴클레오타이드임; 및/또는
- [0436] 역 뉴클레오타이드간 연결은 적어도 1개의 무염기성 뉴클레오타이드를 제2 가닥의 말단 영역의 인접한 염기성 뉴클레오타이드에 연결함; 및/또는;
- [0437] 역 뉴클레오타이드간 연결은 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에서 적어도 1개의 무염기성 뉴클레오타이드를 인접한 염기성 뉴클레오타이드에 연결함; 및/또는
- [0438] 말단 뉴클레오타이드가 아닌 뉴클레오타이드에 역 연결을 통해 연결된 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드로서의 무염기성 뉴클레오타이드 (본원에서 끝에서 세 번째 뉴클레오타이드로 불림); 및/또는
- [0439] 가닥을 말단 뉴클레오타이드를 포함하는 말단을 향한 방향으로 관독할 때 5'-3' 연결을 통해 연결된 2개의 말단 뉴클레오타이드로서의 무염기성 뉴클레오타이드;

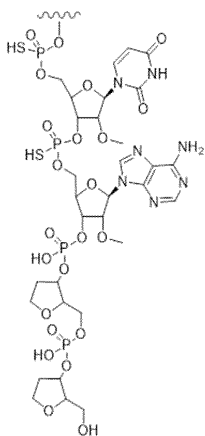
- [0440] 가닥을 말단 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향한 방향으로 관독할 때 3'-5' 연결을 통해 연결된 2개의 말단 뉴클레오시드로서의 무염기성 뉴클레오시드;
- [0441] 말단 2 위치로서의 무염기성 뉴클레오시드, 여기서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 역 연결을 통해 연결되고, 여기서 역 연결은 5-5' 역 연결 또는 3'-3' 역 연결임;
- [0442] 말단 2 위치로서의 무염기성 뉴클레오시드, 여기서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 역 연결을 통해 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 연결되고, 여기서
- [0443] (1) 역 연결은 5-5' 역 연결이고, 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 관독할 때 3'5'이거나; 또는
- [0444] (2) 역 연결은 3-3' 역 연결이고, 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 관독할 때 5'3'임.
- [0445] 바람직하게는, 제2 가닥의 말단에 무염기성 뉴클레오시드가 있다.
- [0446] 바람직하게는, 제2 가닥의 말단 영역에, 바람직하게는 말단 및 끝에서 두 번째 위치에 2개 또는 2개 이상의 무염기성 뉴클레오시드가 있다.
- [0447] 바람직하게는, 2개 이상의 무염기성 뉴클레오시드가 연속적이고, 예를 들어 모든 무염기성 뉴클레오시드가 연속적일 수 있다. 예를 들어, 말단 1 또는 말단 2 또는 말단 3 또는 말단 4 뉴클레오시드는 무염기성 뉴클레오시드일 수 있다.
- [0448] 무염기성 뉴클레오시드는 또한 말단에 1개의 무염기성 뉴클레오시드만 존재하는 경우가 아닌 한 5'-3' 포스포디에스테르 연결 또는 역 연결을 통해 인접한 뉴클레오시드에 연결될 수 있으며, 이 경우에 이는 인접한 뉴클레오시드에 대한 역 연결을 가질 것이다.
- [0449] 역 연결 (역전된 연결로도 지칭될 수 있고, 관련 기술분야에서 또한 확인됨)은 뉴클레오시드의 인접한 당 모이 어티 사이에 5'-5', 3'3', 3'-2' 또는 2'-3' 포스포디에스테르 연결을 포함한다.
- [0450] 말단이 아닌 무염기성 뉴클레오시드는 각각 인접한 뉴클레오시드마다 하나씩 2개의 포스포디에스테르 결합을 가질 것이며, 이들은 역 연결일 수 있거나 또는 5'-3' 포스포디에스테르 결합일 수 있거나 또는 각각 하나씩일 수 있다.
- [0451] 바람직한 실시양태는 제2 가닥의 말단 및 끝에서 두 번째 위치에 2개의 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 여기서 역 뉴클레오시드간 연결은 끝에서 두 번째 (무염기성) 뉴클레오시드와 끝에서 세 번째 뉴클레오시드 사이에 위치한다.
- [0452] 바람직하게는, 제2 가닥의 말단 및 끝에서 두 번째 위치에 2개의 무염기성 뉴클레오시드가 존재하고, 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 연결되고, 5'-3' 또는 3'-5' 포스포디에스테르 연결 (분자의 말단 방향으로 관독됨)을 통해 말단 뉴클레오시드에 연결된다.
- [0453] 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산은 1개 이상의 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 임의로 여기서 1개 이상의 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 말단 영역에 있고/거나, 여기서 적어도 1개의 무염기성 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 인접한 염기성 뉴클레오시드에 연결된다.
- [0454] 전형적으로, 제2 가닥은 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 여기서 하나의 이러한 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드이고, 다른 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드이고, 여기서 (a) 상기 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 인접한 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드에 연결되고; (b) 역 연결은 5-5' 역 연결이고; (c) 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 관독할 때 3'5'이다. 보다 전형적으로, (i) 제1 가닥 및 제2 가닥 각각은 23개 뉴클레오시드의 길이를 갖고; (ii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 각각 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 여기서 제1 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 (a)의 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고, 제2 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제3 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고; (iii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 각각

제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 둘 다에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 각각에서의 각각의 말단 뉴클레오타이드는 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드에 각각 부착되고, 각각의 제1 5' 및 3' 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오타이드에 부착되고; (iv) 핵산의 제2 가닥은 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다.

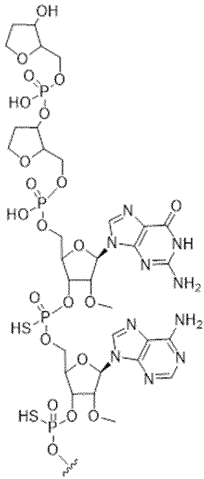
[0455] 대안적으로, 제2 가닥은 바람직하게는 제2 가닥의 3' 말단 영역의 오버행에 2개의 연속 무염기성 뉴클레오타이드를 포함하고, 여기서 하나의 이러한 무염기성 뉴클레오타이드는 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오타이드이고, 다른 무염기성 뉴클레오타이드는 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드이고, 여기서 (a) 상기 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오타이드는 역 뉴클레오타이드간 연결을 통해 인접한 3' 근처 말단 영역에서 인접한 제1 염기성 뉴클레오타이드에 연결되고; (b) 역 연결은 3-3' 역 연결이고; (c) 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오타이드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오타이드를 포함하는 말단을 향해 관독할 때 5'-3'이다. 보다 전형적으로, (i) 제1 가닥 및 제2 가닥 각각은 23개 뉴클레오타이드의 길이를 갖고; (ii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 각각 상기 제2 가닥의 3' 근처 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 여기서 제1 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 상기 (a)의 인접한 제1 염기성 뉴클레오타이드와 상기 제2 가닥의 3' 근처 말단 영역에서 인접한 제2 염기성 뉴클레오타이드 사이에 존재하고, 제2 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 상기 인접한 제2 염기성 뉴클레오타이드와 상기 제2 가닥의 3' 근처 말단 영역에서 인접한 제3 염기성 뉴클레오타이드 사이에 존재하고; (iii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결은 각각 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 둘 다에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 각각에서의 각각의 말단 뉴클레오타이드는 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드에 각각 부착되고, 각각의 제1 5' 및 3' 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오타이드에 부착되고; (iv) 핵산의 제2 가닥은 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다.

[0456] 구조의 예는 다음과 같다 (제시된 특정 RNA 뉴클레오타이드는 제한되지 않고, 임의의 RNA 뉴클레오타이드일 수 있다):

[0457] A 3'-3' 역 결합 (및 또한 분자의 말단을 향해 관독되는 2개의 무염기성 분자 사이의 마지막 포스포디에스테르 결합의 5'-3 방향을 나타냄)



[0458] B 5'-5' 역 결합을 예시함 (및 또한 분자의 말단을 향해 관독되는 2개의 무염기성 분자 사이의 마지막 포스포디에스테르 결합의 3'-5' 방향을 나타냄).



[0460]

[0461]

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

[0462]

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

[0463]

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

[0464]

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

[0465]

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

[0466]

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

[0467]

예를 들어, 하기 제시된 구조에서 5' 단부에 위치한 처음 2개의 위치에 무염기성 잔기가 존재한다. 말단 뉴클레오시드가 역전된 배향을 갖는 경우, 통상적인 5' 단부인 하기 도표에 나타낸 5' 단부는 실제로 말단 위치에서

역전된 뉴클레오시드에 비추어 3' OH를 포함할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 대부분의 분자는 (뉴클레오시드 당 상의 고리 원자의 넘버링과 관련하여) 핵산 분자의 표준 5' [P04]에서 3' [OH] 방향으로 관독할 때 당의 3' OH에서 다음 당의 5' 포스페이트로 이어지는 통상적인 뉴클레오시드간 연결을 포함할 것이며, 이는 역전된 단부 배위의 부재 하에 발견될 통상적인 5' 및 3' 단부를 결정하는 데 사용될 수 있다.

- [0468] 5' A-A-Me-Me-Me-Me-Me-Me-F-Me-F-F-Me-Me-Me-Me-Me-Me-Me-Me-Me-Me-Me 3'
- [0469] 역 결합은 바람직하게는 분자의 리간드 모이어티, 예컨대 GalNAc 함유 부분에 대해 원위인 핵산, 예를 들어 RNA의 단부에 위치한다.
- [0470] 센스 가닥 상에 5'-GalNAc를 갖는 GalNAc-siRNA 구축물은 센스 가닥의 반대쪽 단부 상에 역 연결을 가질 수 있다.
- [0471] 센스 가닥 상에 3'-GalNAc를 갖는 GalNAc-siRNA 구축물은 센스 가닥의 반대쪽 단부 상에 역 연결을 가질 수 있다.
- [0472] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산에 관한 것이다:
- [0473] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥,
- [0474] 여기서 제2 가닥은 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 여기서 하나의 이러한 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드이고, 다른 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드이고, 여기서
- [0475] (a) 상기 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 인접한 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드에 연결되고;
- [0476] (b) 역 연결은 5-5' 역 연결이고;
- [0477] (c) 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 관독할 때 3'-5'이다.
- [0478] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산에 관한 것이다:
- [0479] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥,
- [0480] 여기서:
- [0481] (i) 바람직하게는 제1 가닥 및 제2 가닥 각각은 23개 뉴클레오시드의 길이를 갖고 (제2 가닥에 대한 이러한 길이는 2개의 무염기성 뉴클레오시드를 포함함);
- [0482] (ii) 제2 가닥은 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함하고, 여기서 하나의 이러한 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드이고, 다른 무염기성 뉴클레오시드는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 끝에서 두 번째 뉴클레오시드이고, 여기서:
- [0483] (a) 상기 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드는 역 뉴클레오시드간 연결을 통해 인접한 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제1 염기성 뉴클레오시드에 연결되고;
- [0484] (b) 역 연결은 5-5' 역 연결이고;
- [0485] (c) 말단과 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드 사이의 연결은 말단 및 끝에서 두 번째 무염기성 뉴클레오시드를 포함하는 말단을 향해 관독할 때 3'-5'이고;
- [0486] (iii) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 각각 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 여기서 제1 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 (a)의 제1 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제2 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고, 제2 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 상기 제2 염기성 뉴클레오시드와 상기 제2 가닥의 5' 근처 말단 영역에서 인접한 제3 염기성 뉴클레오시드 사이에 존재하고;

[0487] (iv) 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결은 각각 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 둘 다에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 각각에서의 말단 뉴클레오시드는 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오시드에 각각 부착되고, 각각의 5' 및 3' 끝에서 두 번째 뉴클레오시드는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 부착되고;

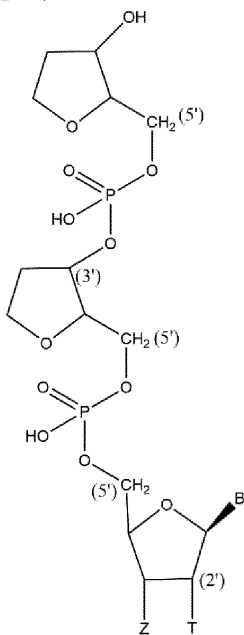
[0488] (v) 핵산의 제2 가닥은 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다.

[0489] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산에 관한 것이다:

[0490] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥,

[0491] 여기서 제2 가닥은 하기 5' 말단 모티프

5' 말단 모티프



[0492]

[0493] (여기서:

[0494] B는 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0495] T는 H, OH 또는 2' 리보스 변형을 나타내고,

[0496] Z는 상기 제2 가닥의 나머지 뉴클레오시드를 나타냄)

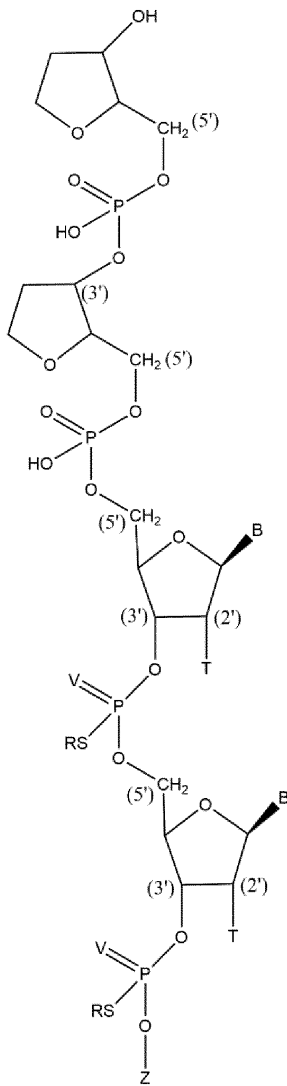
[0497] 로서 존재하는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함한다.

[0498] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산에 관한 것이다:

[0499] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥,

[0500] 여기서 제2 가닥은 하기 5' 말단 모티프

5' 말단 모티프



[0501]

[0502] (여기서:

[0503] B는 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0504] T는 H, OH 또는 2' 리보스 변형을 나타내고,

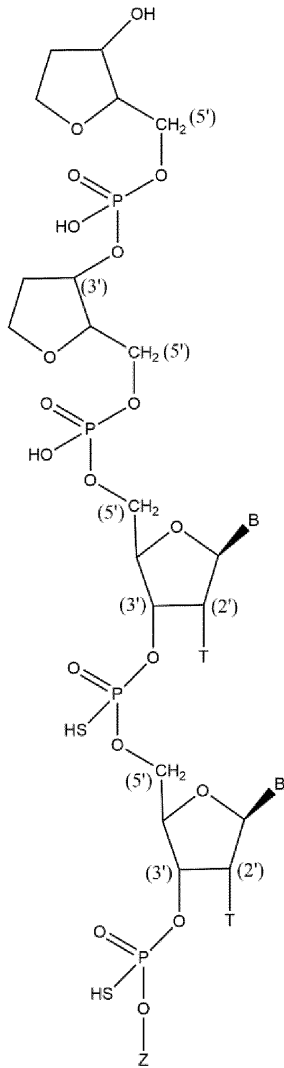
[0505] V는 O 또는 S (바람직하게는 O)를 나타내고,

[0506] R은 H 또는 C₁₋₄ 알킬(바람직하게는 H)을 나타내고,

[0507] Z는 상기 제2 가닥의 나머지 뉴클레오시드를 나타냄).

[0508] 보다 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프

5' 말단 모티프



[0509]

[0510] (여기서:

[0511] B는 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0512] T는 H, OH 또는 2' 리보스 변형을 나타내고,

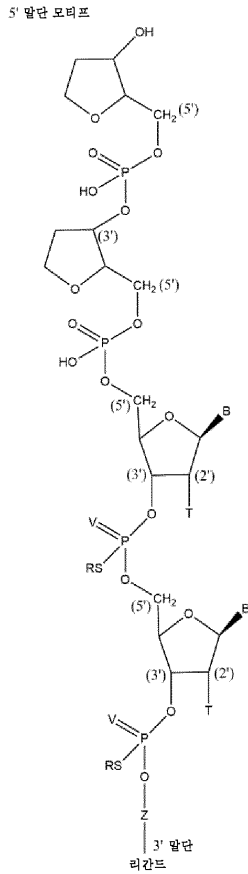
[0513] Z는 상기 제2 가닥의 나머지 뉴클레오시드를 나타냄)

[0514]로서 존재하는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함한다.

[0515] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산에 관한 것이다:

[0516] 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥,

[0517] 여기서 제2 가닥은 하기 5' 말단 모티프



[0518]

[0519] (여기서:

[0520] B는 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0521] T는 H, OH 또는 2' 리보스 변형을 나타내고,

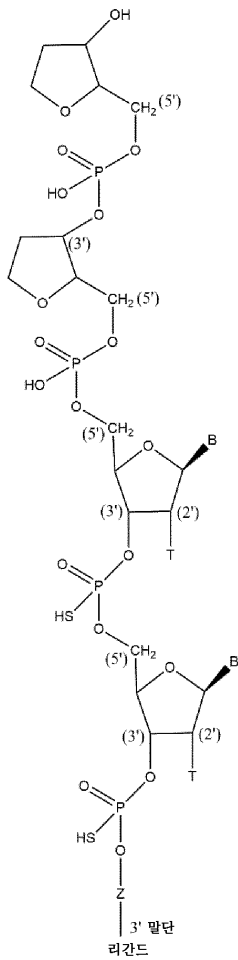
[0522] V는 O 또는 S (바람직하게는 O)를 나타내고,

[0523] R은 H 또는 C₁₋₄ 알킬(바람직하게는 H)을 나타내고,

[0524] Z는 11 내지 26개의 인접 뉴클레오시드, 바람직하게는 15 내지 21개의 인접 뉴클레오시드, 보다 바람직하게는 19개의 인접 뉴클레오시드를 포함함),

[0525] 보다 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프

5' 말단 모티프



[0526]

[0527] (여기서:

[0528] B는 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0529] T는 H, OH 또는 2' 리보스 변형을 나타내고,

[0530] Z는 11 내지 26개의 인접 뉴클레오시드, 바람직하게는 15 내지 21개의 인접 뉴클레오시드, 보다 바람직하게는 19개의 인접 뉴클레오시드를 포함함)

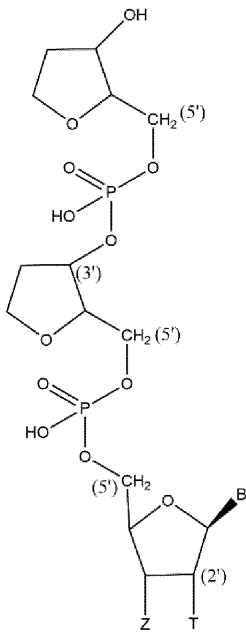
[0531]로서 존재하는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 2개의 연속 무염기성 뉴클레오시드를 포함한다.

[0532] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제2 (센스) 가닥의 변형 패턴은 하기를 포함하거나 또는 그로 이루어진다:

[0533] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄.

[0534] 이러한 실시양태에서, 제2 가닥은 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프를 포함한다:

5' 말단 모티프



[0535]

[0536] 여기서:

[0537] B는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서의 제1 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0538] T는 2' Me 리보스 변형을 나타내고,

[0539] Z는 제2 가닥의 나머지 인접한 염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

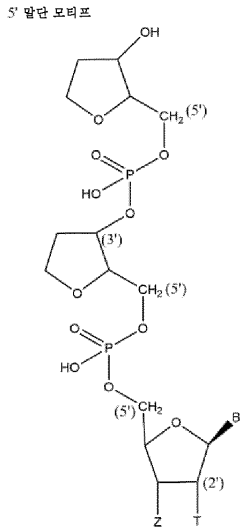
[0540] 이러한 실시양태에서, 핵산의 제1 가닥의 변형 패턴은 바람직하게는 하기를 포함하거나 또는 그로 이루어진다:

[0541] Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me.

[0542] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제2 (센스) 가닥의 변형 패턴은 하기를 포함하거나 또는 그로 이루어진다:

[0543] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me.

[0544] 이러한 실시양태에서, 제2 가닥은 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프를 포함한다:



[0545]

[0546] 여기서:

[0547] B는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서의 제1 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0548] T는 2' Me 리보스 변형을 나타내고,

[0549] Z는 제2 가닥의 나머지 인접한 염기성 뉴클레오시드를 나타낸다.

[0550] 이러한 실시양태에서, 핵산의 제1 가닥의 변형 패턴은 바람직하게는 하기를 포함하거나 또는 그로 이루어진다:

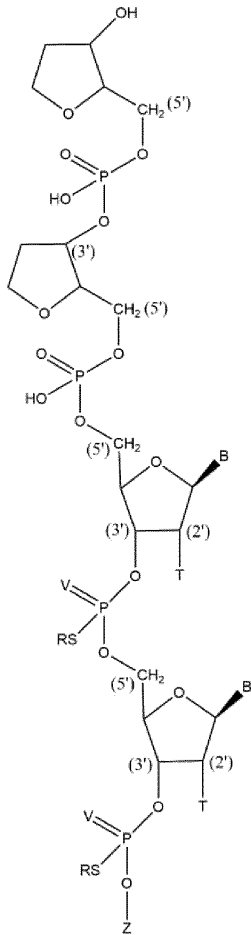
[0551] Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me.

[0552] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제2 (센스) 가닥의 변형 패턴은 하기를 포함하거나 또는 그로 이루어진다:

[0553] ia - ia - Me(s) - Me(s) - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄.

[0554] 이러한 실시양태에서, 제2 가닥은 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프

5' 말단 모티프



[0555]

[0556] (여기서:

[0557] B는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 염기를 나타내고,

[0558] T는 2' Me 리보스 변형을 나타내고,

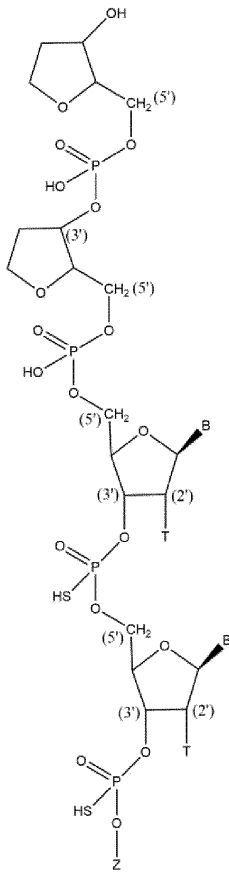
[0559] V는 O 또는 S (바람직하게는 O)를 나타내고,

[0560] R은 H 또는 C₁₋₄ 알킬(바람직하게는 H)을 나타내고,

[0561] Z는 11 내지 26개의 인접 염기성 뉴클레오타이드, 바람직하게는 15 내지 21개의 인접 염기성 뉴클레오타이드, 보다 바람직하게는 19개의 인접 염기성 뉴클레오타이드를 포함함),

[0562] 보다 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프

5' 말단 모티프



[0563]

[0564] (여기서:

[0565] B는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 염기를 나타내고,

[0566] T는 2' Me 리보스 변형을 나타내고,

[0567] Z는 제2 가닥의 나머지 19개의 인접한 염기성 뉴클레오타이드를 나타냄)

[0568] 를 포함한다.

[0569] 이러한 실시양태에서, 핵산의 제1 가닥의 변형 패턴은 바람직하게는 하기를 포함하거나 또는 그로 이루어진다:

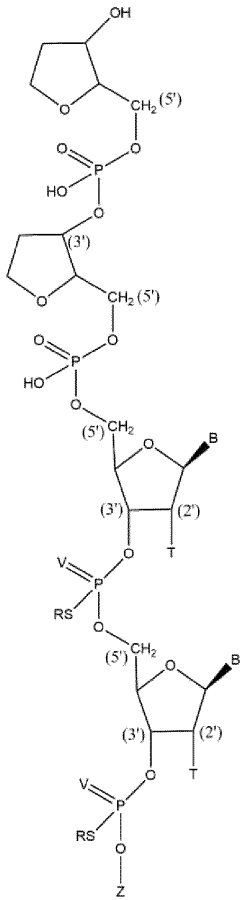
[0570] Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결임.

[0571] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제2 (센스) 가닥의 변형 패턴은 하기를 포함하거나 또는 그로 이루어진다:

[0572] ia - ia - Me(s) - Me(s) - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오타이드를 나타냄.

[0573] 이러한 실시양태에서, 제2 가닥은 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프

5' 말단 모티프



[0574]

[0575] (여기서:

[0576] B는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

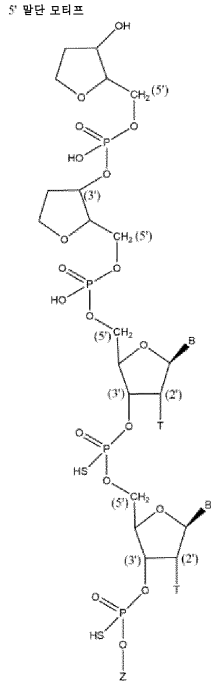
[0577] T는 2' Me 리보스 변형을 나타내고,

[0578] V는 O 또는 S (바람직하게는 O)를 나타내고,

[0579] R은 H 또는 C₁₋₄ 알킬(바람직하게는 H)을 나타내고,

[0580] Z는 11 내지 26개의 인접 염기성 뉴클레오시드, 바람직하게는 15 내지 21개의 인접 염기성 뉴클레오시드, 보다 바람직하게는 19개의 인접 염기성 뉴클레오시드를 포함함),

[0581] 보다 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프



[0582]

[0583] (여기서:

[0584] B는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0585] T는 2' Me 리보스 변형을 나타내고,

[0586] Z는 제2 가닥의 나머지 19개의 인접한 염기성 뉴클레오시드를 나타냄)

[0587] 를 포함한다.

[0588] 이러한 실시양태에서, 핵산의 제1 가닥의 변형 패턴은 바람직하게는 하기를 포함하거나 또는 그로 이루어진다:

[0589] Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임.

[0590] 역 결합은 바람직하게는 분자의 리간드 모이어티, 예컨대 GalNAc 함유 부분에 대해 원위인 핵산, 예를 들어 RNA의 단부에 위치한다.

[0591] 센스 가닥 상에 5'-GalNAc를 갖는 GalNAc-siRNA 구축물은 센스 가닥의 반대쪽 단부 상에 역 연결을 가질 수 있다.

[0592] 센스 가닥 상에 3'-GalNAc를 갖는 GalNAc-siRNA 구축물은 센스 가닥의 반대쪽 단부 상에 역 연결을 가질 수 있다.

[0593] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산의 제2 (센스) 가닥의 변형 패턴은 하기를 포함하거나 또는 그로 이루어진다:

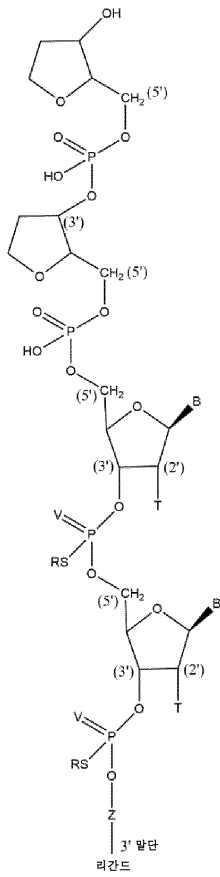
[0594] ia - ia - Me(s) - Me(s) - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[0595] 또는

[0596] ia - ia - Me(s) - Me(s) - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄.

[0597] 이러한 실시양태에서, 제2 가닥은 바람직하게는 하기 5' 말단 모티프

5' 말단 모티프



[0598]

[0599] (여기서:

[0600] B는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0601] T는 2' Me 리보스 변형을 나타내고,

[0602] V는 O 또는 S (바람직하게는 O)를 나타내고,

[0603] R은 H 또는 C₁₋₄ 알킬(바람직하게는 H)을 나타내고,

[0604] Z는 11 내지 26개의 인접 염기성 뉴클레오시드, 바람직하게는 15 내지 21개의 인접 염기성 뉴클레오시드, 보다 바람직하게는 19개의 인접 염기성 뉴클레오시드를 포함함),

- [0620] 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 본 발명의 RNA, 예를 들어 dsRNA는 추가의 변형, 예를 들어 관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 화학적 변형 또는 접합을 포함하지 않는다.
- [0621] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 예를 들어 RNA, 예를 들어 dsRNA는 안정성 또는 다른 유익한 특징을 증진시키기 위해 추가로 화학적으로 변형된다.
- [0622] 본 발명의 특정 실시양태에서, 실질적으로 모든 뉴클레오타이드가 변형된다.
- [0623] 본 발명에서 특색화된 핵산은 관련 기술분야에 널리 확립된 방법, 예컨대 본원에 참조로 포함된 문헌 ["Current protocols in nucleic acid chemistry," Beaucage, S.L. et al. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA]에 기재된 것에 의해 합성 또는 변형될 수 있다.
- [0624] 변형은, 예를 들어 단부 변형, 예를 들어 5'-단부 변형 (인산화, 접합, 역전된 연결) 또는 3'-단부 변형 (접합, RNA 내의 DNA 뉴클레오타이드, 또는 DNA 내의 RNA 뉴클레오타이드, 역전된 연결 등); 염기 변형, 예를 들어 안정화 염기, 탈안정화 염기, 또는 파트너의 확장된 레퍼토리와 염기 쌍을 형성하는 염기, 접합된 염기로의 대체; 당 변형 (예를 들어, 2'-위치 또는 4'-위치에서) 또는 당의 대체; 또는 포스포디에스테르 연결의 변형 또는 대체를 포함한 백본 변형을 포함한다.
- [0625] 본원에 기재된 실시양태에 유용한 핵산, 예컨대 siRNA 화합물의 구체적 예는 변형된 백본을 함유하거나 또는 천연 뉴클레오타이드간 연결을 함유하지 않는 RNA를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 핵산, 예컨대 변형된 백본을 갖는 RNA는 특히 백본에 인 원자를 갖지 않는 것을 포함한다. 본 명세서의 목적을 위해 및 관련 기술분야에서 때때로 언급되는 바와 같이, 변형된 핵산, 예를 들어 그의 뉴클레오타이드간 백본에 인 원자를 갖지 않는 RNA는 또한 올리고뉴클레오타이드인 것으로 간주될 수 있다. 일부 실시양태에서, 변형된 핵산, 예를 들어 siRNA는 그의 뉴클레오타이드간 백본에 인 원자를 가질 것이다.
- [0626] 변형된 핵산, 예를 들어 RNA 백본은, 예를 들어 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 메틸 및 다른 알킬 포스포네이트, 예컨대 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트, 포스포네이트, 포스포르아미데이트, 예컨대 3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포르아미데이트, 티오노포스포르아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 정상 3'-5' 연결을 갖는 보라노포스페이트, 이들의 2'-5'-연결된 유사체, 및 뉴클레오타이드 단위의 인접한 쌍이 5'-3' 또는 5'-2' 연결된 역극성을 갖는 것을 포함한다. 다양한 염, 혼합 염 및 유리 산 형태가 또한 포함된다.
- [0627] 변형된 핵산, 예를 들어 RNA는 또한 1개 이상의 치환된 당 모이어티를 함유할 수 있다. 본원에서 특색화된 핵산, 예를 들어 siRNA, 예를 들어 dsRNA는 2'-위치에 OH; F; O-, S- 또는 N-알킬; O-, S- 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬 중 하나를 포함할 수 있으며, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환 또는 비치환될 수 있다. 2' O-메틸 및 2'-F가 바람직한 변형이다.
- [0628] 특성의 바람직한 실시양태에서, 핵산은 적어도 1개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0629] 본 발명의 핵산은 제1 가닥 및/또는 제2 가닥 상에 1개 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.
- [0630] 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함한다.
- [0631] 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 실질적으로 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함한다.
- [0632] 일부 실시양태에서, 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드 및 안티센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드는 변형을 포함한다.
- [0633] 한 실시양태에서, 변형된 뉴클레오타이드 중 적어도 하나는 테옥시-뉴클레오타이드, 3'-말단 테옥시-티민 (dT) 뉴클레오타이드, 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드 (본원에서 2'-Me로도 불림, 여기서 Me는 메톡시임), 2'-플루오로 변형된 뉴클레오타이드, 2'-데옥시-변형된 뉴클레오타이드, 잠금 뉴클레오타이드, 비잠금 뉴클레오타이드, 입체형태적으로 제한된 뉴클레오타이드, 구속성 에틸 뉴클레오타이드, 무염기성 뉴클레오타이드, 2'-아미노-변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알릴-변형된 뉴클레오타이드, 2'-C-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 2'-히드록실-변형된 뉴클레오타이드, 2'-메톡시에틸 변형된 뉴클레오타이드, 2'-O-알킬-변형된 뉴클레오타이드, 모르폴리노 뉴클레오타이드, 포스포르아미데이트, 비-천연 염기 포함 뉴클레오타이드, 테트라히드로피란 변형된 뉴클레오타이드, 1,5-안히드로핵시톨 변형된 뉴클레오타이드, 시클로헥세닐 변형된 뉴클레오타이드, 포스포로티오에이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드, 메틸포스포네이트 기

를 포함하는 뉴클레오시드, 5'-포스페이트를 포함하는 뉴클레오시드, 및 5'-포스페이트 모방체를 포함하는 뉴클레오시드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 변형된 뉴클레오시드는 3'-말단 데옥시-티민 뉴클레오시드 (dT)의 짧은 서열을 포함한다.

- [0634] 뉴클레오시드 상의 변형은 바람직하게는 LNA, HNA, CeNA, 2'-메톡시에틸, 2'-O-알킬, 2'-O-알릴, 2'-C-알릴, 2'-플루오로, 2'-데옥시, 2'-히드록실 및 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 뉴클레오시드 상의 변형은 2'-O-메틸 ("2'-Me") 또는 2'-플루오로 변형이다.
- [0635] 한 바람직한 변형은 2'-Me 또는 2'-F 변형으로부터 임의로 선택된, 리보스 당의 2'-OH 기에서의 변형이다.
- [0636] 바람직한 핵산은 하기와 같이 변형된 뉴클레오시드를 형성하도록 변형된 제1 가닥 및/또는 제2 가닥 상의 1개 이상의 뉴클레오시드를 포함한다:
- [0637] 변형이, 임의로 2'-Me 또는 2'-F 변형으로부터 선택된, 리보스 당의 2'-OH 기에서의 변형인 핵산.
- [0638] 제1 가닥이 상기 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 위치 2, 위치 6, 위치 14 또는 그의 임의의 조합 중 임의의 위치에서 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.
- [0639] 제2 가닥이 상기 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 위치 7, 위치 9, 위치 11 또는 그의 임의의 조합 중 임의의 위치에서 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.
- [0640] 제1 및 제2 가닥이 각각 2'-Me 및 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.
- [0641] 적합하게는 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제1 가닥의 위치 1 내지 9 중 하나 이상에서 및/또는 제1 가닥의 위치 1 내지 9와 정렬된 제2 가닥 상의 위치 중 하나 이상에서 적어도 1개의 열 탈안정화 변형을 포함하는 핵산이며, 여기서 탈안정화 변형은 변형된 비잠금 핵산 (UNA) 및 글리콜 핵산 (GNA), 바람직하게는 글리콜 핵산, 보다 바람직하게는 (S)-글리콜 핵산으로부터 선택되는 것인 핵산.
- [0642] 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제1 가닥의 위치 7에서 적어도 1개의 열 탈안정화 변형을 포함하는 핵산.
- [0643] siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산이고, 여기서 siRNA 올리고뉴클레오시드는 상기 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥의 위치 6 내지 12에서 3개 이상의 2'-F 변형, 예컨대 제2 가닥의 위치 6 내지 12에서 4, 5, 6 또는 7개의 2'-F 변형을 포함하는 것인 핵산.
- [0644] siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산이고, 여기서 상기 제2 가닥은 상기 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥의 위치 1 내지 6에서 적어도 3개, 예컨대 4, 5 또는 6개의 2'-Me 변형을 포함하는 것인 핵산.
- [0645] siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산이고, 여기서 상기 제1 가닥은 바람직하게는 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드 또는 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드로부터 적어도 1 또는 2개의 뉴클레오시드 이내를 포함하여 3' 말단 영역에서 적어도 5개의 2'-Me 연속 변형을 포함하는 것인 핵산.
- [0646] siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산이고, 여기서 상기 제1 가닥은 바람직하게는 3' 말단 영역에서 말단 뉴클레오시드를 포함하여 3' 말단 영역에서 7개의 2'-Me 연속 변형을 포함하는 것인 핵산.
- [0647] siRNA 올리고뉴클레오시드인 핵산이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 각각의 제1 및 제2 가닥의 전체 길이를 따라 교대하는 변형 패턴, 바람직하게는 완전히 교대하는 변형 패턴을 포함하고, 여기서 제1 가닥의 뉴클레오시드는 (i) 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 홀수 번호 뉴클레오시드 상의 2'Me 변형, 및 (ii) 제1 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 짝수 번호 뉴클레오시드 상의 2'F 변형에 의해 변형되고, 제2 가닥의 뉴클레오시드는 (i) 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 홀수 번호 뉴클레오시드 상의 2'F 변형, 및 (ii) 제2 가닥의 위치 1로부터 카운팅하여 짝수 번호 뉴클레오시드 상의 2'Me 변형에 의해 변형된 것인 핵산. 전형적으로, 이러한 완전히 교대하는 변형 패턴은 평활 말단 올리고뉴클레오시드에 존재하고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 19개 뉴클레오시드 길이이다.
- [0648] 제1 또는 제2 가닥의 위치 1은 핵산의 단부에 가장 가깝고 (임의의 무염기성 뉴클레오시드는 무시함), 백분의 당 모이어티 사이의 결합과 관련하여 분자의 단부로부터 멀어지는 방향으로 관독하여 3'에서 5' 내부 결합을 통해 (위치 2에서) 인접한 뉴클레오시드에 연결된 뉴클레오시드이다.
- [0649] 따라서, "센스 가닥의 위치 1"은 센스 가닥의 통상적인 5' 단부에서 가장 5'인 뉴클레오시드 (무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않음)임을 알 수 있다. 전형적으로, 센스 가닥의 이러한 위치 1의 뉴클레오시드는 선택된 표적 핵산 서열의 5' 뉴클레오시드와 동등할 것이고, 보다 일반적으로 센스 가닥은 센스 가닥의 이러한 위치 1

로부터 출발하는 표적 핵산 서열의 것과 동등한 뉴클레오시드를 가질 것이면서, 또한 서열 사이의 허용되는 미스매치를 허용할 것이다.

- [0650] 본원에 사용된 "안티센스 가닥의 위치 1"은 안티센스 가닥의 통상적인 5' 단부에서 가장 5'인 뉴클레오시드 (무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않음)이다. 상기 기재된 바와 같이, 센스 및 안티센스 가닥 사이에 상보성 영역이 존재할 것이고, 이러한 방식으로 안티센스 가닥은 또한 상기 언급된 바와 같은 표적 핵산 서열에 대한 상보성 영역을 가질 것이다.
- [0651] 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 적어도 1개의 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오시드간 연결을 추가로 포함한다. 예를 들어, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오시드간 연결은 한 가닥, 즉 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 3'-말단 또는 말단 영역에; 또는 두 가닥, 즉 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 단부에 존재할 수 있다.
- [0652] 특정 실시양태에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오시드간 연결은 한 가닥, 즉 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 5' 말단에 또는 말단 영역에; 또는 두 가닥, 즉 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 단부에 존재한다.
- [0653] 특정 실시양태에서, 포스포로티오에이트 또는 메틸포스포네이트 뉴클레오시드간 연결은 한 가닥, 즉 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 5'- 및 3'-말단 둘 다에 또는 말단 영역에; 또는 두 가닥, 즉 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 단부에 존재한다.
- [0654] 임의의 핵산은 핵산 내에 1개 이상의 포스포로티오에이트 (PS) 변형, 예컨대 가닥의 단부에 적어도 2개의 PS 뉴클레오시드간 결합을 포함할 수 있다.
- [0655] 올리고리보뉴클레오시드 가닥 중 적어도 1개는 바람직하게는 올리고뉴클레오시드의 마지막 3개의 뉴클레오시드에 적어도 2개의 연속 포스포로티오에이트 변형을 포함한다.
- [0656] 따라서, 본 발명은 또한 예컨대 제2 가닥의 5' 및/또는 3' 말단 영역 및/또는 근처 말단 영역에서 적어도 2 또는 3개의 연속 위치들 사이에 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함하고, 그에 의해 상기 근처 말단 영역은 바람직하게는 상기 말단 영역에 인접하고, 여기서 상기 제2 가닥의 상기 1개 이상의 무염기성 뉴클레오시드가 위치하는 것인 본원에 개시된 핵산에 관한 것이다.
- [0657] 제1 가닥의 5' 및/또는 3' 말단 영역의 적어도 2 또는 3개의 연속 위치들 사이에 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함하고, 그에 의해 바람직하게는 상기 제1 가닥의 5' 및/또는 3' 말단 영역의 말단 위치가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 그의 인접 위치에 부착된 것인 핵산이 본원에 개시된다.
- [0658] 핵산 가닥은 2개의 말단에 위치한 무염기성 뉴클레오시드와 인접한 3개의 뉴클레오시드들 사이에 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결을 포함하는 RNA일 수 있다.
- [0659] 바람직한 핵산은 제2 가닥의 5' 말단에 2개의 인접한 무염기성 뉴클레오시드 및 제2 가닥의 반대쪽 3' 단부에 1개 이상의 GalNAc 리간드 모이어티를 포함하는 리간드 모이어티를 포함하는 이중 가닥 RNA이다. 추가로 바람직하게는, 동일한 핵산은 또한 제2 가닥의 위치 1로부터 관독하여 제2 가닥의 위치 3-4 및 4-5의 뉴클레오티드 사이에 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 추가로 바람직하게는, 동일한 핵산은 또한 제2 가닥의 위치 7, 9 및 11에서 2' F 변형을 포함할 수 있다.
- [0660] 바람직한 변형은 하기와 같다.
- [0661] 상기 제2 가닥의 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 갖는 것인 핵산:
- [0662] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는
- [0663] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0664] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0665] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0666] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me.
- [0667] 상기 제2 가닥의 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 갖는 것인 핵산:

- [0668] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는
- [0669] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0670] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0671] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0672] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0673] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me(s)Me(s), 또는
- [0674] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s), 또는
- [0675] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s), 또는
- [0676] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s), 또는
- [0677] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)
- [0678] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임).
- [0679] 상기 제2 가닥의 변형된 뉴클레오시드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 갖는 것인 핵산:
- [0680] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는
- [0681] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0682] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0683] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0684] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0685] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - ia - ia, 또는
- [0686] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는
- [0687] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는
- [0688] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는
- [0689] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia
- [0690] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재함).

- [0691] 상기 제2 가닥의 변형된 뉴클레오타이드가 하기 중 어느 하나에 따른 변형 패턴 (5'-3')을 갖는 것인 핵산:
- [0692] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는
- [0693] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0694] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0695] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0696] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0697] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me(s)Me(s)ia - ia, 또는
- [0698] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)ia - ia, 또는
- [0699] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)ia - ia, 또는
- [0700] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)ia - ia, 또는
- [0701] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)ia - ia,
- [0702] (여기서:
- [0703] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오타이드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어지는 역전된 무염기성 뉴클레오타이드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오타이드는 2개의 뉴클레오타이드 오버행에 존재함).
- [0704] 변형된 뉴클레오타이드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:
- [0705] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0706] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me
- [0707] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me
- [0708] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me
- [0709] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me
- [0710] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

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

[0711] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:

[0712] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0713] 또는

[0714] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0715] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:

[0716] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0717] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0718] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0719] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0720] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0721] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0722] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임).

[0723] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:

[0724] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0725] 또는

[0726] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0727] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임).

[0728] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:

[0729] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me(s)Me(s), 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

- [0730] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s), 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0731] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s), 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0732] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s), 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0733] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s), 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0734] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s), 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0735] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임).
- [0736] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:
- [0737] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0738] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me
- [0739] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me
- [0740] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me
- [0741] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me
- [0742] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me
- [0743] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).
- [0744] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:
- [0745] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me
- [0746] 또는
- [0747] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me

Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0748] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).

[0749] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:

[0750] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0751] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0752] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0753] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0754] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me

[0755] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me,

[0756] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재함).

[0757] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:

[0758] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0759] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0760] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0761] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0762] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

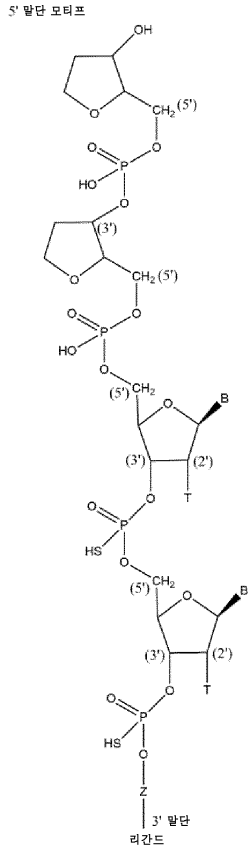
[0763] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

- [0764] (여기서:
- [0765] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).
- [0766] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:
- [0767] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0768] 또는
- [0769] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0770] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).
- [0771] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산:
- [0772] 변형 패턴 1: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me(s)Me(s)ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0773] 또는 변형 패턴 2: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0774] 또는 변형 패턴 3: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0775] 또는 변형 패턴 4: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0776] 또는 변형 패턴 5: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0777] 또는 변형 패턴 6: 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)ia - ia, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0778] (여기서, (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어지는 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 2개의 뉴클레오시드 오버행에 존재함).
- [0779] 변형된 뉴클레오시드가 하기 변형 패턴을 갖는 핵산이 특히 바람직하다:
- [0780] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0781] 또는
- [0782] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [0783] (여기서:

- [0784] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).
- [0785] 접합
- [0786] 본 발명의 핵산, 예를 들어 RNA, 예를 들어 siRNA의 또 다른 변형은 핵산, 예를 들어 siRNA를 1개 이상의 리간드 모이어티에 연결시켜, 예를 들어 세포 내로의 핵산, 예를 들어 siRNA의 활성화, 세포 분포 또는 세포 흡수를 증진시키는 것을 수반한다.
- [0787] 일부 실시양태에서, 기재된 리간드 모이어티는 절단가능하거나 또는 비-절단가능할 수 있는 링커를 통해 핵산, 예를 들어 siRNA 올리고뉴클레오시드에 부착될 수 있다. 용어 "링커" 또는 "연결기"는 화합물의 두 부분을 연결하는, 예를 들어 화합물의 두 부분을 공유 부착시키는 유기 모이어티를 의미한다.
- [0788] 리간드는 센스 가닥의 3' 또는 5' 단부에 부착될 수 있다.
- [0789] 리간드는 바람직하게는 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제의 센스 가닥의 3' 단부에 접합된다.
- [0790] 따라서, 본 발명은 추가 측면에서 세포 내 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 접합체에 관한 것이고, 상기 접합체는 핵산 부분 및 1개 이상의 리간드 모이어티를 포함하고, 상기 핵산 부분은 본원에 개시된 바와 같은 핵산을 포함한다.
- [0791] 한 측면에서, 핵산의 제2 가닥은 직접적으로 또는 간접적으로 (예를 들어, 링커를 통해) 1개 이상의 리간드 모이어티(들)에 접합되고, 여기서 상기 리간드 모이어티는 전형적으로 제2 가닥의 말단 영역, 바람직하게는 그의 3' 말단 영역에 존재한다.
- [0792] 특정 실시양태에서, 리간드 모이어티는 링커를 통해 핵산, 예를 들어 dsRNA에 부착된 GalNAc 또는 GalNAc 유도체를 포함한다.
- [0793] 따라서, 본 발명은 리간드 모이어티가 하기를 포함하는 접합체에 관한 것이다:
- [0794] i) 1개 이상의 GalNAc 리간드; 및/또는
- [0795] ii) 1개 이상의 GalNAc 리간드 유도체; 및/또는
- [0796] iii) 링커를 통해 상기 핵산에 접합된 1개 이상의 GalNAc 리간드.
- [0797] 상기 GalNAc 리간드는 핵산의 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에, 바람직하게는 그의 3' 말단 영역에서 직접적으로 또는 간접적으로 접합될 수 있다.
- [0798] GalNAc 리간드는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 특히 EP3775207A1에 기재되어 있다.
- [0799] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 1 내지 4 또는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커 중 어느 하나에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본원에 개시된 임의의 핵산일 수 있다. 따라서, "올리고뉴클레오티드"는 포스포디에스테르 결합 이외의 다른 결합, 예컨대 1개 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산은 본원에 정의된 바와 같은 이중 가닥 올리고뉴클레오시드이고, 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥, 보다 바람직하게는 제2 가닥의 3' 말단 영역에 접합된다.
- [0800] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 3에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본원에 개시된 임의의 핵산일 수 있다. 따라서, "올리고뉴클레오티드"는 포스포디에스테르 결합 이외의 다른 결합, 예컨대 1개 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산은 본원에 정의된 바와 같은 이중 가닥 올리고뉴클레오시드이고, 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥, 보다 바람직하게는 제2 가닥의 3' 말단 영역에 접합된다.
- [0801] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본원에 개시된 임의의 핵산일 수 있다. 따라서, "올리고뉴클레오티드"는 포스포디에스테르 결합 이외의 다른 결합, 예컨대 1개 이상의 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 핵산은 본원에 정의된 바와 같은 이중 가닥 올리고뉴클레오시드이고, 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥, 보다 바람직하게는 제2 가닥의 3' 말단 영역에 접합된다.
- [0802] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 1 내지 4 또는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커 중 어느 하나에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 본 발명에 따른 핵산은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 갖는 변형된 제2 가닥을 포함하고:

- [0803] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0804] 또는
- [0805] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0806] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄),
- [0807] 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역에 접합된다.
- [0808] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 3에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 갖는 변형된 제2 가닥을 포함하고:
- [0809] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0810] 또는
- [0811] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0812] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄),
- [0813] 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역에 접합된다.
- [0814] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 본 발명에 따른 핵산은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 갖는 변형된 제2 가닥을 포함하고:
- [0815] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0816] 또는
- [0817] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0818] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄),
- [0819] 바람직하게는 여기서 링커는 포스포디에스테르 결합을 통해 제2 가닥의 3' 말단 영역에 접합된다.
- [0820] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 1 내지 4 또는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커 중 어느 하나에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 본 발명에 따른 핵산은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 갖는 변형된 제2 가닥을 포함하고:
- [0821] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0822] 또는
- [0823] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0824] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄),

[0825] 여기서 제2 가닥은 하기 구조를 갖는다:



[0826]

[0827] (여기서:

[0828] T는 2' Me 리보스 변형을 나타내고,

[0829] B는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0830] Z는 제2 가닥의 나머지 19개의 인접한 염기성 뉴클레오시드를 나타냄).

[0831] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 3에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 여기서 본 발명에 따른 핵산은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 갖는 변형된 제2 가닥을 포함하고:

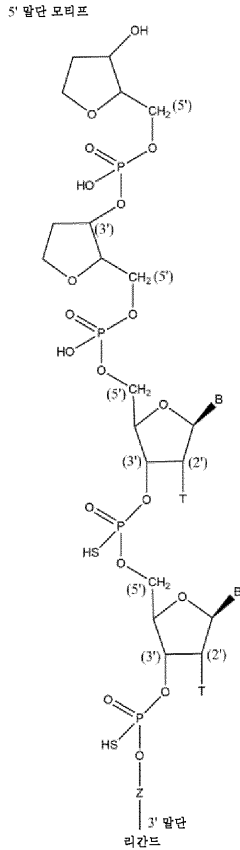
[0832] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0833] 또는

[0834] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0835] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄),

[0836] 여기서 제2 가닥은 하기 구조를 갖는다:



[0837]

(여기서:

[0839] T는 2' Me 리보스 변형을 나타내고,

[0840] B는 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 처음 2개의 염기성 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 염기를 나타내고,

[0841] Z는 제2 가닥의 나머지 19개의 인접한 염기성 뉴클레오시드를 나타냄).

[0842] 일부 실시양태에서, GalNAc 리간드는 도 5 (화학식 (XI))에 도시된 링커에 포함되고, 여기서 "올리고뉴클레오티드"는 본 발명에 따른 핵산을 나타내고, 본 발명에 따른 핵산은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 갖는 변형된 제2 가닥을 포함하고:

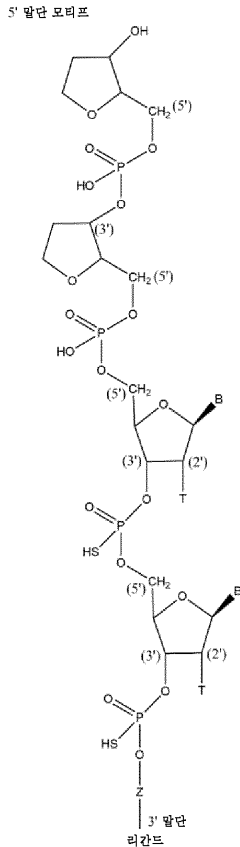
[0843] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0844] 또는

[0845] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[0846] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고, ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄),

[0847] 여기서 제2 가닥은 하기 구조를 갖는다:



[0848]

(여기서:

[0849]

T는 2' Me 리보스 변형을 나타내고,

[0850]

[0851]

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

[0852]

Z는 제2 가닥의 나머지 19개의 인접한 염기성 뉴클레오시드를 나타냄).

[0853]

벡터 및 세포

[0854]

한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 핵산, 예컨대 억제 RNA [RNAi]를 함유하는 세포를 제공한다.

[0855]

한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 벡터를 포함하는 세포를 제공한다.

[0856]

제약상 허용되는 조성물

[0857]

한 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 핵산을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0858]

제약상 허용되는 조성물은 부형제 및 또는 담체를 포함할 수 있다.

[0859]

제약상 허용되는 담체로서의 역할을 할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스와 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 소듐 라우릴 술페이트 및 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유 물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리 무수물; (22) 벌킹제, 예컨대 폴리펩티드 및 아미노산 (23) 혈청 성분, 예컨대 혈청 알부민, HDL 및 LDL; 및 (22) 제약 제제에 사용되

는 다른 비-독성 상용성 물질.

- [0860] 전형적인 제약 담체는 결합제 (예를 들어, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스 등); 충전제 (예를 들어, 락토스 및 다른 당, 미세결정질 셀룰로스, 펙틴, 젤라틴, 황산칼슘, 에틸 셀룰로스, 폴리아크릴레이트 또는 인산수소칼슘 등); 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 활석, 실리카, 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산, 금속성 스테아레이트, 수소화 식물성 오일, 옥수수 전분, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨 등); 붕해제 (예를 들어, 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트 등); 및 습윤제 (예를 들어, 소듐 라우릴 술페이트 등)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0861] 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비경구가 아닌 투여에 적합한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 부형제가 또한 본 발명의 조성물을 제제화하는 데 사용될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 부형제는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀로스, 스테아르산마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 히드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0862] 핵산의 국소 투여를 위한 제제는 멸균 및 비-멸균 수용액, 통상의 용매, 예컨대 알콜 중 비-수용액, 또는 액체 또는 고체 오일 베이스 중 핵산의 용액을 포함할 수 있다. 용액은 또한 완충제, 희석제 및 다른 적합한 첨가제를 함유할 수 있다. 핵산과 유해하게 반응하지 않는 비경구가 아닌 투여에 적합한 제약상 허용되는 유기 또는 무기 부형제가 사용될 수 있다.
- [0863] 한 실시양태에서, 핵산 또는 조성물은 비완충 용액으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 비완충 용액은 염수 또는 물이다. 다른 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 완충 용액으로 투여된다. 이러한 실시양태에서, 완충제 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카르보네이트 또는 포스페이트, 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 완충제 용액은 포스페이트 완충 염수 (PBS)일 수 있다.
- [0864] 투여량
- [0865] 본 발명의 제약 조성물은 유전자의 발현을 억제하기에 충분한 투여량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA의 적합한 용량은 1일에 수용자의 체중 1 kg당 약 0.001 내지 약 200.0 mg의 범위, 일반적으로 1일에 체중 1 kg당 약 1 내지 50 mg의 범위일 것이다. 전형적으로, 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA의 적합한 용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 5.0 mg/kg, 예를 들어 약 0.3 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg의 범위일 것이다.
- [0866] 반복-투여 요법은 정기적으로, 예컨대 격일로 또는 1년에 1회 치료량의 핵산, 예를 들어 siRNA의 투여를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA는 대략 1개월에 1회 내지 대략 분기마다 1회 (즉, 대략 3개월마다 1회) 투여된다.
- [0867] 다양한 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 약 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg으로부터 선택된 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 핵산 예를 들어 작용제는 약 0.1 mg/kg 내지 약 5.0 mg/kg의 용량으로 대략 1주에 1회, 1개월에 1회, 2개월마다 1회, 또는 분기마다 1회 (즉, 3개월마다 1회) 투여된다. 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 대상체에게 1주 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 대상체에게 1개월 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제는 분기마다 1회 (즉, 3개월마다) 투여된다.
- [0868] 초기 치료 요법 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 3개월 동안 매주 또는 격주로 투여한 후, 투여는 6개월 또는 1년; 또는 그 초과 동안 1개월에 1회 반복될 수 있다.
- [0869] 제약 조성물은 1일 1회 투여되거나, 또는 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 2, 3회 또는 그 초과 하위-용량으로서 또는 심지어 제어 방출 제제를 통한 연속 주입 또는 전달을 사용하여 투여될 수 있다. 이러한 경우, 각각의 하위-용량에 함유된 핵산, 예를 들어 siRNA는 총 1일 투여량을 달성하기 위해 상응하게 더 작아야 한다. 투여 단위는 또한 수일에 걸친 전달을 위해, 예를 들어 수일의 기간에 걸쳐 핵산, 예를 들어 siRNA의 지속 방출을 제공하는 통상적인 지속 방출 제제를 사용하여 배합될 수 있다. 지속 방출 제제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 특정한 부위에서의 작용제의 전달에 특히 유용하며, 예컨대 본 발명의 작용제와 함께 사용될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 투여 단위는 상응하는 다중 1일 용량을 함유한다.

- [0870] 다른 실시양태에서, 제약 조성물의 단일 용량은 장기간 지속될 수 있어, 후속 용량이 3, 4, 또는 5일 이하의 간격으로, 또는 1, 2, 3, 또는 4주 이하의 간격으로 투여된다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물의 단일 용량은 1주에 1회 투여된다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물의 단일 용량은 격일로 투여된다. 특정 실시양태에서, siRNA는 대략 1개월에 1회 내지 분기마다 약 1회 (즉, 대략 3개월마다 1회), 또는 심지어 6개월 또는 12개월마다 투여된다.
- [0871] 본 발명에 포함되는 개별 핵산, 예를 들어 siRNA에 대한 유효 투여량 및 생체내 반감기의 추정은 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 통상의 방법론을 사용하여 또는 적절한 동물 모델을 사용한 생체내 시험에 기초하여 이루어질 수 있다.
- [0872] 본 발명의 제약 조성물은 국소 또는 전신 치료가 바람직한지 여부 및 치료될 영역에 따라 다수의 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 국소 (예를 들어, 경피 패치에 의해), 폐, 예를 들어 네블라이저에 의한 것을 포함한 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 취입에 의해; 기관내, 비강내, 표피 및 경피, 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입; 예를 들어 이식된 장치를 통한 피하; 또는 예를 들어 실질내, 척수강내 또는 뇌실내 투여에 의한 두개내 투여를 포함한다. 특정의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 조성물은 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0873] 한 실시양태에서, 핵산, 예를 들어 작용제는 대상체에게 피하로 투여된다.
- [0874] 핵산, 예를 들어 siRNA는 특정한 조직 (예를 들어, 특히 간 세포)을 표적화하는 방식으로 전달될 수 있다.
- [0875] 표적 유전자 발현을 억제하는 방법
- [0876] 본 발명은 또한 세포에서 표적 유전자의 발현을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA 작용제, 예컨대 이중 가닥 siRNA 작용제와 세포에서 표적 유전자의 발현을 억제하는 데 효과적인 양으로 접촉시키고, 그에 의해 세포에서 표적 유전자의 발현을 억제하는 것을 포함한다.
- [0877] 세포를 핵산, 예를 들어 siRNA, 예컨대 이중 가닥 siRNA 작용제와 접촉시키는 것은 시험관내 또는 생체내에서 수행될 수 있다. 세포를 생체내에서 핵산과 접촉시키는 것은, 예를 들어 대상체, 예를 들어 인간 대상체 내의 세포 또는 세포 군을 핵산, 예를 들어 siRNA와 접촉시키는 것을 포함한다. 세포를 접촉시키는 시험관내 및 생체내 방법의 조합이 또한 가능하다. 세포를 접촉시키는 것은 상기 논의된 바와 같이 직접적 또는 간접적일 수 있다. 게다가, 세포를 접촉시키는 것은 본원에 기재되거나 관련 기술분야에 공지된 임의의 리간드 모이어티를 포함한 표적화 리간드 모이어티를 통해 달성될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 표적화 리간드 모이어티는 탄수화물 모이어티, 예를 들어 GalNAc3 리간드, 또는 siRNA 작용제를 관심 부위로 지시하는 임의의 다른 리간드 모이어티이다.
- [0878] 본원에 사용된 용어 "억제하는"은 "감소시키는", "침묵시키는", "하향조절하는", "저해하는" 및 다른 유사한 용어와 상호교환가능하게 사용되고, 임의의 수준의 억제를 포함한다.
- [0879] 본 발명의 방법의 일부 실시양태에서, 표적 유전자의 발현은, 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같은 qPCR에 의해 결정될 때 및/또는 siRNA가 형질감염에 의해 표적 세포 내로 도입될 때 적어도 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%만큼, 또는 검정의 검출 수준 미만으로 억제된다. 특정 실시양태에서, 방법은 예를 들어 유전자의 발현을 감소시키는 작용제로 대상체를 치료한 후에 임상적으로 관련된 결과에 의해 입증된 바와 같이 표적 유전자의 발현의 임상적으로 관련된 억제를 포함한다.
- [0880] 일부 실시양태에서, 세포 내로 형질감염될 때, 본 발명의 핵산은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같은 qPCR에 의해, 보다 바람직하게는 리버스 트랜스크립타제 (RT)-qPCR에 의해 결정될 때 2000 pM, 1900 pM, 1800 pM, 1700 pM, 1600 pM, 1500 pM, 1400 pM, 1300 pM, 1200 pM, 1100 pM, 1000 pM, 900 pM, 800 pM, 700 pM, 600 pM, 500 pM, 400 pM, 300 pM, 200 pM 또는 100 pM 미만의 IC50 값으로 표적 유전자의 발현을 억제한다.
- [0881] 바람직한 실시양태에서, 세포 내로 형질감염될 때, 본 발명의 핵산은 2000 pM 미만의 IC50 값으로 표적 유전자의 발현을 억제한다. 보다 바람직한 실시양태에서, 세포 내로 형질감염될 때, 본 발명의 핵산은 1000 pM 미만의 IC50 값으로 표적 유전자의 발현을 억제한다. 보다 더 바람직한 실시양태에서, 세포 내로 형질감염될 때, 본 발명의 핵산은 500 pM 미만의 IC50 값으로 표적 유전자의 발현을 억제한다. 가장 바람직한 실시양태에서, 세포 내로 형질감염될 때, 본 발명의 핵산은 100 pM 미만의 IC50 값으로 표적 유전자의 발현을 억제한다.

- [0882] 표적 유전자의 억제제는 하기 방법에 의해 정량화될 수 있다:
- [0883] Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37°C에서 5% CO₂의 분위기 하에 유지할 수 있다. 이어서, 세포를 20 nM 내지 1 pM의 최종 듀플렉스 농도 범위에 걸쳐 10x3배 연속 희석을 사용하여 표적 유전자로부터 전사된 mRNA를 표적화하는 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA (siRNA-대조군; 센스 가닥 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (서열식별번호: 487), 안티센스 가닥 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3' (서열식별번호: 486))로 형질감염시킬 수 있다. 9.7 μL 옵티-MEM (썬모피서) + 0.3 μL 리포펙타민 RNAiMAX (썬모피서)를 10 μL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행할 수 있다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가할 수 있다. RNeasy 96 키트 (퀴아젠)를 사용하여 총 RNA 정제 전에 세포를 37°C/5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 각각의 듀플렉스를 단일 실험에서 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험할 수 있다.
- [0884] cDNA 합성은 패스트퀀트(FastQuant) RT (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행될 수 있다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)은 패스트스타트 유니버설 프로브 마스터 키트 (로슈)를 사용하여 표적 유전자 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행할 수 있다.
- [0885] qPCR은 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행될 수 있고, 평균 사이클 역치 (Ct)가 계산된다. 상대적 표적 유전자 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리 세포에 대해 상대적인 비교 Ct ($\Delta\Delta Ct$) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산될 수 있다. 표적 유전자 발현의 최대 퍼센트 억제 및 IC₅₀ 값은 그래프패드 프리즘 9를 사용하여 4 파라미터 (가변 기울기) 모델을 사용하여 계산될 수 있다.
- [0886] 대안적으로 또는 추가로, 표적 유전자의 발현의 억제제는 표적 유전자의 평균 상대 발현의 감소를 특징으로 할 수 있다.
- [0887] 일부 실시양태에서, 세포가 0.1 nM의 본 발명의 핵산으로 형질감염될 때, 표적 유전자의 평균 상대 발현은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같이 qPCR에 의해, 보다 바람직하게는 리버스 트랜스크립타제 (RT)-qPCR에 의해 결정될 때 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 또는 0.4 미만이다.
- [0888] 일부 실시양태에서, 세포가 5 nM의 본 발명의 핵산으로 형질감염될 때, 표적 유전자의 평균 상대 발현은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같이 qPCR에 의해, 보다 바람직하게는 리버스 트랜스크립타제 (RT)-qPCR에 의해 결정될 때 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4 또는 0.3 미만이다.
- [0889] 표적 유전자의 평균 상대 발현은 하기 방법에 의해 정량화될 수 있다:
- [0890] Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37°C에서 5% CO₂의 분위기 하에 유지할 수 있다. 세포를 5 nM 및 0.1 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 mRNA 또는 음성 대조군 siRNA (siRNA-대조군; 센스 가닥 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (서열식별번호: 487), 안티센스 가닥 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3' (서열식별번호: 486))를 표적화하는 siRNA 듀플렉스로 형질감염시킬 수 있다. 9.7 μL 옵티-MEM (썬모피서) + 0.3 μL 리포펙타민 RNAiMAX (썬모피서)를 10 μL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행할 수 있다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가할 수 있다. RNeasy 96 키트 (퀴아젠)를 사용하여 총 RNA 정제 전에 세포를 37°C/5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 각각의 듀플렉스를 2개의 독립적 실험에서 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험할 수 있다.
- [0891] cDNA 합성은 패스트퀀트(FastQuant) RT (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행될 수 있다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)은 패스트스타트 유니버설 프로브 마스터 키트 (로슈)를 사용하여 표적 유전자 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행할 수 있다.
- [0892] qPCR은 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행될 수 있고, 평균 Ct가 계산된다. 상대적 표적 유전자 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리 세포에 대해 상대적인 비교 Ct ($\Delta\Delta Ct$) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산될 수 있다.
- [0893] 표적 유전자의 발현의 억제제는 적합한 대조군과 비교하여 표적 유전자의 mRNA의 양의 감소에 의해 나타날 수 있다.
- [0894] 다른 실시양태에서, 표적 유전자의 발현의 억제제는 유전자 발현, 예를 들어 단백질 발현 또는 신호전달 경로에

기능적으로 연결된 파라미터의 감소의 관점에서 평가될 수 있다. 본원에 예시된 바와 같은 예시적인 표적 유전자는 HCII, ZPI 및 B4GALT1이다.

- [0895] 표적 유전자 발현과 연관된 질환의 치료 또는 예방 방법
- [0896] 본 발명은 또한 세포에서 표적 유전자 발현을 감소시키거나 억제하기 위해 핵산, 예를 들어 본 발명의 siRNA 또는 핵산, 예를 들어 본 발명의 siRNA를 함유하는 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 세포를 본 발명의 핵산, 예를 들어 dsRNA와 접촉시키고, 세포를 표적의 mRNA 전사체의 분해를 얻기에 충분한 시간 동안 유지시키고, 그에 의해 세포에서 표적 유전자의 발현을 억제하는 것을 포함한다. 유전자 발현의 감소는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 평가될 수 있다.
- [0897] 본 발명의 방법에서, 세포는 시험관내 또는 생체내 접촉될 수 있으며, 즉, 세포는 대상체 내에 있을 수 있다.
- [0898] 본 발명의 방법을 사용하는 치료에 적합한 세포는 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병과 연관된 관심 유전자를 발현하는 임의의 세포일 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 방법을 사용하는 치료에 적합한 세포는 당뇨병 또는 심혈관 질환과 연관된 관심 유전자를 발현하는 임의의 세포일 수 있다.
- [0899] 본 발명의 생체내 방법은 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA를 함유하는 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 핵산, 예를 들어 siRNA는 치료할 포유동물의 표적 유전자의 RNA 전사체의 적어도 일부에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0900] 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체의 치료 방법을 추가로 제공한다. 본 발명의 치료 방법은 본 발명의 핵산, 예컨대 siRNA를 대상체, 예를 들어 표적 유전자의 발현의 감소 또는 억제로부터 이익을 얻을 대상체에게 치료 유효량의, 예를 들어 표적 유전자에 대한 핵산, 예컨대 siRNA, 또는 유전자를 표적화하는 핵산을 포함하는 제약 조성물로 투여하는 것을 포함한다.
- [0901] 치료될 질환은, 특히 표적 유전자가 본원에 개시된 바와 같은 HCII 또는 ZPI인 경우, 지혈 장애, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병과 관련될 수 있다.
- [0902] 혈우병(haemophilia, hemophilia)은 출혈을 정지시키는 데 필요한 과정인 혈병을 만드는 신체의 능력을 손상시키는 대부분 유전성 유전 장애이다. 이는 손상 후 더 긴 시간 동안 대상체 출혈, 용이한 타박상, 및 관절 또는 뇌 내부 출혈의 증가된 위험을 초래한다. 경도의 질환 사례를 갖는 대상체는 사고 후 또는 수술 동안에만 증상을 가질 수 있다. 관절로의 출혈 (또한, 혈관절증으로도 지칭됨)은 영구적 손상을 유발할 수 있는 반면에, 뇌에서의 출혈은 장기간 두통, 발작, 또는 감소된 수준의 의식을 유발할 수 있다.
- [0903] 혈우병의 2가지 주요 유형이 존재한다: 낮은 양의 응고 인자 VIII로 인해 발생하는 A형 혈우병, 및 낮은 수준의 응고 인자 IX로 인해 발생하는 B형 혈우병. 이들은 전형적으로 비기능성 유전자를 보유하는 X 염색체를 통해 부모로부터 유전된다. 드물게 새로운 돌연변이가 조기 발병 중에 발생할 수 있거나, 또는 응고 인자에 대해 형성되는 항체로 인해 나이가 들면서 혈우병이 발생할 수 있다. 다른 유형은 낮은 수준의 인자 XI로 인해 발생하는 C형 혈우병, 폰 빌레브란트 인자로 불리는 낮은 수준의 물질로 인해 발생하는 폰 빌레브란트병, 및 낮은 수준의 인자 V로 인해 발생하는 파라혈우병을 포함한다. A형, B형 및 C형 혈우병은 내인성 경로가 적절하게 기능하는 것을 막는데; 이 응고 경로는 혈관의 내피에 대한 손상이 있을 때 필요하다. 후천성 혈우병은 암, 자가면역 장애 및 임신과 연관된다. 혈액을 그의 응고 능력 및 그의 응고 인자 수준에 대해 시험함으로써 진단한다.
- [0904] 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 특히 ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하는 핵산은 치료 또는 A형, B형 및/또는 C형 혈우병의 치료에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 특히 ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하는 핵산은 치료 또는 A형 및/또는 B형 혈우병의 치료에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 특히 ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하는 핵산은 치료 또는 후천성 혈우병의 치료에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 특히 ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하는 핵산은 치료 또는 빌레브란트병의 치료에 적합하다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 특히 ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하는 핵산은 치료 또는 혈우병의 치료에 적합하다.
- [0905] 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 본 발명의 핵산을 사용한 치료는 출혈이 감소 또는 방지될 수 있도록 응고 인자 수준의 부스팅을 발생시킬 수 있다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 특히 ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하는 핵산을 사용한 치료는 혈우병을 앓고 있는 대상체에서 출혈 에피소드를 감소시키거나 예방할 수 있다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 핵산, 특히 ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하는 핵산을 사용한 치료는 혈우병을 앓고 있는 대상체의 관절로의 출혈을 감소시키거나 예방할 수 있다. 특정 실시

양태에서, 본 발명의 핵산, 특히 ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하는 핵산을 사용한 치료는 혈우병을 앓고 있는 대상체의 근육 또는 뇌로의 출혈을 감소시키거나 예방할 수 있다.

- [0906] 치료될 질환은, 특히 표적 유전자가 본원에 개시된 바와 같은 B4GALT1인 경우에 당뇨병일 수 있다.
- [0907] 본 발명에 따르면, 본원에 사용된 용어 "당뇨병"은 신체가 충분한 인슐린을 생산하지 않기 때문에 또는 세포가 생산되는 인슐린에 반응하지 않기 때문에 대상체가 높은 혈당을 갖는 대사 질환의 군을 지칭한다. 당뇨병의 3가지 주요 유형이 존재한다: (1) 제1형 당뇨병 (T1D): 신체의 인슐린 생산 실패로 인한 것이고, 현재 사람에게 인슐린 주사가 요구된다. (인슐린-의존성 당뇨병, 약칭으로 IDDM, 및 소아 당뇨병으로도 지칭됨) (2) 제2형 당뇨병 (T2D): 세포가 인슐린을 적절하게 사용하는 데 실패한 상태인 인슐린 저항성으로 인해 발생하고, 때때로 절대적인 인슐린 결핍과 조합한다. (이전에 비-인슐린-의존성 당뇨병, 약칭으로 NIDDM, 및 성인-발병 당뇨병으로 지칭됨) (3) 임신성 당뇨병 (GD): 이전에 당뇨병을 가졌던 적이 없는 임신한 여성이 임신 동안 높은 혈액 글루코스 수준을 갖는 경우이다. 이는 T2D의 개발에 선행할 수 있다.
- [0908] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산, 특히 B4GALT1의 발현을 억제하는 핵산, 또는 상기 핵산을 포함하는 제약 조성물은 당뇨병, 바람직하게는 제2형 당뇨병 (T2D)의 치료에 사용된다.
- [0909] 치료할 질환은, 특히 표적 유전자가 본원에 개시된 바와 같은 B4GALT1인 경우에 심혈관 질환일 수 있다.
- [0910] 본원에 사용된 용어 "심혈관 질환"은, 그의 정상 기능을 손상시키는, 심장, 또는 심장에 공급되는 혈관의 구조적 또는 기능적 이상과 연관되거나, 그로부터 유발되거나, 또는 그를 유발하는 임의의 상태, 장애 또는 질환 상태를 지칭한다. 심혈관 질환은 관상 동맥 질환, 아테롬성동맥경화증, 심근경색, 동맥경화증, 고혈압, 협심증, 심부 정맥 혈전증, 뇌졸중, 울혈성 심부전 또는 부정맥을 포함할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 심혈관 질환은 관상 동맥 질환이다.
- [0911] 특정 실시양태에서, 본 발명에 따른 핵산, 특히 B4GALT1의 발현을 억제하는 핵산, 또는 상기 핵산을 포함하는 제약 조성물은 심혈관 질환, 바람직하게는 관상 동맥 질환의 치료에 사용된다.
- [0912] 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA는 제약 조성물의 부제 하에 "유리" 핵산 또는 "유리 siRNA로서 투여될 수 있다. 네이키드 핵산은 적합한 완충제 용액 중에 존재할 수 있다. 완충제 용액은 아세테이트, 시트레이트, 프롤라민, 카르보네이트 또는 포스페이트, 또는 그의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 완충제 용액은 포스페이트 완충 염수 (PBS)이다. 완충제 용액의 pH 및 오스몰농도는 대상체에게 투여하기에 적합하도록 조정될 수 있다.
- [0913] 대안적으로, 본 발명의 핵산, 예를 들어 siRNA는 제약 조성물, 예컨대 dsRNA 리포솜 제제로서 투여될 수 있다.
- [0914] 한 실시양태에서, 방법은 표적 유전자의 발현이, 예컨대 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 18, 24시간, 28, 32 또는 약 36시간 동안 감소되도록 본원에서 특색화된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 표적 유전자의 발현은 연장된 기간, 예를 들어 적어도 약 2, 3, 4일 또는 그 초과, 예를 들어 약 1주, 2주, 3주 또는 4주 또는 그 초과, 예를 들어 약 1개월, 2개월 또는 3개월 동안 감소된다.
- [0915] 대상체는 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병을 치료하거나 또는 당뇨병을 치료하거나 또는 심혈관 질환을 치료하기 위해 치료량의 핵산, 예를 들어 siRNA, 예컨대 약 0.01 mg/kg 내지 약 200 mg/kg을 투여받을 수 있다.
- [0916] 핵산, 예를 들어 siRNA는 정기적으로 일정 기간에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 초기 치료 요법 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. siRNA의 투여는, 예를 들어 환자의 세포 또는 조직에서 표적 유전자의 유전자 산물 수준을 적어도 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%, 또는 사용된 검정 방법의 검출 수준 미만으로 감소시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여는 표적 유전자-연관 장애의 적어도 1종의 징후 또는 증상의 임상적 안정화 또는 바람직하게는 임상적으로 관련된 감소를 유발한다.
- [0917] 대안적으로, 핵산, 예를 들어 siRNA는 피하로, 즉 피하 주사에 의해 투여될 수 있다. 1회 이상의 주사를 사용하여 목적하는 1일 용량의 핵산, 예를 들어 siRNA를 대상체에게 전달할 수 있다. 주사는 일정 기간에 걸쳐 반복될 수 있다. 투여는 정기적으로 반복될 수 있다. 특정 실시양태에서, 초기 치료 요법 후에, 치료는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 반복-용량 요법은 정기적으로, 예컨대 격일로 또는 1년에 1회 치료량의 핵산의 투여를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산은 대략 1개월에 1회 내지 분기마다 약 1회 (즉, 대략 3개월마다

1회) 부여된다.

[0918] 한 측면에서, 본원에 개시된 핵산은 하기 문장 1 내지 45에 정의된 바와 같은 핵산일 수 있다:

[0919] 1. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,

[0920] 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0921] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

[0922] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0923] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me.

[0924] 2. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,

[0925] 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0926] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

[0927] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0928] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0929] Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0930] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me, 또는

[0931] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는

[0932] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는

[0933] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[0934] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결임).

