



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0104381
(43) 공개일자 2019년09월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 47/60* (2017.01)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 9/51* (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) *C07K 14/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C07K 16/40* (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 48/0058 (2013.01)
A61K 47/60 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2019-7023167
- (22) 출원일자(국제) 2018년01월05일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년08월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/012672
- (87) 국제공개번호 WO 2018/129384
 국제공개일자 2018년07월12일
- (30) 우선권주장
 62/443,514 2017년01월06일 미국(US)
 62/561,939 2017년09월22일 미국(US)

- (71) 출원인
 어비디티 바이오사이언시스 엘엘씨
 미국, 캘리포니아 92037, 라 졸라, 노스 토리 파인스 로드 10975, 스위트 150
- (72) 발명자
 레빈 아서 에이.
 미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150
 길 앤드류 존
 미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인스 로드 10975 스위트 150
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 김진희, 김태홍

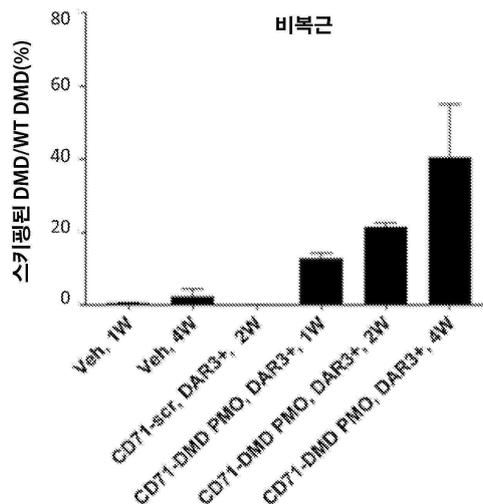
전체 청구항 수 : 총 77 항

(54) 발명의 명칭 **핵산-폴리펩티드 조성물 및 엑손 스킵핑을 유도하는 방법**

(57) 요약

본원에는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스킵핑 또는 엑손 인클루전을 유도하는 분자 및 약학적 조성물이 개시되어 있다. 또한, 본원에는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스킵핑 또는 엑손 인클루전을 유도하는 분자 또는 약학적 조성물을 포함하는, 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 기술되어 있다.

대표도 - 도15a



(52) CPC특허분류

A61K 47/6807 (2017.08)
A61K 48/0066 (2013.01)
A61K 9/51 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C07K 14/003 (2013.01)
C12N 15/113 (2013.01)

(72) 발명자

도팔라푸디 벤카타 라마나

미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인
스 로드 10975 스위트 150

코크란 마이클 카라미안

미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인
스 로드 10975 스위트 150

후양 한후아

미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인
스 로드 10975 스위트 150

버크 립

미국 92037 캘리포니아주 라 졸라 노스 토리 파인
스 로드 10975 스위트 150

명세서

청구범위

청구항 1

질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서,

피험체에게 폴리핵산 분자 접합체를 투여함으로써 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하는 단계를 포함하고;

여기서, 폴리핵산 분자 접합체는 표적 세포 결합 모이어티 및 표적화된 pre-mRNA 특이적 스플라이스 조정 폴리핵산 모이어티를 포함하고;

표적 세포 결합 모이어티는 표적화된 세포에 특이적으로 결합하고, 표적화된 pre-mRNA 특이적 스플라이스 조정 폴리핵산 모이어티는 표적화된 세포에서 표적화된 pre-mRNA 전사체의 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 표적화된 pre-mRNA 전사체에서 스플라이싱 이벤트를 유도함으로써 mRNA 전사체를 생성하고;

mRNA 전사체는 비처리 표적 세포에서의 동일한 단백질과 비교할 때 변형된 단백질을 코딩하는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 스플라이싱 이벤트가 엑손 스킵인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 스플라이싱 이벤트가 엑손 인클루전(exon inclusion)인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 질환 또는 장애가 pre-mRNA 중 하나 이상의 돌연변이를 추가로 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 질환 또는 장애가 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 질환 또는 장애가 근이영양증인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 질환 또는 장애가 듀시엔형 근이영양증인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 스플라이싱 이벤트가 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 스플라이싱 이벤트가 *DMD* 유전자의 엑손 23의 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 스플라이싱 이벤트가 *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras* 유전자의 엑손의 것인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 폴리핵산 분자 접합체가 하기 화학식 (I)의 구조를 포함하는 것인 방법:

<화학식 (I)>

A-X-B

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고;

B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;

X는 결합 또는 제1 링커로 구성된다.

청구항 12

제1항에 있어서, 폴리핵산 분자 접합체가 하기 화학식 (II)의 구조를 포함하는 것인 방법:

<화학식 (II)>

A-X-B-Y-C

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고;

B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;

C는 중합체로 구성되고;

X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;

Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.

청구항 13

제1항에 있어서, 폴리핵산 분자 접합체가 하기 화학식 (III)의 구조를 포함하는 것인 방법:

<화학식 (III)>

A-X-C-Y-B

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고;

B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;

C는 중합체로 구성되고;

X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;

Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.

청구항 14

제1항에 있어서, 폴리핵산 분자 접합체가 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티를 임의적으로 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드가 모르폴리노, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드가 잠금 핵산(LNA), 에틸렌 핵산(ENA), 또는 펩티드 핵

산(PNA)을 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제14항에 있어서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오타이드가 모르폴리노를 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 적어도 하나의 역위된 염기 모이어티가 적어도 하나의 말단인 것인 방법.

청구항 19

제14항에 있어서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 연결이 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 폴리핵산 분자가 적어도 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오타이드 길이를 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 폴리핵산 분자가 적어도 약 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 변형을 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 폴리핵산 분자가 단일 가닥을 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 폴리핵산 분자가 2개 이상의 가닥을 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 폴리핵산 분자가 제1 폴리뉴클레오타이드, 및 제1 폴리뉴클레오타이드에 하이브리드화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 제2 폴리뉴클레오타이드가 적어도 하나의 변형을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및 제2 폴리뉴클레오타이드가 RNA 분자를 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 제1 폴리뉴클레오타이드 및 제2 폴리뉴클레오타이드가 siRNA 분자를 포함하는 것인 방법.

청구항 28

제11항에 있어서, X가 결합인 방법.

청구항 29

제12항에 있어서, X 및 Y가 독립적으로 결합, 분해성 링커, 비분해성 링커, 절단가능한 링커, 또는 비중합체성 링커 기인 방법.

청구항 30

제13항에 있어서, X 및 Y가 독립적으로 결합, 분해성 링커, 비분해성 링커, 절단가능한 링커, 또는 비중합체성 링커 기인 방법.

청구항 31

제11항에 있어서, X가 C₁-C₆ 알킬 기인 방법.

청구항 32

제12항에 있어서, X 또는 Y가 C₁-C₆ 알킬 기인 방법.

청구항 33

제13항에 있어서, X 또는 Y가 C₁-C₆ 알킬 기인 방법.

청구항 34

제11항에 있어서, 결합 모이어티가 항체 또는 그의 결합 단편인 방법.

청구항 35

제12항에 있어서, 결합 모이어티가 항체 또는 그의 결합 단편인 방법.

청구항 36

제13항에 있어서, 결합 모이어티가 항체 또는 그의 결합 단편인 방법.

청구항 37

제12항에 있어서, C가 폴리에틸렌 글리콜인 방법.

청구항 38

제13항에 있어서, C가 폴리에틸렌 글리콜인 방법.

청구항 39

제12항에 있어서, A-X가 B의 5' 말단에 접합되고, Y-C가 B의 3' 말단에 접합되는 것인 방법.

청구항 40

제12항에 있어서, Y-C가 B의 5' 말단에 접합되고, A-X가 B의 3' 말단에 접합되는 것인 방법.

청구항 41

제12항에 있어서, D를 추가로 포함하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, D가 C에 또는 A에 접합되는 것인 방법.

청구항 43

제11항에 있어서, 적어도 제2 결합 모이어티 A를 추가로 포함하는 방법.

청구항 44

제12항에 있어서, 적어도 제2 결합 모이어티 A를 추가로 포함하는 방법.

청구항 45

제13항에 있어서, 적어도 제2 결합 모이어티 A를 추가로 포함하는 방법.

청구항 46

표적화된 pre-mRNA 전사체에서 스플라이싱 이벤트를 유도하는 방법으로서,

- a) 표적 세포를 폴리핵산 분자 접합체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 폴리핵산 분자 접합체는 표적 세포 결합 모이어티 및 표적화된 pre-mRNA 스플라이스 조정 폴리핵산 모이어티를 포함하는 것인 단계;
- b) 표적화된 pre-mRNA 스플라이스 조정 폴리핵산 모이어티를 표적 세포 내의 표적화된 pre-mRNA 전사체에 하이브리드화하여 표적화된 pre-mRNA 전사체에서 스플라이싱 이벤트를 유도함으로써 mRNA 전사체를 생성하는 단계; 및
- c) 임의적으로, 표적 세포에서 단계 b)의 mRNA 전사체를 번역하여 단백질을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 스플라이싱 이벤트가 엑손 스킵인 방법.

청구항 48

제46항에 있어서, 스플라이싱 이벤트가 엑손 인클루전인 방법.

청구항 49

제46항에 있어서, 표적화된 pre-mRNA 전사체가 질환 또는 장애를 유도하는 것인 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 질환 또는 장애가 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 포함하는 것인 방법.

청구항 51

제46항에 있어서, 폴리핵산 분자 접합체가 a) 하기 화학식 (I)의 구조를 포함하거나, b) 하기 화학식 (II)의 구조를 포함하거나, 또는 c) 하기 화학식 (III)의 구조를 포함하는 것인 방법:

<화학식 (I)>

A-X-B

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고,

B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;

<화학식 (II)>

A-X-B-Y-C

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고,

B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

C는 중합체로 구성되고,

X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고,

Y는 결합 또는 제2 링커로 구성되고;

<화학식 (III)>

A-X-C-Y-B

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고,
 B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,
 C는 중합체로 구성되고,
 X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고,
 Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.

청구항 52

제46항에 있어서, 폴리핵산 분자 접합체가 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티를 임의적으로 포함하는 것인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드가 모르폴리노, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함하는 것인 방법.

청구항 54

제52항에 있어서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드가 잠금 핵산(LNA), 에틸렌 핵산(ENA), 펩티드 핵산(PNA)을 포함하는 것인 방법.

청구항 55

제52항에 있어서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드가 모르폴리노를 포함하는 것인 방법.

청구항 56

제52항에 있어서, 적어도 하나의 역위된 염기 모이어티가 적어도 하나의 말단인 것인 방법.

청구항 57

제52항에 있어서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결이 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함하는 것인 방법.

청구항 58

제46항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 분자가 적어도 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이를 포함하는 것인 방법.

청구항 59

제46항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 분자가 적어도 약 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 변형을 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제46항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리핵산 분자가 적어도 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형을 포함하는 것인 방법.

청구항 61

제46항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, X 및 Y가 독립적으로 결합, 분해성 링커, 비분해성 링커, 절단가능한 링커, 또는 비중합체성 링커 기를 포함하는 것인 방법.

청구항 62

제46항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, X가 결합인 방법.

청구항 63

제46항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, X가 C₁-C₆ 알킬 기인 방법.

청구항 64

제46항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C₁-C₆ 알킬 기인 방법.

청구항 65

제46항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, X가, 임의적으로 C₁-C₆ 알킬 기에 접합된, 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커인 방법.

청구항 66

제46항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커인 방법.

청구항 67

제46항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 결합 모이어티가 항체 또는 그의 결합 단편인 방법.

청구항 68

제46항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, C가 폴리에틸렌 글리콜인 방법.

청구항 69

제46항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, A-X가 B의 5' 말단에 접합되고, Y-C가 B의 3' 말단에 접합되는 것인 방법.

청구항 70

제46항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, Y-C가 B의 5' 말단에 접합되고, A-X가 B의 3' 말단에 접합되는 것인 방법.

청구항 71

제46항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, A-X, Y-C 또는 그의 조합이 뉴클레오티드간 연결 기에 접합되는 것인 방법.

청구항 72

제46항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, D를 추가로 포함하는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, D가 C에 또는 A에 접합되는 것인 방법.

청구항 74

제46항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 제2 결합 모이어티 A를 추가로 포함하는 방법.

청구항 75

표적 세포 결합 모이어티 및 표적화된 pre-mRNA 특이적 스플라이스 조정 폴리핵산 모이어티를 포함하는 폴리핵산 분자 접합체 조성물로서, 여기서 표적화된 pre-mRNA 특이적 스플라이스 조정 폴리핵산 모이어티는 서열 번호 54-972와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 폴리핵산 분자 접합체 조성물.

청구항 76

제75항에 있어서, 폴리핵산 분자 접합체가 a) 하기 화학식 (I)의 구조를 포함하거나, b) 하기 화학식 (II)의 구조를 포함하거나, 또는 c) 하기 화학식 (III)의 구조를 포함하는 것인 조성물:

<화학식 (I)>

A-X-B

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고,

B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;

<화학식 (II)>

A-X-B-Y-C

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고,

B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

C는 중합체로 구성되고,

X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고,

Y는 결합 또는 제2 링커로 구성되고;

<화학식 (III)>

A-X-C-Y-B

상기 식에서,

A는 결합 모이어티를 포함하고,

B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

C는 중합체로 구성되고,

X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고,

Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.

청구항 77

제75항 또는 제76항에 있어서, 약학적 조성물이 나노입자 제제로서 제제화되는 것인 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 9월 22일 출원된 미국 가특허 출원 제62/561,939호 및 2017년 1월 6일 출원된 미국 가특허 출원 제62/443,514호의 이익을 주장하고, 상기 가특허 출원은 각각 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하고, 이는 그의 전문이 본원에서 참조로 포함된다. 2017년 12월 22일 작성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 45532-715_601_SL.txt이고, 그 크기는 210,534

바이트이다.

배경 기술

[0005] RNA 기능 조절은 발전하고 있는 치료적 관심 분야이다. 안티센스 올리고뉴클레오티드 및 짧은 간섭 RNA와 같이 mRNA 안정성에 영향을 미치는 약물이 RNA 기능을 조정하는 하나의 방식이다. 또 다른 올리고뉴클레오티드 군은 pre-mRNA의 특이적 영역을 최종 유전자 생성물: 코딩된 단백질에 포함하도록 또는 그로부터 배제시키도록 pre-mRNA의 프로세싱을 변경시킴으로써 RNA 기능을 조정할 수 있다. 따라서, 올리고뉴클레오티드 치료제는 질환 상태에서 단백질 발현을 조정하는 수단을 나타내며, 따라서, 치료제로서 유용성을 가진다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용의 개요

[0007] 특정 실시양태에서, 본원에서는 RNA 프로세싱을 조정하기 위한 분자 및 약학적 조성물을 개시한다.

[0008] 특정 실시양태에서, 본원에서는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에 의해 유발된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 피험체에서 그 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에 의해 유발된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 그 피험체에게 폴리핵산 분자 접합체를 투여함으로써 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하는 단계를 포함하고; 여기서 폴리핵산 분자 접합체는 세포 표적화 결합 모이어티에 접합되어 있고; 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티를 임의적으로 포함하고; 폴리핵산 분자 접합체는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 엑손 스킵핑 또는 엑손 인클루전(exon inclusion)을 유도함으로써 완전히 프로세싱된 mRNA 전사체를 생성하고; 완전히 프로세싱된 mRNA 전사체는 기능성 단백질을 코딩하는 것인 방법을 개시한다, 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 mRNA 중 하나 이상의 돌연변이를 추가 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 근이영양증이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 듀시엔형(Duchenne) 근이영양증이다. 일부 실시양태에서, 엑손 스킵핑은 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 것이다. 일부 실시양태에서, 엑손 스킵핑은 *DMD* 유전자의 엑손 23의 것이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (I)의 구조를 포함한다:

[0009] <화학식 (I)>

[0010] A-X-B

[0011] 상기 식에서,

[0012] A는 결합 모이어티를 포함하고;

[0013] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;

[0014] X는 결합 또는 제1 링커로 구성된다.

[0015] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (II)의 구조를 포함한다:

[0016] <화학식 (II)>

[0017] A-X-B-Y-C

[0018] 상기 식에서,

[0019] A는 결합 모이어티를 포함하고;

[0020] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;

[0021] C는 중합체로 구성되고;

[0022] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;

[0023] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.

[0024] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (III)의 구조를 포함한다:

- [0025] <화학식 (III)>
- [0026] A-X-C-Y-B
- [0027] 상기 식에서,
- [0028] A는 결합 모이어티를 포함하고;
- [0029] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;
- [0030] C는 중합체로 구성되고;
- [0031] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;
- [0032] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA: 잠금 nucleic acid), 에틸렌 핵산(ENA: ethylene nucleic acid), 또는 펩티드 핵산(PNA: peptide nucleic acid)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 역위된 염기 모이어티는 적어도 하나의 말단이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15 내지 약 30개, 약 18 내지 약 25개, 약 18 내지 약 24개, 약 19 내지 약 23개, 또는 약 20 내지 약 22개의 뉴클레오티드 길이 중 적어도 하나이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 약 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 5% 내지 약 100%의 변형, 약 10% 내지 약 100%의 변형, 약 20% 내지 약 100%의 변형, 약 30% 내지 약 100%의 변형, 약 40% 내지 약 100%의 변형, 약 50% 내지 약 100%의 변형, 약 60% 내지 약 100%의 변형, 약 70% 내지 약 100%의 변형, 약 80% 내지 약 100%의 변형, 및 약 90% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 90%의 변형, 약 20% 내지 약 90%의 변형, 약 30% 내지 약 90%의 변형, 약 40% 내지 약 90%의 변형, 약 50% 내지 약 90%의 변형, 약 60% 내지 약 90%의 변형, 약 70% 내지 약 90%의 변형, 및 약 80% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 80%의 변형, 약 20% 내지 약 80%의 변형, 약 30% 내지 약 80%의 변형, 약 40% 내지 약 80%의 변형, 약 50% 내지 약 80%의 변형, 약 60% 내지 약 80%의 변형, 및 약 70% 내지 약 80%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 70%의 변형, 약 20% 내지 약 70%의 변형, 약 30% 내지 약 70%의 변형, 약 40% 내지 약 70%의 변형, 약 50% 내지 약 70%의 변형, 및 약 60% 내지 약 70%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 60%의 변형, 약 20% 내지 약 60%의 변형, 약 30% 내지 약 60%의 변형, 약 40% 내지 약 60%의 변형, 및 약 50% 내지 약 60%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 50%의 변형, 약 20% 내지 약 50%의 변형, 약 30% 내지 약 50%의 변형, 및 약 40% 내지 약 50%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 40%의 변형, 약 20% 내지 약 40%의 변형, 및 약 30% 내지 약 40%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 30%의 변형, 및 약 20% 내지 약 30%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 20%의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 15% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 또는 약 40% 내지 약 60%의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 단일 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 2개 이상의 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 하이브리드화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는

제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자이다. 일부 실시양태에서, X 및 Y는 독립적으로 결합, 분해성 링커, 비분해성 링커, 절단가능한 링커, 또는 비중합체성 링커 기이다. 일부 실시양태에서, X는 결합이다. 일부 실시양태에서, X는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, Y는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, X는, 임의적으로 C₁-C₆ 알킬 기에 접합된, 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, Y는 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일쇄 가변 단편(scFv: single-chain variable fragment), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일 도메인 항체(sdAb: single-domain 항체), 또는 카멜리드 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, C는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 실시양태에서, C의 분자량은 약 5,000 Da이다. 일부 실시양태에서, A-X는 B의 5' 말단에 접합되고, Y-C는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, Y-C는 B의 5' 말단에 접합되고, A-X는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, A-X, Y-C 또는 그의 조합은 뉴클레오티드간 연결 기에 접합된다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 D를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, D는 C에, 또는 A에 접합된다. 일부 실시양태에서, D는 하기 화학식 (IV)에 따른 화학식 (II)의 분자 접합체에 접합된다:

[0034] <화학식 (IV)>

[0035] (A-X-B-Y-C_c)-L-D

[0036] 상기 식에서,

[0037] A는 결합 모이어티를 포함하고;

[0038] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;

[0039] C는 중합체로 구성되고;

[0040] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;

[0041] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성되고;

[0042] L은 결합 또는 제3 링커로 구성되고;

[0043] D는 엔도솜 분해성 모이어티로 구성되고;

[0044] c는 정수 0 내지 1이고;

[0045] 여기서, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 역위된 무염기 모이어티를 포함하고; D는 A, B, 또는 C 상의 임의의 위치에 접합된다.

[0046] 일부 실시양태에서, D는 INF7 또는 멜리틴이다. 일부 실시양태에서, L은 C₁-C₆ 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, L은 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 적어도 제2 결합 모이어티 A를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 제2 결합 모이어티 A는 A에, B에, 또는 C에 접합된다.

[0047] 일부 실시양태에서, 본원에서는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변형을 유도하여 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 엑손 스킵핑 또는 엑손 인클루전을 유도하는 방법으로서, 표적 세포를 폴리핵산 분자 접합체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티를 포함하는 것인 단계; 폴리핵산 분자 접합체를 표적 세포 내의 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에 하이브리드화하여 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변형을 유도함으로써 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 엑손 스킵핑 또는 엑손 인클루전을 유도하는 단계로서, 여기서 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체는 기능성 형태의 단백질을 코딩할 수 있는 것인 단계; 및 이전 단계의 완전히 프로세싱된 mRNA 전사체로부터 기능성 형태의 단백질을 번역시키는 단계를 포함하는 방법을 개시한다. 일부 실시양태에서, 표적 세포는 피험체의 표적 세포이다. 일부 실시양태에서, 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체는 질환 또는 장애를 추가로 유도한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 mRNA 중 하나 이상의 돌연변이를 추가로 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 포함한다.

다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 근이영양증이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 듀시엔형 근이영양증이다. 일부 실시양태에서, 엑손 스킵핑은 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 것이다. 일부 실시양태에서, 엑손 스킵핑은 *DMD* 유전자의 엑손 23의 것이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (I)의 구조를 포함한다:

- [0048] <화학식 (I)>
- [0049] A-X-B
- [0050] 상기 식에서,
- [0051] A는 결합 모이어티를 포함하고;
- [0052] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;
- [0053] X는 결합 또는 제1 링커로 구성된다.
- [0054] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (II)의 구조를 포함한다:
- [0055] <화학식 (II)>
- [0056] A-X-B-Y-C
- [0057] 상기 식에서,
- [0058] A는 결합 모이어티를 포함하고;
- [0059] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;
- [0060] C는 중합체로 구성되고;
- [0061] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;
- [0062] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (III)의 구조를 포함한다:
- [0064] <화학식 (III)>
- [0065] A-X-C-Y-B
- [0066] 상기 식에서,
- [0067] A는 결합 모이어티를 포함하고;
- [0068] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;
- [0069] C는 중합체로 구성되고;
- [0070] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;
- [0071] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA), 에틸렌 핵산(ENA), 펩티드 핵산(PNA)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 역위된 염기 모이어티는 적어도 하나의 말단이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포포디티오에이트 연결을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15 내지 약 30개, 약 18 내지 약 25개, 약 18 내지 약 24개, 약 19 내지 약 23개, 또는 약 20 내지 약 22 뉴클레오티드 개의 뉴클레오티드 길이 중 적어도 하나이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 적어도 약 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 5%

내지 약 100%의 변형, 약 10% 내지 약 100%의 변형, 약 20% 내지 약 100%의 변형, 약 30% 내지 약 100%의 변형, 약 40% 내지 약 100%의 변형, 약 50% 내지 약 100%의 변형, 약 60% 내지 약 100%의 변형, 약 70% 내지 약 100%의 변형, 약 80% 내지 약 100%의 변형, 및 약 90% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 90%의 변형, 약 20% 내지 약 90%의 변형, 약 30% 내지 약 90%의 변형, 약 40% 내지 약 90%의 변형, 약 50% 내지 약 90%의 변형, 약 60% 내지 약 90%의 변형, 약 70% 내지 약 90%의 변형, 및 약 80% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 80%의 변형, 약 20% 내지 약 80%의 변형, 약 30% 내지 약 80%의 변형, 약 40% 내지 약 80%의 변형, 약 50% 내지 약 80%의 변형, 약 60% 내지 약 80%의 변형, 및 약 70% 내지 약 80%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 70%의 변형, 약 20% 내지 약 70%의 변형, 약 30% 내지 약 70%의 변형, 약 40% 내지 약 70%의 변형, 및 약 50% 내지 약 70%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 60%의 변형, 약 20% 내지 약 60%의 변형, 약 30% 내지 약 60%의 변형, 약 40% 내지 약 60%의 변형, 및 약 50% 내지 약 60%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 50%의 변형, 약 20% 내지 약 50%의 변형, 약 30% 내지 약 50%의 변형, 및 약 40% 내지 약 50%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 40%의 변형, 약 20% 내지 약 40%의 변형, 및 약 30% 내지 약 40%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 30%의 변형, 및 약 20% 내지 약 30%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 20%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 약 15% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 또는 약 40% 내지 약 60%의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 단일 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 2개 이상의 가닥을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 하이브리드화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자이다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자이다. 일부 실시양태에서, X 및 Y는 독립적으로 결합, 분해성 링커, 비분해성 링커, 절단가능한 링커, 또는 비중합체성 링커 기이다. 일부 실시양태에서, X는 결합이다. 일부 실시양태에서, X는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, Y는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, X는, 임의적으로 C₁-C₆ 알킬 기에 접합된, 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, Y는 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab2, 단일 쇄 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일 도메인 항체(sdAb), 또는 카멜리드 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, C는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 실시양태에서, C의 분자량은 약 5,000 Da이다. 일부 실시양태에서, A-X는 B의 5' 말단에 접합되고, Y-C는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, Y-C는 B의 5' 말단에 접합되고, A-X는 B의 3' 말단에 접합된다. 일부 실시양태에서, A-X, Y-C 또는 그의 조합은 뉴클레오티드간 연결 기에 접합된다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 D를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, D는 C에, 또는 A에 접합된다. 일부 실시양태에서, D는 하기 화학식 (IV)에 따른 화학식 (II)의 분자 접합체에 접합된다:

[0073] <화학식 (IV)>

[0074] (A-X-B-Y-C_c)-L-D

[0075] 상기 식에서,

[0076] A는 결합 모이어티를 포함하고;

[0077] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;

- [0078] C는 중합체로 구성되고;
- [0079] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;
- [0080] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성되고;
- [0081] L은 결합 또는 제3 링커로 구성되고;
- [0082] D는 엔도솜 분해성 모이어티로 구성되고;
- [0083] c는 정수 0 내지 1이고;
- [0084] 여기서, 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 역위된 무염기 모이어티를 포함하고; D는 A, B, 또는 C 상의 임의의 위치에 접합된다.
- [0085] 일부 실시양태에서, D는 INF7 또는 멜리틴이다. 일부 실시양태에서, L은 C₁-C₆ 알킬 기이다. 일부 실시양태에서, L은 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 실시양태에서, 본 방법은 적어도 제2 결합 모이어티 A를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 제2 결합 모이어티 A는 A에, B에, 또는 C에 접합된다. 일부 실시양태에서, 방법은 생체내 방법이다. 일부 실시양태에서, 방법은 시험관내 방법이다. 일부 실시양태에서, 피험외주체는 인간이다.
- [0086] 특정 실시양태에서, 본원에서는 본원에 개시된 방법들 중 어느 한 방법에 의해 수득된 분자, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 개시한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 나노입자 제제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 비경구, 경구, 비내, 협측, 직장 또는 경피 투여용으로 제제화된다.
- [0087] 특정 실시양태에서, 본원에서는 본원에 개시된 방법들 중 어느 한 방법에 의해 수득된 분자를 포함하는 키트를 개시한다.
- [0088] 특정 실시양태에서, 본원에서는 폴리핵산 분자 접합체를 포함하는 조성물로서, 폴리핵산 분자 접합체는 서열 번호 54-972와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물을 개시한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는 폴리핵산 분자 접합체를 포함하는 조성물로서, 여기서, 폴리핵산 분자 접합체는 서열 번호 54-972와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인 조성물을 개시한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (I)의 구조를 포함한다:
- [0089] <화학식 (I)>
- [0090] A-X-B
- [0091] 상기 식에서,
- [0092] A는 결합 모이어티를 포함하고;
- [0093] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;
- [0094] X는 결합 또는 제1 링커로 구성된다.
- [0095] 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (II)의 구조를 포함한다:
- [0096] <화학식 (II)>
- [0097] A-X-B-Y-C
- [0098] 상기 식에서,
- [0099] A는 결합 모이어티를 포함하고;
- [0100] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;
- [0101] C는 중합체로 구성되고;
- [0102] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;

- [0103] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.
- [0104] 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (III)의 구조를 포함한다:
- [0105] <화학식 (III)>
- [0106] A-X-C-Y-B
- [0107] 상기 식에서,
- [0108] A는 결합 모이어티를 포함하고;
- [0109] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;
- [0110] C는 중합체로 구성되고;
- [0111] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;
- [0112] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.
- [0113] 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노를 포함한다.
- [0114] 특정 실시양태에서, 본원에서는 피험체에게 폴리핵산 분자 접합체를 투여하여 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하는 단계를 포함하고; 여기서 폴리핵산 분자 접합체는 표적 세포 결합 모이어티 및 표적화된 pre-mRNA 특이적 스플라이싱 조정 폴리핵산 모이어티를 포함하고; 표적 세포 결합 모이어티는 표적화된 세포에 특이적으로 결합하고, 표적화된 pre-mRNA 특이적 스플라이싱 조정 폴리핵산 모이어티는 표적화된 세포에서 표적화된 pre-mRNA 전사체의 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 표적화된 pre-mRNA 전사체에서 스플라이싱 이벤트를 유도함으로써 mRNA 전사체를 생성하고; mRNA 전사체는 비처리 표적 세포에서의 동일한 단백질과 비교할 때 변형된 단백질을 코딩하는 것인 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 개시한다. 특정 실시양태에서, 스플라이싱 이벤트는 엑손 스킵이다. 특정 실시양태에서, 스플라이싱 이벤트는 엑손 인클루전이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 pre-mRNA 중 하나 이상의 돌연변이를 추가로 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 근이영양증이다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 듀시엔형 근이영양증이다. 특정 실시양태에서, 스플라이싱 이벤트는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 것이다. 특정 실시양태에서, 스플라이싱 이벤트는 *DMD* 유전자의 엑손 23의 것이다. 특정 실시양태에서, 스플라이싱 이벤트는 *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras* 유전자의 엑손의 것이다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (I)의 구조를 포함한다:
- [0115] <화학식 (I)>
- [0116] A-X-B
- [0117] 상기 식에서,
- [0118] A는 결합 모이어티를 포함하고;
- [0119] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;
- [0120] X는 결합 또는 제1 링커로 구성된다.
- [0121] 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (II)의 구조를 포함한다:
- [0122] <화학식 (II)>
- [0123] A-X-B-Y-C
- [0124] 상기 식에서,
- [0125] A는 결합 모이어티를 포함하고;

- [0126] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;
- [0127] C는 중합체로 구성되고;
- [0128] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;
- [0129] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.
- [0130] 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 하기 화학식 (III)의 구조를 포함한다:
- [0131] <화학식 (III)>
- [0132] A-X-C-Y-B
- [0133] 상기 식에서,
- [0134] A는 결합 모이어티를 포함하고;
- [0135] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고;
- [0136] C는 중합체로 구성되고;
- [0137] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;
- [0138] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.
- [0139] 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티를 임의적으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA), 에틸렌 핵산(ENA), 또는 펩티드 핵산(PNA)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 역위된 염기 모이어티는 적어도 하나의 말단이다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 10 내지 약 30 개의 뉴클레오티드 길이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 변형을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 단일 가닥을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 2개 이상의 가닥을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 제1 폴리뉴클레오티드에 하이브리드화하여 이중 가닥 폴리핵산 분자를 형성하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 RNA 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드는 siRNA 분자를 포함한다. 특정 실시양태에서, X는 결합이다. 특정 실시양태에서, X 및 Y는 독립적으로 결합, 분해성 링커, 비분해성 링커, 절단가능한 링커, 또는 비중합체성 링커 기이다. 특정 실시양태에서, X 및 Y는 독립적으로 결합, 분해성 링커, 비분해성 링커, 절단가능한 링커, 또는 비중합체성 링커 기이다. 특정 실시양태에서, X는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 특정 실시양태에서, X 또는 Y는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 특정 실시양태에서, X 또는 Y는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 특정 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 특정 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 특정 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 특정 실시양태에서, C는 폴리에틸렌 글리콜이다. 특정 실시양태에서, C는 폴리에틸렌 글리콜이다. 특정 실시양태에서, A-X는 B의 5' 말단에 접합되고, Y-C는 B의 3' 말단에 접합된다. 특정 실시양태에서, Y-C는 B의 5' 말단에 접합되고, A-X는 B의 3' 말단에 접합된다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 D를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, D는 C에, 또는 A에 접합된다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 적어도 제2 결합 모이어티 A를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 적어도 제2 결합 모이어티 A를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 적어도 제2 결합 모이어티 A를 추가로 포함한다.
- [0140] 특정 실시양태에서, 본원에서는 (a) 표적 세포를 폴리핵산 분자 접합체와 접촉시키는 단계로서, 여기서 폴리핵산 분자 접합체는 표적 세포 결합 모이어티 및 표적화된 pre-mRNA 스플라이스 조정 폴리핵산 모이어티를 포함하

는 것인 단계; (b) 표적화된 pre-mRNA 스플라이스 조정 폴리핵산 모이어티를 표적 세포 내의 표적화된 pre-mRNA 전사체에 하이브리드화하여 표적화된 pre-mRNA 전사체에서 스플라이싱 이벤트를 유도함으로써 mRNA 전사체를 생성하는 단계; 및 (c) 임의적으로, 표적 세포에서 단계 (b)의 mRNA 전사체를 번역하여 단백질을 생성하는 단계를 포함하는, 표적화된 pre-mRNA 전사체에서 스플라이싱 이벤트를 유도하는 방법을 개시한다. 특정 실시양태에서, 스플라이싱 이벤트는 엑손 스킵핑이다. 특정 실시양태에서, 스플라이싱 이벤트는 엑손 인클루전이다. 특정 실시양태에서, 표적화된 pre-mRNA 전사체는 질환 또는 장애를 유도한다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 a) 하기 화학식 (I)의 구조를 포함하거나, b) 하기 화학식 (II)의 구조를 포함하거나, 또는 c) 하기 화학식 (III)의 구조를 포함한다:

[0141] <화학식 (I)>

[0142] A-X-B

[0143] 상기 식에서,

[0144] A는 결합 모이어티를 포함하고,

[0145] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

[0146] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;

[0147] <화학식 (II)>

[0148] A-X-B-Y-C

[0149] 상기 식에서,

[0150] A는 결합 모이어티를 포함하고,

[0151] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

[0152] C는 중합체로 구성되고,

[0153] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고,

[0154] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성되고;

[0155] <화학식 (III)>

[0156] A-X-C-Y-B

[0157] 상기 식에서,

[0158] A는 결합 모이어티를 포함하고,

[0159] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

[0160] C는 중합체로 구성되고,

[0161] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고,

[0162] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.

[0163] 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결, 또는 적어도 하나의 역위된 무염기 모이어티를 임의적으로 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산(LNA), 에틸렌 핵산(ENA), 펩티드 핵산(PNA)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 2' 변형된 뉴클레오티드는 모르폴리노를 포함한다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 역위된 염기 모이어티는 적어도 하나의 말단이다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트 연결 또는 포스포로디티오에이트 연결을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 10 내지 약 30개의

뉴클레오티드 길이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 변형을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형을 포함한다. 특정 실시양태에서, X 및 Y는 독립적으로 결합, 분해성 링커, 비분해성 링커, 절단가능한 링커, 또는 비중합체성 링커 기이다. 특정 실시양태에서, X는 결합이다. 특정 실시양태에서, X는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 특정 실시양태에서, Y는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 특정 실시양태에서, X는, 임의적으로 C₁-C₆ 알킬 기에 접합된, 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 특정 실시양태에서, Y는 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 특정 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 특정 실시양태에서, C는 폴리에틸렌 글리콜이다. 특정 실시양태에서, A-X는 B의 5' 말단에 접합되고, Y-C는 B의 3' 말단에 접합된다. 특정 실시양태에서, Y-C는 B의 5' 말단에 접합되고, A-X는 B의 3' 말단에 접합된다. 특정 실시양태에서, A-X, Y-C 또는 그의 조합은 뉴클레오티드간 연결 기에 접합된다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 D를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, D는 C에, 또는 A에 접합된다. 특정 실시양태에서, 본 방법은 적어도 제2 결합 모이어티 A를 추가로 포함한다.

[0164] 특정 실시양태에서, 본원에서는 표적 세포 결합 모이어티 및 표적화된 pre-mRNA 특이적 스플라이스 조정 폴리핵산 모이어티를 포함하는 폴리핵산 분자 접합체 조성물로서, 여기서 표적화된 pre-mRNA 특이적 스플라이스 조정 폴리핵산 모이어티는 서열 번호 54-972와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인, 폴리핵산 분자 접합체 조성물을 개시한다. 특정 실시양태에서, 폴리핵산 분자 접합체는

[0165] a) 하기 화학식 (I)의 구조를 포함하거나, b) 하기 화학식 (II)의 구조를 포함하거나, 또는 c) 하기 화학식 (III)의 구조를 포함한다:

[0166] <화학식 (I)>

[0167] A-X-B

[0168] 상기 식에서,

[0169] A는 결합 모이어티를 포함하고,

[0170] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

[0171] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고;

[0172] <화학식 (II)>

[0173] A-X-B-Y-C

[0174] 상기 식에서,

[0175] A는 결합 모이어티를 포함하고,

[0176] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

[0177] C는 중합체로 구성되고,

[0178] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고,

[0179] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성되고;

[0180] <화학식 (III)>

[0181] A-X-C-Y-B

[0182] 상기 식에서,

[0183] A는 결합 모이어티를 포함하고,

[0184] B는 폴리뉴클레오티드로 구성되고,

[0185] C는 중합체로 구성되고,

- [0186] X는 결합 또는 제1 링커로 구성되고,
- [0187] Y는 결합 또는 제2 링커로 구성된다.
- [0188] 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 나노입자 제제로서 제제화된다.

도면의 간단한 설명

- [0189] **도 1**은 말단 뉴클레오티드가 확장된 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머(PMO: phosphorodiamidate morpholino oligomer) 서열(서열 번호 28)을 도시한 것이다.
- 도 2a**는 말단 뉴클레오티드가 확장된 포스포로티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드(PS ASO: phosphorothioate antisense oligonucleotide) 서열(서열 번호 29)을 도시한 것이다.
- 도 2b**는 완전히 확장된 포스포로티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드(PS ASO) 서열(서열 번호 29)을 도시한 것이다.
- 도 3**은 택맨(Taqman) qPCR을 사용하여 총 RNA 중의 스킵핑된 DMD mRNA를 정량화하는 데 사용된 방법을 도시한 것이다.
- 도 4**는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC: hydrophobic interaction chromatography) 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PMO 반응 혼합물의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 5a**는 크기 배제 크로마토그래피(SEC: size exclusion chromatography) 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 5b**는 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 5c**는 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PMO DAR >2의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 6a**는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 6b**는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 2를 사용하여 생성된 정제된 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 6c**는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 2를 사용하여 생성된 정제된 항CD71 mAb-PMO DAR >2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 7a**는 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 3을 사용한 항CD71 Fab-PMO의 고속 단백질 액체 크로마토그래피(FPLC: fast protein liquid chromatography) 정제의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 7b**는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 Fab의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 7c**는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 7d**는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 7e**는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 7f**는 HIC 방법 4를 사용하여 생성된 항CD71 Fab의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 7g**는 HIC 방법 4를 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 7h**는 HIC 방법 4를 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 7i**는 HIC 방법 4를 사용하여 생성된 항CD71 Fab-PMO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 8a**는 SAX 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO 반응 혼합물의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 8b**는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 8c**는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.

- 도 8d는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 8e는 SEC 방법 1을 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 8f는 SAX 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 8g는 SAX 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 8h는 SAX 방법 2를 사용하여 생성된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 도시한 것이다.
- 도 9는 PMO 및 항CD71 mAb-PMO 접합체 사용시 분화된 C2C12 세포에서 엑손 23 스킵핑을 검출한 네스티드 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.
- 도 10은 PMO, 항CD71 mAb-PMO, 및 항CD71 Fab-PMO 접합체 사용시 분화된 C2C12 세포에서 엑손 23 스킵핑을 검출한 네스티드 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.
- 도 11은 PMO, ASO, DAR1의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR1"), DAR2의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR2"), 및 DAR3의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR3")하의 분화된 C2C12 세포에서 엑손 23 스킵핑을 검출한 네스티드 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.
- 도 12a는 항CD71 mAb-PMO 접합체의 단일 정맥 주사를 투여받은 야생형 마우스의 비복근 근육에서의 엑손 23 스킵핑을 검출한 네스티드 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.
- 도 12b는 비복근 근육으로부터의 PCR 생성물의 정량화 그래프이다.
- 도 12c는 택맨 qPCR을 이용한 야생형 마우스 유래의 비복근 근육으로부터의 생체내 엑손 스킵핑의 정량화 그래프이다.
- 도 13a는 단일 정맥 주사 후 야생형 마우스로부터의 심장 근육에서의 엑손 23 스킵핑을 검출한 네스티드 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.
- 도 13b는 심장 근육으로부터의 PCR 생성물의 정량화 그래프이다.
- 도 14는 스킵핑된 생성물 및 야생형 PCR 생성물(각각 서열 번호 976-977)로부터의 DNA 단편의 서열분석 데이터를 도시한 것이다.
- 도 15a는 택맨 qPCR을 이용한 야생형 마우스의 비복근 근육에서의 생체내 엑손 스킵핑의 정량화 그래프이다.
- 도 15b는 네스티드 qPCR을 이용한 야생형 마우스의 비복근 근육에서의 생체내 엑손 스킵핑의 정량화 그래프이다.
- 도 15c는 택맨 qPCR을 이용한 야생형 마우스의 횡격막 근육에서의 생체내 엑손 스킵핑의 정량화 그래프이다.
- 도 15d는 네스티드 qPCR을 이용한 야생형 마우스의 횡격막 근육에서의 생체내 엑손 스킵핑의 정량화 그래프이다.
- 도 15e는 택맨 qPCR을 이용한 야생형 마우스의 심장 근육에서의 생체내 엑손 스킵핑의 정량화 그래프이다.
- 도 15f는 네스티드 qPCR을 이용한 야생형 마우스의 심장 근육에서의 생체내 엑손 스킵핑의 정량화 그래프이다.
- 도 16a는 단일 정맥(i.v.) 주사 후, 야생형 마우스의 횡격막 근육 조직에서의 CD71 mAb-PMO 접합체의 *MSTN* 엑손 2 스킵핑 유도를 검출하는 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.
- 도 16b는 단일 정맥(i.v.) 주사 후, 야생형 마우스의 심장 근육 조직에서의 CD71 mAb-PMO 접합체의 *MSTN* 엑손 2 스킵핑 유도를 검출하는 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.
- 도 16c는 단일 정맥(i.v.) 주사 후, 야생형 마우스의 비복근 근육 조직에서의 CD71 mAb-PMO 접합체의 *MSTN* 엑손 2 스킵핑 유도를 검출하는 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.
- 도 17은 1차 마우스 간세포에서의 ASGPR mAb-PMO 접합체의 *PAH* 엑손 11 스킵핑 유도를 검출하는 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.
- 도 18은 단일 정맥(i.v.) 주사 후, 야생형 마우스로부터의 간에서의 ASGPR mAb-PMO 접합체의 *PAH* 엑손 11 스킵핑 유도를 검출하는 PCR로부터의 아가로스 겔을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0190] 본 개시내용의 상세한 설명

[0191] 핵산(예컨대, RNAi) 요법은 선택성 및 특이성이 높은 표적화 요법이다. 그러나, 일부 경우에, 핵산 요법은 또한 불량한 세포내 흡수, 표적 세포 중 불충분한 세포내 농도, 및 낮은 효능에 의해 방해받는다. 이러한 문제를 해결하기 위해, 예컨대, 예를 들어, 더 우수한 안정화 및/또는 더 낮은 독성을 위한 신규한 링커, 증가된 표적 특이성 및/또는 표적 전달을 위한 결합 모이어티의 최적화, 및 증가된 안정성 및/또는 감소된 오프-표적 효과를 위한 핵산 중합체 변형과 같은, 핵산 조성물의 다양한 변형이 개발되고 있다.

[0192] 일부 경우에, 올리고뉴클레오티드가 사용되는 상기와 같은 한 분야는 근이영양증 치료를 위한 것이다. 근이영양증은 근육을 이환시키는 여러 질환을 포함한다. 듀시엔형 근이영양증은 중증 형태의 근이영양증이고, DMD 유전자 중의 돌연변이에 의해 유발된다. 일부 경우에, DMD 유전자 중의 돌연변이가 번역 리딩 프레임을 파괴시키고, 그 결과로, 비기능성 디스트로핀 단백질이 생성된다.

[0193] 특정 실시양태에서, 본원에서는 번역 리딩 프레임을 복구시키는 데 사용되는, 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스킵핑 또는 엑손 인클루전을 유도하는 핵산 요법에 관한 방법 및 조성물을 기술한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된, 부정확하게 프로세싱된 mRNA 전사체를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법 및 조성물로서, 여기서, 엑손 제거 후, mRNA는 기능성 단백질을 코딩할 수 있고, 이로써, 질환 또는 장애를 치료할 수 있는 것인 방법 및 조성물 또한 포함한다. 추가 실시양태에서, 본원에 기술된, 상기 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물 및 키트를 포함한다.

[0194] RNA 프로세싱

[0195] RNA는 유전자 발현 및 세포 생리 조절에서 중요한 역할을 한다. RNA의 적절한 프로세싱이 기능성 단백질의 번역에 중요하다. RNA 프로세싱 변경, 예컨대, RNA의 부정확한 스플라이싱의 결과는 질환을 유발할 수 있다. 예를 들어, 스플라이스 부위의 돌연변이는 미성숙 정지 코돈의 노출, 엑손 손실, 또는 인트론 포함을 유발한다. 일부 경우에, RNA 프로세싱의 변경은 삽입, 결실, 또는 중복을 초래한다. 일부 경우에, RNA 프로세싱의 변경은 엑손의 삽입, 결실, 또는 중복을 초래한다. 일부 경우에, RNA 프로세싱의 변경은 인트론의 삽입, 결실, 또는 중복을 초래한다.

[0196] 선택적 전사 또는 스플라이싱 이벤트로는 엑손 스킵핑, 선택적 3' 스플라이스 부위 선택, 선택적 5' 스플라이스 부위 선택, 인트론 잔류, 상호 배타적 엑손, 선택적 프로모터 사용빈도, 및 선택적 폴리아데닐화를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 스플라이싱 이벤트는 예를 들어, 엑손 스킵핑 또는 엑손 인클루전에 의해 엑손의 삽입, 결실, 또는 중복을 초래한다.

[0197] 엑손 스킵핑

[0198] 엑손 스킵핑은 RNA 스플라이싱의 한 형태이다. 일부 경우에, 엑손 스킵핑은 엑손이 스킵핑되거나, 또는 엑손이 프로세싱된 mRNA 밖에서 스플라이싱될 때 발생한다. 엑손 스킵핑 결과로서, 프로세싱된 mRNA는 스킵핑된 엑손을 함유하지 않는다. 일부 경우에, 엑손 스킵핑을 통해 변경된 생성물이 발현된다.

[0199] 일부 경우에, 안티센스 올리고뉴클레오티드(AON: antisense oligonucleotide)는 엑손 스킵핑을 유도하는 데 사용된다. 일부 경우에, AON은 특이적인 mRNA 또는 pre-mRNA 서열에 결합하는 짧은 핵산 서열이다. 예를 들어, AON은 스플라이스 부위 또는 엑손 인헨서에 결합한다. 일부 경우에, AON의 특이적인 mRNA 또는 pre-mRNA 서열에의 결합이 이중 가닥 영역을 생성한다. 일부 경우에, 이중 가닥 영역의 형성은 보통 스플라이세오솜 또는 스플라이세오솜과 회합된 단백질이 결합하여 엑손의 스킵핑을 유발하게 되는 부위에서 일어난다. 일부 경우에, 엑손 스킵핑 결과로 전사체 리딩 프레임은 복구되고, 이를 통해 부분적으로 기능성인 단백질이 생성될 수 있다.

[0200] 엑손 인클루전

[0201] 일부 경우에, RN돌연변이는 엑손 스킵핑을 초래한다. 일부 경우에, 돌연변이는 스플라이스 부위에서, 스플라이스 부위 근처에서, 및 스플라이스 부위로부터 먼 원거리에서, 이중 적어도 하나에서 이루어진다. 일부 경우에, 돌연변이를 통해 스플라이스 부위가 불활성화 또는 약화, 엑손 스플라이스 인헨서 또는 인트론 스플라이스 인헨서 파괴, 및 엑손 스플라이스 사일런서 또는 인트론 스플라이스 인헨서 생성 중 적어도 하나가 초래된다. 일부 경우에, 돌연변이는 RNA 2차 구조를 변경시킨다. 일부 경우에, 돌연변이는 RNA 2차 구조를 변경시켜 엑손 인식에 중요한 신호의 접근가능성을 파괴시킨다.

- [0202] 일부 경우에, AON 사용은 스킵된 엑손을 포함한다. 일부 경우에, AON은 스플라이스 부위, 스플라이스 부위 인근 부위, 및 스플라이스 부위로부터 먼 부위 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 경우에, AON은 RNA 중의 부위에 결합하여 엑손 스플라이스 인핸서 또는 인트론 스플라이스 인핸서의 파괴를 막는다. 일부 경우에, AON은 RNA 중의 부위에 결합하여 엑손 스플라이스 사일런서 또는 인트론 스플라이스 사일런서의 생성을 막는다.
- [0203] **인트론 잔류**
- [0204] 일부 경우에, RNA 돌연변이는 인트론 잔류를 초래한다. 인트론 잔류 결과, 인트론은 성숙한 mRNA 전사체에 그대로 남게 된다. 일부 경우에, 유지된 인트론의 존재는 기능성 단백질의 번역을 막거나, 감소시킨다. 일부 경우에, 인트론 잔류는 코딩 영역에서, 비코딩 영역에서, 5' UTR에서, 또는 3' UTR에서 일어난다. 인트론 잔류가 코딩 영역에서 일어날 때, 일부 경우에, 유지된 인트론이 프레임 내 아미노산을 코딩하거나, 또는 오정렬 상태로 존재하고, 이로써, 정지 코돈 또는 프레임 시프트에 기인하여 말단절단된 단백질 또는 비기능성 단백질이 생성된다. 일부 경우에, 인트론은 두 엑손 사이에서 유지되거나, 5' UTR에 위치하거나, 또는 3' UTR에 위치한다.
- [0205] 일부 경우에, AON은 부분적으로 프로세싱된 mRNA에 하이브리드화하여 유지된 인트론의 제거를 개시시키는 데 사용된다. 일부 경우에, AON은 인트론 스플라이싱 인핸서 또는 인트론 스플라이싱 사일런서에 하이브리드화한다. 일부 경우에, AON은 인트론의 5' 스플라이스 부위, 3' 스플라이스 부위, 분지점, 폴리피리미딘 트랙, 인트론 사일런서 부위, 크립틱 인트론 스플라이스 부위, 슈도 스플라이스 부위, 또는 인트론 인핸서, 그 지점에서 또는 그로부터 떨어져 있는 지점에서 하이브리드화한다. 일부 경우에, AON은 인트론의 내부 영역에 하이브리드화한다.
- [0206] **적응증**
- [0207] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 결합이 있는 mRNA를 특징으로 하는 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 스플라이싱 이벤트를 유도함으로써 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 스플라이싱 이벤트는 엑손 스킵 또는 엑손 인클루전이다. 일부 실시양태에서, 스플라이싱 이벤트는 인트론 잔류이다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스킵 또는 엑손 인클루전을 유도함으로써 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용된다.
- [0209] 대부분의 인간 단백질 코딩 유전자는 선택적으로 스플라이싱된다. 일부 경우에, 돌연변이는 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA를 초래한다. 예를 들어, 돌연변이는 단백질 코딩 유전자 중의 스플라이스 부위, 사일런서 또는 인핸서 서열, 엑손 서열, 또는 인트론 서열 중 적어도 하나에 존재한다. 일부 경우에, 돌연변이는 유전자 기능장애를 초래한다. 일부 경우에, 돌연변이는 질환 또는 장애를 초래한다.
- [0210] 일부 경우에, 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA로부터 초래되는 질환 또는 장애로는 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0211] 일부 경우에, 유전 질환 또는 장애로는 상염색체 우성 장애, 상염색체 열성 장애, X 연관 우성 장애, X 연관 열성 장애, Y 연관 장애, 미토콘드리아 질환, 또는 다인성 또는 다인자성 유전 장애를 포함한다.
- [0212] 일부 경우에, 심혈관 질환, 예컨대, 고콜레스테롤혈증은 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA로부터 초래된 것이다. 고콜레스테롤혈증에서, 저밀도 지질단백질 수용체(LDLR: low density lipoprotein receptor)의 엑손 12에서의 단일 뉴클레오티드 다형성이 엑손 스킵을 촉진시킨다고 밝혀져 있다.
- [0213] 일부 경우에, 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA는 암을 초래한다. 예를 들어, 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA는 증식, 운동성, 및 약물 반응을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 암에 관여하는 세포 프로세스에 영향을 미친다. 일부 경우에, 고형암 또는 혈액암이다. 일부 경우에, 암은 방광암, 폐암, 뇌암, 흑색종, 유방암, 비호지킨 림프종, 자궁경부암, 난소암, 결장직장암, 췌장암, 식도암, 전립선암, 신장암, 피부암, 백혈병, 갑상선암, 간암, 또는 자궁암이다.
- [0214] 일부 경우에, 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA는 신경근 질환 또는 장애를 유발한다. 예시적인 신경근 질환으로는 근이영양증, 예컨대, 듀시엔형 근이영양증, 베커형 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 선천성 근이영양증, 또는 근긴장성 이영양증을 포함한다. 일부 경우에, 근이영양증은 유전성이

다. 일부 경우에, 근이영양증은 자연발생 돌연변이에 의해 유발된다. 베커형 근이영양증 및 듀시엔형 근이영양증은 단백질 디스트로핀을 코딩하는 *DMD* 유전자에 돌연변이를 포함하는 것으로 밝혀졌다. 안면건갑상완형 근이영양증은 이중 호메오박스, 4(*DUX4*) 유전자에 돌연변이를 포함하는 것으로 밝혀졌다.

[0215] 일부 경우에, 부적절하게 스플라이싱된 또는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA를 듀시엔형 근이영양증을 유발한다. 듀시엔형 근이영양증은 종종 근육 약화를 초래하고, 이는 기능성 디스트로핀의 생산을 폐지하는 *DMD* 유전자 중의 돌연변이에 의해 유발된다. 일부 경우에, 듀시엔형 근이영양증은 *DMD* 유전자에서 엑손 중의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 듀시엔형 근이영양증은 *DMD* 유전자에서 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78 및 79 중 적어도 하나에서의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 듀시엔형 근이영양증은 *DMD* 유전자에서 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나에서의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 듀시엔형 근이영양증은 *DMD* 유전자에서 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 및 55 중 적어도 하나에서의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 다중 엑손이 돌연변이화된다. 예를 들어, 듀시엔형 근이영양증 환자에서는 엑손 48-50의 돌연변이가 일반적이다. 일부 경우에, 듀시엔형 근이영양증은 엑손 51의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 듀시엔형 근이영양증은 엑손 23의 돌연변이의 결과이다. 일부 경우에, 돌연변이는 엑손의 결실을 포함한다. 일부 경우에, 돌연변이는 엑손의 중복을 포함한다. 일부 경우에, 돌연변이는 엑손 중 점 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 일부 환자는 *DMD* 유전자의 엑손 51에 넨센스 점 돌연변이를 가지는 것으로 밝혀졌다.

[0216] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 근이영양증 치료를 위해 사용된다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 듀시엔형 근이영양증, 베커형 근이영양증, 안면건갑상완형 근이영양증, 선천성 근이영양증, 또는 근긴장성 이영양증 치료를 위해 사용된다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 약학적 조성물은 듀시엔형 근이영양증 치료를 위해 사용된다.

[0217] **폴리핵산 분자**

[0218] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스킵핑 또는 엑손 인클루전을 유도한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 번역 리딩 프레임을 복구시킨다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 기능성 및 말단절단된 단백질을 생성한다.

[0219] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 mRNA 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *시스* 조절 요소를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *트랜스* 조절 요소를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 스플라이스 인핸서 또는 인트론 스플라이스 인핸서를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 스플라이스 사일런서 또는 인트론 스플라이스 사일런서를 표적화한다.

[0220] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 인트론 또는 엑손 중에서 발견되는 서열을 표적화한다. 예를 들어, 폴리핵산 분자는 엑손의 스플라이싱을 매개하는 상기 엑손 중에서 발견되는 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 인식 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 상류의 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 하류의 서열을 표적화한다.

[0221] 상기 기술된 바와 같이, 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애, 제한하는 것은 아니지만, 신경근 질환, 유전 질환, 암, 유전병, 또는 심혈관 질환을 초래하는 부정확하게 프로세싱된 mRNA 전사체를 표적화한다.

[0222] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자 중 돌연변이화된 엑손을 표적화한다. 예시적인 질환 또는 장애로는 가족성 자율신경이상증(FD: familial dysautonomia), 척수성 근위축증(SMA: spinal muscular atrophy), 중쇄 아실-CoA 데하이드로게나제(MCAD: medium-chain acyl-CoA dehydrogenase) 결핍증, 허친슨-길포드 조로증 증후군(HGPS: Hutchinson-Gilford progeria syndrome), 근긴장성 이영양증 타입 I(DM1: dystrophy type I), 근긴장성 이영양증 타입 II(DM2: dystrophy type II), 상염색체 우성 망막색소병증(RP: retinitis pigmentosa), 듀시엔형 근이영양증(DMD: Duchenne muscular dystrophy), 소두증 발생이형성 원발성 왜소증 타입 I(MOPD1: microcephalic steodysplastic primordial dwarfism type 1)(테이비 린더 증후군(TALS: Taybi-Linder syndrome)), 파킨슨병 동반 전측두엽 치매-17(FTDP-17: frontotemporal dementia with parkinsonism-17), 후쿠야마 선천성 근이영양증(FCMD: Fukuyama congenital muscular dystrophy), 근위축성 측

삭 경화증(ALS: amyotrophic lateral sclerosis), 고콜레스테롤혈증, 및 낭포성 섬유증(CF: cystic fibrosis)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 질환 또는 장애에 관여하는 예시적인 유전자로는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 및 *K-Ras*를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다.

[0223] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자의 엑손의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN*의 엑손 1, 2, 또는 3의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN*의 엑손 2의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 11의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다.

[0224] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자의 엑손 중 적어도 하나의 5' 인트론-엑손 연결부 또는 3' 엑손-인트론 연결부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN*의 엑손 1, 2, 또는 3의 5' 인트론-엑손 연결부 또는 3' 엑손-인트론 연결부를 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN*의 엑손 2의 5' 인트론-엑손 연결부 또는 3' 엑손-인트론 연결부인 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21의 5' 인트론-엑손 연결부 또는 3' 엑손-인트론 연결부인 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 11의 5' 인트론-엑손 연결부 또는 3' 엑손-인트론 연결부인 영역을 표적화한다.

[0225] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자의 엑손 중 적어도 하나의 5' 인트론-엑손 연결부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN*의 엑손 1, 2, 또는 3의 5' 인트론-엑손 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN*의 엑손 2의 5' 인트론-엑손 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21의 5' 인트론-엑손 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 11의 5' 인트론-엑손 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다.

[0226] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자의 엑손 중 적어도 하나의 3' 엑손-인트론 연결부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN*의 엑손 1, 2, 또는 3의 3' 인트론-엑손 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN*의 엑손 2의 3' 인트론-엑손 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21의 3' 인트론-엑손 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 11의 3' 인트론-엑손 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다.

[0227] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자의 엑손의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN*의 엑손 1, 2, 또는 3의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN*의 엑손 2의 3' 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 11의 스플라이스 부위를 표적화한다. 본원에서 사용되는 바, 스플라이스 부위는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스킵핑 또는 엑손 인클루전을 유도할 수 있는, 정규 스플라이스 부위, 크립틱 스플라이스 부위 또

는 선택적 스플라이스 부위를 포함한다.

- [0228] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자의 엑손의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN* 유전자의 엑손 1, 2, 또는 3의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN* 유전자의 엑손 2의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH* 유전자의 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH*의 엑손 11의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다.
- [0229] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자의 엑손들 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *MSTN* 유전자의 엑손 1, 2, 또는 3 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *MSTN* 유전자의 엑손 2 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽으로(또는 5'로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *PAH* 유전자의 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽으로(또는 5'로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *PAH* 유전자의 엑손 11 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽으로(또는 5'로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.
- [0230] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자의 엑손의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN* 유전자의 엑손 1, 2, 또는 3의 하류쪽으로(또는 3'로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH* 유전자의 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21의 하류쪽으로(또는 3'로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH* 유전자의 엑손 11의 하류쪽으로(또는 3'로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다.
- [0231] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자의 엑손들 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽에(또는 3'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *MSTN* 유전자의 엑손 1, 2, 또는 3 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *MSTN* 유전자의 엑손 2 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *PAH* 유전자의 엑손 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽으로

(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *PAH* 유전자의 엑손 11 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0232] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애를 유발하는 유전자의 엑손 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 실시양태에서, 유전자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN* 유전자의 엑손 1, 2, 또는 3 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *MSTN* 유전자의 엑손 2 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH* 유전자의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *PAH* 유전자의 엑손 11 내의 내부 영역을 표적화한다.

[0233] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 신경근 질환 또는 장애를 초래하는 부정확하게 프로세싱된 mRNA 전사체를 표적화한다. 일부 경우에, 신경근 질환 또는 장애는 듀시엔형 근이영양증, 베커형 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 선천성 근이영양증, 또는 근긴장성 이영양증이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 듀시엔형 근이영양증, 베커형 근이영양증, 안면견갑상완형 근이영양증, 선천성 근이영양증, 또는 근긴장성 이영양증을 초래하는 부정확하게 프로세싱된 mRNA 전사체를 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 듀시엔형 근이영양증을 초래하는 부정확하게 프로세싱된 mRNA 전사체를 표적화한다.

[0234] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 듀시엔형 근이영양증을 유발하는 *DMD* 유전자 중 돌연변이화된 엑손을 표적화한다. 듀시엔형 근이영양증을 유발하는 *DMD* 유전자 중 돌연변이화된 예시적인 엑손으로는 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 돌연변이화된 엑손에 인접한 서열을 표적화한다. 예를 들어, 엑손 50의 결실이 존재하는 경우, 폴리핵산 분자는 엑손 51의 서열을 표적화함으로써 엑손 51은 스킵된다. 또 다른 경우에, 엑손 23에 돌연변이가 존재하는 경우, 폴리핵산 분자는 엑손 22의 서열을 표적화함으로써 엑손 23은 스킵된다.

[0235] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 63의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 48의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 49의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55의 엑손-인트론 연결부에 위치하는 영역을 표적화한다.

[0236] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나의 5' 인트론-엑손 연결부 또는 3' 엑손-인트론 연결부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 5' 인트론-엑손 연결부 또는 3' 엑손-인트론 연결부에 위치하는 표적

DMD 유전자의 엑손 53의 스플라이스 부위를 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55의 스플라이스 부위를 표적화한다. 본원에서 사용되는 바, 스플라이스 부위는 부정확하게 스플라이싱된 mRNA 전사체에서 삽입, 결실, 중복, 또는 변경을 유도하여 엑손 스킵핑 또는 엑손 인클루전을 유도할 수 있는, 정규 스플라이스 부위, 크립틱 스플라이스 부위 또는 선택적 스플라이스 부위를 포함한다.

[0240] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 디시엔형 근이영양증에 관여하는 추가 엑손, 예컨대, 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 63을 포함하는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA 서열을 표적화한다.

[0241] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 63의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 48의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 49의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55의 상류쪽으로(또는 5'로부터) 적어도 1,000 nt, 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다.

[0242] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부

경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나에 대하여 상류쪽으로(또는 5'로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0243]

일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 63의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 48의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 49의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53의 하류쪽으로(또는 3'으로부터) 적어도 1,000 뉴클레오티드(nt), 500 nt, 400 nt, 300 nt, 200 nt, 100 nt, 80 nt, 60 nt, 50 nt, 40 nt, 30 nt, 20 nt, 10 nt, 또는 5 nt인 영역을 표적화한다.

[0244]

일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽에(또는 3'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경

우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55 중 적어도 하나에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0245] 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 또는 63 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 23 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 35 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 43 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 44 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 45 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 48 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 49 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 50 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 51 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 52 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 53 내의 내부 영역을 표적화한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 55 내의 내부 영역을 표적화한다.

[0246] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 3, 4, 5, 6, 7, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 및 63 중 적어도 하나의 엑손 내의 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자의 엑손 8, 23, 35, 43, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 또는 55 중 적어도 하나의 엑손 내의 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0247] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 엑손 51을 포함하는 부분적으로 스플라이싱된 mRNA 서열을 표적화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 51에 대하여 상류쪽에(또는 5'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 51에 대하여 상류쪽으로(또는 5'로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 51에 대하여 하류쪽에(또는 3'에) 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 51에 대하여 하류쪽으로(또는 3'으로) 약 5, 10, 15, 20, 50, 100, 200, 300, 400 또는 500 bp인 표적 영역에 하이브리드화한다.

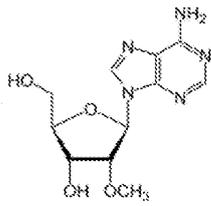
[0248] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 엑손 51 내에 존재하는 표적 영역에 하이브리드화한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 5' 인트론-엑손 51 연결부 또는 3' 엑손 51-인트론 연결부에 위치하는 표적 영역에 하이브리드화한다.

[0249] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 50%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 75%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 96%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 97%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 98%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열로 구성된다.

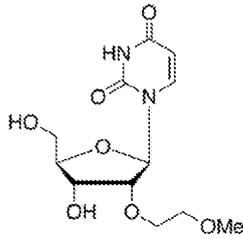
- [0250] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드는 관심 표적 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 관심 표적 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 관심 표적 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 제1 폴리뉴클레오티드, 및 관심 표적 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [0251] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 RNA 또는 DNA를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 RNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 짧은 간섭 RNA(siRNA: short interfering RNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA: short hairpin RNA), 마이크로RNA(miRNA: microRNA), 이중 가닥 RNA(dsRNA: double-stranded RNA), 운반 RNA(tRNA: transfer RNA), 리보솜 RNA(rRNA: ribosomal RNA), 또는 이종성 핵 RNA(hnRNA: heterogeneous nuclear RNA)를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 shRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 miRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 dsRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 tRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 rRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 hnRNA를 포함한다. 일부 경우에, RNA는 siRNA를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 siRNA를 포함한다.
- [0252] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 30개, 약 15 내지 약 30개, 약 18 내지 약 25개, 약 18 내지 약 24개, 약 19 내지 약 23개, 또는 약 20 내지 약 22개의 뉴클레오티드 길이이다.
- [0253] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 길이는 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 45개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 40개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 35개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 19개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 18개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 17개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 16개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 14개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 13개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 12개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 11개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 45개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 40개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 35개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 10 내지 약 20개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15 내지 약 25개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 15 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자의 길이는 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오티드 길이이다.
- [0254] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드 및 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드는 센스 가닥 또는 패신저 가닥이다. 일부 경우에, 제2 폴리뉴클레오티드는 안티센스 가닥 또는 가이드 가닥이다.
- [0255] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 제1 폴리뉴클레오티드이다. 일부 실시양태에서, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 10 내지 약 30개, 약 15 내지 약 30개, 약 18 내지 약 25개, 약 18 내지 약 24개, 약 19 내지 약 23개, 또는 약 20 내지 약 22개의 뉴클레오티드 길이이다.
- [0256] 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레오티드의 길이는 약 50개의 뉴클레오티드 길이이다. 일부 경우에, 제1 폴리뉴클레

1, 2, 3, 또는 4개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 1개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 2개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 3개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 오버행은 4개의 비염기쌍 형성 뉴클레오티드를 포함한다.

- [0260] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, 또는 99.5% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 50% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 60% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 70% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 80% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 90% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 95% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 적어도 99% 상보적이다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열과 100% 상보적이다.
- [0261] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열에 대해 5개 이하의 미스매치를 가진다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열에 대해 4개 이하의 미스매치를 가진다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열에 대해 3개 이하의 미스매치를 가진다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열에 대해 2개 이하의 미스매치를 가진다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자의 서열은 본원에 기술된 표적 서열에 대해 1개 이하의 미스매치를 가진다.
- [0262] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 표적 서열에 하이브리드화하는 폴리핵산 분자의 특이성은 표적 서열에 대한 폴리핵산 분자의 95%, 98%, 99%, 99.5% 또는 100% 서열 상보성이다. 일부 경우에, 하이브리드화는 고도로 엄격한 하이브리드화 조건이다.
- [0263] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 감소된 오프-표적 효과를 가진다. 일부 경우에, "오프-표적" 또는 "오프-표적 효과"는 주어진 표적에 대한 폴리핵산 중합체가 또 다른 mRNA 서열, DNA 서열 또는 세포성 단백질 또는 다른 모이어티와 직접 또는 간접적으로 상호작용함으로써 의도하지 않은 효과를 야기하는 임의의 경우를 지칭한다. 일부 경우에, "오프-표적 효과"는 다른 전사체 및 폴리핵산 분자의 센스 및/또는 안티센스 가닥 사이의 부분적 상동성 또는 상보성으로 인해 다른 전사체의 동시 분해가 존재할 때 일어난다.
- [0264] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 천연, 합성, 또는 인공 뉴클레오티드 유사체 또는 염기를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 DNA, RNA 및/또는 뉴클레오티드 유사체의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 합성 또는 인공 뉴클레오티드 유사체 또는 염기는 리보스 모이어티, 포스페이트 모이어티, 뉴클레오시드 모이어티, 또는 그의 조합 중 하나 이상에서 변형을 포함한다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 유사체 또는 인공 뉴클레오티드 염기는 리보스 모이어티의 2' 하이드록실기에 변형을 가지는 핵산을 포함한다. 일부 경우에, 변형은 H, OR, R, 할로, SH, SR, NH₂, NHR, NR₂, 또는 CN을 포함하고, 여기서, R은 알킬 모이어티이다. 예시적인 알킬 모이어티로는 할로젠, 황, 티올, 티오에테르, 티오에스테르, 아민(1급, 2급, 또는 3급), 아마이드, 에테르, 에스테르, 알콜 및 산소를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 알킬 모이어티는 추가로 변형을 포함한다. 일부 경우에, 변형은 아조 기, 케토 기, 알데히드 기, 카복실 기, 니트로 기, 니트로소 기, 니트릴 기, 헤테로사이클(예컨대, 이미다졸, 하이드라지노 또는 하이드록실아미노) 기, 이소시아네이트 또는 시아네이트 기, 또는 황 함유 기(예컨대, 술폰, 술폰, 술폰, 및 디술폰)를 포함한다. 일부 경우에, 알킬 모이어티는 추가로 헤테로 치환을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 헤테로사이클릭 기의 탄소는 질소, 산소 또는 황에 의해 치환된다. 일부 경우에, 헤테로사이클릭 치환은 모르폴리노, 이미다졸, 및 피롤리디노를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0266] 일부 경우에, 2' 하이드록실기에서의 변형은 2'-O-메틸 변형 또는 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형이다. 일부 경우에, 2'-O-메틸 변형은 리보스 모이어티의 2' 하이드록실기에 메틸기를 부가하는 반면, 2'-O-메톡시에틸 변형은 리보스 모이어티의 2' 하이드록실기에 메톡시에틸기를 부가한다. 아데노신 분자의 2'-O-메틸 변형 및 우리딘의 2'-O-메톡시에틸 변형의 예시적인 화학적 구조가 하기에 도시되어 있다.



2'-O-메틸-아데노신

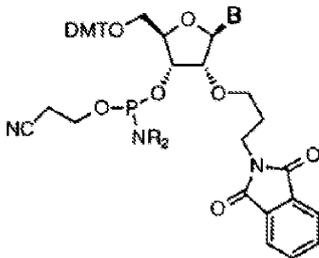


2'-O-메톡시에틸 우리딘

[0267]

[0268]

일부 경우에, 2' 하이드록실 기에서의 변형은 프로필 링커를 포함하는 연장된 아민 기가 아민 기를 2' 산소에 결합시키는 2'-O-아미노프로필 변형이다. 일부 경우에, 상기 변형은 당마다 아민 기로부터 하나의 양전하를 도입하여 올리고뉴클레오티드 분자의 포스페이트 유래의 전체 음전하를 중화시킴으로써, 그의 양쪽성 이온성 특성에 기인하여 세포 흡수 특성을 개선시킨다. 2'-O-아미노프로필 뉴클레오시드 포스포라미다이트의 예시적인 화학 구조가 하기에 도시되어 있다.

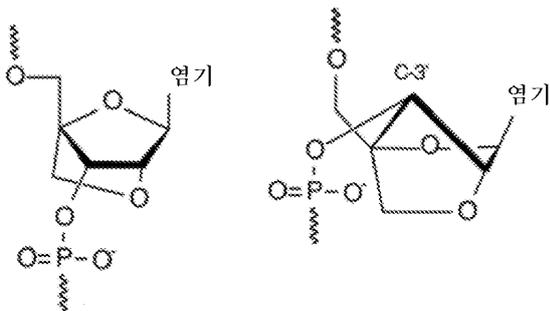


2'-O-아미노프로필 뉴클레오시드 포스포라미다이트

[0269]

[0270]

일부 경우에, 2' 하이드록실 기에서의 변형은, 2' 탄소에 결합한 산소 분자가 메틸렌 기에 의해 4' 탄소에 연결되어 2'-C,4'-C-옥시-메틸렌 연결된 비사이클릭 리보뉴클레오티드 단량체를 형성하는 잠금 또는 가교 리보스 변형(예컨대, 잠금 핵산 또는 LNA)이다. LNA의 화학 구조의 예시적인 대표예는 하기에 도시되어 있다. 좌측에 제시된 표현은 LNA 단량체의 화학적 결합성을 강조한다. 우측에 제시된 표현은 LNA 단량체의 푸라노스 고리의 잠금 3'-엔도(³E) 형태를 강조한다.

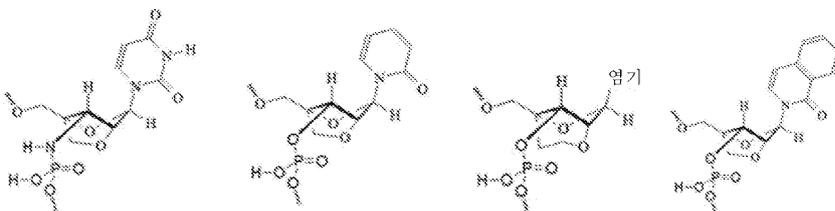


LNA(잠금 핵산)

[0271]

[0272]

일부 경우에, 2' 하이드록실 기에서의 변형은 당 형태를 C₃'-엔도 당 주름잡힘(puckering) 형태로 잠그는, 예컨대, 예를 들어, 2'-4'-에틸렌-가교 핵산과 같은 에틸렌 핵산(ENA)을 포함한다. ENA는 LNA 또한 포함하는 변형된 핵산의 가교 핵산 부류의 일부이다. ENA 및 가교 핵산의 예시적인 화학 구조가 하기에 도시되어 있다.



3'-아미노-2',4'-BNA

2',4'-BNA-2-피리돈

2',4'-ENA

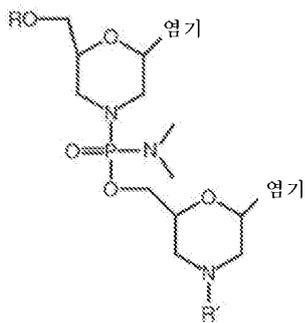
2',4'-BNA-1-이소퀴놀론

[0273]

[0274] 일부 실시양태에서, 2' 하이드록실 기에서의 추가의 변형으로는 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA)를 포함한다.

[0275] 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 유사체는 변형된 염기, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, 5-프로피닐우리딘, 5-프로피닐시티딘, 6- 메틸아데닌, 6-메틸구아닌, N, N,-디메틸아데닌, 2-프로필아데닌, 2프로필구아닌, 2-아미노아데닌, 1-메틸이노신, 3-메틸우리딘, 5-메틸시티딘, 5-메틸우리딘 및 5번 위치에 변형을 가지는 다른 뉴클레오티드, 5-(2-아미노) 프로필 우리딘, 5-할로시티딘, 5-할로우리딘, 4-아세틸시티딘, 1-메틸아데노신, 2-메틸아데노신, 3-메틸시티딘, 6-메틸우리딘, 2- 메틸구아노신, 7-메틸구아노신, 2,2-디메틸구아노신, 5-메틸아미노에틸우리딘, 5-메틸옥시우리딘, 테아자뉴클레오티드 예컨대, 7-테아자-아데노신, 6-아조우리딘, 6-아조시티딘, 6-아조티미딘, 5-메틸-2-티오우리딘, 다른 티오 염기, 예컨대, 2-티오우리딘 및 4-티오우리딘 및 2-티오시티딘, 디하이드로우리딘, 슈도우리딘, 퀘우오신(queuosine), 아케오신(archaeosine), 나프틸 및 치환된 나프틸 기, 임의의 O- 및 N-알킬화 퓨린 및 피리미딘, 예컨대, N6-메틸아데노신, 5-메틸카보닐메틸우리딘, 우리딘 5-옥시아세트산, 피리딘-4-온, 또는 피리딘-2-온, 페닐 및 변형된 페닐 기, 예컨대, 아미노페놀 또는 2,4,6-트리메톡시 벤젠, G-클램프 뉴클레오티드로서 작용하는 변형된 시토신, 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-치환된 우라실 및 티민, 아자피리미딘, 카복시하이드록시알킬 뉴클레오티드, 카복시알킬아미노알킬 뉴클레오티드, 및 알킬카보닐알킬화된 뉴클레오티드를 포함한다. 변형된 뉴클레오티드는 또한 당 모이어티에 대해 변형된 뉴클레오티드 뿐만 아니라, 리보실이 아닌 당 또는 유사체를 갖는 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 당 모이어티는, 일부 경우에, 만노스, 아라비노스, 글루코피라노스, 갈락토포라노스, 4'-티오리보스, 및 다른 당, 헤테로사이클, 또는 카보사이클이거나, 또는 이에 기반하는 것이다. 뉴클레오티드라는 용어는 또한 당연계에 범용 염기로서 공지된 것을 포함한다. 예로서, 범용 염기는 3-니트로피롤, 5-니트로인돌, 또는 네블라린을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

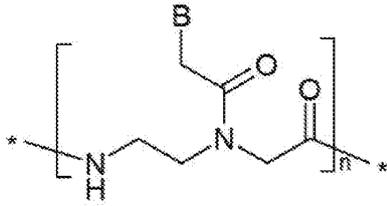
[0276] 일부 실시양태에서, 뉴클레오티드 유사체는 모르폴리노, 펩티드 핵산 (PNAs), 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트, 1',5'-안하이드로헥시톨 핵산(HNA: anhydrohexitol nucleic acid), 또는 그의 조합을 추가로 포함한다. 모르폴리노 또는 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고(PMO)는 구조가 천연 핵산 구조를 모방하지만, 일반 당 및 포스페이트 구조에서 벗어나는 합성 분자를 포함한다. 일부 경우에, 5원 리보스 고리는 4개의 탄소, 1개의 질소, 및 1개의 산소를 함유하는 6원 모르폴리노 고리로 치환된다. 일부 경우에, 리보스 단량체는 포스페이트 기 대신, 포스포로디아미테이트 기에 의해 연결된다. 그러한 경우, 백본 변경은 모든 양전하 및 음전하를 제거하여, 모르폴리노를 하전된 올리고뉴클레오티드에 의해 사용된 것과 같은 세포 전달제의 도움없이 세포막을 통과할 수 있는 중성 분자로 만든다.



모르폴리노

[0277]

[0278] 일부 실시양태에서, 펩티드 핵산(PNA)은 당 고리 또는 포스페이트 연결을 함유하지 않고, 염기는 올리고글리신 유사 분자에 의해 부착되고, 적절하게 이격되어, 백본 전하를 제거한다.

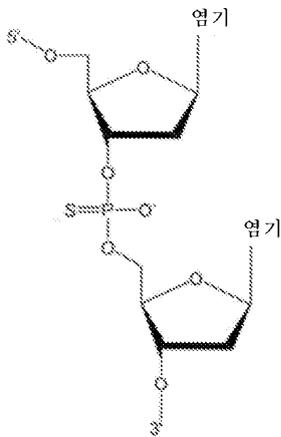


PNA

[0279]

[0280]

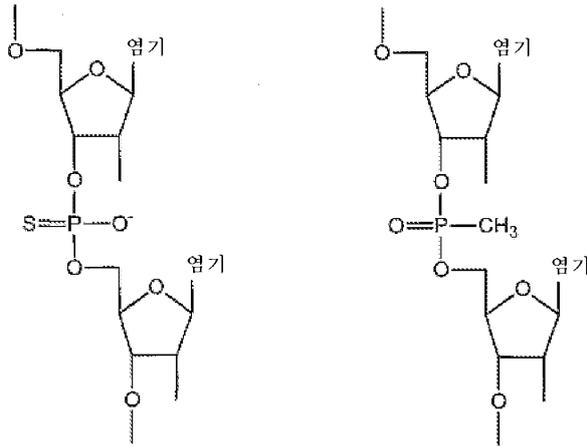
일부 실시양태에서, 하나 이상의 변형은 임의적으로 뉴클레오티드간 연결에서 발생한다. 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드간 연결은 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 메틸포스포네이트, 5'-알킬렌포스포네이트, 5'-메틸포스포네이트, 3'-알킬렌 포스포네이트, 보론트리플루오리데이트, 3'-5' 연결 또는 2'-5' 연결의 보라노 포스페이트 에스테르 및 셀레노포스페이트, 포스포트리에스테르, 티오노알킬포스포트리에스테르, 하이드로겐 포스포네이트 연결, 알킬 포스포네이트, 알킬포스포노티오에이트, 아릴포스포노티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포네이트, 포스포라미데이트, 3'-알킬포스포라미데이트, 아미노알킬포스포라미데이트, 티오노포스포라미데이트, 포스포로피페라지데이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포로아닐리데이트, 케톤, 술폰, 술폰아미드, 카보네이트, 카바메이트, 메틸렌하이드라조, 메틸렌디메틸하이드라조, 포름아세탈, 티오포름아세탈, 옥심, 메틸렌이미노, 메틸렌메틸이미노, 티오아미데이트, 리보아세탈 기를 갖는 연결, 아미노에틸 글리신, 실릴 또는 실록산 연결, 예를 들어, 포화 또는 불포화되고/거나, 치환되고/거나, 헤테로원자를 함유하는 1 내지 10개의 탄소의 헤테로원자를 포함하거나, 또는 포함하지 않는, 알킬 또는 사이클로알킬 연결, 염기가 백본의 아자 질소에 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 모르폴리노 구조, 아마이드, 또는 폴리아미드를 갖는 연결, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 포스포로티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드(PS ASO)는 포스포로티오에이트 연결을 포함하는 안티센스 올리고뉴클레오티드이다. 예시적인 PS ASO는 하기에 도시되어 있다.



[0281]

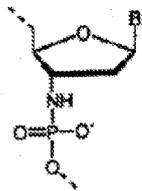
[0282]

일부 경우에, 변형은 메틸 또는 티올 변형, 예컨대 메틸포스포네이트 또는 티올포스포네이트 변형이다. 예시적인 티올포스포네이트 뉴클레오티드(좌측) 및 메틸포스포네이트 뉴클레오티드(우측)가 하기에 도시되어 있다.



[0283]

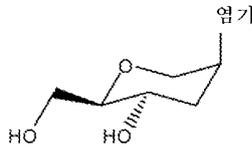
[0284] 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드는 하기 도시된 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함하나, 이에 제한되지 않는다:



N3'-P5'-포스포로아미데이트

[0285]

[0286] 일부 경우에, 변형된 뉴클레오티드는 하기 도시된 핵시톨 핵산(또는 1',5'-안하이드로핵시톨 핵산(HNA))을 포함하나, 이에 제한되지 않는다:



HNA

[0287]

[0288] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 변형은 임의적으로 리보스 모이어티, 포스페이트 백본 및 뉴클레오시드의 변형, 또는 3' 또는 5' 말단에서 뉴클레오티드 유사체의 변형을 추가로 포함한다. 예를 들어, 3' 말단은 임의적으로 3' 양이온성 기를 포함하거나, 또는 3' 말단에 있는 뉴클레오시드를 3'-3' 결합을 이용하여 역위시킴으로써 3' 양이온성 기를 포함한다. 또 다른 대안에서, 3' 말단은 임의적으로 아미노알킬 기, 예컨대, 3' C5-아미노알킬 dT와 접합된다. 추가의 대안에서, 3' 말단은 임의적으로 무염기 부위, 예컨대, 무퓨린(apurinic) 또는 무피리미딘(aprimidinic) 부위와 접합된다. 일부 경우에, 5' 말단은 아미노알킬 기, 예컨대, 5'-O-알킬아미노 치환기와 접합된다. 일부 경우에, 5' 말단은 무염기 부위, 예컨대, 무퓨린 또는 무피리미딘 부위와 접합된다.

[0289]

일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체 중 하나 이상을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 이상의 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인공 뉴클레오티드 유사체는 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 이상의, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형, LNA,

ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트, 또는 그의 조합으로부터 선택되는 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 이상의 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 이상의 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25개 이상의 티올포스포네이트 뉴클레오티드를 포함한다.

- [0290] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 5% 내지 약 100%의 변형, 약 10% 내지 약 100%의 변형, 약 20% 내지 약 100%의 변형, 약 30% 내지 약 100%의 변형, 약 40% 내지 약 100%의 변형, 약 50% 내지 약 100%의 변형, 약 60% 내지 약 100%의 변형, 약 70% 내지 약 100%의 변형, 약 80% 내지 약 100%의 변형, 및 약 90% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0291] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 90%의 변형, 약 20% 내지 약 90%의 변형, 약 30% 내지 약 90%의 변형, 약 40% 내지 약 90%의 변형, 약 50% 내지 약 90%의 변형, 약 60% 내지 약 90%의 변형, 약 70% 내지 약 90%의 변형, 및 약 80% 내지 약 100%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0292] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 80%의 변형, 약 20% 내지 약 80%의 변형, 약 30% 내지 약 80%의 변형, 약 40% 내지 약 80%의 변형, 약 50% 내지 약 80%의 변형, 약 60% 내지 약 80%의 변형, 및 약 70% 내지 약 80%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0293] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 70%의 변형, 약 20% 내지 약 70%의 변형, 약 30% 내지 약 70%의 변형, 약 40% 내지 약 70%의 변형, 약 50% 내지 약 70%의 변형, 및 약 60% 내지 약 70%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0294] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 60%의 변형, 약 20% 내지 약 60%의 변형, 약 30% 내지 약 60%의 변형, 약 40% 내지 약 60%의 변형, 및 약 50% 내지 약 60%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0295] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 50%의 변형, 약 20% 내지 약 50%의 변형, 약 30% 내지 약 50%의 변형, 및 약 40% 내지 약 50%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0296] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 40%의 변형, 약 20% 내지 약 40%의 변형, 및 약 30% 내지 약 40%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0297] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 30%의 변형, 및 약 20% 내지 약 30%의 변형 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0298] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 10% 내지 약 20%의 변형을 포함한다.
- [0299] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 약 15% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 70%, 또는 약 40% 내지 약 60%의 변형을 포함한다.
- [0300] 추가 경우에, 폴리핵산 분자는 적어도 약 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 변형을 포함한다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형을 포함한다.
- [0302] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 적어도 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22개 이상의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0303] 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 5% 내지 약 100%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 5%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 10%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 15%는 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 중 약 20%는 본원에 기술된 인공 뉴

이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 22개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 23개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 24개의 변형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 변형이 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체를 포함하는 것인 약 25개의 변형을 포함한다.

- [0305] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 한 폴리뉴클레오티드는 센스 가닥을 포함하고, 제2 폴리뉴클레오티드는 폴리핵산 분자의 안티센스 가닥을 포함하는 것인 별개의 두 폴리뉴클레오티드로부터 어셈블리된다. 다른 실시양태에서, 센스 가닥은, 일부 경우에, 폴리뉴클레오티드 링커 또는 비뉴클레오티드 링커인 링커 분자를 통해 안티센스 가닥에 연결된다.
- [0306] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 센스 가닥 중 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-O-메틸피리미딘 뉴클레오티드를 포함하고, 센스 가닥 중 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 센스 가닥 중에 존재하는 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드를 포함하고, 센스 가닥 중 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0307] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 상기 안티센스 가닥 중에 존재할 때, 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드이고, 상기 안티센스 가닥 중에 존재할 때, 퓨린 뉴클레오티드는 2'-O-메틸 퓨린 뉴클레오티드이다.
- [0308] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 상기 안티센스 가닥 중에 존재할 때, 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드이고, 상기 안티센스 가닥 중에 존재할 때, 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시-퓨린 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0309] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 센스 가닥은 센스 가닥의 5' 말단, 3' 말단 또는 5' 및 3' 말단 둘 모두에 말단 캡 모이어티를 포함한다. 다른 실시양태에서, 말단 캡 모이어티는 역위된 데옥시 무염기 모이어티이다.
- [0310] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 안티센스 가닥은 안티센스 가닥의 3' 말단에 포스페이트 백본 변형을 포함한다. 일부 경우에, 포스페이트 백본 변형은 포스포로티오에이트이다.
- [0311] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 안티센스 가닥은 안티센스 가닥의 3' 말단에 글리세틸 변형을 포함한다.
- [0312] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 센스 가닥은 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 약 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의적으로 센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함하고; 여기서, 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 10개 이상, 구체적으로, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의적으로 안티센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 피리미딘 뉴클레오티드는, 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 동일하거나, 상이한 가닥에 존재하는, 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두의 말단 캡 분자와 함께, 또는 그의 부재하에서, 2'-데옥시, 2'-O-메틸 및/또는 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오티드로 화학적으로 변형된다.
- [0313] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 센스 가닥은 약 1 내지 약 25개, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의적으로 센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함하고; 여기서, 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 25개 이상, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의적으로 안티센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 피리미딘 뉴클레오티드는, 약 1 내지 약 25개 이상, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 동일하거나, 상이한 가닥에 존재하는, 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두의 말단 캡 분자와 함께, 또는 그의 부재하에서, 2'-데옥시, 2'-O-메틸 및/또는 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오티드로 화학적으로 변형된다.

[0314] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 안티센스 가닥은 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 약 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의적으로 센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함하고; 여기서, 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 10개 이상, 구체적으로, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의적으로 안티센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 피리미딘 뉴클레오티드는, 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 동일하거나, 상이한 가닥에 존재하는, 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두의 말단 캡 분자와 함께, 또는 그의 부재하에서, 2'-데옥시, 2'-O-메틸 및/또는 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오티드로 화학적으로 변형된다.

[0315] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 여기서, 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 25개 이상, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의적으로 센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함하고; 여기서, 안티센스 가닥은 약 1 내지 약 25개 이상, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 2'-데옥시, 2'-O-메틸, 2'-데옥시-2'-플루오로, 및/또는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의) 범용 염기 변형된 뉴클레오티드, 및 임의적으로 안티센스 가닥의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 말단 캡 분자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥의 하나 이상의, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 피리미딘 뉴클레오티드는, 약 1 내지 5개, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결, 및/또는 동일하거나, 상이한 가닥에 존재하는, 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두의 말단 캡 분자와 함께, 또는 그의 부재하에서, 2'-데옥시, 2'-O-메틸 및/또는 2'-데옥시-2'-플루오로 뉴클레오티드로 화학적으로 변형된다.

[0316] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 폴리핵산 분자의 각 가닥에서 약 1 내지 약 25개, 예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 포스포로티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 가지는 화학적으로 변형된 짧은 간섭 핵산 분자이다.

[0317] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 2'-5' 뉴클레오티드간 연결을 포함한다. 일부 경우에, 2'-5' 뉴클레오티드간 연결(들)은 한 서열 가닥 또는 그 둘 모두의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 존재한다. 추가 경우에, 2'-5' 뉴클레오티드간 연결(들)은 한 서열 가닥 또는 그 둘 모두 내의 다양한

다른 위치에 존재하고, 예를 들어, 폴리핵산 분자의 한 가닥 또는 그 둘 모두에서 피리미딘 뉴클레오티드의 모든 뉴클레오티드간 연결을 비롯한, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 뉴클레오티드간 연결은 2'-5' 뉴클레오티드간 연결을 포함하거나, 또는 폴리핵산 분자의 한 가닥 또는 그 둘 모두에서 퓨린 뉴클레오티드의 모든 뉴클레오티드간 연결을 비롯한, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 뉴클레오티드간 연결은 2'-5' 뉴클레오티드간 연결을 포함한다.

[0318] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 세포 또는 재구성된 시험관내 시스템에서 RNAi 활성을 매개하는 단일 가닥 폴리핵산 분자이고, 여기서, 폴리핵산 분자는 표적 핵산 서열에 대하여 상보성을 가지는 단일 가닥 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 여기서, 폴리핵산에 존재하는 하나 이상의 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드이고(예컨대, 모든 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드이거나, 또는 대안적으로, 복수의 피리미딘 뉴클레오티드는 2'-데옥시-2'-플루오로 피리미딘 뉴클레오티드이다), 여기서, 폴리핵산에 존재하는 임의의 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오티드이고(예컨대, 모든 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오티드이거나, 또는 대안적으로, 복수의 퓨린 뉴클레오티드는 2'-데옥시 퓨린 뉴클레오티드이다), 말단 캡 변형은 임의적으로 안티센스 서열의 3' 말단, 5' 말단, 또는 3' 및 5' 말단 둘 모두에 존재하고, 폴리핵산 분자는 임의적으로 폴리핵산 분자의 3' 말단에 약 1 내지 약 4개의(예컨대, 약 1, 2, 3, 또는 4개의) 말단 2'-데옥시뉴클레오티드를 추가로 포함하고, 여기서, 말단 뉴클레오티드는 하나 이상의(예컨대, 약 1, 2, 3, 또는 4개의) 포스포포티오에이트 뉴클레오티드간 연결을 추가로 포함하고, 여기서, 폴리핵산 분자는 임의적으로 말단 포스페이트 기, 예컨대, 5' 말단 포스페이트 기를 추가로 포함한다.