[0935] 3. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,

[0936] 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[0937] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는

[0938] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0939] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0940] ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[0941] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - ia - ia, 또는

[0942] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는

- [0943] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는
- [0944] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia
- [0945] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).
- [0946] 4. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,
- [0947] 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [0948] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me, 또는
- [0949] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0950] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [0951] ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0952] Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는
- [0953] Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는
- [0954] Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia, 또는
- [0955] Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia
- [0956] (여기서:
- [0957] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,
- [0958] ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).
- [0959] 5. 임의의 상기 문장에 있어서, 제1 가닥이 하기 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된 변형 패턴을 포함하고, 여기서 위치 1은 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오시드이고, 카운팅 방향은 5' - 3'인 핵산이고:
- [0960] 적어도 위치 2, 14 및 16에서의 2'-F 당 변형, 및/또는
- [0961] 위치 17 내지 23에서의 2'-Me 당 변형, 또는 상기 제1 가닥은 적어도 8개의 2'-F 당 변형, 예컨대 적어도 위치 2, 4, 6, 12, 14, 16, 18 및 20에서의 2'-F 당 변형을 포함함, 및/또는
- [0962] 위치 1, 3 내지 5, 10 내지 13에서의 2'-Me 당 변형, 또는 상기 제1 가닥은 적어도 8개의 2'-F 당 변형, 예컨대 적어도 위치 2, 4, 6, 12, 14, 16, 18 및 20에서의 2'-F 당 변형을 포함함, 및/또는
- [0963] 위치 7에서의 2'-Me 당 변형 또는 위치 7에서의 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는

- [0964] 위치 6에서의 2'-F 당 변형 또는 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잡금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [0965] 위치 8 및 9는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형일 수 있고, 전형적으로 동일한 2' 당 변형일 수 있음,
- [0966] 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함할 수 있거나:
- [0967] Me - F - Me - Me - Me - (M)₄ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0968] (여기서 M은 전형적으로 위치 6에 존재할 수 있는 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잡금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, 이는 전형적으로 2'-Me 당 변형이 위치 7에 존재하는 것일 수 있음),
- [0969] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [0970] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - (M2)₃ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0971] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잡금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [0972] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [0973] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0974] (여기서 M1은 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잡금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [0975] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [0976] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0977] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잡금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타내고, 전형적으로 M2는 동일한 2' 당 변형일 수 있음).
- [0978] 6. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,
- [0979] 여기서 상기 제2 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴을 포함하거나:
- [0980] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0981] 또는
- [0982] 제2 가닥 상의 위치 7이 2'-Me 변형인 당 변형을 포함하는 것을 포함하고, 여기서 위치 1은 제2 가닥의 5' 말단 뉴클레오타이드이고, 카운팅 방향은 5' - 3'이고, 전형적으로 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 2개의 역전된 무염기성 뉴클레오타이드가 존재하고,
- [0983] 제1 가닥 변형 패턴은 하기 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된 변형 패턴을 포함하고, 여기서 위치 1은 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오타이드이고, 카운팅 방향은 5' - 3'이고:
- [0984] 적어도 위치 2, 14 및 16에서의 2'-F 당 변형, 및/또는
- [0985] 위치 17 내지 23에서의 2'-Me 당 변형, 및/또는

- [0986] 위치 1, 3 내지 5, 10 내지 13에서의 2'-Me 당 변형, 및/또는
- [0987] 위치 7에서의 2'-Me 당 변형 또는 위치 7에서의 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [0988] 위치 6에서의 2'-F 당 변형 또는 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [0989] 위치 8 및 9는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형일 수 있고, 전형적으로 동일한 2' 당 변형일 수 있음,
- [0990] 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함할 수 있거나:
- [0991] Me - F - Me - Me - Me - (M)₄ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0992] (여기서 M은 전형적으로 위치 6에 존재할 수 있는 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, 이는 전형적으로 2'-Me 당 변형이 위치 7에 존재하는 것일 수 있음),
- [0993] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [0994] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - (M2)₃ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0995] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [0996] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [0997] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [0998] (여기서 M1은 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [0999] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [1000] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1001] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타내고, 전형적으로 M2는 동일한 2' 당 변형일 수 있음).
- [1002] 7. 문장 5 또는 6에 있어서, (M)₄가 하기 2' 당 변형 패턴 (5' - 3') 중 어느 하나를 나타내는 것인 핵산:
- [1003] F - Me - Me - F
- [1004] Me - F - Me - F
- [1005] F - Me - F - Me
- [1006] F - F - F - F
- [1007] Me - F - F - Me
- [1008] Me - Me - F - F
- [1009] F - F - Me - Me
- [1010] Me - Me - Me - Me
- [1011] 8. 문장 5 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이 각각 제1 가닥의

5' 및 3' 말단 영역 둘 다에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 제1 가닥의 5' 및 3' 말단 영역 각각에서의 말단 뉴클레오타이드가 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드에 각각 부착되고, 각각의 5' 및 3' 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드가 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 각각의 5' 및 3' 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오타이드에 부착되고,

[1012] 적절한 경우에 제2 가닥의 3' 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결이 추가로 존재할 수 있고, 그에 의해 3' 말단 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드에 부착되고, 상기 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오타이드에 부착되고/거나,

[1013] 적절한 경우에 제2 가닥의 5' 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결이 추가로 존재할 수 있고, 그에 의해 5' 말단 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드에 부착되고, 상기 끝에서 두 번째 뉴클레오타이드는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결에 의해 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오타이드에 부착된 것인 핵산.

[1014] 9. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,

[1015] 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[1016] 변형 패턴 1:

[1017] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,

[1018] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[1019] 또는 변형 패턴 2:

[1020] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[1021] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[1022] 또는 변형 패턴 3:

[1023] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[1024] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[1025] 또는 변형 패턴 4:

[1026] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[1027] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[1028] 또는 변형 패턴 5:

[1029] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[1030] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me

[1031] 10. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분

적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,

[1032] 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[1033] 변형 패턴 1:

[1034] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,

[1035] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[1036] 또는 변형 패턴 2:

[1037] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[1038] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[1039] 또는 변형 패턴 3:

[1040] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[1041] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[1042] 또는 변형 패턴 4:

[1043] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[1044] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[1045] 또는 변형 패턴 5:

[1046] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[1047] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[1048] 또는 변형 패턴 6:

[1049] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

[1050] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me

[1051] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결임).

[1052] 11. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,

[1053] 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:

[1054] 변형 패턴 1:

- [1055] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me,
- [1056] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1057] 또는 변형 패턴 2:
- [1058] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,
- [1059] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1060] 또는 변형 패턴 3:
- [1061] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,
- [1062] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1063] 또는 변형 패턴 4:
- [1064] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,
- [1065] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1066] 또는 변형 패턴 5:
- [1067] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,
- [1068] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1069] 또는 변형 패턴 6:
- [1070] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me,
- [1071] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1072] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임).
- [1073] 12. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,
- [1074] 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [1075] 변형 패턴 1:
- [1076] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,
- [1077] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1078] 또는 변형 패턴 2:

- [1079] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [1080] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1081] 또는 변형 패턴 3:
- [1082] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [1083] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1084] 또는 변형 패턴 4:
- [1085] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [1086] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1087] 또는 변형 패턴 5:
- [1088] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [1089] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1090] 또는 변형 패턴 6:
- [1091] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1092] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1093] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오타이드를 나타냄).
- [1094] 13. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,
- [1095] 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오타이드는 하기와 같은 2' 당 및 무염기성 변형 패턴을 포함하는 것인 핵산:
- [1096] 변형 패턴 1:
- [1097] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me - ia - ia,
- [1098] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1099] 또는 변형 패턴 2:
- [1100] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,
- [1101] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1102] 또는 변형 패턴 3:

- [1103] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,
- [1104] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1105] 또는 변형 패턴 4:
- [1106] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,
- [1107] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1108] 또는 변형 패턴 5:
- [1109] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia,
- [1110] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1111] 또는 변형 패턴 6:
- [1112] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia
- [1113] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1114] (여기서 ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).
- [1115] 14. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,
- [1116] 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [1117] 변형 패턴 1:
- [1118] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - Me,
- [1119] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1120] 또는 변형 패턴 2:
- [1121] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [1122] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1123] 또는 변형 패턴 3:
- [1124] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [1125] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

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

- [1126] 또는 변형 패턴 4:
- [1127] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [1128] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1129] 또는 변형 패턴 5:
- [1130] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [1131] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1132] 또는 변형 패턴 6:
- [1133] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [1134] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1135] (여기서:
- [1136] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,
- [1137] ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타냄).
- [1138] 15. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,
- [1139] 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [1140] 변형 패턴 1:
- [1141] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F(s)Me(s)Me - ia - ia,
- [1142] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1143] 또는 변형 패턴 2:
- [1144] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,
- [1145] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1146] 또는 변형 패턴 3:
- [1147] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me -F- Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,
- [1148] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1149] 또는 변형 패턴 4:

- [1150] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,
- [1151] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1152] 또는 변형 패턴 5:
- [1153] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,
- [1154] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1155] 또는 변형 패턴 6:
- [1156] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia,
- [1157] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me
- [1158] (여기서:
- [1159] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,
- [1160] ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).
- [1161] 16. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 제2 가닥은:
- [1162] 무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않는 가장 5'인 뉴클레오시드인 제2 가닥의 5' 말단 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥 상의 위치 7이 2'-Me 변형인 당 변형을 포함하는 것을 포함하거나, 또는
- [1163] 상기 제2 가닥은 하기 변형 패턴을 포함하고:
- [1164] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1165] 여기서 제1 가닥은 하기 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된 변형 패턴을 포함하고, 여기서 위치 1은 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오시드이고, 카운팅 방향은 5' - 3'이고:
- [1166] 적어도 위치 2, 14 및 16에서의 2'-F 당 변형, 및/또는
- [1167] 위치 17 내지 23에서의 2'-Me 당 변형, 및/또는
- [1168] 위치 1, 3 내지 5, 10 내지 13에서의 2'-Me 당 변형, 및/또는
- [1169] 위치 7에서의 2'-Me 당 변형 또는 위치 7에서의 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [1170] 위치 6에서의 2'-F 당 변형 또는 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [1171] 위치 8 및 9는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형일 수 있고, 전형적으로 동일한 2' 당 변형일 수 있음,
- [1172] 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함할 수 있거나:
- [1173] Me - F - Me - Me - Me - (M)₄ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

- [1174] (여기서 M은 전형적으로 위치 6에 존재할 수 있는 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, 이는 전형적으로 2'-Me 당 변형이 위치 7에 존재하는 것일 수 있음),
- [1175] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [1176] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - (M2)₃ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1177] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [1178] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [1179] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1180] (여기서 M1은 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [1181] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [1182] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1183] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타내고, 전형적으로 M2는 동일한 2' 당 변형일 수 있음).
- [1184] 17. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 제2 가닥은:
- [1185] 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역의 2개의 연속 무염기성 뉴클레오타이드, 및
- [1186] 무염기성 뉴클레오타이드를 포함하지 않는 가장 5'인 뉴클레오타이드인 제2 가닥의 5' 말단 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥 상의 위치 7이 2'-Me 변형인 당 변형을 포함함
- [1187] 을 포함하고,
- [1188] 임의로 여기서 제1 가닥은 하기 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된 변형 패턴을 포함하고, 여기서 위치 1은 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오타이드이고, 카운팅 방향은 5' - 3'이고:
- [1189] 적어도 위치 2, 14 및 16에서의 2'-F 당 변형, 및/또는
- [1190] 위치 17 내지 23에서의 2'-Me 당 변형, 및/또는
- [1191] 위치 1, 3 내지 5, 10 내지 13에서의 2'-Me 당 변형, 및/또는
- [1192] 위치 7에서의 2'-Me 당 변형 또는 위치 7에서의 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [1193] 위치 6에서의 2'-F 당 변형 또는 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [1194] 위치 8 및 9는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형일 수 있고, 전형적으로 동일한 2' 당 변형일 수 있음,
- [1195] 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함할 수 있거나:
- [1196] Me - F - Me - Me - Me - (M)₄ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me

- [1197] (여기서 M은 전형적으로 위치 6에 존재할 수 있는 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, 이는 전형적으로 2'-Me 당 변형이 위치 7에 존재하는 것일 수 있음),
- [1198] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [1199] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - (M2)₃ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1200] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [1201] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [1202] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1203] (여기서 M1은 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [1204] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [1205] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1206] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타내고, 전형적으로 M2는 동일한 2' 당 변형일 수 있음).
- [1207] 18. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 제2 가닥은 하기를 포함하고:
- [1208] 여기서 2개의 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이 각각 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에서 3개의 연속 위치들 사이에 존재하고, 그에 의해 상기 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에서의 말단 뉴클레오시드가 각각 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 또는 3' 인접한 끝에서 두 번째 뉴클레오시드에 각각 부착되고, 각각의 5' 또는 3' 끝에서 두 번째 뉴클레오시드가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결에 의해 각각의 5' 또는 3' 인접한 끝에서 세 번째 뉴클레오시드에 부착됨, 및
- [1209] 무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않는 가장 5'인 뉴클레오시드인 제2 가닥의 5' 말단 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥 상의 위치 7이 2'-Me 변형인 당 변형을 포함함,
- [1210] 임의로 여기서 제1 가닥은 하기 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된 변형 패턴을 포함하고, 여기서 위치 1은 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오시드이고, 카운팅 방향은 5' - 3'이고:
- [1211] 적어도 위치 2, 14 및 16에서의 2'-F 당 변형, 및/또는
- [1212] 위치 17 내지 23에서의 2'-Me 당 변형, 및/또는
- [1213] 위치 1, 3 내지 5, 10 내지 13에서의 2'-Me 당 변형, 및/또는
- [1214] 위치 7에서의 2'-Me 당 변형 또는 위치 7에서의 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [1215] 위치 6에서의 2'-F 당 변형 또는 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [1216] 위치 8 및 9는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형일 수 있고, 전형적으로 동일한 2' 당 변형일 수 있음,

- [1217] 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함할 수 있거나:
- [1218] Me - F - Me - Me - Me - (M)₄ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1219] (여기서 M은 전형적으로 위치 6에 존재할 수 있는 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, 이는 전형적으로 2'-Me 당 변형이 위치 7에 존재하는 것일 수 있음),
- [1220] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [1221] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - (M2)₃ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1222] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [1223] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [1224] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1225] (여기서 M1은 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [1226] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [1227] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1228] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타내고, 전형적으로 M2는 동일한 2' 당 변형일 수 있음).
- [1229] 19. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 제2 가닥은:
- [1230] 무염기성 뉴클레오시드를 포함하지 않는 가장 5'인 뉴클레오시드인 제2 가닥의 5' 말단 위치 1로부터 카운팅하여 제2 가닥 상의 위치 7이 2'-Me 변형인 당 변형을 포함함, 및
- [1231] 제2 가닥의 3' 말단에서 핵산이 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합되고, 여기서 리간드 모이어티는 전형적으로 링커를 통해 핵산에 접합된
- [1232] (i) 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드, 및/또는
- [1233] (ii) 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드 유도체, 및/또는
- [1234] (iii) 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드 및/또는 그의 유도체를 포함함
- [1235] 를 포함함
- [1236] 을 포함하고,
- [1237] 임의로 여기서 제1 가닥은 하기 또는 그의 임의의 조합으로부터 선택된 변형 패턴을 포함하고, 여기서 위치 1은 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오시드이고, 카운팅 방향은 5' - 3'이고:
- [1238] 적어도 위치 2, 14 및 16에서의 2'-F 당 변형, 및/또는
- [1239] 위치 17 내지 23에서의 2'-Me 당 변형, 및/또는
- [1240] 위치 1, 3 내지 5, 10 내지 13에서의 2'-Me 당 변형, 및/또는

- [1241] 위치 7에서의 2'-Me 당 변형 또는 위치 7에서의 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [1242] 위치 6에서의 2'-F 당 변형 또는 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산, 및/또는
- [1243] 위치 8 및 9는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형일 수 있고, 전형적으로 동일한 2' 당 변형일 수 있음,
- [1244] 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함할 수 있거나:
- [1245] Me - F - Me - Me - Me - (M)₄ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1246] (여기서 M은 전형적으로 위치 6에 존재할 수 있는 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, 이는 전형적으로 2'-Me 당 변형이 위치 7에 존재하는 것일 수 있음),
- [1247] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [1248] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - (M2)₃ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1249] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [1250] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:
- [1251] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1252] (여기서 M1은 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타냄),
- [1253] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하는 것인 핵산:
- [1254] Me - F - Me - Me - Me - (M1) - Me - (M2)₂ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1255] (여기서 M1은 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산을 나타내고, M2는 2'-Me 당 변형 및 2'-F 당 변형으로부터 선택된 변형을 나타내고, 전형적으로 M2는 동일한 2' 당 변형일 수 있음).
- [1256] 20. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 가닥은 하기 2' 당 및 무염기성 변형 패턴을 포함하고:
- [1257] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1258] 제1 가닥은 하기로부터 선택된 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고, 여기서 위치 1은 제1 가닥의 5' 말단 뉴클레오시드이고, 카운팅 방향은 5' - 3'이거나:
- [1259] (5'- 3') Me - F - Me - Me - Me - (M)₄ - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me
- [1260] (여기서 M은 전형적으로 위치 6에 존재할 수 있는 2'-Me 당 변형, 2'-F 당 변형 및 열 탈안정화 변형, 예컨대 전형적으로 변형된 비잠금 핵산 또는 글리콜 핵산으로부터 선택된 변형을 나타내고, 이는 전형적으로 2'-Me 당 변형이 위치 7에 존재하는 것일 수 있음),
- [1261] 또는 그에 의해 전형적으로 제1 가닥은 하기 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:

오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).

[1283] 23. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서, 여기서 상기 제2 가닥은 하기 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴을 포함하는 것인 핵산:

[1284] 변형 패턴 1:

[1285] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia -F(s)Me(s) F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F, 하기와 임의로 조합됨

[1286] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me(s)F(s)Me,

[1287] 또는 변형 패턴 2:

[1288] 제2 가닥 (5'-3'): F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F(s)Me(s)F - ia - ia, 하기와 임의로 조합됨

[1289] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s)F(s)Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me - F - Me(s)F(s)Me

[1290] (여기서:

[1291] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,

[1292] ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).

[1293] 24. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,

[1294] 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하거나:

[1295] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[1296] 여기서 상기 제1 가닥의 2'-Me 또는 2'-F 변형된 뉴클레오시드는 하기 변형 패턴 (5'-3') 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:

[1297] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[1298] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[1299] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[1300] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[1301] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

[1302] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

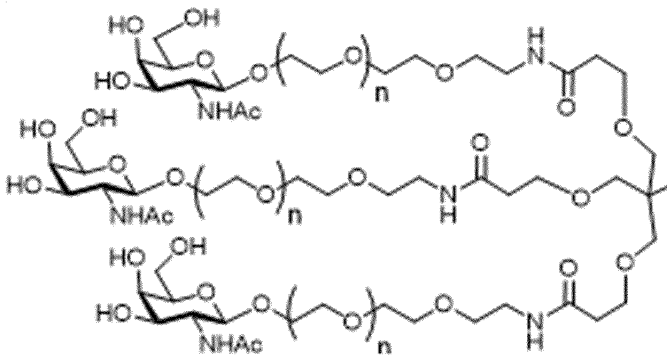
[1303] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,

- [1304] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - F - Me - F- Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1305] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1306] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1307] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1308] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1309] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1310] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me,
- [1311] (여기서 (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결임).
- [1312] 25. 표적 유전자로부터 전사된 RNA의 부분에 적어도 부분적으로 상보적인 제1 가닥, 및 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적인 제2 가닥을 포함하는 듀플렉스 영역을 포함하는, 표적 유전자의 발현을 억제하기 위한 핵산으로서,
- [1313] 여기서 상기 제2 및 제1 가닥의 뉴클레오시드는 하기와 같은 2' 당, 무염기성 및 결합 변형 패턴 (5'-3')을 포함하고:
- [1314] 제2 가닥 (5'-3'): Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [1315] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me, 또는
- [1316] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [1317] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - ia - ia, 또는
- [1318] 제2 가닥 (5'-3'): ia - ia - Me(s)Me(s)Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [1319] 제2 가닥 (5'-3'): Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s)Me - ia - ia
- [1320] 여기서 상기 제1 가닥의 2'-Me 또는 2'-F 변형된 뉴클레오시드는 하기 변형 패턴 (5'-3') 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산:
- [1321] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [1322] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F- Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [1323] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [1324] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는

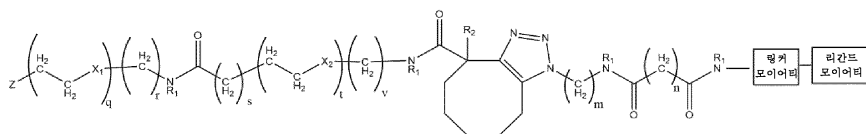
- [1325] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [1326] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [1327] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me, 또는
- [1328] 제1 가닥 (5'-3'): Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me,
- [1329] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - Me - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1330] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1331] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1332] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - F - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1333] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1334] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1335] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - F - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me, 또는
- [1336] 제1 가닥 (5'-3'): Me(s) F(s) Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - Me - F - Me - F - Me - Me - Me - Me - Me - Me(s)Me(s) Me,
- [1337] (여기서:
- [1338] (s)는 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결이고,
- [1339] ia는 역전된 무염기성 뉴클레오시드를 나타내고, ia - ia에 의해 나타내어진 바와 같은 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 제2 가닥의 3' 말단에 존재하는 경우, 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드는 전형적으로 2 뉴클레오시드 오버행에 존재함).
- [1340] 26. 임의의 상기 문장에 있어서, 상기 제1 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 것인 핵산.
- [1341] 27. 임의의 상기 문장에 있어서, 상기 제1 가닥이 표 3에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드를 포함하는 것인 핵산.
- [1342] 28. 문장 26 또는 27에 있어서, 제1 가닥이 문장 26 또는 27에 정의된 서열 중 어느 하나의 뉴클레오시드 2-18을 포함하는 것인 핵산.
- [1343] 29. 임의의 상기 문장에 있어서, 제2 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 제2 가닥이 17개의 인접 뉴클레오시드에 걸쳐 제1 가닥에 대해 적어도 85% 상보성인 영역을 갖는 것인 핵산.
- [1344] 30. 임의의 상기 문장에 있어서, 제2 가닥이 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나와 0 또는 1개의 뉴클레오시드가 상이한 적어도 17개의 인접 뉴클레오시드의 뉴클레오시드 서열을 포함하고, 제2 가닥이 17개의 인접 뉴클레오시드에 걸쳐 제1 가닥에 대해 적어도 85% 상보성인 영역을 갖는 것인 핵산.
- [1345] 31. 임의의 상기 문장에 있어서, 제1 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는

것인 핵산.

- [1346] 32. 임의의 상기 문장에 있어서, 제1 가닥이 표 3에 열거된 바와 같은 제1 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.
- [1347] 33. 임의의 상기 문장에 있어서, 제2 가닥이 표 2에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.
- [1348] 34. 임의의 상기 문장에 있어서, 제2 가닥이 표 4에 열거된 바와 같은 제2 가닥 서열 중 어느 하나를 포함하는 것인 핵산.
- [1349] 35. 임의의 상기 문장에 있어서, siRNA 올리고뉴클레오타이드인 핵산.
- [1350] 36. 임의의 상기 문장에 있어서, 핵산이 1개 이상의 리간드 모이어티에 직접적으로 또는 간접적으로 접합되고, 임의로 여기서 상기 리간드 모이어티가 제2 가닥의 말단 영역, 전형적으로 그의 3' 말단 영역에 존재하는 것인 핵산.
- [1351] 37. 문장 36에 있어서, 리간드 모이어티가
- [1352] 링커를 통해 핵산에 접합된
- [1353] (i) 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드, 및/또는
- [1354] (ii) 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드 유도체, 및/또는
- [1355] (iii) 1개 이상의 N-아세틸 갈락토사민 (GalNAc) 리간드 및/또는 그의 유도체
- [1356] 를 포함하는 것인 핵산.
- [1357] 38. 문장 37에 있어서, 상기 1개 이상의 GalNAc 리간드 및/또는 GalNAc 리간드 유도체가 핵산의 제2 가닥의 5' 또는 3' 말단 영역에, 전형적으로 그의 3' 말단 영역에서 직접적으로 또는 간접적으로 접합된 것인 핵산.
- [1358] 39. 문장 36 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 리간드 모이어티가 하기 구조를 포함하는 것인 핵산.

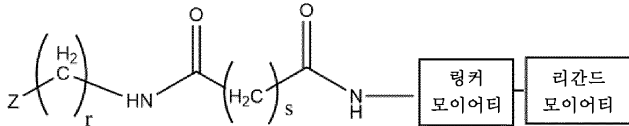


- [1359]
- [1360] 40. 문장 36 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 하기 구조를 갖는 핵산:



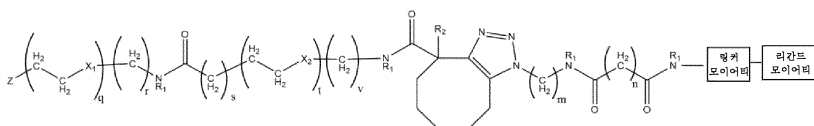
- [1361]
- [1362] 여기서:
- [1363] R₁은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1364] R₂는 수소, 히드록시, -OC₁₋₃알킬, -C(=O)OC₁₋₃알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1365] X₁ 및 X₂는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1366] m은 1 내지 6의 정수이고;

- [1367] n은 1 내지 10의 정수이고;
- [1368] q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,
- [1369] (i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;
- [1370] (ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;
- [1371] Z는 올리고뉴클레오시드이다.
- [1372] 41. 문장 36 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 하기 구조를 갖는 핵산:



- [1373] 여기서:
- [1374] r 및 s는 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;
- [1375] Z는 올리고뉴클레오시드이다.
- [1376] 42. 임의의 상기 문장에 따른 핵산을 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물.
- [1377] 43. 임의의 상기 문장에 있어서, 요법에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.
- [1378] 44. 임의의 상기 문장에 있어서, 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 지혈 장애와 관련된 질환, 예컨대 혈우병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.
- [1379] 45. 임의의 상기 문장에 있어서, 당뇨병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.
- [1380] 46. 임의의 상기 문장에 있어서, 심혈관 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 핵산 또는 제약 조성물.
- [1381] 한 측면에서, 본 발명은 하기 문장 1-101의 화합물, 공정, 조성물 또는 용도에 적용될 수 있으며, 여기서 문장 1-101에서의 임의의 화학식에 대한 언급은 문장 1-101 내에서 정의된 화학식만을 지칭한다. 이들 화학식을 도 5에 재현한다. 구체적으로, 임의의 하기 문장에서 Z에 의해 나타내어지는 올리고뉴클레오시드 모이어티는 하기 정의된 바와 같은 ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하기 위한 핵산을 포함할 수 있다.

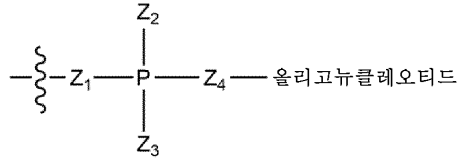
- [1383] 1. 하기 구조를 포함하는 화합물:



- [1384] 여기서:
- [1385] R₁은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1386] R₂는 수소, 히드록시, -OC₁₋₃알킬, -C(=O)OC₁₋₃알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1387] X₁ 및 X₂는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1388] m은 1 내지 6의 정수이고;
- [1389] n은 1 내지 10의 정수이고;
- [1390] q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,
- [1391] (i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;
- [1392] (ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;
- [1393]

- [1394] Z는 올리고뉴클레오타이드 모이어티이다.
- [1395] 2. 문장 1에 있어서, R_1 이 각 경우에 수소인 화합물.
- [1396] 3. 문장 1에 있어서, R_1 이 메틸인 화합물.
- [1397] 4. 문장 1에 있어서, R_1 이 에틸인 화합물.
- [1398] 5. 문장 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R_2 가 히드록시인 화합물.
- [1399] 6. 문장 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, R_2 가 할로인 화합물.
- [1400] 7. 문장 6에 있어서, R_2 가 플루오로인 화합물.
- [1401] 8. 문장 6에 있어서, R_2 가 클로로인 화합물.
- [1402] 9. 문장 6에 있어서, R_2 가 브로모인 화합물.
- [1403] 10. 문장 6에 있어서, R_2 가 아이오도인 화합물.
- [1404] 11. 문장 6에 있어서, R_2 가 니트로인 화합물.
- [1405] 12. 문장 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, X_1 이 메틸렌인 화합물.
- [1406] 13. 문장 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, X_1 이 산소인 화합물.
- [1407] 14. 문장 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, X_1 이 황인 화합물.
- [1408] 15. 문장 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, X_2 가 메틸렌인 화합물.
- [1409] 16. 문장 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, X_2 가 산소인 화합물.
- [1410] 17. 문장 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, X_2 가 황인 화합물.
- [1411] 18. 문장 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, $m = 3$ 인 화합물.
- [1412] 19. 문장 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, $n = 6$ 인 화합물.
- [1413] 20. 문장 13 및 15에 있어서, X_1 이 산소이고, X_2 가 메틸렌이고, 바람직하게는 하기인 화합물:
- [1414] $q = 1,$
- [1415] $r = 2,$
- [1416] $s = 1,$
- [1417] $t = 1,$
- [1418] $v = 1.$
- [1419] 21. 문장 12 및 15에 있어서, X_1 및 X_2 둘 다 메틸렌이고, 바람직하게는 하기인 화합물:
- [1420] $q = 1,$
- [1421] $r = 3,$
- [1422] $s = 1,$
- [1423] $t = 1,$
- [1424] $v = 1.$

[1425] 22. 문장 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, Z가 하기인 화합물:



[1426]

[1427] 여기서:

[1428] Z₁, Z₂, Z₃, Z₄는 각 경우에 독립적으로 산소 또는 황이고;

[1429] P 및 Z₂, 및 P 및 Z₃ 사이의 하나의 결합은 단일 결합이고, 다른 결합은 이중 결합이다.

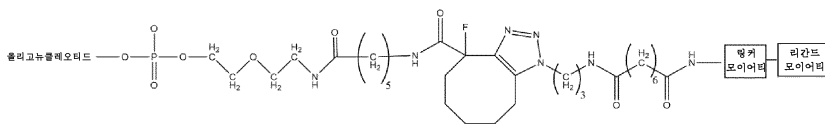
[1430] 23. 문장 22에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드가 표적 유전자의 발현을 조정, 바람직하게는 억제할 수 있는 RNA 화합물인 화합물.

[1431] 24. 문장 23에 있어서, 상기 RNA 화합물이 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖는 것인 화합물.

[1432] 25. 문장 24에 있어서, RNA 화합물이 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[1433] 26. 문장 24에 있어서, RNA 화합물이 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

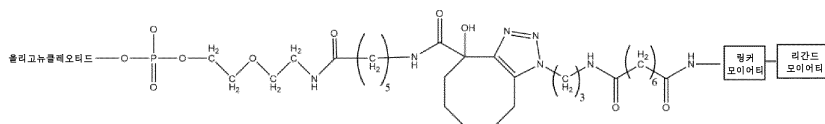
[1434] 27. 하기 화학식 (II)의 화합물.



화학식 (II)

[1435]

[1436] 28. 하기 화학식 (III)의 화합물.



화학식 (III)

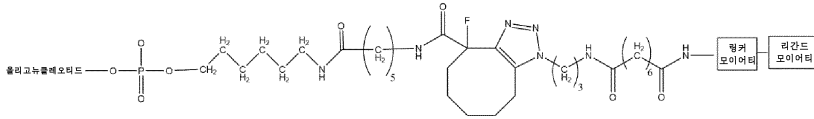
[1437]

[1438] 29. 문장 27 또는 28에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[1439] 30. 문장 27에 정의된 바와 같은 화학식 (II)의 화합물 및 문장 28에 정의된 바와 같은 화학식 (III)의 화합물을 임의로 문장 29에 따라 포함하는 조성물.

[1440] 31. 문장 30에 있어서, 상기 문장 28에 정의된 바와 같은 화학식 (III)의 화합물이 상기 조성물의 10 내지 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 것인 조성물.

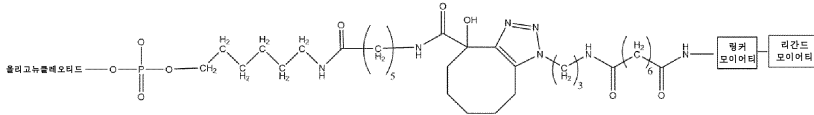
[1441] 32. 하기 화학식 (IV)의 화합물.



화학식 (IV)

[1442]

[1443] 33. 하기 화학식 (V)의 화합물.



화학식 (V)

[1444]

[1445] 34. 문장 32 또는 33에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[1446] 35. 문장 32에 정의된 바와 같은 화학식 (IV)의 화합물 및 문장 33에 정의된 바와 같은 화학식 (V)의 화합물을 임의로 문장 34에 따라 포함하는 조성물.

[1447] 36. 문장 35에 있어서, 상기 문장 33에 정의된 바와 같은 화학식 (V)의 화합물이 상기 조성물의 10 내지 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 것인 조성물.

[1448] 37. 문장 1 내지 29, 또는 32 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 2' 위치에서 변형된 1개 이상의 리보스, 바람직하게는 2' 위치에서 변형된 복수의 리보스를 추가로 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하는 것인 화합물.

[1449] 38. 문장 37에 있어서, 변형이 2'-O-메틸, 2'-데옥시-플루오로 및 2'-데옥시로부터 선택되는 것인 화합물.

[1450] 39. 문장 1 내지 29, 또는 32 내지 34, 또는 37 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 1개 이상의 단부에서 1개 이상의 분해 보호 모이어티를 추가로 포함하는 것인 화합물.

[1451] 40. 문장 39에 있어서, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 리간드 모이어티를 보유하는 올리고뉴클레오타이드 가닥의 단부에 존재하지 않고/거나, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결, 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결 및 역전된 무염기성 뉴클레오타이드로부터 선택되고, 여기서 상기 역전된 무염기성 뉴클레오타이드가 리간드 모이어티를 보유하는 가닥의 원위 단부에 존재하는 것인 화합물.

[1452] 41. 문장 1 내지 29, 또는 32 내지 34, 또는 37 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 문장 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 리간드 모이어티가 1개 이상의 리간드를 포함하는 것인 화합물.

[1453] 42. 문장 41에 있어서, 상기 문장 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 리간드 모이어티가 1개 이상의 탄수화물 리간드를 포함하는 것인 화합물.

[1454] 43. 문장 42에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 모노사카라이드, 디사카라이드, 트리스카라이드, 테트라사카라이드, 올리고사카라이드 또는 폴리사카라이드일 수 있는 것인 화합물.

[1455] 44. 문장 43에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 1개 이상의 갈락토스 모이어티, 1개 이상의 락토스 모이어티, 1개 이상의 N-아세틸갈락토사민 모이어티, 및/또는 1개 이상의 만노스 모이어티를 포함하는 것인 화합물.

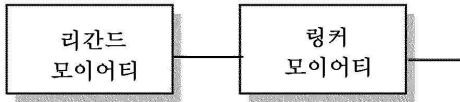
[1456] 45. 문장 44에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 1개 이상의 N-아세틸-갈락토사민 모이어티를 포함하는 것인 화합물.

[1457] 46. 문장 45에 있어서, 2 또는 3개의 N-아세틸갈락토사민 모이어티를 포함하는 화합물.

[1458] 47. 문장 41 내지 제46 중 어느 하나에 있어서, 상기 1개 이상의 리간드가 선형 배위 또는 분지형 배위로 부착된 것인 화합물.

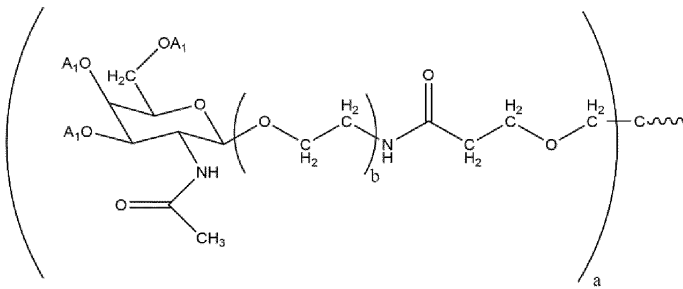
[1459] 48. 문장 47에 있어서, 상기 1개 이상의 리간드가 이중안테나 또는 삼중안테나 분지형 배위로서 부착된 것인 화합물.

[1460] 49. 문장 46 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 문장 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 모이어티:



[1461]

[1462] 이 하기 화학식 (VIa), (VIb) 또는 (VIc) 중 임의의 것, 바람직하게는 하기 화학식 (VIa)인 화합물:



화학식 (VIa)

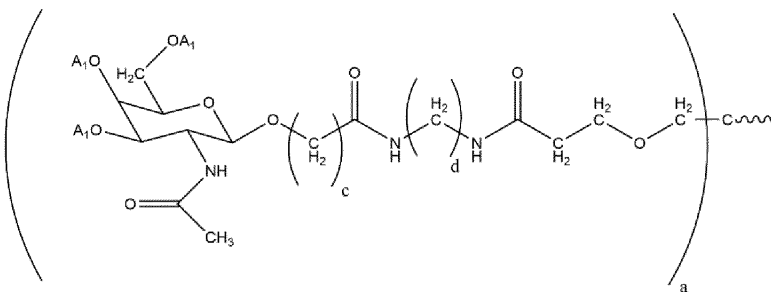
[1463]

[1464] (여기서:

[1465] A₁은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[1466] a는 2 또는 3의 정수이고;

[1467] b는 2 내지 5의 정수임); 또는



화학식 (VIb)

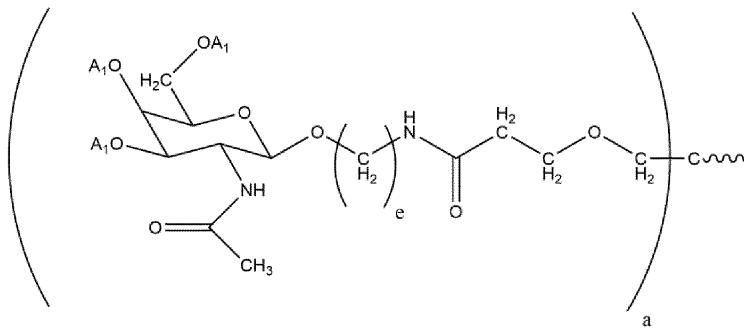
[1468]

[1469] (여기서:

[1470] A₁은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[1471] a는 2 또는 3의 정수이고;

[1472] c 및 d는 독립적으로 1 내지 6의 정수임); 또는



화학식 (VIc)

[1473]

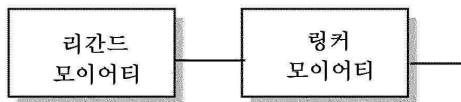
[1474] (여기서:

[1475] A₁은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[1476] a는 2 또는 3의 정수이고;

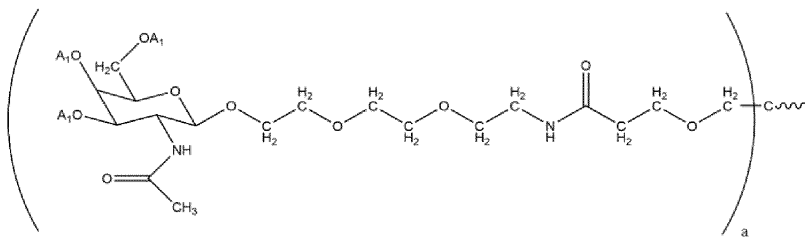
[1477] e는 2 내지 10의 정수임).

[1478] 50. 문장 46 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 문장 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 모이어티:



[1479]

[1480] 이 하기 화학식 (VII)인 화합물:



화학식 (VII)

[1481]

[1482] (여기서:

[1483] A₁은 수소이고;

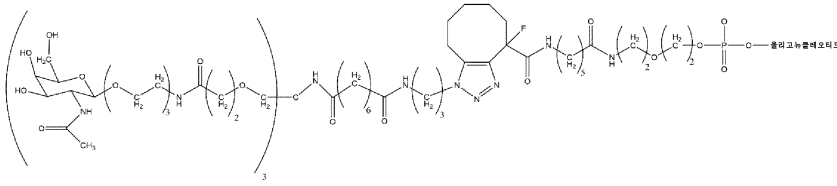
[1484] a는 2 또는 3의 정수임).

[1485] 51. 문장 49 또는 50에 있어서, a = 2인 화합물.

[1486] 52. 문장 49 또는 50에 있어서, a = 3인 화합물.

[1487] 53. 문장 49에 있어서, b = 3인 화합물.

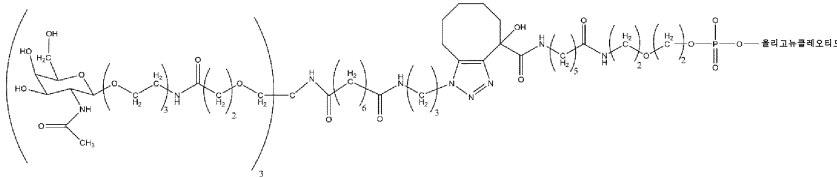
[1488] 54. 하기 화학식 (VIII)의 화합물.



화학식 (VIII)

[1489]

[1490] 55. 하기 화학식 (IX)의 화합물.



화학식 (IX)

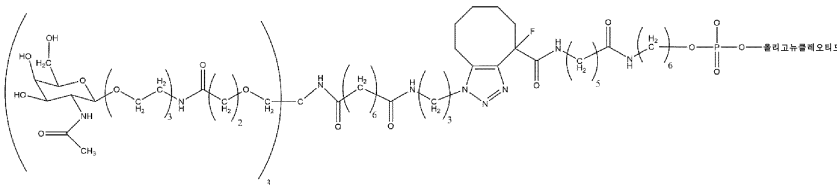
[1491]

[1492] 56. 문장 54 또는 55에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[1493] 57. 문장 54에 정의된 바와 같은 화학식 (VIII)의 화합물 및 문장 55에 정의된 바와 같은 화학식 (IX)의 화합물을 임의로 문장 56에 따라 포함하는 조성물.

[1494] 58. 문장 57에 있어서, 상기 문장 55에 정의된 바와 같은 화학식 (IX)의 화합물이 상기 조성물의 10 내지 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 것인 조성물.

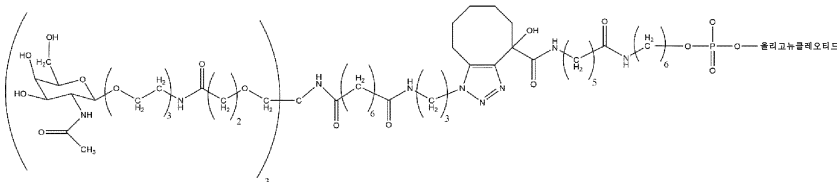
[1495] 59. 하기 화학식 (X)의 화합물.



화학식 (X)

[1496]

[1497] 60. 하기 화학식 (XI)의 화합물.



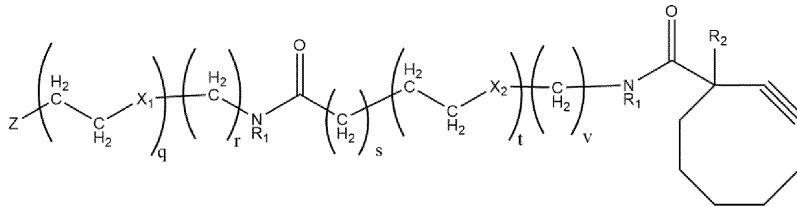
화학식 (XI)

[1498]

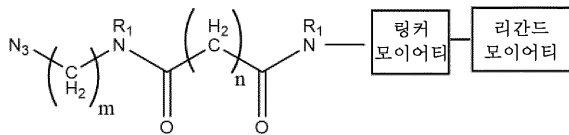
[1499] 61. 문장 59 또는 60에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.

[1500] 62. 문장 59에 정의된 바와 같은 화학식 (X)의 화합물 및 문장 60에 정의된 바와 같은 화학식 (XI)의 화합물을 임의로 문장 61에 따라 포함하는 조성물.

- [1501] 63. 문장 62에 있어서, 상기 문장 60에 정의된 바와 같은 화학식 (XI)의 화합물이 상기 조성물의 10 내지 15 중량% 범위의 양으로 존재하는 것인 조성물.
- [1502] 64. 문장 54 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 2' 위치에서 변형된 1개 이상의 리보스, 바람직하게는 2' 위치에서 변형된 복수의 리보스를 추가로 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하는 것인 화합물.
- [1503] 65. 문장 64에 있어서, 변형이 2'-O-메틸, 2'-데옥시-플루오로 및 2'-데옥시로부터 선택되는 것인 화합물.
- [1504] 66. 문장 54 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 1개 이상의 단부에서 1개 이상의 분해 보호 모이어티를 추가로 포함하는 것인 화합물.
- [1505] 67. 문장 66에 있어서, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 리간드 모이어티를 보유하는 올리고뉴클레오타이드 가닥의 단부에 존재하지 않고/거나, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 포스포로티오에이트 뉴클레오타이드간 연결, 포스포로디티오에이트 뉴클레오타이드간 연결 및 역전된 무염기성 뉴클레오타이드로부터 선택되고, 여기서 상기 역전된 무염기성 뉴클레오타이드가 문장 54, 55, 59 또는 60 중 임의의 것에서의 화학식 (VIII), (IX), (X) 또는 (XI) 중 임의의 것에 제시된 바와 같은 리간드 모이어티를 보유하는 가닥의 원위 단부에 존재하는 것인 화합물.
- [1506] 68. 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법으로서, 하기 화학식 (XII) 및 (XIII)의 화합물을 반응시키고:



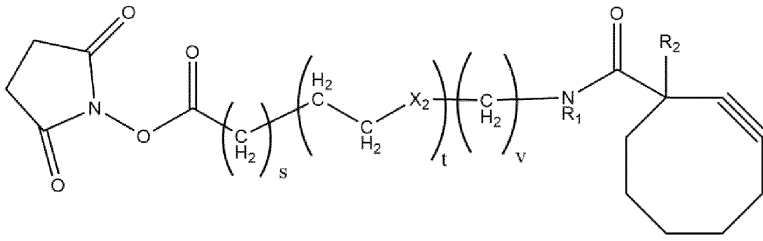
화학식 (XII)



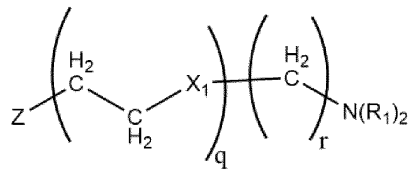
화학식 (XIII)

- [1507] (본원에서:
- [1508] R₁은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1509] R₂는 수소, 히드록시, -OC₁₋₃알킬, -C(=O)OC₁₋₃알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1510] X₁ 및 X₂는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1511] m은 1 내지 6의 정수이고;
- [1512] n은 1 내지 10의 정수이고;
- [1513] q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,
- [1514] (i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;
- [1515] (ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;
- [1516] Z는 올리고뉴클레오타이드 모이어티임);
- [1517] 적절한 경우에 리간드의 탈보호 및/또는 올리고뉴클레오타이드 모이어티에 대한 제2 가닥의 어닐링을 수행하는 것을 포함하는 방법.

[1519] 69. 문장 68에 있어서, 화학식 (XII)의 화합물이 하기 화학식 (XIV) 및 (XV)의 화합물을 반응시켜 제조되는 것인 방법:



화학식 (XIV)

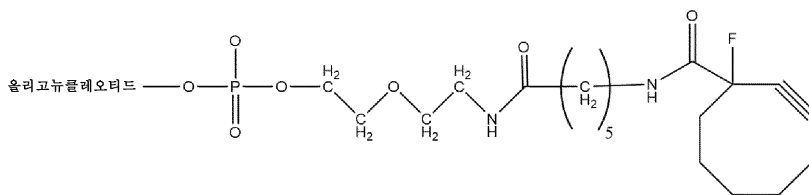


화학식 (XV)

- [1520]
- [1521] R₁은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1522] R₂는 수소, 히드록시, -OC₁₋₃알킬, -C(=O)OC₁₋₃알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1523] X₁ 및 X₂는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1524] q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,
- [1525] (i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;
- [1526] (ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;
- [1527] Z는 올리고뉴클레오타이드 모이어티이다.

[1528] 70. 문장 68에 있어서, 문장 20, 25, 27, 29, 54, 56 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 57, 58 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법으로서, 여기서:

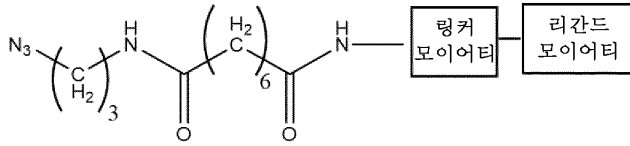
[1529] 화학식 (XII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIa)이고:



화학식 (XIIa)

[1530]

[1531] 화학식 (XIII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIIa)이고:



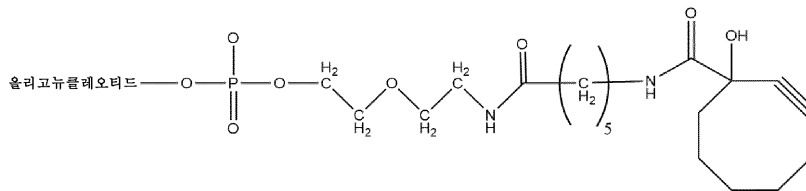
화학식 (XIIIa)

[1532]

[1533] 여기서 올리고뉴클레오타이드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[1534] 71. 문장 68에 있어서, 문장 20, 25, 28, 29, 55, 56, 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 57, 58 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법으로서, 여기서:

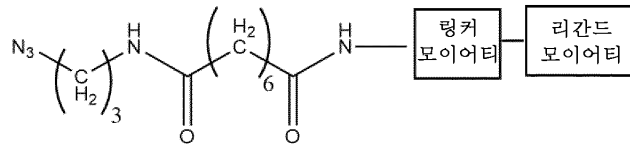
[1535] 화학식 (XII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIb)이고:



화학식 (XIIb)

[1536]

[1537] 화학식 (XIII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIIa)이고:



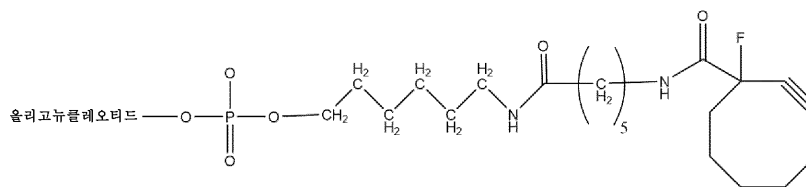
화학식 (XIIIa)

[1538]

[1539] 여기서 올리고뉴클레오타이드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[1540] 72. 문장 68에 있어서, 문장 21, 26, 32, 34, 59, 61 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 35, 36, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법으로서, 여기서:

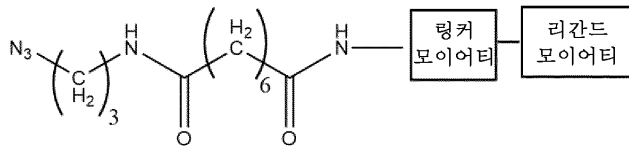
[1541] 화학식 (XII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIc)이고:



화학식 (XIIc)

[1542]

[1543] 화학식 (XIII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIIa)이고:



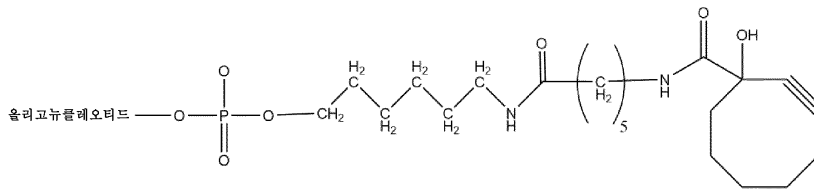
화학식 (XIIIa)

[1544]

[1545] 여기서 올리고뉴클레오타이드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[1546] 73. 문장 68에 있어서, 문장 21, 26, 33, 34, 60, 61 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 35, 36, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법으로서, 여기서:

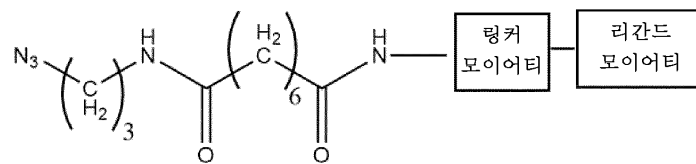
[1547] 화학식 (XII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIId)이고:



화학식 (XIIId)

[1548]

[1549] 화학식 (XIII)의 화합물이 하기 화학식 (XIIIa)이고:



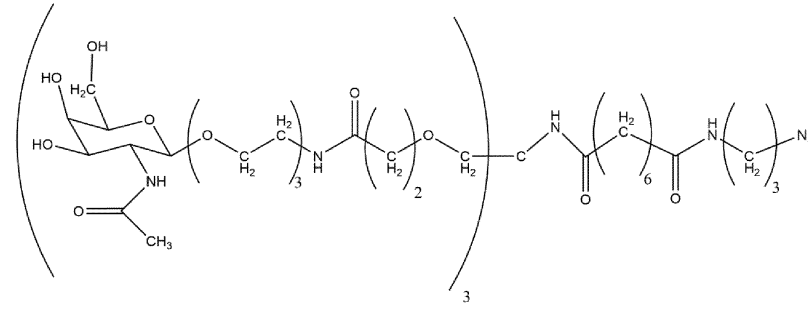
화학식 (XIIIa)

[1550]

[1551] 여기서 올리고뉴클레오타이드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[1552] 74. 문장 70 내지 73 중 어느 하나에 있어서,

[1553] 화학식 (XIIIa)의 화합물이 하기 화학식 (XIIIb)인 방법.

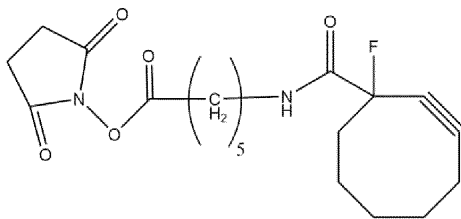


화학식 (XIIIb)

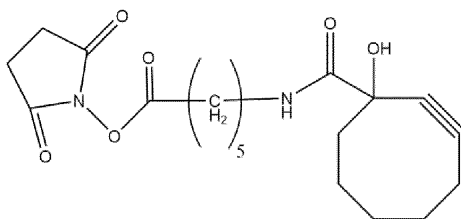
[1554]

[1555] 75. 문장 69에 있어서, 문장 70 내지 73에 따라,

[1556] 화학식 (XIV)의 화합물이 하기 화학식 (XIVa) 또는 화학식 (XIVb)이고:



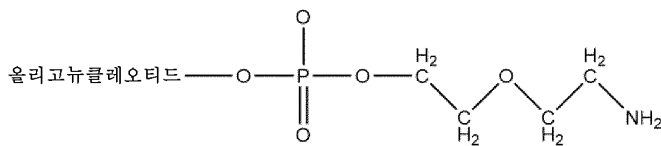
화학식 (XIVa)



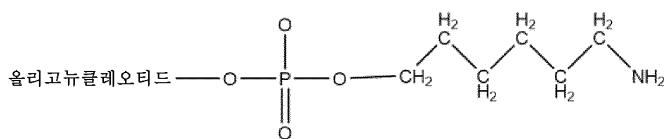
화학식 (XIVb)

[1557]

[1558] 화학식 (XV)의 화합물이 하기 화학식 (XVa) 또는 화학식 (XIVb)이고:



화학식 (XVa)



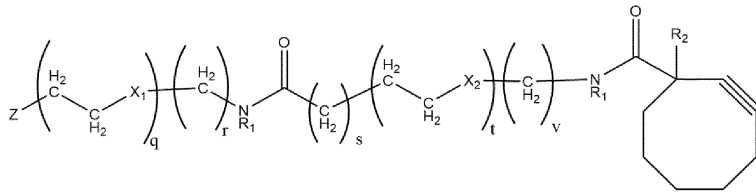
화학식 (XVb)

[1559]

[1560] 여기서 올리고뉴클레오시드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서

각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 (i) 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 화학식 (XVa)의 인접한 포스페이트에 부착되거나, 또는 (ii) 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 화학식 (XVb)의 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[1561] 76. 하기 화학식 (XII)의 화합물:



화학식 (XII)

[1562]

여기서:

[1563]

R₁은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1564]

R₂는 수소, 히드록시, -OC₁₋₃알킬, -C(=O)OC₁₋₃알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1565]

X₁ 및 X₂는 각 경우에 독립적으로 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1566]

q, r, s, t, v는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단,

[1567]

(i) q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;

[1568]

(ii) s, t 및 v는 모두 동시에 0일 수는 없고;

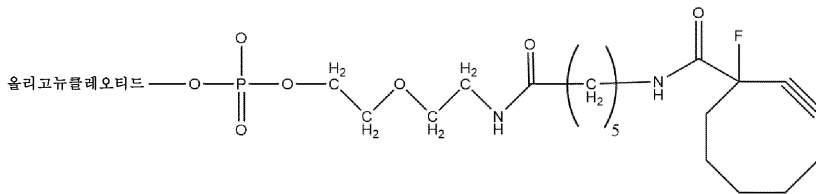
[1569]

Z는 올리고뉴클레오타이드 모이어티이다.

[1570]

[1571]

77. 하기 화학식 (XIIa)의 화합물.

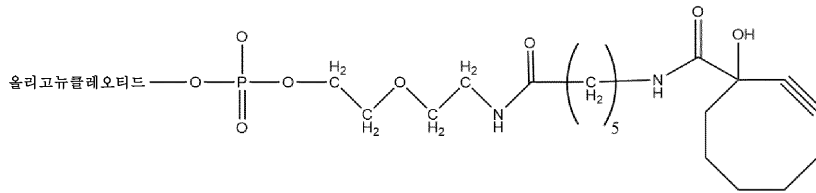


화학식 (XIIa)

[1572]

[1573]

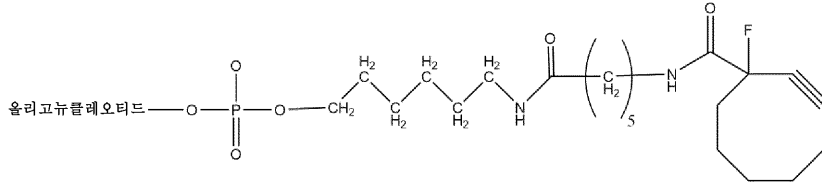
78. 하기 화학식 (XIIb)의 화합물.



화학식 (XIIb)

[1574]

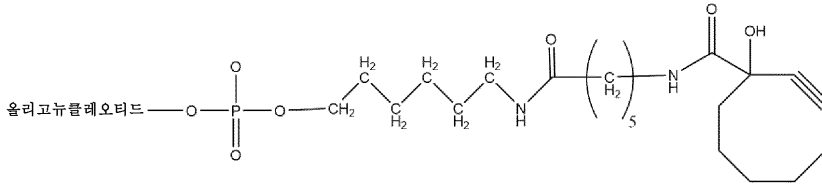
[1575] 79. 화학식 (XIId)의 화합물.



화학식 (XIId)

[1576]

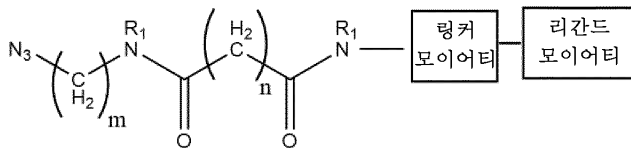
[1577] 80. 화학식 (XIId)의 화합물.



화학식 (XIId)

[1578]

[1579] 81. 하기 화학식 (XIII)의 화합물:



화학식 (XIII)

[1580]

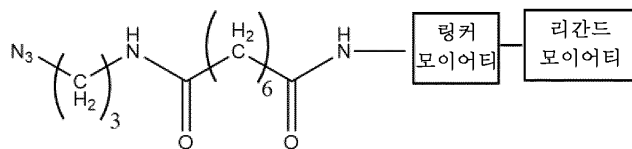
[1581] 여기서:

[1582] R₁은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1583] m은 1 내지 6의 정수이고;

[1584] n은 1 내지 10의 정수이다.

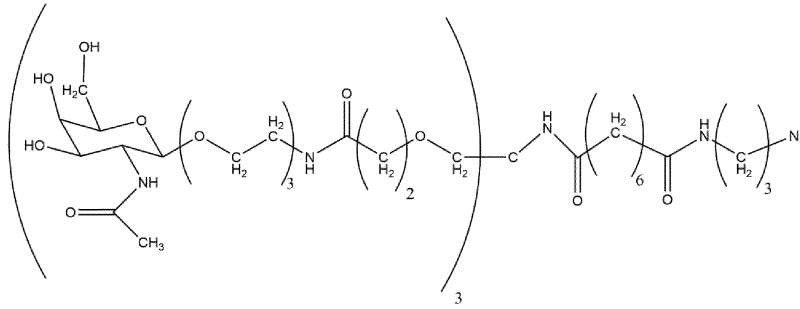
[1585] 82. 하기 화학식 (XIIIa)의 화합물.



화학식 (XIIIa)

[1586]

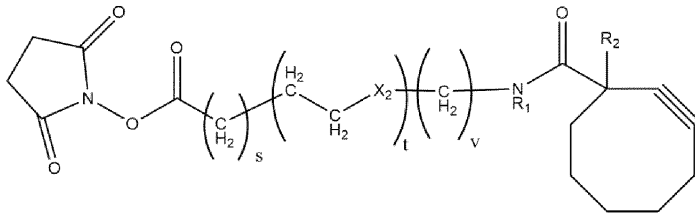
[1587] 83. 하기 화학식 (XIIIb)의 화합물.



화학식 (XIIIb)

[1588]

[1589] 84. 하기 화학식 (XIV)의 화합물:



화학식 (XIV)

[1590]

[1591] 여기서:

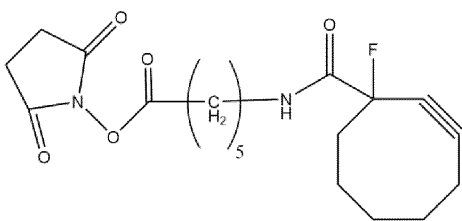
[1592] R_1 은 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1593] R_2 는 수소, 히드록시, $-\text{OC}_{1-3}$ 알킬, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ 알킬, 할로 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1594] X_2 는 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1595] s , t , v 는 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단 s , t 및 v 는 모두 동시에 0일 수는 없다.

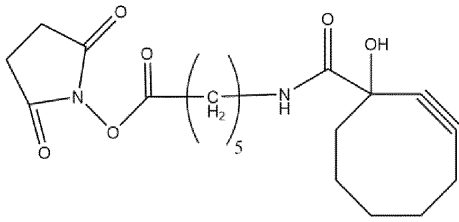
[1596] 85. 하기 화학식 (XIVa)의 화합물.



화학식 (XIVa)

[1597]

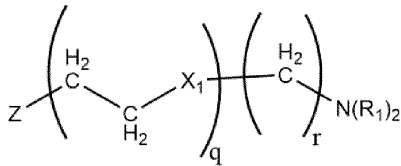
[1598] 86. 하기 화학식 (XIVb)의 화합물.



화학식 (XIVb)

[1599]

[1600] 87. 하기 화학식 (XV)의 화합물:



화학식 (XV)

[1601]

[1602] 여기서:

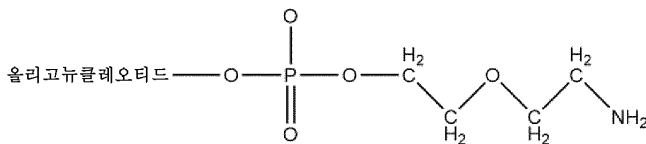
[1603] R₁은 각 경우에 독립적으로 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1604] X₁은 메틸렌, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1605] q 및 r은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고, 단 q 및 r은 둘 다 동시에 0일 수는 없고;

[1606] Z는 올리고뉴클레오타이드 모이어티이다.

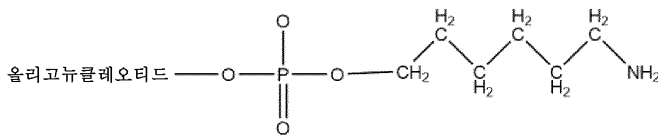
[1607] 88. 하기 화학식 (XVa)의 화합물.



화학식 (XVa)

[1608]

[1609] 89. 하기 화학식 (XVb)의 화합물.



화학식 (XVb)

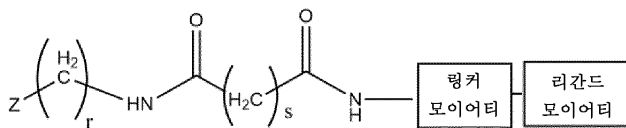
[1610]

[1611] 90. 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62 및 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조에 사용하기 위한, 문장 76, 81 내지 84, 87 중 어느 하나에 따른 화합물의 용도.

[1612] 91. 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62 및 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조에 사용하기 위한, 문장 85에

따른 화합물의 용도로서, 여기서 $R_2 = F$ 인 용도.

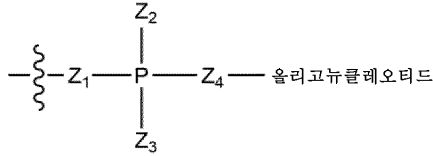
- [1613] 92. 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62 및 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조에 사용하기 위한, 문장 86에 따른 화합물의 용도로서, 여기서 $R_2 = OH$ 인 용도.
- [1614] 93. 문장 20, 25, 27, 29, 54, 56 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 57, 58 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 77에 따른 화합물의 용도.
- [1615] 94. 문장 20, 25, 28, 29, 55, 56 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 57, 58 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 78에 따른 화합물의 용도.
- [1616] 95. 문장 21, 26, 32, 34, 59, 61 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 35, 36, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 79에 따른 화합물의 용도.
- [1617] 96. 문장 21, 26, 33, 34, 60, 61 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 35, 36, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 80에 따른 화합물의 용도.
- [1618] 97. 문장 20, 25, 27 내지 29, 54 내지 56 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 57, 58 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 88에 따른 화합물의 용도.
- [1619] 98. 문장 21, 26, 32 내지 34, 59 내지 61 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 35, 36, 62, 63 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조를 위한, 문장 89에 따른 화합물의 용도.
- [1620] 99. 문장 68 내지 75 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 수득되거나 또는 수득가능한 화합물 또는 조성물.
- [1621] 100. 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62 및 63 중 어느 하나에 따른 조성물을 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.
- [1622] 101. 요법에 사용하기 위한, 문장 1 내지 29, 32 내지 34, 37 내지 56, 59 내지 61, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 따른 화합물 및/또는 문장 30, 31, 35, 36, 57, 58, 62 및 63 중 어느 하나에 따른 조성물.
- [1623] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 1-56으로 넘버링된 조항의 화합물, 공정, 조성물 또는 용도에 적용될 수 있으며, 여기서 조항에서의 임의의 화학식에 대한 언급은 조항 1-56 내에서 정의된 화학식만을 지칭한다. 이들 화학식을 도 6에 재현한다. 구체적으로, 임의의 하기 조항에서 Z에 의해 나타내어지는 올리고뉴클레오타이드 모이어티는 임의의 하기 청구항에 정의된 바와 같은 ZPI 또는 HCII의 발현을 억제하기 위한 핵산을 포함할 수 있다.
- [1624] 1. 하기 구조를 포함하는 화합물:



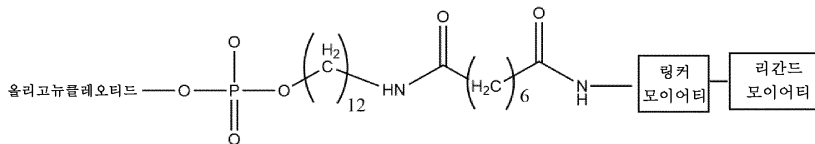
화학식 (I)

- [1625]
- [1626] 여기서:
- [1627] r 및 s 는 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;
- [1628] Z는 올리고뉴클레오타이드 모이어티이다.
- [1629] 2. 조항 1에 있어서, s 가 4 내지 12로부터 선택된 정수인 화합물.
- [1630] 3. 조항 2에 있어서, s 가 6인 화합물.
- [1631] 4. 조항 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, r 이 4 내지 14로부터 선택된 정수인 화합물.
- [1632] 5. 조항 4에 있어서, r 이 6인 화합물.

- [1633] 6. 조항 4에 있어서, r이 12인 화합물.
- [1634] 7. 조항 5에 있어서, 조항 3에 따른 화합물.
- [1635] 8. 조항6에 있어서, 조항 3에 따른 화합물.
- [1636] 9. 조항 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, Z가 하기인 화합물:

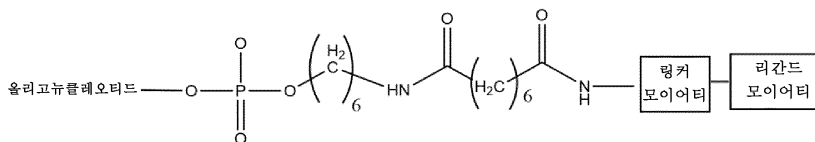


- [1637]
- [1638] 여기서:
- [1639] Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 는 각 경우에 독립적으로 산소 또는 황이고;
- [1640] P 및 Z_2 , 및 P 및 Z_3 사이의 하나의 결합은 단일 결합이고, 다른 결합은 이중 결합이다.
- [1641] 10. 조항 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드가 표적 유전자의 발현을 조정, 바람직하게는 억제할 수 있는 RNA 화합물인 화합물.
- [1642] 11. 조항 10에 있어서, 상기 RNA 화합물이 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖는 것인 화합물.
- [1643] 12. 조항 11에 있어서, 바람직하게는 또한 조항 3 및 6에 따라, RNA 화합물이 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.
- [1644] 13. 조항 11에 있어서, 바람직하게는 또한 조항 3 및 5에 따라, RNA 화합물이 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.
- [1645] 14. 바람직하게는 조항 12에 따른 화학식 (II)의 화합물.



화학식 (II)

- [1646]
- [1647] 15. 바람직하게는 조항 13에 따른 화학식 (III)의 화합물.

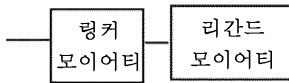


화학식 (III)

- [1648]
- [1649] 16. 조항 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 2' 위치에서 변형된 1개 이상의 리보스, 바람직하게는 2' 위치에서 변형된 복수의 리보스를 추가로 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하는 것인 화합물.
- [1650] 17. 조항 16에 있어서, 변형이 2'-O-메틸, 2'-데옥시-플루오로 및 2'-데옥시로부터 선택되는 것인 화합물.
- [1651] 18. 조항 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오타이드가 1개 이상의 단부에서 1개 이상의 분해 보호 모이어티를 추가로 포함하는 것인 화합물.
- [1652] 19. 조항 18에 있어서, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 링커/리간드 모이어티를 보유하는 올리고뉴클레오타이드 가닥의 단부에 존재하지 않고/거나, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 포스포로티오에이트 뉴클레

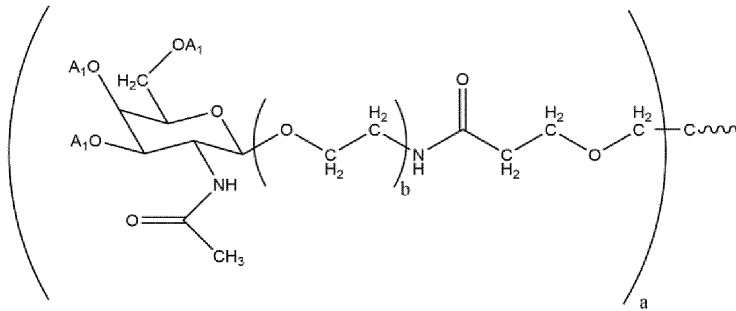
오시드간 연결, 포스포로디티오에이트 뉴클레오시드간 연결 및 역전된 무염기성 뉴클레오시드로부터 선택되고, 여기서 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 링커/리간드 모이어티를 보유하는 단부에 대해 동일한 가닥의 원위 단부에 존재하는 것인 화합물.

- [1653] 20. 조항 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 조항 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 리간드 모이어티가 1개 이상의 리간드를 포함하는 것인 화합물.
- [1654] 21. 조항 20에 있어서, 상기 조항 1에서 화학식 (I)로 도시된 바와 같은 리간드 모이어티가 1개 이상의 탄수화물 리간드를 포함하는 것인 화합물.
- [1655] 22. 조항 21에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 모노사카라이드, 디사카라이드, 트리스카라이드, 테트라사카라이드, 올리고사카라이드 또는 폴리사카라이드일 수 있는 것인 화합물.
- [1656] 23. 조항 22에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 1개 이상의 갈락토스 모이어티, 1개 이상의 락토스 모이어티, 1개 이상의 N-아세틸갈락토사민 모이어티, 및/또는 1개 이상의 만노스 모이어티를 포함하는 것인 화합물.
- [1657] 24. 조항 23항에 있어서, 상기 1개 이상의 탄수화물이 1개 이상의 N-아세틸-갈락토사민 모이어티를 포함하는 것인 화합물.
- [1658] 25. 조항 24에 있어서, 2 또는 3개의 N-아세틸갈락토사민 모이어티를 포함하는 화합물.
- [1659] 26. 이전 조항 중 어느 하나에 있어서, 상기 1개 이상의 리간드가 선형 배위 또는 분지형 배위로 부착된 것인 화합물.
- [1660] 27. 조항 26에 있어서, 상기 1개 이상의 리간드가 이중안테나 또는 삼중안테나 분지형 배위로서 부착된 것인 화합물.
- [1661] 28. 조항 20 내지 27에 있어서, 상기 조항 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 모이어티:



[1662]

[1663] 이 하기 화학식 (IV), (V) 또는 (VI) 중 임의의 것, 바람직하게는 하기 화학식 (IV)인 화합물:



화학식 (IV)

[1664]

(여기서:

[1665]

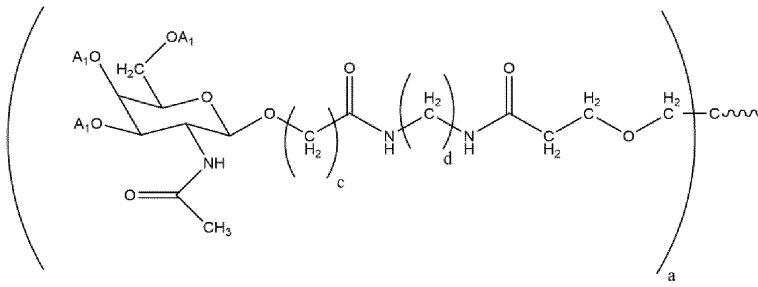
A₁은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[1666]

a는 2 또는 3의 정수이고;

[1667]

[1668] b는 2 내지 5의 정수임); 또는



화학식 (V)

[1669]

(여기서:

[1670]

A₁은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

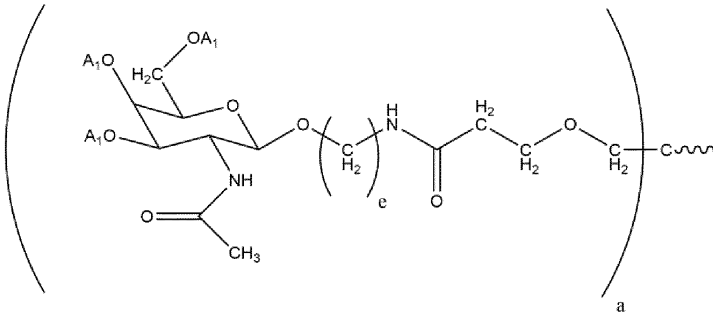
[1671]

a는 2 또는 3의 정수이고;

[1672]

[1673]

c 및 d는 독립적으로 1 내지 6의 정수임); 또는



화학식 (VI)

[1674]

(여기서:

[1675]

A₁은 수소, 또는 적합한 히드록시 보호기이고;

[1676]

a는 2 또는 3의 정수이고;

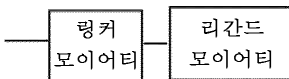
[1677]

e는 2 내지 10의 정수임).

[1678]

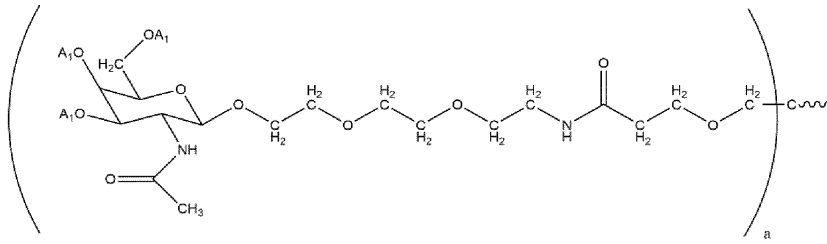
[1679]

29. 조항 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 조항 1에서 화학식 (I)에 도시된 바와 같은 모이어티:



[1680]

[1681] 이 하기 화학식 (VII)인 화합물:



화학식 (VII)

[1682]

[1683] (여기서:

[1684] A₁은 수소이고;

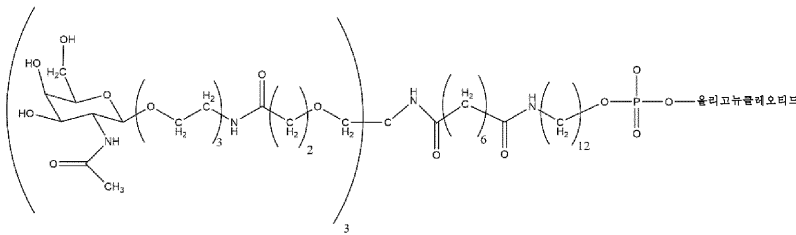
[1685] a는 2 또는 3의 정수임).

[1686] 30. 조항 28 또는 29에 있어서, a = 2인 화합물.

[1687] 31. 조항 28 또는 29항에 있어서, a = 3인 화합물.

[1688] 32. 조항 28항에 있어서, b = 3인 화합물.

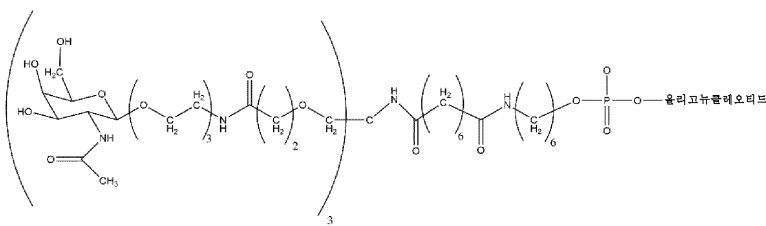
[1689] 33. 하기 화학식 (VIII)의 화합물.



화학식 (VIII)

[1690]

[1691] 34. 하기 화학식 (IX)의 화합물.



화학식 (IX)

[1692]

[1693] 35. 조항 33 또는 34에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 2' 위치에서 변형된 1개 이상의 리보스, 바람직하게는 2' 위치에서 변형된 복수의 리보스를 추가로 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하는 것인 화합물.

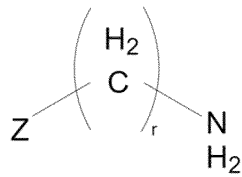
[1694] 36. 조항 35에 있어서, 변형이 2'-O-메틸, 2'-데옥시-플루오로 및 2'-데옥시로부터 선택되는 것인 화합물.

[1695] 37. 조항 33 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 1개 이상의 단부에서 1개 이상의 분해 보호 모이어티를 추가로 포함하는 것인 화합물.

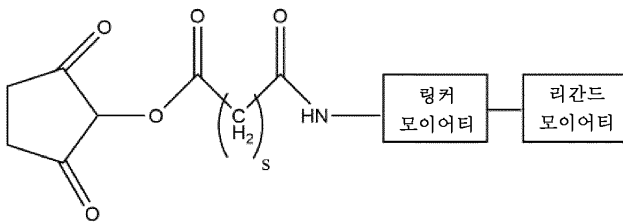
[1696] 38. 조항 37에 있어서, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 링커/리간드 모이어티를 보유하는 올리고뉴클레오시드 가닥의 단부에 존재하지 않고/거나, 상기 1개 이상의 분해 보호 모이어티가 포스포로티오에이트 뉴클레오시드간 연결, 포스포로디티오에이트 뉴클레오시드간 연결 및 역전된 무염기성 뉴클레오시드로부터 선택되고, 여기서 상기 역전된 무염기성 뉴클레오시드가 링커/리간드 모이어티를 보유하는 단부에 대해 동일한 가닥의 원

위 단부에 존재하는 것인 화합물.