[0319] 일부 경우에, 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체 중 하나 이상의 것은 천연 폴리핵산 분자와 비교하여, 뉴클레아제, 예컨대, 예를 들어, 리보뉴클레아제, 예컨대, RN아제 H, 데옥시리보뉴클레아제, 예컨대, DN아제, 또는 엑소뉴클레아제, 예컨대, 5'-3' 엑소뉴클레아제 및 3'-5' 엑소뉴클레아제에 대해 내성을 띤다. 일부 경우에, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트, 또는 그의 조합을 포함하는 인공 뉴클레오티드 유사체는 뉴클레아제, 예컨대, 예를 들어, 리보뉴클레아제, 예컨대, RN아제 H, 데옥시리보뉴클레아제, 예컨대, DN아제, 또는 엑소뉴클레아제, 예컨대, 5'-3' 엑소뉴클레아제 및 3'-5' 엑소뉴클레아제에 대해 내성을 띤다. 일부 경우에, 2'-O-메틸 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-데옥시 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, T-데옥시-2'-플루오로 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, T-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, LNA 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, ENA 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, HNA 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 모르폴리노s is 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, PNA 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제에 대하여 내성을 띤다(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성). 일부 경우에, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는

3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 티올포스포네이트 뉴클레오티드 변형된 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함하는 폴리핵산 분자는 뉴클레아제 내성(예컨대, RN아제 H, DN아제, 5'-3' 엑소뉴클레아제 또는 3'-5' 엑소뉴클레아제 내성)이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 5' 접합체는 5'-3' 엑소뉴클레오용해성 절단을 억제시킨다. 일부 경우에, 본원에 기술된 3' 접합체는 3'-5' 엑소뉴클레오용해성 절단을 억제시킨다.

[0320] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 인공 뉴클레오티드 유사체 중 하나 이상의 것은 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형, LNA, ENA, PNA, HNA, 모르폴리노, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 또는 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함하는 인공 뉴클레오티드 유사체 중 하나 이상의 것은 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-메틸 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-데옥시 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, T-데옥시-2'-플루오로 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, LNA 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, ENA 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, PNA 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, HNA 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 모르폴리노 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 티올포스포네이트 뉴클레오티드 변형된 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함하는 폴리핵산 분자는 등가의 천연 폴리핵산 분자와 비교하여 그의 mRNA 표적에 대하여 증가된 결합 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 증가된 친화성은 더 낮은 Kd, 더 높은 용융 온도(Tm), 또는 그의 조합으로 예시된다.

[0321] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 키랄적으로 순수한(또는 입체 순수한) 폴리핵산 분자, 또는 단일 거울상이성질체를 포함하는 폴리핵산 분자이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 L-뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 D-뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 조성물은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만, 또는 그 미만의 그의 거울상이성질체를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자 조성물은 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% 미만, 또는 그 미만의 라세미 혼합물을 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 미국 특허 공개 제2014/194610호 및 제2015/211006호; 및 PCT 공개 제W02015107425호에 기술되어 있는 폴리핵산 분자이다.

[0322] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 압타머 접합 모이어티를 포함하도록 추가로 변형된다. 일부 경우에, 압타머 접합 모이어티는 DNA 압타머 접합 모이어티이다. 일부 경우에, 압타머 접합 모이어티는 특이적 세포 표면 표적을 인식하는 압타머 부분 및 순환 항체에 부착하기 위한 특이적 에피토프를 제시하는 부분을 포

함하는 알파머(Alphamer)(Centauri Therapeutics)이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 미국 특허 제8,604,184호, 제8,591,910호, 및 제7,850,975호에 기술된 바와 같이 압타머 접합 모이어티를 포함하도록 추가로 변형된다.

[0323] 추가로 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키도록 변형된다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 RNA(예컨대, siRNA)이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키도록 하기 기술된 변형 중 하나 이상의 것에 의해 변형된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 예컨대, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸(2'-O-MOE), 2'-O-아미노프로필, 2'-데옥시, T-데옥시-2'-플루오로, 2'-O-아미노프로필(2'-O-AP), 2'-O-디메틸아미노에틸(2'-O-DMAOE), 2'-O-디메틸아미노프로필(2'-O-DMAP), T-O-디메틸아미노에틸옥시에틸(2'-O-DMAEOE), 또는 2'-O-N-메틸아세트아미도(2'-O-NMA) 변형에 의해, 또는 잠금 또는 가교 리보스 형태(예컨대, LNA 또는 ENA)에 의해 2' 하이드록실 위치에서 변형된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 2'-O-메틸 및/또는 2'-O-메톡시에틸 리보스에 의해 변형된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 또한 그의 안정성을 증가시키기 위해 모르폴리노, PNA, HNA, 메틸포스포네이트 뉴클레오티드, 티올포스포네이트 뉴클레오티드, 및/또는 2'-플루오로 N3-P5'-포스포라미다이트를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 키랄적으로 순수한(또는 입체 순수한) 폴리핵산 분자이다. 일부 경우에, 키랄적으로 순수한(또는 입체 순수한) 폴리핵산 분자는 그의 안정성을 증가시키기 위해 변형된다. 전달을 위해 안정성을 증가시키기 위한 RNA에 대한 적합한 변형은 당업자에게 자명할 것이다.

[0324] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 질환 또는 장애에 관여하는 유전자, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras*에 의해 코딩된 RNA의 발현을 조정하는 RNAi 활성을 갖는다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras* 중 적어도 하나의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이고, 여기서, 이중 가닥 siRNA 분자의 상기 가닥 중 하나는 *KBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras* 중 적어도 하나, 또는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras* 중 적어도 하나에 의해 코딩된 RNA, 또는 그의 일부의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서, 이중 가닥 siRNA 분자의 제2 가닥은 *KBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras* 중 적어도 하나, 또는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras* 중 적어도 하나에 의해 코딩된 RNA, 또는 그의 일부의 뉴클레오티드 서열과 실질적으로 유사한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras* 중 적어도 하나의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이며, 여기서, siRNA 분자의 각 가닥은 약 15 내지 25, 18 내지 24, 또는 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서, 각 가닥은 나머지 다른 한 가닥의 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 14, 17, 또는 19개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *IKBKAP*, *SMN2*, *MCAD*, *LMNA*, *DMPK*, *ZNF9*, *MAPT*, *FKTN*, *TDP-43*, *LDLR*, *CFTR*, *DMD*, *PAH*, *MSTN*, 또는 *K-Ras* 중 적어도 하나의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이며, 여기서, siRNA 분자의 각 가닥은 약 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서, 각 가닥은 나머지 다른 한 가닥의 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 19개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, RNAi 활성은 세포 내에서 발생한다. 다른 경우에, RNAi 활성은 재구성된 시험관내 시스템에서 발생한다.

[0325] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 근이영양증에 관여하는 유전자, 예컨대, 제한하는 것은 아니지만, *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA*에 의해 코딩된 RNA의 발현을 조정하는 RNAi 활성을 갖는다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이고, 여기서, 이중 가닥 siRNA 분자의 상기 가닥 중 하나는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나, 또는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나에 의해 코딩된 RNA, 또는 그의 일부의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서, 이중 가닥 siRNA 분자의 제2 가닥은 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나, 또는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나에 의해 코딩된 RNA, 또는 그의 일부의 뉴클레오티드 서열과 실질적으로 유사한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이며, 여기서, siRNA 분자의 각 가닥은 약 15 내지 25, 18 내지 24, 또는 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서, 각 가닥은 나머지 다른 한 가닥의 뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 14, 17, 또는 19개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*, *DUX4*, *DYSF*, *EMD*, 또는 *LMNA* 중 적어도 하나의 발현을 하향조절하는 이중 가닥 siRNA 분자이며, 여기서, siRNA 분자의 각 가닥은 약 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함하고, 여기서, 각 가닥은 나머지 다른 한 가닥의

뉴클레오티드에 상보적인 적어도 약 19개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, RNAi 활성은 세포 내에서 발생한다. 다른 경우에, RNAi 활성은 재구성된 시험관내 시스템에서 발생한다.

[0326] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD* 유전자에 의해 코딩된 RNA의 발현을 조정하는 RNAi 활성을 갖는다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*의 발현을 하향조절하는 단일 가닥 siRNA 분자이고, 여기서, 단일 가닥 siRNA 분자는 *DMD*, 또는 *DMD*에 의해 코딩된 RNA, 또는 그의 일부의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*의 발현을 하향조절하는 단일 가닥 siRNA 분자이고, 여기서, siRNA 분자는 약 15 내지 25, 18 내지 24, 또는 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 *DMD*의 발현을 하향조절하는 단일 가닥 siRNA 분자이고, 여기서, siRNA 분자는 약 19 내지 약 23개의 뉴클레오티드를 포함한다. 일부 경우에, RNAi 활성은 세포 내에서 발생한다. 다른 경우에, RNAi 활성은 재구성된 시험관내 시스템에서 발생한다.

[0327] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 자기 상보적 센스 및 안티센스 영역을 포함하는 이중 가닥 폴리뉴클레오티드 분자이며, 여기서, 안티센스 영역은 표적 핵산 분자 또는 그의 일부 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 센스 영역은 표적 핵산 서열 또는 그의 일부에 상응하는 뉴클레오티드 서열을 가진다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 별개의 두 폴리뉴클레오티드로부터 어셈블리되고, 여기서, 한 가닥은 센스 가닥이고, 나머지 다른 하나는 안티센스 가닥이며, 여기서, 안티센스 및 센스 가닥은 자기 상보적이고(예컨대, 각 가닥은 나머지 다른 한 가닥 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고; 예컨대, 여기서, 안티센스 가닥 및 센스 가닥은 이중체 또는 이중 가닥 구조를 형성하고, 예를 들어, 여기서, 이중 가닥 영역은 약 19, 20, 21, 22, 23개 이상의 염기쌍이다); 안티센스 가닥은 표적 핵산 분자 또는 그의 일부 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 센스 가닥은 표적 핵산 서열 또는 그의 일부에 상응하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 대안적으로, 폴리핵산 분자는 단일 올리고뉴클레오티드로부터 어셈블리되고, 여기서, 폴리핵산 분자의 자기 상보적 센스 및 안티센스 영역은 핵산 기반 또는 비핵산 기반 링커(들)에 의해 연결된다.

[0328] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 자기 상보적 센스 및 안티센스 영역을 포함하는, 이중체, 비대칭 이중체, 헤어핀 또는 비대칭 헤어핀 2차 구조를 가지는 폴리뉴클레오티드이며, 여기서, 안티센스 영역은 별개의 표적 핵산 분자 또는 그의 일부 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 센스 영역은 표적 핵산 서열 또는 그의 일부에 상응하는 뉴클레오티드 서열을 가진다. 다른 경우에, 폴리핵산 분자는 2개 이상의 루프 구조, 및 자기 상보적 센스 및 안티센스 영역을 포함하는 줄기를 가지는 환형 단일 가닥 폴리뉴클레오티드이며, 여기서, 안티센스 영역은 표적 핵산 분자 또는 그의 일부 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 센스 영역은 표적 핵산 서열 또는 그의 일부에 상응하는 뉴클레오티드 서열을 가지고, 여기서, 환형 폴리뉴클레오티드는 생체내 또는 시험관내에서 프로세싱됨에 따라 RNAi를 매개할 수 있는 활성 폴리핵산 분자로 생성된다. 추가 경우에, 폴리핵산 분자는 또한 표적 핵산 분자 또는 그의 일부 중의 뉴클레오티드 서열에 상보적인 뉴클레오티드 서열을 가지는 단일 가닥 폴리뉴클레오티드를 포함하고(예를 들어, 상기 폴리핵산 분자는 표적 핵산 서열 또는 그의 일부에 상응하는 뉴클레오티드 서열이 폴리핵산 분자 내에 존재하는 것을 요구하지 않는다), 여기서, 단일 가닥 폴리뉴클레오티드는 말단 포스페이트 기, 예컨대, 5'-포스페이트(예를 들어, 문헌 [Martinez et al., 2002, *Cell.*, 110, 563-574] 및 [Schwarz et al., 2002, *Molecular Cell*, 10, 537-568] 참조), 또는 5',3'-디포스페이트를 추가로 포함한다.

[0329] 일부 경우에, 비대칭은 안티센스 영역, 뉴클레오티드 또는 비뉴클레오티드를 포함하는 루프 부분, 및 센스 영역이 안티센스 영역과 염기쌍을 형성하고, 루프와 이중체를 형성할 수 있을 정도로 충분히 상보적인 뉴클레오티드를 가지는 정도로 안티센스 영역보다 더 적은 개수의 뉴클레오티드를 포함하는 센스 영역을 선형 폴리핵산 분자이다. 예를 들어, 비대칭 헤어핀 폴리핵산 분자는 세포 또는 시험관내 시스템에서 RNAi를 매개하는 데 충분한 길이(예컨대, 약 19 내지 약 22개의 뉴클레오티드)를 가지는 안티센스 영역, 및 약 4 내지 약 8개의 뉴클레오티드를 포함하는 루프 영역, 및 안티센스 영역에 상보적인 약 3 내지 약 18개의 뉴클레오티드를 가지는 센스 영역을 포함한다. 일부 경우에, 비대칭 헤어핀 폴리핵산 분자는 또한 화학적으로 변형된 5'-포스페이트 기를 포함한다. 추가 경우에서, 비대칭 헤어핀 폴리핵산 분자의 루프 부분은 뉴클레오티드, 비뉴클레오티드, 링커 분자, 또는 접합체 분자를 포함한다.

[0330] 일부 실시양태에서, 비대칭 이중체는 센스 영역 및 안티센스 영역을 포함하는 별개의 두 가닥을 가지는 폴리핵산 분자이며, 여기서, 센스 영역은, 센스 영역이 안티센스 영역과 염기쌍을 형성하고, 이중체를 형성할 수 있을 정도로 충분히 상보적인 뉴클레오티드를 가지는 정도로 안티센스 영역보다 더 적은 개수의 뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 비대칭 이중체 폴리핵산 분자는 세포 또는 시험관내 시스템에서 RNAi를 매개하는 데 충분한

길이(예컨대, 약 19 내지 약 22개의 뉴클레오티드)를 가지는 안티센스 영역, 및 안티센스 영역에 상보적인 약 3 내지 약 18개의 뉴클레오티드를 가지는 센스 영역을 포함한다.

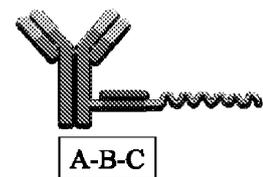
- [0331] 일부 경우에, 범용 염기란, 그들 간의 구별 없이, 각각의 천연 DNA/RNA 염기와 염기쌍을 형성하는 뉴클레오티드 염기 유사체를 지칭한다. 범용 염기의 비제한적인 예로는 당염기에 공지된 바와 같이, C-페닐, C-나프틸 및 다른 방향족 유도체, 이노신, 아졸 카복스아미드, 및 니트로아졸 유도체, 예컨대, 3-니트로피콜, 4-니트로인돌, 5-니트로인돌, 및 6-니트로인돌을 포함한다(예를 들어, 문헌 [Loakes, 2001, *핵산 Research*, 29, 2437-2447] 참조).
- [0332] **폴리핵산 분자 합성**
- [0333] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리핵산 분자는 당염기에 공지된 방법을 사용하여 화학적 합성 및/또는 효소적 라이케이션 반응을 사용하여 구성된다. 예를 들어, 폴리핵산 분자는 자연적으로 발생된 뉴클레오티드를 사용하거나, 또는 분자의 생물학적 안정성을 증가시키거나, 또는 폴리핵산 분자와 표적 핵산 사이에 형성되는 된 이중체의 물리적 안정성을 증가시키기 위해 디자인된 다양하게 변형된 뉴클레오티드를 사용하여 화학적으로 합성된다. 예시적인 방법은 미국 특허 제5,142,047호; 제5,185,444호; 제5,889,136호; 제6,008,400호; 및 제6,111,086호; PCT 공개 제W02009099942호; 또는 유럽 공개 제1579015호에 기술된 것을 포함한다. 추가의 예시적인 방법은 문헌[Griffey et al., "2'-O-aminopropyl ribonucleotides: a zwitterionic modification that enhances the exonuclease resistance and biological activity of antisense oligonucleotides," *J. Med. Chem.* **39**(26):5100-5109 (1997)]; [Obika, et al. "Synthesis of 2'-O,4'-C-methyleneuridine and -cytidine. Novel bicyclic nucleosides having a fixed C3, -endo sugar pucker." *Tetrahedron Letters* **38** (50): 8735 (1997)]; [Koizumi, M. "ENA oligonucleotides as therapeutics". *Current opinion in molecular therapeutics* **8** (2): 144-149 (2006)]; 및 [Abramova et al., "Novel oligonucleotide analogues based on morpholino nucleoside subunits-antisense technologies: new chemical possibilities," *Indian Journal of Chemistry* **48B**:1721-1726 (2009)]에 기술된 것을 포함한다. 대안적으로, 폴리핵산 분자는 폴리핵산 분자가 안티센스 방향(즉, 삽입된 폴리핵산 분자로부터 전사된 RNA는 관심 표적 폴리핵산 분자에 대해 안티센스 방향으로 존재할 것이다)으로 서브클로닝된 발현 벡터를 사용하여 생물학적으로 제조된다.
- [0334] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는, 두 가닥 모두 단일의 인접한 올리고뉴클레오티드 단편, 또는 추후에 절단되어 개별 단편을 제공하는, 절단가능한 링커에 의해 이격되어 있는 가닥, 또는 이중체를 가수분해하고, 그의 정체를 허용하는 가닥으로서 합성이 되는 탠덤 합성 방법을 통해 합성된다.
- [0335] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 또한, 한 단편은 센스 영역을 포함하고, 제2 단편은 분자의 안티센스 영역을 포함하는 것인, 2개의 상이한 핵산 가닥 또는 단편으로부터 어셈블리된다.
- [0336] 예를 들어, 당, 염기 및 포스페이트 변형을 도입하기 위한 추가의 변형 방법은 (Eckstein et al.)의 국제 공개 PCT 제W0 92/07065호; [Perrault et al. *Nature*, 1990, 344, 565-568]; [Pieken et al. *Science*, 1991, 253, 314-317]; [Usman and Cedergren, *Trends in Biochem. Sci.*, 1992, 17, 334-339]; (Usman et al.)의 국제 공개 PCT 제W0 93/15187호; (Sproat)의 미국 특허 제5,334,711호 및 [Beigelman et al., 1995, *J. Biol. Chem.*, 270, 25702]; (Beigelman et al.)의 국제 PCT 공개 제W0 97/26270호; (Beigelman et al.)의 미국 특허 제5,716,824호; (Usman et al.)의 미국 특허 제5,627,053호; (Woolf et al.)의 국제 PCT 공개 제W0 98/13526호; (Thompson et al.)의 미국 시리얼 제60/082,404호(1998년 4월 20일 출원); [Karpeisky et al., 1998, *Tetrahedron Lett.*, 39, 1131]; [Earnshaw and Gait, 1998, *Biopolymers (Nucleic Acid Sciences)*, 48, 39-55]; [Verma and Eckstein, 1998, *Annu. Rev. Biochem.*, 67, 99-134]; 및 [Burlina et al., 1997, *Bioorg. Med. Chem.*, 5, 1999-2010]을 포함한다. 상기 공개 문헌에는 촉매 작용 없이 당, 염기, 및/또는 포스페이트 변형 등을 핵산 분자 내로 도입하는 위치를 결정하는 일반적인 방법 및 전략법이 기술되어 있다.
- [0337] 일부 경우에, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 및/또는 5'-메틸포스포네이트 연결을 이용한 폴리핵산 분자 뉴클레오티드간 연결의 화학적 변형은 안정성은 개선시키지만, 과도한 변형은 때때로 독성을 유발하거나, 활성을 감소시킨다. 그러므로, 핵산 분자를 디자인할 때, 일부 경우에, 상기 뉴클레오티드간 연결의 양은 최소화된다. 상기 경우에, 이들 연결의 농도 감소는 독성을 저하시키고, 효능을 증가시키며, 상기 분자의 특이성을 더 높게 증가시킨다.
- [0338] **핵산-폴리펩티드 접합체**
- [0339] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 관심 부위로의 전달을 위해 폴리펩티드 A에 추가로 접합된다. 일부

경우에, 폴리핵산 분자는 폴리펩티드 A 및 임의적으로 중합체 모이어티에 접합된다.

[0340] 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 하나의 B에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 하나의 B에 접합되어 A-B 접합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 A는 B의 5' 말단, B의 3' 말단, B 상의 내부 부위, 또는 그의 임의 조합에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 2개의 B에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 이상의 B에 접합된다.

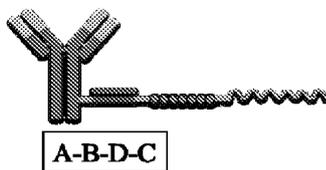
[0341] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 하나의 B의 한쪽 말단에 접합되는 반면, 적어도 하나의 C는 적어도 하나의 B의 반대쪽 말단에 접합됨으로써 A-B-C 접합체를 형성한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 하나의 B의 한쪽 말단에 접합되는 반면, 적어도 하나의 C는 적어도 하나의 B 상의 내부 부위에서 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 폴리펩티드 A는 적어도 하나의 C에 직접 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 B는 적어도 하나의 C를 통해 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 간접적으로 접합되어 A-C-B 접합체를 형성한다.

[0342] 일부 경우에, 적어도 하나의 B 및/또는 적어도 하나의 C, 및 임의적으로 적어도 하나의 D는 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 B는 말단(예컨대, 5' 말단 또는 3' 말단)에서 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 접합되거나, 또는 내부 부위를 통해 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 C는 직접적으로, 또는 적어도 하나의 B를 통해 간접적으로 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 접합된다. 적어도 하나의 B를 통해 간접적으로 접합되는 경우, 적어도 하나의 C는 B 상의 적어도 하나의 폴리펩티드 A와 동일한 말단에서, 적어도 하나의 폴리펩티드 A와 반대쪽 말단에서, 또는 독립적으로 내부 부위에서 접합된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 추가 폴리펩티드 A가 적어도 하나의 폴리펩티드 A에, B에, 또는 C에 추가로 접합된다. 추가 경우에, 적어도 하나의 D는 임의적으로 적어도 하나의 폴리펩티드 A에, 적어도 하나의 B에, 또는 적어도 하나의 C에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다. 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 직접적으로 접합되는 경우, 적어도 하나의 D는 또한 임의적으로 적어도 하나의 B에 접합되어 A-D-B 접합체를 형성하거나, 또는 임의적으로 적어도 하나의 B 및 적어도 하나의 C에 접합되어 A-D-B-C 접합체를 형성한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 D는 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 직접적으로 접합되고, 적어도 하나의 B 및 적어도 하나의 C에는 간접적으로 접합되어 D-A-B-C 접합체를 형성한다. 적어도 하나의 폴리펩티드 A에 간접적으로 접합되는 경우, 적어도 하나의 D는 또한 임의적으로 적어도 하나의 B에 접합되어 A-B-D 접합체를 형성하거나, 또는 임의적으로 적어도 하나의 B 및 적어도 하나의 C에 접합되어 A-B-D-C 접합체를 형성한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 추가 D는 적어도 하나의 폴리펩티드 A에, B에, 또는 C에 추가로 접합된다.

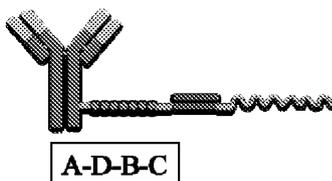


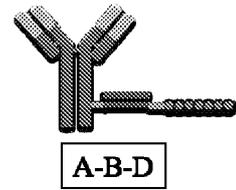
[0343] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:

[0344] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



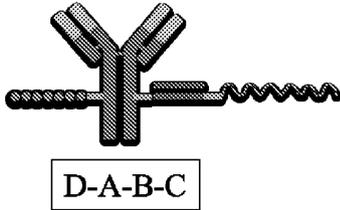
[0345] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



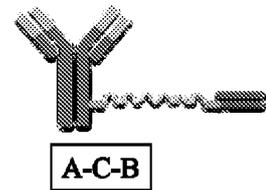


[0346] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:

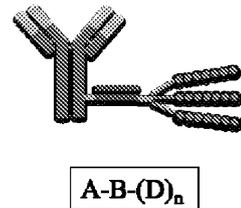
[0347] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



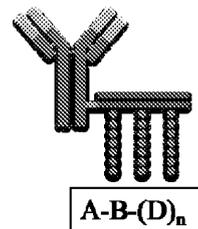
[0348] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



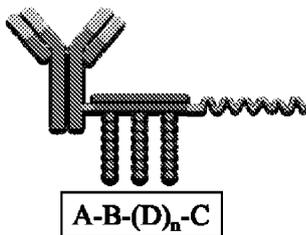
[0349] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



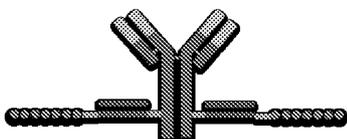
[0350] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



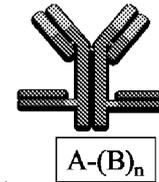
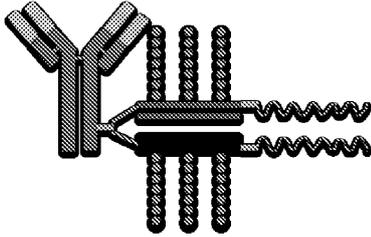
[0351] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



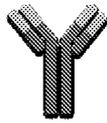
[0352] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:

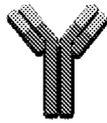


[0353] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



[0354] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 하기 도시되는 바와 같은 구성물을 포함한다:



[0355] 상기 도시된 바와 같은,  는 단지 표현하기 위한 것이며, 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab₂, 단일 쇠 가변 단편(scFv), 디아바디, 미니바디, 나노바디, 단일 도메인 항체(sdAb), 또는 카멜리드 항체 또는 그의 결합 단편을 포함한다.

[0356] **결합 모이어티**

[0357] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 폴리펩티드는 항체 또는 항체 그의 단편이다. 일부 경우에, 단편은 결합 단편이다. 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 무린 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab₂, F(ab)'₃ 단편, 단일 쇠 가변 단편(scFv), 비스-scFv, (scFv)₂, 디아바디, 미니바디, 나노바디, 트리아바디, 테트라바디, 디설피드 안정화 Fv 단백질(dsFv: disulfide stabilized Fv), 단일 도메인 항체(sdAb), Ig NAR, 카멜리드 항체 또는 그의 결합 단편, 이중특이적 항체 또는 그의 결합 단편, 또는 그의 화학적으로 변형된 유도체를 포함한다.

[0358] 일부 경우에, A는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 인간화 항체 또는 그의 결합 단편, 무린 항체 또는 그의 결합 단편, 키메라 항체 또는 그의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab₂, F(ab)'₃ 단편, 단일 쇠 가변 단편(scFv), 비스-scFv, (scFv)₂, 디아바디, 미니바디, 나노바디, 트리아바디, 테트라바디, 디설피드 안정화 Fv 단백질 ("dsFv"), 단일 도메인 항체(sdAb), Ig NAR, 카멜리드 항체 또는 그의 결합 단편, 이중특이적 항체 또는 그의 결합 단편, 또는 그의 화학적으로 변형된 유도체이다. 일부 경우에, A는 인간화 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 무린 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 키메라 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 단일클론 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, A는 1가 Fab'이다. 일부 경우에, A는 2가 Fab₂이다. 일부 경우에, A는 단일 쇠 가변 단편(scFv)이다.

[0359] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 이중특이적 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 이중특이적 항체는 삼작용성 항체 또는 이중특이적 미니항체이다. 일부 경우에, 이중특이적 항체는 삼작용성 항체이다. 일부 경우에, 삼작용성 항체는 2개의 상이한 항원에 대한 결합 부위를 포함하는 전장 단일클론 항체이다.

[0360] 일부 경우에, 이중특이적 항체는 이중특이적 미니항체이다. 일부 경우에, 이중특이적 미니항체는 2가 Fab₂, F(ab)'₃ 단편, 비스-scFv, (scFv)₂, 디아바디, 미니바디, 트리아바디, 테트라바디 또는 이중특이적 T 세포 관여 항체(BiTE: bi-specific T-cell engager)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중특이적 T 세포 관여 항체는 2개의 scFv가 2개의 상이한 항원의 에피토프를 표적화하는 2개의 단일 쇠 가변 단편(scFv)을 함유하는 융합 단백질이다.

- [0361] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 이중특이적 미니항체이다. 일부 경우에, A는 이중특이적 Fab₂이다. 일부 경우에, A는 이중특이적 F(ab)'₃ 단편이다. 일부 경우에, A는 이중특이적 비스-scFv이다. 일부 경우에, A는 이중특이적(scFv)₂이다. 일부 실시양태에서, A는 이중특이적 디아바디이다. 일부 실시양태에서, A는 이중특이적 미니바디이다. 일부 실시양태에서, A는 이중특이적 트리아바디이다. 다른 실시양태에서, A는 이중특이적 테트라바디이다. 다른 실시양태에서, A는 이중특이적 T 세포 관여 항체(BiTE)이다.
- [0362] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 삼중특이적 항체이다. 일부 경우에, 삼중특이적 항체는 F(ab)'₃ 단편 또는 트리아바디를 포함한다. 일부 경우에, A는 삼중특이적 F(ab)'₃ 단편이다. 일부 경우에, A는 트리아바디이다. 일부 실시양태에서, A는 문헌 [Dimas, *et al.*, "Development of a trisppecific antibody designed to simultaneously and efficiently target three different antigens on tumor cells," *Mol. Pharmaceutics*, **12**(9): 3490-3501 (2015)]에 기술된 바와 같은 삼중특이적 항체이다.
- [0363] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 세포 표면 단백질을 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 근육 세포 상의 세포 표면 단백질을 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 항체 또는 그의 결합 단편에 의해 인식되는 예시적인 세포 표면 단백질로는 Sca-1, CD34, Myo-D, 미오게닌, MRF4, NCAM, CD43, 및 CD95(Fas)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0364] 일부 경우에, 세포 표면 단백질은 분화 클러스터(CD: cluster of differentiation) 세포 표면 마커를 포함한다. 예시적인 CD 세포 표면 마커로는 CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDw12, CD13, CD14, CD15, CD15s, CD16, CDw17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD43, CD44, CD45, CD45RO, CD45RA, CD45RB, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CDw60, CD61, CD62E, CD62L(L-셀렉틴), CD62P, CD63, CD64, CD65, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD79(예컨대, CD79a, CD79b), CD90, CD95(Fas), CD103, CD104, CD125(IL5RA), CD134(OX40), CD137(4-1BB), CD152(CTLA-4), CD221, CD274, CD279(PD-1), CD319(SLAMF7), CD326(EpCAM) 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0365] 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 CD 세포 표면 마커를 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD9, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD11d, CDw12, CD13, CD14, CD15, CD15s, CD16, CDw17, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD27, CD28, CD29, CD30, CD31, CD32, CD33, CD34, CD35, CD36, CD37, CD38, CD39, CD40, CD41, CD42, CD43, CD44, CD45, CD45RO, CD45RA, CD45RB, CD46, CD47, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD51, CD52, CD53, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD59, CDw60, CD61, CD62E, CD62L(L-셀렉틴), CD62P, CD63, CD64, CD65, CD66a, CD66b, CD66c, CD66d, CD66e, CD79(예컨대, CD79a, CD79b), CD90, CD95(Fas), CD103, CD104, CD125(IL5RA), CD134(OX40), CD137(4-1BB), CD152(CTLA-4), CD221, CD274, CD279(PD-1), CD319(SLAMF7), CD326(EpCAM), 또는 그의 조합을 인식하는 항체 또는 그의 결합 단편이다.
- [0366] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 비특이적으로 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 비-부위 특이적인 방식으로 리신 잔기 또는 시스테인 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 비-부위 특이적인 방식으로 리신 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 비-부위 특이적인 방식으로 시스테인 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다.
- [0367] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 리신 잔기를 통해, 시스테인 잔기를 통해, 5' 말단에서, 3' 말단에서, 비천연 아미노산을 통해, 또는 효소 변형된 또는 효소 촉매화된 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 리신 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 시스테인 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 5' 말단에서 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 3' 말단에서 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 비천연 아미노산을 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티 A는 부위 특이적인 방식으로 효소 변형된 또는 효소 촉매화된 잔기를 통해 폴리핵산 분자(B)에 접합된다.

[0368] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 폴리핵산 분자(B)는 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16개 이상의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 1개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 2개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 3개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 4개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 5개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 6개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 7개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 8개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 9개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 10개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 11개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 12개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 13개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 14개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 15개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 약 16개의 폴리핵산 분자가 하나의 결합 모이어티 A에 접합된다. 일부 경우에, 하나 이상의 폴리핵산 분자는 동일한 것이다. 다른 경우에, 하나 이상의 폴리핵산 분자는 상이한 것이다.

[0369] 일부 실시양태에서, 결합 모이어티 A에 접합되는 폴리핵산 분자(B)의 개수가 비를 형성한다. 일부 경우에, 상기 비는 DAR(약물 대 항체: drug-to-antibody) 비로 지칭되고, 여기서, 본원에서 지칭되는 약물은 폴리핵산 분자(B)이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 1 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 2 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 3 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 4 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 5 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 6 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 7 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 8 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 9 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 10 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 11 이상이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 12 이상이다.

[0370] 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 1이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 2이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 3이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 4이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 5이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 6이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 7이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 8이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 9이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 10이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 11이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 12이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 13이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 14이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 15이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 약 16이다.

[0371] 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 1이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 2이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 4이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 6이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 8이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 대 결합 모이어티 A의 DAR 비는 12이다.

[0372] 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 및 결합 모이어티 A를 포함하는 접합체는 결합 모이어티 A 없이, 폴리핵산 분자(B)를 포함하는 접합체와 비교하여 개선된 활성을 가진다. 일부 경우에, 개선된 활성은 생물학적으로 관련된 기

능을 증진시키고, 예컨대, 안정성, 친화성, 결합, 기능적 활성, 및 질환 상태의 치료 또는 예방에서의 효능을 개선시킨다. 일부 경우에, 질환 상태는 유전자의 하나 이상이 돌연변이화된 엑손의 결과이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자(B) 및 결합 모이어티 A를 포함하는 접합체는 결합 모이어티 A 없이, 폴리핵산 분자(B)를 포함하는 접합체와 비교하여 하나 이상이 돌연변이화된 엑손의 엑손 스킵핑을 증가시킨다. 일부 경우에, 엑손 스킵핑은 결합 모이어티 A 없이, 폴리핵산 분자(B)를 포함하는 접합체와 비교하여 폴리핵산 분자(B) 및 결합 모이어티 A를 포함하는 접합체에서 적어도 또는 약 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 95% 초과만큼 증가된다.

[0373] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 결합 단편은 당업계에 공지된 종래 기술을 사용하여, 예를 들어, 단독으로 또는 조합하여 아미노산 결실, 삽입, 치환, 부가를 사용하여, 및/또는 재조합 및/또는 당업계에 공지된 임의의 다른 변형(예컨대 번역 후 변형 및 화학적 변형, 예컨대, 글리코실화 및 인산화)에 의해 추가로 변형된다. 일부 경우에, 변형은 Fc 수용체와의 상호작용을 조정하기 위한 변형을 추가로 포함한다. 일부 경우에, 하나 이상의 변형은, 예를 들어, Fc 도메인 및 FcRn 수용체 사이의 상호작용에 관여하는 아미노산 잔기를 개시하는, 국제 공개 제W097/34631호에 기술된 것을 포함한다. 항체 또는 그의 결합 단편의 아미노산 서열의 기초를 이루는 핵산 서열에 상기 변형을 도입하는 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다.

[0374] 일부 경우에, 항체 결합 단편은 그의 유도체를 추가로 포함하고, 적어도 하나의 CDR을 함유하는 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0375] 일부 경우에, 본원에서 사용되는 바, "단일 쇠"라는 용어는 이중특이적 단일 쇠 구성물의 제1 및 제2 도메인이, 바람직하게는 단일 핵산 분자에 의해 코딩가능한 공-선형(co-linear) 아미노산 서열의 형태로, 공유 결합된 것을 의미한다.

[0376] 일부 경우에, 이중특이적 단일 쇠 항체 구성물은 2개의 항체 유래의 결합 도메인을 포함하는 구성물에 관한 것이다. 상기 실시양태에서, 이중특이적 단일 쇠 항체 구성물은 탠덤 비-scFv 또는 디아바디이다. 일부 경우에, scFv는 링커 펩티드에 의해 연결된 VH 및 VL 도메인을 함유한다. 일부 경우에, 링커는 각각의 제1 및 제2 도메인이 서로 독립적으로 그의 차별적인 결합 특이성을 확실하게 유지할 수 있도록 하는 데 충분한 정도의 길이 및 서열을 가진다.

[0377] 일부 실시양태에서, 본원에서 사용되는 바, ~에 결합 또는 ~와 상호작용이란, 적어도 2개의 항원-상호작용-부위의 서로 간의 결합/상호작용을 정의한다. 일부 경우에, 항원-상호작용-부위는 특정 항원 또는 항원의 특정 기와 특이적인 상호작용을 할 수 있는 능력을 나타내는 폴리펩티드의 모티프를 정의한다. 일부 경우에, 결합/상호작용은 또한 특이적 인식을 정의하는 것으로 이해된다. 상기 경우에, 특이적 인식이란, 항체 또는 그의 결합 단편이 각각의 표적 분자의 적어도 2개의 아미노산과 특이적으로 상호작용하고/거나, 그에 결합할 수 있다는 것을 지칭한다. 예를 들어, 특이적 인식은 항체 분자의 특이성, 또는 표적 분자의 특정 영역 간을 구별할 수 있는 그의 능력과 관련된다. 추가 경우에, 항원-상호작용-부위와 그의 특이적 항원과의 특이적 상호작용은, 예컨대, 항원의 형태 변화의 유도, 항원의 올리고머화 등에 기인하여 신호를 개시시킨다. 추가의 실시양태에서, 결합은 "열쇠-자물쇠-원리"의 특이성에 의해 예시된다. 따라서, 일부 경우에, 항원-상호작용-부위의 아미노산 서열에서의 특정 모티프 및 항원의 아미노산 서열은 이들의 1차, 2차 또는 3차 구조의 결과뿐만 아니라 상기 구조의 2차 변형의 결과로서 서로 결합한다. 상기 경우, 항원-상호작용-부위와 그의 특이적 항원과의 특이적 상호작용은 또한 부위의 항원과의 간단한 결합을 초래한다.

[0378] 일부 경우에, 특이적 상호작용은 추가로 항체 또는 그의 결합 단편의 감소된 교차 반응성 또는 감소된 오프-표적 효과를 지칭한다. 예를 들어, 관심 폴리펩티드/단백질에 결합하지만, 임의의 다른 폴리펩티드에 결합하지 않거나, 또는 본질적으로 결합하지 않는 항체 또는 그의 결합 단편은 관심 폴리펩티드/단백질에 대해 특이적인 것으로 간주된다. 항원-상호작용-부위와 특이적 항원과의 특이적 상호작용의 예는 그의 수용체에 대한 리간드의 특이성, 예를 들어, 항체의 항원 결합 부위에 대한 항원 결정기(에피토프)의 상호작용을 포함한다.

[0379] *접합 화학*

[0380] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자 B는 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 아미노산, 펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 항체, 항원, 독소, 호르몬, 지질, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 당, 탄수화물, 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 뿐만 아니라, 이들 부류의 물질 모두의 유사체 또는 유도체를 포함한다. 결합 모이어티의 추가의 예로는 또한 스테로이드, 예컨대, 콜레스테롤, 인지질, 디아실글리세롤 및 트리아실글리세롤, 지방산, 탄화수소(예컨대, 포화되거나, 불포화되거나, 또는 치환을 함유), 효소 기질,

비오틴, 디곡시게닌, 및 다당류를 포함한다. 일부 경우에, 결합 모이어티는 항체 또는 그의 결합 단편이다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 중합체, 및 임의적으로 엔도솜 분해성 모이어티에 추가로 접합된다.

- [0381] 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 화학적 라이게이션 프로세스에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 천연 라이게이션에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 접합은 문헌 [Dawson, et al. "Synthesis of proteins by native chemical ligation," *Science* **1994**, *266*, 776-779]; [Dawson, et al. "Modulation of Reactivity in Native Chemical Ligation through the Use of Thiol Additives," *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4325-4329]; [Hackeng, et al. "Protein synthesis by native chemical ligation: Expanded scope by using straightforward methodology.," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 10068-10073]; 또는 [Wu, et al. "Building complex glycopeptides: Development of a cysteine-free native chemical ligation protocol," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4116-4125]에 기술된 바와 같다. 일부 경우에, 접합은 미국 특허 제8,936,910호에 기술된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 폴리핵산 분자는 천연 라이게이션 화학을 통해 부위 특이적으로 또는 비특이적으로 결합 모이어티에 접합된다.
- [0382] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 "흔적없는(traceless)" 커플링 기술(Philochem)을 사용한 부위 지정 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, "흔적없는" 커플링 기술은 이후에 알데히드 기를 함유하는 폴리핵산 분자와 접합되는 결합 모이어티 상의 N 말단 1,2-아미노티올 기를 사용한다(문헌 [Casi et al., "Site-specific traceless coupling of potent cytotoxic drugs to recombinant antibodies for pharmacodelivery," *JACS* **134**(13): 5887-5892 (2012)] 참조).
- [0383] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 결합 모이어티 내로 도입된 비천연 아미노산을 이용한 부위 지정 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 *p*-아세틸페닐알라닌(pAcPhe)을 포함한다. 일부 경우에, pAcPhe의 케토 기는 알콕시-아민 유도체화된 접합 모이어티에 선택적으로 커플링되어 옥심 결합을 형성한다(문헌 [Axup et al., "Synthesis of site-specific antibody-drug conjugates using unnatural amino acids," *PNAS* **109**(40): 16101-16106 (2012)] 참조).
- [0384] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 효소 촉매화 프로세스를 이용한 부위 지정 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, 부위 지정 방법은 SMAR태그(SMARTag)TM 기술(Redwood)을 이용한다. 일부 경우에, SMAR태그TM 기술은 알데히드 태그의 존재하에 산화 프로세스를 통해 포르밀글리신 생성 효소(FGE: formylglycine-generating enzyme)에 의한 시스테인으로부터 포르밀글리신(FGly) 잔기의 생성 및 하이드라지노-픽테트-스펜글러(HIPS: hydrazino-Pictet-Spengler) 라이게이션을 통한 FGly의 알킬하이드라진-관능화 폴리핵산 분자에의 후속 접합을 포함한다(문헌 [Wu et al., "Site-specific chemical modification of recombinant proteins produced in mammalian cells by using the genetically encoded aldehyde tag," *PNAS* **106**(9): 3000-3005 (2009)]; [Agarwal, et al., "A Pictet-Spengler ligation for protein chemical modification," *PNAS* **110**(1): 46-51 (2013)] 참조).
- [0385] 일부 경우에, 효소 촉매화 프로세스는 미생물 트랜스글루타미나제(mTG: microbial transglutaminase)를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 미생물 트랜스글루타미나제 촉매화 프로세스를 이용하여 결합 모이어티에 접합된다. 일부 경우에, mTG는 인식 서열 내의 글루타민의 아미드 측쇄와 관능화 폴리핵산 분자의 1급 아민 사이의 공유 결합의 형성을 촉매화한다. 일부 경우에, mTG는 스트렙토마이세스 모바렌시스(*Streptomyces mobarensis*)로부터 생산된다(문헌 [Strop et al., "Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates," *Chemistry and Biology* **20**(2) 161-167 (2013)] 참조).
- [0386] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 서열 특이적 트랜스펩티다제를 이용하는 PCT 공개 제W02014/140317호에 기술된 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다.
- [0387] 일부 경우에, 폴리핵산 분자는 미국 특허 공개 제2015/0105539호 및 제2015/0105540호에 기술된 방법에 의해 결합 모이어티에 접합된다.
- [0388] 항체 또는 그의 결합 단편의 제조
- [0389] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폴리펩티드(예컨대, 항체 및 그의 결합 단편)는 폴리펩티드(예컨대, 항체)의 합성에 유용한 것으로 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여, 특히, 화학적 합성에 의해 또는 재조합 발현에 의해 제조되고, 바람직하게는 재조합 발현 기술에 의해 제조된다.
- [0390] 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합 단편은 재조합 방식으로 발현되고, 항체 또는 그의 결합 단편을 코딩하는 핵

산은 (예컨대, 문헌 [Kutmeier et al., 1994, *BioTechniques* 17:242]에 기술된 바와 같이) 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오티드로부터 어셈블리되고, 이는 항체를 코딩하는 서열의 일부분을 함유하는 중첩 올리고뉴클레오티드의 합성, 상기 올리고뉴클레오티드의 어닐링 및 라이게이션, 및 라이게이션된 올리고뉴클레오티드의 PCR에 의한 증폭을 포함한다.

- [0391] 대안적으로, 항체를 코딩하는 핵산 분자는 서열의 3' 및 5' 말단에 하이브리드화 가능한 합성 프라이머를 사용한 PCR 증폭에 의해, 또는 특정 유전자 서열에 특이적인 올리고뉴클레오티드 프로브를 사용하여 클로닝함으로써 적합한 공급원(예컨대, 항체 cDNA 라이브러리, 또는 면역글로불린을 발현하는 임의의 조직 또는 세포로부터 생성된 cDNA 라이브러리)으로부터 임의적으로 생성된다.
- [0392] 일부 경우에, 항체 또는 그의 결합은 예컨대, 토끼와 같은 동물을 면역화시켜 다중클론 항체를 생성함으로써, 또는 더욱 바람직하게는, 예컨대, 문헌 [Kohler and Milstein (1975, *Nature* 256:495-497)]에 기술된 바와 같이, 또는 문헌 [Kozbor et al. (1983, *Immunology Today* 4:72)] 또는 [Cole et al. (1985 in *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96)]에 기술된 바와 같이, 또는 단일클론 항체를 생성함으로써 임의적으로 생성된다. 대안적으로, 항체의 적어도 Fab 부분을 코딩하는 클론은 임의적으로 (예컨대, 문헌 [Huse et al., 1989, *Science* 246:1275-1281]에 기술된 바와 같이) 특이적 항원에 결합하는 Fab 단편의 클론에 대해 Fab 발현 라이브러리를 스크리닝함으로써, 또는 항체 라이브러리를 스크리닝함으로써 (예컨대, 문헌 [Clackson et al., 1991, *Nature* 352:624]; [Hane et al., 1997 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:4937] 참조) 취득된다.
- [0393] 일부 실시양태에서, 적절한 생물학적 활성의 인간 항체 분자로부터의 유전자와 함께 적절한 항원 특이성의 마우스 항체 분자로부터의 유전자를 스플라이싱함으로써 "키메라 항체"의 생산을 위해 개발된 기술(문헌 [Morrison et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:851-855]; [Neuberger et al., 1984, *Nature* 312:604-608; Takeda et al., 1985, *Nature* 314:452-454])이 사용된다. 키메라 항체는 상이한 부분이 상이한 동물 종으로부터 유래된 분자, 예컨대, 무린 단일클론 항체로부터 유래된 가변 영역 및 인간 면역글로불린 불변 영역을 가지는 것, 예컨대, 인간화 항체이다.
- [0394] 일부 실시양태에서, 단일쇄 항체 제조를 위한 것으로 기재된 기술(미국 특허 제4,694,778호; [Bird, 1988, *Science* 242:423-42]; [Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883]; 및 [Ward et al., 1989, *Nature* 334:544-54])이 단일쇄 항체를 제조를 위해 개조된다. 단일쇄 항체는 아미노산 가교를 통해 Fv 영역의 중쇄 및 경쇄 단편을 연결하여 단일쇄 폴리펩티드를 생성함으로써 형성된다. *E. coli*(*E. coli*)에서 기능적 Fv 단편의 어셈블리를 위한 기술 또한 임의적으로 사용된다(문헌 [Skerra et al., 1988, *Science* 242:1038-1041]).
- [0395] 일부 실시양태에서, 항체의 뉴클레오티드 서열을 포함하는 발현 벡터 또는 항체의 뉴클레오티드 서열은 종래 기술(예컨대, 전기천공, 리포솜 형질감염, 및 인산칼슘 침전)에 의해 숙주 세포로 전달된 후, 이어서, 형질감염된 세포는 종래 기술에 의해 배양되어 항체를 생산한다. 구체적인 실시양태에서, 항체의 발현은 구성적, 유도성 또는 조직 특이적 프로모터에 의해 조절된다.
- [0396] 일부 실시양태에서, 다양한 숙주 발현 벡터 시스템이 본원에 기술된 항체 또는 그의 결합 단편을 발현시키는 데 이용된다. 상기 숙주 발현 시스템은 항체의 코딩 서열이 생산된 후, 이어서, 정제되는 비히클을 나타낼 뿐만 아니라, 적절한 뉴클레오티드 코딩 서열로 형질전환되거나, 형질감염되었을 때, 계내에서 항체 또는 그의 결합 단편을 발현하는 세포를 나타낸다. 이는 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 박테리아와 같은 미생물(예컨대, *E. coli* 및 *B. subtilis*); 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예컨대, 사카로마이세스 피치아(*Saccharomyces Pichia*)); 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터로 감염된 곤충 세포 시스템(예컨대, 배칼로바이러스); 재조합 바이러스 발현 벡터(예컨대, 콜리플라워 모자이크 바이러스(CaMV: cauliflower mosaic virus) 및 담배 모자이크 바이러스(TMV: tobacco mosaic virus))로 감염되거나, 또는 항체 또는 그의 결합 단편 코딩 서열을 함유하는 재조합 플라스미드 발현 벡터(예컨대, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 포유동물 세포의 계능(예컨대, 메탈로티오네인 프로모터) 또는 포유동물 바이러스(예컨대, 아데노바이러스 후기 프로모터; 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터)로부터 유래된 프로모터를 함유하는 재조합 발현 구성물을 보유하는 포유동물 세포 시스템(예컨대, COS, CHO, BH, 293, 293T, 3T3 세포)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0397] 재조합 단백질의 장기간의 고수율 생산을 위해서는 안정적인 발현이 바람직하다. 일부 경우에, 항체를 안정적으

로 발현하는 세포주는 임의적으로 조작된다. 바이러스 복제 기점을 함유하는 발현 벡터를 사용하기보다는, 숙주 세포를 적절한 발현 제어 요소(예컨대, 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결인자, 폴리아데닐화 부위 등)에 의해 제어된 DNA, 및 선별 마커로 형질전환시킨다. 외래 DNA의 도입 후, 이어서, 조작된 세포를 농축된 배지에서 1-2 일 동안 성장시킨 후, 이어서, 선별 배지로 옮겨 놓는다. 재조합 플라스미드 내의 선별 마커는 선별에 대해 내성을 부여하고, 세포가 플라스미드를 그의 염색체 내로 안정적으로 통합시키고, 성장하여 포커스를 형성하고, 결국 클로닝되어 세포주로 확장되도록 한다. 상기 방법은 항체 또는 그의 결합 단편을 발현하는 세포주를 조작하는 데 유리하게 사용될 수 있다.

[0398] 일부 경우에, 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제(문헌 [Wigler et al., 1977, *Cell* 11:223]), 히포크산틴-구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(문헌 [Szybalska & Szybalski, 192, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48:202]), 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제(문헌 [Lowy et al., 1980, *Cell* 22:817]) 유전자를 포함하나, 이에 제한되지 않는 다수의 선별 시스템이 사용되며, 이는 각각 tk-, hgprt- 또는 apt- 세포에서 사용된다. 또한, 항대사물질 내성이 하기 유전자를 선별하기 위한 기초로서 사용된다: 메토티렉세이트에 대한 내성을 부여하는 dhfr(문헌 [Wigler et al., 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:357]; [O'Hare et al., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:1527]); 마이코페놀산에 대한 내성을 부여하는 gpt(문헌 [Mulligan & Berg, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:2072]); 아미노글리코시드 G-418에 대한 내성을 부여하는 neo(문헌 [*Clinical Pharmacy* 12:488-505]; [Wu and Wu, 1991, *Biotherapy* 3:87-95]; [Tolstoshev, 1993, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:573-596]; [Mulligan, 1993, *Science* 260:926-932]; 및 [Morgan and Anderson, 1993, *Ann. Rev. Biochem.* 62:191-217]; [May, 1993, *TIB TECH* 11(5):155-215]) 및 히그로마이신에 대한 내성을 부여하는 hygro(문헌 [Santerre et al., 1984, *Gene* 30:147]). 사용될 수 있는 재조합 DNA 기술의 분야에 일반적으로 공지된 방법은 문헌 [Ausubel et al. (eds., 1993, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY]; [Kriegler, 1990, *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, Stockton Press, NY]에; 및 [Chapters 12 and 13, Dracopoli et al. (eds), 1994, *Current Protocols in Human Genetics*, John Wiley & Sons, NY.]; [Colberre-Garapin et al., 1981, *J. Mol. Biol.* 150:1])에 기술되어 있다.

[0399] 일부 경우에, 항체의 발현 수준은 벡터 증폭에 의해 증가된다(리뷰를 위해, 문헌 [Bebbington and Hentschel, *The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning*, Vol. 3. (Academic Press, New York, 1987)] 참조). 항체를 발현하는 벡터 시스템 내의 마커가 증폭가능한 경우, 숙주 세포의 배양물에 존재하는 억제제의 수준의 증가는 마커 유전자의 카피수를 증가시킬 것이다. 증폭된 영역은 항체의 뉴클레오티드 서열과 연관이 있기 때문에, 항체의 생산 또한 증가하게 될 것이다(문헌 [Crouse et al., 1983, *Mol. Cell Biol.* 3:257]).

[0400] 일부 경우에, 예를 들어, 크로마토그래피(예컨대, 이온 교환, 친화성, 특히 단백질 A 후 특이적 항원에 대한 친화성에 의한 것, 및 크기별 칼럼 크로마토그래피), 원심분리, 분별 용해도에 의해, 또는 단백질의 정제를 위한 임의의 다른 표준 기술에 의해 이루어지는 항체 또는 항체 접합체의 정제 또는 분석을 위한 것으로서 당업계에 공지된 임의의 방법이 사용된다. 예시적인 크로마토그래피 방법으로는 강한 음이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피, 및 고속 단백질 액체 크로마토그래피를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0401] **중합체 접합 모이어티**

[0402] 일부 실시양태에서, 중합체 모이어티 C는 본원에 기술된 폴리핵산 분자, 본원에 기술된 결합 모이어티, 또는 그의 조합으로 추가로 접합된다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리핵산 분자에 접합된다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 결합 모이어티에 접합된다. 다른 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리핵산 분자-결합 모이어티 분자에 접합된다. 추가 경우에, 중합체 모이어티 C는 상기 도시된 바와 같이 접합된다.

[0403] 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 2차원 또는 3차원으로 분지형 또는 비분지형 단량체로 이루어진 긴 쇄, 및/또는 단량체로 이루어진 교차 결합된 네트워크로 구성된, 천연 또는 합성 중합체이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 다당류, 리그닌, 고무, 또는 폴리알킬렌 옥사이드(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜)를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 중합체 모이어티 C는 알파-, 오메가-디하이드록실폴리에틸렌글리콜, 생분해성 락톤계 중합체, 예컨대, 폴리아크릴산, 폴리락티드산(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리올레핀, 폴리아미드, 폴리시아노아크릴레이트, 폴리이미드, 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET, PETG), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PETE), 폴리테트라메틸렌 글리콜(PTG), 또는 폴리우레탄뿐만 아니라, 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 바, 혼합물은 동일한 화합물 내에서 뿐만 아니라, 블록 공중합체와 관련하

여 상이한 중합체의 사용을 지칭한다. 일부 경우에, 블록 공중합체는 중합체의 적어도 하나의 섹션이 또 다른 중합체의 단량체로부터 구축되는 중합체이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리알킬렌 옥시드를 포함한다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 PEG를 포함한다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 폴리에틸렌 이미드(PEI) 또는 하이드록시 에틸 전분(HES)을 포함한다.

[0404] 일부 경우에, C는 PEG 모이어티이다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 폴리핵산 분자의 5' 말단에서 접합되는 반면, 결합 모이어티는 폴리핵산 분자의 3' 말단에서 접합된다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 폴리핵산 분자의 3' 말단에서 접합되는 반면, 결합 모이어티는 폴리핵산 분자의 5' 말단에서 접합된다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 폴리핵산 분자의 내부 부위에 접합된다. 일부 경우에, PEG 모이어티, 결합 모이어티, 또는 그의 조합은 폴리핵산 분자의 내부 부위에 접합된다. 일부 경우에, 접합은 직접 접합이다. 일부 경우에, 접합은 천연 라이게이션을 통해 이루어진다.

[0405] 일부 실시양태에서, 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)는 다분산계 또는 단분산계 화합물이다. 일부 경우에, 다분산계 물질은 평균 중량(중량 평균) 크기 및 분산성을 특징으로 하는, 상이한 분자량의 물질의 분산 분포를 포함한다. 일부 경우에, 단분산계 PEG는 하나의 크기의 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, C는 다분산된 또는 단분산된 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)이며, 명시된 분자량은 폴리알킬렌 옥시드, 예컨대, PEG 분자의 분자량의 평균을 나타낸다.

[0406] 일부 실시양태에서, 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)의 분자량은 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3250, 3350, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4600, 4750, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 또는 100,000 Da이다.

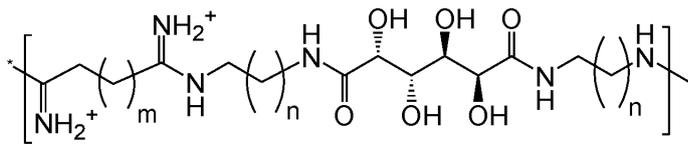
[0407] 일부 실시양태에서, C는 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)이고, 그의 분자량은 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3250, 3350, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4600, 4750, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 또는 100,000 Da이다. 일부 실시양태에서, C는 PEG이고, 그의 분자량은 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3250, 3350, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4600, 4750, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 또는 100,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 200 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 300 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 400 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 700 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 800 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 900 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1100 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1200 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1300 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1400 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1450 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1700 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1800 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 1900 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2100 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2200 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2300 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2400 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2700 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2800 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 2900 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3250 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3350 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 3750 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4250 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4600 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 4750 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 5000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 5500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 6000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 6500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 7000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 7500 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 8000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 10,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 12,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 20,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 35,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 40,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 50,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 60,000 Da이다. 일부 경우에, C의 분자량은 약 100,000 Da이다.

컨대, 약 43개의 에틸렌 옥시드 단위를 포함하는 개별 PEG이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 예컨대, 약 44개의 에틸렌 옥시드 단위를 포함하는 개별 PEG이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 예컨대, 약 45개의 에틸렌 옥시드 단위를 포함하는 개별 PEG이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 예컨대, 약 46개의 에틸렌 옥시드 단위를 포함하는 개별 PEG이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 예컨대, 약 47개의 에틸렌 옥시드 단위를 포함하는 개별 PEG이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 예컨대, 약 48개의 에틸렌 옥시드 단위를 포함하는 개별 PEG이다.

[0411] 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 dPEG®(Quanta Biodesign Ltd)이다.

[0412] 일부 실시양태에서, 중합체 모이어티 C는 양이온성 뮤신산 기반 중합체(cMAP: cationic mucic acid-based polymer)를 포함한다. 일부 경우에, cMAP는 적어도 하나의 반복 서브유니트의 하나 이상의 서브유니트를 포함하며, 서브유니트 구조는 하기 화학식 (V)로 표현된다:

[0413] <화학식 (V)>



화학식 V

[0414]

[0415] 상기 식에서, m은 독립적으로 각 경우에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10, 바람직하게는 4-6 또는 5이고; n은 독립적으로 각 경우에 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, m 및 n은, 예를 들어, 약 10이다.

[0416] 일부 경우에, cMAP는 PEG 모이어티에 추가로 접합되어, cMAP-PEG 공중합체, mPEG-cMAP-PEGm 삼블록 중합체, 또는 cMAP-PEG-cMAP 삼블록 중합체를 생성한다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 약 500 Da 내지 약 50,000 Da 범위이다. 일부 경우에, PEG 모이어티는 약 500 Da 내지 약 1,000 Da, 1,000 Da 초과 내지 약 5,000 Da, 5,000 Da 초과 내지 약 10,000 Da, 10,000 초과 내지 약 25,000 Da, 25,000 Da 초과 내지 약 50,000 Da, 또는 상기 범위 중 둘 이상의 임의의 조합이다.

[0417] 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 cMAP-PEG 공중합체, mPEG-cMAP-PEGm 삼블록 중합체, 또는 cMAP-PEG-cMAP 삼블록 중합체이다. 일부 경우에, 중합체 모이어티 C는 cMAP-PEG 공중합체이다. 다른 경우에, 중합체 모이어티 C는 mPEG-cMAP-PEGm 삼블록 중합체이다. 추가 경우에, 중합체 모이어티 C는 cMAP-PEG-cMAP 삼블록 중합체이다.

[0418] 일부 실시양태에서, 중합체 모이어티 C는 상기 도시된 바와 같이 폴리핵산 분자, 결합 모이어티, 및 임의적으로, 엔도솜 분해성 모이어티에 접합된다.

[0419] **엔도솜 분해성 모이어티**

[0420] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 분자: A-X-B-Y-C는 추가의 접합 모이어티를 추가로 포함한다. 일부 경우에, 추가의 접합 모이어티는 엔도솜 분해성 모이어티이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 세포 구획 방출 성분, 예컨대, 당업계에 공지된 세포 구획 중 임의의 것, 예컨대, 엔도솜, 리소솜, 소포체(ER: endoplasmic reticulum), 골지체, 미세소관, 퍼옥시솜, 또는 세포를 포함하는 다른 소포체로부터 방출될 수 있는 화합물이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드, 엔도솜 분해성 중합체, 엔도솜 분해성 지질, 또는 엔도솜 분해성 소분자를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 폴리펩티드를 포함한다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 엔도솜 분해성 중합체를 포함한다.

[0421] **엔도솜 분해성 폴리펩티드**

[0422] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 분자: A-X-B-Y-C는 엔도솜 분해성 폴리펩티드와 추가로 접합된다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 pH 의존성 막 활성 펩티드이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 양친매성 폴리펩티드이다. 추가 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 펩티드모방체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 INF, 멜리틴, 메우신, 또는 그의 그들 각각의 유도체를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 INF 또는 그의 유도체를 포함한다. 다른 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 멜리틴 또는 그의 유도체를 포함한다. 추가 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 메우신 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0423] 일부 경우에, INF7은 서열이 CGIFGEIEELIEEGLNLDIWGNA(서열 번호 1), 또는 GLFEAIEGFIENGWEGMIDGWYGC(서열 번호 2)

호 2)를 포함하는 것인, 24개의 잔기 폴리펩티드이다. 일부 경우에, INF7 또는 그의 유도체는 GLFEAIEGFIENGWEGMIWDYGS GSCG(서열 번호 3), GLFEAIEGFIENGWEGMIDG WYG-(PEG)6-NH₂(서열 번호 4), 또는 GLFEAIEGFIENGWEGMIWDYG-SGSC-K(Ga1NAc)₂(서열 번호 5)의 서열을 포함한다.

[0424] 일부 경우에, 멜리틴은 서열이 CLIGAILKVLATGLPTLISWIKNRKQ(서열 번호 6), 또는 GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQ(서열 번호 7)를 포함하는 것인, 26개의 잔기 폴리펩티드이다. 일부 경우에, 멜리틴은 미국 특허 제8,501,930호에 기술된 바와 같은 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0425] 일부 경우에, 메우신은 전갈 메소부투스 에우페우스(*Mesobuthus eupeus*)의 독샘으로부터 유래된 항미생물 펩티드(AMP: antimicrobial peptide)이다. 일부 경우에, 메우신은 서열이 IFGAIAGLLKNIF-NH₂(서열 번호 8)를 포함하는 메우신-13, 및 FFGHLFKLATKIIPSLFQ(서열 번호 9)를 포함하는 메우신-18을 포함한다.

[0426] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 폴리펩티드는 그의 서열이 INF7 또는 그의 유도체, 멜리틴 또는 그의 유도체, 또는 메우신 또는 그의 유도체와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%의 서열 동일성인 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체, 멜리틴 또는 그의 유도체, 또는 메우신 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0427] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 INF7 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1-5와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 2-5와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 2-5를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 1로 구성된다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 2-5로 구성된다.

[0428] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 멜리틴 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 6 또는 7과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 6과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 7과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 6을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 7을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 6으로 구성된다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 7로 구성된다.

[0429] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 메우신 또는 그의 유도체이다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 8 또는 9와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 8과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 9와 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 8을 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 9를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 8로 구성된다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 서열 번호 9로 구성된다.

[0430] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 하기 표 1에 제시된 바와 같은 서열을 포함한다.

표 1

명칭	기원	아미노산 서열	서열 번호	유형
Pep-1	시미안 바이러스 40 거대 항원 및 HIV의 역전사 효소의 NLS	KETWWETWWTEWSQPKKKRKV	10	1 차 양친매성
pVEC	VE-카드헤린	LLIILRRRRIRKQAHASHK	11	1 차 양친매성
VT5	합성 펩티드	DPKGDPKGVTVTVTVTGKDP KPD	12	β -시트 양친매성
C105Y	1-항트립신	CSIPPEVKFNKPFVYLI	13	-
트랜스포탄	갈라닌 및 마스토파란	GWTLNSAGYLLGKINLKALAALA KKIL	14	1 차 양친매성
TP10	갈라닌 및 마스토파란	AGYLLGKINLKALAALAKKIL	15	1 차 양친매성
MPG	HIV gp41 및 SV40 T 항원의 NLS의 융합 서열로부터의 소수성 도메인	GALFLGFLGAAGSTMGA	16	β -시트 양친매성

[0431]

gH625	HSV 유형 I의 당단백질 gH	HGLASTLTRWAHYNALIRAF	17	2 차 양친매성 α -나선
CADY	PPTG1 펩티드	GLWRALWRLRLSLWRLWRA	18	2 차 양친매성 α -나선
GALA	합성 펩티드	WEAALAEALAEALAEHLAEALAE ALEALAA	19	2 차 양친매성 α -나선
INF	인플루엔자 HA2 융합 펩티드	GLFEAIEGFIENGWEGMIDGWYGC	20	2 차 양친매성 α -나선/pH 의존성 막 활성화 펩티드
HA2E5-TAT	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유닛	GLFGAAGFIENGWEGMIDGWYGC	21	2 차 양친매성 α -나선/pH 의존성 막 활성화 펩티드
HA2-페네트라틴	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유닛	GLFGAAGFIENGWEGMIDGRQIKI WFQNRMKW KK-amide	22	pH 의존성 막 활성화 펩티드
HA-K4	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유닛	GLFGAAGFIENGWEGMIDG-SSKSKK	23	pH 의존성 막 활성화 펩티드
HA2E4	인플루엔자 바이러스 X31 균주 융합 펩티드의 인플루엔자 HA2 서브유닛	GLFEAAGFIENGWEGMIDGGGYC	24	pH 의존성 막 활성화 펩티드
H5WYG	HA2 유사체	GLFHAIHFIHGGWH GLIHGWYG	25	pH 의존성 막 활성화 펩티드
GALA-INF3-(PEG)6-NH	INF3 융합 펩티드	GLFEAIEGFIENGWEGLAEALAEAL EALAA-(PEG)6-NH2	26	pH 의존성 막 활성화 펩티드
CM18-TAT11	세크로핀-A-멜리틴 2 ₁₂ (CM ₁₈) 융합 펩티드	KWKLFKKIGAVLKVLTG-YGRKKRRQRRR	27	pH 의존성 막 활성화 펩티드

[0432]

- [0433] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 예컨대, Bcl-2 및/또는 Bcl-x_L과 같은 억제인자 표적의 길항작용을 통해 아포토시스를 유도하는 Bak BH3 폴리펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 문헌 [Albarran, *et al.*, "Efficient intracellular delivery of a pro-apoptotic peptide with a pH-responsive carrier," *Reactive & Functional Polymers* **71**: 261-265 (2011)]에 기술된 Bak BH3 폴리펩티드를 포함한다.
- [0434] 일부 경우에, 엔도솜 분해성 모이어티는 PCT 공개 제W02013/166155호 또는 제W02015/069587호에 기술된 바와 같은 폴리펩티드(예컨대, 세포 투과 폴리펩티드)를 포함한다.
- [0435] 링커
- [0436] 일부 실시양태에서, 본위에 기술된 링커는 절단가능한 링커 또는 비절단가능한 링커이다. 일부 경우에, 링커는 절단가능한 링커이다. 다른 경우에, 링커는 비절단가능한 링커이다.
- [0437] 일부 경우에, 링커는 비중합체성 링커이다. 비중합체성 링커란, 중합화 프로세스에 의해 생성되는 단량체의 반복 단위를 함유하지 않는 링커를 지칭한다. 예시적인 비중합체성 링커는 C₁-C₆ 알킬 기(예컨대, C₅, C₄, C₃, C₂, 또는 C₁ 알킬 기), 동종이작용성 가교제, 이종이작용성 가교제, 펩티드 링커, 흔적없는(traceless) 링커, 자가 희생(self-immolative) 링커, 말레이미드 기반 링커, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 비중합체성 링커는 C₁-C₆ 알킬 기(예컨대, C₅, C₄, C₃, C₂, 또는 C₁ 알킬 기), 동종이작용성 가교제, 이종이작용성 가교제, 펩티드 링커, 흔적없는 링커, 자가 희생 링커, 말레이미드 기반 링커, 또는 그의 조합을 포함한다. 추가 경우에, 비중합체성 링커는 2 초과와 동일한 유형의 링커, 예컨대, 2 초과와 동종이작용성 가교제, 또는 2 초과와 펩티드 링커를 포함하지 않는다. 추가 경우에, 비중합체성 링커는 임의적으로 하나 이상의 반응성 작용기를 포함한다.
- [0438] 일부 경우에, 비중합체성 링커는 상기 기술된 중합체를 포함하지 않는다. 일부 경우에, 비중합체성 링커는 중합체 모이어티 C에 의해 포함되는 중합체를 포함하지 않는다. 일부 경우에, 비중합체성 링커는 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG)를 포함하지 않는다. 일부 경우에, 비중합체성 링커는 PEG를 포함하지 않는다.
- [0439] 일부 경우에, 링커는 동종이작용성 링커를 포함한다. 예시적인 동종이작용성 링커는 로만트(Lomant's) 시약 디티오비스(숙신이미딜프로피오네이트) DSP, 3'3'-디티오비스(술포숙신이미딜 프로피오네이트)(DTSSP), 디숙신이미딜 수베레이트(DSS), 비스(술포숙신이미딜)수베레이트(BS), 디숙신이미딜 타르트레이트(DST), 디술포숙신이미딜 타르트레이트(술포 DST), 에틸렌 글리코비스(숙신이미딜숙시네이트)(EGS), 디숙신이미딜 글루타레이트(DSG), N,N'-디숙신이미딜 카보네이트(DSC), 디메틸 아디피메이트(DMA), 디메틸 피멜리메이트(DMP), 디메틸 수베르 이미네이트(DMS), 디메틸-3,3'-디티오비스프로피오네이트(DTBP), 1,4-디-3'-(2'-피리딜디티오)프로피오네아미도)부탄(DPDPB), 비스말레이미도핵산(BMH), 아릴 할라이드 함유 화합물(DFDNB), 예컨대, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠 또는 1,3-디플루오로-4,6-디니트로벤젠, 4,4'-디플루오로-3,3'-디니트로페닐술포(DFDNPS), 비스-[β-(4-아지도살리실아미도)에틸]디술포이드(BASED), 포름알데하이드, 글루타르알데하이드, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 아디프산 디하이드라지드, 카보하이드라지드, o-톨루이딘, 3,3'-디메틸벤지딘, 벤지딘, α, α'-p-디아미노디페닐, 디아이오도-p-크실렌 술포산, N,N'-에틸렌-비스(아이오도아세트아미드), 또는 N,N'-헥사메틸렌-비스(아이오도아세트아미드)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0440] 일부 실시양태에서, 링커는 이종이작용성 링커를 포함한다. 예시적인 이종이작용성 링커는 아민 반응성 및 술포하이드릴 가교제, 예컨대, N-숙신이미딜 3-(2'-피리딜디티오)프로피오네이트(sPDP), 장쇄 N-숙신이미딜 3-(2'-피리딜디티오)프로피오네이트(LC-sPDP), 수용성 장쇄 N-숙신이미딜 3-(2'-피리딜디티오) 프로피오네이트(술포-LC-sPDP), 숙신이미딜옥시카보닐-α-메틸-α-(2'-피리딜디티오)톨루엔(sMPT), 술포숙신이미딜-6-[α-메틸-α-(2'-피리딜디티오)톨루아미도]헥사노에이트(술포-LC-sMPT), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)사이클로핵산-1-카복실레이트(sMCC), 술포숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)사이클로핵산-1-카복실레이트(술포-sMCC), m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스테르(MBs), m-말레이미도벤조일-N-하이드록시술포숙신이미드 에스테르(술포-MBs), N-숙신이미딜(4-아이오도아세틸)아미노벤조에이트(sIAB), 술포숙신이미딜(4-아이오도아세틸)아미노벤조에이트(술포-sIAB), 숙신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(sMPB), 술포숙신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(술포-sMPB), N-(γ-말레이미도부티릴옥시)숙신이미드 에스테르(GMBs), N-(γ-말레이미도부티릴옥시)술포숙신이미드 에스테르(술포-GMBs), 숙신이미딜 6-((아이오도아세틸)아미노)헥사노에이트(sIAX), 숙신이미딜 6-[6-(((아이오도아세틸)아미노)헥사노일)아미노]헥사노에이트(sIAXX), 숙신이미딜 4-(((아이오도아세틸)아미노)메틸)사이클로핵산-1-카복실레이트(sIAC), 숙신이미딜 6-(((4-아이오도아세틸)아미노)메틸)사이클로핵산-1-카보닐)아미노 헥사노에이트(sIACX), p-니트로페닐 아이오도아세테이트(NPIA), 카보닐 반응성 및 술포하이드릴

반응성 가교제, 예컨대, 4-(4-N-말레이미도페닐)부티르산 하이드라지드(MPBH), 4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실-하이드라지드-8(M₂C₂H), 3-(2-피리딜디티오)프로피오닐 하이드라지드(PDPH), 아민 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대, N-하이드록시숙신이미딜-4-아지도살리실산(NHs-AsA), N-하이드록시술포숙신이미딜-4-아지도살리실산(술포-NHs-AsA), 술포숙신이미딜-(4-아지도살리실아미도)헥사노에이트(술포-NHs-LC-AsA), 술포숙신이미딜-2-(p-아지도살리실아미도)에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAsD), N-하이드록시숙신이미딜-4-아지도벤조에이트(HsAB), N-하이드록시술포숙신이미딜-4-아지도벤조에이트(술포-HsAB), N-숙신이미딜-6-(4'-아지도-2'-니트로페닐아미노)헥사노에이트(sANPAH), 술포숙신이미딜-6-(4'-아지도-2'-니트로페닐아미노)헥사노에이트(술포-sANPAH), N-5-아지도-2-니트로벤조일옥시숙신이미드(ANB-NOs), 술포숙신이미딜-2-(m-아지도-o-니트로벤즈아미도)-에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAND), N-숙신이미딜-4(4-아지도페닐)1,3'-디티오프로피오네이트(sADP), N-술포숙신이미딜(4-아지도페닐)-1,3'-디티오프로피오네이트(술포-sADP), 술포숙신이미딜 4-(p-아지도페닐)부티레이트(술포-sAPB), 술포숙신이미딜 2-(7-아지도-4-메틸쿠마린-3-아세트아미드)에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAED), 술포숙신이미딜 7-아지도-4-메틸쿠마린-3-아세트에이트(술포-sAMCA), p-니트로페닐 디아조피루베이트(p NPDP), p-니트로페닐-2-디아조-3,3,3-트리플루오로프로피오네이트(PNPDP), 술포하이드릴 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대, 1-(p-아지도살리실아미도)-4-(아이오도아세트아미도)부탄(AsIB), N-[4-(p-아지도살리실아미도)부틸]-3'-(2'-피리딜디티오)프로피온아미드(APDP), 벤조페논-4-아이오도아세트아미드, 벤조페논-4-말레이미드 카보닐 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대, p-아지도벤조일하이드라지드(ABH), 카복실레이트 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대, 4-(p-아지도살리실아미도)부틸아민(AsBA), 및 아르기닌 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대, p-아지도페닐 글리옥살(APG)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0441] 일부 경우에, 링커는 반응성 작용기를 포함한다. 일부 경우에, 반응성 작용기는 결합 모이어티에 존재하는 친전자성 기에 반응성인 친핵성 기를 포함한다. 예시적인 친전자성 기는 카보닐 기, 예컨대, 알데히드, 케톤, 카복실산, 에스테르, 아미드, 에논, 아실 할라이드 또는 산 무수물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 반응성 작용기는 알데히드이다. 예시적인 친핵성 기는 하이드라지드, 옥심, 아미노, 하이드라진, 티오세미카바존, 하이드라진 카복실레이트, 및 아릴하이드라지드를 포함한다.

[0442] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 기를 포함한다. 일부 경우에, 말레이미드 기는 또한 말레이미드 스페이서로도 지칭된다. 일부 경우에, 말레이미드 기는 카프로산을 추가로 포함하여, 말레이미도카프로일(mc)을 형성한다. 일부 경우에, 링커는 말레이미도카프로일(mc)을 포함한다. 일부 경우에, 링커는 말레이미도카프로일(mc)이다. 다른 경우에, 말레이미드 기는 말레이미도메틸 기, 예컨대, 상기 기술된 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(sMCC) 또는 술포숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트(술포-sMCC)를 포함한다.

[0443] 일부 실시양태에서, 말레이미드 기는 자가 안정화 말레이미드이다. 일부 경우에, 자가 안정화 말레이미드는 디아미노프로피온산(DPR)을 사용하여 말레이미드에 인접한 염기성 아미노 기를 도입하여 티오숙신이미드 고리 가수분해의 분자내 촉매작용을 제공하고, 이에 의해 레트로-마이클(retro-Michael) 반응을 통한 제거 반응을 겪는 것으로부터 말레이미드를 제거한다. 일부 경우에, 자가 안정화 말레이미드는 문헌 [Lyon, *et al.*, "Self-hydrolyzing maleimides improve the stability and pharmacological properties of antibody-drug conjugates," *Nat. Biotechnol.* **32**(10):1059-1062 (2014)]에 기술된 말레이미드 기이다. 일부 경우에, 링커는 자가 안정화 말레이미드를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 자가 안정화 말레이미드이다.

[0444] 일부 실시양태에서, 링커는 펩티드 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개, 또는 그 초과인 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 절단가능한 펩티드 모이어티(예컨대, 효소적으로 또는 화학적으로)이다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 비절단가능한 펩티드 모이어티이다. 일부 경우에, 펩티드 모이어티는 Val-Cit(발린-시트룰린), Gly-Gly-Phe-Gly(서열 번호 973), Phe-Lys, Val-Lys, Gly-Phe-Lys, Phe-Phe-Lys, Ala-Lys, Val-Arg, Phe-Cit, Phe-Arg, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp-Cit, Phe-Ala, Ala-Leu-Ala-Leu(서열 번호 974), 또는 Gly-Phe-Leu-Gly(서열 번호 975)를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 펩티드 모이어티, 예컨대: Val-Cit(발린-시트룰린), Gly-Gly-Phe-Gly(서열 번호 973), Phe-Lys, Val-Lys, Gly-Phe-Lys, Phe-Phe-Lys, Ala-Lys, Val-Arg, Phe-Cit, Phe-Arg, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp-Cit, Phe-Ala, Ala-Leu-Ala-Leu(서열 번호 974), 또는 Gly-Phe-Leu-Gly(서열 번호 975)를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 Val-Cit를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 Val-Cit이다.

[0445] 일부 실시양태에서, 링커는 벤조산 기, 또는 그의 유도체를 포함한다. 일부 경우에, 벤조산 기 또는 그의 유도

체는 파라아미노벤조산(PABA)을 포함한다. 일부 경우에, 벤조산 기 또는 그의 유도체는 감마-아미노부티르산 (GABA)을 포함한다.

- [0446] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기 중 하나 이상을 임의의 조합으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 말레이미드 기는 말레이미도카프로일(mc)이다. 일부 경우에, 펩티드 기는 val-cit이다. 일부 경우에, 벤조산 기는 PABA이다. 일부 경우에, 링커는 mc-val-cit 기를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 val-cit-PABA 기를 포함한다. 추가 경우에, 링커는 mc-val-cit-PABA 기를 포함한다.
- [0447] 일부 실시양태에서, 링커는 자가 희생 링커 또는 자가 제거 링커이다. 일부 경우에, 링커는 자가 희생 링커이다. 다른 경우에, 링커는 자가 제거 링커(예컨대, 고리화 자가 제거 링커)이다. 일부 경우에, 링커는 미국 특허 제9,089,614호 또는 PCT 공개 제W02015038426호에 기술된 링커를 포함한다.
- [0448] 일부 실시양태에서, 링커는 수지상 유형 링커이다. 일부 경우에, 수지상 유형 링커는 분지, 다작용성 링커 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 수지상 유형 링커는 폴리뉴클레오티드 B 대 결합 모이어티 A의 몰비를 증가시키는 데 사용된다. 일부 경우에, 수지상 유형 링커는 PAMAM 덴드리머를 포함한다.
- [0449] 일부 실시양태에서, 링커는 흔적없는 링커, 또는 절단 후 결합 모이어티 A, 폴리뉴클레오티드 B, 중합체 C, 또는 엔도솜 분해성 모이어티 D에 링커 모이어티(예컨대, 원자 또는 링커 기)를 남기지 않는 링커이다. 예시적인 흔적없는 링커로는 게르마늄 링커, 규소 링커, 황 링커, 셀레늄 링커, 질소 링커, 인 링커, 붕소 링커, 크롬 링커, 또는 페닐하이드라지드 링커를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 링커는 문헌 [Hejesen, *et al.*, "A traceless aryl-triazene linker for DNA-directed chemistry," *Org Biomol Chem* **11**(15): 2493-2497 (2013)]에 기술된 바와 같은 흔적없는 아릴-트리아젠 링커이다. 일부 경우에, 링커는 문헌 [Blaney, *et al.*, "Traceless solid-phase organic synthesis," *Chem. Rev.* **102**: 2607-2024 (2002)]에 기술된 바와 같은 흔적없는 링커이다. 일부 경우에, 링커는 미국 특허 제6,821,783호에 기술된 바와 같은 흔적없는 링커이다.
- [0450] 일부 경우에, 링커는 미국 특허 제6,884,869호; 제7,498,298호; 제8,288,352호; 제8,609,105호; 또는 제8,697,688호; 미국 특허 공개 제2014/0127239호; 제2013/028919호; 제2014/286970호; 제2013/0309256호; 제2015/037360호; 또는 제2014/0294851호; 또는 PCT 공개 제W02015057699호; 제W02014080251호; 제W02014197854호; 제W02014145090호; 또는 제W02014177042호에 기술된 바와 같은 링커이다.
- [0451] 일부 실시양태에서, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합 또는 링커이다. 일부 경우에, X, Y, 및 L은 독립적으로 결합이다. 일부 경우에, X, Y, 및 L은 독립적으로 링커이다.
- [0452] 일부 경우에, X는 결합 또는 링커, 예컨대, 비중합체성 링커이다. 일부 경우에, X는 결합이다. 일부 경우에, X는 비중합체성 링커이다. 일부 경우에, 비중합체성 링커는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 일부 경우에, X는 C₁-C₆ 알킬 기, 예컨대, 예를 들어, C₅, C₄, C₃, C₂, 또는 C₁ 알킬 기이다. 일부 경우에, C₁-C₆ 알킬 기는 비치환된 C₁-C₆ 알킬 기이다. 비중합체성 링커와 관련하여, 및 특히, X와 관련하여 사용되는 바, 알킬이란, 최대 6개의 탄소 원자를 함유하는 포화 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 경우에, X는 상기 기술된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, X는 이종이작용성 링커를 포함한다. 일부 경우에, X는 sMCC를 포함한다. 다른 경우에, X는 임의적으로 C₁-C₆ 알킬 기에 적합된 이종이작용성 링커를 포함한다. 다른 경우에, X는 임의적으로 C₁-C₆ 알킬 기에 적합된 sMCC를 포함한다. 추가 경우에, X는 중합체 모이어티 C에 의해 포함되는 중합체를 포함하지 않고, 예를 들면 X는 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG 분자)를 포함하지 않는다.
- [0453] 일부 경우에, Y는 결합 또는 링커, 예컨대, 비중합체성 링커이다. 일부 경우에, Y는 결합이다. 다른 경우에, Y는 비중합체성 링커이다. 일부 실시양태에서, Y는 C₁-C₆ 알킬 기이다. 일부 경우에, Y는 상기 기술된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, Y는 상기 기술된 동종이작용성 링커이다. 일부 경우에, Y는 상기 기술된 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, Y는 상기 기술된 말레이미드 기, 예컨대, 말레이미도카프로일(mc) 또는 자가 안정화 말레이미드 기를 포함한다. 일부 경우에, Y는 펩티드 모이어티, 예컨대, Val-Cit를 포함한다. 일부 경우에, Y는 벤조산 기, 예컨대, PABA를 포함한다. 추가 경우에, Y는 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기의 조합을 포함한다. 추가 경우에, Y는 mc 기를 포함한다. 추가 경우에, Y는 mc-val-cit 기를 포함한다. 추가 경우에, Y는 val-cit-PABA 기를 포함한다. 추가 경우에, Y는 mc-val-cit-PABA 기를 포함한다. 일부 경우에, Y는 중합체 모이어티 C에 의해 포함되는 중합체를 포함하지 않고, 예컨대, Y는 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG 분자)를 포함하지 않는다.

- [0454] 일부 경우에, L은 결합 또는 링커, 임의적으로 비중합체성 링커이다. 일부 경우에, L은 결합이다. 다른 경우에, L은 링커, 임의적으로 비중합체성 링커이다. 일부 실시양태에서, L은 C₁-C₆ 알킬 기이다. 일부 경우에, L은 상기 기술된 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, L은 상기 기술된 동종이작용성 링커이다. 일부 경우에, L은 상기 기술된 이종이작용성 링커이다. 일부 경우에, L은 상기 기술된 말레이미드 기, 예컨대, 말레이미도카프로일(mc) 또는 자가 안정화 말레이미드 기를 포함한다. 일부 경우에, L은 펩티드 모이어티, 예컨대, Val-Cit를 포함한다. 일부 경우에, L은 벤조산 기, 예컨대, PABA를 포함한다. 추가 경우에, L은 말레이미드 기, 펩티드 모이어티, 및/또는 벤조산 기의 조합을 포함한다. 추가 경우에, L은 mc 기를 포함한다. 추가 경우에, L은 mc-val-cit 기를 포함한다. 추가 경우에, L은 val-cit-PABA 기를 포함한다. 추가 경우에, L은 mc-val-cit-PABA 기를 포함한다. 일부 경우에, L은 임의적으로 비중합체성 링커일 때, 중합체 모이어티 C에 의해 포함되는 중합체를 포함하지 않고, 예컨대, L은 폴리알킬렌 옥시드(예컨대, PEG 분자)를 포함하지 않는다.
- [0455] **약학적 제제**
- [0456] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약학적 제제는 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내), 경구, 비내, 협측, 직장, 또는 경피 투여 경로를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다수의 투여 경로에 의해 피험체에게 투여된다. 일부 경우에, 본원에 기술된 약학적 조성물은 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내, 동맥내, 복강내, 경막내, 대뇌내, 뇌실내, 또는 두개내) 투여용으로 제제화된다. 다른 경우에, 본원에 기술된 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 추가의 다른 경우에, 본원에 기술된 약학적 조성물은 비내 투여용으로 제제화된다.
- [0457] 일부 실시양태에서, 약학적 제제로는 수성 액체 분산제, 자가 유화 분산제, 고체 액제, 리포솜 분산제, 에어로졸, 고체 투여 형태, 분제, 즉시 방출 제제, 방출 제어형 제제, 빠른 용융 제제, 정제, 캡슐제, 환제, 지연 방출 제제, 연장 방출 제제, 맥동성 방출 제제, 다입자 제제(예컨대, 나노입자 제제), 및 혼합형 즉시 및 제어 방출 제제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0458] 일부 경우에, 약학적 제제는 다입자 제제를 포함한다. 일부 경우에, 약학적 제제는 나노입자 제제를 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 cMAP, 사이클로텍스트린, 또는 지질을 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 고체 지질 나노입자, 중합체성 나노입자, 자가 유화 나노입자, 리포솜, 마이크로에멀전, 또는 미셀 액제를 포함한다. 추가의 예시적인 나노입자는 상자성 나노입자, 초상자성 나노입자, 금속 나노입자, 풀러린 유사 물질, 무기 나노튜브, 텐드리머(예컨대, 공유 결합된 금속 킬레이트를 가지는 것), 나노섬유, 나노혼(nanohorn), 나노오니온(nano-onion), 나노로드(nanorod), 나노로프(nanorope) 및 양자점을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 나노입자는 금속 나노입자, 예컨대, 스칸듐, 티탄, 바나듐, 크롬, 망간, 철, 코발트, 니켈, 구리, 아연, 이트륨, 지르코늄, 니오븀, 몰리브덴, 루테튬, 로듐, 팔라듐, 은, 카드뮴, 하프늄, 탄탈, 텅스텐, 레늄, 오스뮴, 이리듐, 백금, 금, 가돌리늄, 알루미늄, 갈륨, 인듐, 주석, 탈륨, 납, 비스무트, 마그네슘, 칼슘, 스트론튬, 바륨, 리튬, 나트륨, 칼륨, 붕소, 규소, 인, 게르마늄, 비소, 안티몬의 나노입자, 및 그의 조합, 합금 또는 산화물이다.
- [0459] 일부 경우에, 나노입자는 코어-셸 나노입자에서와 같이 코어 또는 코어 및 셸을 포함한다.
- [0460] 일부 경우에, 나노입자는 기능성 요소의 부착을 위한 분자(예컨대, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 결합 모이어티 중 하나 이상)로 추가로 코팅된다. 일부 경우에, 코팅은 콘드로이틴 술페이트, 텍스트란 술페이트, 카복시메틸 텍스트란, 알긴산, 펙틴, 카라기난, 푸코이단, 아가로펙틴, 포르피란, 카라야 검, 젤란 검, 산탄 검, 히알루론산, 글루코사민, 갈락토사민, 키틴(또는 키토산), 폴리글루탐산, 폴리아스파르트산, 리소자임, 사이토크롬 C, 리보뉴클레아제, 트립시노젠, 키모트립시노젠, α-키모트립신, 폴리리신, 폴리아르기닌, 히스톤, 프로타민, 오브 알부민, 또는 텍스트린, 또는 사이클로텍스트린을 포함한다. 일부 경우에, 나노입자는 그래핀 코팅된 나노입자를 포함한다.
- [0461] 일부 경우에, 나노입자는 약 500 nm, 400 nm, 300 nm, 200 nm, 또는 100 nm 중 적어도 하나의 치수를 가진다.
- [0462] 일부 경우에, 나노입자 제제는 상자성 나노입자, 초상자성 나노입자, 금속 나노입자, 풀러린 유사 물질, 무기 나노튜브, 텐드리머(예컨대, 공유결합된 금속 킬레이트를 가지는 것), 나노섬유, 나노혼, 나노오니온, 나노로드, 나노로프 또는 양자점을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 결합 모이어티는 나노입자에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다. 일부 경우에, 적어도 1, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100개 이상의, 본원에 기술된 폴리핵산 분자 또는 결합 모이어티는 나노입자에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다.
- [0463] 일부 실시양태에서, 약학적 제제는 폴리핵산 분자를 세포 내로 전달하는, 전달 벡터, 예컨대, 재조합 벡터를 포

함한다. 일부 경우에, 재조합 벡터는 DNA 플라스미드이다. 다른 경우에, 재조합 벡터는 바이러스 벡터이다. 예시적인 바이러스 벡터로는 아데노 연관 바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 또는 알파바이러스로부터 유래된 벡터를 포함한다. 일부 경우에, 폴리핵산 분자를 발현할 수 있는 재조합 벡터는 표적 세포에서 안정적인 발현을 제공한다. 추가 경우에서, 폴리핵산 분자의 일시적인 발현을 제공하는 바이러스 벡터가 사용된다.

[0464] 일부 실시양태에서, 약학적 제제는 본원에 기술된 조성물과의 상용성, 및 원하는 투여 형태의 방출 프로파일 특성에 기초하여 선택된 담체 또는 담체 물질을 포함한다. 예시적인 담체 물질로는 예컨대, 결합제, 현탁화제, 봉해제, 충전제, 계면활성제, 가용제, 안정제, 활택제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. 약학적으로 상용성 담체 물질로는 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산 마그네슘, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르, 카제인산나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜린산, 포스포티딜콜린, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼슘, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세리드, 디글리세리드, 전호화 전분 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 문헌 [*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; [Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; [Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]를 참조한다.

[0465] 일부 경우에, 약학적 제제는 예컨대, 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 예컨대, 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충제를 포함하는, pH 조절제 또는 완충화제를 추가로 포함한다. 상기 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용되는 범위로 유지하는 데 필요한 양으로 포함된다.

[0466] 일부 경우에, 약학적 제제는 조성물의 오스몰 농도를 허용되는 범위로 조절하는 데 필요한 양으로 하나 이상의 염을 포함한다. 상기 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 술페이트, 티오술페이트 또는 비술파이트 음이온을 가지는 것을 포함하며; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 아황산수소나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0467] 일부 경우에, 약학적 제제는 화합물을 안정화시키는 데 사용되는 희석제를 추가로 포함하는데, 이들은 더욱 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문이다. 포스페이트 완충처리된 염 용액을 포함하나, 이에 제한되지 않는, (pH 제어 또는 유지도 또한 제공하는) 완충화된 용액 중에 용해된 염이 당업계에서 희석제로서 이용된다. 특정 경우에, 희석제는 조성물의 부피를 증가시켜 압축을 용이하게 하거나, 캡슐제 충전을 위해 균질한 블렌드에 충분한 부피를 생성한다. 상기 화합물로는 예컨대, 락토스, 전분, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로스, 미정질 셀룰로스, 예컨대, 아비셀(Avicel)[®]; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 이수화물; 인산삼칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무 건조된 락토스; 전호화 전분, 압축성 당, 예컨대, 디-팩(Di-Pac)[®](Amstar); 만니톨, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스계 희석제, 정제 설탕; 일염기성 황산칼슘 이수화물, 황산칼슘 이수화물; 락트산칼슘 삼수화물, 텍스트레이트; 가수분해된 시리얼 고체, 아밀로스; 분말화된 셀룰로스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함한다.