- [1697] 39. 조항 33에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.
- [1698] 40. 조항 34에 있어서, 올리고뉴클레오시드가 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 여기서 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 화합물.
- [1699] 41. 조항 1 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조 방법으로서, 하기 화학식 (X) 및 (XI)의 화합물을 반응시키고:

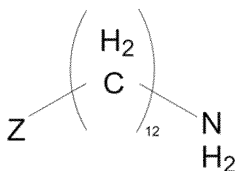


화학식 (X)



화학식 (XI)

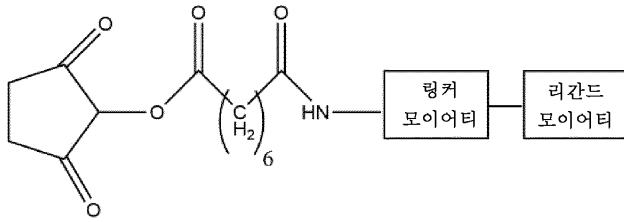
- [1700]
- [1701] (여기서:
- [1702] r 및 s는 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;
- [1703] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티임);
- [1704] 적절한 경우에 리간드의 탈보호 및/또는 올리고뉴클레오시드에 대한 제2 가닥의 어닐링을 수행하는 것을 포함하는 방법.
- [1705] 42. 조항 41에 있어서, 조항 6, 8 내지 14, 16 내지 33, 및 35 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조 방법으로서, 여기서:
- [1706] 화학식 (X)의 화합물이 하기 화학식 (Xa)이고:



화학식 (Xa)

[1707]

[1708] 화학식 (XI)의 화합물이 하기 화학식 (XIa)이고:



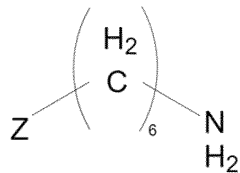
화학식 (XIa)

[1709]

[1710] 여기서 올리고뉴클레오타이드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 5' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[1711] 43. 조항 41에 있어서, 조항 5, 7, 9 내지 13, 15 내지 32, 및 34 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물을 제조하는 방법으로서, 여기서:

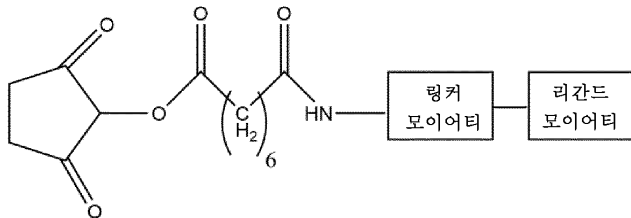
[1712] 화학식 (X)의 화합물이 하기 화학식 (Xb)이고:



화학식 (Xb)

[1713]

[1714] 화학식 (XI)의 화합물이 하기 화학식 (XIa)이고:



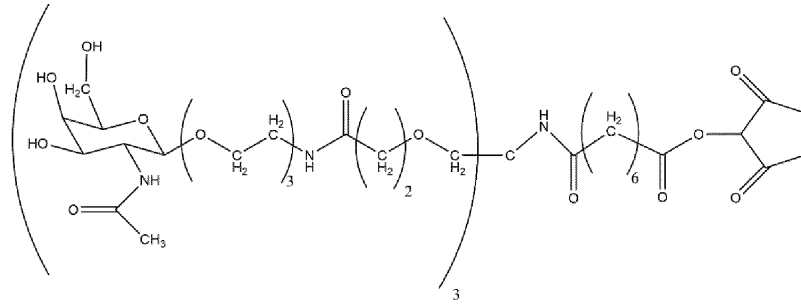
화학식 (XIa)

[1715]

[1716] 여기서 올리고뉴클레오타이드는 제1 및 제2 가닥을 포함하는 RNA 듀플렉스를 포함하고, 제1 가닥은 표적 유전자의 RNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적이고, 제2 가닥은 상기 제1 가닥에 적어도 부분적으로 상보적이고, 여기서 각각의 제1 및 제2 가닥은 5' 및 3' 단부를 갖고, 여기서 상기 RNA 듀플렉스는 그의 제2 가닥의 3' 단부에서 인접한 포스페이트에 부착된 것인 방법.

[1717] 44. 조항 42 또는 43에 있어서,

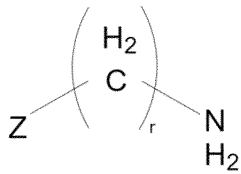
[1718] 화학식 (XIa)의 화합물이 하기 화학식 (XIb)인 방법.



화학식 (XIb)

[1719]

[1720] 45. 하기 화학식 (X)의 화합물.



화학식 (X)

[1721]

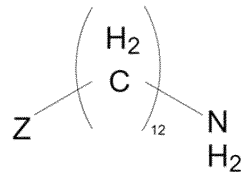
[1722] 여기서:

[1723] r은 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;

[1724] Z는 올리고뉴클레오시드 모이어티이다.

[1725]

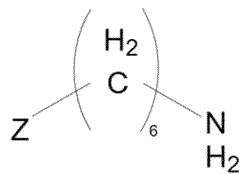
46. 하기 화학식 (Xa)의 화합물.



화학식 (Xa)

[1726]

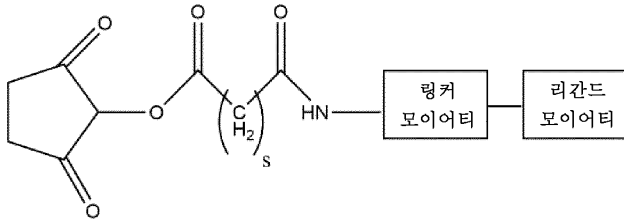
[1727] 47. 하기 화학식 (Xb)의 화합물.



화학식 (Xb)

[1728]

[1729] 48. 하기 화학식 (XI)의 화합물:



화학식 (XI)

[1730]

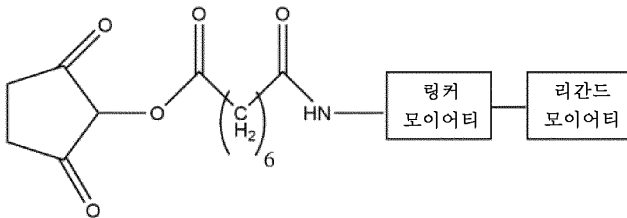
[1731] 여기서:

[1732] s는 독립적으로 1 내지 16으로부터 선택된 정수이고;

[1733] Z는 올리고뉴클레오타이드 모이어티이다.

[1734]

49. 하기 화학식 (XIa)의 화합물.

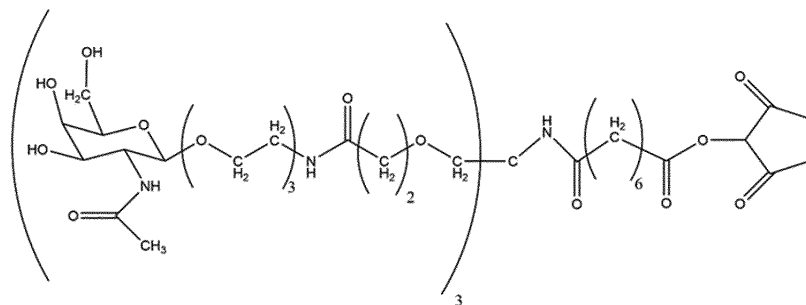


화학식 (XIa)

[1735]

[1736]

50. 화학식 (XIb)의 화합물.



화학식 (XIb)

[1737]

[1738]

51. 조항 1 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조를 위한, 조항 45 및 48 내지 50에 따른 화합물의 용도.

[1739]

52. 조항 6, 8 내지 14, 16 내지 33, 및 35 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조를 위한, 조항 46에 따른 화합물의 용도.

[1740]

53. 조항 5, 7, 9 내지 13, 15 내지 32, 및 34 내지 40 중 어느 하나에 따른 화합물의 제조를 위한, 조항 47에 따른 화합물의 용도.

[1741]

54. 조항 41 내지 44 중 어느 하나에 따른 방법에 의해 수득되거나 또는 수득가능한 화합물 또는 조성물.

[1742]

55. 조항 1 내지 40에 따른 화합물을 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물.

[1743]

56. 요법에 사용하기 위한 조항 1 내지 40에 따른 화합물.

[1744]

실시예

[1745]

본 발명은 하기 실시예를 참조하여 보다 완전히 이해될 것이다. 그러나, 이들이 본 발명의 범위를 제한하는 것

으로 해석되어서는 안된다. 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 그에 비추어 다양한 변형 또는 변경이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 것이며, 본 출원의 취지 및 범위 및 첨부된 조항의 범주 내에 포함되어야 하는 것으로 이해된다.

[1746] 실시예 1: 테더 1의 합성

[1747] 일반적 실험 조건:

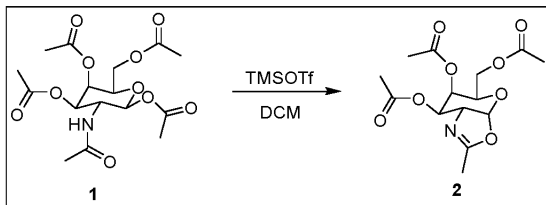
[1748] 박층 크로마토그래피 (TLC)는 마슈레-나겔로부터의 형광 지시자 254 nm를 갖는 실리카-코팅된 알루미늄 플레이트 상에서 수행하였다. 화합물을 UV 광 (254 nm) 하에, 또는 스탈 (시그마-알드리치로부터)에 따라 메탄올 (MeOH) 또는 난히드린 시약 중 5% H₂SO₄로 분무한 후 가열함으로써 가시화하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 바이오타지 스페어 실리카 10, 25, 50 또는 100 g 칼럼 (스웨덴 읍살라)을 사용하여 이중 가변 UV 과장 검출기 (200-400 nm)가 장착된 바이오타지 이슬레라 원 플래쉬 크로마토그래피 기기로 수행하였다.

[1749] 모든 수분-민감성 반응은 건조 유리제품, 무수 용매 및 아르곤 분위기를 사용하여 무수 조건 하에 수행하였다. 모든 상업적으로 입수가 가능한 시약은 시그마-알드리치로부터 구입하였고, 용매는 칼 로트 게엠베하 + 코. 카게로부터 구입하였다. D-갈락토사민 펜타아세테이트를 AK 사이언티픽으로부터 구입하였다.

[1750] HPLC/ESI-MS는 디오넥스 얼티메이트 3000 RS UHPLC 시스템 및 써모 사이언티픽 MSQ 플러스 질량 분광계 상에서 워터스로부터의 액유티 UPLC 단백질 BEH C4 칼럼 (300Å, 1.7 μm, 2.1 x 100 mm)을 사용하여 60°C에서 수행하였다. 용매계는 0.1% 포름산을 함유하는 H₂O를 갖는 용매 A 및 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴 (ACN)을 갖는 용매 B로 이루어졌다. 15분에 걸쳐 0.4 mL/분의 유량으로 5-100%의 B의 구배를 사용하였다. 검출기 및 조건: 코로나 초-하전 에어로졸 검출 (esa로부터), 네블라이저 온도: 25°C, N₂ 압력: 35.1 psi, 필터: 코로나.

[1751] ¹H 및 ¹³C NMR 스펙트럼을 실온에서 배리안 분광계 상에서 500 MHz (¹H NMR) 및 125 MHz (¹³C NMR)에서 기록하였다. 화학적 이동은 용매 잔류 피크 (CDCl₃ - ¹H NMR: 7.26 ppm에서의 δ 및 77.2 ppm에서의 ¹³C NMR δ; DMSO-d₆ - ¹H NMR: 2.50 ppm에서의 δ 및 39.5 ppm에서의 ¹³C NMR δ)를 기준으로 ppm으로 주어진다. 커플링 상수는 헤르츠로 주어진다. 신호 분할 패턴은 단일선 (s), 이중선 (d), 삼중선 (t) 또는 다중선 (m)으로 기재된다.

[1752] 접합체 빌딩 블록 트리GalNAc_테더1에 대한 합성 경로:

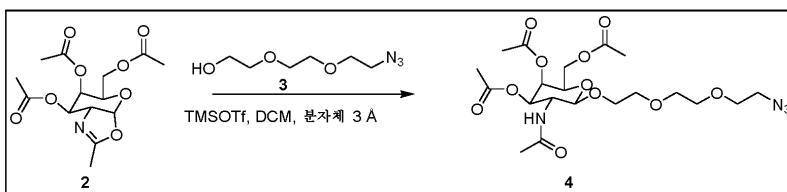


[1753]

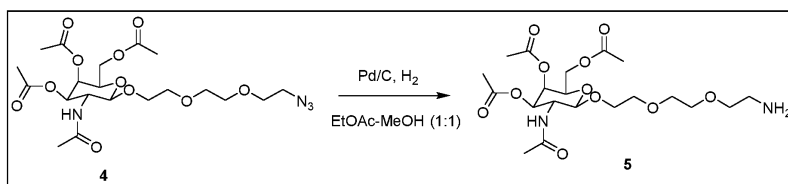
[1754] 화합물 2의 제조: D-갈락토사민 펜타아세테이트 (3.00 g, 7.71 mmol, 1.0 당량)를 아르곤 하에 무수 디클로로메탄 (DCM) (30 mL) 중에 용해시키고, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (TMSOTf, 4.28 g, 19.27 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 차가운 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 10 CV에서 DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 무색 오일 (2.5 g, 98%, rf = 0.45 (DCM 중 2% MeOH))로서 수득하였다.

[1755]

[1756] 화합물 4의 제조: 화합물 2 (2.30 g, 6.98 mmol, 1.0 당량) 및 아지도-PEG3-OH (1.83 g, 10.5 mmol, 1.5 당



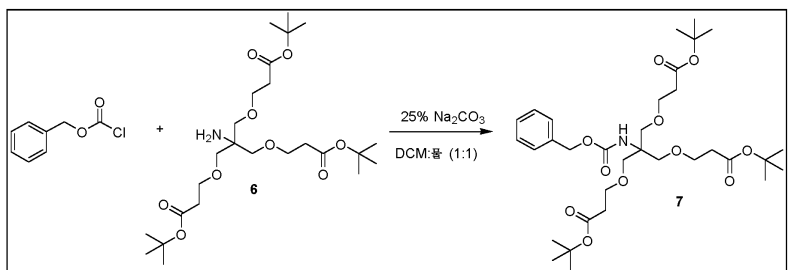
량)를 아르콘 하에 무수 DCM (40 mL) 중에 용해시키고, 분자체 3 Å (5 g)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, TMSOTf (0.77 g, 3.49 mmol, 0.5 당량)를 혼합물에 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 분자체를 여과하고, 여과물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 차가운 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 10 CV에서 DCM 중 0-3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 생성물을 담황색 오일 (3.10 g, 88%, rf = 0.25 (DCM 중 2% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 C₂₀H₃₂N₄O₁₁, 504.21. 실측치 505.4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.21-6.14 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.23-4.08 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.74-3.59 (m, 9H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (d, J = 4.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C), 170.5 (C), 170.4 (C), 170.3 (C), 102.1 (CH), 71.6 (CH), 70.8 (CH), 70.6 (CH), 70.5 (CH), 70.3 (CH₂), 69.7 (CH₂), 68.5 (CH₂), 66.6 (CH₂), 61.5 (CH₂), 23.1 (CH₃), 20.7 (3xCH₃).



[1757]

[1758]

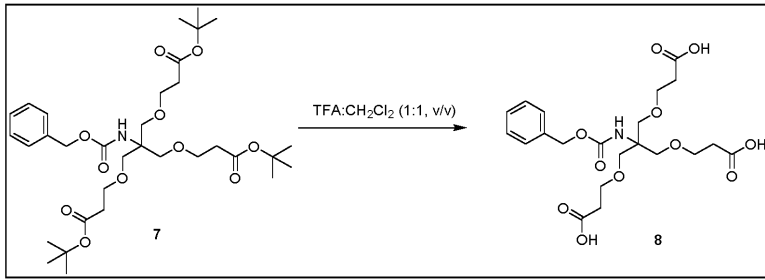
화합물 5의 제조: 화합물 4 (1.00 g, 1.98 mmol, 1.0 당량)를 에틸 아세테이트 (EtOAc) 및 MeOH (30 mL 1:1 v/v)의 혼합물 중에 용해시키고, Pd/C (100 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공/아르콘 사이클 (3x)을 사용하여 탈기하고, 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc (30 mL)로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 무색 오일 (0.95 g, 정량적 수율, rf = 0.25 (DCM 중 10% MeOH))로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS: 계산치 C₂₀H₃₄N₂O₁₁, 478.2. 실측치 479.4.



[1759]

[1760]

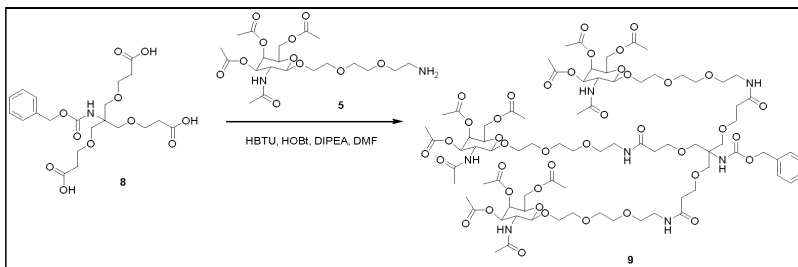
화합물 7의 제조: 트리스[2-(tert-부톡시카르보닐)에톡시]메틸아민 6 (3.37 g, 6.67 mmol, 1.0 당량)을 DCM/물의 혼합물 (40 mL 1:1 v/v) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (0.18 g, 1.7 mmol, 0.25 당량)을 격렬히 교반하면서 첨가하였다. 벤질 클로로포르메이트 (2.94 mL, 20.7 mmol, 3.10 당량)를 이전 혼합물에 적가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 12 CV에서 시클로헥산 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색빛 오일 (3.9 g, 91%, rf = 0.56 (시클로헥산 중 10% EtOAc))로서 수득하였다. MS: 계산치 C₃₃H₅₃NO₁₁, 639.3. 실측치 640.9. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 3.54 (t, 6H), 3.50 (s, 6H), 2.38 (t, 6H), 1.39 (s, 27H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 170.3 (3xC), 154.5 (C), 137.1 (C), 128.2 (2xCH), 127.7 (CH), 127.6 (2xCH), 79.7 (3xC), 68.4 (3xCH₂), 66.8 (3xCH₂), 64.9 (C), 58.7 (CH₂), 35.8 (3xCH₂), 27.7 (9xCH₃).



[1761]

[1762]

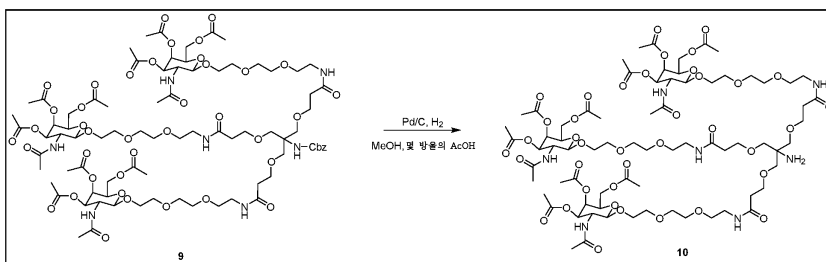
화합물 8의 제조: Cbz-NH-트리스-Boc-에스테르 7 (0.20 g, 0.39 mmol, 1.0 당량)을 CH₂Cl₂ (1 mL) 중에 아르곤 하에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (TFA, 1 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 (5 mL)으로 3회 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 화합물을 그의 TFA 염 (0.183 g, 98%)으로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS: 계산치 C₂₁H₂₉NO₁₁, 471.6. 실측치 472.4.



[1763]

[1764]

화합물 9의 제조: CbzNH-트리스-COOH 8 (0.72 g, 1.49 mmol, 1.0 당량) 및 GalNAc-PEG3-NH₂ 5 (3.56 g, 7.44 mmol, 5.0 당량)를 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (25 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) (2.78 g, 7.44 mmol, 5.0 당량), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (1.05 g, 7.44 mmol, 5.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.07 mL, 11.9 mmol, 8.0 당량)을 용액에 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 14 CV에서 DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 연황색빛 오일 (1.2 g, 43%, rf = 0.20 (DCM 중 5% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 C₈₁H₁₂₅N₇O₄₁, 1852.9. 실측치 1854.7. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90-7.80 (m, 10H), 7.65-7.62 (m, 4H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 8H), 5.24-5.22 (m, 3H), 5.02-4.97 (m, 4H), 4.60-4.57 (m, 3 H), 4.07-3.90 (m 10H), 3.67-3.36 (m, 70H), 3.23-3.07 (m, 25H), 2.18 (s, 10H), 2.00 (s, 13H), 1.89 (s, 11H), 1.80-1.78 (m, 17H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 170.1 (C), 169.8 (C), 169.7 (C), 169.4 (C), 169.2 (C), 169.1 (C), 142.7 (C), 126.3 (CH), 123.9 (CH), 118.7 (CH), 109.7 (CH), 100.8 (CH), 70.5 (CH), 69.8 (CH), 69.6 (CH), 69.5 (CH), 69.3 (CH₂), 69.0 (CH₂), 68.2 (CH₂), 67.2 (CH₂), 66.7 (CH₂), 61.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.4 (3xCH₃), 20.7 (9xCH₃).

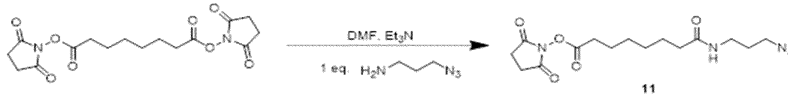


[1765]

[1766]

화합물 10의 제조: 삼중안테나 GalNAc 화합물 9 (0.27 g, 0.14 mmol, 1.0 당량)를 MeOH (15 mL) 중에 용해시키고, 3 방울의 아세트산 (AcOH) 및 Pd/C (30 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공/아르곤 사이클 (3x)을 사용

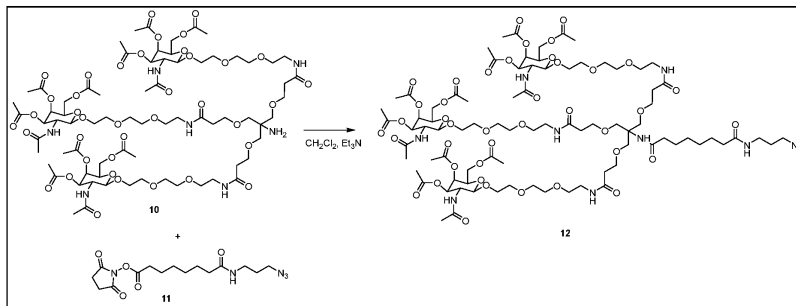
하여 탈기하고, 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 반응의 완결에 이어서 질량 분광측정법을 수행하고, 생성된 혼합물을 얇은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고, 수득된 잔류물을 고진공 하에 건조시키고, 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. 생성물을 연황색빛 오일 (0.24 g, 정량적 수율)로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{73}H_{119}N_7O_{39}$, 1718.8. 실측치 1719.3.



[1767]

[1768] 화합물 11의 제조: 상업적으로 입수가 가능한 수베르산 비스(N-히드록시숙시이미드 에스테르) (3.67 g, 9.9 mmol, 1.0 당량)를 DMF (5 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (1.2 mL)을 첨가하였다. 이 용액에 DMF (5 mL) 중 3-아지도-1-프로필아민 (1.0 g, 9.9 mmol, 1.0 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 16 CV에서 DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 고체 (1.54 g, 43%, rf = 0.71 (DCM 중 5% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{15}H_{23}N_5O_5$, 353.4. 실측치 354.3.

[1768]



[1769]

[1770] 트리GalNAc (12)의 제조: 삼중안테나 GalNAc 화합물 10 (0.35 g, 0.24 mmol, 1.0 당량) 및 화합물 11 (0.11 g, 0.31 mmol, 1.5 당량)을 DCM (5 mL) 중에 아르곤 하에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.1 mL, 0.61 mmol, 3.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 생성된 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (용리 구배: 20 CV에서 DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 스펀모양 고체 (0.27 g, 67%, rf = 0.5 (DCM 중 10% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 $C_{84}H_{137}N_{11}O_{41}$, 1957.1. 실측치 1959.6.

[1770]

[1771] siRNA 가닥에 대한 테더 1의 접합: 5'- 또는 3'-단부에서의 모노플루오로 시클로옥틴 (MFCO) 접합

[1771]

[1772] 5'-단부 MFCO 접합

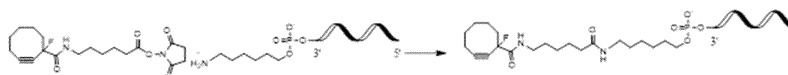
[1772]



[1773]

[1774] 3'-단부 MFCO 접합

[1774]



[1775]

[1776] MFCO 접합을 위한 일반적 조건: 아민-변형된 단일 가닥을 50 mM 카르보네이트/비카르보네이트 완충제 pH 9.6/디메틸 술폭시드 (DMSO) 4:6 (v/v) 중에 700 OD/mL로 용해시키고, 이 용액에 DMF 중 MFCO-C6-NHS 에스테르 (베리 & 어소시에이츠 (Berry & Associates), Cat. # LK 4300)의 35 mM 용액 1 몰 당량을 첨가하였다. 반응을 실온에서 수행하고, 1시간 후에 추가 몰 당량의 MFCO 용액을 첨가하였다. 반응을 추가로 1시간 동안 진행되도록 하고, LC/MS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 정량적 소모를 달성하기 위해 아미노 변형된 올리고뉴클레오타이드에 비해 적어도 2 몰 당량 과량의 MFCO NHS 에스테르 시약이 필요하였다. 반응 혼합물을 물로 15배 희석하고, 사르토리우스 (Sartorius)로부터의 1.2 μ m 필터를 통해 여과한 다음, 악타 퓨어 (Aekta Pure) 기기 (지이

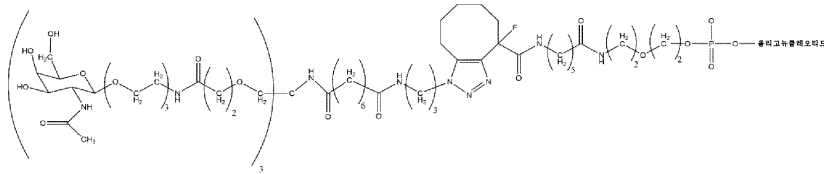
[1776]

헬스케어) 상에서 예비 상 (RP HPLC)에 의해 정제하였다.

[1777] 정제를 워터스로부터의 엑스브리지 C18 정제용 19 x 50 mm 칼럼을 사용하여 수행하였다. 완충제 A는 100 mM TEAAc pH 7이었고, 완충제 B는 완충제 A 중 95% 아세트니트릴을 함유하였다. 10 mL/분의 유량 및 60°C의 온도를 사용하였다. 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 60 칼럼 부피 내에서 0-100% B의 구배를 사용하였다.

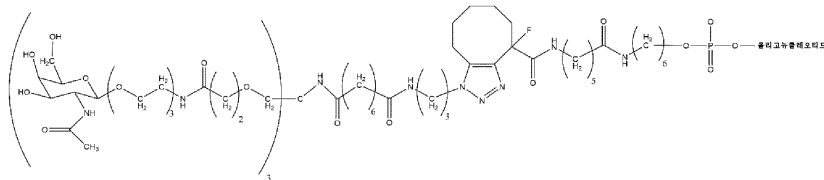
[1778] 전장 접합된 올리고뉴클레오티드를 함유하는 분획을 풀링하고, 동결기에서 3 M NaOAc, pH 5.2 및 85% 에탄올로 침전시키고, 수집된 펠릿을 물 중에 용해시켰다. 샘플을 크기 배제 크로마토그래피에 의해 탈염시키고, 스피드-백 농축기를 사용하여 농축시켜 접합된 올리고뉴클레오티드를 40-80%의 단리된 수율로 수득하였다.

[1779] 5'-GalNAc-T1 접합체



[1780]

[1781] 3'-GalNAc-T1 접합체



[1782]

[1783] 트리GalNAc 접합을 위한 일반적 절차: MFCO-변형된 단일 가닥을 물 중에 2000 OD/mL로 용해시키고, 이 용액에 DMF 중 화합물 12 (10 mM)의 1 당량 용액을 첨가하였다. 반응을 실온에서 수행하고, 3시간 후 0.7 몰 당량의 화합물 12 용액을 첨가하였다. 반응을 밤새 진행되도록 하고, 완결을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 접합체를 물 중에 15배 희석하고, 사르토리우스로부터의 1.2 μm 필터를 통해 여과한 다음, 악타 퓨어 기기 (지이 헬스케어) 상에서 RP HPLC에 의해 정제하였다.

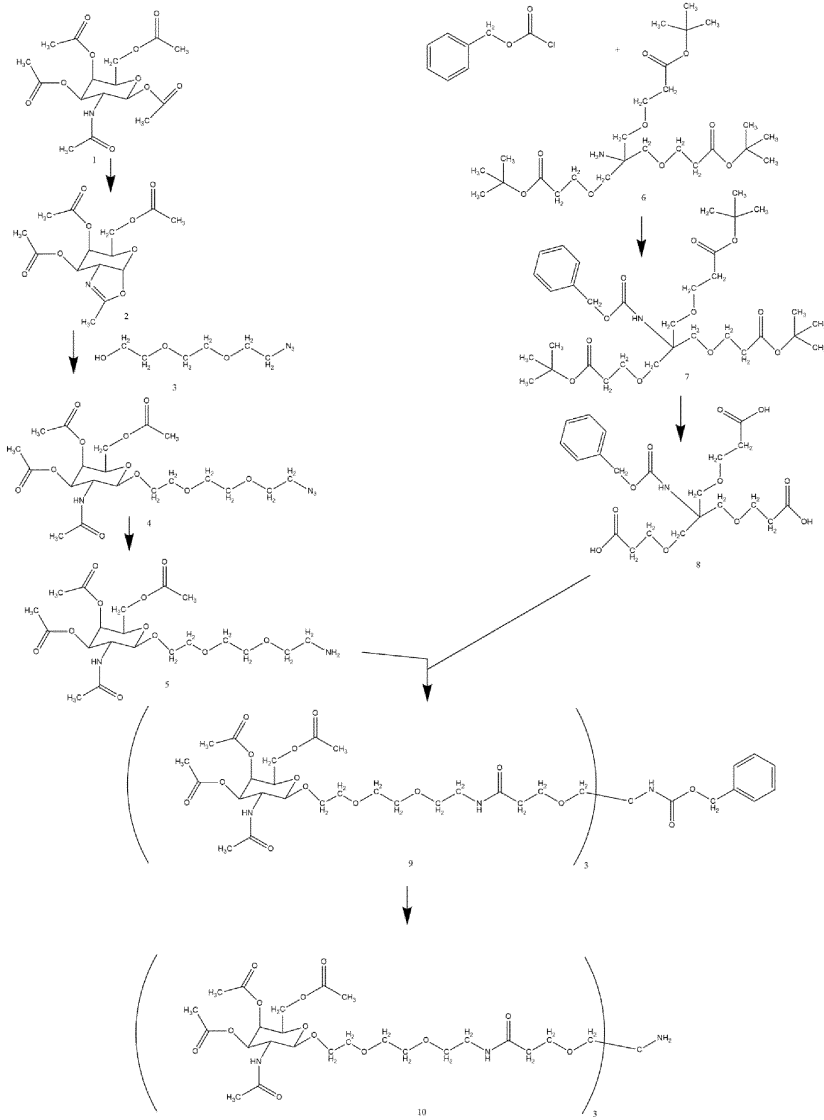
[1784] RP HPLC 정제를 워터스로부터의 엑스브리지 C18 정제용 19 x 50 mm 칼럼을 사용하여 수행하였다. 완충제 A는 100 mM 트리에틸암모늄 아세테이트 pH 7이었고, 완충제 B는 완충제 A 중 95% 아세트니트릴을 함유하였다. 10 mL/분의 유량 및 60°C의 온도를 사용하였다. 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 60 칼럼 부피 내에서 0-100% B의 구배를 사용하였다.

[1785] 전장 접합된 올리고뉴클레오티드를 함유하는 분획을 풀링하고, 동결기에서 3 M NaOAc, pH 5.2 및 85% 에탄올로 침전시키고, 수집된 펠릿을 물 중에 용해시켜 약 1000 OD/mL의 올리고뉴클레오티드 용액을 수득하였다. 20% 수성 암모니아를 첨가하여 0-아세테이트를 제거하였다. 이들 보호기의 정량적 제거를 LC-MS에 의해 확인하였다.

[1786] 접합체를 악타 퓨어 (지이 헬스케어) 기기 상에서 세파덱스(Sephadex) G25 파인(Fine) 수지 (지이 헬스케어)를 사용하여 크기 배제 크로마토그래피에 의해 탈염시켜 50-70%의 단리된 수율로 접합된 올리고뉴클레오티드를 수득하였다.

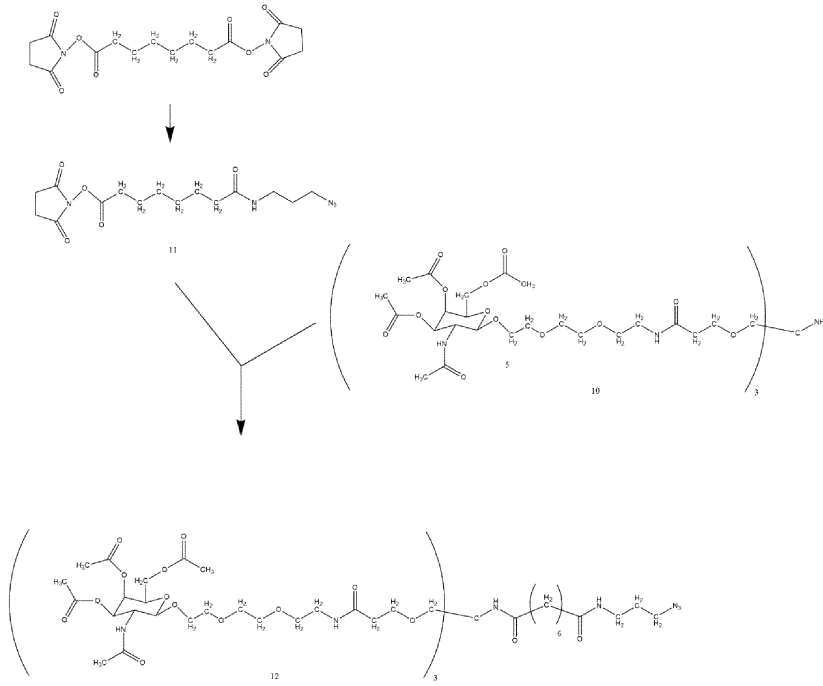
[1787] 하기 반응식은 합성 경로를 추가로 제시한다:

[1788] 반응식 1:



[1789]

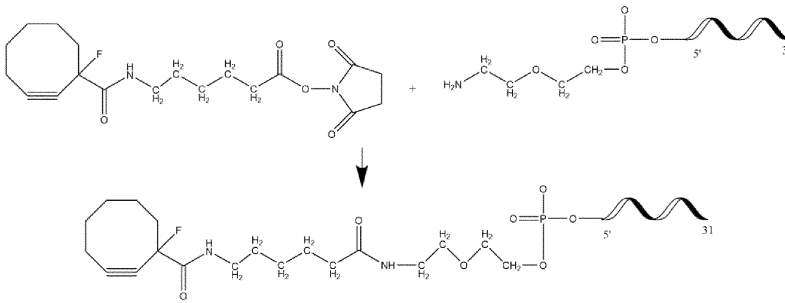
[1790] 반응식 2:



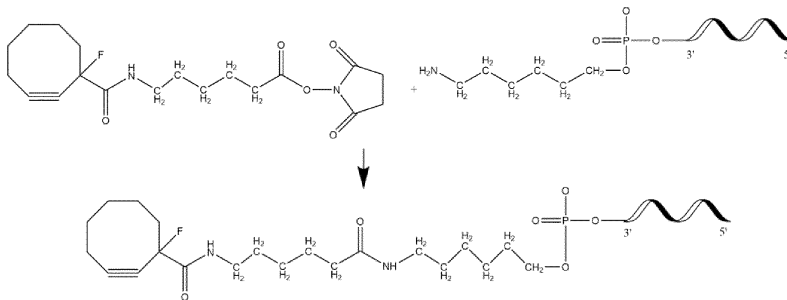
[1791]

[1792] 반응식 3:

5' 단부 MFCO 결합

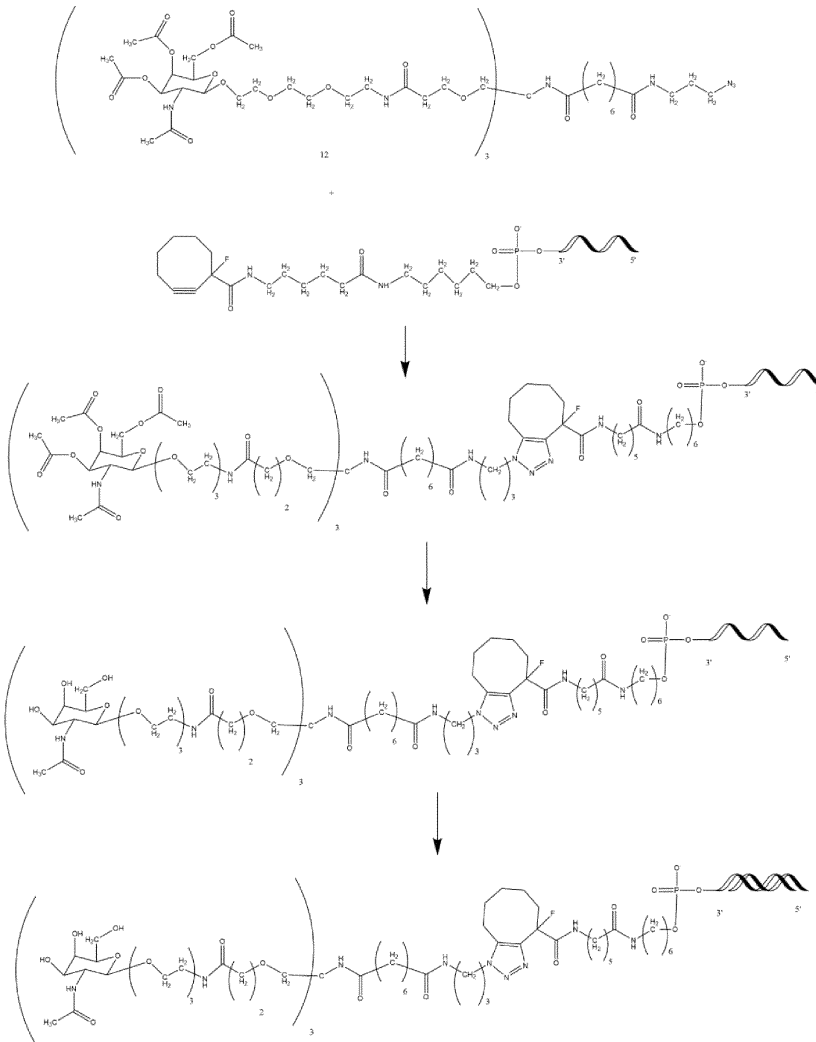


3' 단부 MFCO 결합



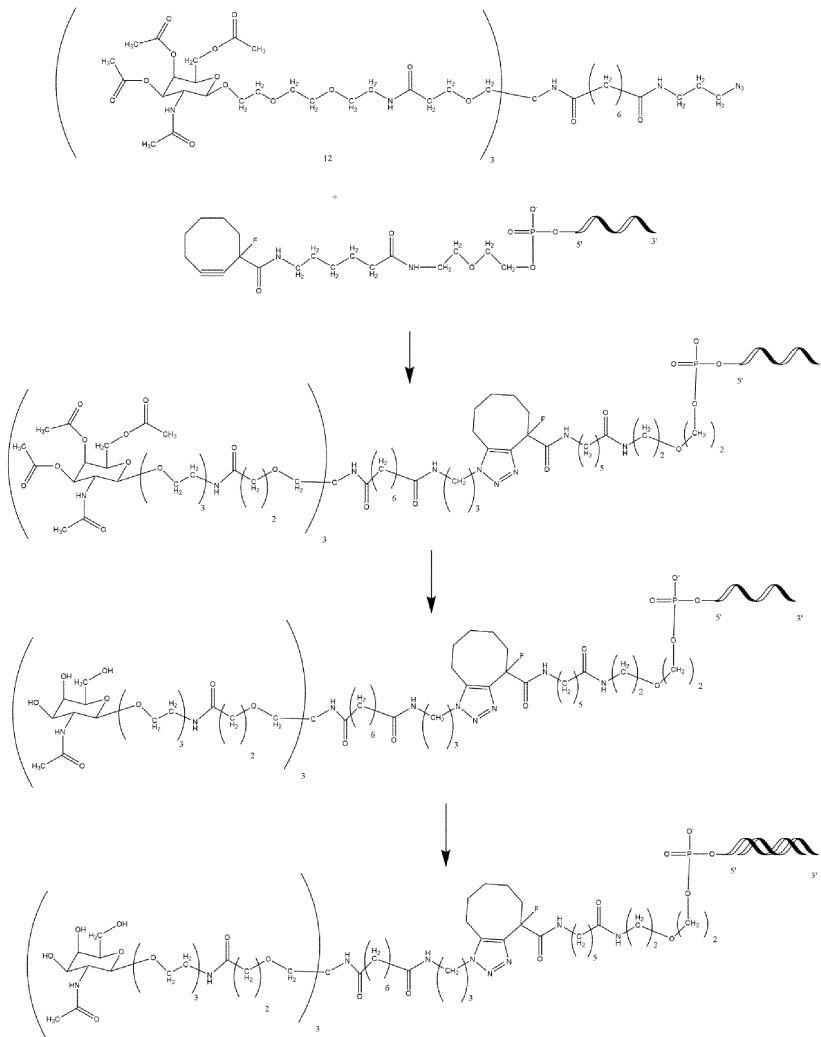
[1793]

[1794] 반응식 4:



[1795]

[1796] 반응식 5:



[1797]

[1798] 실시예 2: 듀플렉스 어닐링

[1799] 목적하는 siRNA 듀플렉스를 생성하기 위해, 두 가닥의 등몰 수용액을 조합함으로써 2개의 상보적 가닥을 어닐링 하였다. 혼합물을 70°C의 수조에 5분 동안 두고, 후속적으로 2시간 내에 주위 온도로 냉각되도록 하였다. 듀플렉스를 2일 동안 동결건조시키고, -20°C에서 저장하였다.

[1800] 듀플렉스를 디오넥스 얼티메이트 3000 (써모 피셔 사이언티픽) HPLC 시스템 상에서 슈퍼텍스™ 75 인크리즈 5/150 GL 칼럼 5 x 153-158 mm (시티바) 상에서 분석용 SEC HPLC에 의해 분석하였다. 이동상은 10% 아세트니 트릴을 함유하는 1x PBS로 이루어졌다. 등용매 구배를 실온에서 1.5 mL/분의 유량으로 10분 내에 실행하였다. 260 및 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 물 (LC-MS 등급)은 시그마-알드리치로부터 구입하였고, 포스 페이트-완충 염수 (PBS; 10x, pH 7.4)는 킵코 (써모 피셔 사이언티픽)로부터 구입하였다.

[1801] 실시예 3: 테더 2의 합성

[1802] 일반적 실험 조건:

[1803] 박층 크로마토그래피 (TLC)는 마슈레-나겔로부터의 형광 지시자 254 nm를 갖는 실리카-코팅된 알루미늄 플레이트 상에서 수행하였다. 화합물을 UV 광 (254 nm) 하에, 또는 스타일 (시그마-알드리치로부터)에 따라 메탄올 (MeOH) 또는 난히드린 시약 중 5% H₂SO₄로 분무한 후 가열함으로써 가시화하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 바이오타지 스페어 실리카 10, 25, 50 또는 100 g 칼럼 (스웨덴 읍살라)을 사용하여 이중 가변 UV 파장 검출기 (200-400 nm)가 장착된 바이오타지 이슬레라 원 플래쉬 크로마토그래피 기기로 수행하였다.

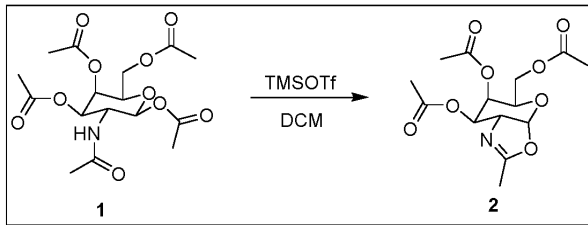
[1804] 모든 수분-민감성 반응은 건조 유리제품, 무수 용매 및 아르곤 분위기를 사용하여 무수 조건 하에 수행하였다.

모든 상업적으로 입수가 가능한 시약은 시그마-알드리치로부터 구입하였고, 용매는 칼 로트 케엠베하 + 코. 카게로부터 구입하였다. D-갈락토사민 펜타아세테이트를 AK 사이언티픽으로부터 구입하였다.

[1805] HPLC/ESI-MS는 디오넥스 얼티메이트 3000 RS UHPLC 시스템 및 써모 사이언티픽 MSQ 플러스 질량 분광계 상에서 워터스로부터의 액티티 UPLC 단백질 BEH C4 칼럼 (300Å, 1.7 μm, 2.1 x 100 mm)을 사용하여 60°C에서 수행하였다. 용매계는 0.1% 포름산을 함유하는 H₂O를 갖는 용매 A 및 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴 (ACN)을 갖는 용매 B로 이루어졌다. 15분에 걸쳐 0.4 mL/분의 유량으로 5-100%의 B의 구배를 사용하였다. 검출기 및 조건: 코로나 초-하전 에어로졸 검출 (esa로부터). 네블라이저 온도: 25°C. N₂ 압력: 35.1 psi. 필터: 코로나.

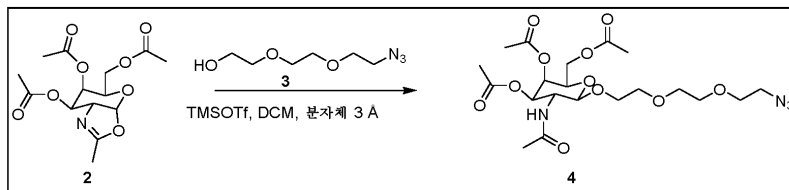
[1806] ¹H 및 ¹³C NMR 스펙트럼을 실온에서 배리안 분광계 상에서 500 MHz (¹H NMR) 및 125 MHz (¹³C NMR)에서 기록하였다. 화학적 이동은 용매 잔류 피크 (CDCl₃ - ¹H NMR: 7.26 ppm에서의 δ 및 77.2 ppm에서의 ¹³C NMR δ; DMSO-d₆ - ¹H NMR: 2.50 ppm에서의 δ 및 39.5 ppm에서의 ¹³C NMR δ)를 기준으로 ppm으로 주어진다. 커플링 상수는 헤르츠로 주어진다. 신호 분할 패턴은 단일선 (s), 이중선 (d), 삼중선 (t) 또는 다중선 (m)으로 기재된다.

[1807] 접합체 빌딩 블록 트리GalNAc_테터2에 대한 합성 경로:



[1808]

[1809] 화합물 2의 제조: D-갈락토사민 펜타아세테이트 (3.00 g, 7.71 mmol, 1.0 당량)를 아르곤 하에 무수 디클로로메탄 (DCM) (30 mL) 중에 용해시키고, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (TMSOTf, 4.28 g, 19.27 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)으로 희석하고, 차가운 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 10 CV에서 DCM 중 0-10% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 무색 오일 (2.5 g, 98%, rf = 0.45 (DCM 중 2% MeOH))로서 수득하였다.

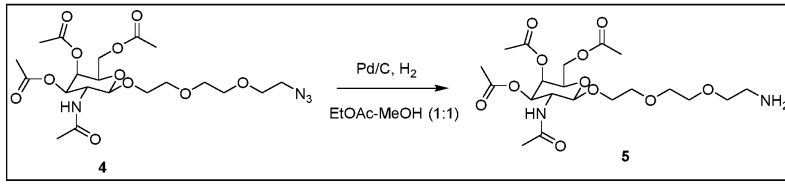


[1810]

[1811] 화합물 4의 제조: 화합물 2 (2.30 g, 6.98 mmol, 1.0 당량) 및 아지도-PEG3-OH (1.83 g, 10.5 mmol, 1.5 당량)를 아르곤 하에 무수 DCM (40 mL) 중에 용해시키고, 분자체 3 Å (5 g)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, TMSOTf (0.77 g, 3.49 mmol, 0.5 당량)를 혼합물에 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 분자체를 여과하고, 여과물을 DCM (100 mL)으로 희석하고, 차가운 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 10 CV에서 DCM 중 0-3% MeOH)에 의해 정제하여 표제 생성물을 담황색 오일 (3.10 g, 88%, rf = 0.25 (DCM 중 2% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 C₂₀H₃₂N₄O₁₁, 504.21.

실측치 505.4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.21-6.14 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 3.4, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.23-4.08 (m, 3H), 3.91-3.80 (m, 3H), 3.74-3.59 (m, 9H), 3.49-3.41 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (d, J = 4.2 Hz, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (C), 170.5 (C), 170.4 (C), 170.3 (C), 102.1(CH), 71.6(CH), 70.8(CH), 70.6(CH), 70.5(CH),

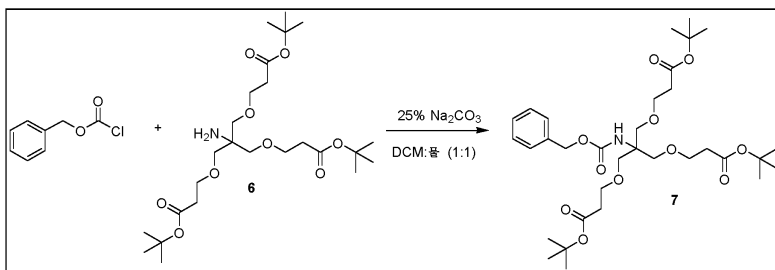
70.3(CH₂), 69.7(CH₂), 68.5(CH₂), 66.6(CH₂), 61.5(CH₂), 23.1(CH₃), 20.7 (3xCH₃).



[1812]

[1813]

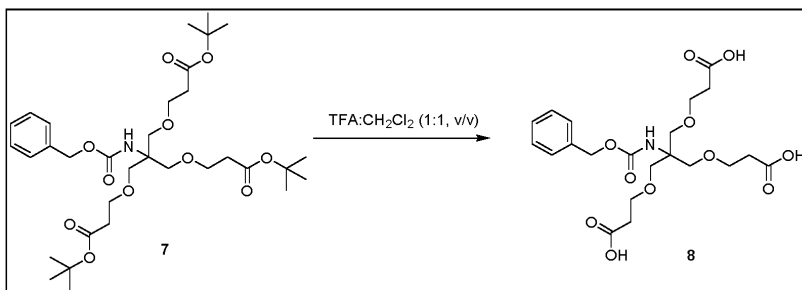
화합물 5의 제조: 화합물 4 (1.00 g, 1.98 mmol, 1.0 당량)를 에틸 아세테이트 (EtOAc) 및 MeOH (30 mL 1:1 v/v)의 혼합물 중에 용해시키고, Pd/C (100 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공/아르곤 사이클 (3x)을 사용하여 탈기하고, 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc (30 mL)로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 표제 화합물을 무색 오일 (0.95 g, 정량적 수율, rf = 0.25 (DCM 중 10% MeOH))로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS: 계산치 C₂₀H₃₄N₂O₁₁, 478.2. 실측치 479.4.



[1814]

[1815]

화합물 7의 제조: 트리스[2-(tert-부톡시카르보닐)에톡시]메틸아민 6 (3.37 g, 6.67 mmol, 1.0 당량)을 DCM/물의 혼합물 (40 mL 1:1 v/v) 중에 용해시키고, Na₂CO₃ (0.18 g, 1.7 mmol, 0.25 당량)을 격렬히 교반하면서 첨가하였다. 벤질 클로로포르메이트 (2.94 mL, 20.7 mmol, 3.10 당량)를 이진 혼합물에 적가하고, 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 12 CV에서 시클로헥산 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물을 연황색빛 오일 (3.9 g, 91%, rf = 0.56 (시클로헥산 중 10% EtOAc))로서 수득하였다. MS: 계산치 C₃₃H₅₃NO₁₁, 639.3. 실측치 640.9. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 3.54 (t, 6H), 3.50 (s, 6H), 2.38 (t, 6H), 1.39 (s, 27H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 170.3 (3xC), 154.5 (C), 137.1 (C), 128.2 (2xCH), 127.7 (CH), 127.6 (2xCH), 79.7 (3xC), 68.4 (3xCH₂), 66.8 (3xCH₂), 64.9 (C), 58.7 (CH₂), 35.8 (3xCH₂), 27.7 (9xCH₃).

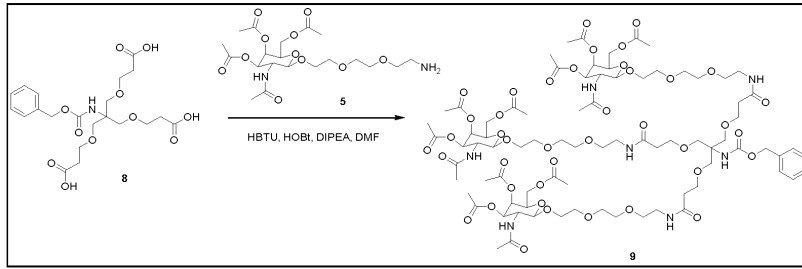


[1816]

[1817]

화합물 8의 제조: Cbz-NH-트리스-Boc-에스테르 7 (0.20 g, 0.39 mmol, 1.0 당량)을 CH₂Cl₂ (1 mL) 중에 아르곤 하에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (TFA, 1 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 (5 mL)으로 3회 공증발시키고, 고진공 하에 건조시켜 화합물을 그의 TFA 염 (0.183 g, 98%)으로서 수득하였다. 화합물을 추가 정제 없이 사용하였다. MS: 계산치 C₂₁H₂₉NO₁₁,

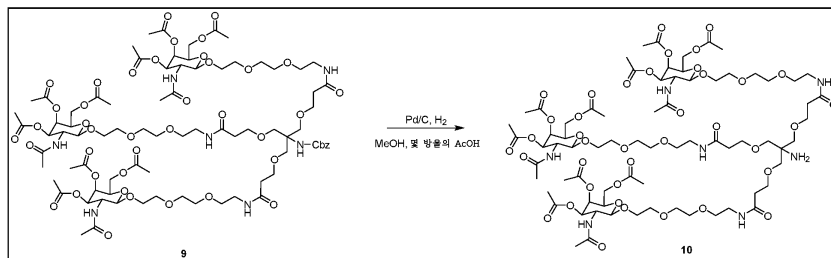
471.6. 실측치 472.4.



[1818]

[1819]

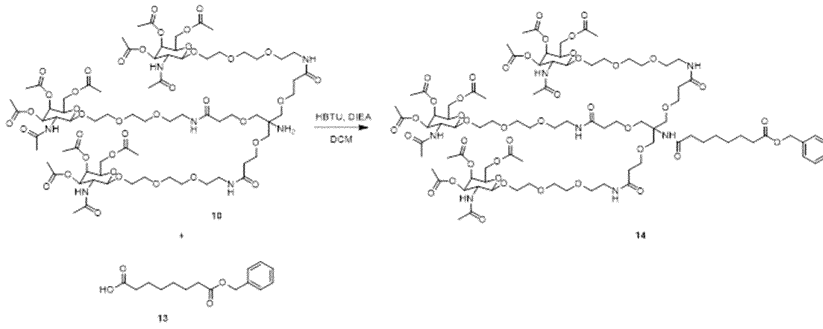
화합물 9의 제조: CbzNH-트리스-COOH 8 (0.72 g, 1.49 mmol, 1.0 당량) 및 GalNAc-PEG3-NH₂ 5 (3.56 g, 7.44 mmol, 5.0 당량)를 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) (25 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU) (2.78 g, 7.44 mmol, 5.0 당량), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBT) (1.05 g, 7.44 mmol, 5.0 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.07 mL, 11.9 mmol, 8.0 당량)을 용액에 첨가하고, 반응물을 72시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 용매를 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 14 CV에서 DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 연황색빛 오일 (1.2 g, 43%, rf = 0.20 (DCM 중 5% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 C₈₁H₁₂₅N₇O₄₁, 1852.9. 실측치 1854.7. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90-7.80 (m, 10H), 7.65-7.62 (m, 4H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 8H), 5.24-5.22 (m, 3H), 5.02-4.97 (m, 4H), 4.60-4.57 (m, 3 H), 4.07-3.90 (m 10H), 3.67-3.36 (m, 70H), 3.23-3.07 (m, 25H), 2.18 (s, 10H), 2.00 (s, 13H), 1.89 (s, 11H), 1.80-1.78 (m, 17H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 170.1 (C), 169.8 (C), 169.7 (C), 169.4 (C), 169.2 (C), 169.1 (C), 142.7 (C), 126.3 (CH), 123.9 (CH), 118.7 (CH), 109.7 (CH), 100.8 (CH), 70.5 (CH), 69.8 (CH), 69.6 (CH), 69.5 (CH), 69.3 (CH₂), 69.0 (CH₂), 68.2 (CH₂), 67.2 (CH₂), 66.7 (CH₂), 61.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.4 (3xCH₃), 20.7 (9xCH₃).



[1820]

[1821]

화합물 10의 제조: 삼중안테나 GalNAc 화합물 9 (0.27 g, 0.14 mmol, 1.0 당량)를 MeOH (15 mL) 중에 용해시키고, 3 방울의 아세트산 (AcOH) 및 Pd/C (30 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공/아르곤 사이클 (3x)을 사용하여 탈기하고, 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 반응의 완결에 이어서 질량 분광측정법을 수행하고, 생성된 혼합물을 얇은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용매를 증발시키고, 수득된 잔류물을 고진공 하에 건조시키고, 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. 생성물을 연황색빛 오일 (0.24 g, 정량적 수율)로서 수득하였다. MS: 계산치 C₇₃H₁₁₉N₇O₃₉, 1718.8. 실측치 1719.3.



[1822]

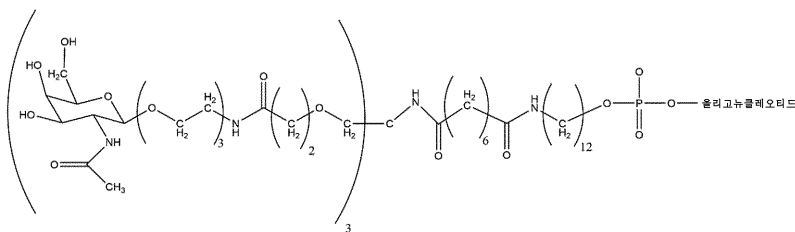
[1823] 화합물 14의 제조: 삼중안테나 GalNAc 화합물 10 (0.45 g, 0.26 mmol, 1.0 당량), HBTU (0.19 g, 0.53 mmol, 2.0 당량) 및 DIPEA (0.23 mL, 1.3 mmol, 5.0 당량)를 아르곤 하에 DCM (10 mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에, DCM (5 mL) 중 화합물 13 (0.14 g, 0.53 mmol, 2.0 당량)의 용액을 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (50 mL)에 용해시키고, 물 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시키고, 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피 (구배 용리: 20 CV에서 DCM 중 0-5% MeOH)에 의해 정제하였다. 생성물을 백색 스펀모양 고체 (0.25 g, 48%, rf = 0.4 (DCM 중 10% MeOH))로서 수득하였다. MS: 계산치 C₈₈H₁₃₇N₇O₄₂, 1965.1. 실측치 1965.6.

[1824]

[1825] 트리GalNAc (15)의 제조: 삼중안테나 GalNAc 화합물 14 (0.31 g, 0.15 mmol, 1.0 당량)를 EtOAc (15 mL) 중에 용해시키고, Pd/C (40 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공/아르곤 사이클 (3x)을 사용하여 탈기하고, 풍선 압력 하에 밤새 수소화시켰다. 반응의 완결을 질량 분광측정법에 의해 모니터링하고, 생성된 혼합물을 셀라이트의 얇은 패드를 통해 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 생성된 잔류물을 고진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 추가 정제 없이 올리고뉴클레오시드에 접합시키는 데 사용하였다 (0.28 g, 정량적 수율). MS: 계산치 C₈₁H₁₃₁N₇O₄₂, 1874.9. 실측치 1875.3.

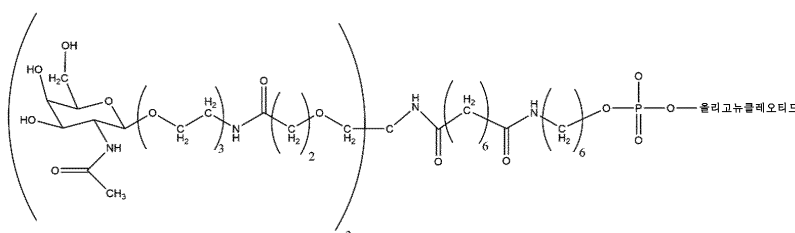
[1826] siRNA 가닥에 대한 테더 2의 접합: 5'-단부 또는 3'-단부에서의 트리GalNAc 테더 2 (GalNAc-T2) 접합

[1827] 5'-GalNAc-T2 접합체



[1828]

[1829] 3'-GalNAc-T2 접합체



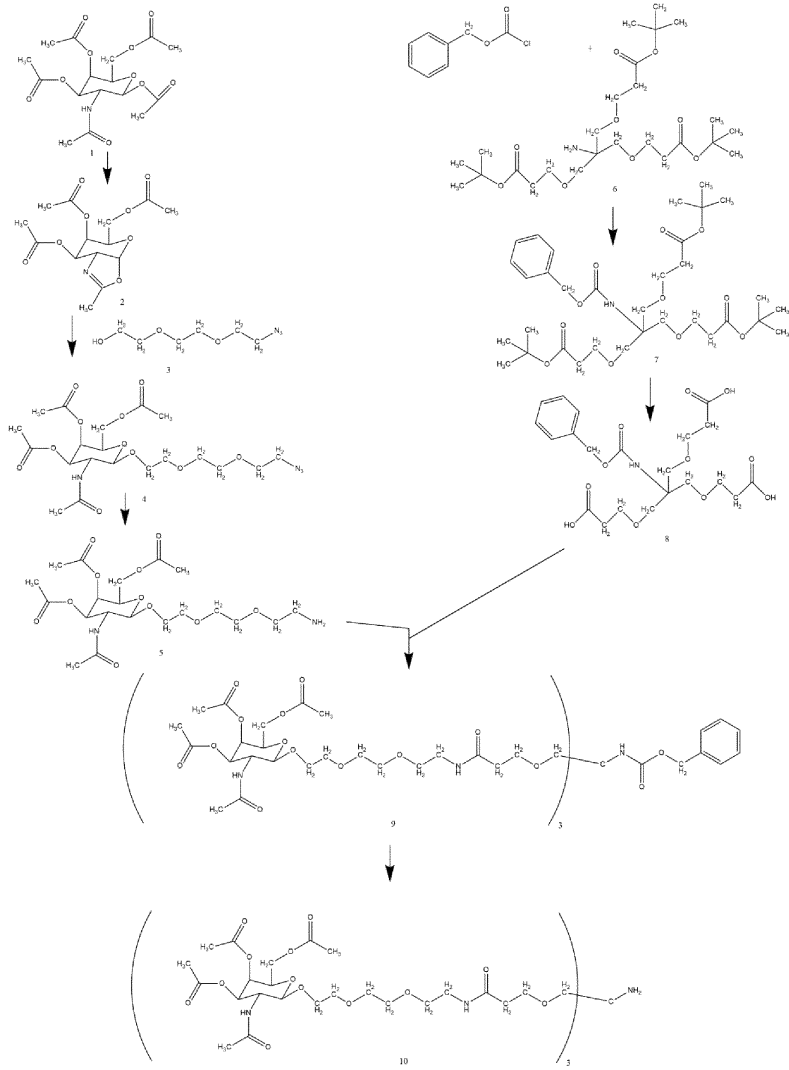
[1830]

[1831] TriGalNAc 테더 2 NHS 에스테르의 제조: DMF (2.1 mL) 중 카르복실산 테더 2 (화합물 15, 227 mg, 121 μmol)

의 용액에 N-히드록시숙신이미드 (NHS) (15.3 mg, 133 μmol) 및 N,N'-디이소프로필카르보다이미드 (DIC) (19.7 μL , 127 μmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 후속 접합 반응에 정제 없이 사용하였다.

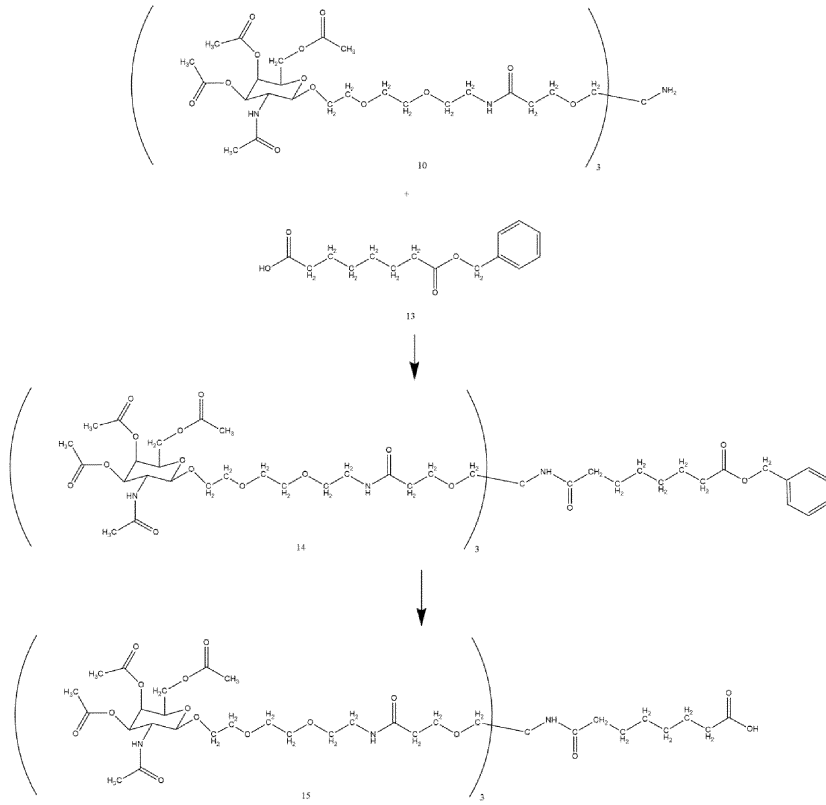
- [1832] 트리GalNAc 테더 2 접합을 위한 일반적 절차: 아민-변형된 단일 가닥을 50 mM 카르보네이트/비카르보네이트 완충제 pH 9.6/DMSO 4:6 (v/v) 중에 700 OD/mL로 용해시키고, 이 용액에 DMF 중 1 몰 당량의 테더 2 NHS 에스테르 (57 mM) 용액을 첨가하였다. 반응을 실온에서 수행하고, 1시간 후에 추가 몰 당량의 NHS 에스테르 용액을 첨가하였다. 반응을 1시간 더 진행되도록 하고, 반응 진행을 LCMS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 정량적 소모를 달성하기 위해 아미노 변형된 올리고뉴클레오타이드에 비해 적어도 2 몰 당량 과량의 NHS 에스테르 시약이 필요하였다. 반응 혼합물을 물로 15배 희석하고, 사르토리우스로부터의 1.2 μm 필터를 통해 1회 여과한 다음, 약타 퓨어 (지이 헬스케어) 기기 상에서 예비 상 (RP HPLC)에 의해 정제하였다.
- [1833] 정제를 워터스로부터의 엑스브리지 C18 정제용 19 x 50 mm 칼럼을 사용하여 수행하였다. 완충제 A는 100 mM TEAA pH 7이었고, 완충제 B는 완충제 A 중 95% 아세트니트릴을 함유하였다. 10 mL/분의 유량 및 60°C의 온도를 사용하였다. 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 60 칼럼 부피 내에서 0-100% B의 구배를 사용하였다.
- [1834] 전장 접합된 올리고뉴클레오타이드를 함유하는 분획을 함께 풀링하고, 동결기에서 3 M NaOAc, pH 5.2 및 85% 에탄올로 침전시킨 다음, 물 중에 1000 OD/mL로 용해시켰다. 0-아세테이트를 완결될 때까지 물 중 20% 수산화암모늄으로 제거하였다 (LC-MS에 의해 모니터링함).
- [1835] 접합체를 약타 퓨어 (지이 헬스케어) 기기 상에서 세파텍스 G25 파인 수지 (지이 헬스케어)를 사용하여 크기 배제 크로마토그래피에 의해 탈염시켜 접합된 올리고뉴클레오타이드를 60-80%의 단리된 수율로 수득하였다.
- [1836] 접합체를 콤팩트 ESI-Qq-TOF 질량 분광계 (브루커 달토닉스(Bruker Daltonics))가 장착된 디오넥스 얼티메이트 (Dionex Ultimate) 3000 (썸모 피셔 사이언티픽) HPLC 시스템 상에서 2.1 x 50 mm 엑스브리지 C18 칼럼 (워터스)으로 HPLC-MS 분석에 의해 특징화하였다. 완충제 A는 H2O 중 1% MeOH 중 16.3 mM 트리에틸아민, 100 mM HFIP였고, 완충제 B는 완충제 A 중 95% MeOH를 함유하였다. 250 μL /분의 유량 및 60°C의 온도를 사용하였다. 260 및 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 31분 내에 1-100% B의 구배를 사용하였다.
- [1837] 하기 반응식은 합성 경로를 추가로 제시한다:

[1838] 반응식 6:



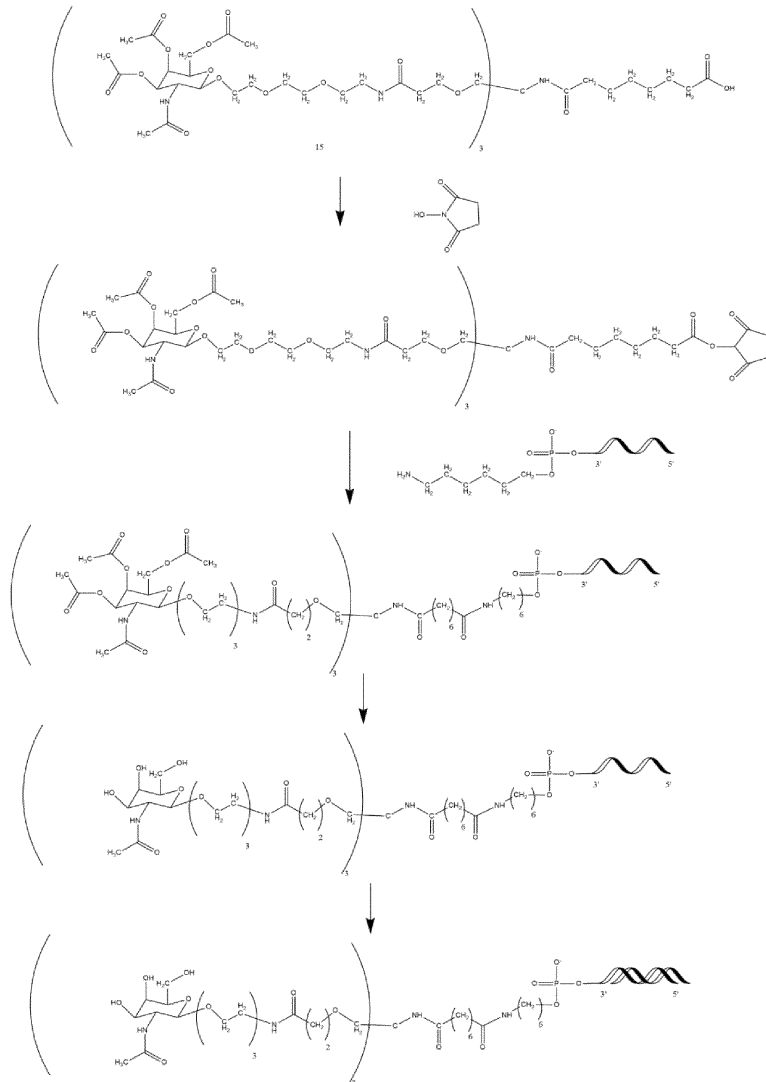
[1839]

[1840] 반응식 7:



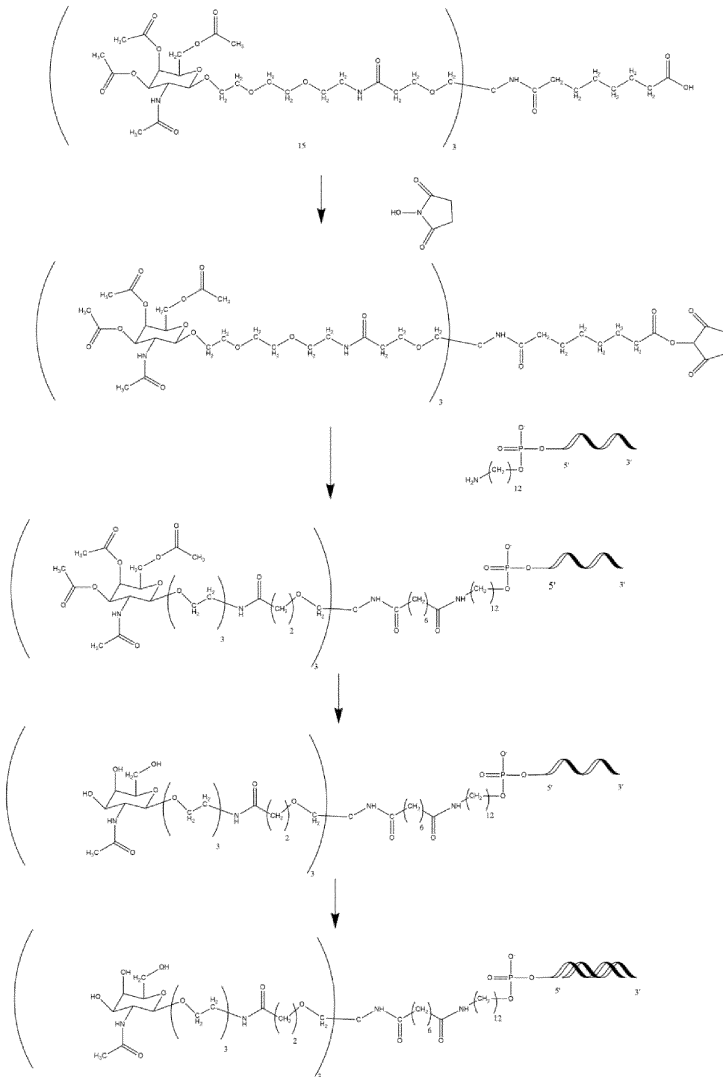
[1841]

[1842] 반응식 8:



[1843]

[1844] 반응식 9:



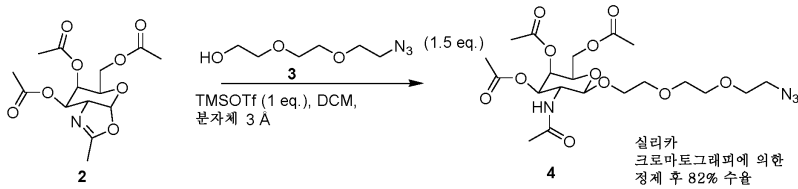
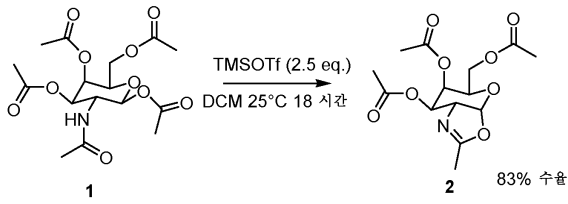
[1845]

[1846] 실시예 4: 듀플렉스 어닐링

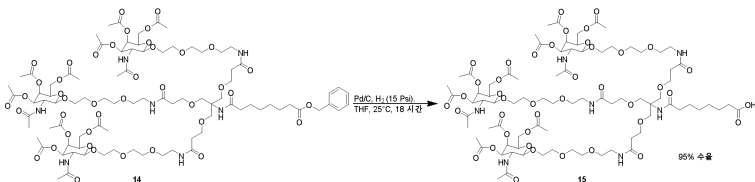
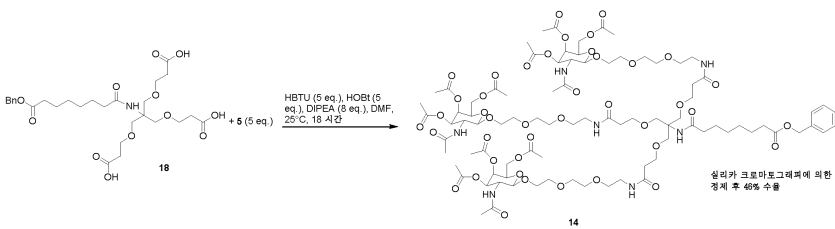
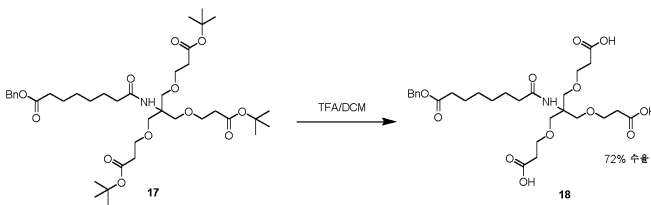
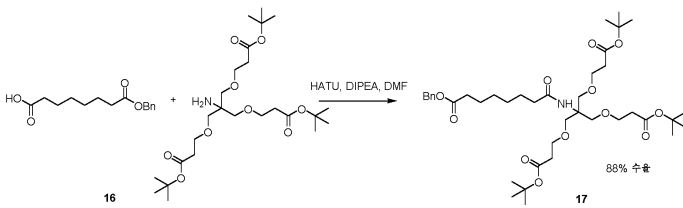
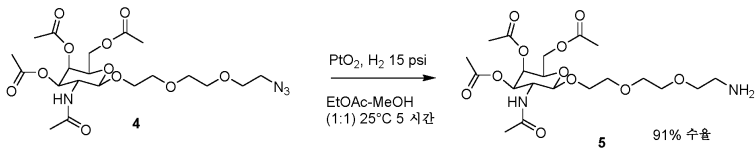
[1847] 목적하는 siRNA 듀플렉스를 생성하기 위해, 두 가닥의 등몰 수용액을 조합함으로써 2개의 상보적 가닥을 어닐링 하였다. 혼합물을 70°C의 수조에 5분 동안 두고, 후속적으로 2시간 내에 주위 온도로 냉각되도록 하였다. 듀플렉스를 2일 동안 동결건조시키고, -20°C에서 저장하였다.

[1848] 듀플렉스를 디오넥스 얼티메이트 3000 (써모 피셔 사이언티픽) HPLC 시스템 상에서 슈퍼텍스™ 75 인크리즈 5/150 GL 칼럼 5 x 153-158 mm (시티바) 상에서 분석용 SEC HPLC에 의해 분석하였다. 이동상은 10% 아세트니 트릴을 함유하는 1x PBS로 이루어졌다. 등용매 구배를 실온에서 1.5 mL/분의 유량으로 10분 내에 실행하였다. 260 및 280 nm에서의 UV 트레이스를 기록하였다. 물 (LC-MS 등급)은 시그마-알드리치로부터 구입하였고, 포스 페이트-완충 염수 (PBS; 10x, pH 7.4)는 킵코 (써모 피셔 사이언티픽)로부터 구입하였다.