[0468] 일부 경우에, 약학적 제제는 물질의 파괴 또는 봉해를 촉진하는 봉해제 또는 봉해제를 포함한다. "봉해시키다"라는 용어는 위장관액과 접촉할 때 투여 형태의 용해 및 분산, 모두를 포함한다. 봉해제의 예로는 전분, 예컨대, 천연 전분, 예컨대, 옥수수 전분 또는 감자 전분, 전호화 전분, 예컨대, 내셔널 1551(National 1551) 또는 아미젤(Amijel)[®], 또는 소듐 전분 글리콜레이트, 예컨대, 프로모겔(Promogel)[®] 또는 엑스플로탭(Explotab)[®], 셀룰로스, 예컨대, 목제품, 메틸결정질 셀룰로스, 예컨대, 아비셀[®], 아비셀[®] PH101, 아비셀[®] PH102, 아비셀[®] PH105, 엘세마(Elcema)[®] P100, 엠코셀(Emcocel)[®], 비바셀(Vivacel)[®], 밍 티아(Ming Tia)[®], 및 솔카-플록(Solka-Floc)[®], 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 또는 교차 결합된 셀룰로스, 예컨대, 교차 결합된 소듐 카복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol[®]), 교차 결합된 카복시메틸셀룰로스, 또는 교차 결합된 크로스카르멜로스, 교차 결합된 전분, 예컨대, 소듐 전분 글리콜레이트, 교차 결합된 중합체, 예컨대, 크로스포비돈, 교차 결합된 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예컨대, 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대, 알긴산나트륨, 클레이, 예컨대, 비검(veegum)[®] HV(마그네슘 알루미늄 실리케이트), 검, 예컨대, 아가, 구아, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴, 또는 트라

가칸트, 소듐 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 천연 스폰지, 계면활성제, 수지, 예컨대, 양이온 교환 수지, 시트러스 펄프, 소듐 라우릴 술페이트, 전분과 조합된 소듐 라우릴 술페이트 등을 포함한다.

- [0469] 일부 경우에, 약학적 제제는 충전제, 예컨대, 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 전호화 전분, 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다.
- [0470] 활택제 및 유동화제 또한 물질의 접착 또는 마찰을 방지, 감소 또는 억제시키기 위해 본원에 기술된 약학적 제제에 임의적으로 포함된다. 예시적인 활택제로는, 예컨대, 스테아르산, 수산화칼슘, 탈크, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 탄화수소, 예컨대, 미네랄 오일, 또는 수소첨가된 식물성 오일, 예컨대, 수소첨가된 대두유(Sterotex[®]), 고급 지방산 및 그의 알칼리 금속 염 및 알칼리토 금속 염, 예컨대, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 탈크, 왁스, 스테아로웬트(Stearowet)[®], 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, 카보왁스(Carbowax)[™], 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 소듐 라우릴 술페이트, 콜로이드성 실리카, 예컨대, 실로이드(Syloid)[™], 카브-O-실(Cab-O-Sil)[®], 전분, 예컨대, 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제 등을 포함한다.
- [0471] 가소제는 미세캡슐화 물질을 연화시키는 데 사용되는 화합물, 또는 그의 취성을 감소시키기 위한 필름 코팅제를 포함한다. 적합한 가소제는, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트리에틸 셀룰로스 및 트리아세틴을 포함한다. 가소제는 또한 분산제 또는 습윤제로서도 작용할 수 있다.
- [0472] 가용화제는 화합물, 예컨대, 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 도큐세이트, 비타민 E TPGS, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 이소프로필 알콜, 콜레스테롤, 담즙산염, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜, 디메틸 이소소르비드 등을 포함한다.
- [0473] 안정화제는 화합물, 예컨대, 임의의 항산화제, 완충제, 산, 보존제 등을 포함한다.
- [0474] 현탁화제는 화합물, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜의 분자량은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400), 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리소르베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 검, 예컨대, 예로서, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 구아 검, 산탄 검을 포함하는 산탄, 당, 셀룰로스 화합물, 예컨대, 예로서, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화된 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함한다.
- [0475] 계면활성제는 화합물, 예컨대, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 도큐세이트, 트윈 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 공중합체, 예컨대, 플루로닉(Pluronic)[®] (BASF) 등과 같은 화합물을 포함한다. 추가의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예컨대, 폴리옥시에틸렌(60) 수소첨가 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예컨대, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 때때로, 계면활성제는 물리적 안정성을 증진시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 포함된다.
- [0476] 점도 증진제는, 예컨대, 메틸 셀룰로스, 산탄 검, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 카보머, 폴리비닐 알콜, 알기네이트, 아카시아, 키토산 및 그의 조합을 포함한다.
- [0477] 습윤제는 화합물, 예컨대, 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 소듐 도큐세이트, 소듐 올레에이트, 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 도큐세이트, 트리아세틴, 트윈 80,

비타민 E TPGS, 암모늄 염 등을 포함한다.

[0478] 치료 요법

[0479] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 치료 적용을 위해 투여된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 이상 투여된다. 약학적 조성물은 매일(daily), 매일(every day), 격일로, 주당 5일, 주 1회, 매 2주마다, 월 2주, 월 3주, 월 1회, 월 2회, 월 3회 이상 투여된다. 약학적 조성물은 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 2년, 3년 이상 투여된다.

[0480] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 약학적 조성물은 동시에, 순차적으로, 또는 일정 시간 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 약학적 조성물은 동시에 투여된다. 일부 경우에, 하나 이상의 약학적 조성물은 순차적으로 투여된다. 추가 경우에, 하나 이상의 약학적 조성물은 일정 시간 간격으로 투여된다(예컨대, 제1 약학적 조성물의 1차 투여는 1일째 수행되고, 이어서, 적어도 1, 2, 3, 4, 5일 이상의 간격을 두고, 그 이후, 적어도 제2 약학적 조성물의 투여가 진행된다).

[0481] 일부 실시양태에서, 2개 이상의 상이한 약학적 조성물은 공동 투여된다. 일부 경우에, 2개 이상의 상이한 약학적 조성물은 동시에 공동 투여된다. 일부 경우에, 2개 이상의 상이한 약학적 조성물은 투여 사이에 간격을 두지 않고 순차적으로 공동 투여된다. 다른 경우에, 2개 이상의 상이한 약학적 조성물은 투여 사이에 약 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 12시간, 1일, 2일 이상의 간격을 두고 순차적으로 공동 투여된다.

[0482] 환자의 상태가 의사의 재량으로 개선된 경우에, 조성물의 투여는 지속적으로 제공되며; 대안적으로, 투여되는 조성물의 용량은 일시적으로 감량되거나, 특정 시간 동안 일시적으로 중단된다(즉, "휴약기"). 일부 경우에, 휴약기 기간은 2일 내지 1년으로 다양하며, 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 또는 365일을 포함한다. 휴약기 동안의 용량 감소는 10%-100%이며, 단지 예로서, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%를 포함한다.

[0483] 일단 환자의 병태가 개선되었다면, 필요할 경우, 유지 용량이 투여된다. 이어서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 그 둘 모두는, 증상의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다.

[0484] 일부 실시양태에서, 상기 양에 상응하는 주어진 작용제의 양은 예컨대, 특정 화합물, 질환의 중증도, 치료를 필요로 하는 피험체 또는 호스트의 아이덴티티(예컨대, 체중)와 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고, 예컨대, 투여되는 특정 작용제, 투여 경로, 및 치료되는 피험체 또는 호스트를 비롯한, 사례를 둘러싼 특정 환경에 따라 당업계에 공지된 방식으로 통상적으로 결정된다. 일부 경우에, 원하는 용량은 단일 용량으로서 간편하게 제공되거나, 또는 분할된 용량으로서 동시에(또는 짧은 시간 동안) 또는 적절한 간격을 두고, 예를 들어, 1일당 2, 3, 4개 이상의 하위용량으로 간편하게 제공된다.

[0485] 개별 치료 요법에 대한 변수의 수가 많고, 이들 권장값으로부터의 상당한 이탈은 일반적이기 때문에, 상기 범위는 단지 제안하는 것에 불과하다. 상기 투여량은 사용된 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 모드, 개별 피험체의 요구사항, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단에 제한되지 않는, 다수의 변수에 따라 변경된다.

[0486] 일부 실시양태에서, 상기 치료 요법의 독성 및 치료 효능은, LD50(집단의 50%에 대한 치사 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량) 측정을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의해 결정된다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량비가 치료 지수이며, 이는 LD50과 ED50 간의 비율로서 표현된다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양물 검정법 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량의 범위를 정하는 데 사용된다. 상기 화합물의 투여량은 바람직하게는 최소 독성을 갖는 ED50을 포함하는 순환 농도 범위 내에 포함된다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 이용된 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 달라진다.

[0487] 키트/제조 물품

[0488] 특정 실시양태에서, 본원에서는 본원에 기술된 조성물 및 방법 중 하나 이상의 것과 함께 사용하기 위한 키트 및 제조 물품을 개시한다. 상기 키트는 예컨대, 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지, 또는 용기를 포함하며, 각각의 용기(들)는 본원에 기술된 방법에서 사용되는 개별 요소 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들어, 병, 바이알, 시린지, 및 시험관을 포함한다. 한 실시양태에서, 용

기는 예컨대, 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성된다.

[0489] 본원에서 제공되는 제조 물품은 포장재를 함유한다. 약학적 포장재의 예로는 선택된 체제 및 의도된 투여 및 치료 모드에 적합한 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 및 임의의 포장재를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0490] 예를 들어, 용기(들)는 본원에 기술된 표적 핵산 분자를 포함한다. 상기 키트는 임의적으로 본원에 기술된 방법에서의 그의 용도와 관련된 식별 설명서 또는 라벨 또는 설명서를 포함한다.

[0491] 키트는 전형적으로 내용물을 열거하는 라벨 및/또는 사용 설명서 및 사용 설명서가 있는 패키지 인서트를 포함한다. 설명서 세트도 또한 전형적으로 포함될 것이다.

[0492] 한 실시양태에서, 라벨은 용기 상에 있거나, 또는 용기와 결합되어 있다. 한 실시양태에서, 라벨을 형성하는 글자, 숫자, 또는 다른 문자가 용기 자체에 부착되거나, 몰딩되거나, 또는 에칭될 때, 라벨은 용기 상에 있는 것이며; 라벨이, 예컨대 패키지 인서트로서, 용기 또한 보유하는 통 또는 캐리어 내에 존재할 때, 라벨은 용기와 결합되어 있는 것이다. 한 실시양태에서, 라벨은 내용물이 특정 치료 용도로 사용되어야 한다는 것을 지시하는 데 사용된다. 라벨은 또한 본원에 기술된 방법에서와 같이 내용물의 사용 지침을 나타낸다.

[0493] 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치 내에 제공된다. 팩은, 예를 들어, 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 함유한다. 한 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 설명서를 동반한다. 한 실시양태에서, 팩 또는 디스펜서는 또한 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 용기와 결합된 안내문을 동반하며, 이 안내문은 인간 또는 동물 투여를 위한 약물 형태의 기관에 의한 승인을 반영한다. 상기 안내문은, 예를 들어, 처방 약물 또는 승인된 제품 인서트에 대해 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인받은 라벨링이다. 한 실시양태에서, 상용성 약학적 담체에서 제제화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물 또한 제조되고, 적절한 용기에 배치되고, 지시되는 병태의 치료를 위한 것으로 라벨링된다.

[0494] **특정 용어**

[0495] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 청구된 주제가 속하는 분야에서 통상의 기술을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 상기의 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명은 단지 예시적이고, 설명적이며, 청구된 임의의 주제를 제한하는 것이 아님을 이해하여야 한다. 본 출원에서, 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 복수를 포함한다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, "하나"("a," "an") 및 "그"라는 단수 형태는 문맥상 달리 명확하게 언급되지 않는 한, 복수 지시대상을 포함한다는 것에 유의해야 한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 추가로, "~을 포함하는"이라는 용어 뿐만 아니라, 예컨대, "포함하다(include)," "포함하다(includes)," 및 "포함된(included)"이라는 다른 형태의 사용은 제한하는 것이 아니다.

[0496] 본원에서 사용되는 바, 범위 및 양은 "약" 특정 값 또는 범위로 표현될 수 있다. 약은 또한 정확한 양을 포함한다. 따라서, "약 5 μl"는 "약 5 μl" 및 또한 "5 μl"를 의미한다. 일반적으로, "약"이라는 용어는 실험 오차 범위 내에 있을 것으로 예측되는 양을 포함한다.

[0497] 본원에서 사용된 섹션 표제는 단지 조직화 목적을 위한 것이며, 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0498] 본원에서 사용되는 바, "개체(들)," "피험체(들)," 및 "환자(들)"라는 용어는 임의의 포유동물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 비인간이다. 상기 용어 중 그 어느 것도 보건 전문가(예컨대, 의사, 공인 간호사, 임상 간호사, 의료 보조자, 잡역부 또는 호스피스 직원)의 감독(예컨대, 지속적 또는 간헐적)을 특징으로 하는 상황을 요구하거나, 또는 이에 제한되지 않는다.

[0499] 본원에서 사용되는 바, "DMD," "DMD 유전자," 및 그의 등가물은 단백질 디스트로핀을 코딩하는 DMD 유전자를 지칭한다. 추가로, "DMD," 및 "DMD 유전자"라는 용어는 상호교환적으로 사용되며, 상기 두 용어는 모두 디스트로핀 유전자를 지칭한다.

[0500] **실시예**

[0501] 본 실시예는 단지 예시적인 목적으로 제공되며, 본원에서 제공되는 청구범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0502] **실시예 1. 안티센스 올리고뉴클레오타이드 서열 및 합성**

[0503] 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머(PMO), 포스포로티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드(PS ASO), 및 안티센스 올리고뉴클레오티드(ASO)를 합성하였다.

[0504] PMO 서열은 5'GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT3' 1급 아민(서열 번호 28)이었고, 그의 말단 뉴클레오티드가 확장된 것은 도 1에서 볼 수 있다. PMO는 접합을 위해 분자의 3' 말단에 C3-NH₂ 접합 핸들을 함유한다. PMO를 표준 고체상 합성 프로토콜을 이용하여 고체상에서 완전히 어셈블리하고, HPLC 상에서 정제하였다.

[0505] PS ASO 서열은 아민 C6-GGCCAAACCUCCGGCUUACCU(서열 번호 29)이었고, 그의 말단 뉴클레오티드가 확장된 것은 도 2a-2b에서 볼 수 있다. PS ASO의 구조는 100% 포스포로티오에이트 연결인 포스페이트 백본을 포함하였고, 리보스 당은 모두 2' 2'OMe 변형을 함유하였다. PS ASO는 또한 접합을 위해 분자의 5' 말단에 C6-NH₂ 접합 핸들을 함유하였다. PS ASO를 표준 고체상 포스포라미다이트 화학법을 이용하여 고체상에서 완전히 어셈블리하고, HPLC 상에서 정제하였다.

[0506] ASO를 표준 고체상 포스포라미다이트 화학법을 이용하여 고체상에서 완전히 어셈블리하고, HPLC 상에서 정제하였다. ASO는 접합을 위해 분자의 5' 말단에 C6-NH₂ 접합 핸들을 함유하였다.

[0507] 실시예 2. DMD 엑손 스킵핑 검출

[0508] 분화된 C1C12 세포에서 DMD 엑손 23 스킵핑을 측정하는 방법

[0509] 마우스 근아세포 C2C12 세포를 24 웰 플레이트 중 0.5 mL 10% FBS RPMI 1640 배지에서 50,000-100,000/웰로 플레이트하고, 5% CO₂ 하에 37°C에서 밤새도록 인큐베이션시켰다. 2일째, 세포를 분화 배지(2% 말 혈청 RPMI 1640 및 1 μM 인슐린)로 옮기고, 3-5일 동안 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후, 샘플을 첨가하고, 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 샘플 처리 후, 1 mL의 신선한 배지(화합물 비포함)를 2일 더 매일 교체하였다. 처리 시작 후 72 시간째, 세포를 수거하였다. 인비트랩 RNA 셀 HTS 96 키트(InviTrap RNA Cell HTS 96 Kit)(B-Bridge International #7061300400)를 이용하여 RNA를 단리시키고, 하이 캐퍼시티 cDNA 역전사 키트(High Capacity cDNA Reverse transcription Kit)(ThermoFisher #4368813)를 이용하여 역전사시켰다. 드림택™ PCR 마스터믹스(DreamTaq™ PCR Mastermix)(ThermoFisher #K1072)를 이용하여 PCR 반응을 수행하였다. 1차 PCR은 엑손 20(Ex20F 5'-CAGAATTCTGCCAATTGCTGAG)(서열 번호 30) 및 엑손 26(Ex26R 5'-TTCTCAGCTTGTGTCATCC)(서열 번호 31)에서 프라이머를 사용하여 하기 표 2의 프로토콜을 이용함으로써 스킵핑된 분자 및 언스킵핑된 분자, 둘 모두를 증폭시켰다.

표 2

PCR 프로토콜

핫 스타트	95 °C 에서 2 분
변성	95 °C 에서 0.5 분
프라이머 어닐링	50°C 에서 0.5 분
프라이머 신장	72°C 에서 1 분
최종 신장	72°C 에서 5 분
사이클 수	10

[0510]

[0511] 네스티드 PCR의 경우, 1차 PCR 반응물을 물로 100X 희석시키고, 네스티드 PCR 반응을 위해 5 μl를 사용하였다 (총 반응 부피 50 μl). 네스티드 PCR은 엑손 20(Ex20F2: 5'- ACCCAGTCTACCACCCTATC)(서열 번호 32) 및 엑손 25(Ex25R: 5'- CTCTTTATCTTCTGCCACCTT)(서열 번호 33)에서 프라이머를 사용하여 하기 표 3의 프로토콜을 이용함으로써 스킵핑된 분자 및 언스킵핑된 분자, 둘 모두를 증폭시켰다.

표 3

네스티드 PCR 프로토콜

핫 스타트	95 °C 에서 2 분
변성	95 °C 에서 0.5 분
프라이머 어닐링	50°C 에서 0.5 분
프라이머 신장	72°C 에서 1 분
최종 신장	72°C 에서 5 분
사이클 수	35

[0512]

[0513]

4% TAE 아가로스 겔을 사용하여 PCR 반응물을 분석하였다. 야생형(WT) *DMD* 생성물의 예상 크기는 788 염기쌍이었고, 스킵핑된 *DMD* Δ23은 575 염기쌍이었다.

[0514]

동물

[0515]

모든 동물 연구는 USDA 동물 복지법(USDA Animal Welfare Act) 뿐만 아니라 "실험 동물의 관리 및 사용을 위한 가이드(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)"(문헌 [National Research Council publication, 8th Ed], 2011년 개정)에 개략적으로 설명된 규정을 준수하는, 엑스플로라 바이오랩스(Explora BioLabs)의 실험 동물 관리 및 사용 위원회(IACUC: Institutional Animal Care and Use Committee)에 따른 프로토콜에 따라 수행하였다. 모든 마우스를 찰스 리버 라보라토리즈(Charles River Laboratories) 또는 할란 라보라토리즈(Harlan Laboratories)로부터 입수하였다.

[0516]

생체내 마우스 모델

[0517]

WT CD-1 마우스(4-6주령)에 명시된 안티센스 접합체(ASC: 안티센스 접합체) 및 용량으로 정맥내(iv) 주사를 통해 투약하였다. "네이키드" PMO 또는 ASO를 명시된 용량으로 근육내 주사를 통해 투약하였다. 4, 7, 또는 14일 경과 후, 심장 및 비복근 근육 조직을 수거하고, 액체 질소에서 급냉시켰다. 트리졸(Trizol) 및 RN이지 플러스 96 키트(RNeasy Plus 96 Kit)(Qiagen, #74192)를 사용하여 RNA를 단리시키고, 하이 캐퍼시티 cDNA 역전사 키트(ThermoFisher #4368813)를 이용하여 역전사시켰다. 기술된 바와 같이 네스티드 PCR 반응을 수행하였다. 4%(또는 1%) TAE 아가로스 겔에서 PCR 반응물을 분석한 후, 밀도측정에 의해 정량화하였다.

[0518]

처리된 마우스에서 엑손 23 스킵핑을 확인하기 위해, DNA 단편을 4% 아가로스 겔로부터 단리시키고, 서열분석하였다.

[0519]

스킵핑된 *DMD* mRNA 카피수를 정량적으로 측정하기 위해, 스킵핑된 *DMD* mRNA 및 WT *DMD* mRNA를 정량화할 수 있도록 qPCR 프라이머/프로브 세트를 디자인하였다(도 3). qPCR 정량화 표준을 디자인하고, 하기 표 4에 제시된 바와 같은 디자인된 PCR 프라이머를 이용하여 PCR을 통해 제조하였다. WT 및 *DMD*에 대한 qPCR을 위해, PCR 후, 733 염기쌍 단편을 아가로스 겔로부터 단리시켰다. 스킵핑된 *DMA*에 대한 qPCR 표준을 위해, 네스티드 프라이머를 사용하였다.

[0520]

qPCR 프라이머/프로브의 증폭 효율은 예상 효율의 10% 범위 내에 포함되는 것으로 측정되었다. 콰نت스튜디오 7(QuantStudio 7) 및 택맨™ PCR 유니버설 마스터믹스 II(Taqman™ PCR Universal Mastermix II)(ThermoFisher #4440041)에서 제조사의 설명서에 따라 qPCR 반응을 수행하였다.

표 4

	서열 번호	프라이머/프로브	서열
DMD Δ-23, Ex23 스키핑용	34	정방향 프라이머	5' GCGCTATCAGGAGACAATGAG
	35	역방향 프라이머	5' GTTTTTATGTGATTCTGTAATTTCCC
	36	프로브	5' CTCTCTGTACCTTATCTTAGTGT
DMD Ex22-23, WT DMD 단독용	37	정방향 프라이머	5' TGGAGGAGAGACTCGGGAAA
	38	역방향 프라이머	5' TTGAAGCCATTTTGTGCTCTTT
	39	프로브	5' ACAGGCTCTGCAAAGT
DMD Ex20-21, 모든 DMD 용	40	정방향 프라이머	5' AACAGATGACAACACTACTGCCGAAA
	41	역방향 프라이머	5' TTGGCTCTGATAGGGTGGTAGAC
	42	프로브	5' CTTGTTGAAAACCC
qPCR 표준, WT 및 모든 DMD 용	43	정방향 프라이머	5' TGAGGGTGTAAATGCTGAAAGTA
	44	역방향 프라이머	5' CACCAACTGGGAGGAAAGTT

[0521]

[0522] 실시예 3: 접합체 합성

[0523] 분석 및 정제 방법

[0524] 하기 표 5-11에 따라 분석 및 정제 방법을 수행하였다.

표 5

크기 배제 크로마토그래피(SEC) 방법

크기 배제 크로마토그래피(SEC) 방법	칼럼	이동상	유속
방법 1	TOSOH 바이오사이언시스(TOSOH Biosciences), TSK 겔(TSKgel) G3000SW XL, 7.8 X 300 mm, 5 μM	150 mM 포스페이트 완충제	1.0 mL/분, 20 분 동안
방법 2	TOSOH 바이오사이언시스, TSK 겔 G3000SW, 21.5 X 600 mm, 5 μM	PBS pH 7.4	1.0 mL/분, 180 분 동안

[0525]

표 6

소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 1

칼럼	용매	구배		
		칼럼 부피	%A	%B
GE, 하이스크린 부틸(HiScreen Butyl) HP, 4.7 mL	용매 A: 50 mM 포스페이트 완충제, 0.8M 황산암모늄, pH 7.0 용매 B: 80% 50 mM 포스페이트 완충제, 20% IPA, pH 7.0 유속: 1.0 mL/분	1.00	95	5
		30	0	100
		5	0	100

[0526]

표 7

소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC) 방법 2

칼럼	용매	구배		
		시간	%A	%B
써모 사이언티픽(Thermo Scientific), Mab 팩 (MABPac) HIC-20, 4.6 mm ID X 10 cm, 5 um	용매 A: 100 mM 포스페이트 완충제, 1.8 M 황산암모늄, pH 7.0 용매 B: 80% 100 mM 포스페이트 완충제, 20% IPA, pH 7.0 유속: 0.7 mL/분	0.00	100	0
		2.00	100	0
		22.00	0	100
		25.00	0	100
		26.00	100	0
		30.00	100	0

[0527]

표 8

소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC) 방법 3

칼럼	용매	구배		
		칼럼 부피	%A	%B
GE, 하이스크린 부틸 HP, 4.7 mL	용매 A: 50 mM 포스페이트 완충제, 0.8 M 황산암모늄, pH 7.0 용매 B: 80% 50 mM 포스페이트 완충제, 20% IPA, pH 7.0 유속: 1.0 mL/분	1	100	0
		25	0	80
		1	0	100
		2	0	100

[0528]

표 9

소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC) 방법 4

칼럼	용매	구배		
		시간	%A	%B
써모 사이언티픽, Mab 팩 HIC-20, 4.6 mm ID X 10 cm, 5 um	용매 A: 100 mM 포스페이트 완충제, 1.8 M 황산암모늄, pH 7.0 용매 B: 80% 100 mM 포스페이트 완충제, 20% IPA, pH 7.0 유속: 0.5 mL/분	0.00	100	0
		5.00	100	0
		20.00	0	100
		25.00	0	100
		26.00	100	0
		30.00	100	0

[0529]

표 10

강한 음이온 교환 크로마토그래피 (SAX) 방법 1

칼럼	용매	구배		
		칼럼 부피	%A	%B
토소 바이오사이언시스 (Tosoh Bioscience), TSK 젤 슈퍼 Q-5PW(TSKGel SuperQ-5PW), 21.5 mm ID X 15 cm, 13 um	용매 A: 20 mM TRIS 완충제, pH 8.0; 용매 B: 20 mM TRIS, 1.5 M NaCl, pH 8.0 유속: 6.0 mL/분	0.5	100	0
		0.5	80	20
		17	20	80
		0.5	0	100
		0.5	0	100

[0530]

표 11

강한 음이온 교환 크로마토그래피 (SAX) 방법 2

칼럼	용매	구배		
		시간	%A	%B
써도 사이언티픽, 프로팩(ProPac) TM SAX-10, 바이오 LC(Bio LC) TM , 4 X 250 mm	용매 A: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올 용매 B: 80% 10 mM TRIS pH 8, 20% 에탄올, 1.5 M NaCl 유속: 0.75 mL/분	0.0	90	10
		3.00	90	10
		17.00	0	100
		21.00	0	100
		22.00	90	10
		25.00	90	10

[0531]

[0532] 항트랜스페린 수용체 항체

[0533] 사용된 항마우스 트랜스페린 수용체 항체 또는 항CD71 mAb는 마우스 CD71 또는 마우스 트랜스페린 수용체 1(mTfR1: mouse transferrin receptor 1)에 결합하는 래트 IgG2a 서브부류 단일클론 항체였다. 항체는 바이오X셀(BioXcell)에 의해 생산되었고, 이는 상업적으로 이용가능하다(카탈로그 번호 BE0175).

[0534] 항CD71 항체 모르폴리노 안티센스 올리고뉴클레오티드 접합체(항CD71 mAb-PMO)

[0535] 항CD71 mAb-PMO 접합

[0536] 수 중 4 등가량의 트리스(2-카복시에틸)포스핀(TCEP)을 첨가하여 보레이트 완충제(25 mM 소듐 테트라보레이트, 25 mM NaCl, 1 mM 디에틸렌 트리아민 펜타아세트산, pH 8.0) 중의 항CD71 항체(10 mg/mL)를 환원시키고, 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션시켰다. 4(N-말레이미도메틸)사이클로헥산카복실산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(SMCC)를, DMSO 중 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머(PMO)(50 mg/mL)를 DMSO 중 10 등가량의 SMCC(10 mg/mL)와 함께 1시간 동안 인큐베이션시킴으로써 PMO의 3' 말단 상의 1급 아민에 커플링시켰다. MWCO를 3 kDa의, 아미콘 울트라-15(Amicon Ultra-15) 원심분리 필터 유닛을 사용하여 환외여과에 의해 비접합 SMCC를 제거하였다. PMO-SMCC를 아세트이트 완충제(10 mM 아세트산나트륨, pH 6.0)로 3회에 걸쳐 세척하고, 바로 사용하였다. 환원된 항체를 2.25 등가량의 PMO-SMCC와 혼합하고, 4°C에서 밤새도록 인큐베이션시켰다. 이어서, 반응 혼합물의 pH를 7.5로 강하시키고, 8 등가량의 N-에틸말레이미드를 실온에서 30분 동안 혼합물에 첨가하여 비반응 시스템을 쉐킷시켰다. 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 2에 의한 반응 혼합물 분석 결과, 비반응 항체 및 PMO와 함께 항체-PMO 접합체가 나타났다(도 4). 도 4는 제조된 항CD71 mAb-PMO 반응 혼합물의 크로마토그램을 HIC 방법 2를 이용하여 나타난 것으로서, 유리 항체 피크(1), 유리 PMO(2), DAR 1(3), DAR 2(4), DAR 3(5), DAR > 3(6)을 보여주고 있다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다. 괄호 안의 수치는 크로마토그램에서의 피크를 나타낸다.

- [0537] 정제
- [0538] 반응 혼합물을 HIC 방법 1을 이용하여 AKTA 익스플로러(Explorer) FPLC로 정제하였다. 약물 대 항체 비가 1(DAR 1) 및 2(DAR 2)인 접합체를 함유하는 분획을 조합하고, DAR이 2 초과인 접합체와는 따로, MWCO를 50 kDa의, 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유닛을 사용하여 농축시켰다. 농축된 접합체를 분석 전에 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유닛을 사용하여 PBS(pH 7.4)로 완충제를 교환하였다.
- [0539] 정제된 접합체 분석
- [0540] 단리된 접합체를 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및 HIC에 의해 특징 규명하였다. SEC 방법 1을 사용하여 고분자량 응집체 및 비접합 PMO는 존재하지 않는다는 것을 확인하였다(도 5a-5c). 도 5a는 제조된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. 도 5b는 제조된 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. 도 5c는 제조된 항CD71 mAb-PMO DAR 2 초과인 것의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다."DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다.
- [0541] HIC 방법 2를 사용하여 분석적 HPLC에 의해 접합체의 순도를 사정하였다(도 6a-6c). 도 6a는 제조된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 HIC 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. 도 6b는 제조된 정제된 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2 접합체의 크로마토그램을 SHIC 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. 도 6c는 제조된 정제된 항CD71 mAb-PMO DAR >2 접합체의 크로마토그램을 HIC 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. 각 샘플의 260/280 nm UV 흡광도 비를 PMO 및 항체의 공지된 비의 표준 곡선과 비교하여 DAR을 확인하였다. DAR 1,2 샘플의 평균 DAR은 ~1.6인 반면, DAR 2 초과인 샘플의 평균 DAR은 ~3.7이었다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다.
- [0542] 항CD71 Fab 모르폴리노 안티센스 올리고뉴클레오타이드 접합체(항CD71 Fab-PMO)
- [0543] 펩신에 의한 항체 분해
- [0544] 20 mM 아세테이트 완충제(pH 4.0) 중 항CD71 항체(5 mg/mL)를 고정화된 펩신과 함께 37°C에서 3시간 동안 인큐베이션시켰다. 수지를 제거하고, MWCO를 30 kDa의, 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유닛을 사용하여 반응 혼합물을 PBS(pH 7.4)로 세척하였다. 잔류물을 수집하고, 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 방법 2를 사용하여 정제하여 F(ab')₂ 단편을 단리시켰다.
- [0545] 항CD71 (Fab)-PMO 접합
- [0546] 수 중 10 등가량의 TCEP를 첨가하여 보레이트 완충제(pH 8.0) 중의 F(ab')₂ 단편(15 mg/mL)을 환원시키고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. SMCC를, DMSO 중 PMO(50 mg/mL)를 DMSO 중 10 등가량의 SMCC(10 mg/mL)와 함께 1시간 동안 인큐베이션시킴으로써 PMO의 3' 말단 상의 1급 아민에 부가시켰다. MWCO를 3 kDa의, 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유닛을 사용하여 한외여과에 의해 비접합 SMCC를 제거하였다. PMO-SMCC를 아세테이트 완충제(pH 6.0)로 3회에 걸쳐 세척하고, 바로 사용하였다. 환원된 F(ab')₂ 단편(Fab)을 MWCO를 10 kDa의, 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유닛을 사용하여 보레이트 완충제(pH 8.0)로 완충제를 교환하고, 1.75 등가량의 PMO-SMCC를 첨가하고, 4°C에서 밤새도록 인큐베이션시켰다. 이어서, 반응 혼합물의 pH를 7.5로 강하시키고, 6 등가량의 N-에틸말레이미드를 실온에서 30분 동안 혼합물에 첨가하여 비반응 시스테인을 켄칭시켰다. 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 방법 3에 의한 반응 혼합물 분석 결과, 비반응 Fab와 함께 항CD71 (Fab)-PMO 접합체가 나타났다(도 7a). 도 7a는 항CD71 Fab-PMO의 FPLC 정제의 크로마토그램을 HIC 방법 3을 사용하여 보여주는 것이다.
- [0547] 정제
- [0548] 반응 혼합물을 HIC 방법 3을 이용하여 AKTA 익스플로러 FPLC로 정제하였다. DAR이 1, 2, 및 3인 접합체를 함유하는 분획을 조합하고, 따로 농축시켰다. 농축된 접합체를 분석 전에 MWCO를 10 kDa의, 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유닛을 이용하여 PBS(pH 7.4)로 완충제를 교환하였다.
- [0549] 정제된 접합체 분석
- [0550] 단리된 접합체를 SEC, 및 HIC에 의해 특징 규명하였다. SEC 방법 1을 사용하여 고분자량 응집체 및 비접합 PMO는 존재하지 않는다는 것을 확인하였다. 도 7b-7e를 참조한다. 도 7b는 제조된 항CD71 Fab의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. 도 7c는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. 도 7d는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. 도 7e는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을

사용하여 보여주는 것이다. HIC 방법 4를 사용하여 분석적 HPLC에 의해 접합체의 순도를 사정하였다. 도 7f-7i를 참조한다. 도 7f는 제조된 항CD71 Fab의 크로마토그램을 HIC 방법 4를 사용하여 보여주는 것이다. 도 7g는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 HIC 방법 4를 사용하여 보여주는 것이다. 도 7h는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 HIC 방법 4를 사용하여 보여주는 것이다. 도 7i는 제조된 항CD71 Fab-PMO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 HIC 방법 4를 사용하여 보여주는 것이다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다. 각 샘플의 260/280 nm UV 흡광도 비를 PMO 및 Fab의 공지된 비의 표준 곡선과 비교하여 DAR을 확인하였다.

[0551] **항CD71 항체 포스포포티오에이트 안티센스 올리고뉴클레오티드 접합체(항CD71 mAb-PS ASO)**

[0552] 항CD71 mAb-PS ASO

[0553] 수 중 4 등가량의 TCEP를 첨가하여 보레이트 완충제(pH 8.0) 중의 항CD71 항체(10 mg/mL)를 환원시키고, 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션시켰다. 4(N-말레이미도메틸)사이클로헥산카복실산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(SMCC)를, 250 mM PB(pH 7.5) 및 DMSO의 1:1 혼합물 중 PS ASO(50 mg/mL)를 DMSO 중 10 등가량의 SMCC(10 mg/mL)와 함께 1시간 동안 인큐베이션시킴으로써 PS-ASO의 5' 말단 상의 1급 아민에 부가시켰다. MWCO를 3 kDa의, 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유닛을 사용하여 환외여과에 의해 비접합 SMCC를 제거하였다. PS ASO-SMCC를 아세테이트 완충제(pH 6.0)로 3회에 걸쳐 세척하고, 바로 사용하였다. 환원된 항체를 1.7 등가량의 PS ASO-SMCC와 혼합하고, 4°C에서 밤새도록 인큐베이션시켰다. 이어서, 반응 혼합물의 pH를 7.4로 강하시키고, 8 등가량의 N-에틸말레이미드를 실온에서 30분 동안 혼합물에 첨가하여 비반응 시스템을 쉐킷시켰다. 강한 음이온 교환 크로마토그래피(SAX) 방법 2에 의한 반응 혼합물 분석 결과, 비반응 항체 및 ASO와 함께 항체-PS ASO 접합체가 나타났다(도 8a). 도 8a는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO 반응 혼합물의 크로마토그램을 SAX 방법 2를 이용하여 나타낸 것으로서, 유리 항체 피크(1), 유리 PS ASO(5), DAR 1(2), DAR 2(3), DAR > 2(4)를 보여주고 있다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다. 괄호 안의 수치는 크로마토그램에서의 피크를 나타낸다.

[0554] 정제

[0555] 반응 혼합물을 SAX 방법 1을 이용하여 AKTA 익스플로러 FPLC로 정제하였다. 약물 대 항체 비(DAR)가 1, 2, 및 3인 접합체를 함유하는 분획을 조합하고, 따로 농축시키고, 분석 전에 MWCO를 50 kDa의, 아미콘 울트라-15 원심분리 필터 유닛을 사용하여 PBS(pH 7.4)로 완충제를 교환하였다.

[0556] 정제된 접합체 분석

[0557] 단리된 접합체를 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및 SAX에 의해 특징 규명하였다. 크기 배제 크로마토그래피 방법 1을 사용하여 고분자량 응집체 및 비접합 ASO는 존재하지 않는다는 것을 확인하였다. 도 8b-8e를 참조한다. 도 8b는 제조된 항CD71 mAb의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. 도 8c는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. 도 8d는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. 도 8e는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 SEC 방법 1을 사용하여 보여주는 것이다. SAX 방법 2를 사용하여 분석적 HPLC에 의해 접합체의 순도를 사정하였다. 도 8f-8h를 참조한다. 도 8f는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 1 접합체의 크로마토그램을 SAX 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. 도 8g는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 2 접합체의 크로마토그램을 SAX 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. 도 8h는 제조된 항CD71 mAb-PS ASO DAR 3 접합체의 크로마토그램을 SAX 방법 2를 사용하여 보여주는 것이다. 각 샘플의 260/280 nm UV 흡광도 비를 ASO 및 항체의 공지된 비의 표준 곡선과 비교하여 약물 대 항체의 비(DAR)를 확인하였다.

[0558] **실시예 4: 항CD71 mAb-PMO 접합체의 시험관내 활성**

[0559] 항CD71 mAb-PMO 접합체를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 특징 규명하였다. 접합체를 실시예 2와 유사한 방법을 사용하여 네스티드 PCR을 이용함으로써 시험관내 분화된 C2C12 세포에서의 엑손 스키핑을 매개할 수 있는 그의 능력에 대하여 사정하였다. 간략하면, "네이키드" 모르폴리노 ASO("PMO")의 효능을 관련 비히클 대조군과 함께, 다중 농도의 항CD71 mAb-PMO 접합체와 비교하였다. 대조군은 비히클("Veh"), 50 uM의 스크램블 모르폴리노("Scr50"), 및 항체 부재("Neg-Ab")를 포함하였다. 사용된 PMO의 농도는 50 uM, 1 uM, 및 0.02 uM을 포함하였다. 사용된 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2의 농도는 200 nM, 20 nM, 및 2 nM을 포함한다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다.

[0560] cDNA 합성 후, 2 라운드의 PCR 증폭(1차 및 네스티드 PCR)을 사용하여 엑손-스키핑을 검출하였다. 4% TAE 아가

로스 겔에서 PCR 반응물을 분석하였다(도 9).

- [0561] 도 9를 참조하면, 항CD71 mAb-PMO 접합체는 분화된 C2C12 세포에서 및 "네이키드" PMO 대조군보다 더 낮은 농도에서 측정가능한 엑손 23 스키핑을 생성하였다. 야생형 생성물의 예상 크기는 788 염기쌍이었고, 스키핑된 DMD Δ23은 575 염기쌍이었다.
- [0562] 2차 실험은 항CD71 Fab-PMO 접합체 및 음성 대조군으로서 항EGFR로 표적화되는 PMO("Z-PMO")를 포함하였다(도 10). 사용된 PMO 농도는 10 uM 및 2 uM을 포함하였다. 사용된 항CD71 mAb-PMO 농도는 0.2 uM 및 0.04 uM을 포함하였다. 항CD71 mAb-PMO의 DAR은 2였다. Z-PMO는 0.2 uM 농도로 사용되었고, DAR은 2였다. 항CD71 Fab-PMO의 농도는 0.6 uM 및 0.12 uM을 포함하였다. 0.6 uM 및 0.12 uM의 항CD71 mAb-PMO에 대하여 DAR이 각각 1, 2, 및 3인 것을 검정하였다.
- [0563] 도 10을 참조하면, 트랜스페린 수용체, 항CD71 mAb-PMO, 및 항CD71 Fab-PMO 접합체를 이용한 수용체 매개 흡수는 C2C12 세포에서 및 "네이키드" PMO 대조군보다 더 낮은 농도에서 측정가능한 엑손 23 스키핑을 생성하였다. 시험된 농도의 Z-PMO로부터 측정가능한 엑손 23 스키핑은 없었고, 항CD71 접합체로부터 스키핑을 생성하였다.
- [0564] **실시예 5. 항CD71-ASO mAb PS 접합체의 시험관내 활성**
- [0565] 항CD71 mAb-PS ASO 접합체를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 특징 규명하였다. 접합체를 실시예 2와 유사한 방법을 사용하여 네스티드 PCR을 이용함으로써 시험관내 분화된 C2C12 세포에서의 엑손 스키핑을 매개할 수 있는 그의 능력에 대하여 사정하였다. 간략하면, "네이키드" 포스포로티오에이트 ASO(PS ASO)의 효능을 관련 비히클 대조군과 함께, 다중 농도의 항CD71 mAb-PS ASO 접합체와 비교하였다. cDNA 합성 후, 2 라운드의 PCR 증폭(1차 및 네스티드 PCR)을 수행하여 엑손-스키핑을 검출하였다. 4% TAE 아가로스 겔에서 PCR 반응물을 분석하였다(도 11). 도 11은 PMO, ASO, DAR1의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR1"), DAR2의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR2"), 및 DAR3의 접합된 항CD71 mAb-ASO("ASC-DAR3")의 아가로스 겔을 보여주는 것이다. "PMO" 및 "ASO"는 항체에 접합되지 않은, 유리 PMO 및 ASO를 지칭한다. "Veh"는 비히클 단독인 것을 지칭한다. 시험된 농도는 0.2, 1, 및 5 마이크로몰(μM)을 포함하였다.
- [0566] 도 11을 참조하면, 항CD71 mAb-PS ASO 접합체는 분화된 C2C12 세포에서 및 "네이키드" PS ASO 대조군보다 더 낮은 농도에서 측정가능한 엑손 23 스키핑을 생성하였다. 야생형 생성물의 예상 크기는 788 염기쌍이었고, 스키핑된 DMD Δ23은 575 염기쌍이었다.
- [0567] **실시예 6: 항CD71 mAb-PMO 접합체의 생체내 활성**
- [0568] 항CD71 mAb-PMO 접합체를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 특징 규명하였다. 접합체 항CD71 mAb-PMO DAR1,2 항CD71 및 mAb-PMO DAR>2를 실시예 2와 유사한 방법을 사용하여 야생형 CD-1 마우스에서 엑손 스키핑을 매개할 수 있는 그의 능력에 대하여 사정하였다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다.
- [0569] mAb, 비히클 대조군, 및 안티센스 접합체(ASC)를 하기 표 12에 제공된 바와 같은 용량으로 마우스에 정맥내(iv) 주사를 통해 투약하였다. "DAR"은 약물 대 항체의 비를 나타낸다. "네이키드" PMO는 표 12에 제공된 바와 같은 용량으로 비복근 근육 내로 근육내 주사를 통해 투약하였다. 4, 7, 또는 14일 경과 후, 심장 및 비복근 근육 조직을 수거하고, 액체 질소에서 급냉시켰다. RNA를 단리시키고, 역전사시키고, 네스티드 PCR 반응을 수행하였다. 4% TAE 아가로스 겔에서 PCR 반응물을 분석한 후, 밀도측정에 의해 정량화하였다.

표 12

생체내 연구 디자인

군	시험 물품	N	mAb 용량 (mg/kg)	PMO 용량 (mg/kg)	PMO:mAb 비 (mol/mol)	수거 시점 (h)
1	항 CD71 mAb-PMO, DAR1,2	3	50	4.8	1.6	96
2	항 CD71 mAb-PMO, DAR1,2	3	50	4.8	1.6	168
3	항 CD71 mAb-PMO, DAR1,2	3	50	4.8	1.6	336
4	항 CD71 mAb-PMO, DAR>2	3	50	10.5	3.7	96
5	항 CD71 mAb-PMO, DAR>2	3	50	10.5	3.7	168
6	항 CD71 mAb-PMO, DAR>2	3	50	10.5	3.7	336
7	항 CD71 mAb	3	50			96
8	항 CD71 mAb	3	50			168
9	항 CD71 mAb	3	50			336
10	PMO	3	40 ug/inj.			96
11	PMO	3	40 ug/inj.			168
12	PMO	3	40 ug/inj.			336
13	비히클	3				96
14	비히클	3				168
15	비히클	3				336

[0570]

[0571]

도 12a는 4, 7, 또는 14일 동안 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2, 항CD71 mAb-PMO DAR>2, 항CD71 mAb, PMO, 및 비히클을 투여받은 마우스로부터의 비복근 근육 샘플의 겔 전기영동을 보여주는 것이다. 야생형 생성물의 예상 크기는 788 염기쌍이었고, 스키핑된 DMD Δ23은 575 염기쌍이었다. 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2 및 항CD71 mAb-PMO DAR>2는 비복근 근육에서 및 "네이키드" PMO 대조군보다 더 낮은 농도에서 측정가능한 엑손 23 스키핑을 생성하였다. 겔 상의 밴드의 강도(도 12a)를 도 12b에 제시된 바와 같이 밀도측정에 의해 정량화하였다. 도 12c는 택맨 qPCR을 이용한 야생형 마우스 비복근 근육에서의 생체내 엑손 스키핑의 정량화를 보여주는 것이다.

[0572]

도 13a는 4, 7, 또는 14일 동안 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2, 항CD71 mAb-PMO DAR>2, 항CD71 mAb, PMO, 및 비히클을 투여받은 마우스로부터의 심장 샘플의 겔 전기영동을 보여주는 것이다. 야생형 생성물의 예상 크기는 788 염기쌍이었고, 스키핑된 DMD Δ23은 575 염기쌍이었다. 겔 상의 밴드의 강도(도 13a)를 도 13b에 제시된 바와 같이 밀도측정에 의해 정량화하였다. 비복근 근육 샘플과 유사한 결과를 획득하였다. 항CD71 mAb-PMO DAR 1,2 및 항CD71 mAb-PMO DAR>2는 비복근 근육에서 및 "네이키드" PMO 대조군보다 더 낮은 농도에서 측정가능한 엑손 23 스키핑을 생성하였다.

[0573]

이어서, 4% 아가로스 겔로부터 DNA 단편을 단리시키고, 서열분석하였다. 서열분석 데이터를 통해 도 14에 제시된 바와 같은 스키핑된 생성물 및 야생형 생성물에서 올바른 서열을 확인하였다.

[0574]

실시예 7. 안티센스 올리고뉴클레오티드 서열 및 합성

[0575]

상이한 유전자 중의 상이한 엑손을 표적화하는 하기 표 13의 서열을 제조하였다.

표 13

서열

서열 번호	표적	PMO 서열 (5' → 3')
45	마우스 디스트로핀 중의 엑손 23	GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT
46	마우스 마이오스타틴 (MSTN) 중의 엑손 2	AGCCCATCTTCTCCTGGTCCTGGGAAGG
47	마우스 페닐알라닌 하이드록실라제 (PAH: phenylalanine hydroxylase) 중의 엑손 11	ATCCTCTTTGGTAAACCTCACCTCAC
48	KRAS-011 (인간 압)	TCGTCCACAAAATGATTCTGAATTA
49	스크램블	CGGTGTGTGTATCATTCTTAGTGT

[0576]

[0577] 실시예 8. 다중 조직에서의 CD71 mAb-PMO 접합체의 생체내 활성

[0578] CD71 mAb-PMO 접합체를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 특정 규명하였다. 접합체(DAR3+)를 생체내 야생형 CD-1 마우스에서 엑손 스키피를 매개할 수 있는 그의 능력에 대하여 사정하였고, 전체 실험 세부 사항에 대해서는 실시예 2를 참조한다. 간략하면, 비히클 대조군 및 명시된 ASC를 명시된 용량으로 정맥내(iv) 주사를 통해 마우스에 투약하였으며, 도 7a를 참조한다. 7, 14 또는 28일 후, 횡격막, 심장 및 비복근 근육 조직을 수거하고, 액체 질소에서 급냉시켰다. RNA를 단리시키고, 역전사시키고, 적절한 프라이머/프로브 세트를 이용하여 실시예 2에 기술된 바와 같이 실시간 qPCR 및 네스티드 PCR 반응을 수행하였다. 1% TAE 아가로스 겔에서 PCR 반응물을 분석하였다.

[0579] 야생형 CD-1 마우스에서 엑손 23 스키피를 매개할 수 있는 CD71 mAb-PMO 접합체의 능력에 대하여 사정하기 위한 생체내 연구 디자인은 하기 표 14에 제시되어 있다.

표 14

생체내 연구 디자인

군	시험 물질	N	mAb-PMO mAb 용량 (mg/kg)	PMO 용량 (mg/kg)	PMO:mAb 비 (mol/mol)	수거 시점 (주)
1	비히클	3				1
2	비히클	3				4
3	CD71-scr, DAR3+	3	50	10	3.0	2
4	CD71-DMD PMO, DAR3+	3	50	10	3.0	1
5	CD71-DMD PMO, DAR3+	3	50	10	3.0	2
6	CD71-DMD PMO, DAR3+	3	50	10	3.0	4

[0580]

[0581] 도 15a, 도 15c, 및 도 15e를 참조하면, 택맨 qPCR을 이용하였을 때, 생체내 엑손 스키피가 야생형 마우스의 비복근(도 15a), 횡격막(도 15c) 및 심장 근육(도 15e)에서 측정되었다. 도 15b, 도 15d, 및 도 15f를 참조하면, 네스티드 PCR을 이용하였을 때, CD71 mAb-PMO 접합체는 비복근(도 15b), 횡격막(도 15d), 및 심장 근육(도 15f)에서 측정가능한 엑손23 스키피를 생성하였다. 야생형 생성물의 예상 크기는 788 bp였고, 스키피된 DMD Δ 23의 크기는 575 bp였다. 겔 상의 밴드의 강도를 밀도측정에 의해 정량화하였고, 데이터는 야생형 디스트로핀 대비 스키피된 생성물(%)로서 제시되어 있다.

[0582] 실시예 9. 마우스 *MSTN*에 대한 CD71 mAb-PMO 접합체의 생체내 활성

[0583] 마우스 마이오스타틴의 엑손 2를 표적화하는 CD71 mAb-PMO 접합체(서열 번호 46)를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 특징 규명하였다. 접합체(DAR1/2 및 DAR3+)를 실시예 2에 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여 생체내 야생형 CD-1 마우스에서 엑손 스키피를 매개할 수 있는 그의 능력에 대하여 사정하였다. 간략하면, 하기 표 15에 제시된 바와 같이, mAb, 비히클 대조군 및 명시된 ASC를 명시된 용량으로 정맥내(iv) 주사를 통해 투약하였다.

표 15

생체내 연구 디자인

군	시험 물품	N	mAb-PMO mAb 용량 (mg/kg)	PMO 용량 (mg/kg)	PMO:mAb 비 (mol/mol)	수거 시점 (주)
1	CD71 mAb-PMO, DAR1/2	3	50	5	1.5	1
2	CD71 mAb-PMO, DAR1/2	3	50	5	1.5	2
3	CD71 mAb-PMO, DAR1/2	3	50	5	1.5	4
4	CD71 mAb-PMO, DAR3+	3	50	10	3.0	1
5	CD71 mAb-PMO, DAR3+	3	50	10	3.0	2
6	CD71 mAb-PMO, DAR3+	3	50	10	3.0	4
7	CD71-scr, DAR1/2	3	50	5	1.5	2
8	CD71-scr, DAR3+	3	50	10	3.0	2
9	비히클	3				1
10	비히클	3				2
11	비히클	3				4

[0584]

[0585] 7, 14 또는 28일 후, 횡격막, 심장 및 비복근 근육 조직을 수거하고, 액체 질소에서 급냉시켰다. RNA를 단리시키고, 역전사시켰다. 정방향 프라이머(mMSTN-F1: 5' CCTGGAACAGCTCCTAACATC)(서열 번호 50) 및 역방향 프라이머(mMSTN-R1: 5' CAGTCAAGCCCAAGTCTCTC)(서열 번호 51)를 이용하여 PCR 반응을 수행하였다(핫 스타트: 95°C에서 2분, 95°C에서 45초 동안 변성, 56°C에서 30초 동안 프라이머 어닐링, 72°C에서 40초 동안 프라이머 신장, 35 사이클). 도 16a-16c에 제시된 바와 같이 1% TAE 아가로스 겔에서 PCR 반응물을 분석하였다. CD71 mAb-PMO 접합체는 마우스 횡격막(도 16a), 심장(도 16b) 및 비복근(도 16c) 근육 조직에서 측정가능한 엑손23 스키피를 생성하였다. 야생형 생성물의 예상 크기는 622 bp였고, 스키피된 *MSTN* Δ2는 248 bp였다.

[0586] 실시예 10. *PAH* 유전자에 대한 ASGPR mAb-PMO 접합체의 시험관내 활성

[0587] 마우스 *PAH*의 엑손 11을 표적화하는 ASGPR mAb-PMO(5' ATCCTCTTTGGTAACCTCACCTCAC)(서열 번호 47) 접합체를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 특징 규명하였다. 접합체를 PCR(정방향 프라이머 5'-CTAGTGCCCTGTGTTTCAGA-3'(서열 번호 52) 및 역방향 프라이머 5'-AGGATCTACCACTGATGGGT-3')(서열 번호 53))을 사용하여 시험관내 1차 마우스 간세포에서 마우스 *PAH* 유전자에서 엑손 11 스키피를 매개할 수 있는 그의 능력에 대하여 사정하였다. 간략하면, ASGPR mAb-PAH PMO 접합체의 효능을 관련 비히클 대조군과 함께, 다중 농도의 ASGPR mAb-스크램블 PMO와 비교하였다. RNAiMAX 또한 접합체를 형질감염시키기 위해 양성 대조군으로서 사용하였다. 도 17에 제시된 바와 같이, 1% TAE 아가로스 겔에서 PCR 반응물을 분석하였다. 도 17의 겔로부터 알 수 있는 바와 같이, ASGPR mAb-PMO 접합체는 RNAiMAX 형질감염된 대조군과 유사하게, 측정가능한 엑손11 스키피를 생성하였다. 야생형 생성물의 예상 크기는 703 bp였고, 스키피된 *PAH* Δ11은 569 bp였다.

[0588] 실시예 11. ASGPR mAb-PMO 접합체의 생체내 활성

[0589] 마우스 *PAH*의 엑손 11을 표적화하는 ASGPR mAb-PMO(5' ATCCTCTTTGGTAACCTCACCTCAC)(서열 번호 47) 접합체를 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조하고, 특징 규명하였다. 접합체(DAR1/2 및 DAR3+)를 실시예 2에 기술된 것과 유

사한 방법을 사용하여 생체내 야생형 CD-1 마우스에서 엑손 스키피핑을 매개할 수 있는 그의 능력에 대하여 사정하였다. 간략하면, 하기 표 16에 제시된 바와 같이, mAb, 비히클 대조군 및 명시된 ASC를 명시된 용량으로 정맥내(iv) 주사를 통해 투약하였다.

표 16

생체내 연구 디자인

군	시험 물품	N	mAb-ASO mAb 용량 (mg/kg)	PMO 용량 (mg/kg)	PMO:mAb 비 (mol/mol)	수거 시점 (주)
1	ASGPR mAb-PMO, DAR1/2	3	50	5	1.5	1
2	ASGPR mAb-PMO, DAR1/2	3	50	5	1.5	2
3	ASGPR mAb-PMO, DAR1/2	3	50	5	1.5	4
4	ASGPR mAb-PMO, DAR3+	2	50	10	3.0	1
5	ASGPR mAb-PMO, DAR3+	2	50	10	3.0	2
6	ASGPR mAb-PMO, DAR3+	2	50	10	3.0	4
7	ASGPR-Scr, DAR1/2	3	50		1.5	2
8	ASGPR-Scr, DAR3+	3	50		3.0	2
9	비히클	3				1
10	비히클	3				2
11	비히클	3				4

[0590]

[0591]

수거된 간 조직으로부터 RNA를 단리시키고, 역전사시켰다. 정방향 프라이머 5'-CTAGTGCCTTGTTTTTCAGA-3'(서열 번호 52) 및 역방향 프라이머 5'-AGGATCTACCACTGATGGGT-3'(서열 번호 53)을 이용한 PCR 반응물을 도 18에 제시된 바와 같이 1% TAE 아가로스 겔에서 분석하였다. 도 18의 겔로부터 알 수 있는 바와 같이, ASGPR mAb-PMO 접합체는 최대 2주째까지 마우스 간에서 측정가능한 엑손11 스키피핑을 생성하였다. 야생형 생성물의 예상 크기는 703 bp였고, 스키피핑된 PAH Δ11은 569 bp였다.

[0592]

실시예 12. 서열

[0593]

하기 표 17은 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 DMD 유전자 중에 삽입, 결실, 중복, 또는 변형을 유도하는 예시적인 표적 서열을 예시한 것이다. 하기 표 18은 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 DMD 유전자 중에 삽입, 결실, 중복, 또는 변형을 유도하는 예시적인 뉴클레오티드 서열을 예시한 것이다. 하기 표 19 및 표 20은 유전자 중 삽입, 결실, 중복, 또는 변형을 유도하기 위한 수개의 유전자 내의 예시적인 표적 서열을 예시한 것이다. 하기 표 21은 본원에 기술된 조성물 및 방법을 사용하여 DMD 유전자 중에 삽입, 결실, 중복, 또는 변형을 유도하는, DMD 유전자 중의 서열을 포함하는, 예시적인 서열을 예시한 것이다.

표 17

표적 엑손	안티센스 서열	서열 번호
19	5' GCCUGAGCUGAUCUGCUGGGCAUCUUGCAGUU 3'	54
19 또는 20	5' GCAGAAUUCGAUCCACCGGCUUUAAGCCUG AGCUGAUCUGCUCGCAUCUUGCAGU3'	55
20	5' CAGCAGUAGUUGUCAUCUGCUC 3'	56
21	5' CACAAAGUCUGCAUCCAGGAACAUGGGUC 3'	57
22	5' CUGCAAUUCGAGUCUCUGC 3'	58
51	5' CUCAUACCUUCUGCUUGAUGAUC 3'	59
52	5' UCCAACUGGGGACGCCUCUGUCCAAAUC 3'	60

[0594]

표 18

유전자	표적 위치	뉴클레오타이드 서열 (5'-3')	서열 번호
<i>DMD</i>	H8A(-06+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUGUAA	61
<i>DMD</i>	H8A(-03+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUG	62
<i>DMD</i>	H8A(-07+18)	GAUAGGUGGUAUCAACAUCUGUAAG	63
<i>DMD</i>	H8A(-06+14)	GGUGGUAUCAACAUCUGUAA	64
<i>DMD</i>	H8A(-10+10)	GUAUCAACAUCUGUAAGCAC	65
<i>DMD</i>	H7A(+45+67)	UGCAUGUCCAGUCGUUGUGUGG	66
<i>DMD</i>	H7A(+02+26)	CACUAUCCAGUCAAAUAGGUCUGG	67
<i>DMD</i>	H7D(+15-10)	AUUUACCAACCUUCAGGAUCGAGUA	68
<i>DMD</i>	H7A(-18+03)	GGCCUAAAAACACAUACACUA	69
<i>DMD</i>	C6A(-10+10)	CAUUUUUGACCUACAUGUGG	70

[0595]

DMD	C6A(-14+06)	UUUGACCUACAUGUGGAAAG	71
DMD	C6A(-14+12)	UACAUUUUUGACCUACAUGUGGAAAG	72
DMD	C6A(-13+09)	AUUUUUGACCUACAUGGGAAAG	73
DMD	CH6A(+69+91)	UACGAGUUGAUUGUCGGACCCAG	74
DMD	C6D(+12-13)	GUGGUCUCCUUACCUAUGACUGUGG	75
DMD	C6D(+06-11)	GGUCUCCUUACCUAUGA	76
DMD	H6D(+04-21)	UGUCUCAGUAAUCUUCUACCUAU	77
DMD	H6D(+18-04)	UCUUACCUAUGACUAUGGAUGAGA	78
DMD	H4A(+13+32)	GCAUGAACUCUUGUGGAUCC	79
DMD	H4D(+04-16)	CCAGGGUACUACUUACAUA	80
DMD	H4D(-24-44)	AUCGUGUGUCACAGCAUCCAG	81
DMD	H4A(+11+40)	UGUUCAGGGCAUGAACUCUUGUGGAUCCUU	82
DMD	H3A(+30+60)	UAGGAGGCGCCUCCAUCCUGUAGGUCACUG	83
DMD	H3A(+35+65)	AGGUCUAGGAGGCGCCUCCAUCCUGUAGGU	84
DMD	H3A(+30+54)	GCGCCUCCAUCCUGUAGGUCACUG	85
DMD	H3D(+46-21)	CUUCGAGGAGGUCUAGGAGGCGCCUC	86
DMD	H3A(+30+50)	CUCCAUCCUGUAGGUCACUG	87
DMD	H3D(+19-03)	UACCAGUUUUUGCCUGUCAGG	88
DMD	H3A(-06+20)	UCAAAUUGCUGCUUCCCAAACUGAAA	89
DMD	H3A(+37+61)	CUAGGAGGCGCCUCCAUCCUGUAG	90
DMD	H5A(+20+50)	UUAUGAUUUCCAUCUACGAUGUCAGUACUUC	91
DMD	H5D(+25-05)	CUUACCUGCCAGUGGAGGAUUUAUUAUCCAAA	92
DMD	H5D(+10-15)	CAUCAGGAUUCUACCUGCCAGUGG	93
DMD	H5A(+10+34)	CGAUGUCAGUACUCCAAUUAUUCAC	94
DMD	H5D(-04-21)	ACCAUUCUACAGGAUUCU	95
DMD	H5D(+16-02)	ACCUGCCAGUGGAGGAUU	96
DMD	H5A(-07+20)	CCAAUUAUCACUAAAUCAACCUGUAAA	97
DMD	H5D(+18-12)	CAGGAUUGUUACCUGCCAGUGGAGGAUUUAU	98
DMD	H5A(+05+35)	ACGAUGUCAGUACUCCAAUUAUUCACUAAA	99
DMD	H5A(+15+45)	AUUCCAUCUACGAUGUCAGUACUCCAAUA	100
DMD	H10A(-05+16)	CAGGAGCUUCCAAAUGCUGCA	101
DMD	H10A(-05+24)	CUUGUCUUCAGGAGCUUCCAAAUGCUGCA	102
DMD	H10A(+98+119)	UCCUCAGCAGAAAGAAGCCACG	103
DMD	H10A(+130+149)	UUAGAAAUCUCUCCUUGUGC	104
DMD	H10A(-33-14)	UAAAUUGGGUGUUACACAAU	105
DMD	H11D(+26+49)	CCCUGAGGCAUCCCAUCUUGAAU	106
DMD	H11D(+11-09)	AGGACUUACUUGCUUUGUUU	107
DMD	H11A(+118+140)	CUUGAAUUUAGGAGAUUCAUCUG	108
DMD	H11A(+75+97)	CAUCUUCUGAUAAUUUCCUGUU	109
DMD	H12A(+52+75)	UCUUCUGUUUUUGUUAGCCAGUCA	110
DMD	H12A(-10+10)	UCUAUGUAAACUGAAAAUUU	111
DMD	H12A(+11+30)	UUCUGGAGAUCCAUAAAAC	112
DMD	H13A(+77+100)	CAGCAGUUGCGUGAUCUCCACUAG	113
DMD	H13A(+55+75)	UUCAUCAACUACCACCACAU	114
DMD	H13D(+06-19)	CUAAGCAAAAUAUCUGACCUUAAG	115

[0596]

DMD	H14A(+37+64)	CUUGUAAAAGAACCCAGCGGUCUUCUGU	116
DMD	H14A(+14+35)	CAUCUACAGAUGUUUGCCCAUC	117
DMD	H14A(+51+73)	GAAGGAUGUCUUGUAAAAGAACC	118
DMD	H14D(-02+18)	ACCGUUCUUCAGUAAGACG	119
DMD	H14D(+14-10)	CAUGACACACCGUUCUUCAGUAA	120
DMD	H14A(+61+80)	CAUUUGAGAAGGAUGUCUUG	121
DMD	H14A(-12+12)	AUCUCCCAAUACCGGAGAAGAGA	122
DMD	H15A(-12+19)	GCCAUGCACUAAAAAGGCACUGCAAGACAUU	123
DMD	H15A(+48+71)	UCUUUAAAAGCCAGUUGUGUGAAUC	124
DMD	H15A(+08+28)	UUUCUGAAAGCCAUGCACUAA	125
DMD	H15D(+17-08)	GUACAUACGGCCAGUUUUGAAGAC	126
DMD	H16A(-12+19)	CUAGAUCGCUUUUAAAACCUGUAAAAACAA	127
DMD	H16A(-06+25)	UCUUUUCUAGAUCGCUUUUAAAACCUGUUA	128
DMD	H16A(-06+19)	CUAGAUCGCUUUUAAAACCUGUUA	129
DMD	H16A(+87+109)	CCGUCUUCUGGGUCACUGACUUA	130
DMD	H16A(-07+19)	CUAGAUCGCUUUUAAAACCUGUUA	131
DMD	H16A(-07+13)	CCGCUUUUAAAACCUGUUA	132
DMD	H16A(+12+37)	UGGAUUGCUUUUUCUUUUCUAGAUC	133
DMD	H16A(+92+116)	CAUGCUCGCUUCUGGGUCACUG	134
DMD	H16A(+45+67)	GAUCUUGUUUGAGUGAAUACAGU	135
DMD	H16A(+105+126)	GUUAUCCAGCCAUGCUCUCCGUC	136
DMD	H16D(+05-20)	UGAUAAUUGGUAUCACUAACCGUG	137
DMD	H16D(+12-11)	GUUACACUAACCGUGUCUGUAC	138
DMD	H19A(+35+53)	CUGCUGGCAUCUUGCAGUU	139
DMD	H19A(+35+65)	GCCUGAGCUGAUCUGCUGGCAUCUUGCAGUU	140
DMD	H20A(+44+71)	CUGGCAGAAUUCGAUCCACCGGCGUUC	141
DMD	H20A(+147+168)	CAGCAGUAGUUGUCAUCUGCUC	142
DMD	H20A(+185+203)	UGAUGGGGUGGUGGGUUGG	143
DMD	H20A(-08+17)	AUCUGCAUUAACACCCUCUAGAAAG	144
DMD	H20A(+30+53)	CCGGCUGUUCAGUUGUUCUGAGGC	145
DMD	H20A(-11+17)	AUCUGCAUUAACACCCUCUAGAAAGAAA	146
DMD	H20D(+08-20)	GAAGGAGAAGAGAUUCUUAACCUUACAAA	147
DMD	H20A(+44+63)	AUUCGAUCCACCGGCGUUC	148
DMD	H20A(+149+168)	CAGCAGUAGUUGUCAUCUGC	149
DMD	H21A(-06+16)	GCCGGUUGACUUAUCCUGUGC	150
DMD	H21A(+85+106)	CUGCAUCCAGGAACAUGGGUCC	151
DMD	H21A(+85+108)	GUCUGCAUCCAGGAACAUGGGUC	152
DMD	H21A(+08+31)	GUUGAAGAUCUGAUAGCCGGUUGA	153
DMD	H21D(+18-07)	UACUUACUGUCUGUAGCUCUUUCU	154
DMD	H22A(+22+45)	CACUCAUGGUCUCCUGAUAGCGCA	155
DMD	H22A(+125+106)	CUGCAAUUCGCGAGUCUCUGC	156
DMD	H22A(+47+69)	ACUGCUGGACCCAUGUCCUGAUG	157
DMD	H22A(+80+101)	CUAAGUUGAGGUAUGGAGAGU	158
DMD	H22D(+13-11)	UAUUCACAGACCUGCAAUUCGCG	159
DMD	H23A(+34+59)	ACAGUGGUGCUGAGAUAGUAUAGGCC	160

[0597]

DMD	H23A(+18+39)	UAGGCCACUUUGUUGCUCUUGC	161
DMD	H23A(+72+90)	UUCAGAGGGCGCUUUCUUC	162
DMD	H24A(+48+70)	GGGCAGGCCAUUCCUCCUUCAGA	163
DMD	H24A(-02+22)	UCUUCAGGGUUUGUAUGUGAUUCU	164
DMD	H25A(+9+36)	CUGGGCUGAAUUGUCUGAAUAUCACUG	165
DMD	H25A(+131+156)	CUGUUGGCACAUGUGAUCCCACUGAG	166
DMD	H25D(+16-08)	GUCUAUACCUGUUGGCACAUGUGA	167
DMD	H26A(+132+156)	UGC UUUCUGAAUUC AUCUGGAGUU	168
DMD	H26A(-07+19)	CCUCCUUUCUGGCAUAGACCUUCCAC	169
DMD	H26A(+68+92)	UGUGUCAUCCAUCUGUGCAUCUCUG	170
DMD	H27A(+82+106)	UUAAGGCCUCUUGUGCUACAGGUGG	171
DMD	H27A(-4+19)	GGGGCUCUUCUUAGCUCUCUGA	172
DMD	H27D(+19-03)	GACUUCCAAAGUCUUGCAUUC	173
DMD	H28A(+05+19)	GCCAACAUGCCCAAACUCCUAAG	174
DMD	H28A(+99+124)	CAGAGAUUCCUCAGCUCGCGCCAGGA	175
DMD	H28D(+16-05)	CUUACAUCUAGCACCUCAGAG	176
DMD	H29A(+57+81)	UCCGCCAUCUGUUAGGGUCUGUGCC	177
DMD	H29A(+18+42)	AUUUGGGUUAUCCUCUGAAUGUCGC	178
DMD	H29D(+17-05)	CAUACCUCUUCAUGUAGUCCCC	179
DMD	H30A(+122+147)	CAUUUGAGCUGCGUCCACCUUGUCUG	180
DMD	H30A(+25+50)	UCCUGGGCAGACUGGAUGCUCUGUUC	181
DMD	H30D(+19-04)	UUGCCUGGGCUUCCUGAGGCAUUC	182
DMD	H31D(+06-18)	UUCUGAAAUAACAUAUACCUUGUC	183
DMD	H31D(+03-22)	UAGUUUCUGAAAUAACAUAUACCUUG	184
DMD	H31A(+05+25)	GACUUGUCAAAUCAGAUUGGA	185
DMD	H31D(+04-20)	GUUUCUGAAAUAACAUAUACCUUGU	186
DMD	H32D(+04-16)	CACCAGAAAUAACAUAUACCUUGU	187
DMD	H32A(+151+170)	CAAUGAUUUAGCUGUGACUG	188
DMD	H32A(+10+32)	CGAAACUUCAUGGAGACAUCUUG	189
DMD	H32A(+49+73)	CUUGUAGACGCUGCUCAAAAUUGGC	190
DMD	H33D(+09-11)	CAUGCACACACCUUUGCUCC	191
DMD	H33A(+53+76)	UCUGUACAAUCUGACGUCCAGUCU	192
DMD	H33A(+30+56)	GUCUUUAUCACCAUUUCCACUUCAGAC	193
DMD	H33A(+64+88)	CCGUCUGCUUUUUCUGUACAAUCUG	194
DMD	H34A(+83+104)	UCCAUAUCUGUAGCUGCCAGCC	195
DMD	H34A(+143+165)	CCAGGCAACUUCAGAAUCCAAAU	196
DMD	H34A(-20+10)	UUUCUGUUACCUGAAAAGAAUUAUAUGAA	197
DMD	H34A(+46+70)	CAUUCAUUUCUUUCGCAUCUACG	198
DMD	H34A(+95+120)	UGAUCUCUUGUCAAUCCAUAUCUG	199
DMD	H34D(+10-20)	UUCAGUGAUUAAGGUUUUACCUUCCCCAG	200
DMD	H34A(+72+96)	CUG UAG CUG CCA GCC AUU CUG UCA AG	201
DMD	H35A(+141+161)	UCU UCU GCU CGG GAG GUG ACA	202
DMD	H35A(+116+135)	CCA GUU ACU AUU CAG AAG AC	203
DMD	H35A(+24+43)	UCU UCA GGU GCA CCU UCU GU	204
DMD	H36A(+26+50)	UGUGAUGUGGUCCACAUCUGGUCA	205

[0598]

DMD	H36A(-02+18)	CCAUGUGUUUCUGGUAUUC	206
DMD	H37A(+26+50)	CGUGUAGAGUCCACCUUUGGGCGUA	207
DMD	H37A(+82+105)	UACUAAUUUCCUGCAGUGGUCACC	208
DMD	H37A(+134+157)	UUCUGUGUGAAAUGGCUGCAAUC	209
DMD	H38A(-01+19)	CCUUCAAAGGAAUGGAGGCC	210
DMD	H38A(+59+83)	UGCUGAAUUUCAGCCUCCAGUGGUU	211
DMD	H38A(+88+112)	UGAAGUCUCCUCUUCAGAUUCAC	212
DMD	H39A(+62+85)	CUGGCUUUCUCUCAUCUGUGAUUC	213
DMD	H39A(+39+58)	GUUGUAAGUUGUCUCCUCUU	214
DMD	H39A(+102+121)	UUGUCUGUAAACAGCUGCUGU	215
DMD	H39D(+10-10)	GCUCUAAUACCUUGAGAGCA	216
DMD	H40A(-05+17)	CUUUGAGACCUCAAAUCCUGUU	217
DMD	H40A(+129+153)	CUUUUUUUUCCUUUCAUCUCUGGGC	218
DMD	H42A(-04+23)	AUCGUUUUCUACCGACAGUGUGCUGG	219
DMD	H42A(+78+109)	GGGCUUGUGAGACAUGAGUGAUUU	220
DMD	H42D(+19-02)	ACCUUCAGAGGACUCCUCUUGC	221
DMD	H43D(+10-15)	UAUGUGUUACCUACCCUUGUCGGUC	222
DMD	H43A(+101+120)	GGAGAGAGCUUCCUGUAGCU	223
DMD	H43A(+78+100)	UCACCCUUUCCACAGGCGUUGCA	224
DMD	H44A(+85+104)	UUUGUGUCUUUCUGAGAAAC	225
DMD	H44D(+10-10)	AAAGACUUACCUAAGAUAC	226
DMD	H44A(-06+14)	AUCUGUCAAAUCGCCUCGAC	227
DMD	H46D(+16-04)	UUACCUUGACUUGCUCAAGC	228
DMD	H46A(+90+109)	UCCAGGUUCAAGUGGGAUAC	229
DMD	H47A(+76+100)	GCUCUUCUGGGCUUAUGGGGACACU	230
DMD	H47D(+25-02)	ACCUUUUACCUUGGAGAUUUGUCUGC	231
DMD	H47A(-9+12)	UUCACCAGUAAACUGAAAACAG	232
DMD	H50A(+02+30)	CCACUCAGAGCUCAGAUUCUUAACUUC	233
DMD	H50A(+07+33)	CUUCCACUCAGAGCUCAGAUUCUUA	234
DMD	H50D(+07-18)	GGGAUCCAGUAUACUUACAGGCCUC	235
DMD	H51A(-01+25)	ACCAGAGUAAACAGUCUGAGUAGGAGC	236
DMD	H51D(+16-07)	CUCAUACCUUCUGCUUGAUGAUC	237
DMD	H51A(+111+134)	UUCUGUCCAAGCCCUGUUGAAAUC	238
DMD	H51A(+61+90)	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAGUUUGG	239
DMD	H51A(+66+90)	ACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	240
DMD	H51A(+66+95)	CUCCAACAUCAAGGAAGAUGGCAUUUCUAG	241
DMD	H51D(+08-17)	AUCAUUUUUUCUCAUACCUUCUGCU	242
DMD	H51A/D(+08-17) &(-15+)	AUCAUUUUUUCUCAUACCUUCUGCUAG GAGCUAAAA	243
DMD	H51A(+175+195)	CACCCACCAUCACCCUCUGUG	245
DMD	H51A(+199+220)	AUCAUCUCGUUGAUUCCUCA	246
DMD	H52A(-07+14)	UCCUGCAUUGUUGCCUGUAAG	247
DMD	H52A(+12+41)	UCCAACUGGGGACGCCUCUGUCCAAAUC	248
DMD	H52A(+17+37)	ACUGGGGACGCCUCUGUCCA	249
DMD	H52A(+93+112)	CCGUAAUGAUUGUUCUAGCC	250

[0599]

DMD	H52D(+05-15)	UGUUAAAAACUUACUUCGA	251
DMD	H53A(+45+69)	CAUUCAACUGUUGCCUCCGGUUCUG	252
DMD	H53A(+39+62)	CUGUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUG	253
DMD	H53A(+39+69)	CAUUCAACUGUUGCCUCCGGUUCUGAAGGUG	254
DMD	H53D(+14-07)	UACUAACCUUGGUUUCUGUGA	255
DMD	H53A(+23+47)	CUGAAGGUGUUCUUGUACUUCAUCC	256
DMD	H53A(+150+176)	UGUAUAGGGACCCUCCUCCAUGACUC	257
DMD	H53D(+20-05)	CUAACCUUGGUUUCUGUGAUUUUCU	258
DMD	H53D(+09-18)	GGUAUCUUUGAUACUAACCUUGGUUUC	259
DMD	H53A(-12+10)	AUUCUUUCAACUAGAAUAAAAG	260
DMD	H53A(-07+18)	GAUUCUGAAUUCUUUCAACUAGAAU	261
DMD	H53A(+07+26)	AUCCACUGAUUCUGAAUUC	262
DMD	H53A(+124+145)	UUGGCUCUGGCCUGUCCUAAGA	263
DMD	H46A(+86+115)	CUCUUUCCAGGUUCAAGUGGGAUACUAGC	264
DMD	H46A(+107+137)	CAAGCUUUUCUUUAGUUGCUGCUCUUUCC	265
DMD	H46A(-10+20)	UAUUCUUUUGUUCUUCUAGCCUGGAGAAAG	266
DMD	H46A(+50+77)	CUGCUUCCUCCAACCAUAAAAACAAUUC	267
DMD	H45A(-06+20)	CCAAUGCCAUCCUGGAGUCCUGUAA	268
DMD	H45A(+91+110)	UCCUGUAGAAUACUGGCAUC	269
DMD	H45A(+125+151)	UGCAGACCUCUGCCACCGCAGAUUCA	270
DMD	H45D(+16-04)	CUACCUCUUUUUCUGUCUG	271
DMD	H45A(+71+90)	UGUUUUUGAGGAUUGCUGAA	272

* 첫 번째 문자는 종(예컨대, H: 인간, M: 유린, C: 계)을 나타낸다. "#"는 표적 DMD 엑손 번호를 나타낸다. "A/D"는 각각 엑손의 시작점 및 종점의 수용자 또는 공여자 스플라이스 부위를 나타낸다. (x y)는 어닐링 좌표를 나타내며, 여기서, "-" 또는 "+"는 각각 인트론 또는 엑손 서열을 나타낸다.

[0600]

표 19

유전자	뉴클레오타이드 서열 (5'-3')	서열 번호
Bcl-x	TGGTTCTTACCCAGCCCGC	273
β-클로빈 623	GTTATTCTTTAGAATGGTGC	274
β-클로빈 654	TGCTATTACCTTAACCCAGA	275
c-myc	CTGTGCTTACCGGGTTTTCCACCTCCC	276
c-myc	ATCGTCGTGACTGTCTGTTGGAGGG	277
c-myc	GCTCACGTTGAGGGGCATCG	278
c-myc	ACGTTGAGGGGCATCGTCGC	279
c-myc	GGGGCAUCGUCGUGACUGU/CUGUUGGAGGG	280
c-myc	CGUCGUGACUGUCUGUUGGAGG	281
c-myc	CGTCGTGACTGTCTGTTGGAGG	282
c-myc	GGCAUCGUCGCGGGAGGCUGCUGGAGCG	283
c-myc	CCGCGACAUAGGACGGAGAGCAGAGCCC	284
c-myc	ACTGTGAGGGCGATCGCTGC	285
c-myc	ACGATGAGTGGCATAAGTCGC	286
c-myc	GGCATCGTCGCGGGAGGCTG	287
c-myc	GGGCATCGTCGCGGGAGGCT	288
c-myc	GGGGCATCGTCGCGGGAGGC	289
c-myc	AGGGGCATCGTCGCGGGAGG	290
c-myc	GAGGGGCATCGTCGCGGGAG	291
c-myc	TGAGGGGCATCGTCGCGGGA	292
c-myc	TTGAGGGGCATCGTCGCGGG	293
c-myc	GTTGAGGGGCATCGTCGCGG	294
c-myc	CGTTGAGGGGCATCGTCGCG	295
c-myc	ACGTTGAGGGGCATCGTCGC	296
c-myc	AACGTTGAGGGGCATCGTCG	297
c-myc	TAACGTTGAGGGGCATCGTC	298
c-myc	CTAACGTTGAGGGGCATCGT	299
c-myc	GCTAACGTTGAGGGGCATCG	300
c-myc	AGCTAACGTTGAGGGGCATC	301
c-myc	AAGCTAACGTTGAGGGGCAT	302
c-myc	GAAGCTAACGTTGAGGGGCA	303
BCL-2 (레프트)	CTCCGCAATGCTGAAAGGTG	304
PCNA-1 (레프트)	GGCGUGCCUCAACAUGGUGGCGG	305

[0601]

표 20

유전자	표적 위치	뉴클레오티드 서열 (5'-3')	서열 번호
랫 c-myc	2553-79	CTGTGCTTACCGGGTTTCCACCTCCC	306
랫 c-myc	4140-64	ATCGTCGTGACTGTCTGTTGGAGGG	307
랫 c-myc	4161-80	GCTCACGTTGAGGGGCATCG	308
랫 cYP3A2	1155-74	GGTCACTCACCGGTAGAGAA	309
랫 cYP3A2	1526-45	GGGTCCAAGTCTATAAAGG	310
인간 안드로젠 수용체 엑손 2	31-44	TGTGTCTTTCCAG	311
인간 안드로젠 수용체 엑손 2	45-67	TTTGGAGACTGCCAGGGACCATG	312
인간 안드로젠 수용체 엑손 2	48-67	CATGGTCCTGGCAGTCTCC	313
인간 안드로젠 수용체 엑손 2	45-80	TCAATGGGCAAAACATGGTCCCTGGCAGTCTCCAAA	314
인간 안드로젠 수용체 엑손 3	28-43	TTTGTGTTCTCCCAG	315
인간 안드로젠 수용체 엑손 3	44-66	GGAAACAGAAGTACCTGTGCGCC	316

[0602]

인간 안드로겐 수용체 엑손 3	49-66	GGCGCACAGGTA CTCTCTG	317
인간 안드로겐 수용체 엑손 3	44-79	AATCATTTCTGCTGGCGCACAGGTA CTCTCTGTTTCC	318
인간 HCG-β 서브유닛	1321-38	CCCCTGCAGCACGCGGGT	319
인간 HCG-β 서브유닛	1321-57	GAGGCAGGGCCGGCAGGACCCCTGCAGCACGCGGGT	320
인간 c-myc	4506-25	GGCATCGTCGCGGGAGGCTG	321
인간 c-myc	4507-26	GGGCATCGTCGCGGGAGGCT	322
인간 c-myc	4508-27	GGGCATCGTCGCGGGAGGC	323
인간 c-myc	4509-28	AGGGGCATCGTCGCGGGAGG	324
인간 c-myc	4510-29	GAGGGGCATCGTCGCGGGAG	325
인간 c-myc	4511-30	TGAGGGGCATCGTCGCGGGA	326
인간 c-myc	4512-31	TTGAGGGGCATCGTCGCGGG	327
인간 c-myc	4513-32	GTTGAGGGGCATCGTCGCGG	328
인간 c-myc	4514-33	CGTTGAGGGGCATCGTCGCG	329
인간 c-myc	4515-34	ACGTTGAGGGGCATCGTCGC	330
인간 c-myc	4516-35	AACGTTGAGGGGCATCGTCG	331
인간 c-myc	4517-36	TAACGTTGAGGGGCATCGTC	332
인간 c-myc	4518-37	CTAACGTTGAGGGGCATCGT	333
인간 c-myc	4519-38	GCTAACGTTGAGGGGCATCG	334
인간 c-myc	4520-39	AGCTAACGTTGAGGGGCATC	335
인간 c-myc	4521-40	AAGCTAACGTTGAGGGGCAT	336
인간 c-myc	4522-41	GAAGCTAACGTTGAGGGGCA	337
인간 c-myc	6656-75	TCCTCATCTTCTTGTTCCCTC	338
인간 c-myc	6656-91	AACAACATCGATTCTTCTCATCTTCTTGTTCCCTC	339
인간 p53	11691-708	CCCGGAAGGCAGTCTGGC	340
인간 p53	11689-724	TCCTCCATGGCAGTGACCCGGAAGGCAGTCTGGCTG	341
인간 abl (bcr-abl 융합점의 ds)	376-94	CTACTGGCCGCTGAAGGGC	342
인간 abl (bcr-abl 융합점의 ds)	374-409	GCTCAAAGTCAGATGCTACTGGCCGCTGAAGGGCTT	343
HW-1 rev	5517-43	TCGTCGGTCTCTCCGCTTCTTCTTGCC	344
HW-1 rev	7885-7904	CTCTGGTGGTGGGTAAGGGT	345
HW-1 rev	7885-7921	CGGGTCTGTCCGGTTCCTCTGGTGGTGGGTAAGGGT	346
랫트 c-myc	4140-69	GGGGCAUCGUCGUGACUGUCUGUUGGAGGG	347
랫트 c-myc	4141-62	CGUCGUGACUGUCUGUUGGAGG	348
랫트 c-myc	4141-62	CGTCGTGACTGTCTGTTGGAGG	349
인간 c-myc	4498-4505	GGCAUCGUCGCGGGAGGCUG/CUGGAGCG	350
랫트 c-myc	4364-91	CCGCGACAUAGGACGGAGAGCAGAGCCC	351

[0603]

표 21

표적	뉴클레오티드 서열 (5' - 3')	서열 번호
Hu.DMD. 엑손 44.25.001	CTGCAGGTAAAAGCATATGGATCAA	352
Hu.DMD. 엑손 44.25.002	ATCGCCTGCAGGTAAAAGCATATGG	353
Hu.DMD. 엑손 44.25.003	GTCAAATCGCCTGCAGGTAAAAGCA	354
Hu.DMD. 엑손 44.25.004	GATCTGTCAAATCGCCTGCAGGTAA	355
Hu.DMD. 엑손 44.25.005	CAACAGATCTGTCAAATCGCCTGCA	356
Hu.DMD. 엑손 44.25.006	TTTCTCAACAGATCTGTCAAATCGC	357
Hu.DMD. 엑손 44.25.007	CCATTCTCAACAGATCTGTCAAAT	358
Hu.DMD. 엑손 44.25.008	ATAATGAAAACGCCGCCATTTCTCA	359
Hu.DMD. 엑손 44.25.009	AAATATCTTTATATCATAATGAAAA	360
Hu.DMD. 엑손 44.25.010	TGTTAGCCACTGATTAAATATCTTT	361
Hu.DMD. 엑손 44.25.011	AAACTGTTCAGCTTCTGTAGCCAC	362
Hu.DMD. 엑손 44.25.012	TTGTGTCTTTCTGAGAACTGTTCA	363
Hu.DMD. 엑손 44.25.013	CCAATTCTCAGGAATTTGTGTCTTT	364
Hu.DMD. 엑손 44.25.014	GTATTAGCATGTTCCCAATCTCA	365
Hu.DMD. 엑손 44.25.015	CTTAAGATACCATTGTATTAGCA	366
Hu.DMD. 엑손 44.25.016	CTTACCTAAGATACCATTGTATT	367
Hu.DMD. 엑손 44.25.017	AAAGACTTACCTTAAGATACCATTT	368
Hu.DMD. 엑손 44.25.018	AAATCAAAGACTTACCTTAAGATAC	369
Hu.DMD. 엑손 44.25.019	AAAACAAAATCAAAGACTTACCTTAA	370
Hu.DMD. 엑손 44.25.020	TCGAAAAACAAAATCAAAGACTTAC	371
Hu.DMD. 엑손 45.25.001	CTGTAAGATACCAAAAAGGCAAAAC	372
Hu.DMD. 엑손 45.25.002	CCTGTAAGATACCAAAAAGGCAAAA	373
Hu.DMD. 엑손 45.25.002.2	AGTTCCTGTAAGATACCAAAAAGGC	374
Hu.DMD. 엑손 45.25.003	GAGTTCCTGTAAGATACCAAAAAGG	375
Hu.DMD. 엑손 45.25.003.2	CCTGGAGTTCCTGTAAGATACCAAA	376
Hu.DMD. 엑손 45.25.004	TCCTGGAGTTCCTGTAAGATACCAA	377
Hu.DMD. 엑손 45.25.004.2	GCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGATA	378
Hu.DMD. 엑손 45.25.005	TGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGAT	379
Hu.DMD. 엑손 45.25.005.2	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA	380
Hu.DMD. 엑손 45.25.006	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	381
Hu.DMD. 엑손 45.25.006.2	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	382
Hu.DMD. 엑손 45.25.007	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	383
Hu.DMD. 엑손 45.25.008	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	384
Hu.DMD. 엑손 45.25.008.2	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	385
Hu.DMD. 엑손 45.25.009	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	386
Hu.DMD. 엑손 45.25.010	GCTGAATTATTTCTTCCCAGTTGC	387
Hu.DMD. 엑손 45.25.010.2	ATTATTCTTCCCAGTTGCATTCA	388
Hu.DMD. 엑손 45.25.011	GGCATCTGTTTTGAGGATTGCTGA	389
Hu.DMD. 엑손 45.25.011.2	TTTGAGGATTGCTGAATTATTCTT	390

[0604]

Hu.DMD. 엑손 45.25.012	AATTTTTCCTGTAGAATACTGGCAT	391
Hu.DMD. 엑손 45.25.012.2	ATACTGGCATCTGTTTTGAGGATT	392
Hu.DMD. 엑손 45.25.013	ACCGCAGATTCCAGGCTTCCCAATTT	393
Hu.DMD. 엑손 45.25.013.2	AATTTTTCCTGTAGAATACTGGCAT	394
Hu.DMD. 엑손 45.25.014	CTGTTTGCAGACCTCCTGCCACCGC	395
Hu.DMD. 엑손 45.25.014.2	AGATTCAGGCTTCCCAATTTTCCT	396
Hu.DMD. 엑손 45.25.015	CTCTTTTTTCTGTCTGACAGCTGTT	397
Hu.DMD. 엑손 45.25.015.2	ACCTCCTGCCACCGCAGATTCAGGC	398
Hu.DMD. 엑손 45.25.016	CCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAG	399
Hu.DMD. 엑손 45.25.016.2	GACAGCTGTTTGCAGACCTCCTGCC	400
Hu.DMD. 엑손 45.25.017	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	401
Hu.DMD. 엑손 45.25.018	GATCTGTGCGCCCTACCTCTTTTTTC	402
Hu.DMD. 엑손 45.25.019	TATTAGATCTGTGCGCCCTACCTCTT	403
Hu.DMD. 엑손 45.25.020	ATTCTATTAGATCTGTGCGCCCTAC	404
Hu.DMD. 엑손 45.20.001	AGATACCAAAAAGGCAAAAAC	405
Hu.DMD. 엑손 45.20.002	AAGATACCAAAAAGGCAAAA	406
Hu.DMD. 엑손 45.20.003	CCTGTAAGATACCAAAAAGG	407
Hu.DMD. 엑손 45.20.004	GAGTTCCTGTAAGATACCAA	408
Hu.DMD. 엑손 45.20.005	TCCTGGAGTTCCTGTAAGAT	409
Hu.DMD. 엑손 45.20.006	TGCCATCCTGGAGTTCCTGT	410
Hu.DMD. 엑손 45.20.007	CCCAATGCCATCCTGGAGTT	411
Hu.DMD. 엑손 45.20.008	CGCTGCCCAATGCCATCCTG	412
Hu.DMD. 엑손 45.20.009	CTGACAACAGTTTGCCGCTG	413
Hu.DMD. 엑손 45.20.010	GTTGCATTCAATGTTCTGAC	414
Hu.DMD. 엑손 45.20.011	ATTATTCTTCCCCAGTTGC	415
Hu.DMD. 엑손 45.20.012	TTTGAGGATTGCTGAATTAT	416
Hu.DMD. 엑손 45.20.013	ATACTGGCATCTGTTTTGA	417
Hu.DMD. 엑손 45.20.014	AATTTTTCCTGTAGAATACT	418
Hu.DMD. 엑손 45.20.015	AGATTCAGGCTTCCCAATTT	419
Hu.DMD. 엑손 45.20.016	ACCTCCTGCCACCGCAGATT	420
Hu.DMD. 엑손 45.20.017	GACAGCTGTTTGCAGACCTC	421
Hu.DMD. 엑손 45.20.018	CTCTTTTTTCTGTCTGACAG	422
Hu.DMD. 엑손 45.20.019	CCTACCTCTTTTTTCTGTCT	423
Hu.DMD. 엑손 45.20.020	GTCGCCCTACCTCTTTTTTC	424
Hu.DMD. 엑손 45.20.021	GATCTGTGCGCCCTACCTCTT	425
Hu.DMD. 엑손 45.20.022	TATTAGATCTGTGCGCCCTAC	426
Hu.DMD. 엑손 45.20.023	ATTCTATTAGATCTGTGCGC	427
Hu.DMD. 엑손 46.25.001	GGGGGATTGAGAAAATAAAATTAC	428
Hu.DMD. 엑손 46.25.002	ATTTGAGAAAATAAAATTACCTTGA	429
Hu.DMD. 엑손 46.25.002.2	CTAGCCTGGAGAAAGAAGAATAAAA	430
Hu.DMD. 엑손 46.25.003	AGAAAATAAAATTACCTTGACTTGC	431
Hu.DMD. 엑손 46.25.003.2	TTCTTCTAGCCTGGAGAAAGAAGAA	432
Hu.DMD. 엑손 46.25.004	ATAAAAATTACCTTGACTTGCTCAAG	433
Hu.DMD. 엑손 46.25.004.2	TTTTGTCTTCTAGCCTGGAGAAAG	434
Hu.DMD. 엑손 46.25.005	ATTACCTTGACTTGCTCAAGCTTTT	435

[0605]