[1849] 실시예 5: 접합체 빌딩 블록 TriGalNAc_테더2에 대한 대안적 합성 경로:



[1850]

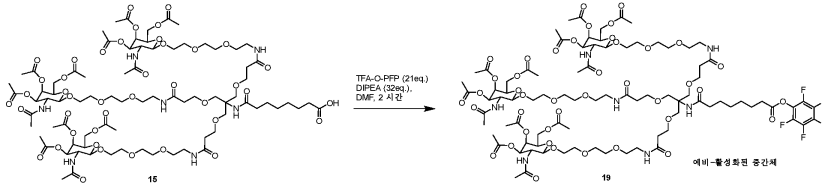


[1851]

[1852]

siRNA 가닥에 대한 테더 2의 접합: 5'-단부 또는 3'-단부에서의 트리GalNAc 테더 2 (GalNAc-T2) 접합

[1853] 접합 조건



[1854]

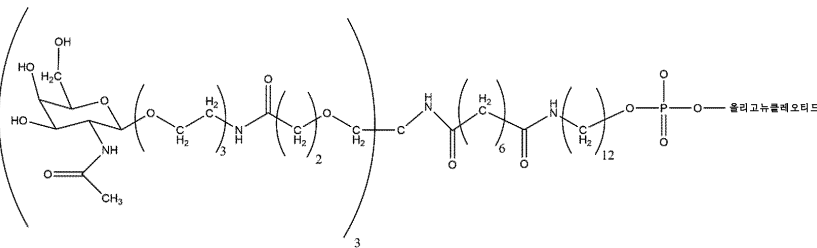
[1855] 예비-활성화: DMF (160 μ L) 중 화합물 15 (16 μ mol, 4 당량)의 용액에 25°C에서 TFA-O-PFP (15 μ l, 21 당량), 및 이어서 DIPEA (23 μ l, 32 당량)를 첨가하였다. 튜브를 25°C에서 2시간 동안 진탕시켰다. 반응물을 H₂O (10 μ L)로 켄칭하였다.

[1856]

커플링: 생성된 혼합물을 DMF (400 μ l)로 희석하고, 이어서 올리고-아민 용액 (10 x PBS, pH 7.4 중 4.0 μ mol, 500 μ L; 유기 용액 및 수용액 중 최종 올리고 농도: 4 μ mol/ml = 4 mM)을 첨가하였다. 튜브를 25°C에서 16시간 동안 진탕시키고, 반응물을 LCMS에 의해 분석하였다. 생성된 혼합물을 28% NH₄OH로 처리하고 (4.5 ml), 25°C에서 2시간 동안 진탕시켰다. 혼합물을 LCMS에 의해 분석하고, 농축시키고, IP-RP HPLC에 의해 정제하여 테더 2 GalNAc에 접합된 올리고뉴클레오타이드를 생산하였다.

[1857]

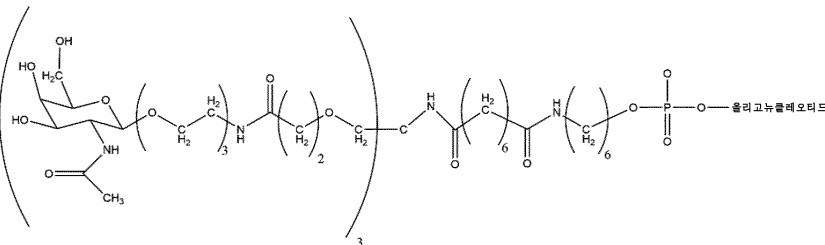
5'-GalNAc-T2 접합체



[1858]

[1859]

3'-GalNAc-T2 접합체



[1860]

[1861]

실시예 6: 고체 상 합성 방법: 규모 \leq 1 μ mol

[1862]

siRNA 센스 및 안티센스 가닥의 합성을 유니버설 링커 (유니버설 CPG, 40 μ mol/g의 로딩; LGC 바이오서치 또는 글렌 리서치)를 갖는 제어된 세공 유리로 제조된 상업적으로 입수가능한 고체 지지체를 사용하여 머메이드192X 합성기 상에서 수행하였다.

[1863]

RNA 포스포라미다이트는 켐진스(ChemGenes) 또는 흥진(Hongene)으로부터 구입하였다.

[1864]

사용된 2'-O-메틸 포스포라미다이트는 다음과 같았다: 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-벤조일-아데노신 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포라미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-아세틸-시티딘 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포라미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-이소부티릴-구아노신 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포라미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-우리딘 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포라미다이트.

[1865]

사용된 2'-F 포스포라미다이트는 다음과 같았다: 5'-디메톡시트리틸-N-벤조일-테옥시아데노신 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포라미다이트, 5'-디메톡시트리틸-N-아세틸-테옥시시티딘 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포라미다이트, 5'-디메톡시트리틸-N-이소부티릴-테옥시구아노신 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포라미다이트 및 5'-디메톡시트리틸-테옥

시우리딘 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트.

- [1866] DMF/MeCN (1:4, v/v) 중에 용해된 2'-O-메틸-우리딘 포스포르아미다이트를 제외하고, 모든 포스포르아미다이트를 무수 아세트니트릴 (허니웰 리서치 케미칼스) 중에 0.05 M의 농도로 용해시켰다. 아세트니트릴/피리딘/H₂O (DNA캡) 중 0.02 M의 아이오딘을 산화 시약으로서 사용하였다. 포스포로티오에이트 연결을 위한 티올화를 아세트니트릴/피리딘 1:1 v/v 중 0.2 M PADS (TCI)로 수행하였다. 5-에틸 티오테트라졸 (ETT), 아세트니트릴 중 0.25 M mM을 활성화제 용액으로서 사용하였다.
- [1867] 역전된 무염기성 포스포르아미다이트, 3-O-디메톡시트리틸-2-데옥시리보스-5-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트는 캄진스 (ANP-1422) 또는 흥진 (OP-040)으로부터 구입하였다.
- [1868] 각각의 사이클에서, DMT를 탈차단 용액, DCM 중 3% TCA (DNA캡)에 의해 제거하였다.
- [1869] 커플링 시간은 180초였다. 산화제 접촉 시간은 80초로 설정하였고, 티올화 시간은 2*100초였다.
- [1870] 합성 종료 시, 45 °C (TCI)에서 20시간 동안 NH₄OH:EtOH 용액 4:1 (v/v)을 사용하여 고체 지지체로부터 올리고뉴클레오타이드를 절단하였다. 이어서, 고체 지지체를 여과하고, 필터를 H₂O로 완전히 세척하고, 합한 용액의 부피를 감압 하에 증발에 의해 감소시켰다.
- [1871] 아미콘 울트라-2 원심분리 필터 유닛(Amicon Ultra-2 Centrifugal Filter Unit); PBS 완충제 (10x, 테크노바 (Teknova), pH 7.4, 멸균)를 사용한 초원심분리에 의해 또는 1 M 아세트산나트륨으로부터의 EtOH 침전에 의해 올리고뉴클레오타이드를 처리하여 나트륨 염을 형성하였다.
- [1872] 단일 가닥 동일성을 MS ESI-에 의해 평가한 후, 물에서 어닐링하여 최종 듀플렉스 siRNA를 형성하고, 듀플렉스 순도를 크기 배제 크로마토그래피에 의해 평가하였다.
- [1873] 실시예 7: 고체상 합성 방법: 규모 ≥ 5 μmol
- [1874] siRNA 센스 및 안티센스 가닥의 합성을 5 μmol 규모의 유니버설 링커 (유니버설 CPG, 40 μmol/g의 로딩; LGC 바이오서치 또는 글렌 리서치)를 갖는 제어된 세공 유리로 제조된 상업적으로 입수가능한 고체 지지체를 사용하여 머메이드12 합성기 상에서 수행하였다. 3' 접합으로 예정된 센스 가닥을 86 μmol/g (LGC)의 로딩으로 3'-PT-아미노-변형체 C6 CPG 500 Å 고체 지지체 상에서 12 μmol로 합성하였다.
- [1875] RNA 포스포르아미다이트는 캄진스 또는 흥진으로부터 구입하였다.
- [1876] 사용된 2'-O-메틸 포스포르아미다이트는 다음과 같았다: 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-벤조일-아데노신 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-아세틸-시티딘 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-N-이소부틸릴-구아노신 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-(4,4'-디메톡시트리틸)-우리딘 2'-O-메틸-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트.
- [1877] 사용된 2'-F 포스포르아미다이트는 다음과 같았다: 5'-디메톡시트리틸-N-벤조일-데옥시아데노신 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-디메톡시트리틸-N-아세틸-데옥시시티딘 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트, 5'-디메톡시트리틸-N-이소부틸릴-데옥시구아노신 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트 및 5'-디메톡시트리틸-데옥시우리딘 2'-플루오로-3'-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트.
- [1878] 역전된 무염기성 포스포르아미다이트, 3-O-디메톡시트리틸-2-데옥시리보스-5-[(2-시아노에틸)-(N,N-디이소프로필)]-포스포르아미다이트는 캄진스 (ANP-1422) 또는 흥진 (OP-040)으로부터 구입하였다.
- [1879] DMF/MeCN (1:4, v/v) 중에 용해된 2'-O-메틸-우리딘 포스포르아미다이트를 제외하고, 모든 포스포르아미다이트를 무수 아세트니트릴 (허니웰 리서치 케미칼스) 중에 0.05 M의 농도로 용해시켰다. 아세트니트릴/피리딘/H₂O 중 0.02 M의 아이오딘 (DNA캡)을 산화 시약으로서 사용하였다. 포스포로티오에이트 연결을 위한 티올화를 아세트니트릴/피리딘 1:1 v/v 중 0.2 M PADS (TCI)로 수행하였다. 5-에틸 티오테트라졸 (ETT), 아세트니트릴 중 0.25 M mM을 활성화제 용액으로서 사용하였다.
- [1880] 각각의 사이클에서, DMT를 탈차단 용액, DCM 중 3% TCA (DNA캡)에 의해 제거하였다.
- [1881] 유니버설 CPG 상에서 합성된 가닥에 대해, 커플링을 8 당량의 아미다이트를 사용하여 130초 동안 수행하였다.

산화 시간은 47초였고, 티올화 시간은 210초였다.

[1882] 3'-PT-아미노-변형체 C6 CPG 상에서 합성된 가닥에 대해, 커플링을 8 당량의 아미다이트를 사용하여 2*150초 동안 수행하였다. 산화 시간은 47초였고, 티올화 시간은 250초였다.

[1883] 합성 종료 시, 45 °C (TCI)에서 20시간 동안 NH₄OH:EtOH 용액 4:1 (v/v)을 사용하여 고체 지지체로부터 올리고뉴클레오티드를 절단하였다. 이어서, 고체 지지체를 여과하고, 필터를 H₂O로 완전히 세척하고, 합한 용액의 부피를 감압 하에 증발에 의해 감소시켰다.

[1884] 1 M 아세트산나트륨으로부터의 EtOH 침전에 의해 올리고뉴클레오티드를 처리하여 나트륨 염을 형성하였다.

[1885] 단일 가닥 올리고뉴클레오티드를 A 중 B의 증가하는 구배로 엑스브리지 BEH C18 5 μm, 130 Å, 19x150 mm (위터스) 칼럼 상에서 IP-RP HPLC에 의해 정제하였다. 이동상 A: 물 중 240 mM HFIP, 7 mM TEA 및 5% 메탄올; 이동상 B: 메탄올 중 240 mM HFIP, 7 mM TEA.

[1886] 단일 가닥 순도 및 정체를 A 중 B의 증가하는 구배로 엑스브리지 BEH C18 2.5 μm, 3x50 mm (위터스) 칼럼 상에서 UPLC/MS ESI-에 의해 평가하였다. 이동상 A: 100 mM HFIP, 물 중 5 mM TEA; 이동상 B: 20%이동상 A: 80% 아세토니트릴 (v/v).

[1887] 센스 가닥을 실시예 1, 3 또는 5 중 임의의 것에 제공된 프로토콜에 따라 접합시켰다.

[1888] 이어서, 센스 및 안티센스 가닥을 물에서 어닐링시켜 최종 듀플렉스 siRNA를 형성하고, 듀플렉스 순도를 크기 배제 크로마토그래피에 의해 평가하였다.

[1889] 실시예 8: 핵산 서열:

[1890] 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 siRNA 올리고뉴클레오티드는 HCII 및 ZPI를 표적화할 수 있다. HCII 및 ZPI 표적의 전체 DNA 서열은 각각 하기와 같다 (서열식별번호: 1 및 2):

[1891] 서열식별번호: 1 (HCII)

```
TTGCGCTTCTAGAATGCTTCCTCTCAATGAGAACAGTAGCTCCACGTGGCTGGGAAGTTCAAAGTGG
TTTTGACACAGAAAAGAGGAAGTAAGTGGACTCTATCTTTGATTTGGGATCCTACTCCTGACCCGTG
AACTTCTTGGCTCCCTCTTGAAGGACGTTGGCTTGAAGTGGCTCTGTGGGTCTCCCTGCTCTCTGACTT
CTCCGAGCCTGCTGGCCACTGTCTTGGCTGAGACTGCTCTAGTCTCCAGAAAGGAGATCTGCTCACTCC
TAAGAAGTATCAAGGTCAGGCCAGGTGTGGTGGCTCACGCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCAA
GACAGGCAGATCAGGAGGTCAGGAGATCGAGATCAGCCTGGCTAACACGGTAAACCCCATCTCTAC
TAAAATACAAAAAATTAGCCAGGCGTGGTGGCACACACCTGTAGTCCAGGTACTCGGGAGGCTGA
AGCAGGAGAATCGCTTGAACACAGGAGGCCGAGGTTGCAGTGAAGCAAGATTGCGCCACTGCACTGC
AGCCTGGGCGACAGAGCGAGACGCCATTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAATCAAGGTCAGGGGGAACTGG
GAAGACTGAAATAGATAAAGGATTCTAAAGAGATATAACAGTCAAATGCGACACATGAAACCCCTGAC
CAGATAAAAATTAACCCATAAAAATACATGTTTGAAGTCATAGAGTAATCTGACTGGACTAGACA
TGTGATATATGTGAGGCTTGTGATCTTCCAGGAGTGTGGTAGCACAGCACAGGGCAGAGACCCGTC
CATGGAAGAAACTGGTGTAGTGCACAGGAGCAAGTGTGATGATGTTTAAAGTGGATATGGAAA
AATATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAATTAAT
TATGTATACATAATTTTTTAGAGACAGGGTCTCACTCTGTCGACCACACTGGAGTAGGGGGTACAATC
ATAGCTCACTGTACATACTCAAGTATCTTCTGCCTCAGCCTCCTGAGCAGATGGGACTACAGGTGT
GCAGCATCATGGCCAGTTTTTTTTTTTGGTAGAGATGGGTTTTGCTAGCCGGGAGCAGTGGCTCAT
GCCTGTAATCTAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCGGGCAGATCATCTGAGGTCAGGAGTTCAAGACCA
CCTGGCAACATGGTAAACCCCTGTCTCTACTAAAAACAAAAAATTAGCCAGGATGATGGCAGGC
GCCTGTAATCCAGTACTTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTG
CAGCAAGCTAAGATTGAGCCACTGCCTCCAGCTGGGCAACAGAGCAAAAACCTCCGTCTCAAAAAA
```

[1892]

AAAAAAAAAAGAGAGAGAGAGATCGGTTTTGCTATGTTGCCAAGCTGGACACGGACACACA
CAGCTGGACACAGAGACACACA
CAGTGACAGGGCAAAGTTCCAAAATTTAAACCTGGTAAATCTGGGTACGGGTATACAGGAGTTGTT
CTACTACTATTCTTTCACTTTTTGAAAGTTGAAGTTATTTCAAAGAAAAAGTTTTCCAACTTT
AGTGATCCTCCTCAGCCTCCCAAAGTGTGGGATGATAGGCATGAGCCACCGTGCCTGACCCCT
CTGTATATTTTGAATTTTCATGTTAAAAGATGGAAAAGTCTGGATGAGGTAGTTACGCCTGTCTCC
CAGCTCTTTGGGAGGCCAAGGTGGGAAGACTGCTGAAGCCAGACGTTCAAGACCAACTGGCCAAC
ATAGTGAGACCCTTTTTCTAACTAAAAAATTTTTTCCAAGTTGGAAAAAATATCTAGCCATAA
GACAAACCTTGAACTGCAAAAAGAACATGGAGTATGTGTGACAGGAGTACTGCTCTACAGTGGGG
TTAAAGCCATACACAAGCTGTGGTGGCTCAGCCTGTAATCCCAGCCTTTGGGAGGCCGATGCGGGC
GGATCATGAGGTTAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGCCAGCATGGTGAACCCGCTCTACTAAAAATAC
AAAACATTAGCCAGACGTTGGTGGTGGCCACCTGTAGTCCCAGCTACTAGGGAGGCTGAGGCAGGAGA
ATGGCGTGAACCCAGGAGGCGGAGCTGCACTGAGCTGAGATTGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGC
GACAGAGCGAGACTCTGTCTCAAAAAAAGCCATACACAAGCTGTTACCCTAAATGGGAAAA
TGACTGAAAAATGTCATGTCAGAGGGACTGAAATCAAATTTTTCCAATAGTGGGTTACATGATCAG
AAATCCAAATAGACAGGAAATATGTTGGCTTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTATTTAGACAG
AGTCTACTCTGTCACCCAGGCTGGAGTACAGTGGCATGAACTCGGCTACTGCAACCTTCACCTCCC
AGGTTCAAGCGATTGCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTACAGATGTGTGCCACACACCC
AGCTAATTTTTGCTATTTTAAATAGGGACGGGGTTTTACCATGTTGGTCAAGGCTGGTCTGAACTCCTGA
CCTCAAGTGTCCACCCGCTTGGCTCTCAAAGTGTGGGATTACAGGTGTGAGCCACACACCTGG
CCGCTACTGGCTTTAAAAATAACAAAAGTAATACATACACATAGAAAAAGGTTCAACAAGAAATAC
ATAGAATGAAAAATGAATGCTGTGCTCCCTCCAGACCATTCTGTGAATAAATATGTAATACCATGA
AATGATGAGGACTAACATTTTCTGAATGCCAGGCACCACTCTATGTGCTTTCCACACATTCAATACCT
CATTTAATTTTTCTCATTTAATTAATGAGATAAATTAATGTATCTCATTTAATTTTCAACAACCTCATG
CAGTAGGTGTAACCTGTCACCTCATTTAGAGAGCAGAACTACTGAGAGCTGGAGGCCAAGGGGCAAT
TTCAGCCAGGGTGGTGGTGCAGCCTCGGTGAAACCAAGAGCGAACAGTGAGAGCAGCGGCCACCTG
CTGGTCTGCAGGGATGGTGTCTGGGCAGAAAGAAATAGCAAGTCCAGGGCTGTGTTGGGCGGGC
TTTTGCATGTGTGAGAACAAGACAGAGAATGAGGGAGGTGGGCCACGAGGAGTGTGGGCACAGACAG
CAGCCTCTGCCTGTGGTGGCCAGCTGAAAGACTCAGTATTGTATGTGACAGATGAAGGCTCTAAGAAGA
CAGCTCTGACAAAAGCTAGAGTGCAAAATCAGACTCAGACACAACCACCGGTCTGTCTCTGAACAC
AATGGACCTTTACTCTGGAATTTCTCAAACGGAGCAATGCACAGACACCCCATGGGCCCTTTGCA
CACCCGAGATTTCTCTAGGATCACATTTCTCTCAGATAGACTTGGGTGCCGACACTCCCAAAACA
TGCTCTTGAGGAGCAGTCTCTGTGATAAGCTGATCTTCCAGACAATCCAGAATATTTTAAAACTTTT
AGATCATAAAATTTAAAAACAAAAATTTAAAAAACAATTTATCATAAGGCCGGGCACAGTGACTCATGC
CTGTAATCCCAGCACTTTGCAAGGCTGAAGCAGGAGGATCACTTGAGCCAAAGAGTTCAAGACCAGCC
TAGGCAACATAGTGAGACCTGTCTTACAAAAAAGTCAAAAAGTTAGCTAGACATGGTGGTGTGCACC
TGTATTTCCAGCTACTTGCAGGGCTGAGGTGAGGAGGATTGCTTCACTCGGGAGGTTGAGGCTGCAG
TGAGCCAAGATCACGCCACTGCACTCCAGCCTGGGTAAACAGAGTGAGACCCTGTCTCAAAAAACACAT
AGGGCCAGGCGTGGTGGCTCAGCATGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGACGGGAGGATCACT
TCACTCCAGGAGTTCAACACCAGCCTGGCCAAACATAGTGAACCCCGTCTACTAAAAATACAAAAA
ATTAGTTGGACATGGTGGTGTGCGCCTGTAATCTCAGCCACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAACGCTT
GAACTTGGGAGACAGAGGTTGCAGTGAGCTGAGATCGCACCCTGCACTCCAGCATGGGCAGCAGCG
CGAAACTCTGTCTCAAAACAAAACAAAACAAAACAAACACCCTAAACACAAAATGTATCACAGCC
TCAGAGATCCCACGAATGCCTAAGTGGCCCTGAATTTGGGAGGCACTGCTCAGTAATAGTCTATCT
GTCCCAACACAGACAGGAGTGTGGGCTGCACCTACTGGCAACAACACAGCAACCCCTGACTGAAG
AAAGGTCATGCCACAATCCCCTTATTCTGTAAAGCCACTAATTTGTCTCTCTCCTCCACCTTTCACTG
AGGAACGAGCTCTTGGAAAGGACAGGGACACCCGCTAGTAGCTGAGCCAGCCACATCAGTCTGGAG
AGCAGGTGGAGGCGAGATGCTGTGATATCCAGAAGAGAGGACACAGTTGGAGGCAGATGCATGGT
CTCTACTTTCAGTACCTCAATGCAGCCTGGTCCCCAGAGGCTGAAGAGCGCCTTGTATATGTGGTG
ACCTCAAGAGGGGCTGTCTGCACCAAGGCTATGTGTGCATGCTAACACAGTAACCGTCATATACTC
AAAGTGTGAGCTTAAGAAGTGGAGATGAGGAGCTGCAAGCCACTCTACAGTTATCAAAGGCACAGC
TGAGGGGTTTGTGCTGACCAAGCTGGTGGCTGGTGTGGATTGGACTTATTTACTTTGAAAAATA
TGCAGCAACAGCCAGCACAAAAGTTACACATCAAAAATCCCACTGATGACCTTGGCTTTTCTATCTCT
GAAGCGCCACTTCTCAGAAACACAGAGGTAAGTTGGGTTTCTAATGTTTCTGCTGATTATAAATATTT
TTGGTGTTTACGGATAGGCAACTGGTTCAATTTTTCTAGCAAACTAAGAATTCAGAAGCTTTTCTACACTG
TTTTAGAAGTGGAAATGGTTTCATTTTCTAGTGTGCCTATTATAAAAATGTGTGAGTCCATTGTGG
GAGAGTTGACAAACTTAGAATAGGAGCTGTGGAATAGATGAAAAATTTGACTTATAATTAATTAATC
GAATTTGGATAACTGTCTGTGATTATGTATGAGAATATCCTTGCTCTTGGGTATTTCCCTGAAGTATT
AGTATTAAAGGTTAGAGGGGGCGGGTGCAGTGGCTCAGCCTGTAATCCAAACACTTTGGGAGGCCGA
GGGGGTGGATCAGAGGTCAGGAGTTCAAAGACCAGCCTGACCAACATGGTGAAGCCAAAGTCTCTAC
TAAAAATACAAAATAGCTGGGCGTGGTGGCACGGCCTGTAATCCCAGCTACTCAGGAGGCTGAG
GCAGGAGAATCGCTTAAACCCGGGAGGCAGAGGTTGCACTGAGCGGAGATCGTCCACTGCACTCCA

[1893]

GCCTGGACAACAGAGTTAGACTCCGTCAAAAAAGAAAAAAGAAAAATGTTA
GAGGAACAAGATATAGGAGACCTACTCTCAAATGGTCTAGAAGAAAAATGTGTATGTGCATGCCTG
TGAGAACACACACGTACGTACACACACACACAGATAATGACAGGGCAAGGTTCCAAAATTTAAAC
CTGGTAAATCTCGGTACGGGTATACAGGAGTTGTTCTACTACACTATTCTTCAACATTTTGGAAAGTT
TGAACITACTTCAAAAATAAAAGTTTCCAACTTTAGGCAGTTACTTCTCCCATTTGCCTGTCTCT
TTGGGGCTGGAGACCATACACCAGGAGGGATGACGGTTTATCAAGTGTTATGCTCTGATGCGTGACT
GAAAAGGCCAACCCAGCTCTGGCAATTAGCAAGAAAGCAACAATGAAGTTCCAGGAAAAAAGAA
AGCAAAAACAACTTTGAATGATTTATCTTTAAATATATTGTTCTTCAACAGTAATCTGGATTT
AATCACAACCTAGTGATAGTTTTAAACGTCTTCTACAATGTTTGTATACTAAATAGCAAAACATCAG
GAAGATTACCTTCAGATCTTTAATTTCAATCCATAAAAGATATCAGAGATATTTCTCCTTCTCTGG
TAAGGGAATGACGAAAATTTTTGGCTTTTTATCAGATAATGTGGGAACAGGGTATAAGAAGTTTC
CAATATAACTTCTGAATACCGGGATAAAACATGCATGTCTTTACTCTGCCACTCTATCTGGCCCTCAGA
TACGTTTTCTGAATGCTTATTATCAAGTTGGTTTTGTTTTGTTCTTTAACCTTATTTTTATCTGAGA
AGAAAACATTTTCCCTTTGTCCTTCTCTTTGGCTTTCTTTTTAAATAGAGATGAGGTCTTGCT
ATGTTGCTCCAGCTGGTCTTGAACCTCTGGGCTCAAGGCATCTCTGCCTTGGCCCTCCCAAGATGCTA
AGATTACAGGTGTGAGCCCTATGCCTGGTCTTCTTCTTGTGATCTTAGCCAAAAGGCCAAGAAGTGA
TAAGAGGAGGACACTTGAAGTGTAGTTGGGCAAGGAGCCTTCTACCAGCTGCTTACTTTCTTGTCTCT
GACTTTTAAAGTGTGTTGCTATTGATACACAGTCTCTGTATGTAAAATGCTGGGAGGATGAAGCT
AAGTTACTCAAAGTGCCATTACAGAACTGGGCCAGTTCTATTTGACGCTACATACATTAGAAATCAT
TTCTAGAGGCTGAGCATGGTAACTCATACCTGTAATTCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGAGAAT
TGCTGAGCTGAGGATTTGAGAGCTGTCTGGGCAACATGGTAAAACCCACTTTTACCAAAAAACACA
AAAAATTAACGGGTTTGGTGGCACACCTGTGGTCCAGCTACTTCAAAGGCTGAGGTGGGAGGG
TCTCTTGAGCCTGAGAGGAACAGGTGGCAGTGAACCAATATTGTGCCACTGCATCCAGCCTGGGTGA
CAGAGTGAGACCCCGCTTCAAAAATAAAATAAAAAAGAAATCGTTTCTAGAAACTGTTTTCCCGTG
TGTAACCTAGTGGCACTGCAGCCTGAGGCAAGGTGCTGAGATGGGGACCTGGAAAAGGCCAACAGGCAT
TTTGAGTCAGAAAACATGTACTTCTGCTCAAAATGTGCAATTCAAAAGCTTTCTTAGTTGTGAC
TAAAACAAACTTTGAACCTACTATTTCAACAGTATTATAAGGGGAAAGACCAAGGAATGGGACTGGCA
CTGGGAAAACAGCTAGGAAGCTGCTCTGCACGGCCAGGGAGTCTGGAAAGCATCTGGTACTCCAGAG
CGAAACAAGGCTGAGCCCTTGTAGTGGGGCTTAGAGGCTTAAACCAACTGGTTTCAATCTAGCCACTGC
CACTTATTAGTGACAGTGACGAAAGGCTCAGTCTCTGATATATAAATGTTGGGAGGATGAAACTAA
GTTACACGAAGTGCCTTATACAGCGTGTCAAGGCATCCAACAGAGGCCATTATCAACATTAACCCACT
GACAGCATTTCAAGCAGAGTATCCGAAACAGTATCCCATCTTCAAGGCTACTGAGTTCAAATATTGCT
TAACAAGAGCAGCCAGTAACTTACCTGGCCTCACTGGCAGCAGATATTCTGGCCCTCAAATATCT
ATCTAATAGGAAATGGCTACAGACACAAAATAAGCTTAAACAAAAGGCAGTTTTTTTTGTTTTTTTTT
GTTTTCTGTTTTTGGAGATAAGGACTCACTCTATCCCCAGGTTGGAGTGCAGTAGTGGCGTGATCAG
GCTCACTGCAGACTCAAGTGATCCTCTACTTACAGCCTCTCAAGTAGAGTGGGACACAGGCGTGTGCC
ATCACACCAGGCTAAATTTCTTTTTTTTTTTTTTTTTGAGACGGAGTTTCGCTCTTTTTGCCAG
GCTGGAGTGCAATGGTGGCAGTCTGGCTCACCACAACCTCTGCCTCTGAATCAAACGAATCTCCTGC
CTCAGCTCTCAAGTATCTGGGATACAGGCATGCGCCACCACCGCGCTAATTTTTGTATTTTTTGG
TAGAGACAGGGTTTTCCCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAACTCCCGACCTCAGATGATCCGCCACC
TCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACTGACCTGAGCCACCGCACCCAGCCTATTTATTTAATTTTTCAC
AGAGATGAGGCTTGGCTATGTTGCCACACTGGTCTTGAAGTCTCTGGGCTCAAGTGATCTTCTGCCT
GGTCTCCAGTGTGGGATTATAGGCGTAAGCCACAGCGCTGGCCGGCAGTTCTTTCTGGGGTGATT
AGAAGTTGGGACCATGTATTACCTGTCTGAGTCAGCATTATAAACACCTATGGTCACTGTCTGGCAA
AACATGGAATCATCAAAGCTCATCTAACAGAGTGCAGTTAATAACAGGAAGTAAGCAAGAGAAAAG
ACAAAGGATTTGGCAGTCAAAACAGATTTGACAGGCCAAGTCAGATCCTCTGTAACGAGTCAAGAG
GAACAAAATAAAGACAGGATTTGCATAATGCCTCTGTGCTAAAAGCTTATCTTGTACTTAAATAAAG
GGAGTGGCCCTCAGGTTCTGAGTAAGAGCTTGTGACATCACCTCACACAGACTTATCTCTTGTTC
TAACCTGTGTTAGAAGCAGTAACACAGAAAGATTTAGTTGCTCTGACAGCAGTGGGAGCTATTGTCT
AAGAGATACAAAGGAGAAAAAAGTATACCTGCAGCAAGTGATATCACTCTGGGGCTGCCACCACAT
CACTCACTACGCCCTGAGGGGGTCTCAGCACTAGACAAGTTCCAAATCTTTGCAAAATTAACAACC
CCAGGTCAGGCGTGGTCTTATGCCTGTAATCCAGCCTTTGGGGGCTGAGGTGGTGGATCACC
TGAGGTCAGGAGTTTTGAGACAGCCTGGCCAACAGAGCAAAAACCCACTCTACTAAAACAAAATACA
AAAATTAACAGGCGTAGTGGTGTGCACCTGTAGTCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAAGAGAATT
GCTTGAAGTCCAGGAGGCCGAAGTTGAGTAAGCCGAGATCGCGCCACTGCATCCAGCCTGGGTGAC
AGAGTGAGACTCCATTTCAAAAATAAAAAACAACAAAAGCCAATTAACAACAACAACAAAAAACC
AACGAATTAACAACCCAAAGATTGCACAAATTTCAAGTATCTTTAGAATATGTTTTCAGAAAAGCCT
GGCCCATGGACATTTTTCAACAGCATCTCCATTGCAAAAGGTGGAATGGTGTGAGTCAACAGGCATGG
CTGAGTCCCATAATGCACATCTCTTAGGTAATCTCAATCACCAGCCCAAGGTGCCACTCAAGCC
CAGCTCTAGTGAGGTTTTCCCTGACTCTCTGGGCACTTCCACTCTACCACACAGGGTAGAGCCACACC
CCTTTCCGTACCCCAATGTGCTCTGGCAGCATTATTTGAGAGCCTTCGCTTACTGCACGCTGTGCCA
TCTGTCCCCTGACTGGTCCATGAGCCCTGGTGGGAACTTGTCTCTGGTAACATAACACTGTCTGGAG

[1894]

GTGGTGGACAAGGTGTCTGGAGAAAAACAACTCCTCCTGGGATGCCTGAGCTCCAGGATTCTAGA
 AGGTTAGTTTTGCAAACTTTAAAGAAAGGGATTTTCATCAAGGGGCCACAGATCCTTCATTGAGGTTT
 ATGAGTCCCACATCAAAGGTTGGGTGTCTATCTACATCAGATTCTCTTAAAGTCCATGATCTAAACA
 GTTAAGAACTAATGCTGTGAGGGCTCTTCTGGGTCAAAGCCACAGGGAACCTGCCATGTGGATGCT
 GCAGCGGGGTGTGGATCAGCCAGGCCCTTTCAGTGTGTCTGTTTTCCCTCCAGCTTTAGCTCCGC
 CAAAATGAAACACTCATTAAACGCACCTTCTCATTTCCTCATCATAAACATCTCGCTGGGGTGGGAGCA
 AAGGCCGCTGGATCAGTAGAGAAAGGAGGGGAACTGCTCAGTCTGCAGATCCCCAGTGGGAGCA
 GTTAAATAACAAAACTGAGCATGCCTCTTCTCCCTGCCACTTCCACAAGGAAAAACCCGTACCA
 ACGACTGGATTCCAGAGGGGAGGAGGACGACTATCTGGACCTGGAGAAGATATTCAGTGAAGA
 CGACGACTACATCGACATCTGTGACAGTCTGTGAGTTTCCCGACAGACTCTGATGTGAGTCTGGGA
 ACATCCTCCAGCTTTTTCATGGCAAGAGCCGGATCCAGCGTCTTAAATCCTCAACGCCAAGTTCGCTT
 TCAACCTCTACCGAGTGTGAAAGACCAGGTTCAACATTTTCGATAACATCTTCATAGCACCCGTTGGC
 ATTTCTACTGCGATGGGTATGATTTCTTAGGTCTGAAGGGAGAGACCCATGAACAAGTGCCTCGAT
 TTTGCATTTTAAAGACTTTGTTAATGCCAGCAGCAAGTATGAAATCACGACCATTCATAATCTCTTCCG
 TAAGCTGACTCATCGCTTCTCAGGAGGAATTTGGGTACACACTGGCGTCAATGACCTTTATAT
 CCAGAAGCAGTTTCCAATCCGCTTTCAGTTCAAAACTAAAGTAAAGAGAGTATTACTTTGCTGAGGCC
 AGATAGTGACTTCTCAGACCCTGCCTTCATATCAAAAAACCAACAACCACATCATGAAGTCCACCAAG
 GGCCTCAATAAAGATGCTCTGGAGAATATAGACCTGCTACCCAGATGATGATTTCTCAACTGCATCTA
 TTCAAAGGTAAGAGGCACCTTTACAGTTCTACAGCAAAACCCACAACATACTATTTTTGTATGTGGGT
 AGATTGAATGCCAAGACTGTACTGTAGCTATAATTTATCCAGGAAAACTAGACACAAGATTGACTCT
 GGAACGGGGCAGGGAAGCTCAAGTGAAGTGCAGTGCATCTGACACTTCTGAGCCCTAACTCT
 GTGCTTAAACACAGCCTGTGAGGTCATCACTGTTATTAGCATCCCATTTTACAGAGGAAGCCACCA
 ACATGAAGTAAAGGATGGGTGGGCGCGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCC
 GAGGCAGGCAGATCCTTGAGGTCAGGAGTTTCAGATCAGCCTGACCAACAGACCAACATGGTGAAA
 ACCTGGCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCTGGCCTGGCGGTGGGTGCCTGACTCCAGCTACTT
 GGGAGGCTGAGGCAGGAGACTTGAACCTGGAAGGCAGAGATTGAGTGCAGTGCAGGAGACTGTGCC
 ACTGCACCTTAGCCTGGACGACAGAGTGCAGTCCATCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAGTAAAAACG
 ATGCTCCAAGGGCAGCCAGTTTAAAGGGGCAGAGCCAAAGTGAACCCAGGGAGGCCAACCTAGC
 AATCTGTTAAATTTGGAAGAAATTAATACAAAAACTGTTTTAGCATTTGGCCAGCCTGGATTTGAGTTTTC
 TCTTTCTTTCCCAATTATCAATAAGCAGGAATATAGACAAAAGGCTAAAGAAATGCACCTGTGAAC
 TATTCAGCTTGGAGCAGTGCATTTGACACCTACAAGTGTCTTTTCAAGGATCTTTTGAAGTACTGGGCAG
 GTGGATGGAGAAATAAATTTACTATTTCAGCAACTGTTCTGGGCTGAGCACAAGGGCACTTTTAA
 AGGAGGTCACCCACACCCATCACACACATAGGACCCCTGGAATCCTAGGAATAAATAAGCATGG
 ATTTGTAAATTTCAAACTCTTTTCAAAATCCTCACCTGGACCAAGAGTCAAGCGCTGGTTTCACCACTTCTC
 ACTCTCTAAGCTGAGAGTGTGGAAGGGGAAACACGAGGAATGGTTCCGCTTCAGGACTAATTGCGGT
 GACACACAACCCTTCTCTTTGCCACCAGGACTACCAGTACCTGCAAAAGGGCAGTACTTGGAGGCC
 AGTGTCTTCTGCTAGTTAGCTTCCGTTGTTTTATAGCAGCCAGGCGAAGGAGAGACCCCCCAG
 CTCTGGCTTCTGTTCAGGAAAGGGGGCCAGAGCCCTCTGATCTGTCCACACACCTGTCTGTGCC
 TTGGCTGAGGCCCTGCAGCTCTACAAGGCAGGCACTTCTGCTGGATAGGCCAAGCAGGGTCACTCTGA
 CACCCAGGTTTCCACCCCAAGGCATGGCACAATGCTGGCCTCTGTGGGTGGAATCAAAGGCTGAGTT
 CTAACAGGCTTGGCGCAGACACACACAGAGCCACATGTACATGATGAACACACATATCCTTTTCA
 TTACAGGTTATTAAGTACAAGTTTTGGAATTGAGCAAAACAAGAGTCAAGCGCTGGTTTCACCACTTCTC
 GTTTGTGTGACCTCAGACAAGTCAATTCAACATCTCTATGACTCAGTTTCTTATCTTTATCACAGAGAT
 GACACCACTCTGACAGGGCCGAGGGAAGAACCAATAAGCGATGGCAATGCAACAGAGTGGCACATGA
 CAAGAGCTCAGCGAATTTGAGGGAATGAAACTGTAGATTACAATACTAGTACAATATGATAAACATAT
 GATATTGTTAGTGACATTTATTTACTTCTACTAGCAAATAACCTATGTTTAGGACTGACTTTAGAACA
 GGCTGGCAGAAGCATTTTTGGCAGCATCAAAGTCTCCAACTACTGGTCTGTTGGAGCCCCCAAAGT
 ACACCAAAGAGCCTCTGCATTAGCCCTGGCTGAGGGTTCAGGGACAGGCAGAGAAGTACAGCAGTGA
 GCCATCCTGCTGCATGGAGGTGGAGAAATGATCAGGCATGGTCAAGTTCGCAATCTCCTAAACACAG
 TAACCCGTGTCATACCACAGTGTAAACACACAGTGCAAATGCTTCTGCTTCTTTCCCATCATGAGAAT
 AGTCACTCAATGCCGGGCATCAAGGGATCAAATGCTAGGAGTACCCAAATCATTCATGGATGCTTCT
 CAAAGGGGACGAGTGTCTAGAAGTGAATTTAATTTCACTTAATTTATATGGAATCATCTCCATTAC
 TAATTTGTTCTAATTTAATGTGATAATCACTTTGTAAGCACAATAAACAGAGGGCAGGCTCTCATGA
 GGAAGTCAAGAGAAAGAAATCCCAAGAGACATGGGACAGCTCCATCCAACTGAAAGGGCCGTGATT
 CCCAAAAGAGCAATTTTGTCCCAAGGTCTGAAGACACTTTTGGTTGTCAACAACCTGGGGGTTGGAG
 TAAGCATTACTGGTATCTAGAAGGGGGAGGCTGGGGATGTTGCTAAACACCTACCATGCACAGGGC
 AGCCACATTTGCCAAAATATTATGTGGCCAAATGTCAAAAATGCTGAGGTTGAGAAACCTGGGT
 GAGGCAGACTCAGGAGAAAGGGAATCGAGCTTCACTACAGGCAGGCAGGAGCTGTCTGGTACTTCA
 ACCTCAAGACACCTCTGCTCATCTCCTGGCTGCTTACCCACAGCTAGAAAACCTTGAACAAGT
 TACTTCACTTCTTGTGCCTCTGTTTCTCATATGTAAGAGGGGATAACAAAACGCACACAACCTTGA
 TGTTGCTAGGAGCAGAAATGAGATAATACAGGAAAGGTGCTGAGAAGATGCCCGGCACATGGCCAG
 TTCTCAACTACTAGTCACTTACTATTAGTTACTACATCTTAGAGTAAACATAGACATGGGCTTAT

[1895]

TCCTGGATACACAGCACTGTCCCATATCTACAGTGGTGATCCTAAGGGCAACATGGCATCACCCAAA
TGCTTGTAGTCACTACAGAATCACAGTGTGAGGGATGAAGGCCATCAAGACAGAGCTGAGGCTGGC
AGGGTGGCTCATGCCATAAATCCAGTGCCTTTGGAAGGCTGAGGCAGGAGGATTGCTTGAGGCCAAGG
GTTTGAGACCAGCCTAGGTAACATAGCAAGACCCATCTACAATTAAAAAAAAAAAAAAAAAAGACAG
AAAGAAAAAATAGCCAGGCGTGGCATGTGCTGTAGTCCAAGCTACTGGGGAGGGAGGCTGAGGCAG
GAGGATTCCTTGAGCCTGGGAGTGTGAGGCTGCAGTGAGCTATGATGGCATCGCCCACTCCAGCCTG
CATGACACAGTGAAGCCTGGTCTCAAAAAACCAATAATAAACAGTAATAAAAGCTGGAAAAGAGCT
CAAAGTTACTATTGACAGATGTGACAGATGAAGAAATAGAAGCGAGTTAGGTGCCTTACCATGGTC
AAACAAC TAGTTTCGATCAGACCCCTACTCCAGAACTATTCCAGTCCGGGTAACTCTCGTTAACCTCT
CTTGTGAGAATGCAAAATTTCTGCCAAATCAGGCCCTCAGGAATCAAGAGACTGTGGGGTCCGCTCTG
CAGGCTATCTGAATGAGGCTCCAGGAAATCAGATTCACTCTCAAGGGTGAAGCAGATTCCCTAAAG
GAACCTTCTCATAACAGCCTTCTCTGTGGCCTTACAGGATCCTGGGTGAATAAATCCAGTGGAAA
TGACACACAACCACAACCTCCGGCTGAATGAGAGAGAGGTAGTTAAGGTTCCATGATGCAGACCAA
GGGGAACCTTCTCGCAGCAAAATGACCAGGAGCTGGACTGCGACATCTCCAGCTGGAATACGTGGGG
GGCATCAGCATGCTAATGTGGTCCACACAAGATGTCTGGGTGAAGACCCCTCGAAGCGCAACTGAC
ACCCGGGTGGTGGAGAGATGGCAAAAAGCATGACAAAACAGGTATTTACACACTGTGTGTTTGTCTT
TTGAGCTCCAGATGCTGGGGTGTCTGGGAATACTGGAATAAGGATCATTTTTTAAAAAGGGAGAA
TTATGTACAAGTACCCAGAACCTCCATACAGGGCCACTCTGTTAATTCAGCCCAATTTGTTGCTTGA
GATAAGAGATGATTAGAGAGCATTATAAGGGACACATCTGCCCTCAGGGCCAGTTTCAGAAAGTTA
GAGGCAGATGACTTAGAGACAGCTTGGTGTCTTGTGGCTTCGAGTCCAGCTTCATCATCCCTAA
AATGGGTATAATTTCACTTCTCCCGGCTCACTGAGAAAATAACAGAATCAGCGATGCTGAGCGCC
CTCCAGTACTTGGAACTAGGAGGCACTCAAAAAAGATTGGCTCAACTCTTCCCTGCCAGGAAA
TTCCAAGGCTCTTAGCCTACCGAGGACACATCTTCTGATTTCTTATTATTCCTTACTTTGT
AGTTAAAAGTGCAGGTGTTAAGTACTTATTGAGATTATTGGGTCATGGCAGAAAAGAAATGGAGAGG
TCTTATTTCTGTCTTACTGGATACTGGCTAGGCCCATATGAAGAAGTATTCTGGTTTGAACCTCCTTA
TAGGACAAGAATACAACATATGCAACCAAACTGAGAAAAGTAGGCTCTCAGAGGAAGGTATTTGCC
CGGTAGCCAGTCTCATGTCTGTGAATTTTTCTTAAACAACCTCCCTTCTGTACTGCCTCTTCCAT
TCCTCCTGCAGCCCGCAGCTCTTGAGAAAAGGACTGCATCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGACAGG
GTCTTGTCTGTCAACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCATCATGAGTCACTGCAACCTCAACCTCTGA
ACTTAAAGTATCCTCCTCAGCTCCTGATAGTTGAGACTACAGGCTGCACCTTCATGCCAGC
TAATTAACCTTTTTTGGTAGAGATGAGGCTCGCTGTGTTGCCAGGCTGGTCTTGAACCTCCTGGCCT
CAAGCAGTCTCCTGCCTTGGCCTTCCAAAGTGTGGGATTAACAGGCTGAGCCGCTGTGCTGGCC
CATTGACTTTAATTGAGATCTTACTTGTGCAAGGTATGAGCTAGGTAAGAGAGTGAAGAAGATCA
AGCCTTCTGCCTAGACTTCCAGGATTGCACCTTAAATCTTTATCCCTGCAAAAGTGCAGACTAAC
TCCACAGGCACTACTGTGCTATCCGCCCTTAGGGATTGAGTAAGTTGAGGCAAGATTGAGAATA
TTCAGCATTTGCTAGTATATACAGGAAAGGTTCTTTTTAAAAGTACACTACCAGATATTCGACTCCTTA
ATTCAAAAAAAAAAACCAATGCCTAAAATTTGGGAAACCAACCAGAGAATTTATTTAGATGCCTTTT
TAAACATAAACAGGAAAAGTTCTGCTGCTAACCTTGAAGATAGGAAAACGAACCATACAGTCTCAA
GGAATAATCATGCAACAGAAAACACCTCAGTTTTCAGTAGCGGAATTAACAAGGAGTGTGCTTCC
TAAAATCTCAACTGACAGTCCCGGAATAAAAATTTAATAAGTGTATATCAATTTCTGTGATAAATAT
AACCCGTGGCCCTTAAAGGGAAAATCATGATCTTTTGTAACTTGTGGTTCAATAAAAAGTGGGCCCC
CTTCTCTTCTGTCTAGAACTCGAGAAGTGTCTTGCAGAAATCAAGCTGGAGAAGAAGTACAATCT
AGTGGAGTCCCTGAAGTTGATGGGATCAGGATGCTGTTGACAAAATGGCAACATGGCAGGATCT
CAGACAAAGGATCGCCATCGACCTGGTAACCACTCCCTTGTCCACCCCGACCCGTCCTCCAGGGTCT
GCCTCAGCACAGCCCCACCTTCCACTTGCCTTCTACCCACCCCAATCTCATGTCCAGCTTGGGGT
GCTGAGTCTGCTTCCGGCTGGGTGGGATACACAGAATGCCTAGTTTTCATGGATGCCAGCTGGAGAG
ACGGCACCTGGCAGCACTTACTGGGAGGGGGATCCAAAGCAGCCATGGGGTGGAGCCCACT
CCCGCTGACACCAGAGACAGGGAGACATGTGCTGCGGTCTGGGAAATAGCTACCCCAAGCAAAATC
ATGAAAAGGCCATTAACACCCGCACTATACATACTTAACTTAAACCAATCGGGCGCTCAGAAAA
GAGAGAAACACCAGTCAAACAGTGCAGCAGACCCAGTCCCATCCCGGAGAAGTGGCAGCAGT
GTGGGGAGCTGGAGCTGGGTGGCTGTCTGCACAGCCCAAGCACCCTCAGACCACAGGCACTGGC
AAGAGGAAACATGAACCTAGCCGGCTCTAAGTGCAACGGCTGCCCTGACAGGTGGTACAGATAT
TTTCAAGAGTGACTGACACAGCTGTGATTTCCACTTACATGTTGCTTTGGATCCTTCCCTGAATGA
TATGAGATTTGTGCTGGGAACTTAGCCCTCTGTGTGCTGACCTCCAGAATCTGACAACCTTCTCTTCCA
AACAGTTCAAGCACCAAGGCACGATCACAGTGAACGAGGAAGGCACCCAAGCCACCCTGTGACCAC
GGTGGGGTTCATGCCGCTGTCCACCAAGTCCGCTTCACTGTGCGACCGCCCTTCTTTCTCATCTAC
GAGCATCGACACAGCTGCTCTTCTATGGGAAGAGTGGCCAACCCAGCAGGCTCCTAGAGGTGGA
GGTCTAGGTGTCTGAAGTGCCTTGGGGCACCCCTATTTTGTTCATTCCAACAACGAGAAACAGAGA
TGTTCTGGCATATTTACGTAGTTACGCTACCAATCTGAATTCGAGGCCATATGAGAGGAGCTTAGA
AACGACCAAGAAGAGAGGCTTGTGGAATCAATCTGCACAATAGCCCATGCTGTAAGCTCATAGAA
GTCAGTGAAGTGTAGTGTCTGCTGTTACCTAGAGGCTCCTACCTCCCACTCTTACAGCAAACT
GAGCAGCGCTCCTAAGCACCTCCCGCTCCGGTACCCCATCTTGCACACTGACTCTGTCACTCAA

[1896]

GCCTTTCTCCACCAGGCCCTCATCTGAATACCAAGCACAGAAATGAGTGGTGTGACTAATTCCTTACC
 TCTCCCAAGGAGGGTACACAACCTAGCACCATTCTTGATGTCCAGGGGAAGAAGCCACCTCAAGACATAT
 GAGGGGTGCCCTGGGCTAATGTTAGGGCTTAATTTTCTCAAAGCCTGACCTTTCAAATCCATGATGAAT
 GCCATCAGTCCCTCTGCTGTGGCTCCCTGTGACTGGAGGACAGTGTGTGCCATGTCTCCATACTA
 GAGATAAATAAATGTAGCCACATTTACTGTGTATCTGTTATAAATCTCTATTTTTTGAAGCTCAAATAT
 CAAAAGCCAAATCCAAATTCGGATAACTCCAGGTATGATAAAGGCTGAGAGGAAGTCACTTGAGC
 ACCAAATGTGCCACAGCAGGGCATGTTCTCAGGACAGGACAGGTGTGTGCTGAATCCTGGGGAGGG
 TCTGTGCAGTACCCAGAACTGTGGGTGCTAAGTGGCACACAAGCCCCAGGGCTCCACAGTCTATG
 CCAGGCTGTGCAGCTTTCATCCCTCATACTGGTCTGCAGTGGGTCTGGTTTGACAGAGCAGATGAC
 ACCTGAGGAATATGTTTCTGGATCCTCAATCCCTGGGTAAAGACAAGTGAATCCACAGAGGCTGTTC
 AGCACGCAAGAGTCCAGTGTCTTTCAAGTGGGGATGACTGACGGTCACAGGTGCTGTGTGTGCAG
 GTGTCTAACTGTAACCCACAGCCTGGCAGATGAGGAAGACAAGGGTTGGAAGAGTCTGAAACCT
 GTCCAAGATGCTGAAGTAGTGGGCTGGGTCAAGTGCAGGTTGGCTGGACTCCAGGGACCACAAA
 GGAGTCTGTACAGGCTTCTGACCCATGAGACCAATACCAGTAAGAAGAGTGGTAAAAGGGAGTA
 GGGACGGAAAGGGGAACGTCACCTGCCCTTTGTAGGCATGCCTGTGGGTTATCTCACAGAGTCTCCTTAC
 CCTAAATCCCTAGGGGCTGGCACTGTTACCCCTCCTTTTTACAGCTGCAGAAAGCAATTTACAGCTACA
 GAAGGGAAAGGCTCTGCTCAGGGCTGAAATCCACACCAGGAGGGGGACCTGCAGCCCTGCTTTCC
 CTTGCTCCCTTCTGACTTCCCACTGGGCTGCTGCCTTACTCTGCTGAGAGCAGATGGTGCAGGG
 GCTGGATGAATGCCCCAAGCCATCCTCTCGGCTTCTGGTGAACCTGATGCTGCGGATGGCCACTC
 CTTCATTCATTTCCAATCTGCTTCAACCCCTCTCTTTCTGTCAATTTCCAACCTGCTTCAACCTCTT
 CTTTTCTGTCATTTCCAACCTGCTTCAACCTCTCTTTCTGGTGCCTGTCTATATTTCTCATTTGCTG
 TGAGCTTCTTTTGGCTTCTCATTCTAAATGTAAATCTCAAAAAACCTTTTGTCTTTGCTTCCCA
 TGTCTGTCCCATCCAGAACTGCCACTGGGCTGCTGCCTTACTCTGCTGAGAGCAGATGGTGCAGGG
 GTGGAGTCTCCACACTTTGAGCATCCAGACACCCCGTTTCAATGCCTTTTGTTCATGTACCCAC
 TCAGAATCTCTCAGATCCCTCTTACAGAAACTAGCCATCTGTTACTCAAAGCAGGAGAGTACTCAAT
 CAGAACACAGGCTCTGAGCCAGGCTGCCTGGTTTGAATCCTGGCTCTGCCATCTAGTAGCTATGAAAC
 TCTAGTAGCAGGTTCTGTGCCTCAGTATCCTCATCTGTAATAATGGGGAGACCAGCAGCACTTACCTG
 AGGATGCTGTGAGGATTAATCAAATTAATGTCTAGAAAGCAATTTATTTATTTATTTATTTATTCATT
 ATTTATTTTTTTGAGACGGAGTCTCGCTCTGTGCCAGGCTGGAGTGAATGGCACAATCCTGGCTC
 ACTGCAACCTCCGCTCTGGGTTCAAGCAATTTCTCTGCCTAAGCCTCCGAGTAGCTGGGACTACA
 GGCACGTGCCACCCAGCTTGGCTAATTTTGTATTTTGAAGAGATGAGGTTTCCACATGTTGGACAG
 GCTGGTCTCGAATCCTGACCTCAGGTGATCTGCCACCTTGGCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGT
 GTAAGCCACCATGCTGTCTGGAAAGCATTATAGATCACTGCTTGGTTTTCAGCAAGAACTAGGAAAGG
 TTGTCACATTATTTCAATCTAAGAGAGTACATAAGCCAGGCC

[1897]

[1898]

서열식별번호: 2 (ZPI)

AATGTGGGTTGGAGCCCCATACAGAATCTCTATGGGGGCACTGCCTAGTGGAGCTGTGAGAAAGCG
 GCCACCGTCTCCAGACCCCTGAATGGTAGATCCACCGACAGCTTGCGCCATTTATCCGGAAGGCA
 CAGACACTCAACGCCAGCCCTGAAAGCAGCCAGGAGGGAGGCTGTACCTGCAAGGCCACAGGGGC
 AGAGCTGCCAAGACCAAGGAAGCTACCTTTGCATCAACGTGACCTGGACTCAAAGGAGATCATT
 TGGAGCTTTAAAATTTGACTGACCTGCTGGATTTAGACTTGCATGGGCCCTGTAACCACTTCTGTTAG
 GCCAATTTCTCCATTTGGAACAGCCGATTTACCAATACTGTAAACCCATTTGTATCTAGGCAGTAA
 CTAGCTTGTCTTTGATTTACAGGCTCATAGGCAGAAGGGACTTGCCTTATCTCAGGTGAGACTTTGGA
 TTGTGGAATTTGGGTTAATGATGAAATGAGTTAAGACTTTGGGGGACTGTTGAGAAGGCATGATTGG
 TTTGAAATGTGAGGACATGAGATTTGGCAGGGCCAGAGGGGGAATGATATGGTTTGGCTCTGTATCC
 CCACCAATCTCATCTGAAATTTACTCCATAATTTCCACATGTTGTGGGAAGGGACCCAGTGGGA
 GATAATTTGAATCATGGGGTGGTTCGCCCATCTGTTCTTGTGATAGTGAATAAGTCTCACAGATCT
 GATGCCTTTATTTGGGGTTTCTGCTTTTGGCTTCTCTCATTCTTTGCCCACCAGGTAAGCAGTG
 CCTTTTGGCTCCACCATGATTCTGAGGCCTCCACAGCCAGCTGGAGCTGAAGTGCATTTAAACCTCT
 TTCTCTCCAGTCTCGGATATGCTTTATCAGCGGCTGAAAATGGACTAATACACTGTGGTTATGTA
 TTATAGTCATATGATATTTTCAATTTTTGGAAGCTGGGTGAAGGGTAGATGTGGAGACCATGATTTTT
 GCAAATTTTTTAAAGTTTAAAGTTATTTCTAAATTAGAAGTTTAAAAAGAAATACATAAGCCAT
 AACAAATAGAAAGATGCTTTTAAAGTTCAAGGCAGGAGGGATGTCTGAAATCAGCGAGAAATTTG
 CACTGTGTGTGCATGTGCATATGTGTGTGTATGTTGCAAGGACTTGGAAAGCCCTTTTTTCTCTAC
 CTCTGTACTACTGTGGGGGAGGCTAAACTTACTTCTCCCATCTTAGTCTTTTTTGGGATAGACTC
 CTGTAACAAAAGACAGACAAGAGAAAAATCAGCTTCAACATGGGCCATGCACCTTACACAGGAGAA
 ACCTGCATGAAAAGTAACTCAAATGGTGCCTTGAAGTCCACTTACCTTAAAGAGCAATAAAT
 TAGCAGGAAAATCATGGATCGGACAAAGGAAAGTGGTTTTATGCTTCCAAAGGCAGGAAATCATGGA
 AGGTAATATATGGAGGAAACTAAAGGAATAGGCTTGTGTTGCATATCTCTGATGCCATCTCTGG

[1899]

GTTGATAAGAGTCTAGAGTCATTTCCAGTAAAGATGAATTTTTATCTGTCTTTAGGAAGAAAGGGGGA
AAGATAGAGAAAACATTTTCCATTTGCTGTTTCTTAATTACCTTCAGTTCAAAAATAATTTTTATATC
AGAAAGGCATATTTAGAGGTATGTTAGTTTATTTTACACTGCTAATAAAGACATACCCAAGACTGGG
TAATTTATAAAGAAAAGAGGTTTAAATGGACTCACCGTTCACATGGTTGGAGAGGCCTCACAAATCAA
GGCAGGTCCTACATGGCAGCAGGCAAGAGGGAGAATGAGAGCCAAGCGAAAGGAATTTCCCTTAAA
AATCCCCTTATAAAACCATCAGATCTCGTGAGACTTACTACTACACAAGAACAGTATGGGGGAAAC
CACCTCTATGATTCAATGATCTCCACACGGGTACCCCCAACACACGTTGGGAATATGGGAGACTACA
ATTCAAGATAAAGATTTGGGTGGGACACAGACAGACCATATCAAGGGTAAACATAGTCTGGTTTCCTT
TACTACCCACTACCCAACACCCCTTCATCTGATCCACACAAAGTAAACTCTTGCAGTCTCTCACT
GTTTCTGGAGTCTGCTTTTGGTCTCATAGGACTGCCCTAACGCTTGTTTTTAGACGCTTAAACCTGTA
GGTCTCGGACAAATTTGCTTGAAGCCCTCGATGTCGCCCTGAAGAGTGGCTTTTCAGAAAGTTGGC
CTCTGCCTGAGGGGAGTTCAGGAAGGGTCTGCATCGCTATGAGTTTATCTGGATCACAGAGGC
CTTCCCGTCAGAGCTTTCCAATCGTTTTGGCCAAGGAGTGTGAGAAGCTAAAGTTCATAACAACCTG
GAAGTCAGACAGCCTGGTCTATTCTGCTTAACTTAGCAGGAAAGCCCTCATGGTGGGGCTGAAT
ATCTTCTTTATAAAATCAAAGCCTGGGACAGGGTACTTACTTCTGAGGTTCAATCTGGCTTAAAA
TTATGCAACAAATGCCATTCCCTTGAACCTTCCCTACCAGGGGAGAGTACTCAACTCCACAGGCACC
ACCTCAGTTCATCTCTCAGAACTTAACAGCTCAGCCTGGGGCACCCATTTACAGATTAGTAAAC
TGAGGCTAAGAGAGGTTAGGTAGCTTGTTCAGGGTCTATGCTGGTAAAAAGAGCTCAGGCTACAGT
CTATGCAATTGAGTTTTCTCACTTTCCCATTAACCTGGAGGGCTAAAGGTCAAAAGAGTGGGACGCTCCCT
TGTTGGGAGCTGTACAGAAATATGCTCCCTGAAAGGAGGGGACTTCTGAGCCACACCTGGGGT
CAGGGCTCACAGCCTTAGGACAAAAATCGTCCACCCCTTCTGGTTCCTGGTCTGAGAGATATT
CATAGGACAGAGTCTGAGTTCTGGCCACTAACAGAGGAAGAAAGGCTGGCTCGGTGAGGTTAACTT
ACATCCAGCAGCTAGGAACCGGGAGCAGAGGACCTCAGATTCACACCAGGGCAGGAGGCAATGGCC
TGGCTGAAGCCTTCAAAATCTTCCCAATATACTCCGCTGCCTTCTTTATAAGGATCCATTTCTGAAAC
CCTGTGCCCTGGCCAGGACGGTGGCTCACACCTGTAATTCAGTACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGAG
GACCACGAGTCTAGGAGTTGAGACAGCCTGGCCAATATGGTGAACCCCGTCTACTAAAAATAG
AAAAATTAGCGTGGTGGCAGCCCTGTAATCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAACTGTT
TGAACTGGGAGGTTGAGGTTCTCAGTGAGCTGAGACAGACAGTGCCTGGGTGACAGACAGAGACTCC
GTCTAAAAAAGAAAGAAAGAAAGAAACCCCTGTGCCCTAAGACCTGCACACTCGCTGGCTCCG
TCAGACATTTAGCAAGCAGACACCTTCCAGGCTGGAGGAAACAGCCCTGCTTTTGGGAATCCA
CAAGCCCGCAGCTGAGAGCTCGACCTGGATGGGAGGCAAGGCTGACTCTGTGCGTGGTGTGAG
TCCAGCCTGGCCCTTACACCCCTTACCTTCTTAAAGAACTGCCTATTAACAGAGCAGGTAAGT
CCCAAAAGGAAACACTCTGAAACTTGTGGGACACTTCTGCCTTTCACAAACGTTTGGGGGAGTACT
ACTAGCATTTAAGGATTGAGGTTAGCAATGCCAGACATACCAGAACACGCGAGGGCAGTCTCCCATG
ATGAAGAGGCCGCCGGTTCAGGACTCACATGTCACCTCAAGTTCACGTGGGATTATCTGAGCC
TAGACTGTCAGTCTGGGGTGTCTTATTTATATAAAATATAATATTTATCCAAAGGTTTACTACAC
ACTGCATTTCTGTGAAGACAATGACCGTGTAAATCAGGAAAGATCTATATTTTATTTGTTGAAAC
TTTACCAAGCATTATTTACATTTCAAAGCTCTATCCCTGGTAGTACCATTGGTTTTCTGTTACCCGG
CCAGCAGTGAGCAGCACAAAGCAGCTCCGTTGGGCTCCACATTGGACAGCTCACTGCACCTGCC
AGGCCCTTAGGCCACAGCACTGCCATATTCAGGACACATTAITCTTTTTATATGCTCCATATTA
CATTACAGCATTATCTTTTTTAAATTTTGGGGTAGATTATATAGCTATACGTTTCACTTCAATGGTA
GTAGTAAGGGGCACATAAACAATATTTACTTATATATATAAAAAAGAGAGTCTGAGAAGTCTGAA
AAGTTTTGCCATAAACGCTCTCCACCAGCTCAACTCTGAGTGCAGGAGTTCAGTCTCAAGTCCAG
CAACATTGTGAAGCAGGAAATTTACCTTGAAGGAGCTATGTACTTAAAGTAGTATTTACTGTCTG
CCTCCCCACTGGATTGACCACTTCTTGGGGCTGAGAGAACAGGCTTGAACATTTCTGCTGTGCC
CCCAACCCACATCTCATAGTGTCCAGTACCAGGCTGGGACTCAGGAAGCATCCATGGGATCCCCA
GTGCTTCTTTCTCGAGGTGTTACACCTAGAACAGCTCAAGACAAATTTCCACACCCACCCAGA
CAGAGCTGAATCTTACTGGGCGAAGCCTGAGTTGAAGGCAGAAAGCTCTCGTATGGGATTTGGGT
CATATTCGGGTTATAGGAGGAGCTGGGGAGTATGGGAAGCTTCCACTTGGTCTTTGGTTTTCCAGA
AACTCCACCATCACAAGCAGGATGTTAATCAGTAACCGTCCACAGGGGATCATACTTTGGAATAGCA
AATATTTGCTGAAGGTTCTGGGCTGCAAAAGCTGAAGCTTTGGTTTTGCTCTAAATGAAGGACTTTCC
AGGACCAAGGCCACACACTGGTAAGAGGCAGTGGGTTACAGGAGACCTTCAATGAGTCTAATCAGG
GAGGGACCGGGAAGGATGGTATCATCCCTGGGCGGGCTCCAACGTGAGGGCTGTGTGGCTGAGCAGT
GCAAAGACTCCATCTACACTCCACAGGACTGTACATACAGATTGGGAGCTGGAGTGGGGTAAAG
GGCGAATATAGACACAAGGGCTCCTCTGCAGGAAGGAGGCAAGGGAAAGAGGCTTGAAGGCTT
GATATTTACCCACCACACTCACTGCCGGAGTAAAGCAGTCTCCCTTCCAGGGCTGAGGGGAGGC
AGGGATGTGTCTGTCCAGGGCTGAGAAGTGGCAGGTGAGCTGGTGATTCTTACTGCCAGGTTCT
GTCTAGGAAGGTGCGTCTCACCATGCTGGATGGTGTCTAGTCCAGGAGCACCCTGAGCTCTGG
CCTAGACTCCAAAGGGTTGGGTAGATGAGCAAGACTTTACAAAGACCTTAGGCGATATATGTCAGG
AGCACCAGGAATTTACTGGGCTACCCTGCAGACTGCAGGACAAGCTCCAAGAACAGGAAAGGTAAGA
CTCAGCATTTGGAGGTTGACATCTAGTTGGCTGTGGCTAATTTCTGACCATTGTACAGGGAG
AAGTAACCTTGAATTCAGGAGTATCTGTGTGGTCTAATGTAGAAAGTAGCACTAAATGATGCCACG

[1900]

TAATCGTTTTAGCTCAGGCTCCTCTAACAAAAACCCACAGGCTGGGTGGCTCCAACAGCCATTGATTTT
TCACAGTTTTGGAGGCTGAAAGTCCGAGTCAGGCTGCCAGCGTGGCCGGATTCTGGTAGGGCTGTCT
CTTGGCTTGACAGATGGCCACCTTCGCACCGTGTCTCCCATGGAGAGGAGGTGCGGAGGGGGACTCTG
CTCTCTTTATGACAGCACTAGTGCTATCACAGGGCCCTTGCCCTCACGACCTCATCTAAACCTAATC
ACCTCCCAAGCGCCCAACTCTATTGCCATCAACATGGTGGTTCGGGCTCAACTTATTAATTTCTCAGG
GGACACATTCAGTCCATAACAATAAAAGCGTGAAACTGGGCTGCGTTTACACTGAAAAGAGCTATTTAC
CCAACGTTTACAATCTTGGGTGACCTGTTGAATGCAGGCTTGCCATTTAGAGTCAAAAAGAGCTTCC
TCAACAGTGTCTTTGGGAAACACAGTGGAGTATTTACTGTTCTACAGGGGAGAGGGTAGTGCCG
TTCAGACTGCAGAGTGAGGCCCTGAATTCGGGGTGCATTACAGCCGAGCAAGGGGCAACATGCTG
GGCCCTGGCGCTGGAGGCGGTTTTGTCCAGGCATAGATAAGGACTCAGCCCTGCATCAGGAAGAG
GCCTGGCAGCACCCGCTGTCAATACATTTTCCGCGAGGTGACCTTGGTCAAGAATAAGGGTCTCTGCT
GATGGGAACTACTGTGAGGCCGCGACATCCACCTGCGCTCACTGGGCTGGGTGCGCTACCCACCC
AGACCTCCCAAGGCGAGTGGGCCAGAGAGAGGATGAGGGAGGGCAGGTGTCCAGGGTTCTGCC
AGCCAGCCTCTGGGATCAGGCTGCAGTGTGGCTGAACACCAGAACTGAGTTTGGACACAGCCAGGT
GGCCAGGCCAGTCCCAAGCCATGTATTTGGATGGAAAACATGGAAGTATTCAGGACCCAGGCTGTG
TCCAAAGGATGTGGAGGGAGCCTAAAAGGCCACAGAGAAGGGGACAGCTAACGGTGAAGAAGTGA
GCTCCACACTGCAGCCTAGGACAGTGAGAACCAGCATGCAGCCAGGTGGCTGAGGGCTCTATGAA
GCCACAGTGGAGGGAGCCAGAAGTGGGTTGTATGAAATTCGGGGCTCTGTACCCGGGAGCTGC
AGCTATAGGAAAGGAAGGAAAGGAAAGGAAAGACCTCAAGGAACTGTGTAGCAGAGGTGACAGTGC
AGAATTTGATAAAAAATCCAGGAAAGCTCCAATACTTCCCTTCTTGGCTAACGGGCATGCAGG
CACTCCAATCCCAAGCCAAAGGCCACTGGGCAAGGCCGCCACCCATCTGGATGGGCAGCCTGAC
GACCAGATGGTCAGGGCAGTGAATGAAGCAGATCAAGGAAAGGTGTGTGAGGACCCCTGATTCACC
TGCTTGGACCCCACTTCTGTGCTGCCCTCTGTCCAGAGTGGACTCTTGGCCCTGGCCCTCAGGG
AGGAGACGGGATGAATGAAAACGGGGTCAAGACTGAGAGCTGCCTGCCGCCGGCAGGGAATGGG
AACTGGAGGAGGTTTTGTCTGTGAAATAATGTCCCTCTTTGGGTGAGCAAAATGTCACCCACACTTG
CTTAGGCTCCCTGGGCGAGGCTAACCTACTTGAGCCACAGGAAGGAGGCAGGTCCTGAAGAAG
CTTTTACTATCCACAAAAGACATTTTAGGAGGCATTAACCTCTCTATCTCTCTTCCACAGGAAG
TCTTGCAGCTGAAAGGGAGGCCTCTTGGCCTCCGACGGCATACATGAAAGTGGTGCAGTCTCC
TGCTCTCCCTCCTCGGCACAGGTGTGGCTGGTACCCGGCTTGGCCCCAGTCTCAGTGCAGGAGA
CCCCAGCCCTCAGAACCAGACCAGCAGGATAGTGCAGGCTCCCAAGGAGGAAGGGAAGATGAGCA
GGAGGCCAGCGAGGAGAGGCCAGTGAGGAAGAGAAAGCCTGGCTGATGGCCAGCAGGCAGCAGCT
TGCCAAAGGAGACTTCAAACCTTCGGATTCCAGCTTCCAGCTGCGAAAAGATCTCCATGAGGCACGATGGCAACA
TGGTCTTCTCTCCATTTGGCATGTCTTGGCCATGACAGGCTGTATGTGGGGGCCACAGGGCCGACTG
AAACCAGATCAAGAGAGGCTCCACTTGCAGGCCCTGAAGCCCAACAAGCCGGGCTCTCGCTTCC
CTCTTAAGGGACTCAGAGAGCCCTCTCCGCAACCTGGAAGTGGGCTCACACAGGGGAGTTTTGC
CTTATCCACAAGGATTTGTATGTCAAAAGAGACTTTCTTCAATTTATCCAAGAGGATTTTGTATACAGA
GTGCGTGCCTATGAATTTTCGAATGCCTCACAGGCCAAAAGGCTCATGAATCATTACATTAACAAG
AGACTCGGGGAAAATTTCCAAACTGTTGATGAGATTAATCCTGAAACCAAAATTAATCTTGTGGAT
TACATCTTGTCAAAGGTACTTTGATAATGTTCTGCTTCCCAAGGCCACAGGGCCCTACGATGTCTC
TCCCTTCTTTTGGTAGGCCAGCATATGATTAACGCTACGTGATTTTCTATGAATGTGTTTTACGTTT
CAAAAACAGATTGATACACATATTGAACAGTGCCAGACGCTGTCTATTGAGGCCCTTCCCTGGTATCC
TATGTGCTTGTAGTCTTATTATTTTCAGAGCACTCTACATAGCTCCCTCTGACACTTAGAAGCATAG
GGTCTTTCCAAAAACAGGGGGCTGGGGGATTATCTGGGGGATTTAGGATGCATCATTGCTCCTTCA
TTTTACTTTTTGACCAACTCTCTGCCCTTAGATTCTATTATAGAAAATAGGGACACTCCACTACTAC
AGTGTTAGAGGCTAAATGAGACAATGAATGTAAGTGGCCAGATGGGCTTGGCACATAGCAGACACT
GAGTATCTATTGTTACTTGTCTTCCAAACTGCCAATCAGCAGGTAGAGCAGGAGTGTCTCTCTTCT
AAAGATGAAACCAGCTCAGAGCGTTAGCTTGTCAAGGTCACACAGTAAGTGGCAGAGGCAAAAACC
CAACAAGGGCTCTGACCCCTGATCCTAGTCTGTCCAGCCCTGCCTCCCTAATGGGGCACTGG
ACGTGGGTTGGATGCCACTTTCGACAGAGTGGCACCAGACTTACAAAGCCCGGCAGGGGAAGCCAC
TTTACAACCAGCCAGGCCACACCCAGGGCAGACGTTTATGTAGAGAGTAATGTACCTGCCTGCTAG
TAGCCTCTGCATTGTGGGGCTTCTCTCAGAACACACTAAACAGTGGGTGGGTGAGAAAGTGTACTC
CTGCCACTTGGACTCTGCTGTGCTTGTGCTGTTGAATGAGACAAAGTGGCAGTCAAGGTTGCC
AGGCAAAAGGCTTTTCTTAAGCTGGAGCCAACTATGAGGGAAACGACTGTGAATTCGGTTCAGGTTCCAG
GACAATGAGAGGAGCCAGGATTTAGGAAACATTTCCCTGCTTCTGTGTGCGATTCCCAATAGGGC
CTGCGAGTGGAGCTGCATTTTGTAGCTGGGCTAGAGGACGGGAAAAATTTGGGGAAAAATTTATTTG
CCTGCTGAGCTGTGAAAAGCCAAACCAATAGGGAACGCCTTCTAGTTGGAACGAGAAGACGA
GAAGTGAGAGAAGTGAATAGAAGGCTCCCTCTATTATTTGAGCAAGAACAATGCTTTTCAAGAG
GGAATTTCTGAATGAGTCTTCTTACTTGTTCAGGGAAAATGGTTGACCCATTTGACCTGTCTTC
ACCGAAGTGCACACTTCCACCTGGACAAGTACAAGACCATTAAAGGTGCCATGATGTACGGTGCAGG
CAAGTTTGCCTCCACTTTGACAAGAAATTTTCGTTGTATGTCCTCAAACCTGCCCTACCAAGGAAATGC
CACCATGCTGGTGGTCTCATGGAGAAAATGGGTGACCACCTCGCCCTTGAAGACTACCTGACCACAG
ACTTGGTGGAGACATGGCTCAGAAAACATGAAAACAGGTACAACCTTGGCCACACCTATACAAACT

[1901]