Hu.DMD. 엑손 46.25.005.2	TATTCTTTTGTCTTCTAGCCTGGA	436
Hu.DMD. 엑손 46.25.006	CTTGACTTGCTCAAGCTTTTCTTTT	437
Hu.DMD. 엑손 46.25.006.2	CAAGATATTCTTTTGTCTTCTAGC	438
Hu.DMD. 엑손 46.25.007	CTTTTAGTTGCTGCTCTTTTCCAGG	439
Hu.DMD. 엑손 46.25.008	CCAGGTTCAAGTGGGATACTAGCAA	440
Hu.DMD. 엑손 46.25.008.2	ATCTCTTTGAAATTCTGACAAGATA	441
Hu.DMD. 엑손 46.25.009	AGCAATGTTATCTGCTTCTCCAAC	442
Hu.DMD. 엑손 46.25.009.2	AACAAATTCATTTAAATCTCTTTGA	443
Hu.DMD. 엑손 46.25.010	CCAACCATAAAAACAAATTCATTAA	444
Hu.DMD. 엑손 46.25.010.2	TTCTCCAACCATAAAAACAAATTC	445
Hu.DMD. 엑손 46.25.011	TTTAAATCTCTTTGAAATCTGACA	446
Hu.DMD. 엑손 46.25.012	TGACAAGATATTCTTTTGTCTTCT	447
Hu.DMD. 엑손 46.25.012.2	TTCAAGTGGGATACTAGCAATGTTA	448
Hu.DMD. 엑손 46.25.013	AGATATTCTTTTGTCTTCTAGCCT	449
Hu.DMD. 엑손 46.25.013.2	CTGCTCTTTTCCAGGTTCAAGTGGG	450
Hu.DMD. 엑손 46.25.014	TTCTTTTGTCTTCTAGCCTGGAGA	451
Hu.DMD. 엑손 46.25.014.2	CTTTTCTTTTAGTTGCTGCTCTTTT	452
Hu.DMD. 엑손 46.25.015	TTGTCTTCTAGCCTGGAGAAAGAA	453
Hu.DMD. 엑손 46.25.016	CTTCTAGCCTGGAGAAAGAATA	454
Hu.DMD. 엑손 46.25.017	AGCCTGGAGAAAGAATAAAAATT	455
Hu.DMD. 엑손 46.25.018	CTGGAGAAAGAATAAAAATTGTT	456
Hu.DMD. 엑손 46.20.001	GAAAGAAGAATAAAAATTGTT	457
Hu.DMD. 엑손 46.20.002	GGAGAAAGAAGAATAAAAATT	458
Hu.DMD. 엑손 46.20.003	AGCCTGGAGAAAGAATA	459
Hu.DMD. 엑손 46.20.004	CTTCTAGCCTGGAGAAAGAA	460
Hu.DMD. 엑손 46.20.005	TTGTCTTCTAGCCTGGAGA	461
Hu.DMD. 엑손 46.20.006	TTCTTTTGTCTTCTAGCCT	462
Hu.DMD. 엑손 46.20.007	TGACAAGATATTCTTTTGT	463
Hu.DMD. 엑손 46.20.008	ATCTCTTTGAAATTCTGACA	464
Hu.DMD. 엑손 46.20.009	AACAAATTCATTTAAATCTC	465
Hu.DMD. 엑손 46.20.010	TTCTCCAACCATAAAAACAA	466
Hu.DMD. 엑손 46.20.011	AGCAATGTTATCTGCTTCT	467
Hu.DMD. 엑손 46.20.012	TTCAAGTGGGATACTAGCAA	468
Hu.DMD. 엑손 46.20.013	CTGCTCTTTTCCAGGTTCAA	469
Hu.DMD. 엑손 46.20.014	CTTTTCTTTTAGTTGCTGCT	470
Hu.DMD. 엑손 46.20.015	CTTGACTTGCTCAAGCTTTT	471
Hu.DMD. 엑손 46.20.016	ATTACCTTGACTTGCTCAAG	472
Hu.DMD. 엑손 46.20.017	ATAAAATTACCTTGACTTGC	473
Hu.DMD. 엑손 46.20.018	AGAAAATAAAAATTACCTTGA	474
Hu.DMD. 엑손 46.20.019	ATTTGAGAAAATAAAAATTAC	475
Hu.DMD. 엑손 46.20.020	GGGGGATTTGAGAAAATAAA	476
Hu.DMD. 엑손 47.25.001	CTGAAACAGACAAATGCAACAACGT	477
Hu.DMD. 엑손 47.25.002	AGTAACTGAAACAGACAAATGCAAC	478
Hu.DMD. 엑손 47.25.003	CCACCAGTAACTGAAACAGACAAAT	479
Hu.DMD. 엑손 47.25.004	CTCTTCCACCAGTAACTGAAACAGA	480

[0606]

Hu.DMD.엑손 47.25.005	GGCAACTCTCCACCAGTAACTGAA	481
Hu.DMD.엑손 47.25.006	GCAGGGGCAACTCTCCACCAGTAA	482
Hu.DMD.엑손 47.25.007	CTGGCGCAGGGGCAACTCTCCACC	483
Hu.DMD.엑손 47.25.008	TTAATTGTTTGAGAAATCCCTGGC	484
Hu.DMD.엑손 47.25.008.2	TGTTTGAGAAATCCCTGGCGCAGG	485
Hu.DMD.엑손 47.25.009	GCACGGGTCCTCCAGTTTCATTTAA	486
Hu.DMD.엑손 47.25.009.2	TCCAGTTTCATTTAATTGTTTGAGA	487
Hu.DMD.엑손 47.25.010	GCTTATGGGAGCACTTACAAGCACG	488
Hu.DMD.엑손 47.25.010.2	TACAAGCACGGGTCCTCCAGTTTCA	489
Hu.DMD.엑손 47.25.011	AGTTTATCTTGCTCTTCTGGGCTTA	490
Hu.DMD.엑손 47.25.012	TCTGCTTGAGCTTATTTTCAAGTTT	491
Hu.DMD.엑손 47.25.012.2	ATCTTGCTCTTCTGGGCTTATGGGA	492
Hu.DMD.엑손 47.25.013	CTTTATCCACTGGAGATTTGTCTGC	493
Hu.DMD.엑손 47.25.013.2	CTTATTTTCAAGTTTATCTTGCTCT	494
Hu.DMD.엑손 47.25.014	CTAACCTTTATCCACTGGAGATTTG	495
Hu.DMD.엑손 47.25.014.2	ATTTGTCTGCTTGAGCTTATTTTCA	496
Hu.DMD.엑손 47.25.015	AATGTCTAACCTTTATCCACTGGAG	497
Hu.DMD.엑손 47.25.016	TGGTTAATGTCTAACCTTTATCCAC	498
Hu.DMD.엑손 47.25.017	AGAGATGGTTAATGTCTAACCTTTA	499
Hu.DMD.엑손 47.25.018	ACGGAAGAGATGGTTAATGTCTAAC	500
Hu.DMD.엑손 47.20.001	ACAGACAAATGCAACAACGT	501
Hu.DMD.엑손 47.20.002	CTGAAACAGACAAATGCAAC	502
Hu.DMD.엑손 47.20.003	AGTAACTGAAACAGACAAAT	503
Hu.DMD.엑손 47.20.004	CCACCAGTAACTGAAACAGA	504
Hu.DMD.엑손 47.20.005	CTCTCCACCAGTAACTGAA	505
Hu.DMD.엑손 47.20.006	GGCAACTCTCCACCAGTAA	506
Hu.DMD.엑손 47.20.007	CTGGCGCAGGGGCAACTCTT	507
Hu.DMD.엑손 47.20.008	TTGTTTGAGAAATCCCTGGC	508
Hu.DMD.엑손 47.20.009	TCCAGTTTCATTTAATTGTT	509
Hu.DMD.엑손 47.20.010	TACAAGCACGGGTCCTCCAG	510
Hu.DMD.엑손 47.20.011	GCTTATGGGAGCACTTACAA	511
Hu.DMD.엑손 47.20.012	ATCTTGCTCTTCTGGGCTTA	512
Hu.DMD.엑손 47.20.013	CTTATTTTCAAGTTTATCTT	513
Hu.DMD.엑손 47.20.014	ATTTGTCTGCTTGAGCTTAT	514
Hu.DMD.엑손 47.20.015	CTTTATCCACTGGAGATTTG	515
Hu.DMD.엑손 47.20.016	CTAACCTTTATCCACTGGAG	516
Hu.DMD.엑손 47.20.017	AATGTCTAACCTTTATCCAC	517
Hu.DMD.엑손 47.20.018	TGGTTAATGTCTAACCTTTA	518
Hu.DMD.엑손 47.20.019	AGAGATGGTTAATGTCTAAC	519
Hu.DMD.엑손 47.20.020	ACGGAAGAGATGGTTAATGT	520
Hu.DMD.엑손 48.25.001	CTGAAAGGAAAATACATTTAAAAA	521
Hu.DMD.엑손 48.25.002	CCTGAAAGGAAAATACATTTAAAAA	522
Hu.DMD.엑손 48.25.002.2	GAAACCTGAAAGGAAAATACATTTT	523
Hu.DMD.엑손 48.25.003	GGAAACCTGAAAGGAAAATACATTT	524
Hu.DMD.엑손 48.25.003.2	CTCTGAAACCTGAAAGGAAAATAC	525

[0607]

Hu.DMD. 엑손 48.25.004	GCTCTGGAAACCTGAAAGGAAAATA	526
Hu.DMD. 엑손 48.25.004.2	TAAAGCTCTGGAAACCTGAAAGGAA	527
Hu.DMD. 엑손 48.25.005	GTAAAGCTCTGGAAACCTGAAAGGA	528
Hu.DMD. 엑손 48.25.005.2	TCAGGTAAAGCTCTGGAAACCTGAA	529
Hu.DMD. 엑손 48.25.006	CTCAGGTAAAGCTCTGGAAACCTGA	530
Hu.DMD. 엑손 48.25.006.2	GTTTCTCAGGTAAAGCTCTGGAAAC	531
Hu.DMD. 엑손 48.25.007	TGTTTCTCAGGTAAAGCTCTGGAAA	532
Hu.DMD. 엑손 48.25.007.2	AATTTCTCCTTGTTTCTCAGGTAAA	533
Hu.DMD. 엑손 48.25.008	TTTGAGCTTCAATTTCTCCTTGTTT	534
Hu.DMD. 엑손 48.25.008	TTTTATTTGAGCTTCAATTTCTCCT	535
Hu.DMD. 엑손 48.25.009	AAGCTGCCCAAGGTCTTTTATTTGA	536
Hu.DMD. 엑손 48.25.010	AGGTCTCAAGCTTTTTTCAAGCT	537
Hu.DMD. 엑손 48.25.010.2	TTCAAGCTTTTTTCAAGCTGCCCA	538
Hu.DMD. 엑손 48.25.011	GATGATTTAACTGCTCTTCAAGGTC	539
Hu.DMD. 엑손 48.25.011.2	CTGCTCTTCAAGGTCTTCAAGCTTT	540
Hu.DMD. 엑손 48.25.012	AGGAGATAACCACAGCAGCAGATGA	541
Hu.DMD. 엑손 48.25.012.2	CAGCAGATGATTTAACTGCTCTTCA	542
Hu.DMD. 엑손 48.25.013	ATTTCCAAGTATTCCTAATAGGAG	543
Hu.DMD. 엑손 48.25.014	CTGGTTTGGTTGGTTATAAATTTC	544
Hu.DMD. 엑손 48.25.014.2	CAACTGATTCCTAATAGGAGATAAC	545
Hu.DMD. 엑손 48.25.015	CTTAACGTCAAATGGTCCTTCTTGG	546
Hu.DMD. 엑손 48.25.015.2	TTGGTTATAAATTTCCAAGTATTC	547
Hu.DMD. 엑손 48.25.016	CCTACCTTAAACGTCAAATGGTCCTT	548
Hu.DMD. 엑손 48.25.016.2	TCCTTCTTGGTTTGGTTGGTTATAA	549
Hu.DMD. 엑손 48.25.017	AGTTCCCTACCTTAAACGTCAAATGG	550
Hu.DMD. 엑손 48.25.018	CAAAAAGTTCCCTACCTTAAACGTCA	551
Hu.DMD. 엑손 48.25.019	TAAAGCAAAAAGTTCCCTACCTTAA	552
Hu.DMD. 엑손 48.25.020	ATATTTAAAGCAAAAAGTTCCCTAC	553
Hu.DMD. 엑손 48.20.001	AGGAAAATACATTTTAAAAA	554
Hu.DMD. 엑손 48.20.002	AAGGAAAATACATTTTAAAAA	555
Hu.DMD. 엑손 48.20.003	CCTGAAAGGAAAATACATTT	556
Hu.DMD. 엑손 48.20.004	GGAAACCTGAAAGGAAAATA	557
Hu.DMD. 엑손 48.20.005	GCTCTGGAAACCTGAAAGGA	558
Hu.DMD. 엑손 48.20.006	GTAAAGCTCTGGAAACCTGA	559
Hu.DMD. 엑손 48.20.007	CTCAGGTAAAGCTCTGGAAA	560
Hu.DMD. 엑손 48.20.008	AATTTCTCCTTGTTTCTCAG	561
Hu.DMD. 엑손 48.20.009	TTTTATTTGAGCTTCAATTT	562
Hu.DMD. 엑손 48.20.010	AAGCTGCCCAAGGTCTTTTA	563
Hu.DMD. 엑손 48.20.011	TTCAAGCTTTTTTCAAGCT	564
Hu.DMD. 엑손 48.20.012	CTGCTCTTCAAGGTCTTCAA	565
Hu.DMD. 엑손 48.20.013	CAGCAGATGATTTAACTGCT	566
Hu.DMD. 엑손 48.20.014	AGGAGATAACCACAGCAGCA	567
Hu.DMD. 엑손 48.20.015	CAACTGATTCCTAATAGGAG	568
Hu.DMD. 엑손 48.20.016	TTGGTTATAAATTTCCAAGCT	569
Hu.DMD. 엑손 48.20.017	TCCTTCTTGGTTTGGTTGGT	570

[0608]

Hu.DMD. 엑손 48.20.018	CTTAACGTCAAATGGTCCTT	571
Hu.DMD. 엑손 48.20.019	CCTACCTTAACGTCAAATGG	572
Hu.DMD. 엑손 48.20.020	AGTTCCCTACCTTAACGTCA	573
Hu.DMD. 엑손 48.20.021	CAAAAAGTTCCCTACCTTAA	574
Hu.DMD. 엑손 48.20.022	TAAAGCAAAAAGTTCCCTAC	575
Hu.DMD. 엑손 48.20.023	ATATTTAAAGCAAAAAGTTC	576
Hu.DMD. 엑손 49.25.001	CTGGGGAAAAGAACCCATATAGTGC	577
Hu.DMD. 엑손 49.25.002	TCCTGGGGAAAAGAACCCATATAGT	578
Hu.DMD. 엑손 49.25.002.2	GTTTCCTGGGGAAAAGAACCCATAT	579
Hu.DMD. 엑손 49.25.003	CAGTTTCCTGGGGAAAAGAACCCAT	580
Hu.DMD. 엑손 49.25.003.2	TTTCAGTTTCCTGGGGAAAAGAACC	581
Hu.DMD. 엑손 49.25.004	TATTTTCAGTTTCCTGGGGAAAAGAA	582
Hu.DMD. 엑손 49.25.004.2	TGCTATTTTCAGTTTCCTGGGGAAA	583
Hu.DMD. 엑손 49.25.005	ACTGCTATTTTCAGTTTCCTGGGGAA	584
Hu.DMD. 엑손 49.25.005.2	TGAACTGCTATTTTCAGTTTCCTGGG	585
Hu.DMD. 엑손 49.25.006	CITGAACTGCTATTTTCAGTTTCCTG	586
Hu.DMD. 엑손 49.25.006.2	TAGCTTGAAGCTATTTTCAGTTTC	587
Hu.DMD. 엑손 49.25.007	TTTAGCTTGAAGCTATTTTCAGTT	588
Hu.DMD. 엑손 49.25.008	TTCCACATCCGGTTGTTTAGCTTGA	589
Hu.DMD. 엑손 49.25.009	TGCCCTTTAGACAAAATCTCTTCCA	590
Hu.DMD. 엑손 49.25.009.2	TTTAGACAAAATCTCTTCCACATCC	591
Hu.DMD. 엑손 49.25.010	GTTTTTCCTTGTACAAATGCTGCC	592
Hu.DMD. 엑손 49.25.010.2	GTACAAATGCTGCCCTTTAGACAAA	593
Hu.DMD. 엑손 49.25.011	CTTCACTGGCTGAGTGGCTGGTTTT	594
Hu.DMD. 엑손 49.25.011.2	GGCTGGTTTTTCCTTGTACAAATGC	595
Hu.DMD. 엑손 49.25.012	ATTACCTTCACTGGCTGAGTGGCTG	596
Hu.DMD. 엑손 49.25.013	GCTTATTACCTTCACTGGCTGAGT	597
Hu.DMD. 엑손 49.25.014	AGGTTGCTTACCTTCACTGGC	598
Hu.DMD. 엑손 49.25.015	GCTAGAGGTTGCTTACCTTCA	599
Hu.DMD. 엑손 49.25.016	ATATTGCTAGAGGTTGCTTACCTTCA	600
Hu.DMD. 엑손 49.20.001	GAAAAGAACCCATATAGTGC	601
Hu.DMD. 엑손 49.20.002	GGGAAAAGAACCCATATAGT	602
Hu.DMD. 엑손 49.20.003	TCCTGGGGAAAAGAACCCAT	603
Hu.DMD. 엑손 49.20.004	CAGTTTCCTGGGGAAAAGAA	604
Hu.DMD. 엑손 49.20.005	TATTTTCAGTTTCCTGGGGAA	605
Hu.DMD. 엑손 49.20.006	ACTGCTATTTTCAGTTTCCTG	606
Hu.DMD. 엑손 49.20.007	CITGAACTGCTATTTTCAGTT	607
Hu.DMD. 엑손 49.20.008	TTTAGCTTGAAGCTATTT	608
Hu.DMD. 엑손 49.20.009	TTCCACATCCGGTTGTTTAG	609
Hu.DMD. 엑손 49.20.010	TTTAGACAAAATCTCTTCCA	610
Hu.DMD. 엑손 49.20.011	GTACAAATGCTGCCCTTTAG	611
Hu.DMD. 엑손 49.20.012	GGCTGGTTTTTCCTTGTACA	612
Hu.DMD. 엑손 49.20.013	CTTCACTGGCTGAGTGGCTG	613
Hu.DMD. 엑손 49.20.014	ATTACCTTCACTGGCTGAGT	614
Hu.DMD. 엑손 49.20.015	GCTTATTACCTTCACTGGC	615

[0609]

Hu.DMD.엑손 49.20.016	AGGTTGCTTCATTACCTTCA	616
Hu.DMD.엑손 49.20.017	GCTAGAGGTTGCTTCATTAC	617
Hu.DMD.엑손 49.20.018	ATATTGCTAGAGGTTGCTTC	618
Hu.DMD.엑손 50.25.001	CTTTAACAGAAAAGCATAACACATTA	619
Hu.DMD.엑손 50.25.002	TCCTCTTTAACAGAAAAGCATAACAC	620
Hu.DMD.엑손 50.25.002.2	TTCTCTTTAACAGAAAAGCATAACA	621
Hu.DMD.엑손 50.25.003	TAACCTCCTCTTTAACAGAAAAGCA	622
Hu.DMD.엑손 50.25.003.2	CTAACTCCTCTTTAACAGAAAAGC	623
Hu.DMD.엑손 50.25.004	TCTTCTAACTTCCTCTTTAACAGAA	624
Hu.DMD.엑손 50.25.004.2	ATCTTCTAACTTCCTCTTTAACAGA	625
Hu.DMD.엑손 50.25.005	TCAGATCTTCTAACTTCCTCTTTAA	626
Hu.DMD.엑손 50.25.005.2	CTCAGATCTTCTAACTTCCTCTTTA	627
Hu.DMD.엑손 50.25.006	AGAGCTCAGATCTTCTAACTTCCTC	628
Hu.DMD.엑손 50.25.006.2 NG-08-0731	CAGAGCTCAGATCTTCTAACTTCCT	629
Hu.DMD.엑손 50.25.007	CACTCAGAGCTCAGATCTTCTACT	630
Hu.DMD.엑손 50.25.007.2	CCTTCCACTCAGAGCTCAGATCTTC	631
Hu.DMD.엑손 50.25.008	GTAACCGGTTTACCGCCTTCCACTC	632
Hu.DMD.엑손 50.25.009	CTTTGCCCTCAGCTCTTGAAGTAAA	633
Hu.DMD.엑손 50.25.009.2	CCCTCAGCTCTTGAAGTAAACGGTT	634
Hu.DMD.엑손 50.25.010	CCAGGAGCTAGGTCAGGCTGCTTTG	635
Hu.DMD.엑손 50.25.010.2	GGTCAGGCTGCTTTGCCCTCAGCTC	636
Hu.DMD.엑손 50.25.011	AGGCTCCAATAGTGGTCAGTCCAGG	637
Hu.DMD.엑손 50.25.011.2	TCAGTCCAGGAGCTAGGTCAGGCTG	638
Hu.DMD.엑손 50.25.012 AVI-5038	CTTACAGGCTCCAATAGTGGTCAGT	639
Hu.DMD.엑손 50.25.013	GTATACTTACAGGCTCCAATAGTGG	640
Hu.DMD.엑손 50.25.014	ATCCAGTATACTTACAGGCTCCAAT	641
Hu.DMD.엑손 50.25.015 NG-08-0741	ATGGGATCCAGTATACTTACAGGCT	642
Hu.DMD.엑손 50.25.016 NG-08-0742	AGAGAATGGGATCCAGTATACTTAC	643
Hu.DMD.엑손 50.20.001	ACAGAAAAGCATAACACATTA	644
Hu.DMD.엑손 50.20.002	TTTAACAGAAAAGCATAACAC	645
Hu.DMD.엑손 50.20.003	TCCTCTTTAACAGAAAAGCA	646
Hu.DMD.엑손 50.20.004	TAACCTCCTCTTTAACAGAA	647
Hu.DMD.엑손 50.20.005	TCTTCTAACTTCCTCTTTAA	648
Hu.DMD.엑손 50.20.006	TCAGATCTTCTAACTTCCTC	649
Hu.DMD.엑손 50.20.007	CCTTCCACTCAGAGCTCAGA	650
Hu.DMD.엑손 50.20.008	GTAACCGGTTTACCGCCTTC	651
Hu.DMD.엑손 50.20.009	CCCTCAGCTCTTGAAGTAAA	652
Hu.DMD.엑손 50.20.010	GGTCAGGCTGCTTTGCCCTC	653
Hu.DMD.엑손 50.20.011	TCAGTCCAGGAGCTAGGTCA	654
Hu.DMD.엑손 50.20.012	AGGCTCCAATAGTGGTCAGT	655
Hu.DMD.엑손 50.20.013	CTTACAGGCTCCAATAGTGG	656
Hu.DMD.엑손 50.20.014	GTATACTTACAGGCTCCAAT	657

[0610]

Hu.DMD. 엑손 50.20.015	ATCCAGTATACTTACAGGCT	658
Hu.DMD. 엑손 50.20.016	ATGGGATCCAGTATACTTAC	659
Hu.DMD. 엑손 50.20.017	AGAGAATGGGATCCAGTATA	660
Hu.DMD. 엑손 51.25.001-44	CTAAAAATTTTTGGGTTTTTGCAAAA	661
Hu.DMD. 엑손 51.25.002-45	GCTAAAAATTTTTGGGTTTTTGCAAAA	662
Hu.DMD. 엑손 51.25.002.2-46	TAGGAGCTAAAAATTTTTGGGTTTTT	663
Hu.DMD. 엑손 51.25.003	AGTAGGAGCTAAAAATTTTTGGGTT	664
Hu.DMD. 엑손 51.25.003.2	TGAGTAGGAGCTAAAAATTTTTGGG	665
Hu.DMD. 엑손 51.25.004	CTGAGTAGGAGCTAAAAATTTTTGGG	666
Hu.DMD. 엑손 51.25.004.2	CAGTCTGAGTAGGAGCTAAAAATTT	667
Hu.DMD. 엑손 51.25.005	ACAGTCTGAGTAGGAGCTAAAAATTT	668
Hu.DMD. 엑손 51.25.005.2	GAGTAACAGTCTGAGTAGGAGCTAAA	669
Hu.DMD. 엑손 51.25.006	CAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAGCT	670
Hu.DMD. 엑손 51.25.006.2	CACCAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAG	671
Hu.DMD. 엑손 51.25.007	GTCACCAGAGTAACAGTCTGAGTAG	672
Hu.DMD. 엑손 51.25.007.2	AACCACAGGTTGTGTCACCAGAGTAA	673
Hu.DMD. 엑손 51.25.008	GTTGTGTCACCAGAGTAACAGTCTG	674
Hu.DMD. 엑손 51.25.009	TGGCAGTTTCCTTAGTAACCACAGGT	675
Hu.DMD. 엑손 51.25.010	ATTTCTAGTTTGGAGATGGCAGTTTC	676
Hu.DMD. 엑손 51.25.010.2	GGAAGATGGCATTTCCTAGTTTGGAG	677
Hu.DMD. 엑손 51.25.011	CATCAAGGAAGATGGCATTTCCTAGTT	678
Hu.DMD. 엑손 51.25.011.2	GAGCAGGTACCTCCAACATCAAGGAA	679
Hu.DMD. 엑손 51.25.012	ATCTGCCAGAGCAGGTACCTCCAAC	680
Hu.DMD. 엑손 51.25.013	AAGTTCTGTCCAAGCCCGTTGAAAT	681
Hu.DMD. 엑손 51.25.013.2	CGGTTGAAATCTGCCAGAGCAGGTAC	682
Hu.DMD. 엑손 51.25.014	GAGAAAGCCAGTCGGTAAGTTCTGTC	683
Hu.DMD. 엑손 51.25.014.2	GTCGGTAAGTTCTGTCCAAGCCCGG	684
Hu.DMD. 엑손 51.25.015	ATAACTTGATCAAGCAGAGAAAGCCA	685
Hu.DMD. 엑손 51.25.015.2	AAGCAGAGAAAGCCAGTCGGTAAGT	686
Hu.DMD. 엑손 51.25.016	CACCTCTGTGATTTTATAACTTGAT	687
Hu.DMD. 엑손 51.25.017	CAAGGTCACCCACCATCACCTCTGT	688
Hu.DMD. 엑손 51.25.017.2	CATCACCTCTGTGATTTTATAACT	689
Hu.DMD. 엑손 51.25.018	CTTCTGCTTGATGATCATCTCGTTGA	690
Hu.DMD. 엑손 51.25.019	CCTTCTGCTTGATGATCATCTCGTTG	691
Hu.DMD. 엑손 51.25.019.2	ATCTCGTTGATATCCTCAAGGTCACC	692
Hu.DMD. 엑손 51.25.020	TCATACCTTCTGCTTGATGATCATCT	693
Hu.DMD. 엑손 51.25.020.2	TCATTTTTTCTCATACCTTCTGCTTG	694
Hu.DMD. 엑손 51.25.021	TTTTCTCATACCTTCTGCTTGATGAT	695
Hu.DMD. 엑손 51.25.022	TTTTATCATTTTTTCTCATACCTTCT	696
Hu.DMD. 엑손 51.25.023	CCAACTTTATCATTTTTTCTCATAC	697
Hu.DMD. 엑손 51.20.001	ATATTTTGGGTTTTTGCAAAA	698
Hu.DMD. 엑손 51.20.002	AAAAATTTTTGGGTTTTTGCAAAA	699
Hu.DMD. 엑손 51.20.003	GAGCTAAAAATTTTTGGGTT	700

[0611]

Hu.DMD. 엑손 51.20.004	AGTAGGAGCTAAAATATTTT	701
Hu.DMD. 엑손 51.20.005	GTCTGAGTAGGAGCTAAAAT	702
Hu.DMD. 엑손 51.20.006	TAACAGTCTGAGTAGGAGCT	703
Hu.DMD. 엑손 51.20.007	CAGAGTAACAGTCTGAGTAG	704
Hu.DMD. 엑손 51.20.008	CACAGGTTGTGCACCAGAG	705
Hu.DMD. 엑손 51.20.009	AGTTTCCTTAGTAACCACAG	706
Hu.DMD. 엑손 51.20.010	TAGTTTGAGATGGCAGTTT	707
Hu.DMD. 엑손 51.20.011	GGAAGATGGCATTCTAGTT	708
Hu.DMD. 엑손 51.20.012	TACCTCCAACATCAAGGAAG	709
Hu.DMD. 엑손 51.20.013	ATCTGCCAGAGCAGGTACCT	710
Hu.DMD. 엑손 51.20.014	CCAAGCCCGTTGAAATCTG	711
Hu.DMD. 엑손 51.20.015	GTCGGTAAGTCTGTCCAAG	712
Hu.DMD. 엑손 51.20.016	AAGCAGAGAAAGCCAGTCGG	713
Hu.DMD. 엑손 51.20.017	TTTTATAACTTGATCAAGCA	714
Hu.DMD. 엑손 51.20.018	CATCACCTCTGTGATTTTA	715
Hu.DMD. 엑손 51.20.019	CTCAAGGTCACCCACCATCA	716
Hu.DMD. 엑손 51.20.020	CATCTCGTTGATATCCTCAA	717
Hu.DMD. 엑손 51.20.021	CTTCTGCTTGATGATCATCT	718
Hu.DMD. 엑손 51.20.022	CATACCTTCTGCTTGATGAT	719
Hu.DMD. 엑손 51.20.023	TTTCTCATACCTCTGCTTG	720
Hu.DMD. 엑손 51.20.024	CATTTTTTCTCATACCTTCT	721
Hu.DMD. 엑손 51.20.025	TTTATCATTTTTTCTCATAC	722
Hu.DMD. 엑손 51.20.026	CAACTTTTATCATTTTTTCT	723
Hu.DMD. 엑손 52.25.001	CTGTAAGAACAAATATCCCTTAGTA	724
Hu.DMD. 엑손 52.25.002	TGCCTGTAAGAACAAATATCCCTTA	725
Hu.DMD. 엑손 52.25.002.2	GTTGCCTGTAAGAACAAATATCCCT	726
Hu.DMD. 엑손 52.25.003	ATTGTGCTGTAAGAACAAATATC	727
Hu.DMD. 엑손 52.25.003.2	GCATTGTTGCCTGTAAGAACAAATA	728
Hu.DMD. 엑손 52.25.004	CCTGCATTGTTGCCTGTAAGAACAA	729
Hu.DMD. 엑손 52.25.004.2	ATCCTGCATTGTTGCCTGTAAGAAC	730
Hu.DMD. 엑손 52.25.005	CAAATCCTGCATTGTTGCCTGTAAG	731
Hu.DMD. 엑손 52.25.005.2	TCCAAATCCTGCATTGTTGCCTGTA	732
Hu.DMD. 엑손 52.25.006	TGTTCCAAATCCTGCATTGTTGCCT	733
Hu.DMD. 엑손 52.25.006.2	TCTGTTCCAAATCCTGCATTGTTGC	734
Hu.DMD. 엑손 52.25.007	AACTGGGGACGCCTCTGTTCCAAAT	735
Hu.DMD. 엑손 52.25.007.2	GCCTCTGTTCCAAATCCTGCATTGT	736
Hu.DMD. 엑손 52.25.008	CAGCGGTAATGAGTTCTTCCAAGT	737
Hu.DMD. 엑손 52.25.008.2	CTTCCAAGTGGGGACGCCTCTGTTT	738
Hu.DMD. 엑손 52.25.009	CTTGTTTTTCAAATTTTGGGCAGCG	739
Hu.DMD. 엑손 52.25.010	CTAGCCTTTGATTGCTGGTCTTGT	740
Hu.DMD. 엑손 52.25.010.2	TTTTCAAATTTTGGGCAGCGGTAAT	741
Hu.DMD. 엑손 52.25.011	TTGCATCCGTAATGATTGTTCTAGC	742
Hu.DMD. 엑손 52.25.011.2	GATTGCTGGTCTTGTTTTTCAAATT	743
Hu.DMD. 엑손 52.25.012	CTTACTTCGATCCGTAATGATTGTT	744
Hu.DMD. 엑손 52.25.012.2	TTGTTCTAGCCTTTGATTGCTGGT	745

[0612]

Hu.DMD.엑손 52.25.013	AAAAACTTACTTCGATCCGTAATGA	746
Hu.DMD.엑손 52.25.014	TGTTAAAAAACTTACTTCGATCCGT	747
Hu.DMD.엑손 52.25.015	ATGCTTGTTAAAAAACTTACTTCGA	748
Hu.DMD.엑손 52.25.016	GTCCCATGCTTGTTAAAAAACTTAC	749
Hu.DMD.엑손 52.20.001	AGAACAAATATCCCTTAGTA	750
Hu.DMD.엑손 52.20.002	GTAAGAACAAATATCCCTTA	751
Hu.DMD.엑손 52.20.003	TGCCTGTAAGAACAAATATC	752
Hu.DMD.엑손 52.20.004	ATTGTTGCCTGTAAGAACAA	753
Hu.DMD.엑손 52.20.005	CCTGCATTGTTGCCTGTAAG	754
Hu.DMD.엑손 52.20.006	CAAATCCTGCATTGTTGCCT	755
Hu.DMD.엑손 52.20.007	GCCTCTGTTCCAAATCCTGC	756
Hu.DMD.엑손 52.20.008	CTTCCAACGGGGACGCCTC	757
Hu.DMD.엑손 52.20.009	CAGCGGTAATGAGTTCTTCC	758
Hu.DMD.엑손 52.20.010	TTTTCAAATTTGGGCAGCG	759
Hu.DMD.엑손 52.20.011	GATTGCTGGCTTGTTTTTC	760
Hu.DMD.엑손 52.20.012	TIGTTCTAGCCTCTTGATTG	761
Hu.DMD.엑손 52.20.013	TTCGATCCGTAATGATTGTT	762
Hu.DMD.엑손 52.20.014	CTTACTTCGATCCGTAATGA	763
Hu.DMD.엑손 52.20.015	AAAAACTTACTTCGATCCGT	764
Hu.DMD.엑손 52.20.016	TGTTAAAAAACTTACTTCGA	765
Hu.DMD.엑손 52.20.017	ATGCTTGTTAAAAAACTTAC	766
Hu.DMD.엑손 52.20.018	GTCCCATGCTTGTTAAAAAA	767
Hu.DMD.엑손 53.25.001	CTAGAATAAAAAGGAAAAATAAATAT	768
Hu.DMD.엑손 53.25.002	AACTAGAATAAAAAGGAAAAATAAAT	769
Hu.DMD.엑손 53.25.002.2	TTCAACTAGAATAAAAAGGAAAAATA	770
Hu.DMD.엑손 53.25.003	CTTTCAACTAGAATAAAAAGGAAAA	771
Hu.DMD.엑손 53.25.003.2	ATTCTTTCAACTAGAATAAAAAGGAA	772
Hu.DMD.엑손 53.25.004	GAATTCCTTTCAACTAGAATAAAAAGG	773
Hu.DMD.엑손 53.25.004.2	TCTGAAITCTTTCAACTAGAATAAAA	774
Hu.DMD.엑손 53.25.005	ATTCTGAATTCCTTTCAACTAGAATA	775
Hu.DMD.엑손 53.25.005.2	CTGATTCTGAATTCCTTTCAACTAGA	776
Hu.DMD.엑손 53.25.006	CACTGATTCTGAATTCCTTTCAACTA	777
Hu.DMD.엑손 53.25.006.2	TCCCACTGATTCTGAATTCCTTTCAA	778
Hu.DMD.엑손 53.25.007	CATCCCACTGATTCTGAATTCCTTTC	779
Hu.DMD.엑손 53.25.008	TACTTCATCCCACTGATTCTGAATT	780
Hu.DMD.엑손 53.25.008.2	CTGAAGGTGTTCTTGACTTCATCC	781
Hu.DMD.엑손 53.25.009	CGGTTCTGAAGGTGTTCTTGACT	782
Hu.DMD.엑손 53.25.009.2	CTGTTGCCTCCGGTTCTGAAGGTGT	783
Hu.DMD.엑손 53.25.010	TTTCATTCAACTGTTGCCTCCGGTT	784
Hu.DMD.엑손 53.25.010.2	TAACATTTCAATCAACTGTTGCCTC	785
Hu.DMD.엑손 53.25.011	TGTGTTGAATCCTTTAACATTTCA	786
Hu.DMD.엑손 53.25.012	TCTTCCTTAGCTTCCAGCCATTGTG	787
Hu.DMD.엑손 53.25.012.2	CTTAGCTTCCAGCCATTGTGTTGAA	788
Hu.DMD.엑손 53.25.013	GTCCCTAAGACCTGCTCAGCTTCTTC	789
Hu.DMD.엑손 53.25.013.2	CTGCTCAGCTTCTTCCTTAGCTTCC	790

[0613]

Hu.DMD. 엑손 53.25.014	CTCAAGCTTGGCTCTGGCCTGTCCT	791
Hu.DMD. 엑손 53.25.014.2	GGCCTGTCCTAAGACCTGCTCAGCT	792
Hu.DMD. 엑손 53.25.015	TAGGGACCCTCCTTCCATGACTCAA	793
Hu.DMD. 엑손 53.25.016	TTTGGATTGCATCTACTGTATAGGG	794
Hu.DMD. 엑손 53.25.016.2	ACCCTCCTCCATGACTCAAGCTTG	795
Hu.DMD. 엑손 53.25.017	CTTGGTTTCTGTGATTTTCTTTGG	796
Hu.DMD. 엑손 53.25.017.2	ATCTACTGTATAGGGACCCTCCTTC	797
Hu.DMD. 엑손 53.25.018	CTAACCTTGGTTTCTGTGATTTTCT	798
Hu.DMD. 엑손 53.25.018.2	TTTCTTTGGATTGCATCTACTGTA	799
Hu.DMD. 엑손 53.25.019	TGATACTAACCTTGGTTTCTGTGAT	800
Hu.DMD. 엑손 53.25.020	ATCTTTGATACTAACCTTGGTTTCT	801
Hu.DMD. 엑손 53.25.021	AAGGTATCTTTGATACTAACCTTGG	802
Hu.DMD. 엑손 53.25.022	TTAAAAAGGTATCTTTGATACTAAC	803
Hu.DMD. 엑손 53.20.001	ATAAAAAGGAAAAATAAATAT	804
Hu.DMD. 엑손 53.20.002	GAATAAAAAGGAAAAATAAAT	805
Hu.DMD. 엑손 53.20.003	AACTAGAATAAAAAGGAAAAA	806
Hu.DMD. 엑손 53.20.004	CTTTCAACTAGAATAAAAAGG	807
Hu.DMD. 엑손 53.20.005	GAATTCTTTCAACTAGAATA	808
Hu.DMD. 엑손 53.20.006	ATTCTGAATTTTCAACTA	809
Hu.DMD. 엑손 53.20.007	TACTTCATCCCACTGATTCT	810
Hu.DMD. 엑손 53.20.008	CTGAAGGTGTTCTTGTACT	811
Hu.DMD. 엑손 53.20.009	CTGTTGCCTCCGGTTCTGAA	812
Hu.DMD. 엑손 53.20.010	TAACATTTCACTCAACTGTT	813
Hu.DMD. 엑손 53.20.011	TTGTGTTGAATCCITTAACA	814
Hu.DMD. 엑손 53.20.012	CTTAGCTTCCAGCCATTGTG	815
Hu.DMD. 엑손 53.20.013	CTGCTCAGCTTCTTCTTAG	816
Hu.DMD. 엑손 53.20.014	GGCCTGTCCTAAGACCTGCT	817
Hu.DMD. 엑손 53.20.015	CTCAAGCTTGGCTCTGGCCT	818
Hu.DMD. 엑손 53.20.016	ACCCTCCTCCATGACTCAA	819
Hu.DMD. 엑손 53.20.017	ATCTACTGTATAGGGACCCT	820
Hu.DMD. 엑손 53.20.018	TTTCTTTTGGATTGCATCTA	821
Hu.DMD. 엑손 53.20.019	CTTGGTTTCTGTGATTTTCT	822
Hu.DMD. 엑손 53.20.020	CTAACCTTGGTTTCTGTGAT	823
Hu.DMD. 엑손 53.20.021	TGATACTAACCTTGGTTTCT	824
Hu.DMD. 엑손 53.20.022	ATCTTTGATACTAACCTTGG	825
Hu.DMD. 엑손 53.20.023	AAGGTATCTTTGATACTAAC	826
Hu.DMD. 엑손 53.20.024	TTAAAAAGGTATCTTTGATA	827
Hu.DMD. 엑손 54.25.001	CTATAGATTTTATGAGAAAGAGA	828
Hu.DMD. 엑손 54.25.002	AACTGCTATAGATTTTATGAGAAA	829
Hu.DMD. 엑손 54.25.003	TGGCCAAGCTGCTATAGATTTTATG	830
Hu.DMD. 엑손 54.25.004	GTCTTTGGCCAAGCTGCTATAGATTT	831
Hu.DMD. 엑손 54.25.005	CGGAGGTCTTTGGCCAAGCTGCTATA	832
Hu.DMD. 엑손 54.25.006	ACTGGCGGAGGTCTTTGGCCAAGCTG	833
Hu.DMD. 엑손 54.25.007	TTTGTCTGCCACTGGCGGAGGTCTT	834
Hu.DMD. 엑손 54.25.008	AGTCATTTGCCACATCTACATTTGT	835

[0614]

Hu.DMD.엑손 54.25.008.2	TTTGCCACATCTACATTTGTCTGCC	836
Hu.DMD.엑손 54.25.009	CCGGAGAAGTTTCAGGGCCAAGTCA	837
Hu.DMD.엑손 54.25.010	GTATCATCTGCAGAATAATCCCGGA	838
Hu.DMD.엑손 54.25.010.2	TAATCCCGGAGAAGTTTCAGGGCCA	839
Hu.DMD.엑손 54.25.011	TTATCATGTGGACTTTTCTGGTATC	840
Hu.DMD.엑손 54.25.012	AGAGGCATTGATATTCTCTGTTATC	841
Hu.DMD.엑손 54.25.012.2	ATGTGGACTTTTCTGGTATCATCTG	842
Hu.DMD.엑손 54.25.013	CTTTTATGAATGCTTCTCCAAGAGG	843
Hu.DMD.엑손 54.25.013.2	ATATTCTCTGTTATCATGTGGACTT	844
Hu.DMD.엑손 54.25.014	CATACCTTTTATGAATGCTTCTCCA	845
Hu.DMD.엑손 54.25.014.2	CTCCAAGAGGCATTGATATTCTCTG	846
Hu.DMD.엑손 54.25.015	TAATTCATACCTTTTATGAATGCTT	847
Hu.DMD.엑손 54.25.015.2	CTTTTATGAATGCTTCTCCAAGAGG	848
Hu.DMD.엑손 54.25.016	TAATGTAATTCATACCTTTTATGAA	849
Hu.DMD.엑손 54.25.017	AGAAATAATGTAATTCATACCTTTT	850
Hu.DMD.엑손 54.25.018	GTTTTAGAAATAATGTAATTCATAC	851
Hu.DMD.엑손 54.20.001	GATTTTTATGAGAAAAGAGA	852
Hu.DMD.엑손 54.20.002	CTATAGATTTTTATGAGAAA	853
Hu.DMD.엑손 54.20.003	AACTGCTATAGATTTTTATG	854
Hu.DMD.엑손 54.20.004	TGGCCAACTGCTATAGATTT	855
Hu.DMD.엑손 54.20.005	GTCTTTGGCCAACTGCTATA	856
Hu.DMD.엑손 54.20.006	CGGAGGTCTTGGCCAACTG	857
Hu.DMD.엑손 54.20.007	TTTGTCTGCCACTGGCGGAG	858
Hu.DMD.엑손 54.20.008	TTTGCCACATCTACATTTGT	859
Hu.DMD.엑손 54.20.009	TTCAGGGCCAAGTCATTTGC	860
Hu.DMD.엑손 54.20.010	TAATCCCGGAGAAGTTTCAG	861
Hu.DMD.엑손 54.20.011	GTATCATCTGCAGAATAATC	862
Hu.DMD.엑손 54.20.012	ATGTGGACTTTTCTGGTATC	863
Hu.DMD.엑손 54.20.013	ATATTCTCTGTTATCATGTG	864
Hu.DMD.엑손 54.20.014	CTCCAAGAGGCATTGATATT	865
Hu.DMD.엑손 54.20.015	CTTTTATGAATGCTTCTCCA	866
Hu.DMD.엑손 54.20.016	CATACCTTTTATGAATGCTT	867
Hu.DMD.엑손 54.20.017	TAATTCATACCTTTTATGAA	868
Hu.DMD.엑손 54.20.018	TAATGTAATTCATACCTTTT	869
Hu.DMD.엑손 54.20.019	AGAAATAATGTAATTCATAC	870
Hu.DMD.엑손 54.20.020	GTTTTAGAAATAATGTAATT	871
Hu.DMD.엑손 55.25.001	CTGCAAAGGACCAAATGTTTCAGATG	872
Hu.DMD.엑손 55.25.002	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTTC	873
Hu.DMD.엑손 55.25.003	CTCACTCACCTGCAAAGGACCAAA	874
Hu.DMD.엑손 55.25.004	TCTCGTCACTCACCTGCAAAGGA	875
Hu.DMD.엑손 55.25.005	CAGCCTCTCGTCACTCACCTGCA	876
Hu.DMD.엑손 55.25.006	CAAAGCAGCCTCTCGTCACTCACC	877
Hu.DMD.엑손 55.25.007	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	878
Hu.DMD.엑손 55.25.007.2	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	879
Hu.DMD.엑손 55.25.008	GTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTC	880

[0615]