CTACCTTTCTGTAAGGCAACGCTCAGCACAAATTCATTGAATGCACCGTGATTTAATGTCTCCTCCA
GTGAGCTATAAGTTTCCTGAAAGGCAGGGCAGCATTGTCTTTTTTCCACTCTATCCCCAGCATCTGTC
ACAGGGTGCCTGGCTGATTCATTGAGTCCATCAGTATTTACGTTCTGCGACTGTGATAAATATA
TGATGCCAGGGATCCATCAGCAAAACAAACAGGCAAAATAGTCTGCCCTCATGCAGCTTACATTCTA
TTGAAGGAAGACAAAGAGTAAATTTAAAAATAGGTAATAATGCAGGGAAGGGGACAAAGAAGCATCAT
CAGGATGCAGATGGAAGTTAGACAAGGCCTCTCCAAGAAGGTAACAGTAAGCAAAACATCTGAAGATG
AAGGATAAACCATGTGGATATATTCGGGGAGAGAAGTGTATGTTACAGGCAGAAAGTGTACAAGTTCT
GGGATGGGAGTGTACCTGGTGGGTTTGAAGAACATCAAGGAGACAAGTGTGGCTTACAGCAGTTGGAG
ATAAAATCAGAGAGGAAACAGGGGCCAGTCCCCAGAAAAGACTTGGGCTTTCCTGAGAGAGGCAGG
AAGCCACTGGATGGTTCTGAGTAGAGGAGCAACCTGATTTTTGACTTCTGTTTTTAAAGGATCACATA
GCTCCTGTGTTGAGAAAAGACACTAGGGGGTAAGGATGGAAGCAAGGGAGAGTGGTTAGAAAAGTTAC
TAGCAATCCAGGTAGAGATGCTGCTACCTGGACTGCGGTGGTGGTAGTGAAGTGGTGAAGTGGC
TGGATTTGGATCTATTAGGAAGTGCAGGATCGTAATCGATTGGATGTGGGTGAGAGAGGTGTCAA
AGGTGATCACAAAAGTTTTGGCCTTAGCAACTGGAAAAGACGGATTGGCCATTTACTGAAAGGGGGAGG
AACAGGTCTGGGGTAAGTGCAGAAAGTTCAGTCTTAAACACTTGGATCAGAAAATATCTATTAGACATCC
AAGTTGAGATGTCAAAGACGACAGGTGGATCTGGAGTCTAGGGTGGAGGTCCAGGCCGGAGATATAAT
TCGGTCAACACAGAAGTGAATCTAGACACATGACAGGGTGGGGTCTGTAATATAGAGGAGA
GGAAAAGAAAGCACAGAGTGGGCACTGAAATGTCTGCCAAATAAATTAATCCACTATTGGAGTACA
AGGAAAATGGCTGCAATACGAATTCATGGCTATGGCTTCTGAATCCTGTGACTCAGATTTTGGCAGA
CAAGTGCAGCTAAAGGTGCCAGGGTTAGTTTATCTTCAATTATTCTTCTTCAATTTTTCTTCATATCTT
TAGCCACTAACCAATGAACCAATCAATAGCCCTCAAGTAATGTTTGTGAATGAATAACTTTTT
AAATTAATCTTCAAGACCGTCTATGCTCAATTTTTTAAATAAATAAAAAAATTTTTATTTGAGCC
ACAGAACTATCTTTTCAAGCAACATATTTTCAAAGGAGGACTCCAGTATACAAAATAGATGGTATCA
GAGCTTCTGGCTAAAGACGGGTAGGGTTGAAAGTTTTCTTGTCCCTCCCATCCATCCCCAGA
CTCCTCGGGTCTGCAGAAATCCAGGAGCTGAAAACAGCCATCATCCAGGAGGCTGCAGGACTGTGAA
AGCAGCTGTTAACTCAGGTTTTTTTTAAAAATAGGGAATGAACACATAAGTACTTTGCTAAAGAAA
ACGTGAGTCACTGGCTGAGGAATAAAACTCATTCACTGAAGCTGAAGTACTATTTGATAAGCTAGAAA
TATTTTCCCTGAGTAGACCACTGTAAAAGAATGGCATGAACTACATAGTCAACTGAAAGACTCATTAA
TGAAAATAATCTTAAAGAACAAAATTTGACCTTTTTGGTGTCCACAGACTAGGGCTTTGTCTACATT
TCACCATCATCTGTTCTGTACCACAGAAACATGGAAGTTTTCTTCCGAAGTCAAGCTAGATCAGAA
GTATGAGATGCATGAGCTGCTTAGGCAGATGGGAATCAGAAGAACTTCTCACCTTTGCTGACCTTA
GTGAACCTCAGCTCAGCTGAGAAATAAACTCCTCAAGTATCCAGGGTAAGTCAAGGATTTTCATCAGAGCC
AACCTCAGCATGAAATGTCCACAAAACAAATGCTTTTACAAACCAATTAACCTTTGATAAAAATACCTAA
TTGTAGTGGAAAATTAGATTTAAGTCCAAAATACTTGAATAGCACCCAGGTTGGATGTTTTAAGAAT
TTCAAGCAACTTCATTAATAAATTTTCAACTAATTTATTTAAGCAGACCTCTCCCTCTGCTTAA
AGTGTCTCAGGGAGAAATTTGACCTGAAATAGAACTGGTTTACAGAGGCATCATCTTTATGTTGAAT
ACAACTTGAATGTTTCATGAAATACACCACCTTTACAATGAACAAAACCCCTAGACATCATCTAGCC
CAACTTCTCCCTCCTGTGGAAATCCCTCCTATAGCCCTACGAAATAGCCCTCAACTTCTCTCTCTT
CATGCTTCCAGTACATCAAACTCACCATTTCTTGAAGAGCTGCCAATCCACAAAATAGCTAAAATT
GTTATATGTATATATATATATGTTGTAT
TATATGTTGTGTGTATATATATATATACACACACATATATATATATATATATATATATATATATAT
ATGGAGAGAGAGAGAGAGAGAGTCTGTAACCTTCTGATTCATACTTTTTGGTCTAGTTCTATCTCTAA
AACTTCTAAGAACAAAGTTTAGTACCCATCCACATAGAATCCCTTCAGTTACTCAGTGTCTCAGTGG
AGGGTCTTGGTTTTGAGGGGAAGTGGTGTGTCCAGAGCAGTTGTGCATGTTGCAGGGAAGTGGTT
AGCATTGCTGGCCCATGTTCACTAATGCCAGTAGGAAAATCCAGTCACTACTATAAAAATGCTCCAC
ACATTTCCAAATGGCAGCTACATCTCTACATTTCTTCTAGCTGTGTGGTTAATATTTTCTTATACA
ATTGCAATTTCAATTTCAAGAGAGACTAAAAATGGCATCCACTTAAGTAGGACACAGTAGGGTAAC
GTGGCCTGGAATCAGGCTTACAACCTCAAGAGAGGTAAGACAATTAATAAAAACAATCCGTCAGAC
CAGCACCTGAAAGTGTCTGCTATGAACACATGAAAACCTGAAATGCGCTGCTGCTTTATGAAGGGT
CATCATGAAATTTAACTGTAATGATTAATAATTTCTCCCTCTGTTTGTCTGAGGGAAATTAATTTCTC
TAGGAAATCAGGGAATTTCTGGAGTGAATAACAGTGAATACATGTTATGTTTTCATATCTCTTAT
AACACAGTAATATATAGGTACATCACTCATATACATCTTGTCTGTAATAAAGGGCCTCCAAAC
ATAGCAAGCAGCCACAGTATAGGCAGCCAGAATTCAGGAAGGCTCCAGGGACCCCTGGGCTTGGCCC
AGAAAAATGCCTCAGAGTAGTACCAGGTGCTGGGAAGCTGTACAGAAGACTAGCCATTCCCTGCCTC
CACCTTGCCTGCCAAAAGGAAAAGTCAAGGACTCAAGGGATCCAGGGATCAAGGGATCCAGGCAGCT
TGAAAACCTTTTAGGAGACCAAGCTCAGCTCAAGAATTAGTAGCATAAATTACATGCTCAATAAAGAT
TTGATGCATGAGTGCATCTGAGTCCATGCCCGAATGTGTTTTCACATATTTCCACAATACTTTCACATTG
GGTTCTGAGGTCTCTGGATTGTTTAAAGACTCCTGTGGCAGTCCCTGGTGCAACCCAGACCCTCC
TCTTAACTGAGTGGGCTGCTCCACTAAATCCAGGAGCATGCCCCATGGGTAGGACCAGCTGTGAA
GAATTTCAAGGGGCTCATTTAATCTCTTGTCACTGCCACACAATGGTTTTTTCACATATTTCTCTT
TTCCAGGTTTTCAAAAGAACAGTATTGAAGTTGATGAAAGGGGCACTGAGGCAGTGGCAGGAATCTT
GTCAGAAAATCTGCTTATCCATGCCTCTGTCAATCAAGTGGACCGGCCATTTCTTTCATGATCTA

[1902]

[1905] 서열식별번호: 485 (B4GALT1)

GAGGCATGAAGAAATAATTGTGCATGACTGAGGACTTTCCAGACCTCCCTTTCTTCCACCAGTFACT
 TACTAATCTCAGAAATCCACCCCAAAAATTTTTCTGATAAAAAACACTACCTTAAAGCCAGCCAGGGA
 GACTTGAGCCAGCCAGGGAGACCTAAAGTCACCACAGGGAGATTTACAGCTGGACTTTCTATCTCCT
 TGTGGCCTACCTGCAGTACAAAGCTTTTCTTTCTCAAAAACAGGTGTCACAGTATTGGTTTCTAGA
 ACATTGGGCAGTGAGTGCTTTTGGCGCTTGGTCGGTAACACCTGGATCTGATTTAGACAATACTTTGGA
 CCTGAAGTCTTAATTAGTTGAACCTTTGGGGGATTTAAGAAGACACTAATGTATTTACCTGTGAGAA
 GAATCTAAATAATCTGTGGCCATTGGGCAAACTACTGTGGAAATAAAGGTGCCTGACAAATCTTTGTCC
 CTCTCCCATCAAGAGGTGGAGTCAGCCAGGTGAAATGGCTCATGCTGGTAATCTCAGCACTTTGGGA
 GGCCAAAGCAGGAAGACTGCGTGAGCTCAGGAGTTCGAGACTAGCCTGAGCAATATCGCAACATCTC
 ATCTCTACTAAAAATTTAAATTAGCTGGACGTGGAGGCGCATCCCGGTAGTCCAGCTACTCGGA
 GGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAGCCAGGAGTTTGACGTTATAGTGACCTATGATCACACCCTGC
 ACTACAGGCTGGTTGATAAAGGAAGATCCTGTCTAAAAAAGTAAAAACAAGAGGCCGAGCCAG
 TTTTATTCCTTGAATCTGGCCTGCCCTATAAACTTGTTTAAGCAAAAGAAATGCTTTAGAAAGTATG
 CTAAGGCTGGGCTTTCAGGGATCTCCATCTTCTGTATTTTGAATGCTCCTTTTGGAAATGCTTCTCT
 AGTTTGTGAGGAAACCAAGCAGCCACATGGAGAGTCTTTGTGGAGAGATCCAAGTGGAGAATGAA
 GGCCCATGACCAACCCATTCTGAGTTTCCAGCCCCAGACAGCCCCAACTGCCATTCACATGAGTG
 AAGCCATTTTGGAACTTCCAACCTGTGCCAGTGCCTCAGCTGACACCATGTGAGGCCAAAGCTGCCACG
 CAACTGCAAAACTGCGAGAAATGTTGCTTCAAAACAGTAAAGTTTGGGGTAGGTGTACGCTGCAAT
 AGATGACTGAAATAACTGTCTACCATGTGCCGGGCACTATTTGATGCTTCTGATCCATGAGGGTAA
 AAACAGAAATGTAACCTGGCAGGTGCAGAAGAGGGGCCCATAGGAGGGCAGAGGAAGGCCAGCTGC
 AGGGAGAAGCAGGGAGCTGGTGATTCTGGGCAGATGAGCACATGGATGGGCCAACGGCCAAGCCCC
 ATGCCAGCTTTTGGCCAAATCAGCACTGCAACTTCTCCTGCAATTTGCTCGCCGGATGGGATTAAATTT
 TCACCTGACGAAGTAGAGAGTGGAAAAGAGCTGGAGACAGTGGGGAGAAAGGTTGCTGGGTCTGTC
 TCACTAGCACCAATAGTCTGGACTGCTGGACAATGTTGTCCAAAGGTTTCTGGCCATCTGTATT
 ATTTGTAATTGACTGTCTTAGTGTGCTGTGGATCAGGGGCAGCTGAGACTAGTGCTCAGGCCTCAGT
 GGACTCTGCAAGTTCCTGAGGGATAGGCAATCAGCAAGTGTGTTCTTTTCTCGATTTCTGGCCACG
 TGTGCTGGGACAGGTCTGTGATCTTAATAACCCCGCAGTCTGCTCCTGGCTATCATCTATAACC
 AATGGAAGACACATCCCAATTTCCCTCCACTTAATTTTCAAGTTCAGTTCAGGACTAATCTGACCCACCCT
 ACTAATGGCCAGGCCGACTTTACCCCTAGACACAGGATGCTGGGGTCAGCTTACCTTTACCAACTCC
 TTGGAGAACTCCACTTTACGTTCTAAACTAAGTTAGCAATAATTTTTCCCTTCTCCTTCCACATCAT
 TAAGATGATCACAGTATTTAAAAAGTATTTTAAACAATATCGGCCGGGCACGGTGGCTCACAACGTGA
 ATCCAGCACCTTTGGGAGGCCGAGGCAGGCAGATCACGAGGTCAAAAGATTGAGACCATTCTGGATA
 ACACGGTGAACCCATCTCTACTAAAAATACAACAATTAGCCGGCATGGTGGCAGGCACCTGT
 AGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCAGGAGAAATGGCGTGAACCCAGGAGGCAGAGCTTGCAGTGA
 GCCAAGATCACGCCACTGCACCTCAGCCTGGGTGACAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAAAAAAAAAAA
 AAAAAATCTAGGGGCTGAAGATAACAGTGTGAACAAGAGAGAAATTTCTGTTCTCATGAAGCTGATT
 TTCTAATGAGGGAGGCAAGACAAGAAAAATAAATGCATAATGTTGGGTAGTTGATATCCACTCGAA

[1906]

AAAAATCAAGCAGGTTAAGGCCGGGCGCGGTGGCTCACGCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCG
AGCGGGGGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTTGAACCAAGCCTGGCCAAATGGTGAAATCCGCTCTA
CTAAAAACACAAAAAATTAGCCCGCGGTGATGGCAGGCACCTGTAATCCAGCTACTCAAGAGGCTG
AGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCGGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGGTTGACACATTGCACTC
CAACCTGGGGGACAAAAGCAAGACTTTGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAATTCAGCAGTTTAAAG
AGATTTGGGCAGGAGGCCATTCTGCATAAGGTAGTCTGAAAAGGTTCTGTCTAAGGTGACATTTAA
GAGACTTGAATGAATGAATTTGGGGACAAGTGTTCAGGCTAAATGAACAGCAAGTACAAAGGC
CCTGAGGCAGGAAGAAATATGGCAAGTTCAAGGAATAGCTATCAGGCTAGTGTGGCTAAGCAGGTC
CAGCATGGTAGAGTGACAGATGTGGGTGGGGAGGGAAATAGGAACCAGATTGAACAGGGTTTCTGTG
GATTTGGTCTGAACAAAATGGCATGATCTGATTTATGCTTACAAAGATTTCCCTGGATGCTGTGGAA
AACAGACTAGGAGGAGGAATGGAGGAGGTGGAAGCAGGGTGACCAATTAGTAGCTGCCATAAACC
CAGGGCAAGATGATGGTGGCTTGTGAGGATGGTTACATCAGAGTTGGCTGGTGGTGAATTTGTATG
TTTTGAAGGTAGCACTGACAAAGCTGGCTGAGGGCTTGAATGGCATTGAGAGCAAGAGAAGCACA
TCAAGGACACCTTTTAGATTTCTGGGAACTGAATAACAATAGTATCACTCTCTGAGGGAGGTAAGAA
CGGGAGTGGTGTGAAGGAGTAGGTTGCTGAGGGCAAGATGTATTGTGTTGAGATGCCAGTAAAAA
AGCAGTTGAATCTGGAGGTCAAGGGAAGAGATCTGGGCTGGAGACAATCAGTGATCAGCATTGGAT
ATTATAATCATTCCGAGGCAGTAAGTGTAGACAAAAGAATCATGGACTATGGCTGGGGCCTC
AGCAACTGGGGAAGAGTCCAGAGAGGAGACAGAAATGGCCAGTGAAGTGAGGAAGATCAGAAGGA
CCTGGTGTCCAGGAAGTCAAGTGAAGGAAAGTTGATTTGTATGATCACAACCAAGTGTCAACTATA
AGCCTTATTTTCTCATCTGTGAAATGGACACCGTAAACACCCTACTTTCATGGCAGATAGTACTGGC
ACAGAAAACCTCAAAAATAGGTAAGTACTGTTATTCCTGATGGTGGCTGCCAGAGCCCTCAACT
CCCTATCCACATTACTGACAGCACCTCCATGAGTCTTTCTCTGGGGTGGGTTCTCTGCTCACTCAGG
GCCTGAGGCCTCTGGGTCAAATCGAGGTCAGGTTGCTTCAAGTCTCTCACCCACACAGCCT
TCAAGCCTTACTTGAATCAACAAGGTTAACTGTAGAAAACATGGGTTTCGGAGCCAGAATTTCT
GCCTCTTCCAGCTGTGGGCTTATAGAAAGTTTCTAATCTGCCGGGGCCCCACTACGACATGGGG
AGAAGTCTACTTACAGGACAGTGGGTAGCCAGTGTAGACTGTAACGCCGGTGTATCTCTGCACG
CTGGCTGGGAGTTAGAGGCTTCTGCTCTCTCTTCAAAGTATACAGGACTCCCGCCACACACAC
ATCTGGAACCAAGCTGGTCTGAGAGCCCTTATAGCCAGGCTACCTGATGGGAGGCACAGAAGTG
GCAACCCGTCCACTTTCTTGGCCGAGGACCCCGGTTAAGCAGCGGGTCCAGCCGGCTGAGTTAG
GGAGGGGTTTCAACGCTGCCACTCTCGCCCGGCTCGAAGCCGTTTCTGGGTAACCTTTTCTGC
CTCTCTTAGCCACCAAGGCCACTGGCCAGAACGCCGCCGGCCCCAAACCACTCCAGATAAC
CACCCGCGAGTGTCTCTCCGTTCTTCCGCCCGCGCTGCAGGCCAGGCTCGCACCCGAGTCCCT
TCGCACCCAGGAAGTGGCGCGGCTGTGAGGGCAGCGTGGAGGAGGAAGAGGAGGCCGCGGCTCA
ACCGACCCGAAGCTCCCGCAAGGCTCGGGAGGAAGAGGGCGGTGCGCGGCCAAGCGTCCGAGCT
GCAGTACATCCGGGACCCACGACGGCGCCCGCCGCTGCCACCCTCCGAGGCCCGCCAG
CGCGCCATCCCGCCACGGGTGCCCCGCTTCCCGCCCTCGTCCAGAAAACCCCGCGCCGGCCCCG
CCCCGCTTCCCGGGGCCCCGCCCTCCCTTCCCGCCGGCGCTCGGGCGGCTTCTCGCCGCTCC
AGGTCTGGCTGGCTGAGGAGTCTCAGCTCTCAGCCGCTCGCCCGCCCGCTCCGGGCCCTCCCTA
GTCGCGCTGTGGGCGAGCCTGGCGGGCGCCCGGGCGGGTCCCTCCCTCTGTAGCCACA
CCCTTCTAAAGCGCGCGGGGAAGATGAGGCTTCGGGAGCCGCTCTGAGCGGCAGCGCCGATG
CCAGGCGGCTCCCTACAGCGGGCCTGCCGCTGCTCGTGGCCGCTGCGCTCTGCACCTTGGCGTACC
CTCGTTTACTACCTGGTGGCCGCGACCTGAGCCGCTGCCCAACTGGTGGAGTCTCCACACCGCTG
CAGGGCGGCTCGAACAGTCCCGCCGATCGGGCAGTCTCCGGGAGTCCGGACCGGAGGGGCC
GGCCGCGCTCTCTAGGCGCTCTCCAGCCCGCCGGGTGGGACTCCAGCCAGTCTGGAT
TCTGGCCCTGGCCCGCTAGCAACTGACCTCGGTCCCAGTGCCCAACCAACCGCACTGTCGCTGCC
GCCTGCCCTGAGGATCCCGCTGCTTGGTAAGGACTCGGGTGGCGCCAGTCCGAGGATTGGGACCC
CCCCGATTTCCCGACAGGTTCCCGACATTCCTCAGGCTGGCTTCTACGACAGCCAGCCTCC
CTCTTCTGGATCAGAGTTTAAATCCAGACAGAGGCTTGGGACTGGATGGGAGAGAAGTTTGGCAG
GTGGGTCCCTGGGAGTCTGTTGGAGGCGTGGGGCCGGGACCCACAGGGAAGTCCCGAGGCCCT
CTAGCCCCAGAACAGAGAAGGCTTGGAGACTTCCCTGCTGTGGCCGAGGCTCAGGAAGTTTGGGA
GTTTGGTCTGCTTAGGGCTTCGAGCAGCTTGCAGTGAAGTCTGGTGGGACTCGAGTAAATCCA
CTCCCTTTGGGACTCAGTGGGCTCCCGTGGGAAGGAGACTGACCTCTCGGTTACGTTGCTT
GCCATAGAGCCACTCTCTGAGTGGGTTTTCTCTGATCGTTTGGGCAAGTGAATCTCTCTGAACC
TCATATTTCTTCTGGGATAATAATGGTCAACCTTTCAAGGGTTGTTTTGGAAGATATTGGAACA
ATGGTAAATAAGGGCTTAAATTAATGAGGTAAGCCCTCAGTAAATTGCACTGTGTGTTCAATTTCTCC
TCTGTGTGGATCGTGACCGAGAGCCCTTCCCTAGCCTCTCTGGTATGGGTACCCAAAACCTAGGT
GAGCAGGATCTCTCCAGGGCAGAGAGCTTGTACTCTGGGTGTAGAGGGTAAAAATAACCA
GTCAACACCAGTTGCCATTTCTGGTACTTCCGGTAGCAGCCTGAGTCTCAATTTCTGGCCAGATG
ATCTGAACTCTGACCTCTAGCCTTTTTCAGCATAGGCAGAGAGCTTGTAGTGGTGGATTGCACTTCTC
ATAGCAGCTGGCTGAGCCTAGTCTGGACTTCTTTGACCTGTAACCTACAGGCCACAGGCCAAAGG
CAACCACAGGTTGCTTCCAGGTTACACACAGGTGGTTTCTCATTTCTAATGTAGGTTTTAGATAAT
TGTTGTAAGTGAGGGGCCCTGGCAGGAGGATGACATCTGCCAATAGGAGTTTTCTGCTACTTTCCC

[1907]

ACAGAGCCCTGGCTACTACATACTCTTGCTCAATTTGCCAGTAATTGCGTCAATGTGTTTCATATCAAG
TTTGGGAAGAACATCTTGGGAATTGGTCAGACGTGAACGTGGTAATAATGGGGGCTGTGTTTTTAAG
CAGATAATTAATTCCTTTGCATTTGATGATTATTTCTGGGAAGCAGACTAGTCCCATAAAAATGAAATG
GACTCTGCCCTGTGCTAAGTGTCTGACTTGAGACATGCTATCGAGTTTCTCAAAATCTCTCCTTGTTG
AAAATGTGGTTGTCGATGATTACCTTACAGGGGTTTTTTAAGACTAAAATGAGATCGTGTACATTAAT
ACAGGCATCAGGCTGGGCATGGTGGCTCACGCCCTGTAATCCTAGCACTTTGGGAGGCTGAGGGGAGT
GGATCACTGAGGTTAGGAGTTGAGACCAGCCTGGCCAATATGGTGAAACACCATCCCATCTCTACA
AAAAACAAAAAAGTTAGCCAGGGTGGTGCATCCAGCTACTCAGGAGGCCAGGCAGGAGAATT
GCTTGAACCTGGGAGGCAGAGGTTGCACTGAGTCAAGATTGTGCCAGTACACTCCAGCCTGGGGCAG
GAAGCAAGACTGTCTAAAAAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAATACGGGCACTCAATACACCGTATAATAAT
AATATAGTAATAATATTTGCTTAGGATCTTAAAAAAGTTTCATTTTTTCAGACTCCACAGAAATGGCT
CTGCACAGCAGAGTGAAGGGGGAGAGACTGAGTCTCCAGGCCAGAAAAAGGCCAGGTTTTTGGCT
TTGTTTTAGTTGTTGCTGGATATTGCACAGAAAGAAAAAATAATTAGCAAGTTAAACAAAAAGTAC
CGCAAAAGTTGATTACATTGGTATTTGAGTATCACATCTTCTCAGAAAGCCTAAGAGACAAGGTCGTG
ACCATACCTCTGTTAGTTTTGTTTTGTAATGGTGTGCTAGTATCGGCTTGTACCAGTACTGGTGT
TTCTAAATGACTATAATTTGCTACTTTGAAAGGACTTCTGAGAAAGAACATTTTGGAGGACGAGGAG
AGAGTGCCTTCTATTTTGGCTGCTTTCATGTGACATGCAAGAGACCATGACGCTTTAGGCTGCTGCTG
AGGCAGCCCAAGAAATGGGGGGCAGAGGCTTTTTCTTCATTTAATAGGGTCTGTAGGTTTGGGTGG
TTAGGTACAGTTTCAAGAAATGGAGGTTCTGGCTATGAGGCCTTGAAGAAAGCTGAAAGTCTCCTTGG
AGTGTGTGGGTGGGGGAGTCCAGCCCATCTGTTTCATGGGCAGGTGTACGCCAAAGCCCTTGGGGGTG
GTTTTAGGTTGGTGGGAGAAAGCATCCGTTGGGTTTTAGAGTTTGGCTTTTCACTACTTGCAGTTCC
TTTCCCGACTTGGCTTACTTTCTGGTGTCCAGGGGCTGGGCCAGATGCTGAGATTCTCTCAGCTG
ACAGGTGTGGGTTATGGGCAACCCCTTCCCTGGAGGACATAAGGCACCGGATTGGACTGCTGATGGGT
TGCTGTTGGAGTTGTCAGGGCTTGGAAATAGTCTCAGATAGACTTGGGTTAGTGTGACCTGGGGCAG
GCTGCAGGTTTGGAGCCATAGTACCCCGCCGCCACACCGGGCACCTGCTCTGGGCTAATGTGAGG
CTTGCAGGAGTGAAGTGAAGTGGGAAGGGGGCCTTCTGAGGATTCTACAGCTTCTCCAGGGA
ATCTCCCAAGTGTATTAGGCTGACAGGTTGCTATGCTATCTTCTTCTCAACCTGTCTCAGGTTCTCA
GCGGGCCATGCGGCATCCACTTATAACCTGACAGGAGGGCCTTCTTCTGGCCACCTGGGTGTTTGC
CTGCTAGATGGGAGGAAACAGTGGCCTTGGCTTCTTCCCGCTCATGTTTATCTCTGCTCAGATTGGG
CAGCAGCTCAATGGGACTTGACCAGCTGTGGCACTGCCAGTCTGAAGATGAGTAGGGTGTAGGGGG
AGGTGGGCAGTACCTGAAGCTGAACCTGGTGTGAGAGAGGCAGGCTGGCTGGGGGCTCAGCTGGGGCT
GGATGGTTGGTACAGTCCCTCAGGGGGTGGGGAGTGGGTTAGACTGCTTAAAGCCTCAGAGG
CCGCTCTTGGCCACTATGCTTTGAGGAGATCCTTTCATTTGTTCAAGGGAAAGACTCTGATCTAGAG
ATGGGCACCTGGGAGGAAACAGCAGCTACAGGTAGCCAGGGCACCCAGGAGCATTGCTCATGA
GCCGGTTTTCCCTGGTTTTTATGGGGGCTGTGCTGAGCGTCTGCCAGGGTTTTGTCTAGCACTTGT
GGTCTTGTGGGCTCTCAGCTCTCAGGTTGTTCTTACCAGCAGGTTTCCCGCTCCCTCATATGCACAC
ATGTGGACACAAGCAGGCTGCCAGGACAGAGGTGATTTGAGGCTTGGGAAAGGACTCTCTCCTGCC
CTTTTGGGGATGAGCCTTGAACCTCATCACCTCCGGCTTGGGGTGGAGCTTCTCCTGGGGTTGAA
GCTTTAGGCTCAGATAACTAGTCTTGAAGCCAGTTTTGCTCTGTTGTTTTTTCGTGGAAAAATATGT
ATTGACGTATACACAGACATTTCTTGTCTAACAGTCTGAGATTGAGAAATACCCCTCATGACTATTTGG
TTTTGCTTTCATGGTGAACCTTGGTCGCTTTCTTAGACACAGCCTATGGCAATAGAGTGTCCCTGGCT
GCTGTAATTCATCCAGACTTTGAGCAACACAAGGCACCGCTCCACCTGCAGTGGAGCCTCTGATG
AACCAATGGAAACTCCTTGGGGAATGGGGAGTAAGAGCCAAATGTGGGATTGGACTTAACTGCAG
CTTCTTGAAGACTGTAGCAATCCACGATGGGATTGTCTAGTGTCTTCTGGAGGTTACTATTCATAGT
TGGCTAGTGCACAGGTTCAAGGGGTGACCTGATATGCCCTAGCGTTTCAGAAAGATCCCTGCAAGGTGTG
TCTTTTGGTCCATCTGAAGGGTCTTGTATGGTGTCTTGTATGGATATCCGTGACGGCTAAGGCATCTG
ATAACTTATTCCTCAGTTCAGCAGTGTCTGTATTATGCTGGGCACTAGAGCTACAAGAAAGAA
AACAAAGTGCCTCTCTCAGGAACTCTTAATTTAGGCAGGGGAGGCATAATTGAACAGTGTGAGGT
CATCTAGGGAAACCAAGTGTATTTATCCCTTCCCTATCACTCCCTCCCTCCTCATTTCTCTCT
TCTTCTTTCAGAAACTCCAAGTTCATATCAAAATTCAGCCCTGGTTTTATTTGGTTGTGAAAAAT
TTCTCTAATTTCTGAAGCTATGCATTAGTCTGCTGAGTAATCTTTAACTGTGCTTTATAATGATTA
TAATGAGATATCACTGGTATTATGGTCTTTGGGTAGCAGCAGGATAGGATTTCCAGGCTGGGACTA
AGCTAATTTATGGGTTGGGAATTTGGGGCAGTTAATAGCAAGGCAGTCCAAGCTTCCACAGATTCC
ACCTAGGGACATCCAGACTTAAGGAACAGGGCCGGCAGGCTATCCCTTGTGACTCAGCTGGGGCT
ATGGGTGTGTTTTGTGAAAGAGGTTTATTCAGTAGTCATACCTGCTGATTTCCCTGCTATCTGTTTAC
CCAGTGCCTCTGTACCTTGTCTTACTTTGTTCTCTGCTTACTATGAAGAAGCAGAGACTGGA
ATTCTGCTTGAACCCACATCTACCTGGAATTTCCAGTTTTTCTGTCCAGTGGAGCAGCAATCCAGTTG
TTTTAGGACAAATGGTCTGCCCTTGAAGCTTAAATCCTTTGAGGGCTGGCATGGTGACAGTTTTACAT
TTGGCTTTGGTATAGACTGGTGTGGTCCCTGGGCAGTGAAGGCTACTGTAAGGCCAGCCAGCCAGACC
TGCTCCTAGGGGAATTAACAAGGCATGGGATTAGACTCACAGGGTCCCTCCTGTCCTAAACTTGGT
AGGGGTTCTGGGAGCCAGACTGCGATTAAGATTGTAGAGACCTGAGACCTGAGTTGTAGGGGCTCT
GTGTTGATCTGGGCCATTGCCGGGTGAGCTGAGGCGGTCACTAGCTCAAGGAGTATCTCAGGATATT

[1908]

GTTCTGTAAGTCAGAGACCTCCAGGTTGGAGAGTGGGGCTTGGGGGTGGGGACAGGGTTTGTGGG
 GAGCTGGTTCGGGTGAATGTGGCCATAAGGGGATTTGTCCCTAGAAGACAGAGGGGTGAGTCACACAC
 TCAGTGGCTCAGGTTCCACTTTGGCGCTTGGCTCAGCCCGCCCTTCCCTGCACAAATGAAGGCCAGG
 GGCTATATAAATGGCTGTGTCTGAATCTTTGGCAGTGATTTAAAGTCTGGTCTGGGTGTGTATGTA
 GCTGCTTCTCTATCCACTCCCCACCCCGTGTCTTCCAGAGCCCTCACAAAAGCCAGGCAGAGAG
 AGAGAGAGAGAGAGAGAAATGACTTGGCTCACAGAGATGTTGGGGATAGGGATAGGGGTATGGGT
 TTGCTTTGGCTTTTGAAGGGGGATAATCTCTCCCTCATTTTAAAGTAAAGTAAATGCAGGCTCA
 TTGAAAATAATTTGAAAAGTTGAAAAGAGATATAAAGCACACCCAAATTCCTATCACCACAAAAGAA
 CATACCGGCATATTTCTACTAGTCTTTTTCATGTTTAAAGAATATAGCTGATATATTTTTTTTTCTTTTC
 TTTTTGAGACAGGGTTTTTGTCTGTCAACCAGGCTGGAGTGCACTGATCAGGCTCACTGCAGCCTCG
 ACCTCTCGGGCTAAGCGATTCTCCCACTCAGTCTCCCGAGTTGCTGGGACCACAGGTGCACACCGCC
 ATGCTGACTAATTTTGTATTTTTGTAGAGATGGGGTTTTGCCATGTTGCCATAGGCTGGTCTCGAAT
 CCAGAGCTCAAGTGATTCACCTGCCTTGGCCCTCCAAAGCGCTGGGATTATAGGTGTCAGTCACCACA
 CCCAGTGTATAGCTGTTGTCTTTATAGATGAACAGATAGATTGACATAGATTGATGATAGATAGCTGG
 TGTTGAGCATTTTTTCAATTAAGATTCTGTACAGACTTGCACCTTAACTTTAAAAATCACAAGGCAG
 TATCATAGTCTGTACAGTGAATATGCCATAACTTAAAAAATCATTCAACTGTTGCTGAACACACACA
 TATACATATATAGTTTTTGTTTTTCTTAGTGATGTAGTGATGCTTGTGCAGAAAGCTTTATGTACTTTT
 TGGATGGTTTCTGTAGGAGAGCTTCTAAAAAAGGAAAAAAGTGTGAAATGTTTTTGGAGAGGGCT
 AGATTTTTCAAGCCAGTCTTACAAAAGGATAGACTCATTGGAAATCCAGATTGCTTAGTGTGGCAG
 ATGAGTATCACTTATTGCTGAACAATGTGTCTAGAATTCTGATTAAGGAAAGAACTAGGTCCAGGAAG
 TGCTGGGGGACAGGGCAAAGGGCAGGCTGCAGGATAGGCTCTTAGGATCTGGCTGAGCAGAAATC
 TGCTGTGAACAGAAATCGGTGGGGGTGATGCTTCTCAGTAACTTCTCCATTTGTTCTTAGCAGCTAA
 GTCCTGTGTGGACTTCTGTGGACTACTGTGGCTTGGGGCTGTGGTGTGGGTGAACAACAGCTAG
 CTAACACAGTGTGTGACATCATTGAGATGTGACGCACAGGAAGGTGGGAGCAAGCTTGCAAAATCA
 GATTCTGAAACATATAGCACAGCTCTCCACCTCCAGGTGGTCTGAGATCTAGGGAGGAGCCATAGT
 GAGAACTTTAGGTTTCTAGGAATCTCTTAGGGAGAAGCTCTTAGGGAGAGGCAGAACCTGGTTC
 TCAGTTGGGGCTGATTCAGTTGGGTTAGATCAATAAAGCCTCAGGCCAGTGGCCAGGCTATTCCCAA
 GGGATATACTTTGAAGTTACTCCCTTTAGAATGTCTCAGTGGAGATAAATCTCTCTGAGGAGCAGTT
 TTGTCTGGCCGGGTCATTGGGCACAAGGCTGGAGTGTAGGGCGAGGTTGCACTGAGGGAAGGGGCC
 AGGATTATGTCAGCAGTGTGACGGATACAGTGTGAGGTCAGGCTCCTTCTGCCACCACCGGGGCC
 TAGAGGTCATGGGGAGGTCCTTGGCAGGGGATTCAATCATGCTTGGCCCATGACAGAGTATATTC
 TAAAAATGCCTTAAGTTTTTTTTCTTCAAAGTTTTCTCTGTTTTGCATAATGGCCTTTTGCCTTTGACA
 TCCTGAAACCCGAGAGGTCATTTGGTGTGACAGCACTGCCAGCTTGAAAAAATCAACAACAAA
 AAAAGAAACAGGAAGGATGTTGAGTTCAAGGTTGCGGCTAGGGAAGCTGGTATTTGCGTTATGGGA
 TTGTGGGGATGTTGTTAAGGTGTTGGGTAGCGCTGACATTTAGAGGAGTACTTGGGCAGAGTCC
 CTGCTGCCCAAGAAATAGGTAGAATTTAGTCTTACACCAAAGTCAGGAGAGACCCCTCCCCCAGG
 AAGAGAATGAACAGGGACTCATTCTCATTGCAAACTTTTATTGGTAACTACACTATATGAAGTG
 TGAGAGATAGACATGAACAAGAGAGGCCCCACTCTGGGCAGTCCCTTAGTGTAGTATAGTACT
 TGCAATATGGTGTGGTCAGAGAGAGGAAGCCTGGGTGCTTTAGGGTACTGAGGAGTGCAGGGAG
 CCAAATGGGTGGTCTGGGCCAGGGCCAGAGTCAGAATGAAGGACCTCTTCCAGACGTTGATTTTAG
 CATCTCTGTCTCTCAGTATGTTGAAACAGTCTCCCTATTGGAAGGGCAGGAGTCTACTGCTAAAAGTA
 ACCTGCGATTTCTCTACTTGTGTGATGTGAAAGAATACTAAAGCTGAAATCCAAAAGTTGCACA
 CCTTTACCAGCAGGGCAGGAGAGGAAAGGAAATGGAGGCAGAGTGTGAGCTGAAGATGATAAAGAAA
 GAGAAGGTGGTGCAGTTTGGACTGTTATGGACAGAGGAAGTCTGAGGGTACTGGACTGAGGGATCA
 AAGGGAGGCAGTTGAAAGGGAAAGAGAGCTGCAGAGAGGGATTTCTTGGTCTGCAGAGGGTAGGAGC
 AAGCCTTGAAGGCTGCTGGAGTGGAGATTCCGAGCCCTGGTCTTTATTCTTTTCTAATTCATTACATC
 ATTTTAGGCAAGTCTAACTCTTTGGTCTGTGTCTTTCTGAAATTTGAGTGGGCTGGGCTGCTG
 GTCTTTAGCTCTGTCTTTCTACTCTCTAGATTCAGTTTGGCGAGTGGGGGGAAAACCTGGTGT
 ATATGCAACGTGAAAGGCCCTTGGAAATCTTTTGAAGCTCACTACCCATGAGGCTTCTGCTAAGGATT
 TCATCATGTCTGTCAAGCAGACATAAAAAATTTAGCAGGTGGATGACCCGTAGAAATGGCACAAGGA
 ATGTTTTCTTCTGTACACTGTGGTATTTGATTTAAGAAAGTTGTTATCCTCTCTGTGCCTCAGTGTCT
 CACTTGTAAAATGGCAATAACAGTATCCACCTCATAGATGTTATGAAATACAGGTAGTAGCCACGAAA
 GGGCTTAAAACAGTGCCTAACACAGAATAAGTTGTGAATATATGTTATTTATTTGGTGTATATAATG
 CTTATTTGTGAAGATTTTGGCTTTTGTCTTATAGGACCTTTTTTTTTTTAGTTGAAAATACAATGTTAC
 CATGTTAAATGTTAAAAAAATTTACTACTTACCATTGTAACAGAACATGCTCCACTTCTGTAACAGAG
 CTTGCTATTACTTTCAAATGCATACATATTTCCAAATGCATATATTTCCAAATGCAGTTGTAGAGTGAAC
 GTTGTGATGCAGCCATTTTATCCAACATTATCTTATAAAAATGTTATGTTTATGATTATCCTAATTA
 TCTTTTGTGCTGTCTAGTATCTTATAGATATTTCCATTAGCATACTACTTCCAGGTTTCACTATCGTC
 GATAATCTAGATATGAACATTTTGTAGTGTAGCTTTTGTCTCAGTTGAAATTTCTCTGGGATA
 AATTCCTGGGGAAGAATTTCTAGGCCAGAGGATATGGTCACTTGGACAATACTGATTCACATTGCTGC
 ATTGCTTTCCAAGAGGTTTGAATCATTACAGGTTCTAAATTTGAAAATCCTGGCTTTTGAAGTATGT
 GGATTCTAAGGGCGATTTGGATCTAGCTGGAGCCTCACACTGACACTTCCAGCCAGTGTGTGTGTGTG

[1909]

GTGGAGTCTCACTCCATCCCCAGAGTGGAGTGCAGTTGTCGGATCTTGGCTCACTGCAACCACCGCCT
 CCCAGGTTCAAGTGATTCTCACACCTTAGCCTCCCAAAGTATCTGGGACTATAGGTGTGTGCCACCACAC
 CTGGCTAATATTTGTATTTTTAGCAGAGATGGGGTTCCACATGTTGGCCAGGCTGGTTTCAAACCTGGC
 CTC AAGTGATTCACTGCCTCGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGTGTGAGCCACTGTGCCACGC
 TGACTTTTTTTTTTTTTTAAACCCTTTTTTTTTTTACCCTTTTTTTTGGCCATTTTTTTTTTACCCTTTT
 TCTTTTAAACCCATTTTTCTATTAGTTTTAAAAATATGTTTGCAGGAGCTTTTTATATTGGGATTTTTCTT
 ATGTATTACATATCATTTGAAAATATGGTCTCTCCATCTGTCACCTCTTTTATCTCTGGTTTCTTTAGCT
 ATGTAGAAGTTGTTATGTTATGTTATGTTATGTTATGTTATGTTATGTTATGTTATGTTATGTTATGTTA
 TTTTTGGAGAGGGAGTCTTGCTCTGTCGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGTGAATCTCGGCTCACTGC
 AACCTCTGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCTGCCTCAGCTTCCCGAGAAGCTGTGATTACAGGCACC
 CGCCACCACACCCAGCTAATTTTTGTGTTTTAGTAGAGACGGGGTTTCACTATGTAGGTCAAGCTGATC
 TCAAACCTCTGATCTCAAATGATCTCCCAAAGTGTGGGGTTACAGGCGTGAGCCACTGCACCTCGGC
 CAGAAGTTTTGAATTTTTATGTGTTTAAATCTATGTTTTCTTTATGACTTCAGGTTGCTTTCATACTTA
 AGCAGGTTCCACCATCCCAAATGATAAAATTTTTCTCTGAGTTTTCTTAAGTTGGTTCTTTAGA
 AGCCACCAACTTGGCTTCGACAGCAAAGATGAACAGAAATTTCTGTTCAACTCTCATGTGCAAGAAG
 CTTTATGTAATACTCCAGGGACCTTTAAGGTCCAGAGTTTTCTCCCAAATCTATCAGTGATTCTAGT
 GGCTAAGAGTAGAAATGTGAAAATTTAGCCATGTGTGCTGATAGAGCTGTAGTAATTTGTAAGCTCTG
 AAGTTCTAAGGAGTCAAGGGGAGAAGGGAAAGTAACTTTATTGAACATCTATTAGCTCAATAAGAAC
 ATGCGATAAGTATGTATATGTATTATTCTACTTACATCTGAAAGGAAGGCATAATTTCCCACTCCTT
 AGAGAAGGAAATTTGGAGTGGCTACATTTAAAGTAGTCTGACACCAGAGAGATATTGCCAGGAGTA
 CTTGGCTGGCTGAGTGGCCAGATGGCCCATAGGAGTAGTGGCCCTCCACAGTCCAAGGTTCTGGTTCT
 AGGTGGAGAGAGAAGGATGTGCTCGTAGTCAGCACCCGACGCTCCAGAAAATCTGCTGGGGCTCCAAA
 ACTGATTAGAGGGGAGCTGACTCAGTAATAAACTCCAGGAGACTTACTTACATACTGGAATGCAA
 AGTTGCAGCTTTACTGGGAAGATTAGAACTGTTATTGAGTAGCTTAGAAAATCTGGCTGAATTCACG
 CAAGGGAAAGCCGAGGATAAGCTAAGTCTGGTGGTGAAGTCAAGGAGTCAAGGCAAGGAAAGTAACT
 ATTAGATGGGTCAGTCTCTCGTGGCTGATGAATTCATCCCACTACTGTACACCTGCCTTAGGGACC
 TTTGCTGGACTAGGGGTTGGGCTCCCTCTTTGTACAGCCCTGGAAAGGACACATCCAGCTCCTACCC
 GCCATCTCTCCCTTACTTATTTCTTCTCTCTCTCTCTTTCCATCCAGCCATCAAGCTTCTTTTCATGG
 CCAATAATCATCTTGGGGCTACTCATGGACTCTCTGCTCATGATTTTGTTTTTATTTTGTCTCATT
 CCCACTTCTATTTCCAGGATATACACAGGCAACTATCTAACGTATTTATAGTTTGTGTATCTGTTTTT
 GCTCTTGCCAAAATGGAAAGCCACTGCTTATACATAGATGTATTCTTAACTTTAAAAAAAATTTTTTTA
 GATTAACCTACAATAAAATTTGGCTTTTTGGCATATAGTCTATAAAATTTTAAACACATACATATTTTGTG
 TATCTACCACCAATCAAGGATACAGAACAGTCCATCACCCCAAAAAAATCCCTCTGTAGTACAT
 TCTCTCCCAACCTTAAATCCAGGCAACCAGTCTATTTCTTCACTACTATTGTTTTGTCTTTTTGAGG
 ATGTCACATAAATGGAGTACACAGTATATATACATTTTTTAAACATATGTAATGGCATTTTATAGC
 TCATTTTGATTATATGTTTTTCCATCCAGTTCTGTTTTTTTTTTTTTATTTTTTAAAGGTTGACATAACTTC
 AGACTTACAGAAAAGTTGTAGACTAATAACAAAGAATTCCTGGATATCTTTGGAGTCCCTAAATGTT
 AACATTTACTATATTTACTTTTTCT
 TGTGTGTGTGTGTATCTACCTGTAGATAGATAGATATTAATAATAATTTTAGATAGATGTATCTAGATCT
 CTCTCTCATATATATGTTGTGTGTGTATATATCTATATCTATATCTATATATATCTCCTTTTACCCTTAA
 ATATTAGTGTATATTTCTTAAACAAGGATTTAAAAATATATATAAACAATAGTATAAATTAAC
 AATCAGGACATCAACATTGAAACATTTCTGCTATGTCATCTACAGGCTTAGGAAGACTTTGTCAGGT
 GCCCAATAATAGCCTTGATGTTAGAAAGAACCATGTGTTGATTACAGTTGTCATGTCTTTAGTGTCT
 TTGTAATCTGAAATAAATCCCAAGCCCTTTGGATTTATGACAGTGCATTGTTGAAGAGTACAGGCC
 AGTTATTTTGTAGAAGGTTCTCAGTTTGGTCTGCTGATGTTTTCTCCTGATCAGATTCAGGTTATTC
 ACTTTTGGACAGGAATACCACTGAAATGATGCTGAGTTCTTCTCAGTGAACGAGATCTAGAGACACAC
 ACTGTCAGTTTGTCTTATTGGCAGTGTGAACCTTGAAGATTTCATTGTAGTGGCATTGGCATTACT
 CCATTATAGTTACTATTTTACCATTTTAAATTTAAACTATCTGGCCGGCGTAGTAGCTCATGTCTGTA
 ATCCAGCACTTTAGGAGGCTGAGGCGGGCAAAATGCTTGAAGTCAAGGTTTGAACCATCTAGCC
 AACATAACATGGTGAACGCCATCTCTATAAAAAATACAAAAAATAGCCTGGCGTGGTGGCGCATT
 GTAGTCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCCAAAGGCTTGGTTGAGCCTGGGAGGCGGAGGTTGCACT
 GAGCTGAAATCAGCCACTGCACCTAGCCAGGTTGACAGAGTGAAGTCTGTCTCAAAAAA
 GTAATAAATAAAAAAATTTTTAAGTATCTTATGGGCATATACTTGTCTGTTACTCCTCAAACTTTC
 ATCCACTTTTTTTTTTAAATTTTTTTTCTTACCTTTCATCGTTTTCTTGATATCCACTGGGTTTTAGCAT
 CTACAAATGATTCTTGCCTGAATCAGTTATTATGGTAGTTGATGGTTTTCTAATCCATTATTCCTTCTA
 TGTTTGTAAATTTGGCATTCTCTATAAGGAAGAGCTTACCCTTTTTCCCTATTAATTAATTCATATAT
 TAATGCAGACCTATGCATTCTTACTTCAATTAATCATAATCCTTTACTATCATATTGTATTCTGATGTT
 AGACTATCCAGATTTAGCCAAATAAGATCCCTTACAGGGAATGGTCTTTGGGATTCTCTTTAGAGGT
 TCTGTGTTCTGTTTTCTTTGACATATCTTACTCTTTGAGCATTTTTTTTTTTTTTTTTACTTTTAGG
 CACAGCAAGAAGTCCATGGCTCTTGTCTTTCCCAACTCAGCCCTAGAGTCAAGTCAAGTCACTTCTCAA
 TGAGCTCTAGTCTTTTATGATAGAGATCATAAATAGAAAACAAGAATCAGTGCCAAGTGTGCACCTT
 TGTTTTAAAGGTCATCCACGTTGCCGTGATATGTCCAGCATGTTGATTCTAACCTGCTGAATAATACC

[1911]

TCATGATTGTCATCCATCCCAGTGTTCCTTTTCCCTTCTGTAATGAGGGACTCCTGGACTGCCTCCAGC
ATTACCTTCACAAAATATTGCTGTGAGGAAAAATCCTTAAACGTTTCCCTTATGGGCAACGTGTGAGCATG
TTTATGTTGATTGAGGGTGCAGACACAGCTCCAGAATGGCTGCCTCAGTTTACATTTCCACCAGCAG
AGCATGACAGGCTCTGTGTCTCCGTGAATAATCAGCATTAAACCAGCTTCCATTTTTTGCAAAATAAT
AGATGTGCTAGGATAAATCTTTGTTTAACTTGTTCCTGATTACCAATGAGCTGGAGCATTTCTTC
ATATGCCCTGATGGCTTTGGGATTCCCTTAAAGTAAATGCTTATTCAATAAATCCTTTGCCCTGTTTT
CAGTGGAGTCTTATATTTTTCTTGAAGATATGCAGGAATCCTTATACATCCTAGATATTAATCCCTTC
CTGGTCTCAGACATTGCAGATATCTTCTGAATCTGTTATTTACTTATTTTACAATTTTTTTTTTAAG
AGTTGGGGTTTTGCTCTGTCCAGACTGGAGTGCAGTGGTATGATCATGACTCATTGTGGCTCGCA
ATCCTGGGCTTAAAGCGATCCTCCACCTCAGCTCCTGAGTGTGGGACTACAGGTATGCACCACA
GACTTGGCTAATTTTTATTTTTATTTTTAGAGATGGAAGTCTTAATATGTTGCTCAGGCCAATCTTGAAT
CCTGGCTCAAGCAATCTTCCACCTCAGCTCCTGCATCTATTATATATGTTCACTTTGCTCATGCT
GTATTTTGTGCAACATAAACTATTTTTCCATTGTTTTGTGCAGTCTCACCAGCACTTCTTTTT
CTGTAACGTGTGTTAATGCCCTTTGTTCTTCCATATGTTAGGTATGCTGGTATAGTTGAACTCTGCTGACT
CTCCTCAGTAAACAGTCTTTTTATGACACCTTATCCTCTACTGAATTTCTCTATCAAGAAATGACTTG
GCCGGCATGGGGCTCATGGCTGTAAATCCAGCATTCTGGGAGGCCGAGGTGGGAGATCACCAGA
GGTCAGAAGTTCAAGACCAGCCGGCAACACGGTGAACCTGTCTCTATGAAAATACAAAAATCA
GCTGGGCGTGGTGGCAGGTGCCTGTAAATCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGCGGGAGAACTCACTTGA
ACCTGAGGGGAGGTTGCAATGAAAGCCGGGATGGCACATTTGCATCCAGACTGGGTGATGGAGAACT
CCATCTCAGGGGAAAAAAGAAAAAAGAAATGACTTGTCTTCTCTTATAGATGTGAGGCTCA
CATACAAATATTCTTGTATTGCAAAATGTATGTCATAGCCTAGTGTGTGTTAGGAATGTGCTG
TCACCAACAAAGTTAGAGAGGTTATAAACTTGACTGTAGCTTTTTAGAGGTGGAGGAGTGAATTTGA
AACCTAGGCTGTAATTCCTTCTCTGTGATTCTTCTACTGTGTTGCCTTCCCTTGAAAATGCATTT
GGGGCCAGGTGTGGTGCCTCTGCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCGGGTGGATCACC
TGAGGTAGGAGTCAAGACCAGCTGGCCAACTGGCGAAACCCGCTTTACTAAAAATACAAAA
ATTAGCTGGATGTGGTGTGGTGCATGCACCTATATCCAGGTACTCAGTAGGCTGAGGCAAGAG
AATCACTGAAACCAGGAGGAGGCTGCAGTGCAGTGAATTTGCACCCTCAGCTCCAGCCTGAGT
GACAGAGTGAGACTGTCTCAAAAAAAGAAAAGAAAAGAAAATTCATTTAGTTCTCTGTA
GACTGTGTCAAAATGCTAAATCTTCTTCAACAAATGGCTAAGGAGGTGCAAAAGCGAAGCATCCTC
ACCAGCATCCTGACTTGGCAGTGGGACCTGGAGGAGTAGTGGTAAAGTGTGACTCTGGA
ATTTCTCTGGGCTACTTGTCACTGACTGGCTCCAGATTGAGAGGAGAGCCAGAGGACACAGGTGGC
TGCCCAAGCTGGAGGTGAAAGTCTTAAAATAAAATGCCAGATGCCTAGACCATTCTAAACCTTTCTG
AGAAGCTGAAATCATCCCTTCTGGAAGCGCTCTAGTTCTAAAAGGACAGATATACAGCAAGATCTCC
TGGGCTAATATGGAGTTATAGGCAAGTAGGCAAGTGGGCTCAGAACCTTTCCCTGGTGTGATATCTGTGGC
AGGCACAGTTTCCACACTTCCAGAAATCCAGCGGAAGGAGTGAAGAGGAAATCTGCCCTTGAGT
GAGGACAAAGAAAGCAGAAATCTCTTGGGAATTTTTCTCCAGAGACCAAACTACTTTGGGAGC
TTGTTTACTGGGCTTTAAAAGCTTTGACCCCACTGCTTTCTTGGACCCCAAGGCTTTGCATTTCTG
TGGCTTCCCACTGGACAGAAGTGGAACTGTCATGCTGCCTGTCTGGGGTCTCCAGAGGTTCCCA
TGCTCTCTGCTTCTACTGCCACAGAAATGGGGATCTGTGACCACATATGGTATAGAATTAATG
CTTGAGAAATGGTTTAGTTAGTGTGATGTCAAAATAAGATTCACTTTTATGCCACCTCCATCAGTTGAAGGC
CCCCCTGGCCCTAAATTTGAAAAAGATTCTGAGACAGAAATCCCGTGGGTACAGCGCAGGGACAGTA
AAGGCACGTGTGCTGTGATTTGCTATCCACTGTGTGGATGCATCCAGGAATATCAGAACCTGGAAAGA
TTATTTAAGGGGAAGTTAGGACAGCTTTTTGCAATCCAAGGGTGTCTTGAGGAAGTCTGTCTTCT
GTATGGCCTTCACTTTCTCTGTGTAACCATGGGGCAACACATAAATCCACAGCTCTATTGGCCC
TTGCTGCCAGGATTCTCAGGCTGATTCGAGGTGGATCCTGGCCCTTGAGGTGGCAGAAATCTGAT
CATGGTGTCTTTCTTAGATTTAGGCTTGATACCTTGGCGAGAGCATCCTGGGCTGAGTGACCAC
TGAGGTTTTTCTGGTGAATTTGTGACCCATGTAACCTTGAAGCTTTGGGATTATTCTCTCAAGGAAAT
AGTGACATTTGGTGAAGACCTGTTTGGTGTGGCTATGTGAGGCTTAGCCAAGAAAATGCACATTTT
TATTAGGAGGTTAGGCCATCCGTTGCCACAAAGTGTGAGATGTAGGCTAGAGCTGGAGAAAATTT
ATTTAAAATGATGGGGTGTGGAGGGGTTGGGGGGTGGTGGCTGATGCTCATGAATCAGGTGCTAA
ACCTAGAAACAAAAGGCTCATGTGGCAGACTGTTCTGAGCACAGATGAATGGATGAGCAACTGGC
GAACTTTGCCAGTTGGTCCAGCTTCCACTTGGCCACTAGGCTTGTGTAAGACCTCGTCTGGCA
GAAATGAGAGTGTTTTTGCCCATCTTGATCTTAACTGTAATTTAAGACTAAAATCTTAGATTCTAAAA
CATCAAAGGCAAGATGGCTCCAGCTCTGTGAGCTCAGCTTCTCACTTCTAGTTGAAACAAGTGCAGT
GTGGTCAATACATGATTGCTCTTGTGCTGAGGAACTGTCCAGCATAGAAAAGGAATGGGACACA
ATCCCTGCCGTCAAGATTCTAAGGAGGAAAGCAGGCAAGTGCAGTGGTGCCTCATCTGCAAGGGCTC
CAGCAAGGTTTGTGAAGGATTTTGCAGGCATATGGAGTGGGACTGATTGATCCCGAGAGGGGACT
GGGAAAAGCTCTGAAGAGGGGATGACATTTGGTTTGAACCTCAAAAAATGGTTGCTTTACCTGTTCC
TGAAGTTTTTGGAGTGGCTATAAAGAACATATACATAAAAAGGACCAATATAAATTTAAAAATCAGAA
AAAGAGAAAATGGCTGGGATGGTGGCTCATGCCTGTAATCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGG
GTGGATCGTAGGCTAGGAGATCGAGACCATCCTGCCTGGCCAACATGGTGAACCCCGCTCTACTA
AAAATACAAAAAATAGCTGGTGTGGTGGCACATGCCTGTAGTCCCACCTACTTGGGAGGCTGAGGC

[1912]

AGGAGAATCGCTTGAACCTGGGAGGCGGAGTTGCAGTGAGCTGAGATCGCACCCTGCACTCCAG
 CCTGGGGCGACAGAGTGAGACTCCTCCTCAAAAAATAAAATAAAAGAGAAAAATGGAACCTAGAAAAAT
 TAAGAGGAAGAGTGAAAAGGTAGATATTTAGTCAGGCCACAGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAACACTT
 TGGGAGGCCAAGACAGGAAAATCTCTTGAGACCAGGAGCTTGAGACTTGCTGGCAACATCTCAGGT
 GAGACCTTATCTCTACAAAAAATTTAAAAATTAGCTGAGCTGTGTGGCTCGTACTGTGATCCCAGCT
 ACTCAGGAGGCCGAGACCACAGCCAGGAGGATCGCTTGGGCCACGACGTTTGGGCTGCAGTGAGC
 TGGCACCCTGCAATTCAGCTGGGCTACAGAGCAAGACCCAGTTTAAAAAAGAAAAAAGATATT
 CAAACCATGGGTCCCAACGTAGTTATTATTTGACCATTGCAAAAAGCTGAAAAGCAAAAACATGTTAC
 ACATTTTCAGAGAGGAAAATACACAGTAGTTCCTGAGTGTAAAGTTGTTTTCTTGACCTCATTCTAAAA
 TTGCTTCATGAGGGTGGGAGGGAAGTGGTAGTTAATAAGTGAACCTGTAACCAGCGTTTTCTCAAAAT
 GTAGTCCAGGAAATGTCATCAAAATGTCAGTTACCTACAGTGTGTTAAAAATGCAGATTCTGGGCC
 CCTGCCCCAGGCTTATCAATCAATCTGGTGAGTAGGACTCAAGAACCTGTAATTCACATACTTCTG
 CAGATGATTTCTTGCCTGCACAGCATGAAAGCCTCTGCAATAGACAGAAAAGCTACCAGCATTGCG
 AAAGCAACTTGAGTGTGGCTTTGAAGGTTGAGTGGGACTTTAATGAGGGAGAGAGTAAGGCATG
 AGAAATGGCAGTTCCACTGAGGTCAGTCAAGTGGTTCATTGCTGACGAAGTCACTTTAAGTCATGTTT
 AGAAGAACTAGCAAGTGTGGCAGGTGAGGCATGTGGCAGGACTGTTCTGAGCACAGATGAATGGAT
 GAGCACCTGGCCCCACTGTGCCAGTGGTCTAGCTTCCCCTGGCCACTACGGTCTGCTGTGGGA
 CCTGTCTGGCAGTCTCCTTAATTTATTTTATTTTCTTTTCTTTTGGAGTGGAGTCTTGTCTTGT
 GCCCAGGCTAGAGTGCAGTGGCATGATCTCGGCTCACTGCAGCCTCCACTTCCCAGGTTCCAGCGATT
 CTCTGCTCAGCCTCCAGTGTAGCTGGGATCACAGGCAAGTGGCCACCGCCAGCTAATTTTGTAT
 TTTAATAGAGCATGGTTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTGCACTCCTGACCTCAGGTGATCCAC
 CCATCTCAGCCTCCAAAATGCTGGAATTACAGGTGTGAGCCACCGCACCTGGCCTATTTTTTTTCAGC
 AAATTTCTTTGTTTTCTCTGTTCCTCAAAATGCAGGGTACTGAGACCACAGATGATTCTGTTTCTGT
 GAAAAAATGTTTTCTCACTTAGCTGGGTGGTATGATGCACTGCAGTCCCACGGGAGGCTGAGGCGAG
 AGGATTGCTTGAGGCCAGGAGTTCGATAATCATGCCATTGCACCTGGTCTGGGTAACAGAGCGAGAA
 ACTGTCTCTAAAAAAGAAAAAGAAAAAGAGGTCCTAGGGAAGAAAAAATAGTGGCTGGATG
 GTGAGTTGGTGGAAAAGAACAGTGGGTTGGGGTGTGAACTGTGTTTGTGTGGTGTACCCAAAG
 ACATATCATGTACAGCATTAAGAAATAGACTATTCTGTTTTCTGGTCACTGAGTGTATGTTTTGACATC
 CTATTTTTGGAAGATACCTTCTTACTAGGAATGGGATAGGAGGGGGTCACTTTCCCATCTGTGGGTC
 ATATTTAAAAATTTTATTGTTCAAGTTTAAAGATATAACCAAGGTATAAAGAAAAATACCAAAAC
 ATCTGATTTAAGAAACAACAGCCAGCGCGGTGGCTCGTGCCTGTAATCCCAGCACTGTGGGAGGC
 CGAGGACGGCAGATCATGAGTCAAGAGATCGAGACCATCCTGGCCAACATGGTGAACCCCGTCTC
 TACTGAAAATACAAAAATTAAGTGGTCAAGTGGTGTGTGCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCGT
 TGGCAGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGAGTGAAGCAAGATTGTGCCACTGCAATTCT
 AGCCTGGCGACAGAGTGAGACTCCGTCTCAAAAAGAAAAAAGAAAAAGAAATCATTTCTACACC
 TTCGAAGCCTTCATGAGTTAGATTTTGAACAGTGCAAAATGCTTCACTGAGAAATCGAGAGTCCCTT
 CTGGTGGCTCTCCATCCCTGCTTCTCTGTCAGGTTTTCTGTAGGTTATGGAACCTTTGTTACTTGT
 GCAGGTGGCAGAGAAGCAGAGAGGATAGCTGCGCGCCACCCACACAGCTAGGATTTATGGCGTACT
 CCCACGTGCATGGCAGCAAGTGGACACAACCTCTGTGATGAATCCTCCAAGAGAAGTGAAGGGCCCT
 GATGGAGGAGCTGCTTCTTGAACAGCTTTCCTTGACTCTCTCCTGTCCCTAGTTGATTCCCTTCTG
 TGCTAGTTTTAGCTTATTGTTGTTACCTGTCACACTAGCAGTACTGTTGGCTTGTGCTCCTTGA
 CTACTGGGGTAAAAGACCTTTTGTGTTGTTGTTGAGACAGAGTCTTGTCTGTGCGCCAGGCTGGAGT
 GCAATGGCGTGAATTCGGCTCACTGCAACCTTACCTCCAGGTTCAAGAGATTCTCTGCTCAGCCT
 CCTAAGTAGCTGGGATTACAGCTACACCACCCCGTTAATTTTTGTATTTTAAATAGAGATGGGGTTT
 AGTAGAGATGGGGTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTCAAGCCCTGACCTCAAGGTGACCTGCCT
 GTCTCAGCCTCCCAAAGTGTGGGATACAGACATGAGCCACCATGCCAGCCTCAAAGACCTTCTTCT
 TTACTTGTACCTCGCCGCTCCCTACCAACCCCTGCATGCCCTATACCACCTGGCACATGATA
 CATACTAACTGGGTACATGTTGAATATGAATGGATGGTGTGTAATGCTTAGGGGAAGTGGGTG
 AAATGCTTAAGAACAACCTTGAAGTGGTCTGGGAAGGCTTCTGGGAGGGTGGTGTGAGCTAAGGC
 CAGGCAGCTGTAGATTTGTTAGACTGAAGCCCTTGCAGACTTAGAGAGCTTGTGCTTCCAGAAAT
 GACGGGTGAGCCACGTACAGTAAATGGTGTCTTCAATTTAGCCCAAGGGGCTCAAGGGGCACCGT
 GATTTACAGAAATGCTGCAAGCAATCTTTTCTCAAGCTGGGAATTTGGTGGTAAATGCCTGGCTCA
 GCTTGGGTTGCGCACCTGGCCTTTGGAAGATTGGTACAGAGAGAAGCGCCCATCCACATGAGCCTGT
 GGAACAGCACTGGTGGGGAGCTGATTTGTGAAGAGGGGCTGTGCAGTGTACTGTCAGGCTGAGAC
 CCAGGAAGAAATCCAGTATCCAGCTCTCAGAATCACAGAGTTCTAGGCACTGCCTAGTTCCACGTG
 TTCCAAATGTTTCTGAAATCTTGGATTTCTGTCAGAGAAATTTCAAAAACAACCTTAGAGGCCTGA
 CCCATGGCTGCCAAGGAAGGATTTTTTTTTAAATTAATTTAAAAATCAGTCCAGCATGAAAAATCTA
 TGATGATTTCAATAAGAGAAAGGACATTTAATATTCAAAGAGTAAGAAGCACTAATCTTGGAAAGAAA
 GGGCATTCTATACTTTGATTACCTTTAGTTAATTAATAAAACACCTACATGGTCTTACTTCTGTGAT
 TCATTCTGGGCTAGTGAACATTTGTCACAATAAAGCATCAGGCCAACGCTTCTTTCGACCCACTGGC
 CAATCAGTTGACAAAAGTACTAGATGTTTCAGCCTATTTGCTGAGGCTAAAGGATTGAAGTACTAGT
 CTCAGCCAGCATGAAAACAGTCAAGGAGTCCGTGCTGGTGTGGCTTAGATTAGCAGGGCCTTTGAT

[1913]

GGAGGGGCATGTATGTGTTGGGTTTGTGTGCCAGGCAGGGGAGCAGTGGAAATTTGTCTGAATTGAG
CTCACACATTGAAGTTATTGAGCGACTTACATGCAAGGCCATGACCTGGACTCCAGCCGAGAGGGCCC
ACGTGGCGGGGCTTGAGCTGGGGGAGCCGAGGACAGCTTACATCTGCTCATCTGCTTACGTAACCCCTG
CCTCCAGCTTCCAGAGCCAAGAAAACACAAGCCAGCCCAGCGGGGCCGAGAGCCTGTGGTAGCA
CAGGCCATGCCCCGACAGCAAGGGCCCTTGGCTCGGCTTGAGGCTGTGCATGAAGCCCTCAGCCCT
CTGCCTTCCAGAGCTTCTCCACCACCCAGGCAGTGGCTCTGAAAACCTGGTCGCAGGTCTGCAT
GATCTGAAACAGAGTGTCTGCTTCCCTGGAGTCTGAGCTCTCTGGAGTTCTCACTGGGACAGA
GCCAGGTGTGTAGCAGAGATGGTCCCTGCAGTATGCGAGGAGGTGTGCAAGGCATTACGAGGCT
CCTGGCTGGCACTCGACCAATTAGTCAATCAACGCCAGGTCTGGGGCTGCTGTCTGTTGTCTCAAAGG
TGTGAGCTGCAAGATCCTTAGAGTTGTGGAGAAAAATTGCCAGATTGGCAAGAAGGGCAGGATTGG
GGTCAAGGTGTCTCAGTGTGTTGGAAGCATGATGGGGTGTGCAAGGGCCACAGCGATTTCAGAA
GGGAGCAGGAGAGTGAGAAGAGGCTGTTCAGTGATAAAGCTTGCACAGAGCCATTGGAGGAGCAAG
CTCCTTGACCATCCTTAAACCAGGTAATTTTCATTTAGTTCTGCCACAGCTCAGCAGGAACTCCT
GGAAGGCAGGATTTGCTTGTCCATCCTCCCTCCCTACCTCAACCCACTCCTCCTTGGGCTGGCACACA
GTAGGTACCCAGAAAGTATCAATTGAAACAAATTGAAAGTGGTCTTGATACATATCACAGGGCAAGTT
TGCAGTTAACACAGACATTTACAGAGTAAAGACTCTCTGGCTTGGTGTCTCGATCGGCTTCTGTGGTGTGA
GCATGCTGTGGACAGCCCGCATGGGAGCGAGTGGGCTGTGTGTGTGTATGTGAGGGTGAGAG
AGCGTTAGTGTGTGTGGGGTGGGGAGAGAGGGGGAATAGAAGATGGACCACCCGGGTATC
AGTTCTGCCCTGGGAGAGTGGTGTGTGAGTTGCTGAGGGAATCTGAGAAGCAGGTCTGGCTGTAG
GTGGTGTGTGGTGGGTTGATGAGAATCCATTTGGGGCAGGTTGAATTTGAGGTGCCCATGACAT
ATGGCTAGCCATGTTCTGTTGGCTGTGAGGTCAGGAGAGAGACATGAGATGGAACAGAGGTTTGGG
AACTGTCATGTGCTTAAACCAAGACCTGGGTATAGGAGAGTGAGAAGAGAAGGGGGCAAAGATGG
ACATCCAAGAAAGAAGCTGAGAAAGCCTAGGAATTTGAGGTAAAGAGGAGAGCTAGGTAATGTGACG
CTTGGTGATCAAGGCTTCTTCCACCTCCTATGCTGGACACTCAGTCTCTGTCTGCTTGGAAATTC
ATGCTGAGGGCAGGGAAGGTGGGAGCAAGGATTTGCTTAAAGATCTTGTCTTGGATCCCTGCACTCCT
CCTGGTTTACCAAGTGTCACTGGACAGCTCAGGGCTTCTGAGACCTTAGAGAGCATCCAGTCTGTG
CTGCAAGTTTACAAATGAGGAACCAAGTACCCCTGAGAGTGGCTGTACTACTCCTCCTCAGGATACCAA
AGATCATCTGGAAAGTCACTGGTGGAGCTGGACCGGGGCCAGGCATCTCTTCTCTGTCGGGGCTC
TTGACTTCAGGACCACTTTCTGAAACCCATGATGGGGCAACACCAGGACACTTCCAGCCTGCAAGT
GTCTGTCCCGGGAAGCGAGCCAGGCCACATGTGAATTCCTGTTTCTGGTGGGTTTTCAGAAGGTAC
GAGCAAGTGGGAGGGTGACAGCCAGGTGCTTCTGGGTTCCCAAAACCGCGTTATGTTTAGCAGC
ATCCTCAGAACCAAGGTGGGTTGGGGCTGCAGATGTTGTTGGGGCCCTCTGAAGTGAAAAGAGCC
CTGTGACAGATCTTTTCTCATGTTTTTCAAGTTCACTGTGACAGCAGGGCCCCCAGTAGCCTTTG
CCCAGGTTGGGCTTGGGCAAGCCAGCCAGGCTGGCTGACCTTGTGGGAAAGGTTGTGAATGGTGGGAA
TCCCGAGGGCCCTTGTCCGAAAGCCCTAAGCCTTGACATCAGATGCCATCAGATGGTCCATCG
GAGCCCTACTACCAGCTTGGCCAGTGAGAATCATCTGGCTCCTTGTAGGTAGCCATTTAGGTCCTT
CCCAAAATCCACAGACTCTTAAGGGAGGGCCGAGATGCTGTACTTGTACTAATCTCCTCAAGCAA
TTCTTGTATAGGTTTGGGAAAACTTGTCCAGGGTGACCACTGACTGAGTCTGGTCTTCTCTGAAGA
GCACAGTGCCTGCTCACTTAGGCCACCTGGGAGGTGGGAGCTGGCTCAGCAGGCAGTCTTATAAGG
GACTGAGCTTCAAGGCCCTGTCCCTCCAGGAGGGAGGTGCATGACCAGAGAGGGAGGCCGAGGAT
CTTCTCCCTGCCAGAGGGTCTGCTGCCTGAGCTCTGTGATAGCGCAGAGAGTAAAAGGATCAAGC
TTGATTGAGGCCTATCTCAATGCGAAAAGTTGCTAGTTAAGAGGAGAGTGGGAAGGGCATTCTGG
CAAAGAGAAAAGTGTGGACAGGCATGGCTTAAAGGATGGGGAGGGAGACAGACAGAGCTGAGGGTG
AAGGGCTTTTGTCTCAGCTGTGGGCTTGGCCTTCCCTTGTGCAGGGACACACAGCCTTAGAGCCACT
GGAGGTTTTAGTGGGAAAGTAATATGGTCGGGCTGTATCTCAGAAGAAAACAACTAATGGGAACA
GGTCTGTGATGGTGGACCTGGGTCAGTACGGAGGGAGGGAAAGATGTGAGATGTGACTGGGGAAG
GGGTGGAAGTGGCAGCTATCTGGTGAGAGGAAGCAGGCCACAGCTTTTTTCTCAAGCTGTGAAT
TCAGAAGGGCAGTGAATCCGGAGTAGGGGTGCTTGGAGAGCCACGCTTATTGATAAACAGGGC
AGGCTGAAGCCTGCTCACTGGCCCTGGGCGGGTTCACACAGCATGTTTCAAGTTTGTATCTGTGCTTG
TGGTTGGTGTCTCCTACCTGTCTCAGGTTCCCTTCTTGTCTTGTGGCTCATTGCTTACAGGTGAA
GCTGGTTACACTAGAGTAAAGTTCCAAAGTGTGTTCCCTGGAAAAATGGTTCTGTAGCCAAATAAG
CTTGGGAAATGGTGGTTAAATAACGAAGGGGTTTTTCTGACTGCACAATCTCAGAGCCTTGG
TGTGTCTGTGACTTTGAGAAAGCAGGATTTAATACGCAGCATTTCCGTTCTTATTGACCAGGAGACA
TGTTTTTCCATTAAGCATCTTGTGGTCTGATGTTTTCTGGAACCCATTTGAGGGCGTCTGGTCTGCA
GAGATATGGGGAGCCTGGGTTCAAGCCTTGGCTCTGACTCTCAGCAGAGCCTTGATTCCTGTGTTG
CCTGGACTGCAACAGTGTACACATACCCGGTATGTGACGTTTTCTCATCCCTCTTCCACCTCGCC
TTACCTCACAATCCAAATCTGCACCTCATCCATTTTTCTTCTGAGGCAAGCACTCTTACTAATTTAC
TTATCTCATCTGCATCCATGTTCTTAGGCCAGAAACTTGGGAGTATCCCTCCCTCTTGTACTTCT
TCTTCTCTTGTACTTTATCCCTCTGTTACTAAACATTTCTTGTGTTTCCAGCTATTTCTTTATTTT
CCCTCGGTCTCCTTGGGGTTTCTTGGCTCCATCTCTCCAGACCTTGGTTTCACTTCCATCGAGTCCC
TTCTGGGACATGGGCACTCATGCCACTCTGCTACTTCCACTTCGAAGCTAACTCCCTCCACACTGA
CGTCCCAACATGCATGCATACACACACACACACACACATACACACACACACACACTT

[1914]

CCCAGTTAGGCTAGAATCAGAGAGATGATGTCAGCCATTTGTCCAAGGCCACGCAGCTGGGAGGTCA
 CAGAGCTAAGTCTCAACCTCAGGGGTTTTGAGAAAATTCCTTCTCATCCGTGATCAGTATTCTACAA
 CAGCCTGTCAGGAAGTCTGGGTAGAAATTAATCTCCATTTTACAGTGGAGTCAGAGCGGGGAGGGTCT
 GGGCAGGCGAGTGCTTACAGAGTGACCAACCATCTAGGTTTGCACACTGAAGGGGTTTCTGGG
 GATGGTTGGTACACCTAATGCTGGATGTGGTGCCTGATGCTGGCAGGAGGGCCCTCTCCGTGGCCAC
 GTTGCCTCCAGGAGGAGACATTTCTCTGCAGCTGCAGCTGCAGCCTGGCCATCTGATGCAGCCTGT
 GGAGCGGTGGCGAGTCTGTGGCCTGCTAACTTCTCCCTCCCTCCACTCTCTAGTGGGCCCCATGTGT
 ATTGAGTTTAAACATGCTCTGGACCTGGAGCTCGTGGCAAAGCAGAACCAAATGTGAAGATGGGCG
 GCCGCTATGCCCCAGGGACTGCGTCTCTCTCACAAAGGTGGCCATCATCATTCCATTCCGCAACCGGG
 AGGAGCACCCTCAAGTACTGGCTATATTATTTGCACCCAGTCTGCAGCGCCAGCAGCTGGACTATGGC
 ATCTATGTTATCAACCAGGTGAGCCTGGGAAGGTGGAATGAGAGAGGGTGTGTGCATGCAGATG
 TGTATCAGATGTGTGTAAATGAGGGCAGGGGAAGGGGAGTATTTCACAGACACCTGGCCTTACA
 GCGAGGAACAGCCCCAGCCACCAGTGCAGATGAGGTAACGCCAACACTGTGCTTGCCTA
 TTGCTGTCAACTCTATAGCCAAGGGAAATGCTGGAGTGTTCGTTGTTCTGTTTTGTTCGGAAGT
 AGCCTTCCAGCAAGATTGGGAAAAAGACAACCCATATTTCCAAAGTACACACTGATTATCCCTG
 GCTTTGTGTAGCTGTGTTATTTCTTTAAAAATAAAACCACCATTTAGATGTCAGACTTTTAGGTAAC
 TTCAAAGTTTATCCAGTCACTGAGAGCGTGTCTCTGGGCACCTGGAGACAGTGCCTTAGTTCAGG
 TCACATGCCTACATGCCAGCCCTGGTGAATATCTGGAGAAAGTCTGATTCTGGGCCATCTGAGAGT
 TATGTGGACTGGCCGAGTCTGAGAAAAAGTTTCTCACTGCTCGTCTGATCCATATGTTGGGGTTTA
 GCCCTGCTTAGGAAAGTAATGCTAAGGATAGGTCAACTTTCATCACCATGGCATGGAGAATCAGATTG
 ATCTAAGAGGCATCTTTTGAATTTTCAAGTTTAAATTTTCACTTTATTGAGGAGCATTATTTCCAAAGAT
 AACTTTGATATTTCAAGATTACCCCTAACACTTAAATTCATGTTTTTAGACTATAACCTCTAGGTGCA
 ATGACACATCTAATCTTAAAGCACCAGTTTCATTGAAATTCATTTGAAAGTCTGAGTACGCCCAT
 TTCTACAAGGCCAATGTCATTTTCGAGATAAACTCTGCTTAGGTAGGAGGATTGTTGGCAGT
 TTACGGCTCCATCAAGGTCAAGGAACTCTGTGCACCTCCCTATGACCCAGGGGAAGCCTCGAGG
 ACTGCTGTGGCATTGTGCTGCACTTGTGTCAGGGAGATTCTGAAGAAGTGTAAAGTCTCAGTCT
 GCCCTTCCCGAAGCCTCCAACCCACTTCTGGCAAAGTGGGACCTTCCAGGGAAACAATTTGTTAACAG
 ACCCAAATATCTGTGATTGGATGGTGGCTGCCAAATGCTTTGGAAGCTCAGAGGAAGGAGAGAGAG
 CAATGGCTTGGAAAGAACCCAGGATATAAACTAGGTTCTAAAGTCTGCAGGGAGATGGGCTTCTAGCT
 GGGCCAGTGAGCAGGACCTTAAGGCAGAAAGGAGCCTTGCATGTTCTGGAAATTGAGATGCCAC
 TGGGGTAGGAAAGCACCAGAGTCTGGGACCAGGTGTGAGATTAAAGCCTGTGAGGCAGGAGAGAG
 CAGAACAAAGCCTGTTACAAGGAACTGAAAGCAGGAGAGCAGGTGGTGGGCAAAACCCCTTGAAGCTG
 TTGGAATTTCTCGGCCAAGTGAAGTACAGACCAGGGCCCTATGAACACCTGCAAGCAAGACAGCCAC
 CAGTTGTGGGTCACCTTGGAAATTTGGAGAAATTTGGAGAAATGCAAGAGAGAAACAGGTAATGTCCTG
 CAAAATGCGGGTCACTTTAACCCAACACATATTCAATTTAAGAAAAGCTGTGATTGAGAAACATTTGTCTG
 ATGATGACATACCAATGACGGCAAGATTACAGGACCTGTTAATAAGCAGTGGCAGCGAGCAC
 CTGGAAGAGGCGGCCACCATACCAGGAGCCAGCAGGGATGACTAATAAGCCGTGCCAGCTGCATCT
 CGTTTCTCTTGGACAGTGTCTATGCCAGTAGATGAGGGATGTAAGTGGGATACAATGCTGCATATCT
 TATTCAGCAGGGCATCTGATAGCATCCCAAAATCTGCCGTGAGTAGAAGACAGCAGCTGTGTCTGG
 GTGCCATATAGGTAGGTTAAAATATATATTTGGGCCTAGGCGCAGTGGCTCATGCCTGTAATCCAGC
 ACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGGGATCACTTGAAGTCAAGGATTCAGACCAGCCTGGCCAACTGG
 CGAAACCCCTCTCTACTAAAAATACAAAAATAGCTGGACATAGTGGTGGGCGGCTGTAATCCAGC
 TACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAAATCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGCAGTAGCCGAGATC
 ATGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGTGAAGTCTGTCTCAAAAAATAAAATAAAATAAATA
 AATAAATAAAATATATACTTGGGTAAAGAGGATAAAAGAGTTAGCGATGATGCTGAATTTTGAAGT
 AGGTGGCTGTTTTCAAGGAAGACTGGAGGTTGGATGCTACGTCTAGATATGTTGAGTTTAGGTGAA
 TGTGAGACTTCCCTGTTTTGAAAGTCAAAATTTGGACCAGTAAATCTAGCCATCAGCTTAAATTCCTAT
 GATACAATTTACATACTCCAGGCTCAACACAGTAGATTCTGAATGCTCTGCCAGCTACATGCTC
 CTGCCACCTCAATCCGAGTAGAGGAAACAATAACCAAGCCAGCTCAGACCAGTGGCACAGCTGTGC
 TGGCTAACACTGGGCACCACCTAAGAGAGTGTCTTCCAAAAGTGTGCTTCCCAAAATGGAGCGAAAT
 ACCCTTGAGGAATGTTGGGTTGAACCATGTAAGCAGGTCTCATCCCGCAGAGCCTTGGTACCCCG
 GTGTACACTGTAACCCAGAAGTGTCTGAGCTGCTGACGAGACAATTTTCAAGAACCCTCTC
 AAGTGTAGAGTGTTTGTGAGTCAACACTTGGGGAAAGCGGGCCTAAGTTAGCATCTCCCTCCAGCTG
 CCTCCCTGCTTCCCTGGAACACTAGGAACTGCCGCTCCCTCCCTCCCTCTTCCCACTTCCAAA
 CTTAGCATCAGGAATATTTTAGTTTTGGTTTTTCAAACATATATACCTCTTTTTTCTTATCTTGTCAAT
 ATCATCTTTTTTTTTCTTGTCTTTCTCATACTTTTTTTCTTCTTCACTTCTTCTTCCAAAGGGTAA
 CTTTCCACCTTAGGAGAATTTTTCTGCTTTTTCTCCACTTCCCAAGCTACTCTTATCATCTGTCTCA
 ATCTACCCTAATTGATCATTTTTGGGAAAAATATGGTCAGAGTCCAGATAACTAAGTTGAGAAAATGCTT
 AAACCTGCCATACCTTCCAGTAAGAAATATTACCTAATAAAATAAATAAATGGTAATGGGAAACCTG
 AACCTGAAAAAAAAGAGGTGGAAAGGAGAAACATTTGGAGCACATCTGTCTACAAAATTAGGAACTG
 CCTGTGTTATCTGTTTTATGGTTATTTCTAGAAGAAGAAAGGATTTGTAGCACCTGGTTTTGACCT
 TTCTGCAGTGTGTTGAGCAAAATAACCTTATGGGCTGTTAGCCCTTTATAGCTCTCAGCTTATCC

[1915]

CTGGCCACAGACACCTGTGTCATTTTGACTTTTCATTCCACACACACATACACATGCACACACATGT
ACACACACACACATACCATTTAAGATTAGACAGAAGTAATGCTCAAAATGGAGTGGCTTCTGAGACAT
TTAGTCCAAGGGTTCCCAAAACAGGCTTTTCAGTATCAGATTTCTTTCTGCCCCATTGAAATGCTACACA
ACCTTCCGCTTACAGCAGGTCACAAGGGTTTCATTCTACTTGAAGTAGGGGCCATGTCCATTTCCACT
TCCTTGGCTTCCCACTCAGTACTGTAGGATTTGCCTAGACCCCTGAGGCCAGACAATGTAGAAAATT
CTGCTCCATGTACAGGTGAGGAAACAGGCTCAGAGAGGGACAGGCTCCGAAAGTCACATAGACAAC
AGTAGGGCTGCGGCTCAAACCCAGCGTCTGACTCCAGGTTTAGTGCCTTCTCAGGGCATCAGTGACA
CTCCTCATGGCCAGGGTGCCTCAGTGTGCTCACAGTCTGGTATCCAGGGCTGAGAGTGTGCTGTGT
GCTCAGACTGCCTGGGTTCACTCTGGCCTGCCACTTTACAGTCACTGACCTCAGGCAGGTTACTTAA
GCTCTGCAGGCTCAGTTTCTCCTTGGTGGGGAGGGTTATGAGGCATCCTTCTCATGGTAAACCTTCA
GTAATACCAGCGTTACTAGGAGGGTCCACTCTGCCTCTCCACTCTCCATTATCTGCTGTTTCC
TCTGCCTGCTTCTCTGCCTGCTTCTGGTGGTGAATTTCTATGGCTCCACCCTCTCTGCTGCACC
CCCCTCAGGGCCCGCATCAGGACCTTCTCCTATTGGTTTGAACCTCTTGGAGTCAGAGGGTAATG
GATAGTGGAGTGAGCCAGGTGGCAGAATCTCAGAGGCCATCCCGGGCTATAAGCTCTTCAAAATA
GGGCCACGTATCAAGCTTTACACACAGGAGTGAACCTTCAACAAGTTGTTATGACTCATACTGTCTAT
AGTAAGCTGTTAACCACTCCCAATTTGGCTTATGCCTCTGTAATTTGTAATAACTTATATCTTAAAT
AAGGATATTGAAGGAATGAGCCGGGAGAGGCTTTCTGGTTGAGATATAGAAGAACAAGAGTGTCTC
TTTTCTTAAAGTCTCTCTCCACCCCTGACCTTAGCTCACCAGCATGGGAGAATACTATTGACTC
CTTGTACTTGAGACGTGGATTTCAAGATATAGCATTTCAACTTCAACGGCAGCAAGAAAAGAAAGCAA
CAGAAGGAGAAGACATCATAGCAACAGGGATGCATGTGCTTCTAATACTCAAACCCGGAAC
GAGACTTCACTCAAGGTGAGGGAGGGCAGGTCACCACCTGGTAGCACTAGCCCTAATTAAGGAAT
GCAGAATGTTGTGGGATTGCCATCATAAAAATTACAAAATGAGTAAGGAATGCAGGCACAGCTGG
CCAGGTGGGTTTGCACAACTATGGCAGCCCTTGGCCACAGCCAGTACACAGAACTGGTCTCTCCA
ATTCCGATTGCATATCTTCTGGCACCTCTGTTCTCTCCCTCAGCTGCCAGGATTTTCTGGTCTGAC
CATGTTACTTCTCTTTAAACCTGTTAGCATTTACAGACTGCCTACAGGCAACGGTCTAAATGGTGG
AAGGCCAAGCTTAGCATCCGAGACCTGACCTACCTCCAGCCACTTCTCTCTCTCCACTTCACTG
GACTCCCCATCTCCACCAGACACTCTGTCTCCCTCTGTGTCTTGGCTTATGCTGTCCCTGTGT
TCCTAGTGTGTCTGTGCTATCTTTAAGCTTCCCTCCCAACCTCATTAGTCTGTGGAGCCCTGGAA
TAGAGCTGACTTCTCTTCCCTGCTGCTCCAGGCTGCTCAGAACCTTCTGGAAGGGATGATTATCTG
AGTTCAGCCTCACCCAGCCCGGACTCTGAGTCCCTCATGTCTGCCTCCCTTCTTCTCTGACCA
CACAGCTGGTACATAGTCACTACAGACGCACTGAGTGGAGCACGGGGCTTCTCTCCAGGATTC
TGCCCTTTGTTTATCCTTAGTCTCAGGACTCCCTACTCTGGTCTTCTGCTAAATCTGTGCTCTTGG
AAGTGAAGCCTCCGTTCCAGTGGGGCCAGGCTCTGACCTTGGGAACCTGCAGGATCCCTCCCTGG
GCCTTCCCCGAACTTCCAGCTCAATGCTGACCAGACAGGCTGCCTGTGACAGTCTTGGGGTG
ACCTCCCTTATCAGGAAAATGCAGAAAACCTATTAATACCTTAGCCTTGTGATTGTTAATGGTCACA
AAACTCCTTAGGGTCTTTGGACTCAGCACCTTATGGTCTCACTTTGAAATTTGAACTCCACCTCC
CCCCATCCCCAGAGTAAGGCAAAATGGTCTTCTGATTGTTCTGACAGAGGAAAGGCTCCACAGGTAAG
CACACGATGGCCAGGAAGCAGAGCTGGAGCCTGCCTGAAAGGCTGTGGAGAAATGGAGGGAGGGCT
GCCCTGAGGACTCTGCTGGCTTGAAGTTTCTACTGTTTCTTCTTCTGACTGTTTTAGGATG
ATGGGGTGATAGTCCAGGCTGGTTGAGGATGGATTTGGAGACAGTCCCTTGTACCCTCAGTGAGCAA
GAGTATCTGTACCCCTACCTCAGCAGTGTCTCTGCTACTGGTCCAAGCAGCTGGTCTCACAAAGT
CAAGATCAACTGGGGAGAAGCAGACTCTGGGTCTATCCATTAGTGGAGACAGTGCCTGGGCTTAT
GGCTCATTGGTTTGGTTTCTATCTGATCATCTCTACCATCCCCCATCCCGGCTTCCATTTTCTACC
TCAGCTGTCAGTGACAGATTGATGTGTGGGAACGGAGCTTGGGAGAGTGGGGTAGGGCTGGTC
CTGTCTGTAGCCTCCCTTCTTCCGGCACTTGGACCTTGGAGCTTGGCGGGTGGGGAATGGGAG
TGGGAAGGCCAGGGAGTGTCTGCACTCACTGTTGAGTGTGCCCCCTTGTGTGTGCCCCACCT
AGTCTATGTGTCTCTGTTCTTGGGGACTCAATTTGCTGGTGAATGCTTCCATGGACATTGTTCTGG
GAAATGCCATTTTTCTGCTCACCATGACTCTGTGACAAGGAATGACAGCTTATTAGGAATTTGTTTT
TGCAATGGAACAGTGGTATCAGAATGGGCCCCCTTCCCTTGCAGCTTGGACATTTGCCTCTCTTTCC
TCACCTCTCCCTTGCATCCACCCTTTCTCTTTTTCTTTTTTGTTTTTCTTCTAGCAGGGGCCTTTT
ACCTTTACTTGTAACTCTGTTTGTAGCAAAGCAAGTGGAGGAGGAGTCTCTGATCTGCTTCTT
ATTCTCACCTACCTTCTTCTGTACTTTCCGCTCTTAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGGAATGCCGA
CCTAACTACCCTGCTGCTGCTGCCACCACCGCTGCCACCACCCTGGTAATGTTACATGTCC
TCAAATCAACCCAGAGCCAGGGCCCTGCTGGTCAAGGGGAGGCTATGTAATAATCCATGAGTGTGC
CATCCTCAGGCCCTGGGGTCTCTAGGCAAGACCAGGGCTCTGTGGGCTCTCGGAAATGCTGAGG
TTGCTGGAAGCCAGCCGCTCATACAGGGTCTGAGAGTTAACTCTTTTAAATTAACCCACAGTTGAG
CTCATGCTGTGTGTATAAACTTTTGTATCTCTGCTTTTCTTAAATTTTATCATCAGCATCTCCC
ATGTTATTTACATAGTCTTACATCATCACTTTCCATACCTTATAGTAGTGTGATCGTGAATTTCCATCA
TAATTAACCTTGTCTTTCTCTTATAGAAGTCCCTTAGGTAATGTCCAATTTCCGTGAGTGAAGTAATA
CCATAATGAACACTTGGAGCTGAAGTTTATTCTGTGTGGTTTGTCCACATTTAGGATCATTTTCCC
AGGCTAGATTTTCAAGTGTGGGATTATGGGTTAGATATGGTTTACACATTTTATAGTCTTAAATACA
GATGGCCAAATTTGCTTCTGAAAGAGAAGCTTTTCTTAAAGTATTTTCTCCAACCTGTATCTTAAACAT

[1916]

CCTGAACATGCTTAGCACCACTGTCTTGATATATCTGCGGAAAGCCACGCTCCACTTTTCAGTGTGC
GGGCCCTGGGAGAGGCGAGGCATCTCGCGTGGCTCCTTGGAGCTGGGTTAAAATTGTCTCCTCTGGC
TGGGCGTGGTGGCTCACACCTGTAATCCAGTACTTTGGGAGGCCGAGGTGGGCGGATCACTAGGTCA
GGAGATCGAGACCATCTGGCTAACATGGTGAACCCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCG
GGCTGGTGGCGGGCACTTGAAGTCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGATATGAAC
CCGGAGGGCGAGCTTGCAGTGAAGCCGAGATCGCCCACTGCACTCCAGCCTGGGCGACAGAGTGAG
ACTCCATTTTAAAAAAAACAAACAAACAAACAAACAAACAAACAAACAAACAAACAAACAAACTGTCTTCTGTGC
TCACTTCACCCAGAAATCCCTTGGGCTTCTCAAGGAGCTCAGTTCTCTGAAAGCAACTTTATAGCC
TCAGTCCAGTCTGTGTCTGTGGCAGGGTCAAGGGTATGCTCACTCTTGAAGTGGTGTCTTTGG
TTGACCAAGAACCCTCCCATAGCCTGGTCCCTAACCTTGAAGGCCATCTCTCACTCACTGGGGT
GAAGAGITTTAAATCTCAGATCCAAGTTTTTGTGAGAGCTCTGAGCTACCATATTGCTATGGTTAAACAAT
AGTTAAACAATGTTAAACAATGGTTAACTATGGTTAAACAATAGTTAAACAATGTTAAACAATAGAGCCCA
GCTGGGTGTGGTGGCATGTGCTAACAGTCCAGCTTCTCAAGAGGCTGAGGTGAGAAGATTGCTGGAG
TCCAGGAGCTCAAGGCCAGCCTGGGCAACATGGCGAGACCCCTGTCTCCCTGCAAAAAACAAACAAC
AACAAAAAGCAAACTAGAGCCCACTGCTGTGAACCTCATGGCTGAGTAGATATTATTAGCCCTCCACA
AACTCAGCATTTGTATAAATCCAGGCTTTCCAGTAATCTCTGGGGATCATCTCCAGCCTGTCCAC
TGTTCCAGGATCCACACTTAGGCCTATAGGAATGCCCGTCAGAGCTTCTGCTGCCGCTGATCTGTAC
TGTTTCATGCAACCCACTCGCCCTAGTTCCTTCTCTTACTGTCTCAGTGGGCACAGAAAAGCATACAG
AGGGTGTTCAGCAAAACATTGGCACTGGCTGCAGACCTGCCCGGATCTCTGTTGAGAGCTTAG
TGCTGCCGTTCTGCATGGTGGGAGGGGTGTGGCTCTGTGATGAGCCAGGCATGTGTATAGGAGCAA
CAGTGTCTCTTATACAGTGAAGTCTGACTATTGCGAGTCTTGGCTTTGGGTTAATGGTTCCAG
CATGTTGCTGCTGTCTTTTGGTGCAGGAGGCTGGGCACAGTTGGTCCCTAAGCCATTATGGATA
AGGGATGTGTCTGTATATACACACATGGACCTGACATCCAGGGAAGGCAGGGTGTATGGACAGAA
CAGTTCTTCCAGAAAGCTGTGGAACTTGGACAAGAGTGGCCCTTGGCTTTCTGTAGTTGGTCATCTGTC
CCCTGTTGCAATCAGGGGAAGGCCACACTTGCCTTCTTAAACCACAGTTAGGATTTTCTTGGGGATTAG
ACCAGATTCTAGCACCTGTCTGAACCTCTCGCCCGCCCTACAAGGCTGCTTGAAGTGTAGTGC
ACATACACAGGGAGCAGGTGGGGCATGGAAAGTGAAGTGGAGCCCTGCTTTGGCCCTTGGGGGAG
GCACTGTCTGCTTACCACGGTGTGTGCTCATAGGAATCATACAAGCTTCTAACTGGTCTCCTTG
CCTCAGTTGGATTGGGGCACAAATCCCTCCTTGACATATAAACCATGGTTAAAGGCTCCCTGTGGCCT
AAATAAAGATAAAGCTTAAGTATCTTAAACAGCACCTAACCTTCTCCCCAGCCTCGGTGATTGGCT
CATCGCTGCCTCATGTTTCACTTGGCTTCACTATTGGAATTTCTGTAGTTCCCTGGCTGTCTCTT
TTCTTACCGCTTTACAAATGCTTACCATGCATGCTTTTCTGTCTCCTACAGATGCCTTCTCTCC
AGCACCCCTCCAGAGCTATGTCTGGTCCGATTTCTGTCTGCTTCCAGTCCCATCTTGTGGCAGTC
TCTGCTCAATCAATTTGGGATTTTATATGTTTTCTGGCTTTCTTTGGGGGCTGTCTTCTCTCTTAA
AAGCAGCCAGTTGACCTAGAAGGAAGGGATAACTGTAACCTTGTCTACCAACATAAGATTAGGCCA
CCCTTTAAAAGCTGCGCTTTTGAAGGGACACCTGCACCCAGCATGCTGGCTTCTTTCACCAAGCGTG
ACTTCTACGCATTTACAGGCCTCCAGAGGTCGCCCTGACTCTCTTCTGTGTGAGAAACTTAATCA
TGTAAGCCACAGGCTAATCCCTTGAAGCCTTAAATGTTTTAGTAATTTCCATTATCAGAGAAGCAG
GATTTGGGAGGAATTTGAAGCAACACTACAGAAGGCAGAGTCTCCAGTAGGATATCTAAGAGAC
ATTTGGAATGGTCTGACTGTTCAAGATGGATGGGAAAGCCTTCTCTGTAATGATAGTCCCAACATT
TGTTGTCAAGCAGTGGGGCCCAATTTTGGAGATGGGGTCTCTGTCAACCCAGGTTGGAGTGGGGTGGT
CTGTCTGGCTCACTGCAACCTCAGCCTCCCGGGCTGGGTCTTCTTAAATCTGAAAAACCCAGCTTTT
AAAGGGTGGACCTAATCTTATGTTGGTAGACAATGTTGTCTCAATTAATACAATGCACATGCTCTCCC
ATAACACAAAAGAGGGAAGTGGGCTGGAGGTGTGATGTACCCCAAGTCAATAGCTAATAAATAA
AGAAGCCAGCATTTCTGGGATTAATAATGCATGTGTCTGCACTGTTGGTGTATTTGGTGTGATCAAT
GTTTACTTGAGCAAAATGGAGGGGAGAGGTACCGATGAGTGTGCTCAGTGAGGAGGGCAGGAGTGAA
GCTGGGCTCTTCCCGCTCTTGTGAGTGGTGGGGCTTGGTGGCTTGGCAGGCTGTCTTTCTTATC
AAAGAAGGTGTGTGCCCCAGTGTACAGCATTTACCCAAAGCAGCCTAGAAAATGCTTGACTTTTCT
GTCAATCCGGGGAGGACACTTTCTCTCCACTGTCTGTCTGGCTGGTGTACCCACGGCCCTGATAG
ATGATAGCACCTGCTAAAAGTGCACCATGCCCTTCCGTCTCACTGCATCCACAGATGAGGCCAGGCTG
GGATGAGGGAGAAAAGGAGGATATATAGTTCAGGTTATTTTGGAAAAGTGCCTGACCAATTTAAGT
CTGGGCCGACACTGGGCATCTACCAGTGTAAAGGGCCGTGGCACCCTGGGCGGTGAAAGGGG
TGAACCCAGGCTGTCTTCTGGGCTTCTCCAGGGTGCATTTGCTCATGGGCTTGGCTGCAGAGGT
GCTCAATTCGTGGTTCCAAAATTCAAATTCCTGGGAGGAAAAATGCTTAGTTCAGTCTCAGTTAGGC
CTGTGTTAGATCAAAACGCCAAGGCCAGTAGGCCAGTCCATGTTAGAGACATGGCCCAAAGAGC
CCTCTGCTGAGTTGTTGGGAGTGTACCAAGAGAAGGGAGCATTGTCTGGCTGGGAGCCCTGGG
GGTCTAGTGCATAGATGTAGAAGGCTCTGTTGGTATACCTCCCTTGGCTGTTGGAAAAGTGTCAACG
GGGCTGAATTTGTTTGAACAGTGTAAAGTCTGGGCTGGGGTGAAGGTTGTTACAAGATTGTCAAGATGA
TTAAATGAAATGCCATTTGAACACTTATCCATGCCTTGTGTATGGTATCCCAAGCAGTGAATTTAC
AGTATATTATAAATTTCAAACTTATAATTTTCAATATGCAATTTCTAAACTTTGAACTTTTTTTTT
TTTTTTTTTTTTTTTGGAGACAGTGTCTCGCTGTGTGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGCAATCTTGGCT
CACTGCAACCTCCACCTCCCGGCTTCAAGTGATTCCTGCTCAGCCTCTGAGTAGTGGAAATCCA

[1917]

GGCGCCGCCACACACCCAGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGCTTTCGCCATGTTGGCCAG
GCTGGTCTCAAACCTCTGACCTGAGGTGATCCACCCCTTGGCCCTTCAAAGTCTAGGATTACATAC
GTGAGCCACTGTGCCCGCAATTTTTGTGTTTTAGTAGAGATGGGGTTCCACCATGTTGGCCAGGCT
GGTCTCGAAGCTCTGACCTCAAGTATCTGCCCGCTCAGCCTCCCTAATGCTGGGATTACAGGTGTGA
GCCACCAGCCAGCCTAAACTTTGAATTTCTTGAACCCATGACTTACACAGAATTAGCTGAACGCA
GAATTCCAAATCAACTCAGCCTGTGGGACAGCCAAAAACACAGTGTGCCTTTGGGCTCTCACTCA
CCAGCCGGGGTAGAAAACTTTGTCAAGAGGCTTAAAAAAGGAGCTTGTGTGTAATAATGTTCCCTT
GATTCTCTTCTGGTCCCTCTTTCTCTAAGTGGTTTGTCTCCCAAGTTCCTCCACTGAGTCTGGGTG
GCTGTGGCACATCTGTGCATTCTGTACGCACACAGGCAGCCTTTTGGAGTGCCAGTTCCAGGTCTTGG
TTTTATTTATTTATTTATTTATTTTTGAGATGGGGTCTCACTCTGCCGCCAGGCTGGAGTGCAGTG
GTGCCGTCTGGCTCACTGCAACCTCAACCTCCCTGGGATCAGTTGAGCTTCCCTACCTCAGCCTCCAGA
GTACTAGGGACCACCATGCTGGCAAATTTTTGTAATTTTTGTAGAGGAGAGTCTCACCATGTTGCT
CAGGCTGGTCTCGAGCTCTAGACTCAAGTATCTGCCACCTTGGCCTCCAAGTGTAGGATTACA
AGTGTGAGCCACCATGCCCAGCCAGGTCATCTTTGAGGGCATGGAGAGAAGACTTTGAGCATCCCA
CTTTTGTAGATTGTGACAGTGCAGCCCTATGACACACTTTTCCCAAAAGTAGAGGGCTCTGACT
ATGTTGATCCCAAGAGAGATGGGAAAGAGCATTGAATGAGGATTCCAAAGTATTGGGCTTAGTTCGT
TTCTCATGTTGGTGTGTGAAGATTCTGGTTAGGATAACAGCATGTGTGCAGGAGGCTTTGTGAAGT
CTGAGAGTGAGGCGTGGCAATGTCAAGTGTAGGTTTGTCTTACTAACCTGGGGCCATGGGAATGAT
AAGACCAGATTCCCAACTCTACTGAAATTAATAAATTAATAAATTAATAAATTAATAAATTAATAA
AGCTTCCAGAAAGGATCACCATCTGCCATTGTATGTTGAACCCATTCAATTCATTCAATTCAGCC
AACGCAACTATTGTTGAGCTCTTATTGTGTGAGAAGCAGTCTCAAGGAACCTGGGTGAATAAAAA
AAACAAAACATCCTAACCTTCAATTGAGCTTACATTCTTACTGAAAGAAAACAAATAAAAACATACATG
AATCCTAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGCGGATCACTTGGGTGAGGAAATTTGAAACAGCCTGG
CCAACTGAAACCCATCTCTACTGAAATTAATAAATTAATAAATTAATAAATTAATAAATTAATAA
ATGCCTGTAATCCAGCTACTCGCAGGCTAAGGCAGGAGAAATCGCTTGAATCCTGGAGGCAGAGGTT
GCAGTGACCAAGATCATACATTACTCCAGCCTCAGTGTGAAGCAAGACTCCATCTCAAAAAATA
AAAAATAAAAAATAAAAAATGCAATTCCTTTGCACCAGCACACTTGGTGCCTGGGGACCTCGTGGTTG
GCACCCTGAAGCAGGTGTCCCTCTCTGTCTTGCACACCTTGTCTGTCTGGTGTGTATGGCATGGC
CTTCTGCCCTCCATGGTGCAGCACTGTGAGGGCAGAGGTTGAGTTGGGTTTGTCTGATTTCTCAGGTGCC
TAGGTTTGTGCTTGACAGGTAGATGGAAGGCACACAATGTGGTCACTAACCTCAGTCAACCATATAA
GGAAAGTGAAGTGAAGTCCCATAGGTACCCAACTAATGTACCAGTTTCTGGATACCTTTCTCTG
GAGTTTATTTATAGTGTGTATAAATAAATGATGTATGTGTTTAAATGCTTTTCACTTTCTCTTTTGA
GCTGCCCTTTTTAAGCAGTCCATTCATTGTATGGATGTACTATGATTTATGAACAGTCCCTACTG
ATTATCTGTTTTTGGAGCTTTTTGTTATGATGAACATTCCACAGTGAACAATGTTGTTCAATGCAATTC
ACACACATGCAAGTCTTCTGCAGGATATATTTCTAGAGGGGAATTGCTGACTCAGAGGTTTTGGTAC
TCTGTGTTGATTGTAGAGTGCAGGAGAAAAGTGAAGGCCCCAAGAGTTTCTAGTGACCATGTGTAGTG
GACAAGTCAACAGTCCCTGTGAGTGTGGGCCCCAAGGCTTTAAGGCATTTGATATCACTGTTTTTGT
TCTGCACCAGGCGGAGACACTATATCAATCGTGTCAAGCTCCTCAATGTTGGCTTCAAGAAGCCTT
GAAGGACTATGACTACACTGCTTGTGTTTGTAGTACGTGGACCTCATTCCAATGAATGACCATAATG
CGTACAGGTGTTTTTACAGCCACGGCACATTTCCGTTGCAATGGATAAGTTTGGATTGAGGTAAGAG
ATACTCAGTCAGAACTGTGGTAAACATGTCTCTCTATGTGTTGACTAGGAAATGCAGTCTGGCAG
CTCAAGAGTGCCTCTTAAAGCTCTGGAGCAGAATGCCTCCTGAGAAATGGGTGCTTTGTATTAGTTG
AGATGGAAAGAAGAGACCAGAAATGCCTGTAGTCTCTGCACATCCAGACAAAAACAAATTTCCCCC
CTTTTTTTTTTTTGTTTTTGAGACAGGGTCTGGCTCTGTCAACCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCGTG
ATCTGGCTCACCGCAACTCTGCCTCCCGGTTTCAATGCCATCCTGTCACTCAGCTCCTGAGTAGCT
GGGACTACAAACACTTGCACCATCGCGCAGCTAATTTTTGTATATTTGTAGAGATGGGGTTTTGCTGT
ATTGCCAGTCTGGTCTCGAACTCTGAGCTCAAGCAATCCATCTGCCTTGGCCTCTCGAAGTGTGGA
TTATAGGCATGTGGCACCATGCCTGGCCTAAGAACAGTTTTTGTAGATTTGGAGGGGCTCTCATCTTTA
AGCTCCAAATGATACTGTATTTCTGCTTTTTCTTTCTTTGCCCCACAAGTTTTGGAAAGTAAATTTG
GAATAGTTTTCCCCACTGAATTAATTTAGCTGTATACTCAGCAGATGTTCTTGGCCTGTTTTGTTTT
GTTTTGAGACAGGGTCTGTCTGTCAACCCAGGCTGGAGTGCAGTACACAATCATGGCTCACTGCA
GCCTGACTGCCTGGCTCAATCCATCTGCAGCCTCAGCCTCCTGAGTGTGGACTACAGGCATG
AGCCAGCATGTCCAGCTAATTTTTTATTTTTAGTGGAGATGAGGTCTGGCTATGTTGCCAAAGCTGGC
TTGAACTCTTGGGCTCAAGTATCTCTCACTCAGCCTTCCAAAGCATTTGGGATTACAGGTGTGAACC
ACTGTCCCGCCCTTGGCCCTATAAGAAGGAATGTGATTCTGTTTTCCAGCAGGGCACAAACTTCTGCT
TAAATACAAAGCCAAATTTTCCACCAAAATGCCCTAGTGAAGTGCCAGCCAGATGCCCGACTA
GCGTATTATCCAAAGCATATTGTCAATGGTGGAAAATGGCCTTATAGTCCATTTTGTCTTAAAAAGT
AAAATATAAAAATAAACTGTATATTGTTTCCCTAATTCCTGTTTTATATTAACATAAAAAGTTTTAAAT
ACCTGTCAAGTGGCCAGGTGCAGTGGCTCGTGCCTGTAATCGCAGCACTTTGGGAGGCCAGGCGGGCA
GATCACCTGAGGTGAGGTTGAGACACAGCCTGACCAGCATGGTGAACCCGTGTCTACTAAAAAT
ACAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGCAGGTGCTGTAATCCAGCTACTCGGAAGCTGAGGCAGGAG
AATTGCTGAACCCGGGAGGCAGAGGTTGCAAGTGTGAGATCGGCCATTGAACCTCAACTTGGG

[1918]

AACAGAGCAAGACTCTGTCTCAGAGAAAGAAAAAACCTATCAGTTGAATAACAAAACCCTTT
CCTTCCCTTGAATCTGAAGATCCAGGAGCTGTGCTGCAGGTACCCTCTATGTTGGGTACC
CTGGTTTAGGCTGACTAGTACAGTGGTGGCTCATGTAGACAGCAGACCCTTATTTTAGATAACA
TTTTTTCTTTTTCTTTATTTTTTTGAGACAGAGTCTTGCTGTACCCAGCCTGGAGTGCAGTGGC
TGATCATGGCTACTATAGCCTTAAACTCCCTGGCTCAAGTGTCTCTCACCTCGGCTTCCTAGTAG
CTGGGACCACAGGTGGGCCAGCACCCCTGGCTGATTTAAAAAATTTTTTTTAGAGA
TGCTCACTATGTTACCAGGCTGGCTTGAACCTCTGGGGCTCAAGCAATCCTCCTGTTGACCTC
CCAAAGTCTGGATGACAGGCATGAACCTACTGCACCTGTGAGATGCAACAGCTTCTGTACAGACT
ATTTTATTCTCATCTTCTCTCTCCCTTGTGGGAGCATGAGAGCTGTGATGGGAATATAGGA
ATGTATGAAGTCTTCTCCAGATCAAAAATCCTAATCTTGTCTTAAAGGGAGGAAAAATTTGAATGT
AACCTTACTTTAGACTCTCAGAAATCCTCTATACCCTCCGTCGCCGTTTACCCTTCTCCCTCT
CCGTGTGTATCTTCTCTTGAACACACAGGTTTATACCCTGACCCTTCTGATTCATCCCTTGA
GCACAGTGGTGAACAAGGAAGGGGCCGTGATGCCTAATCTTGGCACAGCACCATGTTGTTTCA
CAAGGAGCCTGGCAGGTTTGGGCTGGGGCAGATAGGGGAGAGAAAGCAGCAGAGACAGCAAAACC
AAATCATGTACAGTGGCATGTACTCCCTCTGAAATAGCTAAGAAATCCATTTCTGTAAAAGCACTGAT
TATCAGAAAACCTTATTGGCCTGGCCACCTTTGGTTCAAACCCCTCACATTAATATGGACAGTAGTA
TGAGGTGTGCCAAAGGTGGATGACTAGCACCTAAGTGTACACCTAATTACGAATAGGTTTCATTA
AGCAGACCCCTGGGACCTTTGGTTGAGGATCCTACAGTCAAGAAATCTGAAATATATTTGAAAATA
TAATTTGCATCTTATTTTCAATATGTTCTGTATGGTTGGTGTACTCCCTCAAAAGTCTGAGTTAGAG
TTTTCTTAATTTATGTGATGGTTGGTCTTTGGATCCAGAAAAGAGCTGGGTGTGGTTGGAGCT
GCACCTAGAGTACACAAAACACAGCCCTTGAAGAACCCACAGGAAGGCTTTGGGGCACGCTCTGA
TTCTTGACATTTCTCATCAGTGTGACTTTGTATCCCTTAGGAGTTCACAATTCATAACCCTGAAATA
TTAAAATACAAAAGTTTGGGAAGGATGAGAGCCAGATGCTCTACTACTTGAATAATGTTAAAACA
TAAGTTCATCATTATACATTTGCTAAATCAGGATAAAGTCTGAAGTTTCAAAGAAAGTTTATTTTAGC
AAATTTTCAAAAACACTCCCTCAACTGTTAGGGCCAGTGTCTAGTCAATATGCTTTGGAAGCATGA
AAGCTGGATTGGTCATAGGATGGTGTGGAAAGGGGGCTGTGACTGGGTGGGTACAGAGAGGCTCT
GAAACAATCTCAGATTCCAGGATTCCTGGATAAGGACTTCATGTCCGGAAACAGAGCACAGGAGAA
GCAGATTCTGAGCCACTCAGGAAGAACTGGGCCTAGGCCTGCTCTGTACTGACTGGCTTCTACAT
AACCACAGAAACAGCACTGTGTTGTAGAAAAGAGGAAGATCATACTTTTGTATCTGTGTCTAATTTA
AGGTATCTGAGCCCTGATAGAAAAGCAAAACAGACAAAACCTTGTAACTGTCTCCCTCCACCCAC
CCACCATCAAAAAGCTTTAGAGAGGCTGGACATGGTGGCTTGGCTGTGATCCAGCACTTTGGGA
GGCTAAGGTGGTGGATCACTTGAGGTTCAGGAGTTCGAGACCAAGCTGACCAATATGGTGAAACCC
ATCTGTACTAAAAATACAAAATTAAGCCAGGTGTGGTGGCACACGCTGTAGTCCAGCTACTTGGGA
GGCTGAGACAGGAATTACTTGAACCTGGGAGGGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATCACGCCAT
TGTACTCCAGCTGGCTACAGAGCAGACTCCTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGATCCGGTTTG
TGCTTACAAGTGAATCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCCGGTGGATCACGAGGTTAAGAGATCAA
GACCATCTGACCAACATGGTGAACCCCTGTCTACTAAAAATAGCTGGGCTGGTGGCAGGCCGCT
TGTAGTCCAGCTCCTCAGGAGGCTGAGGCGAGAAAGATCGCTTGAACCCGGGAGGCCGGAAGTTGCAG
TGAGCCTAGATCGGCCCTGCATCCAGCCTGGCAACAGAGCAAGACTACGTCTCAAAAAAAAAAAT
AAATAAAACTCTAGAGAAGCAAAAAGAAATAACTTTAAAAGTGTATGTTCTCAGCAAGCTTTATTT
TGGGGATGTCAGAACTAACTAACCACTGCTCCTCTGTGTATGTTTTCTCCAGCTACCTTATGT
TCAGTATTTGGAGGTGTCTGCTTAAGTAAACAACAGTTTCTAACCATCAATGGATTTCCTAATA
TTATTTGGGGCTGGGAGGAGAAGATGATGACATTTTAAACAGGTAATGGTCATAACTTAGATATCTTT
CTCCTGTCAACCTTCACTTCCAGTTTTTAAACCAATGCTTGGTTGTTCCCAAGGACTGACCCTCAGA
TGGGATGCACCCTAGTCAGCCACACTTCTTAGGTGGCTTCTACAGGTCCTGCAGGTGCTAAAAAG
GGATCTGTAGAAAAATGAGTTTCTGAGATTTTTGTATTGGCTGGAAAAATGTCAAATGGGAACCAAG
TGACGGGGCAAGTTACTTTGACTTGGCTGCTGCTGATGCCGTTTTGTACTCAAGGAGTAAACCAATGCTCTTG
TAAAAATCCCTCTTCAATATGTTCCCTTTCACTGTGAAAACAAGTTTCTTGAGCAGAATCCTAAT
GTCTTACAGAAAGCTTGTGTTATATTTTATTTTGGAGTATTTTACATATACAAAAGAGATACTGTA
GTATAATAAACCTTTGAGGACCTATCCAGCCCAAGCAACCATTTAGGCTGGTCAAGTCTGTCCCATCC
ACATCTGGGGCTTTTTAAGCTGGTAAATCATTATGATGTGGGTGTCAATTACAGTGGTAAAAAAC
ATCTATCAGTAGCAATTTGAAAGAACATTTGCTCAGTCTCTGGCTGTAGAGGCTTCAACCCACCAGC
CACCGATGAGCACTTCCCTCCAGGAGCCAGTCTGAGCTCATTACTGAGTTAATATCAGAATACA
CCCTGGTGCAGCCTTTCTAAATGCAAGTACCAGTTAACAGAAGGTGTGTGTGAGAGCAACCCAAAGT
CATTCAAGTTACCATTGTGTGCAAACTTAAACAGAGACCCACGCTTCAATATAAGCCTTGAAGGAAAC
TCCAGTTTATGATGTAGATGGGATCAAGTGTGTGCACATTTGAACATCTGTGTACATACAGAGCACT
GTGCCAGGACAGGCCAGGACTGAAAACCTGGACATAGGTCAGACAGAAAGCAAGCCTGTCTTCA
CAGAGCACTCTGGGCAGACTCTGGACTGATATGACAGTGTGCAGGGCCGACAGGATACCACAG
GTCTGAATGGTCAAGACAGCTGGGAGGGAGGAGCATCCGAGGCATCTAGTCCCATGCTAACGCA
GTGGCACTAGAAGGATGGGTGGTGTGGAGCAACTTCTTGAAGATAAAGGACCTAACACTTTCTA
TGCACCCTTACTGTGTGCCAGGCCAGGCAAGGTTAAGTGGTCTGGATCAGCCAGTTCTGCC
TCTTAACTAACTTTGTGTCTCTCCAGGCTTTCATTTGGTCTCATTCCTTTCTTGACCAAC

[1919]

ACAGAATCTCCACCCTGTTCTGGCTGCCTCTAGTCTTGTCTCAGCCCTCCATTGTTTTTTCTGCCTT
TTCCACATGTTCTGAAGCCCTCCATTCTGATACTACTTCCAGAGACTTCCCATGGCTAAAAGCATT
TTGGAAATACTGTATATTAGGCCCTTTCAGATACTGGCAACCCTTGTGGGATGCTCTGAGAAGCCCT
CTGTGACTTAGCTGGCCCTTTACGCCATCACCTGCCACGCTCTACCCAGACCCTTGTACCAGTC
CCCAGGAGCTTACGTTGCTCTGAGGGCACTAGGCTTGTCTCACTTCCATGCCTTGCCTGTGCCAT
CTGGGCTGCCCAAATGCTATGGCCAGATACCTGTTTATCCTCAACTGGGCTCTGCGCTAGGCTTGTCCA
GCAGAGGTTACAACTCTATGCTTCTCTCTGTGTCTCAACCTCATCTTCTCTTCACTCCATCC
TGGCCCTAAAGCCCTATGTTTGAAGCATTACACTGTATATTCTGTGGGACACAGGCCCTAGTCT
GGCACATGGTAGTCAACACCACAACCCGAGAACCAGTTGTAAAAGGACATGGAGTCGGAATGTGAG
TTTTAACAGGGTCATGCTGGGCTGGGTTCTGGCATGATGCTGGGTTGTGGGCTGAGTGAGAACGCA
AGGGTGATGGTGGATGGAGCAACAGTCTTGCAGCCGGGCTCTCAGGCCAAGTGTATGGCAGCTCTGT
GATAATGACTTCCCTTACTCTTTGCAGATTAGTTTTAGAGGCGATGTCTATATCTCGCCAAATGCTG
TGGTCGGGAGGTGTCGATGATCCGCCACTAAGAGACAAGAAAAATGAACCAATCTCAGAGGTG
CATTCTTTGTTTATTACATACTCCCTCCCTTATAGGATGAGGTAGGCTGCAGGTCGAGGCTTGGGCC
TAGAGGAAAATGAGGTGGTCAGGTTACAGTGGAGAGGGAGGAAAGTACGTGTGATGATTCTTCT
TTAAGATTTTTGTGTTTAAAGACAATCTCTGTGCTCTTTTCTTGTAGGTTGACCGAATTGCACACA
AAGGAGACAATGCTCTCTGATGGTTTGAACCTACTCACCTACCAGGTGCTGGATGTACAGAGATACC
ATTGTATACCCAAATACAGAGTGGACATCGGGACACCCAGCTAGGCTTTTGGTACACGGATAAGAGACC
TGAATTAGCCAGGACCTCTGCTGTGTCTCTGCCAATCTGCTGGGCTGGTCCCTCATTTTTTACC
AGTCTGAGTGACAGGTCCCTTCTGCTCATCTTACAGATGGCTTCCAGATGACCAGGACGAGTGGGAT
ATTTTCCCCCACTTGGCTCGGCATGTGAATTTAGCTCTGCAAGGTTTATGCTTGGCGGTTTTT
TTGATGTTTCCGAGTGTACCCAGAGTCAAGACTGTACACATCCCAAAATTTGGTGGCCGTGGAAC
ACATTCGCCGTGATAGAATTTGCTAAATTTGCTGTGAAATAGGTTAGAATTTTTCTTTAAATTTAGGTTTT
CTTATTCTGAAATTCGGAGAGTCTGCTGCTAAAATTTGGATTGGTGTGATCTTTTGGTAGTTGAAATTT
AACAGAAAAACAAAAATTTCAACCATTCTTAATGTTACGTCCTCCCCCAACCCCTTCTTTCAGTGGT
ATGCAACCCTGAATCACTGTGCATATGCTTTTCTTAGCAAAAAGGATTTTAAACTTGAGCCCTGGA
CCTTTTGTCTATGTGTGTTTCCAGGGCAACTAGCATCAGAGCAAAAAGCCTTGGGTTTTCTCGCA
TTCAAGTGGCCTATCTCCAGATTGTCTGATTCTGAATGAAAGTTGTGTGTTTTTTTTTAAATAGTAGT
TTGATGATTTTTAAGAAAGAACAGATCGAGTTCTAATTATGATCTAGCTTGAATTTGTGTGATCCAA
ATTTGCATAGCTGTTAATGTTAAGTCATGACAATTTATTTCTTGGCATGCTATGAACTTGAATTT
CCTATGATTTTTATTTGGTGTTTTTAAATATGGGGAGGGGATTGAGCATTTTTTAGGGAGAAAAATA
AATATATGCTGTAGTGGCCACAAATAGGCCATATGATTTAGCTGGCAGGCCAGGTTTTCTCAAGAGCAA
AATCACCTCTGGCCCTTGGCAGGTAAGGCCCTCCCGGTGAGCATATCTGCCAGACCTCGGGGAGG
ATACCTGGGAGACAGAGCCCTCTGCACCTACTGTGCAAACTTCCACTTCCCAACCCCTCCAGGT
GGCAGGGGGAGGAGCCTCAGCCTCTTAGACTGACCCCTCAGGCCCTAGGCTGGGGGTTGTA
AATAACAGCAGTCAGGTTGTTTACCAGCCCTTGCACCTCCCGAGGAGGGAGCCTCTGTCTGGT
GGGGCCACCTCCCTCAGAGCTCTGCTAGCCACACTCCGTGGCCACCCCTTGTACCAGTTCTTCT
CCTCTCTTTTTCCCTGCTTCTTCAATCTCTCTTCTGCTCCTTTTTGTTCTTTCCTCTTGCCTTGTCTGTC
CCATAAACTTACTGTCAGGCTCAAGGTCAAACAGACTATCCATCCAGCATGAATGTGCTTTTTA
ATTAGTGATCTGAAAGAAAGTTCAGCCGAACCCACACCCCAACTCCCTCCCAAGAACTTCGGTGCTA
AAGCCTCTGTTCCACCTCAGGTTTTACAGGTGCTCCACCCAGTTGAGGCTCCACCCACAGGGCT
GTCTGTACAAACCACTCTGTTGGGAGCTATTGAGCCACCTGGGATGAGTACACAAAGGCACTCC
TACCCTGAGCGCCTTGGCAGGTCCAGCCTGGGCTCAGGTTCCAAGACTCAGTGCCTAATCCAGG
GTTGAGCCTGTGCTCGTGGCGGACCCAAACCACTGCCCTCTGGGTACCAGCCCTCAGTGTGGAGG
CTGAGCTGGTGGCTGGCCCTTATCTGTGCTTTACTGCTTTCGCGATCTCAGATGCTAACTTGG
TTCTTTTTCCAGAAAGCCTTTGATATGGTTAAAAATTTTCCATTGCAGAGCAGCTGGACTATGCAA
AAAGTATTTCTGTGTCAGTCCCACTCTATACCAAGGATATTATTAATAAACTAGAAATGACTGCTGA
GAGGAGTTGTGGGAAATAAGAAGAAATGAAAGCCTCTCTTCTGTCCGAGATCTGACTTTTTCCAAA
GTGCCTTAAAAGAAATCAGACAAATGCCCTGAGTGGTAACTTCTGTGTTATTTTACTCTTAAAACCAA
ACTTACCTTTTTCTGTTGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTACCTTCTCATTCTGCAAGTA
TGTGGTTCTTCTTAGAACCAAGGAAATACTGCTCCCCCAATTTGCTGACGTAGTGTCTCTATGGGCT
CACCTGGGCCAAGGCACAGGACAGGTCAGTTAGCCCTGGATGTTGCTGGTCCGTGAGATGCCCG
GGTCTGTTTTCTTCTGGGATTTTCAAGGGCTGGGGTTTCAAGGAGCAATTTCTTTCTGGGAGTGA
TGACCGGAAGTTGTCATGTGCCGTGCCCTTTTCTGTTTCTGTGATCTCTATTGCTGGTACTCTGTGTG
AAGTGGCCTTTGGGAAATCAGAGAGGGCAGAGGTGGCAGAGGACAGTAAAGGAGATGCTGTGCTG
GCCTTACAGCTGGACAGGCTCTGCTGACTGCCAGGGGGGGGCTCTGCATAGCCAGGATGACGGC
TTTATGTCCAGAGACTGTTGTGCTGTGATTTTTGATTTCTGTGTATGCAAAATGTGTGATTTTACCA
TTGTGTAGGGGGCTGTGCTGATCTTGGTGTCAAACAGAACTGTATTTTTGCTTTAAAATTAATA
ATATAACGTGAATAAATGACCTATCTTTGTAAGTGCAGGTGTTTCTGTTTGGCAGGTTAAGGGTTG
TCATGGCTGTGGGATGGGTTGGGACAGGTCATCCCTGGTCTGTGACCCATACAAAATACACATGCC
TCCCTGGAATCAGACATTTCCCACTCTGAACTTCTTCTTATCTGTAATAAGGGAATAATAACACAT
AGGGACTTTTTGAGGCTTAAAAGTACGATATATGTAACAATGACTAATGCCCTACAAGTACTA

CTACATAGTAGTACTGTCATTTCAAAGTAGAATTTTTTCCCTAGCAGTCTTGGGCCACATTCTGC
TATTTTCAACAGATACCAGGATCATTAGATGTAGATCTCAGGGCCATTTGCACCAGGTGCTCACAGT
GTAACCTGAAGGGAATTTCCAAAATGAGGTTTCTGTGACGTCAGGAAATGTAACCAAAAGCTCTA
AAAGGCTTACTGTTTTTCCAGGTTGCTCCTCTTGGTGGCCCTGGGTCAGGCTGGTTGATTGAATG
GCACCTCTGAAGAAAGGGCTGCAGGAAACAGTGAGCAGGAGGCCACCCCTGGCAGGGAGCTGCAGG
CCCTGCTGCTACTGCTGGAGGGATCCCTGGTACCTCAGGCTGTGCAAAAGGTGCCCTGGGGT
TCAGATCTGGCCCTCAAACAGGACAACCTCTGGTCTTTGGACAAAATGCTGCTTAGAGGGTCTGACA
AAATTAACAAACAAAAAAACCTGTTTCTTCTTCTCACACACCACCCTCACAACTTCTCAG
TTCTGCCCTAGATATGTAGGGATTTCTCCCAACCAACAGCAGTTTTCTAGTGGACACTAGCTGGGTG
TCTACAGTTAACTCAATCTGACACTGTCTGCTGGAGATGCAACGGATCCACAGGTTGAGGGC
TCAGTCTACAAGACTGCCTCCACTGCAGATGCCAGTCAACAGTAGTTGGTTGTGACCTATGCTTTACA
AAAATGTTTTTGGATACAGGGCCTTGTGTGTCACCCAGGCTGGCCTGAAACTCTGGGCTCACACA
ATCTCCCGCCAACTTAGAAGTAGCTGAGCTGCAGGTTTATACCACTACCCAGTAAATGTTGTA
CCTAATCTTCTGACCAACCACTTAAATTTGGGTTTTCTATGAGCCTCTTCTTGGGTTAATTTGCTAG
GTCAGCTTACAGAACTCAGTGAACACTTAACTTTACTGGTCTTATAAAGTGATATTAGAAAGGAT
ACTGATGAAGAACCCGATGGAGAGATGCATAGGGCAAGGCTAGGGGAGGGGAGAGAAGCTTCCA
TGCCCTTCCAGGGCTACCCTCAGACACCTCCAGTGTTCAGCTATCTGGAAGCTCATCTGACCC
TGTCCTTCTGGTTTTATGGAAGCTTATCATACATAGGCTGATAGACTACATCATCGGCCATTGCCAC
CAGTCAACCTTACAGCTTTTCCCTTCTGAAAGGATGGGAGTGGGACTGAAAGTGGCACTTCTCA
TCATGGCTTGGTCTTCTGTTGACCACTCCCACTCAGGAGTTCACTGAGAATCATTTCAATAAAACAA
AAGACGTTCTTACCCCGGAAAATTTCAAGGGATTAGAAGCTCTGTGAGAACAGGGTCAAGCAC
CAAAATTAAGAAACAAAGATTCTCTAGCATAAATATTAGAACAAAAGATTCTCTAGCATAAATATT
AGAACAAAAATTTCTCTATTGCTCAGGAAATTAAGAGTTTTAGGGGCTCTGTACCAGGAACCCAG
CCAGAGGCCAAATATATATTTTTATTATCTCACAGTGCACACAGGACTTTGCAAGCTGCAGGTCT
GAGTGAGATGGAGCACACAGTGAAGGTTAAGTTCACCTTCTACTGATGTGCTCCACTTCACTGAG
ACACATATCCACACAGACACAGAGACACACATCCACCCAGACGCACGCA

[1922] 하기 표 1은 HCII, ZPI 및 B4GALT1의 올리고뉴클레오타이드 mRNA 표적 서열을 각각 전사체 NM_000185.4, NM_016186.3 및 NM_001497.4에서의 상응하는 위치와 함께 제공한다.

[1923] 표 1

서열식별번호	올리고뉴클레오타이드 mRNA 표적 서열 5' → 3'	참조 서열 상의 출발 위치	참조 서열 ID
서열식별번호: 3	GGUGAAUAAAUCCAGUGGAAA	946	NM_000185.4
서열식별번호: 4	AACUGCAUCUACUUCAAAGGAUC	920	NM_000185.4
서열식별번호: 5	CAACUGCAUCUACUUCAAAGGAU	919	NM_000185.4
서열식별번호: 6	AAGGGAGAGACCCAUGAACAAAGU	557	NM_000185.4
서열식별번호: 7	UGGGUGAAUAAAUCCAGUGGA	944	NM_000185.4
서열식별번호: 8	CUUCAGGAGGAAUUUUGGGUACA	676	NM_000185.4
서열식별번호: 9	CAGCUGCCUGCUCUUAUGGGAA	1501	NM_000185.4
서열식별번호: 10	CUCACCAAGGCCUCAUAAAAGA	854	NM_000185.4
서열식별번호: 11	GACCUUUUAUCCAGAAGCAGUU	716	NM_000185.4
서열식별번호: 12	CUCAACUGCAUCUACUUCAAAGG	917	NM_000185.4
서열식별번호: 13	AAGAGCCGGAUCCAGCGUCUUA	407	NM_000185.4
서열식별번호: 14	GGAUCCAGCGUCUUAACAUCUC	414	NM_000185.4
서열식별번호: 15	GGCAAAAAGCAUGACAACAGA	1191	NM_000185.4
서열식별번호: 16	UUCAGGAGGAAUUUUGGGUACAC	677	NM_000185.4
서열식별번호: 17	CACAACCACAACUCCGGCUGAA	974	NM_000185.4
서열식별번호: 18	AUGGCAAAAAGCAUGACAAACA	1189	NM_000185.4
서열식별번호: 19	GUGAAUAAAUCCAGUGGAAU	947	NM_000185.4
서열식별번호: 20	GGGGCAUCAGCAUGCUAAUUGU	1100	NM_000185.4
서열식별번호: 21	CAAAAAGCAUGACAACAGAAC	1193	NM_000185.4
서열식별번호: 22	GAGAGUAUUACUUGCUGAGGCC	771	NM_000185.4
서열식별번호: 23	UUUGCCUUAUCCACAAGGAUUU	991	NM_016186.3
서열식별번호: 24	GCUCGAAAAGAUCCAUAGAGGC	756	NM_016186.3
서열식별번호: 25	AUGCUGGUGGUCCUCAUGGAGAA	1390	NM_016186.3
서열식별번호: 26	CUCGAAAAGAUCCAUAGAGGCA	757	NM_016186.3
서열식별번호: 27	AAGUAUGAGAUGCAUGAGCUGCU	1531	NM_016186.3
서열식별번호: 28	CUGUUUGAUGAGAUUAUCCUGA	1156	NM_016186.3
서열식별번호: 29	GAUGAGAUUAUCCUGAAACCAA	1162	NM_016186.3
서열식별번호: 30	UUUGAUGAGAUUAUCCUGAAAC	1159	NM_016186.3
서열식별번호: 31	UGAUGAGAUUAUCCUGAAACCA	1161	NM_016186.3
서열식별번호: 32	UUGAUGAGAUUAUCCUGAAACC	1160	NM_016186.3
서열식별번호: 33	AACUGUUUGAUGAGAUUAUCCU	1154	NM_016186.3

[1924]

서열식별번호: 34	AGUUUUGCCUUAUCCACAAGGA	988	NM_016186.3
서열식별번호: 35	UGCGAAAAGAUCCAUAGAGGCAC	758	NM_016186.3
서열식별번호: 36	CAUGCUGGUGGUCCUCAUGGAGA	1389	NM_016186.3
서열식별번호: 37	UGCCUUAUCCACAAGGAUUUUG	993	NM_016186.3
서열식별번호: 38	GCGAAAAGAUCCAUAGAGGCACG	759	NM_016186.3
서열식별번호: 39	CCUUAUCCACAAGGAUUUUGAU	995	NM_016186.3
서열식별번호: 40	UGUUUGAUGAGAUUAUCCUGAA	1157	NM_016186.3
서열식별번호: 41	UUUUGCCUUAUCCACAAGGAUU	990	NM_016186.3
서열식별번호: 42	AAGAUCUCCAUAGAGGCACGAUGG	763	NM_016186.3
서열식별번호: 443	CCUACCAAGGAAAUGCCACCAUG	1370	NM_016186.3
서열식별번호: 444	CGAAAAGAUCCAUAGAGGCACGA	760	NM_016186.3
서열식별번호: 445	CAAAAAGCAUGACAACAGAAC	1193	NM_000185.4
서열식별번호: 446	AAAAGCAUGACAACAGAACUCG	1196	NM_000185.4
서열식별번호: 447	GUAACUUGAAUUUCCUAUGUAU	2209	NM_001497.4
서열식별번호: 448	AACUUGAAUUUCCUAUGUAUUU	2212	NM_001497.4

[1925]

[1926]

표 2는 하기와 같이 본 발명에 따른 siRNA 올리고뉴클레오타이드 (HCII, ZPI 및 B4GALT1을 표적화함)에 대한 비변

형된 제1 (안티센스) 및 상응하는 비변형된 제2 (센스) 가닥 서열을 서열식별번호: 1, 2 및 485의 전체 유전자 서열에서의 상응하는 위치와 함께 제공한다.

[1927] 표 2

서열식별 번호 (AS)	제1 (안티센스) 가닥 염기서열 5' → 3' (비변형된 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	서열식별 번호 (SS)	제2 (센스) 가닥 염기서열 5' → 3' (비변형된 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	참조 서열 상의 상응하는 위치	참조 서열 ID
서열식별 번호: 43	UUUCCACUGGGAAUU UAUUCACC	서열식별 번호: 83	UGAAUAAAUCC AGUGGAAA	946-967	NM_000185.4
서열식별 번호: 44	GAUCCUUUGAAGUAG AUGCAGUU	서열식별 번호: 84	CUGCAUCUACUUC AAAGGAUC	920-941	NM_000185.4
서열식별 번호: 45	AUCCUUUGAAGUAGA UGCAGUUG	서열식별 번호: 85	ACUGCAUCUACUU CAAAGGAU	919-940	NM_000185.4
서열식별 번호: 46	ACUUGUUAUGGGUC UCUCCCUU	서열식별 번호: 86	GGGAGAGACCCAU GAACAAGU	557-578	NM_000185.4
서열식별 번호: 47	UCCACUGGGAAUUUA UUCACCCA	서열식별 번호: 87	GGUGAAUAAAUUC CCAGUGGA	944-965	NM_000185.4
서열식별 번호: 48	UGUACCCAAAAUUC UCCUGAAG	서열식별 번호: 88	UCAGGAGGAAUUU UGGGUACA	676-697	NM_000185.4
서열식별 번호: 49	UUCCAUGAAGAGCA GGCAGCUG	서열식별 번호: 89	GCUGCCUGCUCUU CAUGGGAA	1501-1522	NM_000185.4
서열식별 번호: 50	UCUUUUUUGAGGCC UUGGUGAG	서열식별 번호: 90	CACCAAGGGCCUC AUAAGA	854-875	NM_000185.4
서열식별 번호: 51	AACUGCUUCUGGAUA UAAAGGUC	서열식별 번호: 91	CCUUUAUAUCCAG AAGCAGUU	716-737	NM_000185.4
서열식별 번호: 52	CCUUUGAAGUAGAUG CAGUUGAG	서열식별 번호: 92	CAACUGCAUCUAC UUCAAAGG	917-938	NM_000185.4
서열식별 번호: 53	UUAAGACGCGGAUC CGGCUCUU	서열식별 번호: 93	GAGCCGGAUCCAG CGUCUUA	407-428	NM_000185.4
서열식별 번호: 54	GAGGAUGUUAAGACG CUGGAUCC	서열식별 번호: 94	AUCCAGCGUCUUA ACAUCCUC	414-435	NM_000185.4
서열식별 번호: 55	UCUGUUUGUCAUGCU UUUUUGCC	서열식별 번호: 95	CAAAAAGCAUGA CAAACAGA	1191-1212	NM_000185.4

[1928]

서열식별 번호: 56	GUGUACCCAAAUAUC CUCCUGAA	서열식별 번호: 96	CAGGAGGAAUUUU GGUACAC	677-698	NM_000185.4
서열식별 번호: 57	UUCAGCCGGAAGUUG UGGUUGUG	서열식별 번호: 97	CAACCACAACUUC CGGCUGAA	974-995	NM_000185.4
서열식별 번호: 58	UGUUUGUCAUGCUUU UUUGCAU	서열식별 번호: 98	GGCAAAAAGCAU GACAAACA	1189-1210	NM_000185.4
서열식별 번호: 59	AUUUCCACUGGGAU UUAUUCAC	서열식별 번호: 99	GAAUAAAUCCCA GUGGAAAU	947-968	NM_000185.4
서열식별 번호: 60	ACAAUUAGCAUGCUG AUGCCCC	서열식별 번호: 100	GGCAUCAGCAUG CUAAUUGU	1100-1121	NM_000185.4
서열식별 번호: 61	GUUCUGUUUGUCAUG CUUUUUUG	서열식별 번호: 101	AAAAAGCAUGACA AACAGAAC	1193-1214	NM_000185.4
서열식별 번호: 62	GGCCUCAGCAAAGUA AUACUCUC	서열식별 번호: 102	GAGUAUUACUUUG CUGAGGCC	771-792	NM_000185.4
서열식별 번호: 63	AAAUCCUUGUGGAUG AAGGCAA	서열식별 번호: 103	UGCCUUAUCCAC AAGGAUUU	991-1012	NM_016186.3
서열식별 번호: 64	GCCUCAUGGAGAUCU UUCGCAGC	서열식별 번호: 104	UGCGAAAGAUCUC CAUGAGGC	756-777	NM_016186.3
서열식별 번호: 65	UUCUCAUGAGGACC ACCAGCAU	서열식별 번호: 105	GCUGGUGGUCCUC AUGGAGAA	1390-1411	NM_016186.3
서열식별 번호: 66	UGCCUCAUGGAGAUC UUUCGCAG	서열식별 번호: 106	GCGAAAGAUCUCC AUGAGGCA	757-778	NM_016186.3
서열식별 번호: 67	AGCAGCUCAUGCAUC UCAUACUU	서열식별 번호: 107	GUAUGAGAUGCAU GAGCUGCU	1531-1552	NM_016186.3
서열식별 번호: 68	UCAGGAUUAUCUCA UCAACAG	서열식별 번호: 108	GUUUGAUGAGAUU AAUCCUGA	1156-1177	NM_016186.3
서열식별 번호: 69	UUGGUUUCAGGAUUA AUCUCAUC	서열식별 번호: 109	UGAGAUUAUCCU GAAACCAA	1162-1183	NM_016186.3
서열식별 번호: 70	GUUUCAGGAUUAUC UCAUCAA	서열식별 번호: 110	UGAUGAGAUUAU CCUGAAAC	1159-1180	NM_016186.3
서열식별 번호: 71	UGGUUUCAGGAUUA UCUCAUCA	서열식별 번호: 111	AUGAGAUUAUCC UGAAACCA	1161-1182	NM_016186.3
서열식별 번호: 72	GGUUUCAGGAUUAU CUCAUCAA	서열식별 번호: 112	GAUGAGAUUAUC CUGAAACC	1160-1181	NM_016186.3
서열식별 번호: 73	AGGAUUAUCUCAUC AAACAGUU	서열식별 번호: 113	CUGUUUGAUGAGA UUAUCCU	1154-1175	NM_016186.3

[1929]

서열식별 번호: 74	UCCUUGUGGAUGAAG GCAAAAACU	서열식별 번호: 114	UUUUGCCUUAUC CACAAGGA	988-1009	NM_016186.3
서열식별 번호: 75	GUGCCUCAUGGAGAU CUUUCGCA	서열식별 번호: 115	CGAAAGAUCUCCA UGAGGCAC	758-779	NM_016186.3
서열식별 번호: 76	UCUCCAUGAGGACCA CCAGCAUG	서열식별 번호: 116	UGCUGGUGGUCCU CAUGGAGA	1389-1410	NM_016186.3
서열식별 번호: 77	CAAAAUCCUUGUGGA UGAAGGCA	서열식별 번호: 117	CCUUAUCCACAA GGAUUUUG	993-1014	NM_016186.3
서열식별 번호: 78	CGUCCUCAUGGAGA UCUUUCGC	서열식별 번호: 118	GAAAGAUCUCCA GAGGCACG	759-780	NM_016186.3
서열식별 번호: 79	AUCAAUCCUUGUG GAUGAAGG	서열식별 번호: 119	UUCAUCCACAAGG AUUUUGAU	995-1016	NM_016186.3
서열식별 번호: 80	UUCAGGAUUAUCUC AUCAAACA	서열식별 번호: 120	UUUGAUGAGAUUA AUCCUGAA	1157-1178	NM_016186.3
서열식별 번호: 81	AAUCCUUGUGAUGA AGGCAAAA	서열식별 번호: 121	UUGCCUUAUCCA CAAGGAUU	990-1011	NM_016186.3
서열식별 번호: 82	CCAUCGUGCCUCAUG GAGAUCUU	서열식별 번호: 122	GAUCUCCAUGAGG CACGAUGG	763-784	NM_016186.3
서열식별 번호: 449	CAUGGUGGCAUUUC UUGGUAGG	서열식별 번호: 455	UACCAAGGAAAUG CCACCAUG	1370-1391	NM_016186.3
서열식별 번호: 450	UCGUGCCUCAUGGAG AUCUUUCG	서열식별 번호: 456	AAAGAUCUCCAUG AGGCACGA	760-781	NM_016186.3
서열식별 번호: 451	GUUCUGUUUGUCAUG CUUUUUUG	서열식별 번호: 457	AAAAGCAUGACA AACAGAAC	1193-1214	NM_000185.4
서열식별 번호: 452	CGAGUUCUGUUUGUC AUGCUIIU	서열식별 번호: 458	AAGCAUGACAAAAC AGAACUCG	1196-1217	NM_000185.4
서열식별 번호: 453	AUACAUAGGAAAUUC AAGUUUAC	서열식별 번호: 459	AAACUUGAAUUUC CUAUGUAU	2209-2230	NM_001497.4
서열식별 번호: 454	AAAAUACAUAGGAAA UUCAAGUU	서열식별 번호: 460	CUUGAAUUUCCUA UGUAUUUU	2212-2233	NM_001497.4

[1930]

[1931]

표 3은 하기와 같이 본 발명에 따른 siRNA 올리고뉴클레오타이드 (HCII, ZPI 및 B4GALT1을 표적화합)에 대한 상응하는 비변형된 제1 (안티센스) 서열과 함께 변형된 제1 (안티센스) 서열을 제공한다.

[1932] 표 3

안티센스 가닥 ID	변형된 제1 (안티센스) 가닥 5' → 3'	서열식별 번호 (AS - mod)	기저 염기서열 5' → 3' (비변형된 뉴클레오타이드 서열로서 제시됨)	서열식별 번호 (AS - unmod)
ETXS472	UmsUfsUmCfCmAfCmUfGfGmGmA mUfUmUfAmUmUmCmAmsCmsCm	서열식별 번호: 123	UUUCCACUGGGAAUUU AUUCACC	서열식별 번호: 43
ETXS474	GmsAfsUmCfCmUfUmUfGfAmAmGmU mAfGmAfUmGmCmAmsUmsUm	서열식별 번호: 124	GAUCCUUUGAAGUAGA UGCAGUU	서열식별 번호: 44
ETXS476	AmsUfsCmCfUmUfUmGfAfAmGmUmA mGfAmUfGmCmAmsUmsGm	서열식별 번호: 125	AUCCUUUGAAGUAGAU GCAGUUG	서열식별 번호: 45
ETXS478	AmsCfsUmUfGmUfUmCfAfUmGmGmG mUfCmUfCmUmCmAmsUmsUm	서열식별 번호: 126	ACUUGUUCAUGGGUCU CUCCCUU	서열식별 번호: 46
ETXS480	UmsCfsCmAfCmUfGmGfGfAmAmUmU mUfAmUfUmCmAmsCmsCmAms	서열식별 번호: 127	UCCACUGGGAAUUUAU UCACCCA	서열식별 번호: 47
ETXS482	UmsGfsUmAfCmCfCmAfAfAmAmUmU mCfCmUfCmCmAmsAmsGm	서열식별 번호: 128	UGUACCCAAAAUUCCU CCUGAAG	서열식별 번호: 48
ETXS484	UmsUfsCmCfCmAfUmGfAfAmGmAmG mCfAmGfGmCmAmsUmsGm	서열식별 번호: 129	UUCCCAUGAAGAGCAG GCAGCUG	서열식별 번호: 49
ETXS486	UmsCfsUmUfUmUfAmUfGfAmGmGmC mCfCmUfUmGmGmUmGmsAmsGm	서열식별 번호: 130	UCUUUUUGAGGCCCU UGGUGAG	서열식별 번호: 50
ETXS488	AmsAfsCmUfGmCfUmUfCfUmGmGmA mUfAmUfAmAmAmGmGmsUmsCm	서열식별 번호: 131	AACUGCUUCUGGAUUAU AAAGGUC	서열식별 번호: 51
ETXS490	CmsCfsUmUfUmGfAmAfGfUmAmGmA mUfGmCfAmGmUmUmGmsAmsGm	서열식별 번호: 132	CCUUUGAAGUAGAUGC AGUUGAG	서열식별 번호: 52
ETXS492	UmsUfsAmAfGmAfCmGfCfUmGmGmA mUfCmCfGmGmCmAmsUmsUm	서열식별 번호: 133	UUAAGACGCGGAUCC GGCUCUU	서열식별 번호: 53
ETXS494	GmsAfsGmGfAmUfGmUfUfAmAmGmA mCfGmCfUmGmGmAmsCmsCm	서열식별 번호: 134	GAGGAUGUUAAGACGC UGGAUCC	서열식별 번호: 54
ETXS496	UmsCfsUmGfUmUfUmGfUfCmAmsG mCfUmUfUmUmUmGmsCmsCm	서열식별 번호: 135	UCUGUUUGUCAUGCUU UUUUGCC	서열식별 번호: 55
ETXS498	GmsUfsGmUfAmCfCmAfAfAmAmUmU mUfCmCfUmCmAmsUmsAm	서열식별 번호: 136	GUGUACCCAAAAUCC UCCUGAA	서열식별 번호: 56

[1933]

ETXS500	UmsUfsCmAfGmCfCmGfGfAmAmGmUmUfGmUfGmGmUmUmGmsUmsGm	서열식별 번호: 137	UUCAGCCGGAAGUUGU GGUUGUG	서열식별 번호: 57
ETXS502	UmsGfsUmUfUmGfUmCfAfUmGmCmUmUfUmUfUmUmGmCmCmsAmsUm	서열식별 번호: 138	UGUUUGUCAUGCUUUU UUGCCAU	서열식별 번호: 58
ETXS504	AmsUfsUmUfCmCfAmCfUfGmGmGmA mAfUmUfUmAmUmUmCmsAmsCm	서열식별 번호: 139	AUUUCCACUGGAAUU UAUUCAC	서열식별 번호: 59
ETXS506	AmsCfsAmAfUmUfAmGfCfAmUmGmC mUfGmAfUmGmCmCmCmsCmsCm	서열식별 번호: 140	ACAAUUAGCAUGCUGA UGCCCC	서열식별 번호: 60
ETXS508	GmsUfsUmCfUmGfUmUfUfGmUmCmA mUfGmCfUmUmUmUmUmsUmsGm	서열식별 번호: 141	GUUCUGUUUGUCAUGC UUUUUUG	서열식별 번호: 61
ETXS510	GmsGfsCmCfUmCfAmGfCfAmAmAmG mUfAmAfUmAmUmUmCmsUmsCm	서열식별 번호: 142	GGCCUCAGCAAAGUAA UACUCUC	서열식별 번호: 62
ETXS512	UmsUfsUmCfCmAfCmUfGfGmGmAmA mUfUmUfAmUmUmCmCmsCmsCm	서열식별 번호: 143	UUUCCACUGGAAUUU AUUCACC	서열식별 번호: 43
ETXS514	GmsAfsUmCfCmUfUmUfGfAmAmGmU mAfGmAfUmGmUmUmGmsUmsUm	서열식별 번호: 144	GAUCCUUUGAAGUAGA UGCAGUU	서열식별 번호: 44
ETXS516	AmsUfsCmCfUmUfUmGfAfAmGmUmA mGfAmUfGmCmAmGmUmsUmsGm	서열식별 번호: 145	AUCCUUUGAAGUAGAU GCAGUUG	서열식별 번호: 45
ETXS518	AmsCfsUmUfGmUfUmCfAfUmGmGmG mUfCmUfCmUmCmCmsUmsUm	서열식별 번호: 146	ACUUGUUCAUGGGUCU CUCCUU	서열식별 번호: 46
ETXS520	UmsCfsCmAfCmUfGmGfGfAmAmUmU mUfAmUfUmCmAmCmCmsCmsAm	서열식별 번호: 147	UCCACUGGAAUUUAU UCACCCA	서열식별 번호: 47
ETXS522	UmsGfsUmAfCmCfCmAfAfAmAmUmU mCfCmUfCmCmUmGmAmsAmsGm	서열식별 번호: 148	UGUACCCAAAAUCCU CCUGAAG	서열식별 번호: 48
ETXS524	UmsUfsCmCfCmAfUmGfAfAmGmAmG mCfAmGfGmCmAmGmCmsUmsGm	서열식별 번호: 149	UUCCCAUGAAGAGCAG GCAGCUG	서열식별 번호: 49
ETXS526	UmsCfsUmUfUmUfAmUfGfAmGmGmC mCfCmUfUmGmUmGmsAmsGm	서열식별 번호: 150	UCUUUUAUGAGGCCU UGGUGAG	서열식별 번호: 50
ETXS528	AmsAfsCmUfGmCfUmUfCfUmGmGmA mUfAmUfAmAmAmGmGmsUmsCm	서열식별 번호: 151	AACUGCUUCUGGAUUA AAAGGUC	서열식별 번호: 51
ETXS530	CmsCfsUmUfUmGfAmAfGfUmAmGmA mUfGmCfAmGmUmUmGmsAmsGm	서열식별 번호: 152	CCUUUGAAGUAGAUGC AGUUGAG	서열식별 번호: 52
ETXS532	UmsUfsAmAfGmAfCmGfCfUmGmGmA mUfCmCfGmGmUmCmsUmsUm	서열식별 번호: 153	UUAAGACGCGGAUCC GGUCUU	서열식별 번호: 53
ETXS534	GmsAfsGmGfAmUfGmUfUfAmAmGmA mCfGmCfUmGmAmUmsCmsCm	서열식별 번호: 154	GAGGAUGUUAAGACGC UGGAUCC	서열식별 번호: 54

[1934]

ETXS536	UmsCfsUmGfUmUfUmGfUfCmAmUmGmCfUmUfUmUmUmGmsCmsCm	서열식별 번호: 155	UCUGUUUGUCAUGC UUUUGCC	서열식별 번호: 55
ETXS538	GmsUfsGmUfAmCfCmCfAfAmAmUmUfCmCfUmCmCmUmGmsAmsAm	서열식별 번호: 156	GUGUACCCAAAAU UCCUGAA	서열식별 번호: 56
ETXS540	UmsUfsCmAfGmCfCmGfGfAmAmGmUmUfGmUfGmGmUmGmsUmsGm	서열식별 번호: 157	UUCAGCCGGAAGU GGUUGUG	서열식별 번호: 57
ETXS542	UmsGfsUmUfUmGfUmCfAfUmGmCmUmUfUmUfUmUmCmCmsAmsUm	서열식별 번호: 158	UGUUUGUCAUGC UUGCCAU	서열식별 번호: 58
ETXS544	AmsUfsUmUfCmCfAmCfUfGmGmAmAmUfUmUfUmAmUmCmCmsAmsCm	서열식별 번호: 159	AUUUCCACUGGGA UAUUCAC	서열식별 번호: 59
ETXS546	AmsCfsAmAfUmUfAmGfCfAmUmGmCmUfGmAfUmCmCmCmsCmsCm	서열식별 번호: 160	ACAAUUAGCAUGC UGCCCC	서열식별 번호: 60
ETXS548	GmsUfsUmCfUmGfUmUfUfGmUmCmAfUmCfUmUmUmCmCmsUmsGm	서열식별 번호: 161	GUUCUGUUUGUCA UUUUUUG	서열식별 번호: 61
ETXS550	GmsGfsCmCfUmCfAmGfCfAmAmUmUfUmAmUfUmUmCmCmsUmsCm	서열식별 번호: 162	GGCCUCAGCAAAG UACUCUC	서열식별 번호: 62
ETXS552	UmsUfsUmCfCmAfCmUfGfGmGmAmAmUfUmUfAmUmCmCmsCmsCm	서열식별 번호: 163	UUUCCACUGGGA AUUCACC	서열식별 번호: 43
ETXS554	GmsAfsUmCfCmUfUmUfGfAmAmGmUmUfGmAfUmCmCmAmGmsUmsUm	서열식별 번호: 164	GAUCCUUUGAAG UGCAGUU	서열식별 번호: 44
ETXS556	AmsUfsCmCfUmUfUmGfAfAmGmUmAmUfGmAfUmGmAmGmUmsUmsGm	서열식별 번호: 165	AUCCUUUGAAGU GCAGUUG	서열식별 번호: 45
ETXS558	AmsCfsUmUfGmUfUmCfAfUmGmGmGmUfCmUfCmUmCmCmsUmsUm	서열식별 번호: 166	ACUUGUUCAUGG CUCCUU	서열식별 번호: 46
ETXS560	UmsCfsCmAfCmUfGmGfGfAmAmUmUfUmAmUfUmCmAmCmCmsCmsAm	서열식별 번호: 167	UCCACUGGGAUU UCACCCA	서열식별 번호: 47
ETXS562	UmsGfsUmAfCmCfCmAfAfAmAmUmUfCfCmUfCmCmUmGmAmsAmsGm	서열식별 번호: 168	UGUACCCAAAAU CCUGAAG	서열식별 번호: 48
ETXS564	UmsUfsCmCfCmAfUmGfAfAmAmGmUmUfGmAfUmCmAmGmCmsUmsGm	서열식별 번호: 169	UUCCCAUGAAGAG GCAGCUG	서열식별 번호: 49
ETXS566	UmsCfsUmUfUmUfAmUfGfAmGmGmCmCfCmUfUmGmGmUmGmsAmsGm	서열식별 번호: 170	UCUUUUUUGAGG UGGUGAG	서열식별 번호: 50
ETXS568	AmsAfsCmUfGmCfUmUfCfUmGmGmAmUfUmUfAmAmAmGmGmsUmsCm	서열식별 번호: 171	AACUGCUUCUGG AAAGGUC	서열식별 번호: 51
ETXS570	CmsCfsUmUfUmGfAmAfGfUmAmGmAfUmUfGmCfAmGmUmUmGmsAmsGm	서열식별 번호: 172	CCUUUGAAGUAG AGUUGAG	서열식별 번호: 52

[1935]

ETXS572	UmsUfsAmAfGmAfCmGfCfUmGmGmA mUfCmCfGmGmCmUmCmsUmsUm	서열식별 번호: 173	UUAAGACGCUGGAUCC GGCUCUU	서열식별 번호: 53
ETXS574	GmsAfsGmGfAmUfGmUfUfAmAmGmA mCfGmCfUmGmGmAmUmsCmsCm	서열식별 번호: 174	GAGGAUGUUAAGACGC UGGAUCC	서열식별 번호: 54
ETXS576	UmsCfsUmGfUmUfUmGfUfCmAmUmG mCfUmUfUmUmUmGmsCmsCm	서열식별 번호: 175	UCUGUUUGUCAUGCUU UUUUGCC	서열식별 번호: 55
ETXS578	GmsUfsGmUfAmCfCmCfAfAmAmAmU mUfCmCfUmCmCmUmGmsAmsAm	서열식별 번호: 176	GUGUACCCAAAUAUCC UCCUGAA	서열식별 번호: 56
ETXS580	UmsUfsCmAfGmCfCmGfGfAmAmGmU mUfGmUfGmGmUmUmGmsUmsGm	서열식별 번호: 177	UUCAGCCGGAAGUUGU GGUUGUG	서열식별 번호: 57
ETXS582	UmsGfsUmUfUmGfUmCfAfUmGmCmU mUfUmUfUmUmGmCmCmsAmsUm	서열식별 번호: 178	UGUUUGUCAUGCUUUU UUGCAU	서열식별 번호: 58
ETXS584	AmsUfsUmUfCmCfAmCfUfGmGmGmA mAfUmUfUmAmUmUmCmsAmsCm	서열식별 번호: 179	AUUUCCACUGGGAAUU UAUUCAC	서열식별 번호: 59
ETXS586	AmsCfsAmAfUmUfAmGfCfAmUmGmC mUfGmAfUmGmCmCmCmsCmsCm	서열식별 번호: 180	ACAAUUAGCAUGCUGA UGCCCC	서열식별 번호: 60
ETXS588	GmsUfsUmCfUmGfUmUfUfGmUmCmA mUfGmCfUmUmUmUmsUmsGm	서열식별 번호: 181	GUUCUGUUUGUCAUGC UUUUUUG	서열식별 번호: 61
ETXS590	GmsGfsCmCfUmCfAmGfCfAmAmAmG mUfAmAfUmAmCmUmCmsUmsCm	서열식별 번호: 182	GGCCUCAGCAAAGUAA UACUCUC	서열식별 번호: 62
ETXS592	UmsUfsUmCfCmAfCmUmGmGmGmA AmUfUmUfAmUmUmCmCmsCmsCm	서열식별 번호: 183	UUUCCACUGGGAAUUU AUUCACC	서열식별 번호: 43
ETXS594	GmsAfsUmCfCmUfUmUmGmAmAmGm UmAfGmAfUmGmCmAmGmsUmsUm	서열식별 번호: 184	GAUCCUUUGAAGUAGA UGCAGUU	서열식별 번호: 44
ETXS596	AmsUfsCmCfUmUfUmGmAmAmGmUm AmGfAmUfGmCmAmGmUmsUmsGm	서열식별 번호: 185	AUCCUUUGAAGUAGAU GCAGUUG	서열식별 번호: 45
ETXS598	AmsCfsUmUfGmUfUmCmAmUmGmGm GmUfCmUfCmUmCmCmsUmsUm	서열식별 번호: 186	ACUUGUUAUGGGUCU CUCCUUU	서열식별 번호: 46
ETXS600	UmsCfsCmAfCmUfGmGmGmAmAmUm UmUfAmUfUmCmAmCmCmsCmsAm	서열식별 번호: 187	UCCACUGGGAAUUUAU UCACCCA	서열식별 번호: 47
ETXS602	UmsGfsUmAfCmCfCmAmAmAmAmUm UmCfCmUfCmCmUmGmAmsAmsGm	서열식별 번호: 188	UGUACCCAAAUAUCCU CCUGAAG	서열식별 번호: 48
ETXS604	UmsUfsCmCfCmAfUmGmAmAmGmAm GmCfAmGfGmCmAmGmCmsUmsGm	서열식별 번호: 189	UUCCAUGAAGAGCAG GCAGCUG	서열식별 번호: 49
ETXS606	UmsCfsUmUfUmUfAmUmGmAmGmG mCmCfCmUfUmGmGmUmGmsAmsGm	서열식별 번호: 190	UCUUUAUGAGGCCCU UGGUGAG	서열식별 번호: 50

[1936]

ETXS608	AmsAfsCmUfGmCfUmUmCmUmGmGm AmUfAmUfAmAmAmGmGmsUmsCm	서열식별 번호: 191	AACUGCUUCUGGAUUAU AAAGGUC	서열식별 번호: 51
ETXS610	CmsCfsUmUfUmGfAmAmGmUmAmGm AmUfGmCfAmGmUmUmGmsAmsGm	서열식별 번호: 192	CCUUUGAAGUAGAUGC AGUUGAG	서열식별 번호: 52
ETXS612	UmsUfsAmAfGmAfCmGmCmUmGmGm AmUfCmCfGmCmUmCmsUmsUm	서열식별 번호: 193	UUAAGACGCUGGAUCC GGCUCUU	서열식별 번호: 53
ETXS614	GmsAfsGmGfAmUfGmUmUmAmAmG mAmCfGmCfUmGmAmUmsCmsCm	서열식별 번호: 194	GAGGAUGUUAAGACGC UGGAUCC	서열식별 번호: 54
ETXS616	UmsCfsUmGfUmUfUmGmUmCmAmUm GmCfUmUfUmUmUmGmsCmsCm	서열식별 번호: 195	UCUGUUGUCAUGCUU UUUUGCC	서열식별 번호: 55
ETXS618	GmsUfsGmUfAmCfCmCmAmAmAm UmUfCmCfUmCmUmGmsAmsAm	서열식별 번호: 196	GUGUACCCAAAAUCC UCCUGAA	서열식별 번호: 56
ETXS620	UmsUfsCmAfGmCfCmGmGmAmAmGm UmUfGmUfGmGmUmUmGmsUmsGm	서열식별 번호: 197	UUCAGCCGGAAGUUGU GGUUGUG	서열식별 번호: 57
ETXS622	UmsGfsUmUfUmGfUmCmAmUmGmCm UmUfUmUfUmUmUmCmsAmsUm	서열식별 번호: 198	UGUUUGUCAUGCUUUU UUGCCAU	서열식별 번호: 58
ETXS624	AmsUfsUmUfCmCfAmCmUmGmGmGm AmAfUmUfUmAmUmUmCmsAmsCm	서열식별 번호: 199	AUUUCCACUGGGAUU UAUUCAC	서열식별 번호: 59
ETXS626	AmsCfsAmAfUmUfAmGmCmAmUmGm CmUfGmAfUmGmCmCmsCmsCm	서열식별 번호: 200	ACAAUUAGCAUGCUGA UGCCCC	서열식별 번호: 60
ETXS628	GmsUfsUmCfUmGfUmUmUmGmUmCm AmUfGmCfUmUmUmUmsUmsGm	서열식별 번호: 201	GUUCUGUUUGUCAUGC UUUUUUG	서열식별 번호: 61
ETXS630	GmsGfsCmCfUmCfAmGmCmAmAmAm GmUfAmAfUmAmCmUmCmsUmsCm	서열식별 번호: 202	GGCCUCAGCAAAGUAA UACUCUC	서열식별 번호: 62
ETXS872	AmsAfsAmUfCmCfUmUfGfUmGmGmA mUfGmAfAmGmGmCmsAmsAm	서열식별 번호: 203	AAAUCCUUGGAUGA AGGCAA	서열식별 번호: 63
ETXS874	GmsCfsCmUfCmAfUmGfGfAmGmAmU mCfUmUfUmCmGmCmsAmsCm	서열식별 번호: 204	GCCUCAUGGAGAUUU UCGCAGC	서열식별 번호: 64
ETXS876	UmsUfsCmUfCmCfAmUfGfAmGmGmA mCfCmAfCmCmAmGmCmsAmsUm	서열식별 번호: 205	UUCUCAUGAGGACCA CCAGCAU	서열식별 번호: 65
ETXS878	UmsGfsCmCfUmCfAmUfGfGmAmGmA mUfCmUfUmUmCmGmCmsAmsGm	서열식별 번호: 206	UGCCUCAUGGAGAUU UUCGCAG	서열식별 번호: 66
ETXS880	AmsGfsCmAfGmCfUmCfAfUmGmCmA mUfCmUfCmAmUmAmCmsUmsUm	서열식별 번호: 207	AGCAGCUCAUGCAUCU CAUACUU	서열식별 번호: 67
ETXS882	UmsCfsAmGfGmAfUmUfAfAmUmCmU mCfAmUfCmAmAmCmsAmsGm	서열식별 번호: 208	UCAGGAUUAUCUCAU CAAACAG	서열식별 번호: 68

[1937]

ETXS884	UmsUfsGmGfUmUfUmCfAfGmGmAmUmUfAmAfUmCmUmCmAmsUmsCm	서열식별 번호: 209	UUGGUUCAGGAUUA UCUCAUC	서열식별 번호: 69
ETXS886	GmsUfsUmUfCmAfGmGfAfUmUmAmAmUfCmUfCmAmUmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 210	GUUUCAGGAUUAUCU CAUCAA	서열식별 번호: 70
ETXS888	UmsGfsGmUfUmUfCmAfGfGmAmUmUmAfAmUfCmUmCmAmUmsCmsAm	서열식별 번호: 211	UGGUUCAGGAUUAU CUCAUCA	서열식별 번호: 71
ETXS890	GmsGfsUmUfUmCfAmGfGfAmUmUmAmAfUmCfUmCmAmUmCmsAmsAm	서열식별 번호: 212	GGUUCAGGAUUAUC UCAUCA	서열식별 번호: 72
ETXS892	AmsGfsGmAfUmUfAmAfUfCmUmCmAmUfCmAfAmCmAmGmsUmsUm	서열식별 번호: 213	AGGAUUAUCUCAUCA AACAGUU	서열식별 번호: 73
ETXS894	UmsCfsCmUfUmGfUmGfGfAmUmGmAmAfGmGfCmAmAmAmsCmsUm	서열식별 번호: 214	UCCUUGUGGAUGAAGG CAAAACU	서열식별 번호: 74
ETXS896	GmsUfsGmCfCmUfCmAfUfGmGmAmGmAfUmCfUmUmCmGmsCmsAm	서열식별 번호: 215	GUGCCUCAUGGAGAU UUUCGCA	서열식별 번호: 75
ETXS898	UmsCfsUmCfCmAfUmGfAfGmGmAmCmCfAmCfCmAmAmAmsUmsGm	서열식별 번호: 216	UCUCCAUGAGGACCAC CAGCAUG	서열식별 번호: 76
ETXS900	CmsAfsAmAfAmUfCmCfUfUmGmUmGmGfAmUfGmAmGmGmsCmsAm	서열식별 번호: 217	CAAAUCCUUGUGGAU GAAGGCA	서열식별 번호: 77
ETXS902	CmsGfsUmGfCmCfUmCfAfUmGmGmAmGfAmUfCmUmUmCmsGmsCm	서열식별 번호: 218	CGUGCCUCAUGGAGAU CUUUCGC	서열식별 번호: 78
ETXS904	AmsUfsCmAfAmAfAmUfCfCmUmUmGmUfGmGfAmUmGmAmAmsGmsGm	서열식별 번호: 219	AUCAAAUCCUUGUGG AUGAAGG	서열식별 번호: 79
ETXS906	UmsUfsCmAfGmGfAmUfUfAmAmUmCmUfCmAfUmCmAmAmAmsCmsAm	서열식별 번호: 220	UUCAGGAUUAUCUCA UCAACA	서열식별 번호: 80
ETXS908	AmsAfsUmCfCmUfUmGfUfGmGmAmUmGfAmAfGmGmCmAmAmsAmsAm	서열식별 번호: 221	AAUCCUUGUGGAUGAA GGCAAAA	서열식별 번호: 81
ETXS910	CmsCfsAmUfCmGfUmGfCfCmUmCmAmUfGmGfAmGmAmUmCmsUmsUm	서열식별 번호: 222	CCAUCGUGCCUCAUGG AGAUCUU	서열식별 번호: 82
ETXS912	AmsAfsAmUfCmCfUmUfGfUmGmGmAmUfGmAfAmGmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 223	AAAUCCUUGUGGAUGA AGGCAAA	서열식별 번호: 63
ETXS914	GmsCfsCmUfCmAfUmGfGfAmGmAmUmCfUmUfUmCmGmCmAmsGmsCm	서열식별 번호: 224	GCCUCAUGGAGAUUU UCGCAGC	서열식별 번호: 64
ETXS916	UmsUfsCmUfCmCfAmUfGfAmGmGmAmCfCmAfCmCmAmGmCmsAmsUm	서열식별 번호: 225	UUCUCAUGAGGACCA CCAGCAU	서열식별 번호: 65
ETXS918	UmsGfsCmCfUmCfAmUfGfGmAmGmAmUfCmUfUmUmCmGmCmsAmsGm	서열식별 번호: 226	UGCCUCAUGGAGAU UUCGCAG	서열식별 번호: 66

[1938]

ETXS920	AmsGfsCmAfGmCfUmCfAfUmGmCmA mUfCmUfCmAmUmAmCmsUmsUm	서열식별 번호: 227	AGCAGCUCAUGCAUCU CAUACUU	서열식별 번호: 67
ETXS922	UmsCfsAmGfGmAfUmUfAfAmUmCmU mCfAmUfCmAmAmAmCmsAmsGm	서열식별 번호: 228	UCAGGAUUAUCUCAU CAAACAG	서열식별 번호: 68
ETXS924	UmsUfsGmGfUmUfUmCfAfGmGmAmU mUfAmAfUmCmUmCmAmsUmsCm	서열식별 번호: 229	UUGGUUCAGGAUUA UCUCAUC	서열식별 번호: 69
ETXS926	GmsUfsUmUfCmAfGmGfAfUmUmAmA mUfCmUfCmAmUmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 230	GUUCAGGAUUAUCU CAUCAA	서열식별 번호: 70
ETXS928	UmsGfsGmUfUmUfCmAfGfGmAmUmU mAfAmUfCmUmCmAmUmsCmsAm	서열식별 번호: 231	UGGUUCAGGAUUA CUCAUCA	서열식별 번호: 71
ETXS930	GmsUfsUmUfUmCfAmGfGfAmUmUmA mAfUmCfUmCmAmUmCmsAmsAm	서열식별 번호: 232	GGUUCAGGAUUAUC UCAUCA	서열식별 번호: 72
ETXS932	AmsGfsGmAfUmUfAmAfUfCmUmCmA mUfCmAfAmAmCmAmGmsUmsUm	서열식별 번호: 233	AGGAUUAUCUCAUCA AACAGUU	서열식별 번호: 73
ETXS934	UmsCfsCmUfUmGfUmGfGfAmUmGmA mAfGmGfCmAmAmAmAmsCmsUm	서열식별 번호: 234	UCCUUGUGGAUGAAGG CAAACU	서열식별 번호: 74
ETXS936	GmsUfsGmCfCmUfCmAfUfGmGmAmG mAfUmCfUmAmUmCmGmsCmsAm	서열식별 번호: 235	GUGCCUCAUGGAGAU UUUCGCA	서열식별 번호: 75
ETXS938	UmsCfsUmCfCmAfUmGfAfGmGmAmC mCfAmCfCmAmCmAmAmsUmsGm	서열식별 번호: 236	UCUCCAUGAGGACCAC CAGCAUG	서열식별 번호: 76
ETXS940	CmsAfsAmAfAmUfCmCfUfUmGmUmG mGfAmUfGmAmAmGmGmsCmsAm	서열식별 번호: 237	CAAAAUCCUUGUGAU GAAGGCA	서열식별 번호: 77
ETXS942	CmsGfsUmGfCmCfUmCfAfUmGmGmA mGfAmUfCmUmUmCmsGmsCm	서열식별 번호: 238	CGUGCCUCAUGGAGAU CUUUCGC	서열식별 번호: 78
ETXS944	AmsUfsCmAfAmAfAmUfCfCmUmUmG mUfGmGfAmUmAmAmAmsGmsGm	서열식별 번호: 239	AUCAAAUCUUGUGG AUGAAGG	서열식별 번호: 79
ETXS946	UmsUfsCmAfGmGfAmUfUfAmAmUmC mUfCmAfUmCmAmAmAmsCmsAm	서열식별 번호: 240	UUCAGGAUUAUCUCA UCAACA	서열식별 번호: 80
ETXS948	AmsAfsUmCfCmUfUmGfUfGmGmAmU mGfAmAfGmGmCmAmAmsAmsAm	서열식별 번호: 241	AAUCCUUGUGGAUGAA GGCAAAA	서열식별 번호: 81
ETXS950	CmsCfsAmUfCmGfUmGfCfCmUmCmA mUfGmGfAmGmAmUmCmsUmsUm	서열식별 번호: 242	CCAUCGUGCCUCAUGG AGAUCUU	서열식별 번호: 82
ETXS952	AmsAfsAmUfCmCfUmUfGfUmGmGmA mUfGmAfAmGmCmAmAmsAmsAm	서열식별 번호: 243	AAAUCCUUGUGGAUGA AGGCAA	서열식별 번호: 63
ETXS954	GmsCfsCmUfCmAfUmGfGfAmGmAmU mCfUmUfUmCmGmCmAmsGmsCm	서열식별 번호: 244	GCCUCAUGGAGAUUU UCGCAGC	서열식별 번호: 64

[1939]

ETXS956	UmsUfsCmUfCmCfAmUfGfAmGmGmA mCfCmAfCmCmAmGmCmsAmsUm	서열식별 번호: 245	UUCUCCAUGAGGACCA CCAGCAU	서열식별 번호: 65
ETXS958	UmsGfsCmCfUmCfAmUfGfGmAmGmA mUfCmUfUmUmCmGmCmsAmsGm	서열식별 번호: 246	UGCCUCAUGGAGAUCU UUCGCAG	서열식별 번호: 66
ETXS960	AmsGfsCmAfGmCfUmCfAfUmGmCmA mUfCmUfCmAmUmCmCmsUmsUm	서열식별 번호: 247	AGCAGCUCAUGCAUCU CAUACUU	서열식별 번호: 67
ETXS962	UmsCfsAmGfGmAfUmUfAfAmUmCmU mCfAmUfCmAmUmCmCmsAmsGm	서열식별 번호: 248	UCAGGAUUAAUCUCAU CAAACAG	서열식별 번호: 68
ETXS964	UmsUfsGmGfUmUfUmCfAfGmGmAmU mUfAmAfUmCmUmCmCmsUmsCm	서열식별 번호: 249	UUGGUUUCAGGAUUA UCUCAUC	서열식별 번호: 69
ETXS966	GmsUfsUmUfCmAfGmGfAfUmUmAmA mUfCmUfCmAmUmCmCmsAmsAm	서열식별 번호: 250	GUUUCAGGAUUAUCU CAUAAA	서열식별 번호: 70
ETXS968	UmsGfsGmGfUmUfCmAfGfGmAmUmU mAfAmUfCmUmCmAmCmsAmsAm	서열식별 번호: 251	UGGUUUCAGGAUUA CUCAUCA	서열식별 번호: 71
ETXS970	GmsGfsUmUfUmCfAmGfGfAmUmUmA mAfUmCfUmCmUmCmCmsAmsAm	서열식별 번호: 252	GGUUUCAGGAUUAUC UCAUCAA	서열식별 번호: 72
ETXS972	AmsGfsGmAfUmUfAmAfUfCmUmCmA mUfCmAfAmAmUmCmCmsUmsUm	서열식별 번호: 253	AGGAUUAUCUCAUCA AACAGUU	서열식별 번호: 73
ETXS974	UmsCfsCmUfUmGfUmGfGfAmUmGmA mAfGmGfCmAmAmAmCmsCmsUm	서열식별 번호: 254	UCCUUGUGGAUGAAGG CAAAACU	서열식별 번호: 74
ETXS976	GmsUfsGmCfCmUfCmAfUfGmGmAmG mAfUmCfUmUmUmCmGmsCmsAm	서열식별 번호: 255	GUGCCUCAUGGAGAUC UUUCGCA	서열식별 번호: 75
ETXS978	UmsCfsUmCfCmAfUmGfAfGmGmAmC mCfAmCfCmAmGmCmCmsUmsGm	서열식별 번호: 256	UCUCCAUGAGGACCAC CAGCAUG	서열식별 번호: 76
ETXS980	CmsAfsAmAfAmUfCmCfUfUmGmUmG mGfAmUfGmAmAmGmGmsCmsAm	서열식별 번호: 257	CAAAAUCCUUGUGGAU GAAGGCA	서열식별 번호: 77
ETXS982	CmsGfsUmGfCmCfUmCfAfUmGmGmA mGfAmUfCmUmUmUmCmsGmsCm	서열식별 번호: 258	CGUGCCUCAUGGAGAU CUUUCGC	서열식별 번호: 78
ETXS984	AmsUfsCmAfAmAfAmUfCfCmUmUmG mUfGmGfAmUmGmAmAmsGmsGm	서열식별 번호: 259	AUCAAAAUCCUUGUGG AUGAAGG	서열식별 번호: 79
ETXS986	UmsUfsCmAfGmGfAmUfUfAmAmUmC mUfCmAfUmCmAmAmAmsCmsAm	서열식별 번호: 260	UUCAGGAUUAUCUCA UCAACA	서열식별 번호: 80
ETXS988	AmsAfsUmCfCmUfUmGfUfGmGmAmU mGfAmAfGmGmAmAmsAmsAm	서열식별 번호: 261	AAUCCUUGUGGUGAA GGCAAAA	서열식별 번호: 81
ETXS990	CmsCfsAmUfCmGfUmGfCfCmUmCmA mUfGmGfAmGmAmUmCmsUmsUm	서열식별 번호: 262	CCAUCGUGCCUCAUGG AGAUCUU	서열식별 번호: 82

[1940]

ETXS992	AmsAfsAmUfCmCfUmUmGmUmGmGmAmUfGmAfAmGmGmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 263	AAAUCCUUGUGGAUGA AGGCAAA	서열식별 번호: 63
ETXS994	GmsCfsCmUfCmAfUmGmGmAmGmAmUmCfUmUfUmCmGmCmAmsGmsCm	서열식별 번호: 264	GCCUCAUGGAGAUUUU UCGCAGC	서열식별 번호: 64
ETXS996	UmsUfsCmUfCmCfAmUmGmAmGmGmAmCfCmAfCmCmAmGmCmsAmsUm	서열식별 번호: 265	UUCUCAUGAGGACCA CCAGCAU	서열식별 번호: 65
ETXS998	UmsGfsCmCfUmCfAmUmGmGmAmGmAmUfCmUfUmUmCmGmCmsAmsGm	서열식별 번호: 266	UGCCUCAUGGAGAUUCU UUCGCAG	서열식별 번호: 66
ETXS1000	AmsGfsCmAfGmCfUmCmAmUmGmCmAmUfCmUfCmAmAmCmsUmsUm	서열식별 번호: 267	AGCAGCUCAUGCAUCU CAUACUU	서열식별 번호: 67
ETXS1002	UmsCfsAmGfGmAfUmUmAmAmUmCmUmCfAmUfCmAmAmCmsAmsGm	서열식별 번호: 268	UCAGGAUUAAUCUCAU CAACAG	서열식별 번호: 68
ETXS1004	UmsUfsGmGfUmUfUmCmAmGmGmA mUmUfAmAfUmCmAmCmsUmsCm	서열식별 번호: 269	UUGGUUUCAGGAUUA UCUCAUC	서열식별 번호: 69
ETXS1006	GmsUfsUmUfCmAfGmGmAmUmUmA mAmUfCmUfCmAmUmCmAmsAmsAm	서열식별 번호: 270	GUUUCAGGAUUAUCU CAUCAA	서열식별 번호: 70
ETXS1008	UmsGfsGmUfUmUfCmAmGmGmAmU mUmAfAmUfCmAmUmCmCmsAmsAm	서열식별 번호: 271	UGGUUUCAGGAUUAU CUCAUCA	서열식별 번호: 71
ETXS1010	GmsGfsUmUfUmCfAmGmGmAmUmU mAmAfUmCfUmCmAmCmsAmsAm	서열식별 번호: 272	GGUUUCAGGAUUAUC UCAUCA	서열식별 번호: 72
ETXS1012	AmsGfsGmAfUmUfAmAmUmCmUmCm AmUfCmAfAmAmCmAmGmsUmsUm	서열식별 번호: 273	AGGAUUAAUCUCAUCA AACAGUU	서열식별 번호: 73
ETXS1014	UmsCfsCmUfUmGfUmGmGmAmUmGm AmAfGmGfCmAmAmAmCmsUm	서열식별 번호: 274	UCCUUGUGGAUGAAGG CAAAACU	서열식별 번호: 74
ETXS1016	GmsUfsGmCfCmUfCmAmUmGmGmAm GmAfUmCfUmUmUmCmGmsCmsAm	서열식별 번호: 275	GUGCCUCAUGGAGAU UUUCGCA	서열식별 번호: 75
ETXS1018	UmsCfsUmCfCmAfUmGmAmGmGmAm CmCfAmCfCmAmGmCmsUmsGm	서열식별 번호: 276	UCUCCAUGAGGACCAC CAGCAUG	서열식별 번호: 76
ETXS1020	CmsAfsAmAfAmUfCmCmUmUmGmUm GmGfAmUfGmAmAmGmCmsCmsAm	서열식별 번호: 277	CAAAAUCCUUGUGGAU GAAGGCA	서열식별 번호: 77
ETXS1022	CmsGfsUmGfCmCfUmCmAmUmGmGm AmGfAmUfCmUmUmUmCmsGmsCm	서열식별 번호: 278	CGUGCCUCAUGGAGAU CUUUCGC	서열식별 번호: 78
ETXS1024	AmsUfsCmAfAmAfAmUmCmCmUmUm GmUfGmGfAmUmGmAmAmsGmsGm	서열식별 번호: 279	AUCAAAUCCUUGUGG AUGAAGG	서열식별 번호: 79
ETXS1026	UmsUfsCmAfGmGfAmUmUmAmAmU mCmUfCmAfUmCmAmAmCmsAmsAm	서열식별 번호: 280	UUCAGGAUUAUCUCA UCAACA	서열식별 번호: 80

[1941]

ETXS1028	AmsAfsUmCfCmUfUmGmUmGmGmAm UmGfAmAfGmGmCmAmAmsAmsAm	서열식별 번호: 281	AAUCCUUGUGGAAUGAA GGCAAAA	서열식별 번호: 81
ETXS1030	CmsCfsAmUfCmGfUmGmCmCmUmCm AmUfGmGfAmGmAmUmCmsUmsUm	서열식별 번호: 282	CCAUCGUGCCUCAUGG AGAUCUU	서열식별 번호: 82
ETXS1036	CmsAfsUmGfGmUfGmGmCmAmUmUm UmCfCmUfUmGmUmAmsGmsGm	서열식별 번호: 461	CAUGGUGGCAUUUCCU UGGUAGG	서열식별 번호: 449
ETXS2398	CmsAfsUmGmGmUfGmGmCfAmUmUm UmCfCmUfUmGmUmAmsGmsGm	서열식별 번호: 462	CAUGGUGGCAUUUCCU UGGUAGG	서열식별 번호: 449
ETXS1040	UmsCfsGmUfGmCfCmUmCmAmUmGm GmAfGmAfUmCmUmUmsCmsGm	서열식별 번호: 463	UCGUGCCUCAUGGAGA UCUUUCG	서열식별 번호: 450
ETXS2416	UmsCfsGmUmGmCfCmUmCfAmUmGm GmAfGmAfUmCmUmUmsCmsGm	서열식별 번호: 464	UCGUGCCUCAUGGAGA UCUUUCG	서열식별 번호: 450
ETXS636	GmsUfsUmCfUmGfUmUmGmUmCm AmUfGmCfUmUmUmUmsUmsGm	서열식별 번호: 465	GUUCUGUUUGUCAUGC UUUUUUG	서열식별 번호: 451
ETXS2434	GmsUfsUmCmUmGfUmUmUfGmUmCm AmUfGmCfUmUmUmUmsUmsGm	서열식별 번호: 466	GUUCUGUUUGUCAUGC UUUUUUG	서열식별 번호: 451
ETXS644	CmsGfsAmGfUmUfCmUmGmUmUmUm GmUfCmAfUmGmCmUmUmsUmsUm	서열식별 번호: 467	CGAGUUCUGUUUGUCA UGCUUUU	서열식별 번호: 452
ETXS2452	CmsGfsAmGmUmUfCmUmGfUmUmUm GmUfCmAfUmGmCmUmUmsUmsUm	서열식별 번호: 468	CGAGUUCUGUUUGUCA UGCUUUU	서열식별 번호: 452
ETXS2400	AmsUfsAmCfAmUfAmGmGmAmAmA mUmUfCmAfAmGmUmUmUmsAmsCm	서열식별 번호: 469	AUACAUAGGAAAUUCA AGUUUAC	서열식별 번호: 453
ETXS2402	AmsUfsAmCmAmUfAmGmGfAmAmA mUmUfCmAfAmGmUmUmUmsAmsCm	서열식별 번호: 470	AUACAUAGGAAAUUCA AGUUUAC	서열식별 번호: 453
ETXS2406	AmsAfsAmAfUmAfCmAmUmAmGmG mAmAfAmUfUmCmAmAmGmsUmsUm	서열식별 번호: 471	AAAAUACAUAGGAAAU UCAAGUU	서열식별 번호: 454
ETXS2408	AmsAfsAmAmUmAfCmAmUfAmGmG mAmAfAmUfUmCmAmAmGmsUmsUm	서열식별 번호: 472	AAAAUACAUAGGAAAU UCAAGUU	서열식별 번호: 454

[1942]

[1943]

표 4는 하기와 같이 본 발명에 따른 siRNA 올리고뉴클레오타이드 (HCII, ZPI 및 B4GALT1을 표적화함)에 대한 상응하는 비변형된 제2 (센스) 서열과 함께 변형된 제2 (센스) 서열을 제공한다.

[1944] 표 4

센스 가닥 ID	변형된 센스 가닥 5' → 3'	시열식별 번호 (SS-mod)	기저 염기시열 5' → 3' (비변형된 뉴클레오타이드 시열로서 제시됨)	시열식별 번호 (SS-unmod)
ETXS471	UmsGmsAmAmUmAmAfAfUfUfCfCmCmAmGmUmGmGmAfAmAm	시열식별 번호: 283	UGAAUAAAUCCAGU GGAAA	시열식별 번호: 83
ETXS473	CmsUmsGmCmAmUmCfUfAfCfUfUmCmAmAmAmGmGmAfUmCm	시열식별 번호: 284	CUGCAUCUACUCAA GGAUC	시열식별 번호: 84
ETXS475	AmsCmsUmGmCmAmUfCfUfAfCfUmUmCmAmAmAmGmGfAmUm	시열식별 번호: 285	ACUGCAUCUACUCAA AGGAU	시열식별 번호: 85
ETXS477	GmsGmsAmGmAmGfAfCfCfAmUmGmAmAmCmAmAfGmUm	시열식별 번호: 286	GGGAGAGACCAUGAA CAAGU	시열식별 번호: 86
ETXS479	GmsGmsUmGmAmAmUfAfAfUfUmCmCmCmAmGmUmGfGmAm	시열식별 번호: 287	GGUGAAUAAAUCCCA GUGGA	시열식별 번호: 87
ETXS481	UmsCmsAmGmGmAmGfGfAfUfUmUmUmGmGmUmAfCmAm	시열식별 번호: 288	UCAGGAGGAUUUUGG GUACA	시열식별 번호: 88
ETXS483	GmsCmsUmGmCmCmUfGfCfUfUmUmCmAmUmGmGmGfAmAm	시열식별 번호: 289	GCUGCCUGCUUUAU GGGAA	시열식별 번호: 89
ETXS485	CmsAmsCmCmAmAmGfGfCfCfUmCmAmUmAmAmAmAfGmAm	시열식별 번호: 290	CACCAAGGCCUCAUA AAAGA	시열식별 번호: 90
ETXS487	CmsCmsUmUmUmAmUfUfCfCfAmGmAmAmGmCmAmGfUmUm	시열식별 번호: 291	CCUUUAUAUCCAGAAG CAGUU	시열식별 번호: 91
ETXS489	CmsAmsAmCmUmGmCfUfUfAmCmUmUmCmAmAmAfGmGm	시열식별 번호: 292	CAACUGCAUCUACUUC AAAGG	시열식별 번호: 92
ETXS491	GmsAmsGmCmCmGmGfUfCfCfAmGmCmGmUmCmUmUfAmAm	시열식별 번호: 293	GAGCCGGAUCCAGCGU CUUAA	시열식별 번호: 93
ETXS493	AmsUmsCmCmAmGmCfUfUfUmAmAmCmAmUmCmCfUmCm	시열식별 번호: 294	AUCCAGCGUCUUAACA UCCUC	시열식별 번호: 94
ETXS495	CmsAmsAmAmAmAfGfCfAfUfGmAmCmAmAmAmCmAfGmAm	시열식별 번호: 295	CAAAAAAGCAUGACAA ACAGA	시열식별 번호: 95
ETXS497	CmsAmsGmGmAmGmGfAfUfUfUmUmGmGmGmUmAmCfAmCm	시열식별 번호: 296	CAGGAGGAUUUUGGG UACAC	시열식별 번호: 96

[1945]

ETXS499	CmsAmsAmCmCmAmCfAfCfUfUmC mCmGmGmCmUmGfAmAm	서열식별 번호: 297	CAACCACAACUCCGG CUGAA	서열식별 번호: 97
ETXS501	GmsGmsCmAmAmAmAfAfGfCfAmU mGmAmCmAmAmAfCmAm	서열식별 번호: 298	GGCAAAAAGCAUGAC AAACA	서열식별 번호: 98
ETXS503	GmsAmsAmUmAmAmAfUfUfCfCfCmA mGmUmGmGmAmAfAmUm	서열식별 번호: 299	GAAUAAAUCCAGUG GAAAU	서열식별 번호: 99
ETXS505	GmsGmsGmCmAmUmCfAfGfCfAfUmG mCmUmAmAmUmUfGmUm	서열식별 번호: 300	GGGCAUCAGCAUGCUA AUUGU	서열식별 번호: 100
ETXS507	AmsAmsAmAmAmGmCfAfUfGfAfCmA mAmAmCmAmGmAmCm	서열식별 번호: 301	AAAAAGCAUGACAAAC AGAAC	서열식별 번호: 101
ETXS509	GmsAmsGmUmAmUmUfAfCfUfUfUmG mCmUmGmAmGmGfCmCm	서열식별 번호: 302	GAGUAUUACUUUGCUG AGGCC	서열식별 번호: 102
ETXS511	UmsGmsAmAmUmAfAfAmUfUfCfCfC mAmGmUmGmGmAmAmAm	서열식별 번호: 303	UGAAUAAAUCCAGU GGAAA	서열식별 번호: 83
ETXS513	CmsUmsGmCmAmUfCfUmAfCfUfUfCm AmAmAmGmGmAmUmCm	서열식별 번호: 304	CUGCAUCUACUCAA GGAUC	서열식별 번호: 84
ETXS515	AmsCmsUmGmCmAfUfCmUfAfCfUfU mCmAmAmAmAmGmAmUm	서열식별 번호: 305	ACUGCAUCUACUCAA AGGAU	서열식별 번호: 85
ETXS517	GmsGmsGmAmGmAfGfAmCfCfCfAfU mGmAmAmCmAmAmGmUm	서열식별 번호: 306	GGGAGAGACCAUGAA CAAGU	서열식별 번호: 86
ETXS519	GmsGmsUmGmAmAfUfAmAfAfUfUfC mCmCmAmGmUmGmGmAm	서열식별 번호: 307	GGUGAAUAAAUCCCA GUGGA	서열식별 번호: 87
ETXS521	UmsCmsAmGmGmAfGfGmAfAfUfUfU mUmGmGmGmUmAmCmAm	서열식별 번호: 308	UCAGGAGAAUUUGG GUACA	서열식별 번호: 88
ETXS523	GmsCmsUmGmCmCfUfGmCfUfCfUfUm CmAmUmGmGmGmAmAm	서열식별 번호: 309	GCUGCCUGCUUCAU GGGAA	서열식별 번호: 89
ETXS525	CmsAmsCmCmAmAfGfGmGfCfCfUfCm AmUmAmAmAmAmGmAm	서열식별 번호: 310	CACCAAGGCCUCAUA AAAGA	서열식별 번호: 90
ETXS527	CmsCmsUmUmUmAfUfAmUfCfCfAfG mAmAmGmCmAmGmUmUm	서열식별 번호: 311	CCUUUAUACCAGAAG CAGUU	서열식별 번호: 91
ETXS529	CmsAmsAmCmUmGfCfAmUfCfUfAfCm UmUmCmAmAmAmGmGm	서열식별 번호: 312	CAACUGCAUCUACUUC AAAGG	서열식별 번호: 92
ETXS531	GmsAmsGmCmCmGfGfAmUfCfCfAfG mCmGmUmCmUmUmAmAm	서열식별 번호: 313	GAGCCGGAUCCAGCGU CUUAA	서열식별 번호: 93
ETXS533	AmsUmsCmCmAmGfCfGmUfCfUfUfA mAmCmAmUmCmCmUmCm	서열식별 번호: 314	AUCCAGCGUCUUAACA UCCUC	서열식별 번호: 94

[1946]

ETXS535	CmsAmsAmAmAmAfAfGmCfAfUfGfAmCmAmAmAmCmAmGmAm	서열식별 번호: 315	CAAAAAAGCAUGACAA ACAGA	서열식별 번호: 95
ETXS537	CmsAmsGmGmAmGfGfAmAfUfUfUfUmGmGmGmUmAmCmAmCm	서열식별 번호: 316	CAGGAGGAAUUUUGGG UACAC	서열식별 번호: 96
ETXS539	CmsAmsAmCmCmAfCfAmAfCfUfUfCmCmGmCmUmGmAmAm	서열식별 번호: 317	CAACCACAACUUCGG CUGAA	서열식별 번호: 97
ETXS541	GmsGmsCmAmAmAfAfAmAfGfCfAfUmGmAmCmAmAmCmAm	서열식별 번호: 318	GGCAAAAAAGCAUGAC AAACA	서열식별 번호: 98
ETXS543	GmsAmsAmUmAmAfAfUmUfCfCfCfAmGmUmGmAmAmUm	서열식별 번호: 319	GAAUAAAUCCAGUG GAAAU	서열식별 번호: 99
ETXS545	GmsGmsGmCmAmUfCfAmGfCfAfUfGmCmUmAmAmUmGmUm	서열식별 번호: 320	GGGCAUCAGCAUGCUA AUUGU	서열식별 번호: 100
ETXS547	AmsAmsAmAmAmGfCfAmUfGfAfCfAmAmAmCmAmCm	서열식별 번호: 321	AAAAAGCAUGACAAAC AGAAC	서열식별 번호: 101
ETXS549	GmsAmsGmUmAmUfUfAmCfUfUfUfGmCmUmGmAmGmCmCm	서열식별 번호: 322	GAGUAUUACUUUGCUG AGGCC	서열식별 번호: 102
ETXS551	UmsGmsAmAmUmAmAfAmUfUfCfCfCmAmGmUmGmAmAm	서열식별 번호: 323	UGAAUAAAUCCAGU GGAAA	서열식별 번호: 83
ETXS553	CmsUmsGmCmAmUmCfUmAfCfUfUfCmAmAmUmGmAmUmCm	서열식별 번호: 324	CUGCAUCUACUCAA GGAUC	서열식별 번호: 84
ETXS555	AmsCmsUmGmCmAmUfCmUfAfCfUfUmCmAmAmAmGmAmUm	서열식별 번호: 325	ACUGCAUCUACUCAA AGGAU	서열식별 번호: 85
ETXS557	GmsGmsGmAmGmAmGfAmCfCfCfAfUmGmAmAmCmAmAmGmUm	서열식별 번호: 326	GGGAGAGACCAUGAA CAAGU	서열식별 번호: 86
ETXS559	GmsGmsUmGmAmAmUfAmAfAfUfUfCmCmCmAmGmUmGmAm	서열식별 번호: 327	GGUGAAUAAAUCCCA GUGGA	서열식별 번호: 87
ETXS561	UmsCmsAmGmGmAmGfGmAfAfUfUfUmUmGmGmUmAmCmAm	서열식별 번호: 328	UCAGGAGGAAUUUGG GUACA	서열식별 번호: 88
ETXS563	GmsCmsUmGmCmCmUfGmCfUfCfUfUmCmAmUmGmGmAmAm	서열식별 번호: 329	GCUGCCUGCUUCAU GGGAA	서열식별 번호: 89
ETXS565	CmsAmsCmCmAmAmGfGmGfCfCfUfCmAmUmAmAmAmGmAm	서열식별 번호: 330	CACCAAGGCCUCAUA AAAGA	서열식별 번호: 90
ETXS567	CmsCmsUmUmAmUfAmUfCfCfAfGmAmAmGmCmAmGmUmUm	서열식별 번호: 331	CCUUUAUCCAGAAG CAGUU	서열식별 번호: 91
ETXS569	CmsAmsAmCmUmGmCfAmUfCfUfAfCmUmUmCmAmAmAmGmGm	서열식별 번호: 332	CAACUGCAUCUACUUC AAAGG	서열식별 번호: 92

[1947]

ETXS571	GmsAmsGmCmCmGmGfAmUfCfCfAfG mCmGmUmCmUmUmAmAm	서열식별 번호: 333	GAGCCGGAUCCAGCGU CUUAA	서열식별 번호: 93
ETXS573	AmsUmsCmCmAmGmCfGmUfCfUfUfA mAmCmAmUmCmCmUmCm	서열식별 번호: 334	AUCCAGCGUCUUAACA UCCUC	서열식별 번호: 94
ETXS575	CmsAmsAmAmAmAmAfGmCfAfUfGfA mCmAmAmAmCmAmGmAm	서열식별 번호: 335	CAAAAAAGCAUGACAA ACAGA	서열식별 번호: 95
ETXS577	CmsAmsGmGmAmGmGfAmAfUfUfUfU mGmGmGmUmCmAmCm	서열식별 번호: 336	CAGGAGGAAUUUUGGG UACAC	서열식별 번호: 96
ETXS579	CmsAmsAmCmCmAmCfAmAfCfUfUfC mCmGmGmCmAmCmAm	서열식별 번호: 337	CAACCACAACUCCGG CUGAA	서열식별 번호: 97
ETXS581	GmsGmsCmAmAmAmAfAmAfGfCfAfU mGmAmCmAmAmCmAm	서열식별 번호: 338	GGCAAAAAGCAUGAC AAACA	서열식별 번호: 98
ETXS583	GmsAmsAmUmAmAmAfUmUfCfCfCfA mGmUmGmGmAmAmUm	서열식별 번호: 339	GAAUAAAUUCCAGUG GAAAU	서열식별 번호: 99
ETXS585	GmsGmsGmCmAmUmCfAmGfCfAfUfG mCmUmAmAmUmGmUm	서열식별 번호: 340	GGGCAUCAGCAUGCUA AUUGU	서열식별 번호: 100
ETXS587	AmsAmsAmAmAmGmCfAmUfGfAfCfA mAmAmCmAmGmAmCm	서열식별 번호: 341	AAAAAGCAUGACAAAC AGAAC	서열식별 번호: 101
ETXS589	GmsAmsGmUmAmUmUfAmCfUfUfUfG mCmUmGmAmGmGmCmCm	서열식별 번호: 342	GAGUAUUACUUUGCUG AGGCC	서열식별 번호: 102
ETXS591	UmsGmsAmAmUmAmAfAmUfUfCfCfC mAmGmUmGmGmAmAm	서열식별 번호: 343	UGAAUAAAUCCAGU GGAA	서열식별 번호: 83
ETXS593	CmsUmsGmCmAmUmCfUmAfCfUfUfC mAmAmAmGmGmAmUmCm	서열식별 번호: 344	CUGCAUCUACUUCAAA GGAUC	서열식별 번호: 84
ETXS595	AmsCmsUmGmCmAmUfCmUfAfCfUfU mCmAmAmAmGmGmAmUm	서열식별 번호: 345	ACUGCAUCUACUUCAA AGGAU	서열식별 번호: 85
ETXS597	GmsGmsGmAmGmAmGfAmCfCfCfAfU mGmAmAmCmAmAmGmUm	서열식별 번호: 346	GGGAGAGACCAUGAA CAAGU	서열식별 번호: 86
ETXS599	GmsGmsUmGmAmAmUfAmAfAfUfUfC mCmCmAmGmUmGmGmAm	서열식별 번호: 347	GGUGAAUAAAUCCCA GUGGA	서열식별 번호: 87
ETXS601	UmsCmsAmGmGmAmGfGmAfAfUfUfU mUmGmGmGmUmAmCmAm	서열식별 번호: 348	UCAGGAGGAAUUUGG GUACA	서열식별 번호: 88
ETXS603	GmsCmsUmGmCmCmUfGmCfUfCfUfU mCmAmUmGmGmGmAmAm	서열식별 번호: 349	GCUGCCUGCUUCU GGGAA	서열식별 번호: 89
ETXS605	CmsAmsCmCmAmAmGfGmGfCfCfUfC mAmUmAmAmAmAmGmAm	서열식별 번호: 350	CACCAAGGCCUCAUA AAAGA	서열식별 번호: 90

[1948]

ETXS607	CmsCmsUmUmUmAmUfAmUfCfCfAfG mAmAmGmCmAmGmUmUm	서열식별 번호: 351	CCUUUAUAUCCAGAAG CAGUU	서열식별 번호: 91
ETXS609	CmsAmsAmCmUmGmCfAmUfCfUfAfC mUmUmCmAmAmAmGmGm	서열식별 번호: 352	CAACUGCAUCUACUUC AAAGG	서열식별 번호: 92
ETXS611	GmsAmsGmCmCmGmGfAmUfCfCfAfG mCmGmUmCmUmUmAmAm	서열식별 번호: 353	GAGCCGGAUCCAGCGU CUUAA	서열식별 번호: 93
ETXS613	AmsUmsCmCmAmGmCfGmUfCfUfUfA mAmCmAmUmCmCmUmCm	서열식별 번호: 354	AUCCAGCGUCUUAACA UCCUC	서열식별 번호: 94
ETXS615	CmsAmsAmAmAmAmAfGmCfAfUfGfA mCmAmAmAmCmAmGmAm	서열식별 번호: 355	CAAAAAAGCAUGACAA ACAGA	서열식별 번호: 95
ETXS617	CmsAmsGmGmAmGmGfAmAfUfUfUfU mGmGmUmAmCmAmCm	서열식별 번호: 356	CAGGAGGAAUUUUGGG UACAC	서열식별 번호: 96
ETXS619	CmsAmsAmCmCmAmCfAmAfCfUfUfC mCmGmGmUmUmGmAmAm	서열식별 번호: 357	CAACCACAACUCCGG CUGAA	서열식별 번호: 97
ETXS621	GmsGmsCmAmAmAmAfAmAfGfCfAfU mGmAmCmAmAmCmAm	서열식별 번호: 358	GGCAAAAAGCAUGAC AAACA	서열식별 번호: 98
ETXS623	GmsAmsAmUmAmAmAfUmUfCfCfCfA mGmUmGmGmAmAmUm	서열식별 번호: 359	GAAUAAAUCCAGUG GAAAU	서열식별 번호: 99
ETXS625	GmsGmsCmCmAmUmCfAmGfCfAfUfG mCmUmAmAmUmUmGmUm	서열식별 번호: 360	GGGCAUCAGCAUGCUA AUUGU	서열식별 번호: 100
ETXS627	AmsAmsAmAmAmGmCfAmUfGfAfCfA mAmAmCmAmGmAmAmCm	서열식별 번호: 361	AAAAAGCAUGACAAAC AGAAC	서열식별 번호: 101
ETXS629	GmsAmsGmUmAmUmUfAmCfUfUfUfG mCmUmGmAmGmCmCm	서열식별 번호: 362	GAGUAUUACUUUGCUG AGGCC	서열식별 번호: 102
ETXS871	UmsGmsCmCmUmUmCfAfUfCfCfAmC mAmAmGmGmAmUfUmUm	서열식별 번호: 363	UGCCUUAUCCACAAG GAUUU	서열식별 번호: 103
ETXS873	UmsGmsCmGmAmAmAfGfAfUfCfUmC mCmAmUmGmAmGfGmCm	서열식별 번호: 364	UGCGAAAGAUCUCAU GAGGC	서열식별 번호: 104
ETXS875	GmsCmsUmGmGmUmGfGfUfCfCfUmC mAmUmGmGmAmGfAmAm	서열식별 번호: 365	GCUGGUGGUCCUCAUG GAGAA	서열식별 번호: 105
ETXS877	GmsCmsGmAmAmAmGfAfUfCfUfCmC mAmUmGmAmGmGfCmAm	서열식별 번호: 366	GCGAAAGAUCUCAUG AGGCA	서열식별 번호: 106
ETXS879	GmsUmsAmUmGmAmGfAfUfGfCfAmU mGmAmGmCmUmGfCmUm	서열식별 번호: 367	GUAUGAGAUGCAUGAG CUGCU	서열식별 번호: 107
ETXS881	GmsUmsUmUmGmAmUfGfAfGfAfUmU mAmAmUmCmUmUfGmAm	서열식별 번호: 368	GUUUGAUGAGAUAAU CCUGA	서열식별 번호: 108

[1949]

ETXS883	UmsGmsAmGmAmUmUfAfAfUfCfCmUmGmAmAmAmCmCfAmAm	서열식별 번호: 369	UGAGAUUAAUCCUGAA ACCAA	서열식별 번호: 109
ETXS885	UmsGmsAmUmGmAmGfAfUfUfAfAmUmCmCmUmGmAmAfAmCm	서열식별 번호: 370	UGAUGAGAUUAAUCCU GAAAC	서열식별 번호: 110
ETXS887	AmsUmsGmAmGmAmUfUfAfAfUfCmCmUmGmAmAmCfCmAm	서열식별 번호: 371	AUGAGAUUAAUCCUGA AACCA	서열식별 번호: 111
ETXS889	GmsAmsUmGmAmGmAfUfUfAfAfUmCmCmUmGmAmAmAfCmCm	서열식별 번호: 372	GAUGAGAUUAAUCCUG AAACC	서열식별 번호: 112
ETXS891	CmsUmsGmUmUmUmGfAfUfGfAfGmA mUmUmAmUmUmCfCmUm	서열식별 번호: 373	CUGUUUGAUGAGAUUA AUCCU	서열식별 번호: 113
ETXS893	UmsUmsUmUmGmCmCfUfUfCfAfUmCmCmAmCmAmGfGmAm	서열식별 번호: 374	UUUUGCCUUCAUCCAC AAGGA	서열식별 번호: 114
ETXS895	CmsGmsAmAmAmGmAfUfCfUfCfCmA mUmGmAmGmCfCmAm	서열식별 번호: 375	CGAAAGAUCUCAUGA GGCAC	서열식별 번호: 115
ETXS897	UmsGmsCmUmGmGmUfGfGfUfCfCmUmCmAmUmGmAmAfUmAm	서열식별 번호: 376	UGCUGGUGGUCCUCAU GGAGA	서열식별 번호: 116
ETXS899	CmsCmsUmUmCmAmUfCfCfAfCfAmA mGmGmAmUmUmUfUmGm	서열식별 번호: 377	CCUUCAUCCACAAGGA UUUUG	서열식별 번호: 117
ETXS901	GmsAmsAmAmGmAmUfCfUfCfCfAmUmGmAmGmCmAfCmGm	서열식별 번호: 378	GAAAGAUCUCAUGAG GCACG	서열식별 번호: 118
ETXS903	UmsUmsCmAmUmCmCfAfCfAfGmGmAmUmUmUmGfAmUm	서열식별 번호: 379	UUCAUCCACAAGGAUU UUGAU	서열식별 번호: 119
ETXS905	UmsUmsUmGmAmUmGfAfGfAfUmAmAmUmCmCmUmGfAmAm	서열식별 번호: 380	UUUGAUGAGAUUAAUC CUGAA	서열식별 번호: 120
ETXS907	UmsUmsGmCmUmUfCfAfUfCfCmA mCmAmAmGmAmAfUmUm	서열식별 번호: 381	UUGCCUUAUCCACAA GGAUU	서열식별 번호: 121
ETXS909	GmsAmsUmCmUmCmCfAfUfGfAfGmGmCmAmCmGmAmUfGmGm	서열식별 번호: 382	GAUCUCAUGAGGCAC GAUGG	서열식별 번호: 122
ETXS911	UmsGmsCmCmUmUfCfAmUfCfCfAfCmAmAmGmGmAmUmUmUm	서열식별 번호: 383	UGCCUUAUCCACAAG GAUUU	서열식별 번호: 103
ETXS913	UmsGmsCmGmAmAfAfGmAfUfCfUfCmCmAmUmGmAmGmGmCm	서열식별 번호: 384	UGCGAAAGAUCCUCAU GAGGC	서열식별 번호: 104
ETXS915	GmsCmsUmGmGmUfGfGmUfCfUfCfCmAmUmGmAmGmAmAm	서열식별 번호: 385	GCUGGUGGUCCUCAUG GAGAA	서열식별 번호: 105
ETXS917	GmsCmsGmAmAmAfGfAmUfCfUfCfCmAmUmGmAmGmCmAm	서열식별 번호: 386	GCGAAAGAUCCUCAUG AGGCA	서열식별 번호: 106

[1950]

ETXS919	GmsUmsAmUmGmAFGfAmUFGfCfAFU mGmAmGmCmUmGmCmUm	서열식별 번호: 387	GUAUGAGAUGCAUGAG CUGCU	서열식별 번호: 107
ETXS921	GmsUmsUmUmGmAFUfGmAFGfAFUfU mAmAmUmCmCmUmGmAm	서열식별 번호: 388	GUUUGAUGAGAUUAAU CCUGA	서열식별 번호: 108
ETXS923	UmsGmsAmGmAmUfUfAmAFUfCfCfU mGmAmAmAmCmCmAmAm	서열식별 번호: 389	UGAGAUUAAUCCUGAA ACCAA	서열식별 번호: 109
ETXS925	UmsGmsAmUmGmAFGfAmUfUfAFfAFU mCmCmUmGmAmAmCm	서열식별 번호: 390	UGAUGAGAUUAAUCCU GAAAC	서열식별 번호: 110
ETXS927	AmsUmsGmAmGmAFUfUmAFfAFUfCfC mUmGmAmAmCmCmAm	서열식별 번호: 391	AUGAGAUUAAUCCUGA AACCA	서열식별 번호: 111
ETXS929	GmsAmsUmGmAmGfAFUfUmUfAFfAFUfC mCmUmGmAmAmCmCm	서열식별 번호: 392	GAUGAGAUUAAUCCUG AAACC	서열식별 번호: 112
ETXS931	CmsUmsGmUmUmUfGfAmUfGfAFGfA mUmUmAmAmUmCmCmUm	서열식별 번호: 393	CUGUUGAUGAGAUUA AUCCU	서열식별 번호: 113
ETXS933	UmsUmsUmUmGmCfCfUmUfCfAFUfC mCmAmCmAmGmCmAm	서열식별 번호: 394	UUUUGCCUUAUCCAC AAGGA	서열식별 번호: 114
ETXS935	CmsGmsAmAmAmGfAFUfCfUfCfCfA mUmGmAmGmCmCmAmCm	서열식별 번호: 395	CGAAAGAUCCAUUGA GGCAC	서열식별 번호: 115
ETXS937	UmsGmsCmUmGmGfUfGmGfUfCfCfU mCmAmUmGmAmGmAm	서열식별 번호: 396	UGCUGGUGGUCCUCAU GGAGA	서열식별 번호: 116
ETXS939	CmsCmsUmUmCmAFUfCmCfAFcFAfAm GmGmAmUmUmUmUmGm	서열식별 번호: 397	CCUUCAUCCACAAGGA UUUUG	서열식별 번호: 117
ETXS941	GmsAmsAmAmGmAFUfCmUfCfCfAFU mGmAmGmCmAmCmGm	서열식별 번호: 398	GAAAGAUCCAUUGAG GCACG	서열식별 번호: 118
ETXS943	UmsUmsCmAmUmCfCfAmCfAFfAFGfG mAmUmUmUmUmGmAmUm	서열식별 번호: 399	UUCAUCCACAAGGAU UUGAU	서열식별 번호: 119
ETXS945	UmsUmsUmGmAmUfGfAmGfAFUfUfA mAmUmCmCmUmGmAmAm	서열식별 번호: 400	UUUGAUGAGAUUAAU CUGAA	서열식별 번호: 120
ETXS947	UmsUmsGmCmCmUfUfCmAFUfCfCfAm CmAmAmGmGmAmUmUm	서열식별 번호: 401	UUGCCUUAUCCACAA GGAUU	서열식별 번호: 121
ETXS949	GmsAmsUmCmUmCfCfAmUfGfAFGfG mCmAmCmGmAmUmGmGm	서열식별 번호: 402	GAUCUCAUGAGGCAC GAUGG	서열식별 번호: 122
ETXS951	UmsGmsCmCmUmUmCfAmUfCfCfAFc mAmAmGmGmAmUmUmUm	서열식별 번호: 403	UGCCUUAUCCACAAG GAUUU	서열식별 번호: 103
ETXS953	UmsGmsCmGmAmAmAFGmAFUfCfUfC mCmAmUmGmAmGmGmCm	서열식별 번호: 404	UGCGAAAGAUCCAU GAGGC	서열식별 번호: 104

[1951]

ETXS955	GmsCmsUmGmGmUmGfGmUfCfCfUfC mAmUmGmGmAmGmAmAm	서열식별 번호: 405	GCUGGUGGUCCUCAUG GAGAA	서열식별 번호: 105
ETXS957	GmsCmsGmAmAmAmGfAmUfCfUfCfC mAmUmGmAmGmGmCmAm	서열식별 번호: 406	GCGAAAGAUCUCCAUG AGGCA	서열식별 번호: 106
ETXS959	GmsUmsAmUmGmAmGfAmUfGfCfAfU mGmAmGmCmUmGmCmUm	서열식별 번호: 407	GUAUGAGAUGCAUGAG CUGCU	서열식별 번호: 107
ETXS961	GmsUmsUmUmGmAmUfGmAfGfAfUfU mAmAmUmCmCmUmGmAm	서열식별 번호: 408	GUUUGAUGAGAUUAAU CCUGA	서열식별 번호: 108
ETXS963	UmsGmsAmGmAmUmUfAmAfUfCfCfU mGmAmAmAmCmCmAmAm	서열식별 번호: 409	UGAGAUUAAUCCUGAA ACCAA	서열식별 번호: 109
ETXS965	UmsGmsAmUmGmAmGfAmUfUfAfAfU mCmCmUmGmAmAmAmCm	서열식별 번호: 410	UGAUGAGAUUAAUCCU GAAAC	서열식별 번호: 110
ETXS967	AmsUmsGmAmGmAmUfUmAfAfUfCfC mUmGmAmAmAmCmCmAm	서열식별 번호: 411	AUGAGAUUAAUCCUGA AACCA	서열식별 번호: 111
ETXS969	GmsAmsUmGmAmGmAfUmUfAfAfUfC mCmUmGmAmAmAmCmCm	서열식별 번호: 412	GAUGAGAUUAAUCCUG AAACC	서열식별 번호: 112
ETXS971	CmsUmsGmUmUmUmGfAmUfGfAfGfA mUmUmAmAmUmCmCmUm	서열식별 번호: 413	CUGUUUGAUGAGAUUA AUCCU	서열식별 번호: 113
ETXS973	UmsUmsUmUmGmCmCfUmUfCfAfUfC mCmAmCmAmAmGmGmAm	서열식별 번호: 414	UUUUGCCUCAUCCAC AAGGA	서열식별 번호: 114
ETXS975	CmsGmsAmAmAmGmAfUmCfUfCfCfA mUmGmAmGmGmCmAmCm	서열식별 번호: 415	CGAAAGAUCUCCAUGA GGCAC	서열식별 번호: 115
ETXS977	UmsGmsCmUmGmGmUfGmGfUfCfCfU mCmAmUmGmGmAmGmAm	서열식별 번호: 416	UGCUGGUGGUCCUCAU GGAGA	서열식별 번호: 116
ETXS979	CmsCmsUmUmCmAmUfCmCfAfCfAfA mGmGmAmUmUmUmUmGm	서열식별 번호: 417	CCUUCAUCCACAAGGA UUUUG	서열식별 번호: 117
ETXS981	GmsAmsAmAmGmAmUfCmUfCfCfAfU mGmAmGmGmCmAmCmGm	서열식별 번호: 418	GAAAGAUCUCAUGAG GCACG	서열식별 번호: 118
ETXS983	UmsUmsCmAmUmCmCfAmCfAfAfGfG mAmUmUmUmUmGmAmUm	서열식별 번호: 419	UUCAUCCACAAGGAUU UUGAU	서열식별 번호: 119
ETXS985	UmsUmsUmGmAmUmGfAmGfAfUfUfA mAmUmCmCmUmGmAmAm	서열식별 번호: 420	UUUGAUGAGAUUAAUC CUGAA	서열식별 번호: 120
ETXS987	UmsUmsGmCmCmUmUfCmAfUfCfCfA mCmAmAmGmGmAmUmUm	서열식별 번호: 421	UUGCCUCAUCCACAA GGAUU	서열식별 번호: 121
ETXS989	GmsAmsUmCmUmCmCfAmUfGfAfGfG mCmAmCmGmAmUmGmGm	서열식별 번호: 422	GAUCUCAUGAGGCAC GAUGG	서열식별 번호: 122

[1952]

ETXS991	UmsGmsCmCmUmUmCfAmUfCfCfAfC mAmAmGmGmAmUmUmUm	서열식별 번호: 423	UGCCUUCAUCCACAAG GAUUU	서열식별 번호: 103
ETXS993	UmsGmsCmGmAmAmAfGmAfUfCfUfC mCmAmUmGmAmGmGmCm	서열식별 번호: 424	UGCGAAAGAUCUCAU GAGGC	서열식별 번호: 104
ETXS995	GmsCmsUmGmGmUmGfGmUfCfCfUfC mAmUmGmGmAmGmAmAm	서열식별 번호: 425	GCUGGUGGUCCUCAUG GAGAA	서열식별 번호: 105
ETXS997	GmsCmsGmAmAmAmGfAmUfCfUfCfC mAmUmGmAmGmGmCmAm	서열식별 번호: 426	GCGAAAGAUCUCAUG AGGCA	서열식별 번호: 106
ETXS999	GmsUmsAmUmGmAmGfAmUfGfCfAfU mGmAmGmCmUmGmCmUm	서열식별 번호: 427	GUAUGAGAUGCAUGAG CUGCU	서열식별 번호: 107
ETXS1001	GmsUmsUmUmGmAmUfGmAfGfAfUfU mAmAmUmCmCmUmGmAm	서열식별 번호: 428	GUUUGAUGAGAUUAU CCUGA	서열식별 번호: 108
ETXS1003	UmsGmsAmGmAmUmUfAmAfUfCfCfU mGmAmAmAmCmCmAmAm	서열식별 번호: 429	UGAGAUUAUCCUGAA ACCAA	서열식별 번호: 109
ETXS1005	UmsGmsAmUmGmAmGfAmUfUfAfAfU mCmCmUmGmAmAmCmCm	서열식별 번호: 430	UGAUGAGAUAUCCU GAAAC	서열식별 번호: 110
ETXS1007	AmsUmsGmAmGmAmUfUmAfAfUfCfC mUmGmAmAmAmCmCmAm	서열식별 번호: 431	AUGAGAUUAUCCUGA AACCA	서열식별 번호: 111
ETXS1009	GmsAmsUmGmAmGmAfUmUfAfAfUfC mCmUmGmAmAmCmCmCm	서열식별 번호: 432	GAUGAGAUUAUCCUG AAACC	서열식별 번호: 112
ETXS1011	CmsUmsGmUmUmUmGfAmUfGfAfGfA mUmUmAmAmUmCmCmUm	서열식별 번호: 433	CUGUUUGAUGAGAUUA AUCCU	서열식별 번호: 113
ETXS1013	UmsUmsUmUmGmCmCfUmUfCfAfUfC mCmAmCmAmAmGmGmAm	서열식별 번호: 434	UUUUGCCUUCAUCCAC AAGGA	서열식별 번호: 114
ETXS1015	CmsGmsAmAmAmGmAfUmCfUfCfCfA mUmGmAmGmCmCmAmCm	서열식별 번호: 435	CGAAAGAUCUCAUGA GGCAC	서열식별 번호: 115
ETXS1017	UmsGmsCmUmGmGmUfGmGfUfCfCfU mCmAmUmGmGmAmGmAm	서열식별 번호: 436	UGCUGGUGGUCCUCAU GGAGA	서열식별 번호: 116
ETXS1019	CmsCmsUmUmCmAmUfCmCfAfCfAfA mGmGmAmUmUmUmUmGm	서열식별 번호: 437	CCUUCAUCCACAAGGA UUUUG	서열식별 번호: 117
ETXS1021	GmsAmsAmAmGmAmUfCmUfCfCfAfU mGmAmGmCmAmCmCmGm	서열식별 번호: 438	GAAAGAUCUCAUGAG GCACG	서열식별 번호: 118
ETXS1023	UmsUmsCmAmUmCmCfAmCfAfAfGfG mAmUmUmUmUmGmAmUm	서열식별 번호: 439	UUCAUCCACAAGGAUU UUGAU	서열식별 번호: 119
ETXS1025	UmsUmsUmGmAmUmGfAmGfAfUfUfA mAmUmCmCmUmGmAmAm	서열식별 번호: 440	UUUGAUGAGAUUAUC CUGAA	서열식별 번호: 120

[1953]

ETXS1027	UmsUmsGmCmCmUmUfCmAfUfCfCfA mCmAmAmGmGmAmUmUm	서열식별 번호: 441	UUGCCUUCAUCCACAA GGAUU	서열식별 번호: 121
ETXS1029	GmsAmsUmCmUmCmCfAmUfGfAfGfG mCmAmCmGmAmUmGmGm	서열식별 번호: 442	GAUCUCCAUGAGGCAC GAUGG	서열식별 번호: 122
ETXS1035	iaiaUmsAmsCmCmAmAmGfGmAfAfAf UfGmCmCmAmCmCmAmUmGm	서열식별 번호: 473	UACCAAGGAAAUGCCA CCAUG	서열식별 번호: 455
ETXS2397	iaiaUmsAmsCmCmAmAmGmGmAfAfAf UmGmCmCmAmCmCmAmUmGm	서열식별 번호: 474	UACCAAGGAAAUGCCA CCAUG	서열식별 번호: 455
ETXS1039	iaiaAmsAmsAmGmAmUmCfUmCfCfAf UfGmAmGmCmCmAmCmGmAm	서열식별 번호: 475	AAAGAUCUCCAUGAGG CACGA	서열식별 번호: 456
ETXS2399	iaiaAmsAmsAmGmAmUmCmUmCfCfAf UmGmAmGmGmCmAmCmGmAm	서열식별 번호: 476	AAAGAUCUCCAUGAGG CACGA	서열식별 번호: 456
ETXS635	iaiaAmsAmsAmAmAmGmCfAmUfGfAf CfAmAmAmCmAmGmAmAmCm	서열식별 번호: 477	AAAAAGCAUGACAAAC AGAAC	서열식별 번호: 457
ETXS2433	iaiaAmsAmsAmAmAmGmCmAmUfGfAf CmAmAmAmCmAmGmAmAmCm	서열식별 번호: 478	AAAAAGCAUGACAAAC AGAAC	서열식별 번호: 457
ETXS643	iaiaAmsAmsGmCmAmUmGfAmCfAfAf AfCmAmGmAmAmCmUmCmGm	서열식별 번호: 479	AAGCAUGACAAACAGA ACUCG	서열식별 번호: 458
ETXS2435	iaiaAmsAmsGmCmAmUmGmAmCfAfAf AmCmAmGmAmAmCmUmCmGm	서열식별 번호: 480	AAGCAUGACAAACAGA ACUCG	서열식별 번호: 458
ETXS2399	iaiaAmsAmsAmCmUmUmGfAmAfUfUf UfCmCmUmAmUmGmUmAmUm	서열식별 번호: 481	AAACUUGAAUUUCCUA UGUAU	서열식별 번호: 459
ETXS2401	iaiaAmsAmsAmCmUmUmGmAmAfUfUf UmCmCmUmAmUmGmUmAmUm	서열식별 번호: 482	AAACUUGAAUUUCCUA UGUAU	서열식별 번호: 459
ETXS2405	iaiaCmsUmsUmGmAmAmUfUmUfCfCf UfAmUmGmUmAmUmUmUmUm	서열식별 번호: 483	CUUGAAUUUCCUAUGU AUUUU	서열식별 번호: 460
ETXS2407	iaiaCmsUmsUmGmAmAmUfUmUfCfCf UmAmUmGmUmAmUmUmUmUm	서열식별 번호: 484	CUUGAAUUUCCUAUGU AUUUU	서열식별 번호: 460

[1954]

[1955]

상기 표 4에 예시된 바와 같은 변형된 제2 가닥 서열 중 일부는 바람직한 5' iaia 모티프를 포함한다. 그러나, 또한, 이들 변형된 제2 가닥 서열의 범위는 5'iaia 모티프의 부재 하에 Me / F 변형된 제2 가닥을 추가적으로 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[1956]

표 5는 이전 표 3 및 4로부터의 변형된 안티센스 및 센스 ID를 참조하면서 듀플렉스 ID를 사용하여 듀플렉스를 확인한다.

[1957] 표 5

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	센스 가닥 ID
ETXM236	ETXS472	ETXS471
ETXM237	ETXS474	ETXS473
ETXM238	ETXS476	ETXS475
ETXM239	ETXS478	ETXS477
ETXM240	ETXS480	ETXS479
ETXM241	ETXS482	ETXS481
ETXM242	ETXS484	ETXS483
ETXM243	ETXS486	ETXS485
ETXM244	ETXS488	ETXS487
ETXM245	ETXS490	ETXS489
ETXM246	ETXS492	ETXS491
ETXM247	ETXS494	ETXS493
ETXM248	ETXS496	ETXS495
ETXM249	ETXS498	ETXS497
ETXM250	ETXS500	ETXS499
ETXM251	ETXS502	ETXS501
ETXM252	ETXS504	ETXS503
ETXM253	ETXS506	ETXS505
ETXM254	ETXS508	ETXS507
ETXM255	ETXS510	ETXS509
ETXM256	ETXS512	ETXS511
ETXM257	ETXS514	ETXS513
ETXM258	ETXS516	ETXS515
ETXM259	ETXS518	ETXS517
ETXM260	ETXS520	ETXS519
ETXM261	ETXS522	ETXS521
ETXM262	ETXS524	ETXS523
ETXM263	ETXS526	ETXS525
ETXM264	ETXS528	ETXS527
ETXM265	ETXS530	ETXS529
ETXM266	ETXS532	ETXS531
ETXM267	ETXS534	ETXS533
ETXM268	ETXS536	ETXS535
ETXM269	ETXS538	ETXS537
ETXM270	ETXS540	ETXS539

[1958]

ETXM271	ETXS542	ETXS541
ETXM272	ETXS544	ETXS543
ETXM273	ETXS546	ETXS545
ETXM274	ETXS548	ETXS547
ETXM275	ETXS550	ETXS549
ETXM276	ETXS552	ETXS551
ETXM277	ETXS554	ETXS553
ETXM278	ETXS556	ETXS555
ETXM279	ETXS558	ETXS557
ETXM280	ETXS560	ETXS559
ETXM281	ETXS562	ETXS561
ETXM282	ETXS564	ETXS563
ETXM283	ETXS566	ETXS565
ETXM284	ETXS568	ETXS567
ETXM285	ETXS570	ETXS569
ETXM286	ETXS572	ETXS571
ETXM287	ETXS574	ETXS573
ETXM288	ETXS576	ETXS575
ETXM289	ETXS578	ETXS577
ETXM290	ETXS580	ETXS579
ETXM291	ETXS582	ETXS581
ETXM292	ETXS584	ETXS583
ETXM293	ETXS586	ETXS585
ETXM294	ETXS588	ETXS587
ETXM295	ETXS590	ETXS589
ETXM296	ETXS592	ETXS591
ETXM297	ETXS594	ETXS593
ETXM298	ETXS596	ETXS595
ETXM299	ETXS598	ETXS597
ETXM300	ETXS600	ETXS599
ETXM301	ETXS602	ETXS601
ETXM302	ETXS604	ETXS603
ETXM303	ETXS606	ETXS605
ETXM304	ETXS608	ETXS607
ETXM305	ETXS610	ETXS609
ETXM306	ETXS612	ETXS611
ETXM307	ETXS614	ETXS613
ETXM308	ETXS616	ETXS615
ETXM309	ETXS618	ETXS617
ETXM310	ETXS620	ETXS619

[1959]

ETXM311	ETXS622	ETXS621
ETXM312	ETXS624	ETXS623
ETXM313	ETXS626	ETXS625
ETXM314	ETXS628	ETXS627
ETXM315	ETXS630	ETXS629
ETXM436	ETXS872	ETXS871
ETXM437	ETXS874	ETXS873
ETXM438	ETXS876	ETXS875
ETXM439	ETXS878	ETXS877
ETXM440	ETXS880	ETXS879
ETXM441	ETXS882	ETXS881
ETXM442	ETXS884	ETXS883
ETXM443	ETXS886	ETXS885
ETXM444	ETXS888	ETXS887
ETXM445	ETXS890	ETXS889
ETXM446	ETXS892	ETXS891
ETXM447	ETXS894	ETXS893
ETXM448	ETXS896	ETXS895
ETXM449	ETXS898	ETXS897
ETXM450	ETXS900	ETXS899
ETXM451	ETXS902	ETXS901
ETXM452	ETXS904	ETXS903
ETXM453	ETXS906	ETXS905
ETXM454	ETXS908	ETXS907
ETXM455	ETXS910	ETXS909
ETXM456	ETXS912	ETXS911
ETXM457	ETXS914	ETXS913
ETXM458	ETXS916	ETXS915
ETXM459	ETXS918	ETXS917
ETXM460	ETXS920	ETXS919
ETXM461	ETXS922	ETXS921
ETXM462	ETXS924	ETXS923
ETXM463	ETXS926	ETXS925
ETXM464	ETXS928	ETXS927
ETXM465	ETXS930	ETXS929
ETXM466	ETXS932	ETXS931
ETXM467	ETXS934	ETXS933
ETXM468	ETXS936	ETXS935
ETXM469	ETXS938	ETXS937
ETXM470	ETXS940	ETXS939

[1960]

ETXM471	ETXS942	ETXS941
ETXM472	ETXS944	ETXS943
ETXM473	ETXS946	ETXS945
ETXM474	ETXS948	ETXS947
ETXM475	ETXS950	ETXS949
ETXM476	ETXS952	ETXS951
ETXM477	ETXS954	ETXS953
ETXM478	ETXS956	ETXS955
ETXM479	ETXS958	ETXS957
ETXM480	ETXS960	ETXS959
ETXM481	ETXS962	ETXS961
ETXM482	ETXS964	ETXS963
ETXM483	ETXS966	ETXS965
ETXM484	ETXS968	ETXS967
ETXM485	ETXS970	ETXS969
ETXM486	ETXS972	ETXS971
ETXM487	ETXS974	ETXS973
ETXM488	ETXS976	ETXS975
ETXM489	ETXS978	ETXS977
ETXM490	ETXS980	ETXS979
ETXM491	ETXS982	ETXS981
ETXM492	ETXS984	ETXS983
ETXM493	ETXS986	ETXS985
ETXM494	ETXS988	ETXS987
ETXM495	ETXS990	ETXS989
ETXM496	ETXS992	ETXS991
ETXM497	ETXS994	ETXS993
ETXM498	ETXS996	ETXS995
ETXM499	ETXS998	ETXS997
ETXM500	ETXS1000	ETXS999
ETXM501	ETXS1002	ETXS1001
ETXM502	ETXS1004	ETXS1003
ETXM503	ETXS1006	ETXS1005
ETXM504	ETXS1008	ETXS1007
ETXM505	ETXS1010	ETXS1009
ETXM506	ETXS1012	ETXS1011
ETXM507	ETXS1014	ETXS1013
ETXM508	ETXS1016	ETXS1015
ETXM509	ETXS1018	ETXS1017
ETXM510	ETXS1020	ETXS1019

[1961]

ETXM511	ETXS1022	ETXS1021
ETXM512	ETXS1024	ETXS1023
ETXM513	ETXS1026	ETXS1025
ETXM514	ETXS1028	ETXS1027
ETXM515	ETXS1030	ETXS1029
ETXM1184	ETXS1036	ETXS1035
ETXM1199	ETXS2398	ETXS2397
ETXM1157	ETXS1040	ETXS1039
ETXM1208	ETXS2416	ETXS2399
ETXM1176	ETXS636	ETXS635
ETXM1217	ETXS2434	ETXS2433
ETXM1136	ETXS644	ETXS643
ETXM1226	ETXS2452	ETXS2435
ETXM1200	ETXS2400	ETXS2399
ETXM1201	ETXS2402	ETXS2401
ETXM1203	ETXS2406	ETXS2405
ETXM1204	ETXS2408	ETXS2407

[1962]

- [1963] 표 5의 듀플렉스에 대해, 이들은 안티센스의 3' 단부에 2개의 뉴클레오타이드 오버행을 갖는 도 8a에 따른 듀플렉스 구조; 또는 도 8b에 따른 듀플렉스 구조, 즉 19량체 평활 말단 구축물을 가질 수 있다.
- [1964] 상기 표에 제공된 바와 같은 정의:
- [1965] A - 아데노신
- [1966] C - 시티딘
- [1967] G - 구아노신
- [1968] T - 티미딘
- [1969] m - 2'-O-메틸
- [1970] f - 2' 플루오로
- [1971] s - 포스포로티오에이트 결합
- [1972] ia - 역전된 무염기성 뉴클레오타이드
- [1973] 실시예 9: 인간 Huh7 세포에서의 HCII 및 ZPI 발현에 대한 억제 스크린
- [1974] HCII: Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37°C에서 5% CO₂의 분위기 하에 유지하였다. 세포를 5 nM 및 0.1 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 HCII mRNA를 표적화하는 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA (siRNA-대조군; 센스 가닥 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (서열식별번호: 487), 안티센스 가닥 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3' (서열식별번호: 486))으로 형질감염시켰다. 9.7 μL 옵티-MEM (썬모피셔) + 0.3 μL 리포펙타민 RNAiMAX (썬모피셔)를 10 μL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가하였다. 세포를 37°C/5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, RNeasy 96 키트 (키아젠)를 사용하여 총 RNA 정제하였다. 각각의 듀플렉스를 2개의 독립적 실험에서 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험하였다.
- [1975] cDNA 합성을 패스트퀀트 RT (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행하였다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)을 패스트스타트 유니버설 프로브 마스터 키트 (로슈)를 사용하여 인간 HCII (Hs00164821_m1) 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행하였다.
- [1976] qPCR을 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행하고, 평균 Ct를 계산하였다. 상대적 HCII 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리 세포에 대해 상대적인 비교 Ct ($\Delta\Delta Ct$) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산하였다. 1차 스크리닝의 결과에 기초하여, 우수한 활성을 나타내는 siRNA 듀플렉스를 용량-반응 추적을 위해 선택하였다. 결과를 도 9에 나타낸다. RNAi 분자의 서열이 본원에 도시된다.
- [1977] ZPI: Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37°C에서 5% CO₂의 분위기 하에 유지하였다. 세포를 10 nM 및 0.1 nM의 최종 듀플렉스 농도에서 ZPI mRNA를 표적화하는 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA (siRNA-대조군; 센스 가닥 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (서열식별번호: 487), 안티센스 가닥 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3' (서열식별번호: 486))으로 형질감염시켰다. 9.7 μL 옵티-MEM (썬모피셔) + 0.3 μL 리포펙타민 RNAiMAX (썬모피셔)를 10 μL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가하였다. 세포를 37°C/5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, RNeasy 96 키트 (키아젠)를 사용하여 총 RNA 정제하였다. 각각의 듀플렉스를 2개의 독립적 실험에서 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험하였다.
- [1978] cDNA 합성을 패스트퀀트 RT (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행하였다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)을 패스트스타트 유니버설 프로브 마스터 키트 (로슈)를 사용하여 인간 ZPI (Hs01547819_m1) 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행하였다.
- [1979] qPCR을 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행하고, 평균 Ct를 계산하였다. 상대적 ZPI 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리된 세포에 대해 상대적인 비교 Ct ($\Delta\Delta Ct$) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산하였다. 1차 스크리닝의 결과에 기초하여, 우수한 활성을 나타내는 siRNA 듀플렉스를 용량-반응 추적을 위해 선택하였다. 결과를 도 9에 나타낸다. RNAi 분자의 서열이 본원에 도시된다.

- [1980] 실시예 10: 인간 Huh7 세포에서의 HCII 발현의 억제에 대한 용량-반응
- [1981] Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37°C에서 5% CO₂의 분위기 하에 유지하였다. 세포를 20 nM 내지 1 pM의 최종 듀플렉스 농도 범위에 걸쳐 10x3-배 연속 희석을 사용하여 HCII mRNA를 표적화하는 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA (siRNA-대조군; 센스 가닥 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (서열식별번호: 487), 안티센스 가닥 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3' (서열식별번호: 486))으로 형질감염시켰다. 9.7 μL 옵티-MEM (썬모피셔) + 0.3 μL 리포펙타민 RNAiMAX (썬모피셔)를 10 μL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가하였다. 세포를 37°C/5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, RNeasy 96 키트 (퀴아젠)를 사용하여 총 RNA 정제하였다. 각각의 듀플렉스를 단일 실험에서 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험하였다.
- [1982] cDNA 합성을 패스트퀀트 RT (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행하였다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)을 패스트스타트 유니버설 프로브 마스터 키트 (로슈)를 사용하여 인간 HCII (Hs00164821_m1) 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행하였다.
- [1983] qPCR을 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행하고, 평균 Ct를 계산하였다. 상대적 HCII 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리 세포에 대해 상대적인 비교 Ct ($\Delta\Delta Ct$) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산하였다. HCII 발현의 최대 퍼센트 억제 및 IC₅₀ 값을 그래프패드 프리즘 9를 사용하여 4 파라미터 (가변 기울기) 모델을 사용하여 계산하였다. 결과를 도 9에 나타낸다. RNAi 분자의 서열은 본원의 관련 표에 나타나 있다.
- [1984] 실시예 11: 인간 Huh7 세포에서의 ZPI 발현의 억제에 대한 용량-반응
- [1985] Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37°C에서 5% CO₂의 분위기 하에 유지하였다. 세포를 20 nM 내지 1 pM의 최종 듀플렉스 농도 범위에 걸쳐 10x3-배 연속 희석을 사용하여 ZPI mRNA를 표적화하는 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA (siRNA-대조군; 센스 가닥 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3' (서열식별번호: 487), 안티센스 가닥 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3' (서열식별번호: 486))으로 형질감염시켰다. 9.7 μL 옵티-MEM (썬모피셔) + 0.3 μL 리포펙타민 RNAiMAX (썬모피셔)를 10 μL의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가하였다. 세포를 37°C/5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, RNeasy 96 키트 (퀴아젠)를 사용하여 총 RNA 정제하였다. 각각의 듀플렉스를 단일 실험에서 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험하였다.
- [1986] cDNA 합성을 패스트퀀트 RT (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행하였다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)을 패스트스타트 유니버설 프로브 마스터 키트 (로슈)를 사용하여 인간 ZPI (Hs01547819_m1) 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트스튜디오 7 상에서 수행하였다.
- [1987] qPCR을 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행하고, 평균 Ct를 계산하였다. 상대적 ZPI 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리된 세포에 대해 상대적인 비교 Ct ($\Delta\Delta Ct$) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산하였다. ZPI 발현의 최대 퍼센트 억제 및 IC₅₀ 값을 그래프패드 프리즘 9를 사용하여 4 파라미터 (가변 기울기) 모델을 사용하여 계산하였다. 결과를 도 9에 나타낸다. RNAi 분자의 서열은 본원의 관련 표에 나타나 있다.
- [1988] 표 6 - 상대적 mRNA 발현

[1989] HCII:

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	서열식별번호 (AS - mod)	센스 가닥 ID	서열식별번호 (SS - mod)	평균 상대 발현/0.1 nM	평균 상대 발현/1 nM
ETXM236	ETXS472	서열식별번호: 123	ETXS471	서열식별번호: 283	0.81	0.3
ETXM237	ETXS474	서열식별번호: 124	ETXS473	서열식별번호: 284	0.92	0.37
ETXM238	ETXS476	서열식별번호: 125	ETXS475	서열식별번호: 285	0.67	0.24
ETXM239	ETXS478	서열식별번호: 126	ETXS477	서열식별번호: 286	1.09	0.77
ETXM240	ETXS480	서열식별번호: 127	ETXS479	서열식별번호: 287	0.93	0.58
ETXM241	ETXS482	서열식별번호: 128	ETXS481	서열식별번호: 288	1.12	0.91
ETXM242	ETXS484	서열식별번호: 129	ETXS483	서열식별번호: 289	1.1	1.03
ETXM243	ETXS486	서열식별번호: 130	ETXS485	서열식별번호: 290	1.09	0.89
ETXM244	ETXS488	서열식별번호: 131	ETXS487	서열식별번호: 291	0.91	0.48
ETXM245	ETXS490	서열식별번호: 132	ETXS489	서열식별번호: 292	0.93	0.56
ETXM246	ETXS492	서열식별번호: 133	ETXS491	서열식별번호: 293	0.69	0.34
ETXM247	ETXS494	서열식별번호: 134	ETXS493	서열식별번호: 294	0.93	0.7
ETXM248	ETXS496	서열식별번호: 135	ETXS495	서열식별번호: 295	0.8	0.44
ETXM249	ETXS498	서열식별번호: 136	ETXS497	서열식별번호: 296	0.84	0.44
ETXM250	ETXS500	서열식별번호: 137	ETXS499	서열식별번호: 297	0.81	0.39
ETXM251	ETXS502	서열식별번호: 138	ETXS501	서열식별번호: 298	0.67	0.41
ETXM252	ETXS504	서열식별번호: 139	ETXS503	서열식별번호: 299	0.51	0.34
ETXM253	ETXS506	서열식별번호: 140	ETXS505	서열식별번호: 300	0.57	0.37
ETXM254	ETXS508	서열식별번호: 141	ETXS507	서열식별번호: 301	0.65	0.43
ETXM255	ETXS510	서열식별번호: 142	ETXS509	서열식별번호: 302	0.73	0.65
ETXM256	ETXS512	서열식별번호: 143	ETXS511	서열식별번호: 303	0.77	0.36
ETXM257	ETXS514	서열식별번호: 144	ETXS513	서열식별번호: 304	0.92	0.43
ETXM258	ETXS516	서열식별번호: 145	ETXS515	서열식별번호: 305	0.62	0.24
ETXM259	ETXS518	서열식별번호: 146	ETXS517	서열식별번호: 306	0.96	0.58
ETXM260	ETXS520	서열식별번호: 147	ETXS519	서열식별번호: 307	0.86	0.54
ETXM261	ETXS522	서열식별번호: 148	ETXS521	서열식별번호: 308	0.92	0.67
ETXM262	ETXS524	서열식별번호: 149	ETXS523	서열식별번호: 309	0.89	0.73
ETXM263	ETXS526	서열식별번호: 150	ETXS525	서열식별번호: 310	0.76	0.59
ETXM264	ETXS528	서열식별번호: 151	ETXS527	서열식별번호: 311	0.78	0.42
ETXM265	ETXS530	서열식별번호: 152	ETXS529	서열식별번호: 312	0.74	0.52

[1990]

ETXM266	ETXS532	서열식별번호: 153	ETXS531	서열식별번호: 313	0.79	0.32
ETXM267	ETXS534	서열식별번호: 154	ETXS533	서열식별번호: 314	0.98	0.51
ETXM268	ETXS536	서열식별번호: 155	ETXS535	서열식별번호: 315	0.92	0.39
ETXM269	ETXS538	서열식별번호: 156	ETXS537	서열식별번호: 316	0.78	0.34
ETXM270	ETXS540	서열식별번호: 157	ETXS539	서열식별번호: 317	0.82	0.51
ETXM271	ETXS542	서열식별번호: 158	ETXS541	서열식별번호: 318	0.7	0.39
ETXM272	ETXS544	서열식별번호: 159	ETXS543	서열식별번호: 319	0.56	0.22
ETXM273	ETXS546	서열식별번호: 160	ETXS545	서열식별번호: 320	0.58	0.27
ETXM274	ETXS548	서열식별번호: 161	ETXS547	서열식별번호: 321	0.71	0.34
ETXM275	ETXS550	서열식별번호: 162	ETXS549	서열식별번호: 322	0.78	0.51
ETXM276	ETXS552	서열식별번호: 163	ETXS551	서열식별번호: 323	0.93	0.43
ETXM277	ETXS554	서열식별번호: 164	ETXS553	서열식별번호: 324	1.12	0.76
ETXM278	ETXS556	서열식별번호: 165	ETXS555	서열식별번호: 325	0.75	0.35
ETXM279	ETXS558	서열식별번호: 166	ETXS557	서열식별번호: 326	1.02	1.01
ETXM280	ETXS560	서열식별번호: 167	ETXS559	서열식별번호: 327	1.01	0.9
ETXM281	ETXS562	서열식별번호: 168	ETXS561	서열식별번호: 328	1.2	0.98
ETXM282	ETXS564	서열식별번호: 169	ETXS563	서열식별번호: 329	1.23	0.98
ETXM283	ETXS566	서열식별번호: 170	ETXS565	서열식별번호: 330	1.22	0.91
ETXM284	ETXS568	서열식별번호: 171	ETXS567	서열식별번호: 331	0.97	0.45
ETXM285	ETXS570	서열식별번호: 172	ETXS569	서열식별번호: 332	1.34	0.94
ETXM286	ETXS572	서열식별번호: 173	ETXS571	서열식별번호: 333	0.88	0.48
ETXM287	ETXS574	서열식별번호: 174	ETXS573	서열식별번호: 334	0.84	0.64
ETXM288	ETXS576	서열식별번호: 175	ETXS575	서열식별번호: 335	0.85	0.43
ETXM289	ETXS578	서열식별번호: 176	ETXS577	서열식별번호: 336	0.76	0.42
ETXM290	ETXS580	서열식별번호: 177	ETXS579	서열식별번호: 337	0.81	0.45
ETXM291	ETXS582	서열식별번호: 178	ETXS581	서열식별번호: 338	0.81	0.4
ETXM292	ETXS584	서열식별번호: 179	ETXS583	서열식별번호: 339	0.48	0.28
ETXM293	ETXS586	서열식별번호: 180	ETXS585	서열식별번호: 340	0.56	0.25
ETXM294	ETXS588	서열식별번호: 181	ETXS587	서열식별번호: 341	0.62	0.32
ETXM295	ETXS590	서열식별번호: 182	ETXS589	서열식별번호: 342	1	0.67
ETXM296	ETXS592	서열식별번호: 183	ETXS591	서열식별번호: 343	0.71	0.5
ETXM297	ETXS594	서열식별번호: 184	ETXS593	서열식별번호: 344	0.74	0.46
ETXM298	ETXS596	서열식별번호: 185	ETXS595	서열식별번호: 345	0.65	0.29
ETXM299	ETXS598	서열식별번호: 186	ETXS597	서열식별번호: 346	0.82	0.65
ETXM300	ETXS600	서열식별번호: 187	ETXS599	서열식별번호: 347	0.81	0.6

[1991]

ETXM301	ETXS602	서열식별번호: 188	ETXS601	서열식별번호: 348	0.97	0.94
ETXM302	ETXS604	서열식별번호: 189	ETXS603	서열식별번호: 349	1.13	0.85
ETXM303	ETXS606	서열식별번호: 190	ETXS605	서열식별번호: 350	1.08	0.69
ETXM304	ETXS608	서열식별번호: 191	ETXS607	서열식별번호: 351	0.99	0.41
ETXM305	ETXS610	서열식별번호: 192	ETXS609	서열식별번호: 352	1.14	0.78
ETXM306	ETXS612	서열식별번호: 193	ETXS611	서열식별번호: 353	0.74	0.43
ETXM307	ETXS614	서열식별번호: 194	ETXS613	서열식별번호: 354	0.81	0.53
ETXM308	ETXS616	서열식별번호: 195	ETXS615	서열식별번호: 355	0.68	0.36
ETXM309	ETXS618	서열식별번호: 196	ETXS617	서열식별번호: 356	0.63	0.26
ETXM310	ETXS620	서열식별번호: 197	ETXS619	서열식별번호: 357	0.76	0.43
ETXM311	ETXS622	서열식별번호: 198	ETXS621	서열식별번호: 358	0.71	0.36
ETXM312	ETXS624	서열식별번호: 199	ETXS623	서열식별번호: 359	0.62	0.25
ETXM313	ETXS626	서열식별번호: 200	ETXS625	서열식별번호: 360	0.79	0.31
ETXM314	ETXS628	서열식별번호: 201	ETXS627	서열식별번호: 361	0.65	0.25
ETXM315	ETXS630	서열식별번호: 202	ETXS629	서열식별번호: 362	0.96	0.66

[1992]

[1993] ZPI:

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	서열식별번호 (AS - mod)	센스 가닥 ID	서열식별번호 (SS - mod)	평균 상대 발현/0.1 nM	평균 상대 발현/1 nM
ETXM436	ETXS872	서열식별번호: 203	ETXS871	서열식별번호: 363	0.72	0.44
ETXM437	ETXS874	서열식별번호: 204	ETXS873	서열식별번호: 364	0.98	0.47
ETXM438	ETXS876	서열식별번호: 205	ETXS875	서열식별번호: 365	1.05	0.75
ETXM439	ETXS878	서열식별번호: 206	ETXS877	서열식별번호: 366	0.91	0.49
ETXM440	ETXS880	서열식별번호: 207	ETXS879	서열식별번호: 367	0.91	0.46
ETXM441	ETXS882	서열식별번호: 208	ETXS881	서열식별번호: 368	0.74	0.36
ETXM442	ETXS884	서열식별번호: 209	ETXS883	서열식별번호: 369	0.62	0.36
ETXM443	ETXS886	서열식별번호: 210	ETXS885	서열식별번호: 370	0.73	0.3
ETXM444	ETXS888	서열식별번호: 211	ETXS887	서열식별번호: 371	1	0.59
ETXM445	ETXS890	서열식별번호: 212	ETXS889	서열식별번호: 372	0.71	0.37
ETXM446	ETXS892	서열식별번호: 213	ETXS891	서열식별번호: 373	0.73	0.27
ETXM447	ETXS894	서열식별번호: 214	ETXS893	서열식별번호: 374	0.81	0.39
ETXM448	ETXS896	서열식별번호: 215	ETXS895	서열식별번호: 375	0.81	0.61
ETXM449	ETXS898	서열식별번호: 216	ETXS897	서열식별번호: 376	0.91	0.8
ETXM450	ETXS900	서열식별번호: 217	ETXS899	서열식별번호: 377	0.97	0.52
ETXM451	ETXS902	서열식별번호: 218	ETXS901	서열식별번호: 378	0.96	0.61
ETXM452	ETXS904	서열식별번호: 219	ETXS903	서열식별번호: 379	0.4	0.24
ETXM453	ETXS906	서열식별번호: 220	ETXS905	서열식별번호: 380	0.62	0.3
ETXM454	ETXS908	서열식별번호: 221	ETXS907	서열식별번호: 381	0.81	0.46
ETXM455	ETXS910	서열식별번호: 222	ETXS909	서열식별번호: 382	0.94	0.68
ETXM456	ETXS912	서열식별번호: 223	ETXS911	서열식별번호: 383	0.75	0.36
ETXM457	ETXS914	서열식별번호: 224	ETXS913	서열식별번호: 384	0.98	0.52
ETXM458	ETXS916	서열식별번호: 225	ETXS915	서열식별번호: 385	1	0.61
ETXM459	ETXS918	서열식별번호: 226	ETXS917	서열식별번호: 386	0.92	0.44
ETXM460	ETXS920	서열식별번호: 227	ETXS919	서열식별번호: 387	0.86	0.4
ETXM461	ETXS922	서열식별번호: 228	ETXS921	서열식별번호: 388	0.84	0.27
ETXM462	ETXS924	서열식별번호: 229	ETXS923	서열식별번호: 389	0.72	0.33
ETXM463	ETXS926	서열식별번호: 230	ETXS925	서열식별번호: 390	0.76	0.35
ETXM464	ETXS928	서열식별번호: 231	ETXS927	서열식별번호: 391	0.95	0.55

[1994]

ETXM465	ETXS930	서열식별번호: 232	ETXS929	서열식별번호: 392	0.77	0.36
ETXM466	ETXS932	서열식별번호: 233	ETXS931	서열식별번호: 393	0.84	0.33
ETXM467	ETXS934	서열식별번호: 234	ETXS933	서열식별번호: 394	0.91	0.39
ETXM468	ETXS936	서열식별번호: 235	ETXS935	서열식별번호: 395	1.14	0.8
ETXM469	ETXS938	서열식별번호: 236	ETXS937	서열식별번호: 396	1.17	0.67
ETXM470	ETXS940	서열식별번호: 237	ETXS939	서열식별번호: 397	1.12	0.79
ETXM471	ETXS942	서열식별번호: 238	ETXS941	서열식별번호: 398	1.16	0.86
ETXM472	ETXS944	서열식별번호: 239	ETXS943	서열식별번호: 399	0.49	0.25
ETXM473	ETXS946	서열식별번호: 240	ETXS945	서열식별번호: 400	0.91	0.34
ETXM474	ETXS948	서열식별번호: 241	ETXS947	서열식별번호: 401	1.12	0.68
ETXM475	ETXS950	서열식별번호: 242	ETXS949	서열식별번호: 402	1.25	0.84
ETXM476	ETXS952	서열식별번호: 243	ETXS951	서열식별번호: 403	0.87	0.42
ETXM477	ETXS954	서열식별번호: 244	ETXS953	서열식별번호: 404	1.12	0.52
ETXM478	ETXS956	서열식별번호: 245	ETXS955	서열식별번호: 405	1.03	0.62
ETXM479	ETXS958	서열식별번호: 246	ETXS957	서열식별번호: 406	1.13	0.51
ETXM480	ETXS960	서열식별번호: 247	ETXS959	서열식별번호: 407	0.93	0.56
ETXM481	ETXS962	서열식별번호: 248	ETXS961	서열식별번호: 408	0.89	0.36
ETXM482	ETXS964	서열식별번호: 249	ETXS963	서열식별번호: 409	0.68	0.46
ETXM483	ETXS966	서열식별번호: 250	ETXS965	서열식별번호: 410	0.82	0.5
ETXM484	ETXS968	서열식별번호: 251	ETXS967	서열식별번호: 411	1.06	0.74
ETXM485	ETXS970	서열식별번호: 252	ETXS969	서열식별번호: 412	0.91	0.41
ETXM486	ETXS972	서열식별번호: 253	ETXS971	서열식별번호: 413	0.68	0.23
ETXM487	ETXS974	서열식별번호: 254	ETXS973	서열식별번호: 414	0.8	0.31
ETXM488	ETXS976	서열식별번호: 255	ETXS975	서열식별번호: 415	0.89	0.64
ETXM489	ETXS978	서열식별번호: 256	ETXS977	서열식별번호: 416	0.89	0.67
ETXM490	ETXS980	서열식별번호: 257	ETXS979	서열식별번호: 417	0.91	0.56
ETXM491	ETXS982	서열식별번호: 258	ETXS981	서열식별번호: 418	1.06	0.75
ETXM492	ETXS984	서열식별번호: 259	ETXS983	서열식별번호: 419	0.43	0.22
ETXM493	ETXS986	서열식별번호: 260	ETXS985	서열식별번호: 420	0.59	0.33
ETXM494	ETXS988	서열식별번호: 261	ETXS987	서열식별번호: 421	0.93	0.59
ETXM495	ETXS990	서열식별번호: 262	ETXS989	서열식별번호: 422	1.08	0.74
ETXM496	ETXS992	서열식별번호: 263	ETXS991	서열식별번호: 423	0.73	0.42
ETXM497	ETXS994	서열식별번호: 264	ETXS993	서열식별번호: 424	1.01	0.59
ETXM498	ETXS996	서열식별번호: 265	ETXS995	서열식별번호: 425	0.95	0.59
ETXM499	ETXS998	서열식별번호: 266	ETXS997	서열식별번호: 426	1.08	0.53

[1995]

ETXM500	ETXS1000	서열식별번호: 267	ETXS999	서열식별번호: 427	0.87	0.46
ETXM501	ETXS1002	서열식별번호: 268	ETXS1001	서열식별번호: 428	0.6	0.27
ETXM502	ETXS1004	서열식별번호: 269	ETXS1003	서열식별번호: 429	0.6	0.28
ETXM503	ETXS1006	서열식별번호: 270	ETXS1005	서열식별번호: 430	0.73	0.36
ETXM504	ETXS1008	서열식별번호: 271	ETXS1007	서열식별번호: 431	0.9	0.68
ETXM505	ETXS1010	서열식별번호: 272	ETXS1009	서열식별번호: 432	0.72	0.36
ETXM506	ETXS1012	서열식별번호: 273	ETXS1011	서열식별번호: 433	0.62	0.25
ETXM507	ETXS1014	서열식별번호: 274	ETXS1013	서열식별번호: 434	1.21	0.33
ETXM508	ETXS1016	서열식별번호: 275	ETXS1015	서열식별번호: 435	1.08	0.83
ETXM509	ETXS1018	서열식별번호: 276	ETXS1017	서열식별번호: 436	1.09	0.85
ETXM510	ETXS1020	서열식별번호: 277	ETXS1019	서열식별번호: 437	0.98	0.62
ETXM511	ETXS1022	서열식별번호: 278	ETXS1021	서열식별번호: 438	0.81	0.87
ETXM512	ETXS1024	서열식별번호: 279	ETXS1023	서열식별번호: 439	0.34	0.17
ETXM513	ETXS1026	서열식별번호: 280	ETXS1025	서열식별번호: 440	0.49	0.22
ETXM514	ETXS1028	서열식별번호: 281	ETXS1027	서열식별번호: 441	0.84	0.56
ETXM515	ETXS1030	서열식별번호: 282	ETXS1029	서열식별번호: 442	0.93	0.74

[1996]

[1997]

표 7 - 용량-반응 데이터 표

[1998] HCII:

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	서열식별번호 (AS - mod)	센스 가닥 ID	서열식별번호 (SS - mod)	IC ₅₀ [pM]	% 최대 억제
ETXM253	ETXS506	서열식별번호: 140	ETXS505	서열식별번호: 300	294	82
ETXM258	ETXS516	서열식별번호: 145	ETXS515	서열식별번호: 305	212	89
ETXM272	ETXS544	서열식별번호: 159	ETXS543	서열식별번호: 319	348	84
ETXM273	ETXS546	서열식별번호: 160	ETXS545	서열식별번호: 320	320	86
ETXM293	ETXS586	서열식별번호: 180	ETXS585	서열식별번호: 340	213	73
ETXM309	ETXS618	서열식별번호: 196	ETXS617	서열식별번호: 356	253	72
ETXM313	ETXS626	서열식별번호: 200	ETXS625	서열식별번호: 360	327	84
ETXM314	ETXS628	서열식별번호: 201	ETXS627	서열식별번호: 361	214	81

[1999]

[2000] ZPI:

듀플렉스 ID	안티센스 가닥 ID	서열식별번호 (AS - mod)	센스 가닥 ID	서열식별번호 (SS - mod)	IC ₅₀ [pM]	% 최대 억제
ETXM452	ETXS904	서열식별번호: 219	ETXS903	서열식별번호: 379	82	78
ETXM472	ETXS944	서열식별번호: 239	ETXS943	서열식별번호: 399	130	77
ETXM492	ETXS984	서열식별번호: 259	ETXS983	서열식별번호: 419	47	84
ETXM500	ETXS1000	서열식별번호: 267	ETXS999	서열식별번호: 427	607	70
ETXM501	ETXS1002	서열식별번호: 268	ETXS1001	서열식별번호: 428	190	74
ETXM502	ETXS1004	서열식별번호: 269	ETXS1003	서열식별번호: 429	132	76
ETXM503	ETXS1006	서열식별번호: 270	ETXS1005	서열식별번호: 430	322	75
ETXM505	ETXS1010	서열식별번호: 272	ETXS1009	서열식별번호: 432	199	72
ETXM506	ETXS1012	서열식별번호: 273	ETXS1011	서열식별번호: 433	162	82
ETXM512	ETXS1024	서열식별번호: 279	ETXS1023	서열식별번호: 439	76	84
ETXM513	ETXS1026	서열식별번호: 280	ETXS1025	서열식별번호: 440	146	77

[2001]

[2002] 실시예 11: 인간 Huh7 세포에서의 ZPI 및 B4GALT1 발현의 억제에 대한 용량-반응

[2003] Huh7 세포 (인간 간세포-유래 세포주, JCRB 세포 은행으로부터 입수함)를 10% FBS로 보충된 돌베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 37°C에서 5% CO₂의 분위기 하에 유지하였다. 0.1 nM 및 1 nM의 표적에 대해 설계된 siRNA 듀플렉스 또는 음성 대조군 siRNA로 세포를 형질감염시켰다. 9.7 μl 옵티-MEM (썬모피셔) + 0.3 μl 리포펙타민 RNAiMAX (썬모피셔)를 10 μl의 각각의 siRNA 듀플렉스에 첨가함으로써 형질감염을 수행하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 20,000개의 Huh7 세포를 함유하는 완전 성장 배지 100 μL에 첨가하였다. 세포를 37°C/5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, RNeasy 96 키트 (퀴아젠)를 사용하여 총 RNA 정제하였다. 각각의 듀플렉스를 이중 웰에서의 형질감염에 의해 시험하고, 실험을 3회 반복하였다.

[2004] cDNA 합성을 패스트킹 RT 키트 (gDNase 포함) 키트 (티안젠)를 사용하여 수행하였다. 실시간 정량적 PCR (qPCR)을 택맨 유전자 발현 검정 키트 (썬모피셔 사이언티픽)를 사용하여 인간 B4GALT1 (Hs00155245_m1), 인간 ZPI (Hs01547819_m1) 및 인간 GAPDH (Hs02786624_g1)에 특이적인 프라이머로 ABI 프리즘 7900HT 또는 ABI 퀀트 스튜디오 7 상에서 수행하였다.

[2005] qPCR을 각각의 웰로부터 유래된 cDNA에 대해 이중으로 수행하고, 평균 Ct를 계산하였다. 상대적 표적 발현은 GAPDH에 대해 정규화되고 비처리된 세포에 대해 상대적인 비교 Ct (ΔΔCt) 방법을 사용하여 평균 Ct 값으로부터 계산하였다.

[2006] ZPI의 억제에 대해, siRNA 듀플렉스 ETXM1184 및 ETXM1199를 시험하였다 (도 10). B4GALT1의 억제에 대해, siRNA 듀플렉스 ETXM1200, ETXM1201, ETXM 1203 및 ETXM1204를 시험하였다 (도 11 및 12).

[2007] 실시예 12: 혈우병 마우스 모델에서의 생체내 효능 데이터

[2008] 혈관절증은 관절 공간으로의 출혈로서 정의되며, 이는 혈우병의 공통 특색이다. 반복된 혈관절증의 장기 결과는 혈우병성 관절병증으로 공지된 영구적 관절 질환의 발생이다. 혈우병 환자의 약 50%에서 중증 관절병증이 발생하여, 이는 만성 관절통, 감소된 운동 및 기능 범위, 및 감소된 삶의 질을 초래한다. 혈우병성 관절병증은

활막 증식증, 만성 염증, 섬유증 및 혈철증을 특징으로 한다.

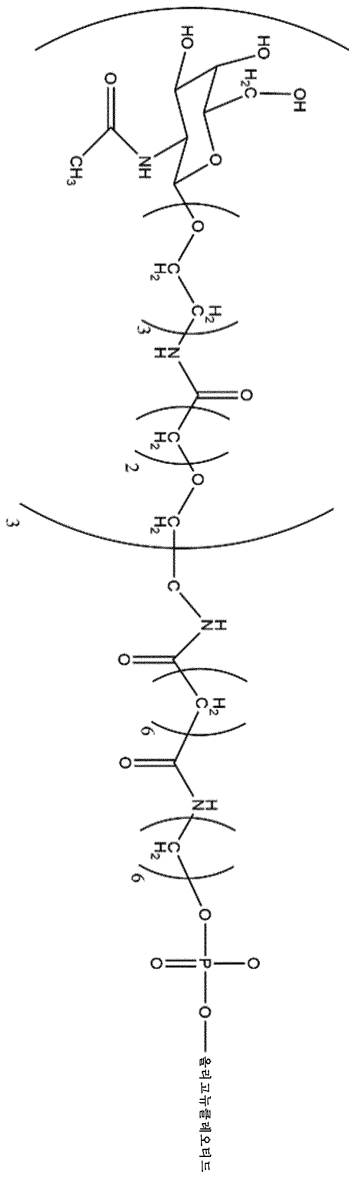
- [2009] 사용된 혈관질환의 모델은 Haem A 마우스에서의 무릎 출혈의 유도 및 적절한 배경 야생형 (WT) 계통이었으며, 관절 내로의 출혈의 진행을 손상 후 10일까지 모니터링하였다. 동일한 연구를 2회 수행하여 분석을 위한 동물의 수를 증가시켰다.
- [2010] 이들 반복 연구의 목적은 ETXM1184의 예방적 투여가 관절 출혈 손상 후 A형 혈우병 마우스에서 혈관질환을 감소시킬 수 있음을 입증하는 것이었다. 피투시란 (항트롬빈 (AT)을 표적화하는 siRNA)을 참조로서 사용하였다. 애드베이트 (재조합 FVIII)를 양성 대조군으로서 사용하였다.
- [2011] 이를 위해, 총 20마리의 Haem A 마우스 (Bi, L., Lawler, A., Antonarakis, S. et al. Targeted disruption of the mouse factor VIII gene produces a model of haemophilia A. Nat Genet 10, 119-121 (1995). <https://doi.org/10.1038/ng0595-119>) 및 10마리의 WT 마우스를 본 연구에 사용하였다:

군	마우스 계통	치료	투여 시간 (손상 전; 일)	종결 시간 (손상 후; 일)	N
1	WT	비히클	-8	10	10
2	Haem A	비히클	-8	10	10
3	Haem A	피투시란 - 3 mg/kg s.c	-8	10	10
4	Haem A	피투시란 - 10 mg/kg s.c	-8	10	10
5	Haem A	ETXM1184 - 3 mg/kg s.c.	-8	10	10
6	Haem A	ETXM1184 - 10 mg/kg s.c.	-8	10	10
7	Haem A	FVIII (애드베이트) - 300 IU/kg i.v	15 분	10	10

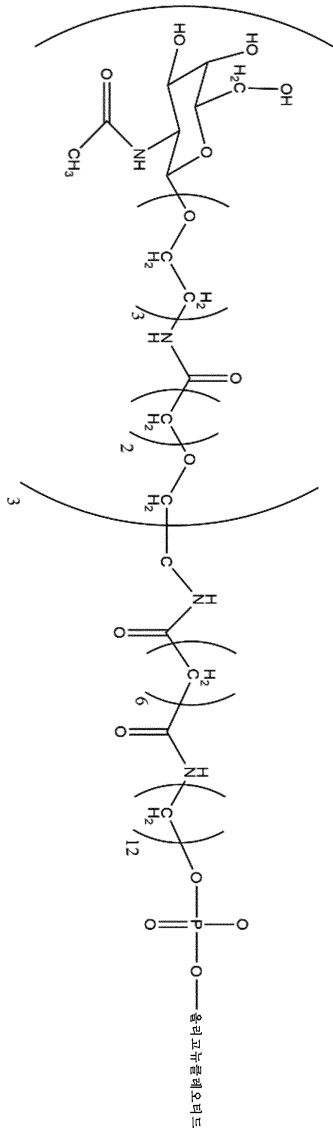
- [2012]
- [2013] 무릎 출혈 유도 8일 전에, 마우스에 GalNAc-siRNA 구축물 ETXM1184, 피투시란 또는 비히클 (0.9% 염수)을 5 ml/kg의 용량 부피로 피하 (s.c.) 주사하였다. 애드베이트를 관절 출혈 유도 15분 전에 정맥내로 주사하였다.
- [2014] 무릎 출혈을 유도하기 위해, 마우스를 칭량하고, 이소플루란 흡입 마취제를 사용하여 마취시켰다. 양쪽 다리를 면도하여 무릎 관절을 노출시켰다. 마우스에게 무릎각을 위해 10 ml/kg의 부프레노르핀을 피하 주사하고, 양 무릎의 직경을 전자 캘리퍼로 측정하였다. 후속적으로, 양 무릎을 70% 에탄올로 닦았다.
- [2015] 30 G 멸균 피하 바늘을 한 무릎의 슬개하 인대에 삽입하였다. 주사된 무릎을 좌측과 우측 사이에서 무작위화하고, 주사된 측면을 기록하였다. 마우스를 마취제로부터 제거하고, 가온된 케이지에서 회복시킨 후, 홈 케이지로 돌려보냈다.
- [2016] 마우스를 처음 6시간 동안 정기적으로 모니터링하고, 부프레노르핀을 손상 6시간 후에 진통에 대해 10 ml/kg으로 피하 주사하였다. 손상된 무릎의 시각적 출혈 점수 (VBS)를 손상 후 72시간 및 10일에 평가하였다.
- [2017] 모든 마우스를 과도한 혈액 손실의 임상 징후에 대해 매일 주의깊게 검사하였다. 과도한 혈액 손실, 입모, 케이지 메이트로부터 물러남 또는 쪼그림의 임상 징후를 나타내는 마우스는 복지상의 이유로 사망시켰다.
- [2018] 마우스를 손상 후 10일에 연구로부터 중단시켰다.
- [2019] 시트레이트 처리된 혈액 샘플을 이소플루란 마취 하에 심장 천자에 의해 채취하고, 혈장을 제조하고, 분취물을 드라이 아이스 상에서 동결시킨 후, -80°C에서 저장하였다. 이를 위해, 혈액을 3.8% 시트르산나트륨 내로 1 대 9의 비로 수집한 후, 7000 x g에서 10분 동안 4°C에서 원심분리하였다. 상세하게, 하기 단계를 수행하였다:
- [2020] 1. 심장 천자에 의해 혈액을 수집한다.
- [2021] 2. 시린지 및 바늘을 시트르산나트륨 용액 (3.8%)으로 플러싱하여, 용액을 시린지의 허브에 남긴다 (~30 µl).
- [2022] 3. 혈액 수집 후, 샘플을 1.5 ml 마이크로원심분리 튜브 내로 배출하고, 충분한 시트르산나트륨 용액 (3.8%)을 첨가하여 1:9 비의 시트르산나트륨:혈액을 달성하도록 한다. 시트르산나트륨 용액을 샘플에 직접 첨가하지 않고 튜브의 측면에 첨가한다. 4-6회 반전시켜 혼합한다. 샘플을 즉시 원심분리하지 않는 경우, 이용가능한 경우 냉장고에 또는 대안적으로 랩핑된 얼음 블록 상에 두고, 수집 튜브를 규칙적으로 계속 뒤집는다.
- [2023] 4. 샘플을 가능한 한 빨리 7000 x g의 스핀 속도로 10분 동안 4°C에서 원심분리하였다.
- [2024] 5. 샘플로부터 모든 혈장을 제거하고, 신선한 마이크로원심분리 튜브에 넣는다.

- [2025] 6. 혈장을 하기와 같이 사전-표지된 튜브 (써모 사이언티픽; 10775974) 내로 분취한다:
- [2026] o 잠재적 TGA 검정의 경우 30 μ l
- [2027] o 잠재적 APTT 검정의 경우 100 μ l
- [2028] o 잠재적 표적 단백질 풍부도 분석의 경우 남아있는 모든 것.
- [2029] 7. 모든 분취물을 즉시 습윤 얼음/드라이 아이스 상에 둔다.
- [2030] 8. 샘플을 습윤 얼음/드라이 아이스 상에 수송한다.
- [2031] 9. 샘플을 -20°C/-80°C 동결기로 옮겨 사용 시까지 저장한다.
- [2032] 간을 제거하고, 각각의 엽의 최대 3개의 부분을 RNA 레이터 중에 두고, 4°C에서 24 내지 72시간 동안 유지한다. 이어서, 조직을 건조 블롯팅하고, 칭량하고, -80°C에서 저장한다. 상세하게, 하기 단계를 수행하였다:
- [2033] 1. 심장 천자 직후에, 경추 탈구에 의해 마우스를 사멸시킨다.
- [2034] 2. 복벽을 절개하고, 가능한 한 신속하게 간을 제거한다.
- [2035] 3. 간을 습윤 얼음 상의 페트리 디쉬 상에 두어 샘플 분해를 최소화한다.
- [2036] 4. 하기 엽 각각으로부터 간의 3 x ~50 mg 조각을 절단한다: 좌측 외측 엽, 내측 엽, 우측 외측 엽 및 꼬리엽. 이들 간 조각을 500 μ l RNA레이터를 함유하는 사전-표지된 튜브 (1.5 ml 마이크로원심분리 튜브)에 즉시 넣고, 수집 튜브를 습윤 얼음 상에 둔다.
- [2037] a. 습윤 얼음 상에서 수송하고, 4°C에서 저장으로 옮긴다.
- [2038] b. 24-72시간의 기간 후에, 간 샘플을 블롯팅하고 칭량한다. 중량을 말단 시트에 기록한다.
- [2039] c. 장기간 저장을 위해 -80°C로 옮긴다.
- [2040] 5. 임의의 예비 간을 수집하고, 별개의 사전-표지된 수집 튜브 (2 ml 마이크로원심분리 튜브)에 넣는다.
- [2041] a. 잠재적 미래 분석을 위해 드라이 아이스 상에서 동결시킨다.
- [2042] b. 샘플을 드라이 아이스 상에 수송한다.
- [2043] c. 장기간 저장을 위해 -80°C로 옮긴다.
- [2044] 6. 동물들 간 모든 절개 도구를 세정하여 임의의 교차 오염을 방지한다.
- [2045] 피부를 다리로부터 제거하고, 무릎 관절을 측정한다. 후속적으로, 다리를 10% 포르말린에 넣은 후, 탈석회화 및 슬라이드를 제조한다. 상세하게, 하기 단계를 수행하였다:
- [2046] 1. 간을 제거한 후, 손상된 무릎과 손상되지 않은 무릎 둘 다의 직경을 측정하고 기록한다.
- [2047] 2. 양 무릎으로부터 피부를 제거한다. 시각적 출혈 점수를 수행하고, 무릎 관절을 측정한다.
- [2048] 3. 대퇴골의 상부로부터 발목 관절까지 다리를 절개하고, 무릎 및 관련 구조에 어떠한 손상도 유발하지 않도록 주의하면서 일부 과잉 근육을 제거한다. 무릎을 조직학적 분석을 위해 처리될 10% 중성 완충 포르말린을 함유하는 사전-표지된 튜브 (7 ml 바이조 튜브)에 넣는다.
- [2049] 무릎 출혈 유도 후 제3일 및 제10일 둘 다에서, GalNac-siRNA 구축물 ETXM1184를 투여받은 Haem A 마우스는 비히클 (0.9% 염수)을 투여받은 Haem A 마우스와 비교하여 감소된 시각적 출혈 점수를 나타냈다 (도 16a&b 참조). 게다가, GalNac-siRNA 구축물 ETXM1184를 투여받은 마우스의 무릎 직경은 비히클을 투여받은 마우스에 비해 무릎 출혈의 유도 후 더 빠르게 회복되었다 (도 18 (상단 우측)). 이 관찰은 손상된 및 비-손상된 피부 무릎 직경의 직경 사이의 차이를 비교함으로써 확인되었다 (도 18 (하단 좌측)).
- [2050] ETXM1184와 피투시란 사이의 비교 데이터가 도 13-18에 제공되어 있다.
- [2051] 본 발명은 범위에 있어서, 예를 들어 본 발명의 다양한 측면을 예시하기 위해 제공되는 특정한 개시된 실시양태로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 기재된 조성물 및 방법에 대한 다양한 변형은 본원의 설명 및 교시로부터 명백해질 것이다. 이러한 변형은 본 개시내용의 진정한 범주 및 취지로부터 벗어나지 않으면서 실시될 수

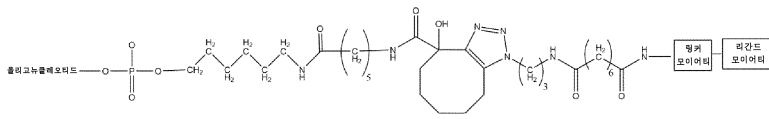
도면3



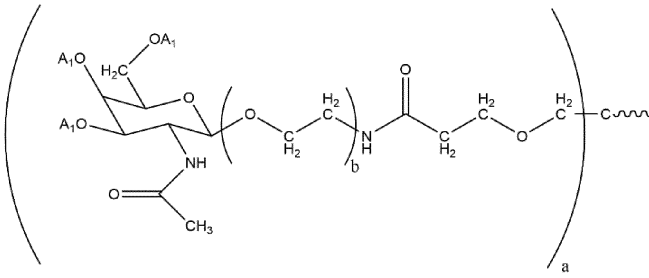
도면4



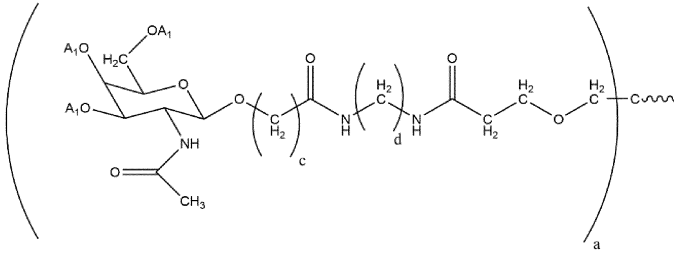
도면5ib



화학식 (V)

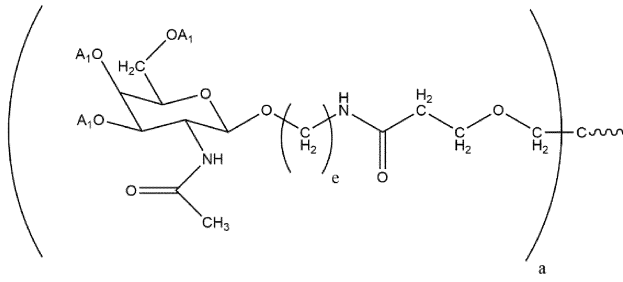


화학식 (VIa)

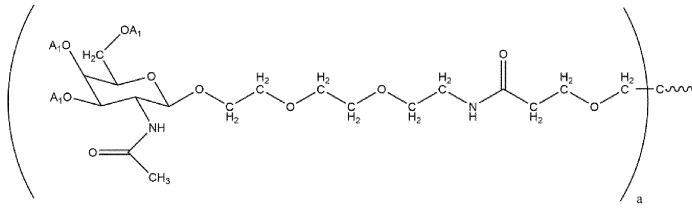


화학식 (VIb)

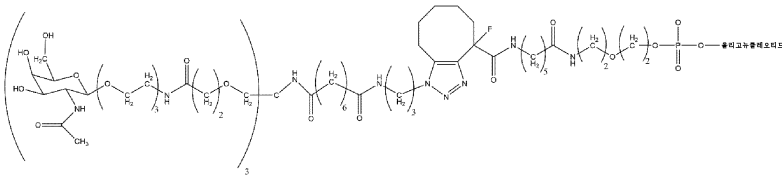
도면5ic



화학식 (VIc)

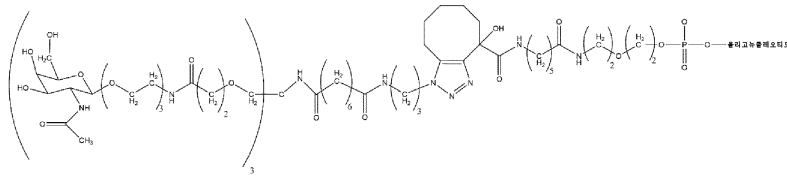


화학식 (VII)

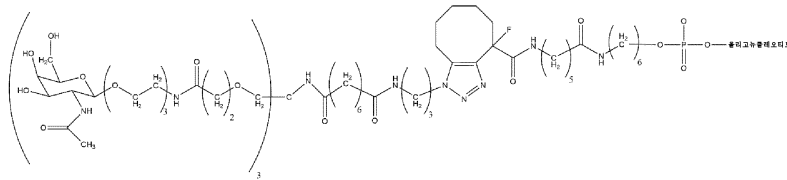


화학식 (VIII)

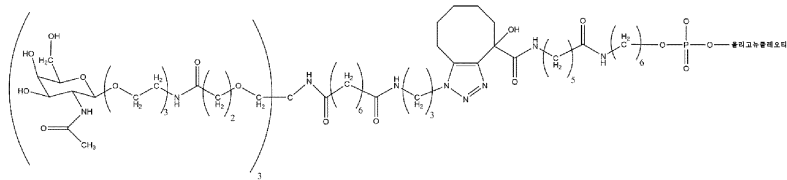
도면5id



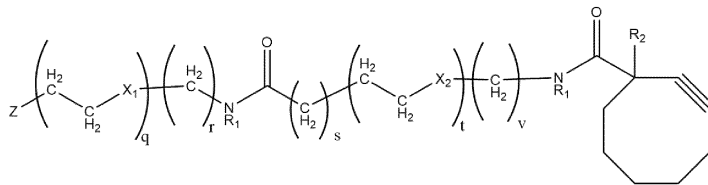
화학식 (IX)



화학식 (X)

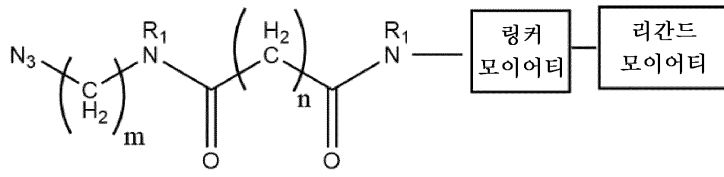


화학식 (XI)

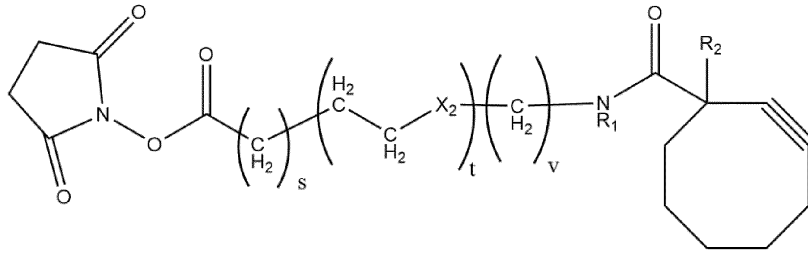


화학식 (XII)

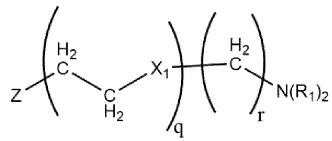
도면5ie



화학식 (XIII)

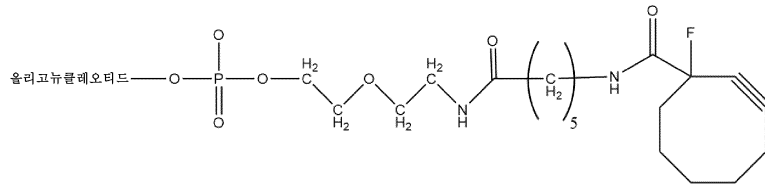


화학식 (XIV)

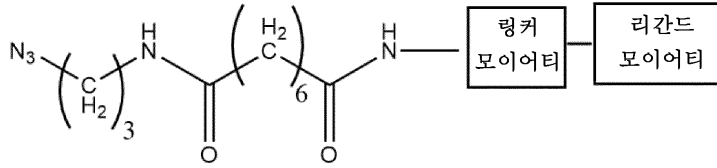


화학식 (XV)

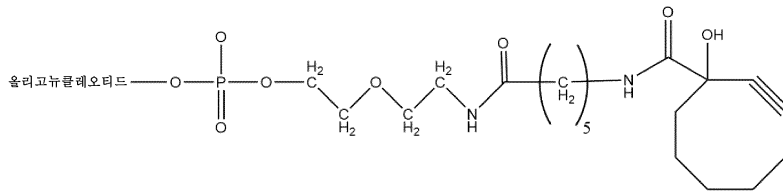
도면5if



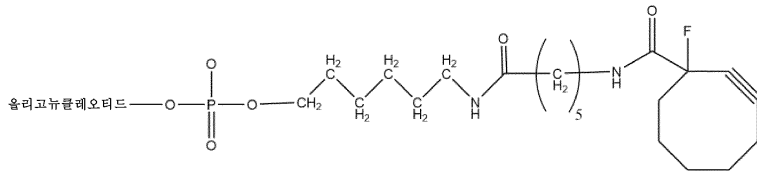
화학식 (XIIa)



화학식 (XIIIa)

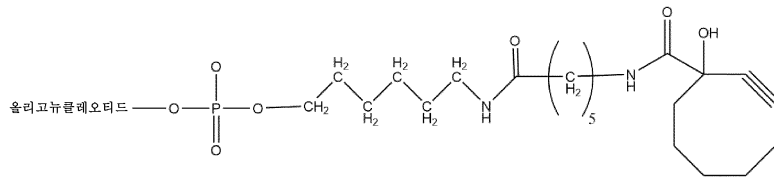


화학식 (XIIb)

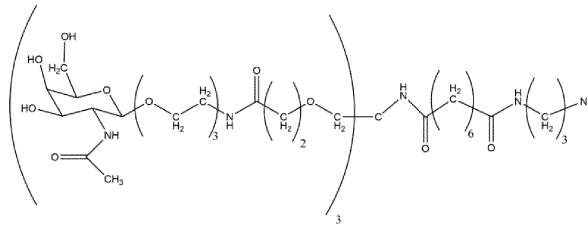


화학식 (XIIc)

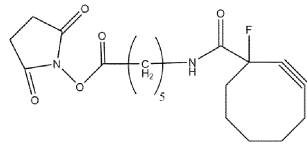
도면5ig



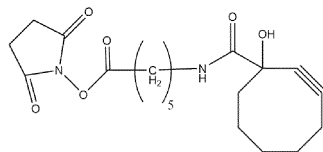
화학식 (XIIId)



화학식 (XIIIb)

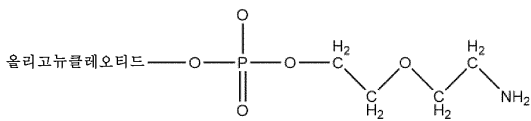


화학식 (XIVa)

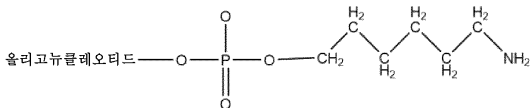


화학식 (XIVb)

도면5ih



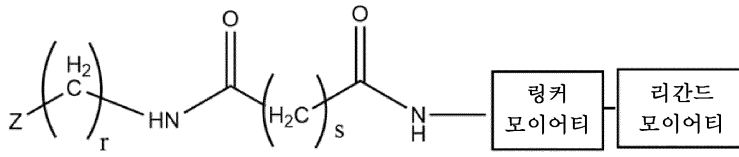
화학식 (XVa)



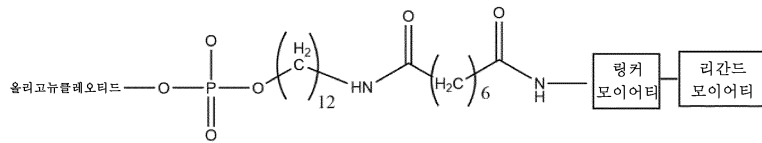
화학식 (XVb)

도면6ia

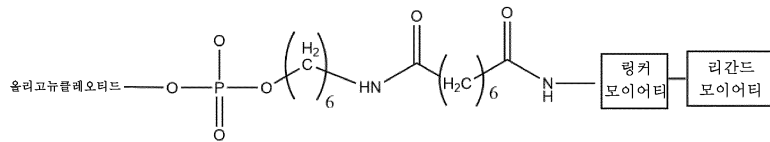
(조항 1 - 56으로부터의 화학식)



화학식 (I)

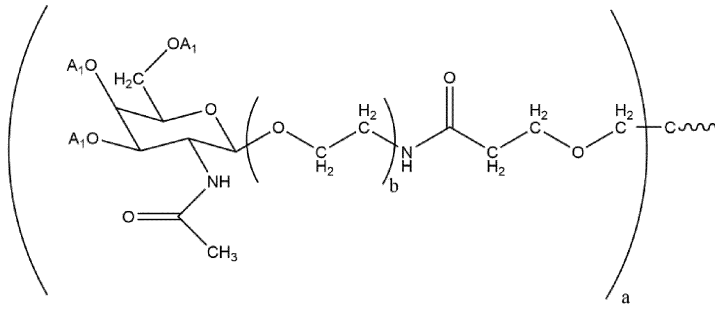


화학식 (II)

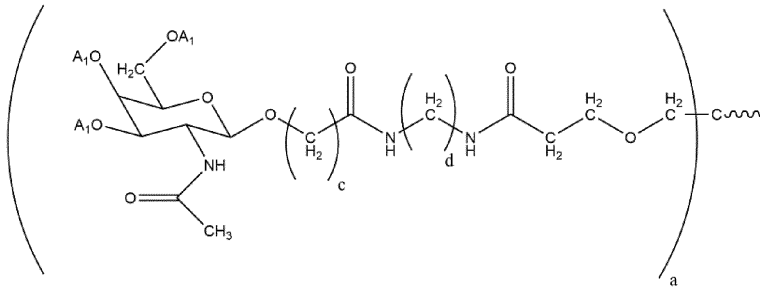


화학식 (III)

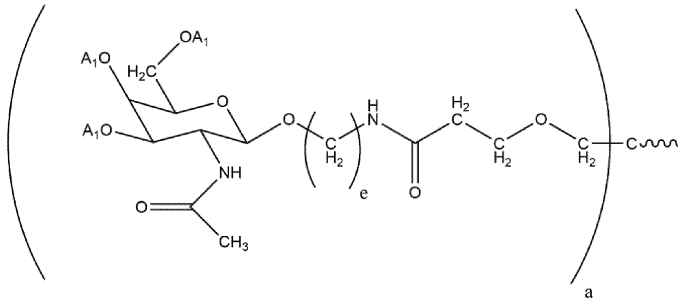
도면6ib



화학식 (IV)

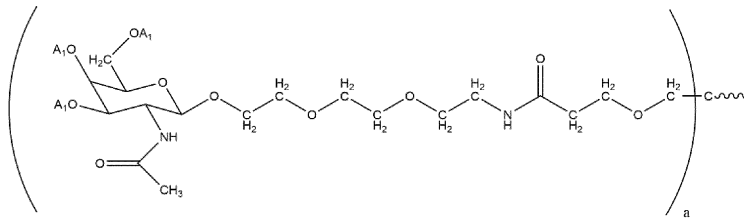


화학식 (V)

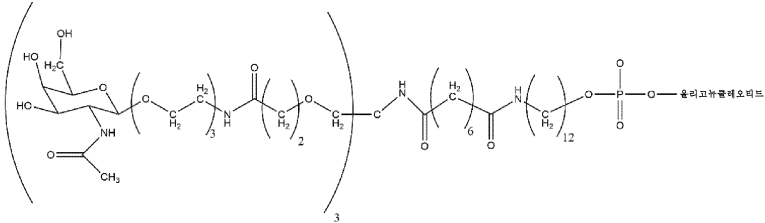


화학식 (VI)

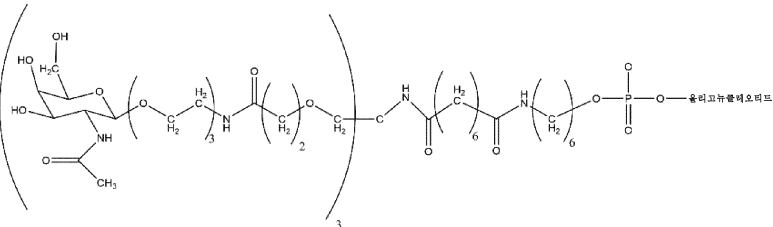
도면6ic



화학식 (VII)

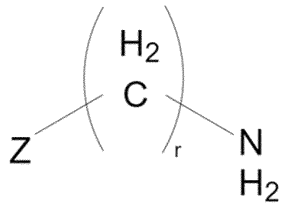


화학식 (VIII)

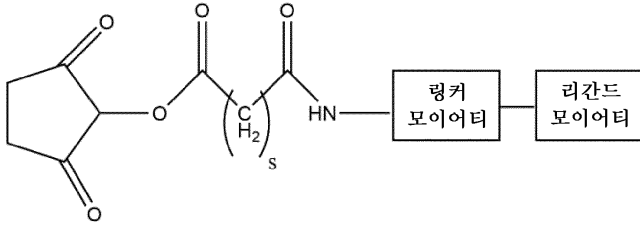


화학식 (IX)

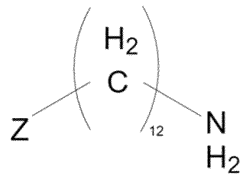
도면6id



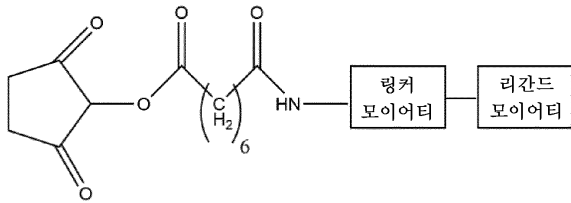
화학식 (X)



화학식 (XI)

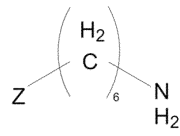


화학식 (Xa)

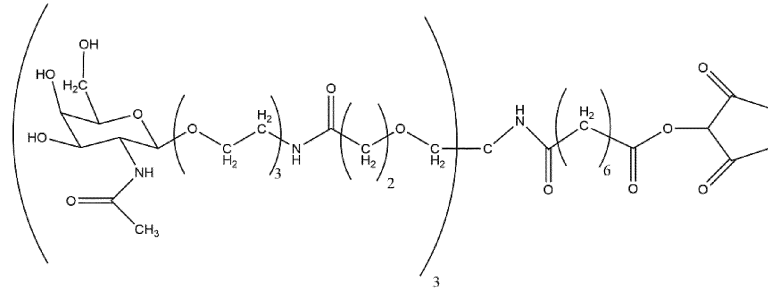


화학식 (XIa)

도면6ie



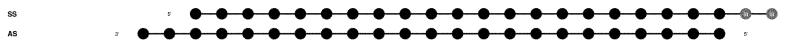
화학식 (Xb)



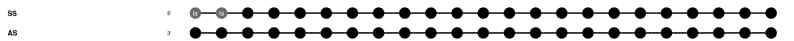
화학식 (XIIb)

도면7

도 7a:

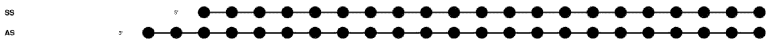


도 7b:

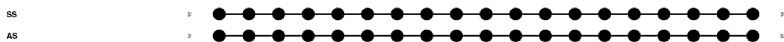


도면8

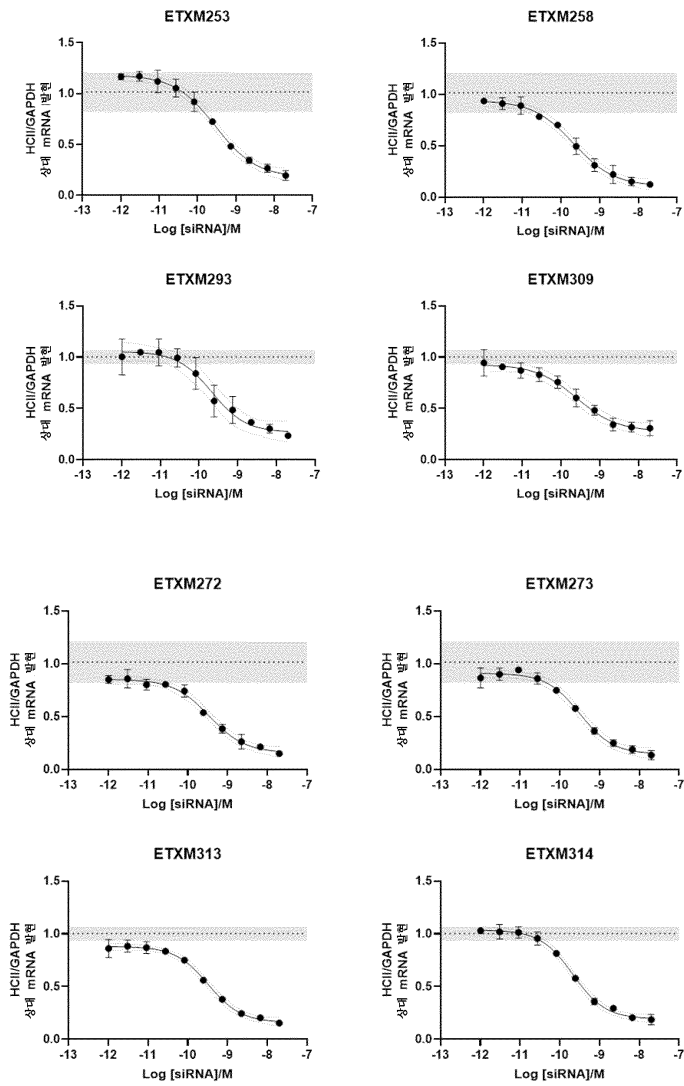
도 8a:



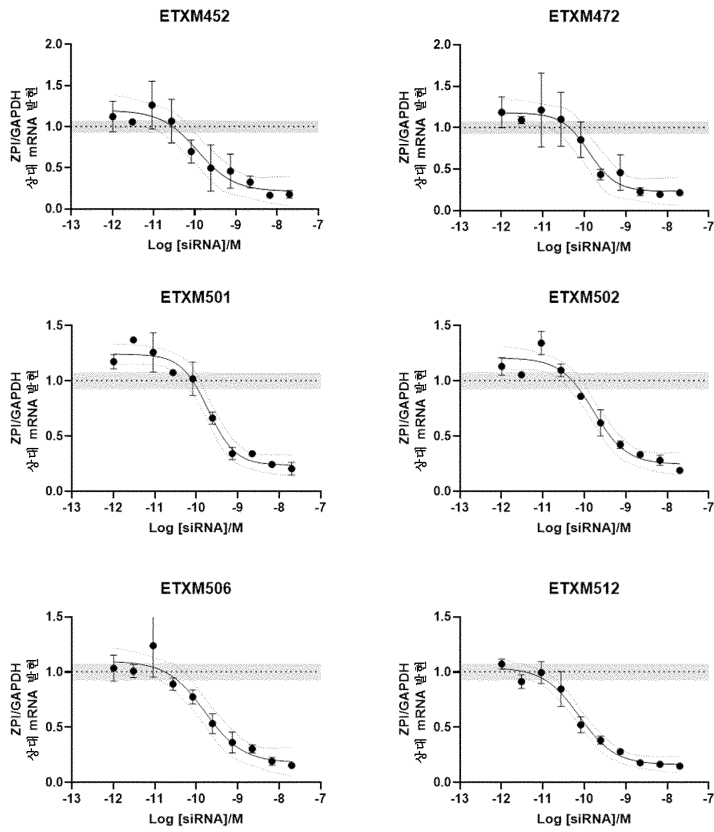
도 8b:



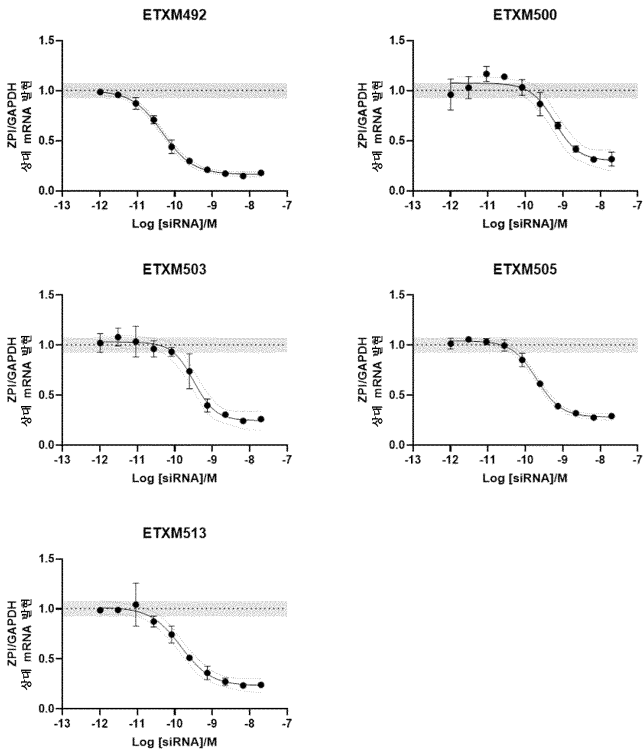
도면9ia



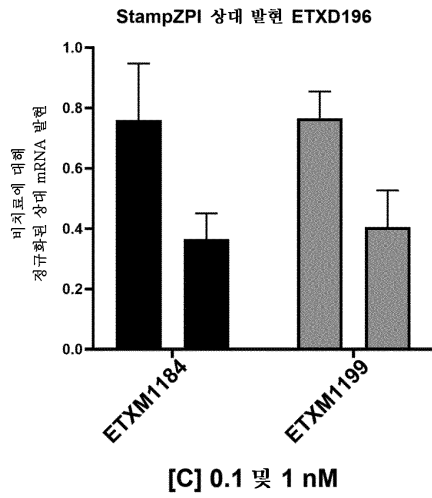
도면9ib



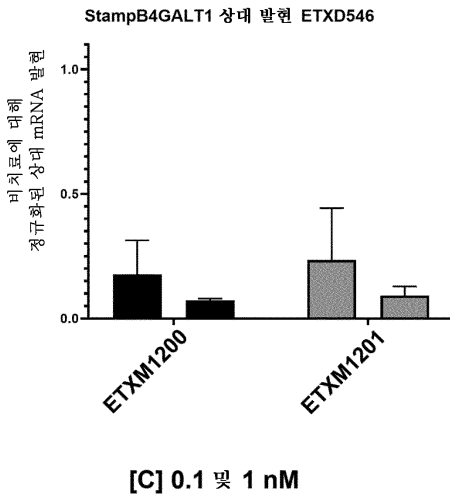
도면9ic



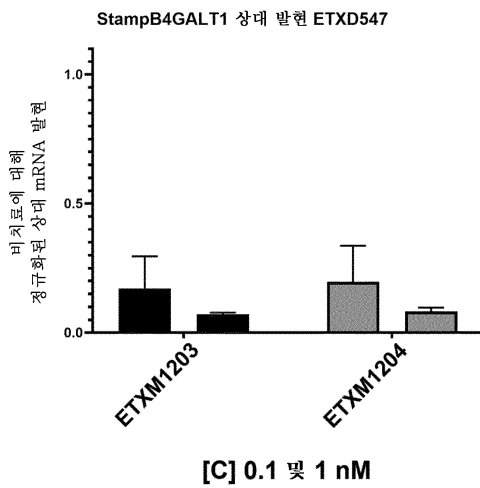
도면10



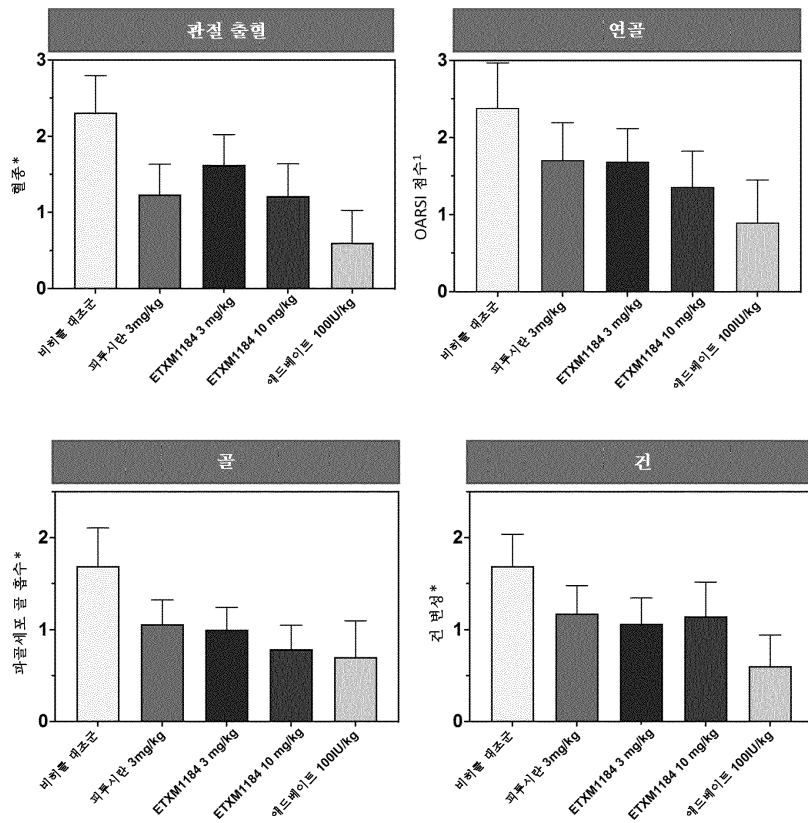
도면11



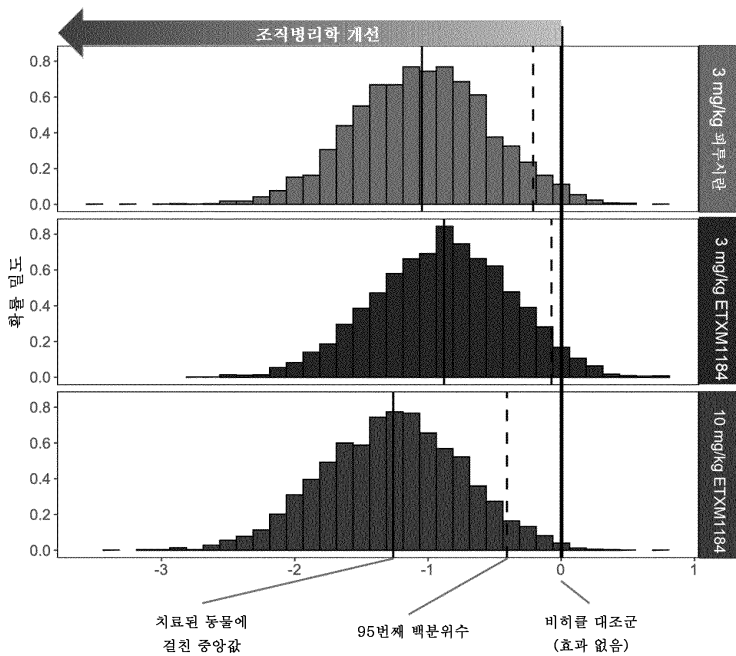
도면12



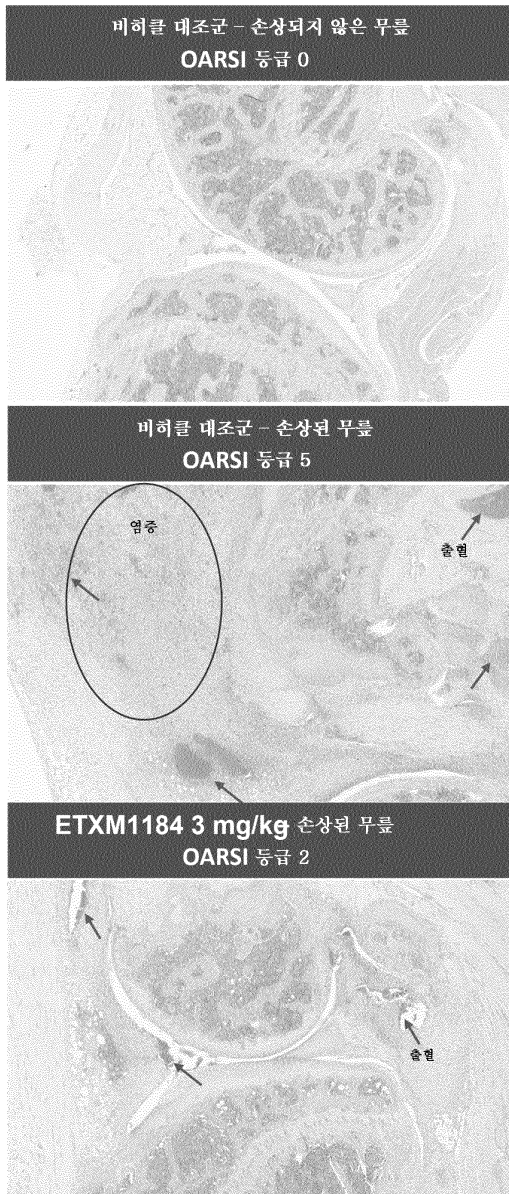
도면13



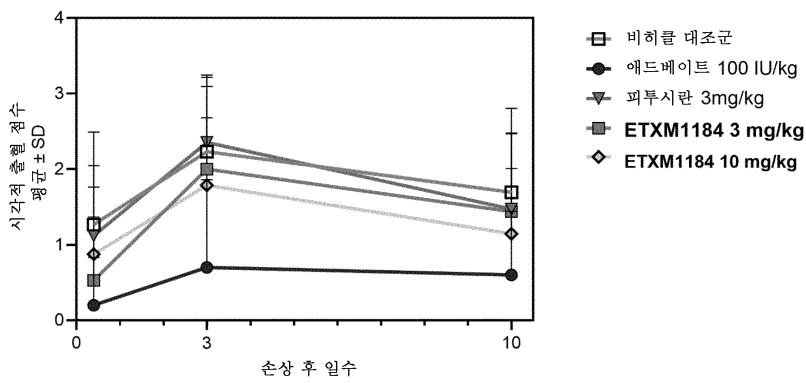
도면14



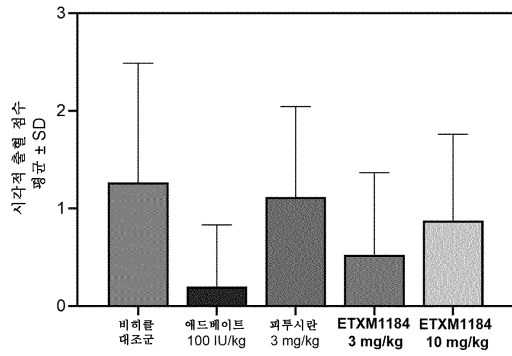
도면15



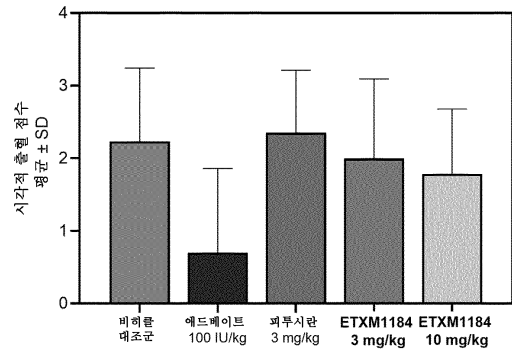
도면16a



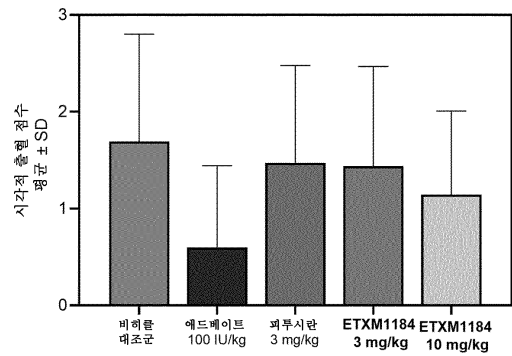
도면16ib



손상 후 6시간

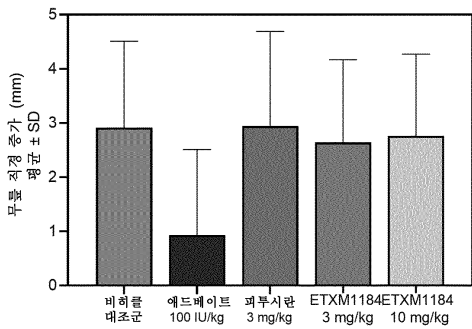
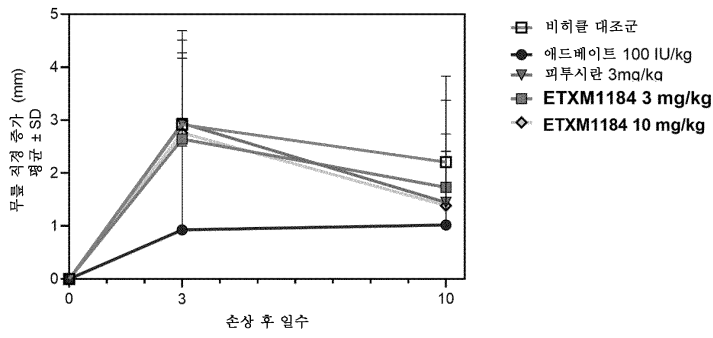


손상 후 제3일

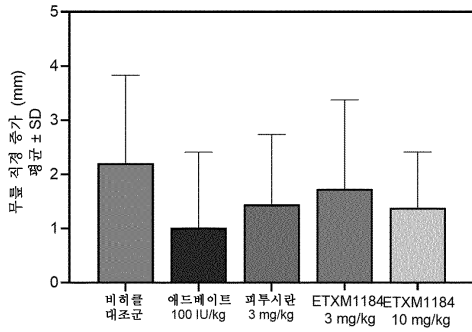


손상 후 제10일

도면17

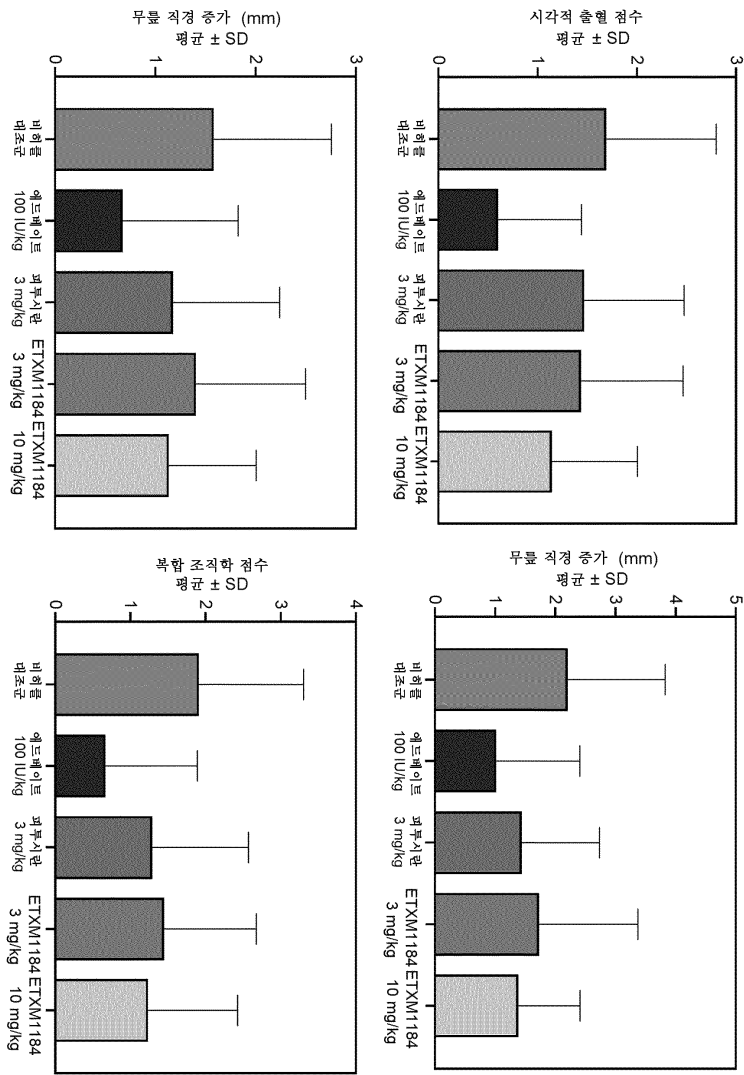


손상 후 제3일



손상 후 제10일

도면18



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.