Hu.DMD. 엑손 55.25.008.2	GAAGTGTGCAGTAATCTATGAGTT	881
Hu.DMD. 엑손 55.25.009	TTCCAGGTCCAGGGGGAAGTGTGC	882
Hu.DMD. 엑손 55.25.010	GTAAGCCAGGCAAGAACTTTTCCA	883
Hu.DMD. 엑손 55.25.010.2	CCAGGCAAGAACTTTCCAGGTCC	884
Hu.DMD. 엑손 55.25.011	TGGCAGTTGTTTCAGCTTCTGTAAG	885
Hu.DMD. 엑손 55.25.011.2	TTCAGCTTCTGTAAGCCAGGCAAGA	886
Hu.DMD. 엑손 55.25.012	GGTAGCATCCTGTAGGACATTGGCA	887
Hu.DMD. 엑손 55.25.012.2	GACATTGGCAGTTGTTTCAGCTTCT	888
Hu.DMD. 엑손 55.25.013	TCTAGGAGCCTTTCCTTACGGGTAG	889
Hu.DMD. 엑손 55.25.014	CTTTTACTCCCTTGGAGTCTTCTAG	890
Hu.DMD. 엑손 55.25.014.2	GAGCCTTTCCTTACGGGTAGCATCC	891
Hu.DMD. 엑손 55.25.015	TTGCCATTGTTTCATCAGCTCTTTT	892
Hu.DMD. 엑손 55.25.015.2	CTTGGAGTCTTCTAGGAGCCTTCC	893
Hu.DMD. 엑손 55.25.016	CTTACTTGCCATTGTTTCATCAGCT	894
Hu.DMD. 엑손 55.25.016.2	CAGCTCTTTTACTCCCTTGGAGTCT	895
Hu.DMD. 엑손 55.25.017	CCTGACTTACTTGCCATTGTTTCAT	896
Hu.DMD. 엑손 55.25.018	AAATGCCTGACTTACTTGCCATTGT	897
Hu.DMD. 엑손 55.25.019	AGCGGAAATGCCTGACTTACTTGCC	898
Hu.DMD. 엑손 55.25.020	GCTAAAGCGGAAATGCCTGACTTAC	899
Hu.DMD. 엑손 55.20.001	AAGGACCAAATGTTTCAGATG	900
Hu.DMD. 엑손 55.20.002	CTGCAAAGGACCAAATGTTTC	901
Hu.DMD. 엑손 55.20.003	TCACCCTGCAAAGGACCAAAA	902
Hu.DMD. 엑손 55.20.004	CTCACTCACCCCTGCAAAGGA	903
Hu.DMD. 엑손 55.20.005	TCTCGCTCACTCACCCCTGCA	904
Hu.DMD. 엑손 55.20.006	CAGCCTCTCGCTCACTCACC	905
Hu.DMD. 엑손 55.20.007	CAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	906
Hu.DMD. 엑손 55.20.008	TCTATGAGTTTCTTCCAAAG	907
Hu.DMD. 엑손 55.20.009	GAAGTGTGCAGTAATCTAT	908
Hu.DMD. 엑손 55.20.010	TTCCAGGTCCAGGGGGAAGT	909
Hu.DMD. 엑손 55.20.011	CCAGGCAAGAACTTTTCCA	910
Hu.DMD. 엑손 55.20.012	TTCAGCTTCTGTAAGCCAGG	911
Hu.DMD. 엑손 55.20.013	GACATTGGCAGTTGTTTCAG	912
Hu.DMD. 엑손 55.20.014	GGTAGCATCCTGTAGGACAT	913
Hu.DMD. 엑손 55.20.015	GAGCCTTTCCTTACGGGTAG	914
Hu.DMD. 엑손 55.20.016	CTTGGAGTCTTCTAGGAGCC	915
Hu.DMD. 엑손 55.20.017	CAGCTCTTTTACTCCCTTGG	916
Hu.DMD. 엑손 55.20.018	TTGCCATTGTTTCATCAGCT	917
Hu.DMD. 엑손 55.20.019	CTTACTTGCCATTGTTTCAT	918
Hu.DMD. 엑손 55.20.020	CCTGACTTACTTGCCATTGT	919
Hu.DMD. 엑손 55.20.021	AAATGCCTGACTTACTTGCC	920
Hu.DMD. 엑손 55.20.022	AGCGGAAATGCCTGACTTAC	921
Hu.DMD. 엑손 55.20.023	GCTAAAGCGGAAATGCCTGA	922
H50A(+02+30)-AVI-5656	CCACTCAGAGCTCAGATCTTCTAACTCC	923
H50D(+07-18)-AVI-5915	GGGATCCAGTATACTTACAGGCTCC	924
H50A(+07+33)	CTTCCACTCAGAGCTCAGATCTTCTAA	925

[0616]

H51A(+61+90)-AVI-4657	ACATCAAGGAAGATGGCATTCTAGTTTGG	926
H51A(+66+95)-AVI-4658	CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG	927
H51A(+111+134)	TTCTGTCCAAGCCCGTTGAAATC	928
H51A(+175+195)	CACCCACCATCACCCCTCYGTG	929
H51A(+199+220)	ATCATCTCGTTGATATCCTCAA	930
H51A(+66+90)	ACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG	931
H51A(-01+25)	ACCAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAGC	932
h51AON1	TCAAGGAAGATGGCATTCT	933
h51AON2	CCTCTGTGATTTTATAACTTGAT	934
H51D(+08-17)	ATCATTTTTTCTCATACCTTCTGCT	935
H51D(+16-07)	CTCATACCTTCTGCTTGATGATC	936
hAON#23	TGGCATTCTAGTTTGG	937
hAON#24	CCAGAGCAGGTACCTCCAACATC	938
H44A(+61+84)	TGTTCAGCTTCTGTAGCCACTGA	939
H44A(+85+104)	TTTGTGCTTTCTGAGAAAC	940
h44AON1	CGCCGCCATTCTCAACAG	941
H44A(-06+14)	ATCTGTCAAATCGCCTGCAG	942
H45A(+71+90)	TGTTTTGAGGATTGCTGAA	943
h45AON1	GCTGAATTATTTCTTCCCC	944
h45AON5	GCCCAATGCCATCCTGG	945
H45A(-06+20)	CCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	946
H53A(+39+69)	CATTCAACTGTTGCCTCCGGTCTGAAGGTG	947
H53A(+23+47)	CTGAAGGTGTTCTTGTACTTCATCC	948
h53AON1	CTGTTGCCTCCGGTCTG	949
H53A(-12+10)	ATTCTTTCAACTAGAATAAAAAG	950
huEx45.30.66	GCCATCCTGGAGTTCTGTAAAGATAACAAA	951
huEx45.30.71	CCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAAAGATA	952
huEx45.30.79	GCCGCTGCCAATGCCATCCTGGAGTTCTCT	953
huEx45.30.83	GTTTGGCGCTGCCAATGCCATCCTGGAGT	954
huEx45.30.88	CAACAGTTTGCCGCTGCCAATGCCATCCT	955
huEx45.30.92	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCAATGCCA	956
huEx45.30.96	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCCAAT	957
huEx45.30.99	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGCC	958
huEx45.30.103	CATTCAAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT	959
huEx45.30.120	TATTTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	960
huEx45.30.127	GCTGAATTATTTCTTCCCCAGTTGCATTCA	961
huEx45.30.132	GGATTGCTGAATTATTTCTTCCCCAGTTGC	962
huEx45.30.137	TTTGAGGATTGCTGAATTATTTCTTCCCCA	963
huEx53.30.84	GTAATTCATCCCACTGATTCTGAATTCTTT	964
huEx53.30.88	TCTTGACTTCATCCCACTGATTCTGAATT	965
huEx53.30.91	TGTTCTTGACTTCATCCCACTGATTCTGA	966
huEx53.30.103	CGTCTCTGAAGGTGTTCTTGACTTCATCC	967
huEx53.30.106	CTCCGGTCTGAAGGTGTTCTTGACTTC	968
huEx53.30.109	TGCCTCCGGTCTGAAGGTGTTCTTGACT	969
huEx53.30.112	TGTTGCCTCCGGTCTGAAGGTGTTCTTGT	970
huEx53.30.115	AACTGTTGCCTCCGGTCTGAAGGTGTTCT	971
huEx53.30.118	TTCAACTGTTGCCTCCGGTCTGAAGGTGT	972

[0617]

[0618] **단계 1: 말레이미드-PEG-NHS, 이어서, siRNA-DMD 접합체와의 항체 접합**

[0619] 항디스트로핀 항체를 1X 포스페이트 완충제(pH 7.4)로 교환하고, 5 mg/ml 농도가 될 때까지 보충한다. 상기 용액에 2 등가량의 SMCC 링커 또는 말레이미드-PEGxkDa-NHS(x = 1, 5, 10, 20)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 회전시킨다. 50 kDa MWCO 아미콘 스핀 필터 및 PBS pH 7.4를 이용하여 스핀 여과하여 비반응 말레이미드-PEG를 제거한다. 항체-PEG-Mal 접합체를 수집하고, 반응 베슬로 옮긴다. 표 13-17에 열거된 서열을 이용하여 다양한 siRNA 접합체를 합성한다. RT에서 siRNA-DMD 접합체(2 등가량)를 PBS 중 항체-PEG-말레이미드에 첨가하고, 밤새도록 회전시킨다. 반응 혼합물을 분석 SAX 칼럼 크로마토그래피에 의해 분석하고, 비반응 항체 및 siRNA와 함께 접합체가 관찰된다.

[0620] **단계 2: 정제**

[0621] 조 반응 혼합물을 음이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 AKTA 익스플로러 FPLC에 의해 정제한다. 항체-PEG-DMD 접합체를 함유하는 분획을 폴링하고, 농축시키고, PBS, pH 7.4로 완충제를 교환한다. siRNA 로딩에 기초하여 SMCC 링커, PEG1kDa, PEG5kDa 및 PEG10kDa을 가지는 항체 siRNA 접합체가 분리된다.

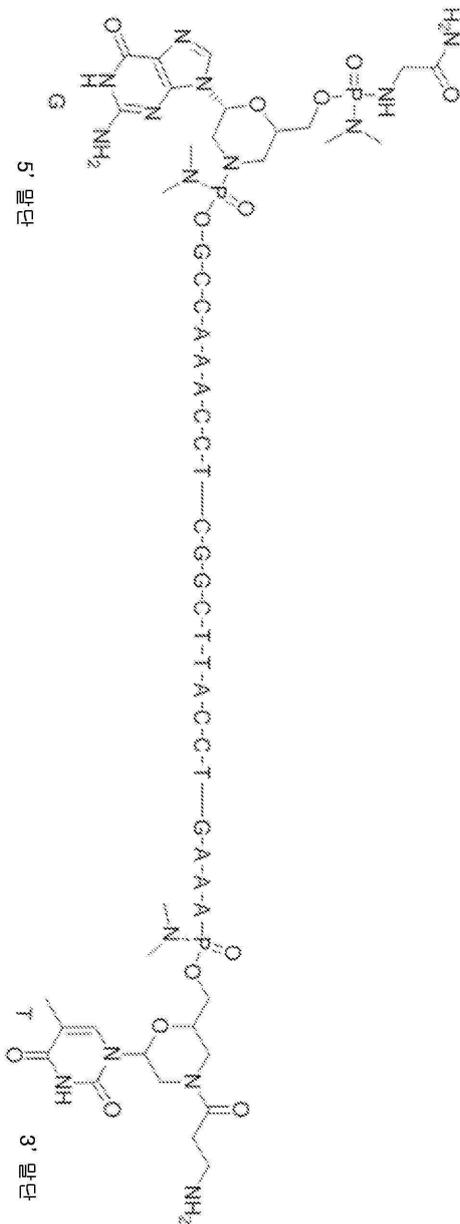
[0622] **단계 3: 정제된 접합체 분석**

[0623] 단리된 접합체를 질량 분석법 또는 SDS-PAGE에 의해 특징 규명한다. 음이온 교환 크로마토그래피를 사용하여 분석적 HPLC에 의해 접합체의 순도를 사정한다.

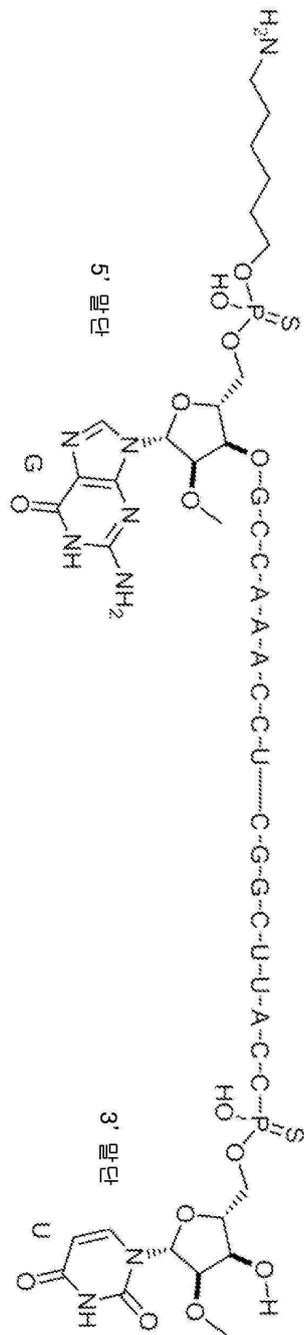
[0624] 본원에 기술된 예 및 실시양태는 단지 예시 목적인 것이며, 당업자에게 제안되는 다양한 수정 또는 변형은 본 출원의 정신 및 범위 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 한다.

도면

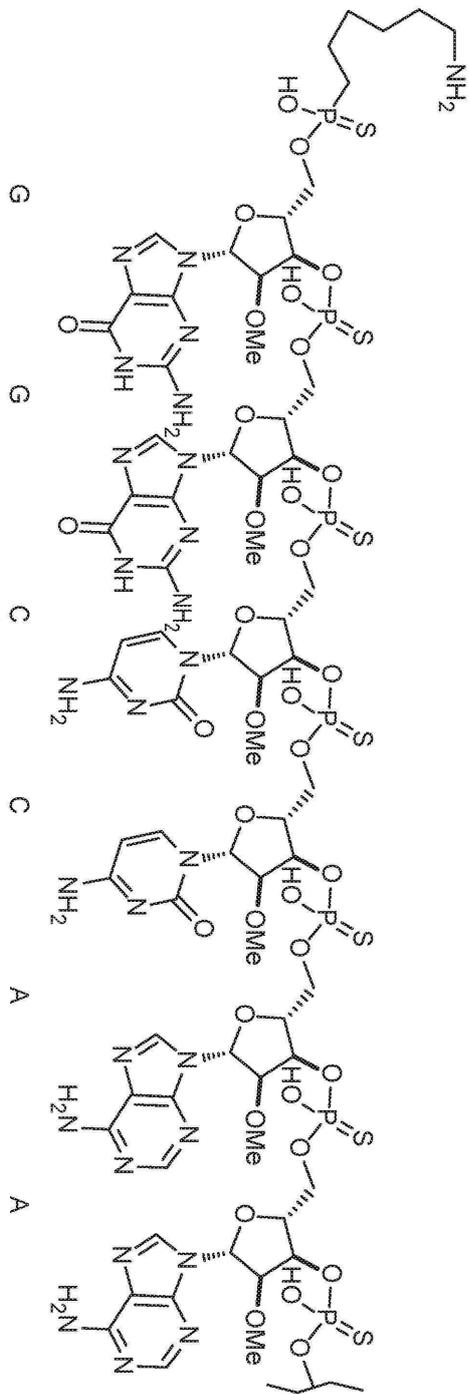
도면1



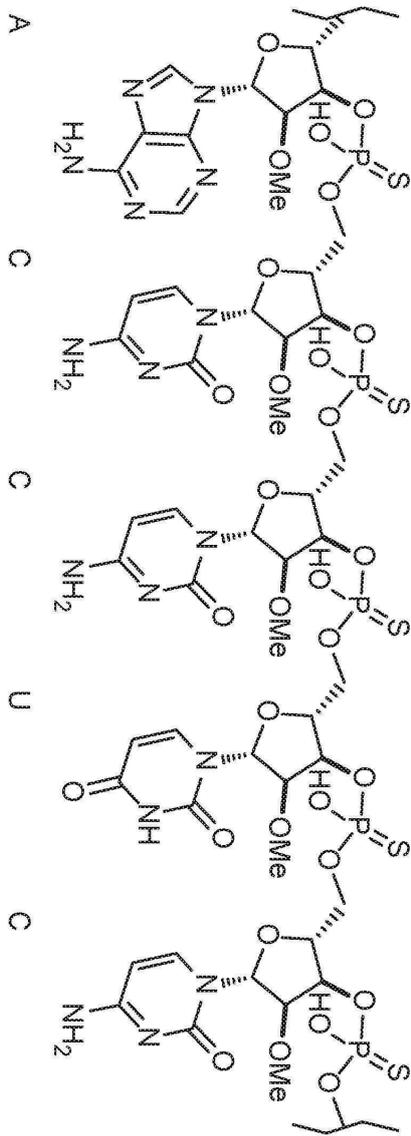
도면2a



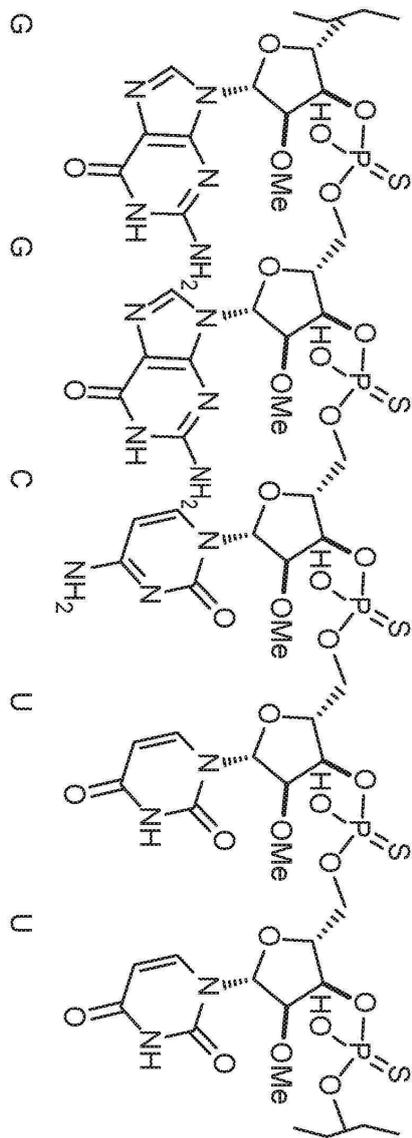
도면2ba



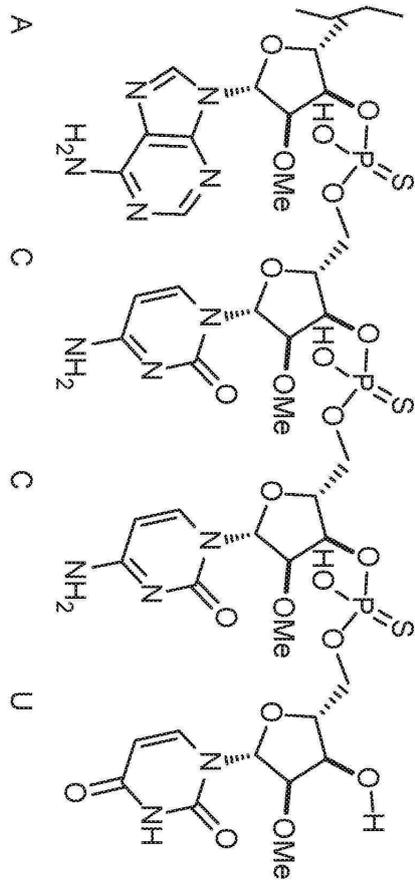
도면2bb



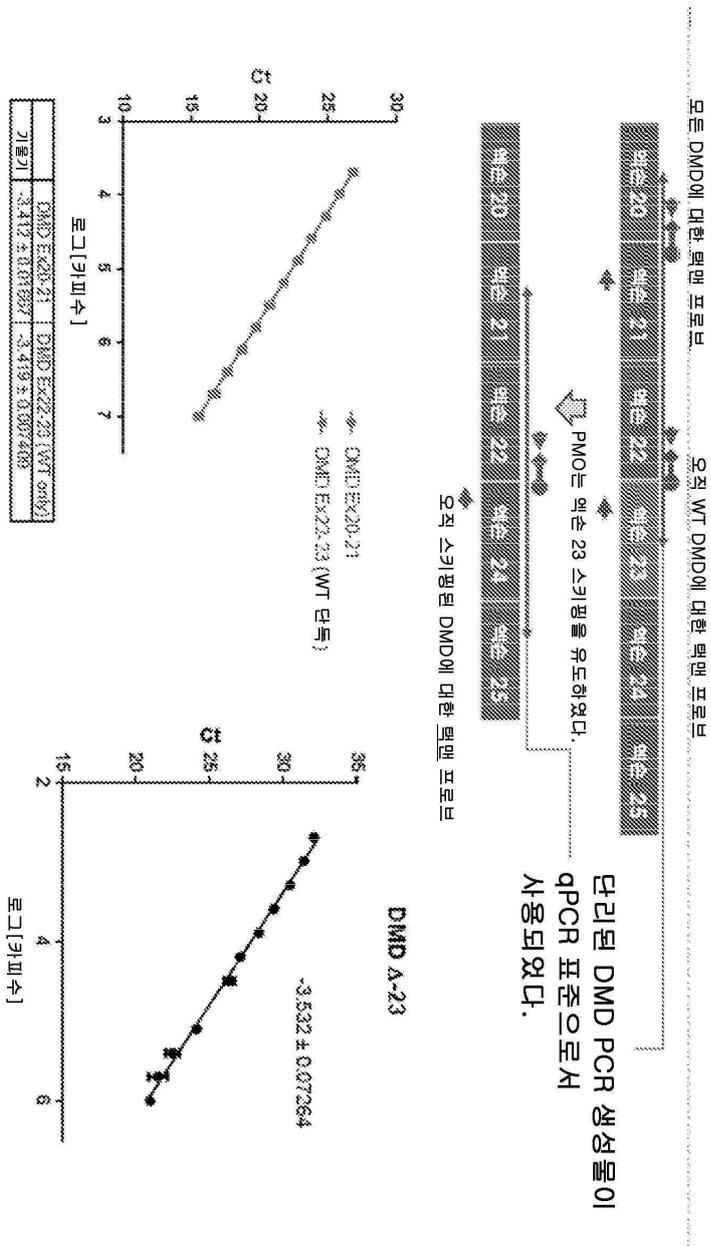
도면2bc



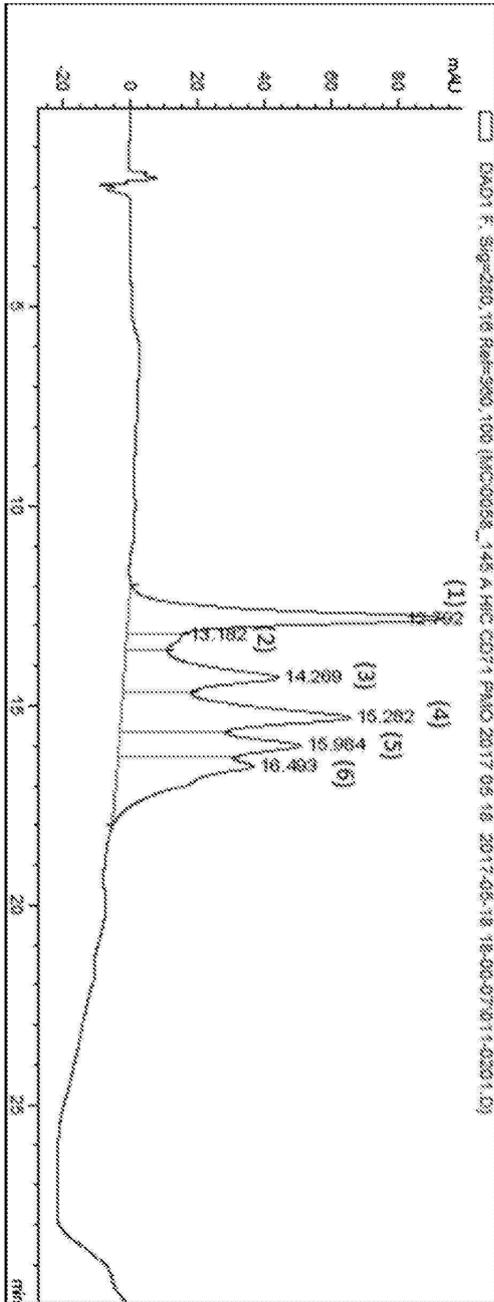
도면2bd



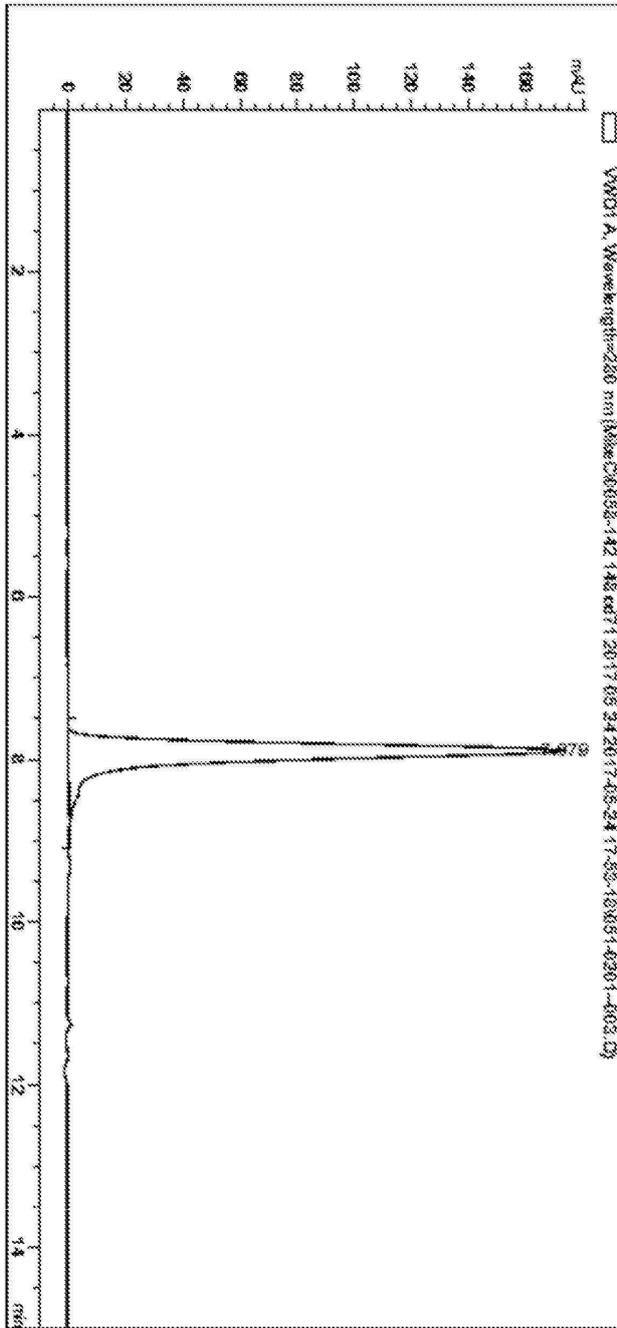
도면3



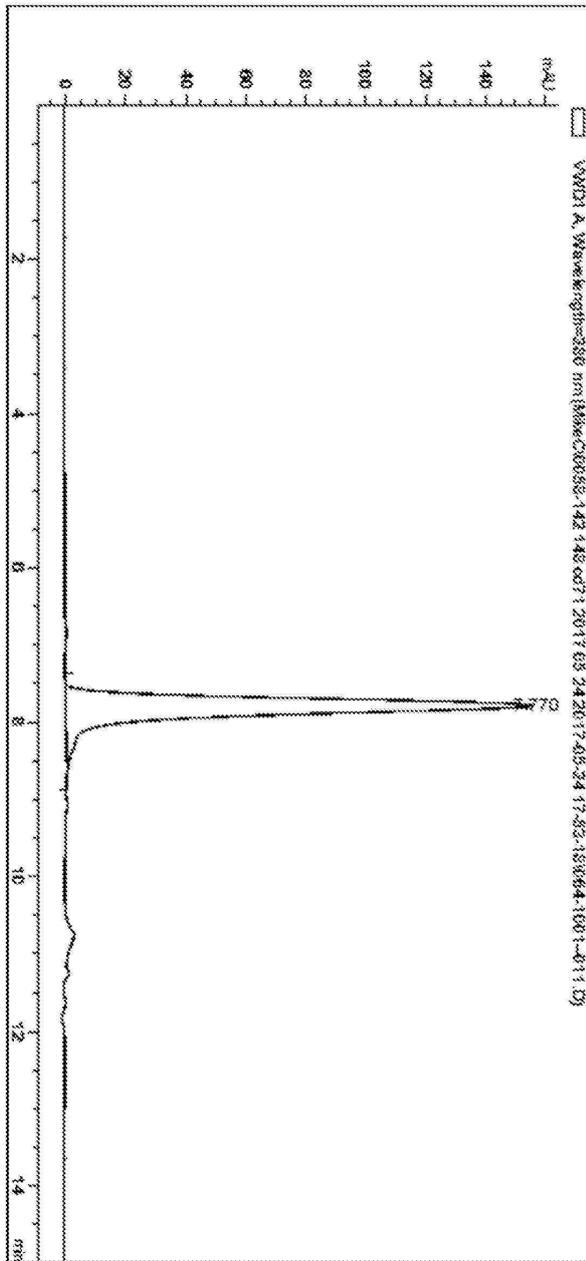
도면4



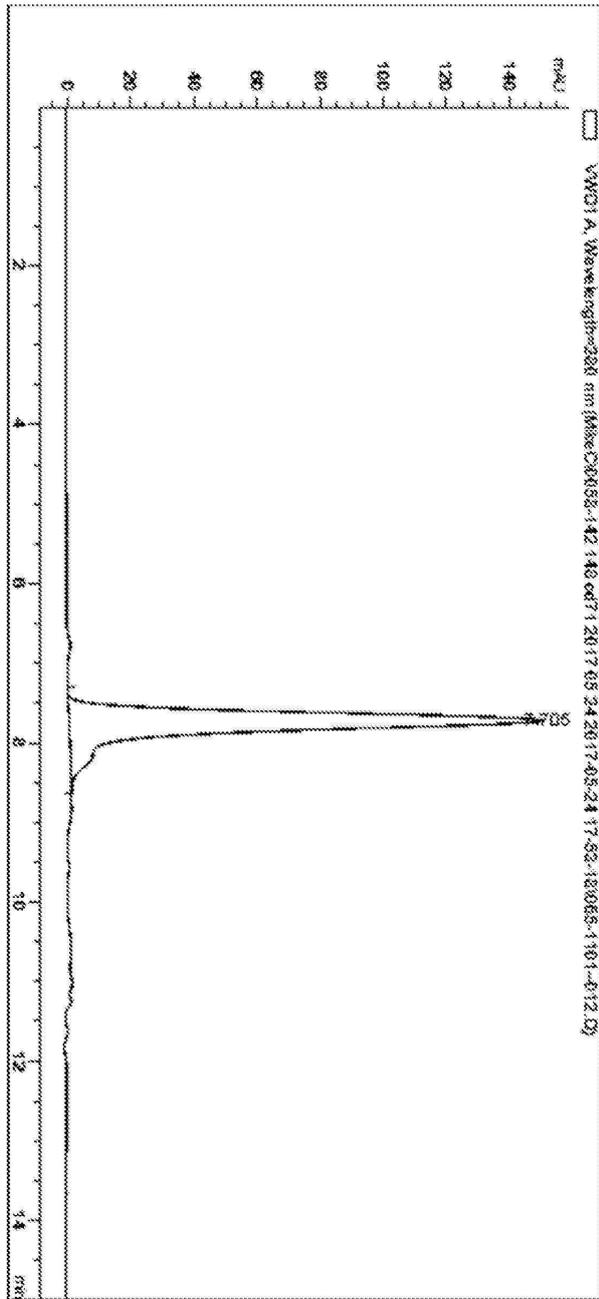
도면5a



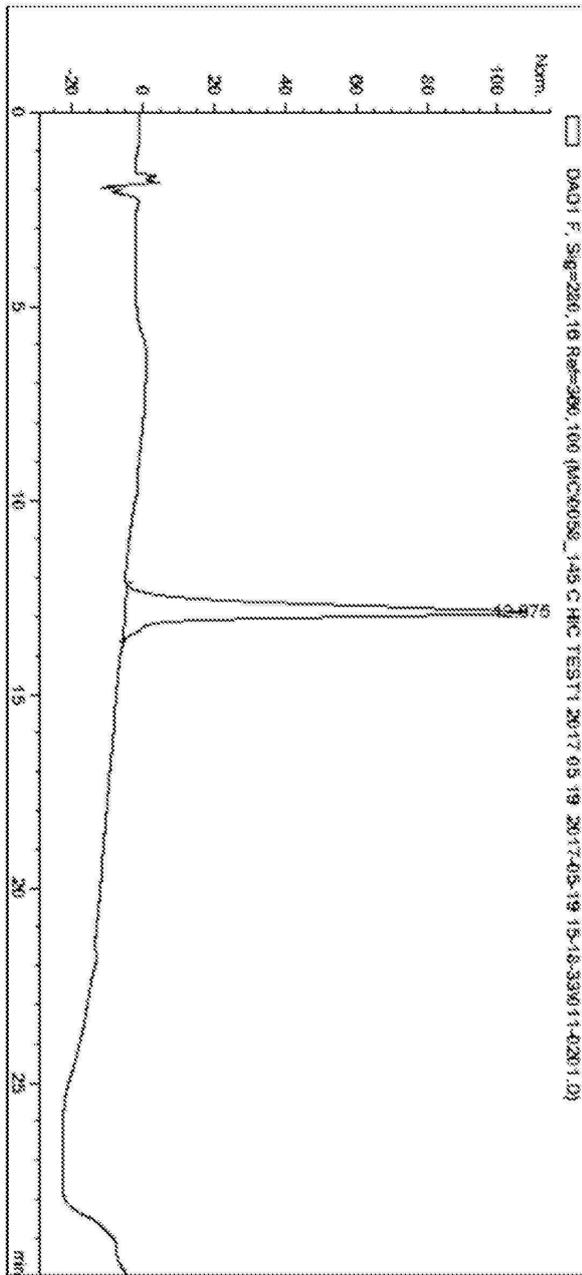
도면5b



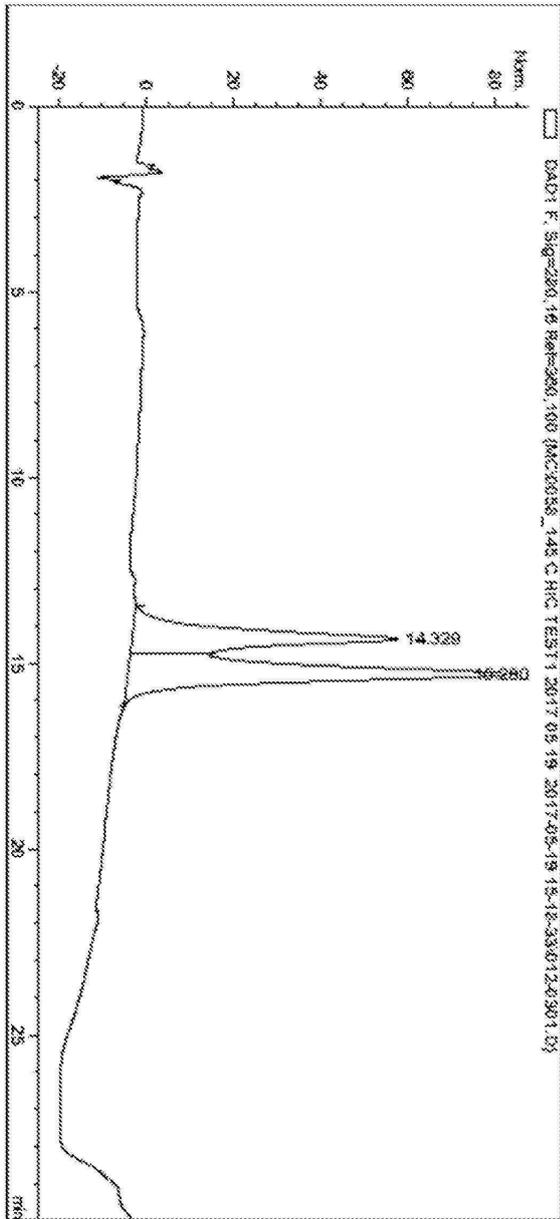
도면5c



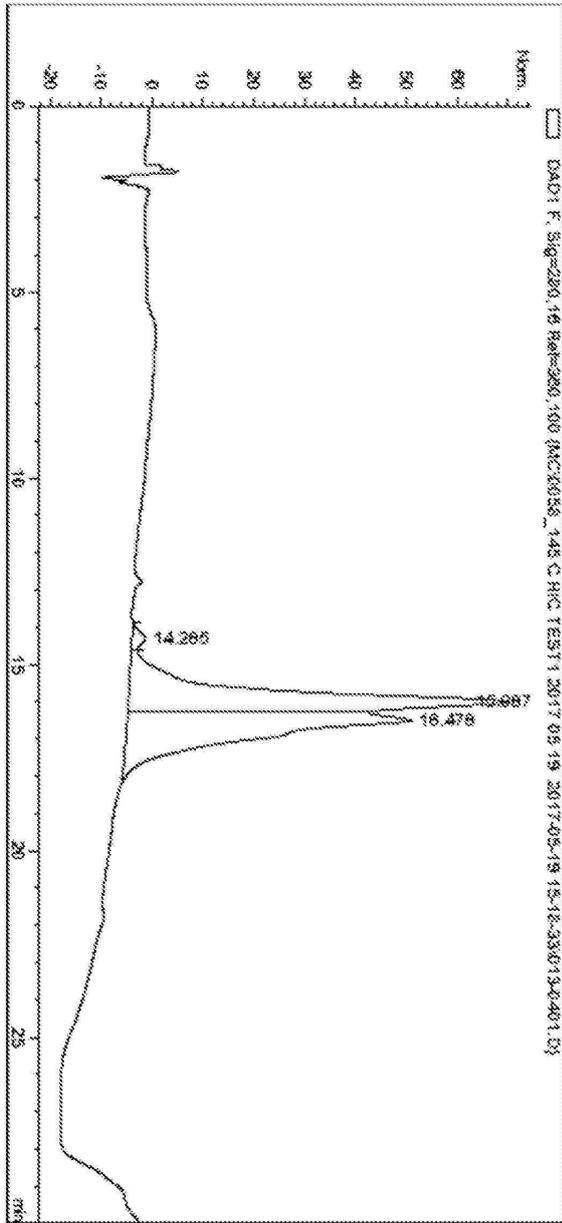
도면6a



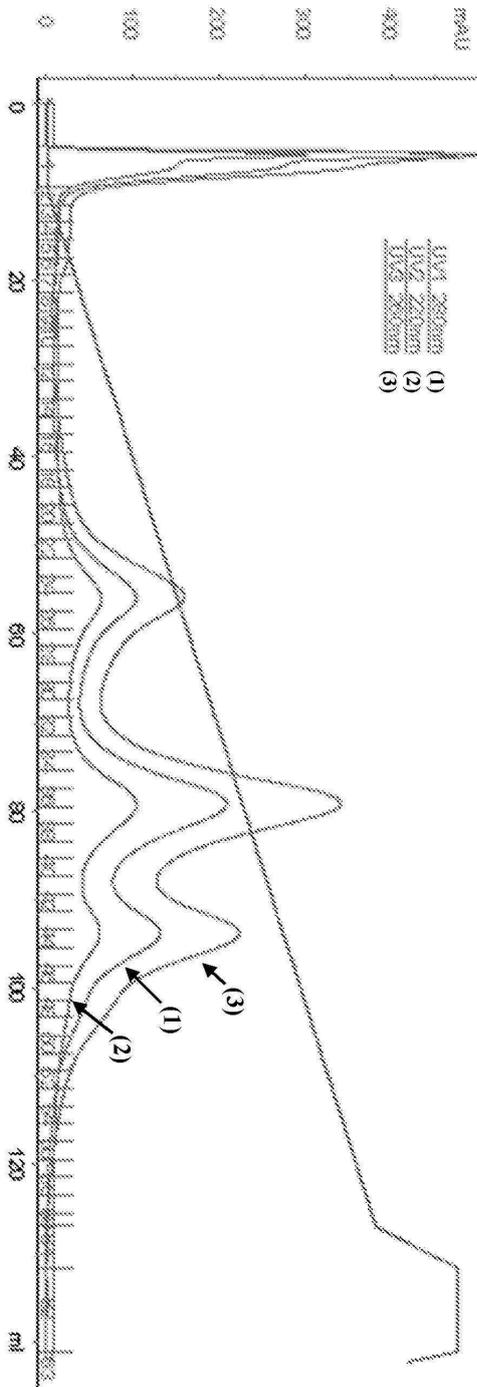
도면6b



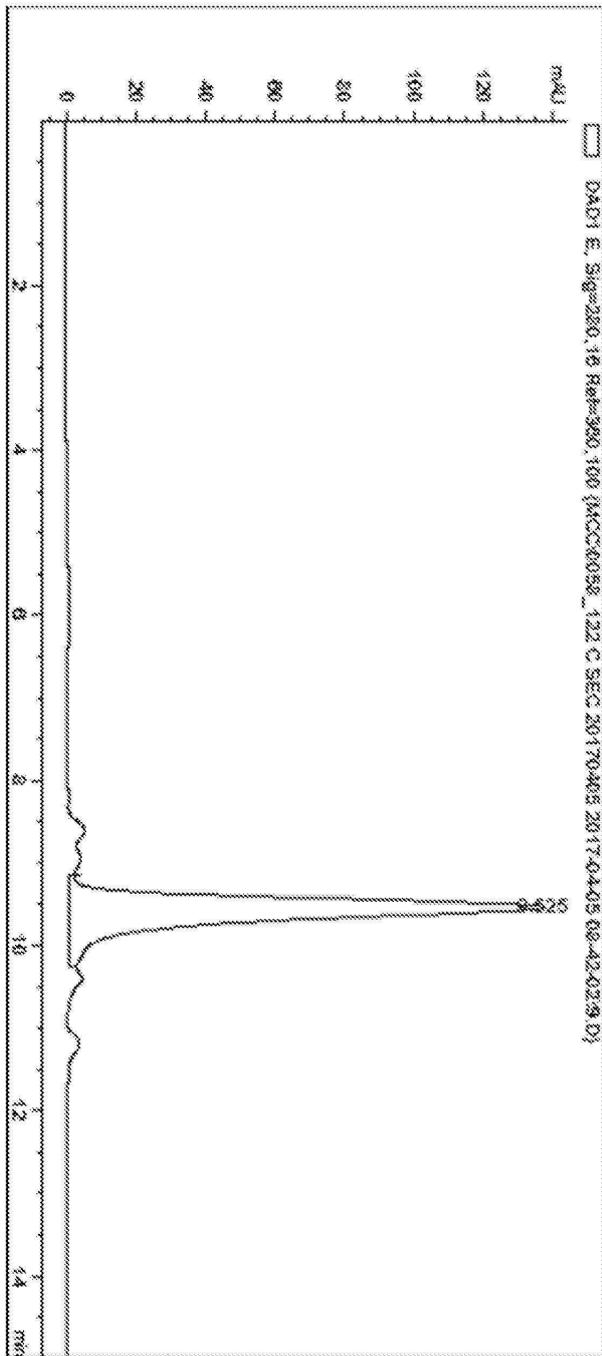
도면6c



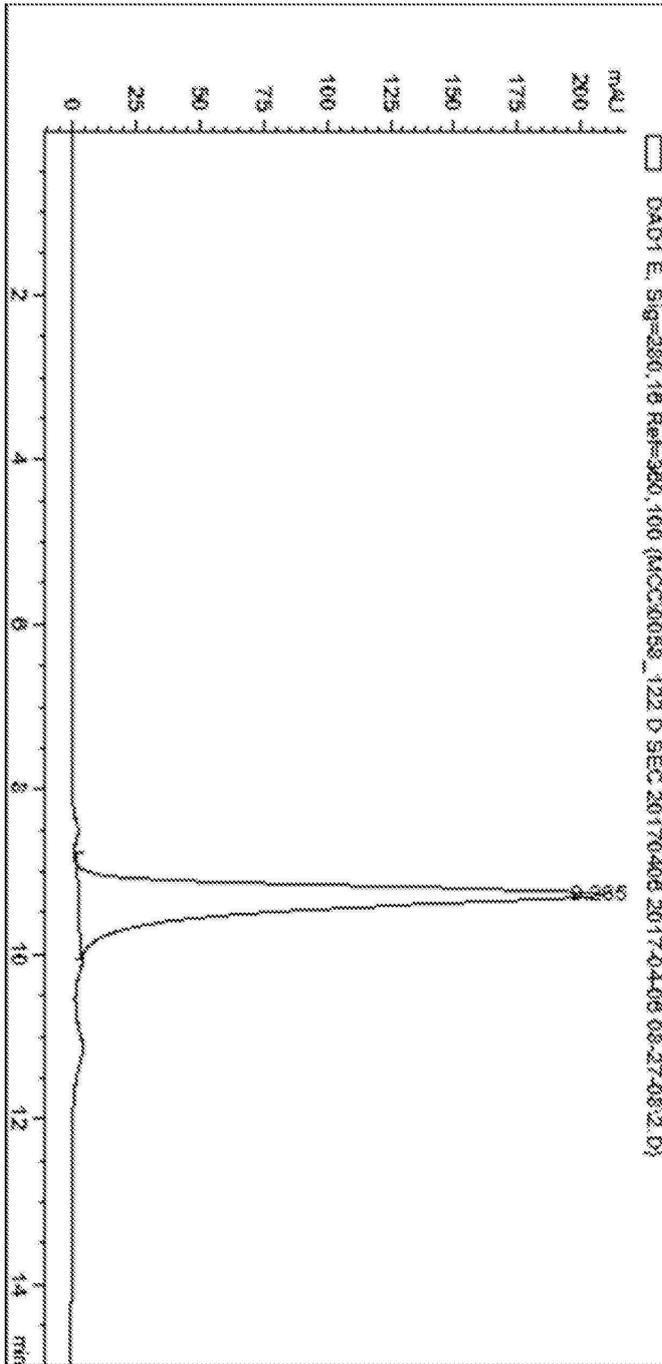
도면7a



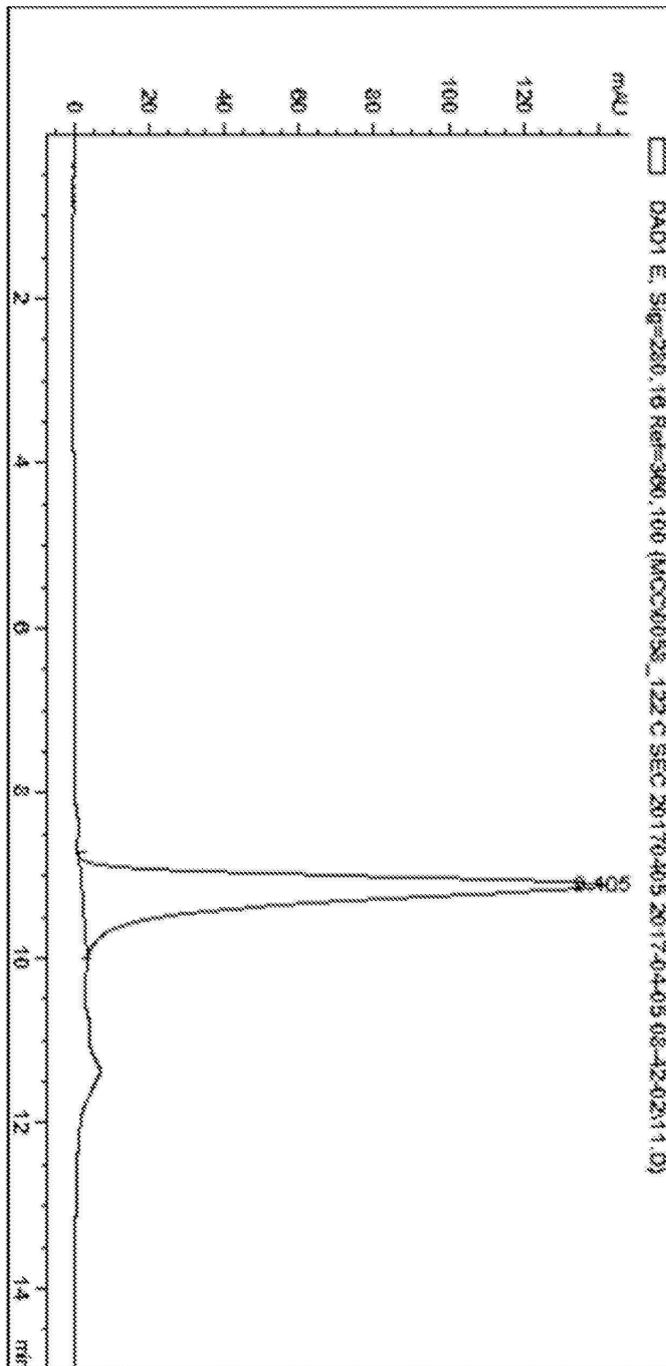
도면7b



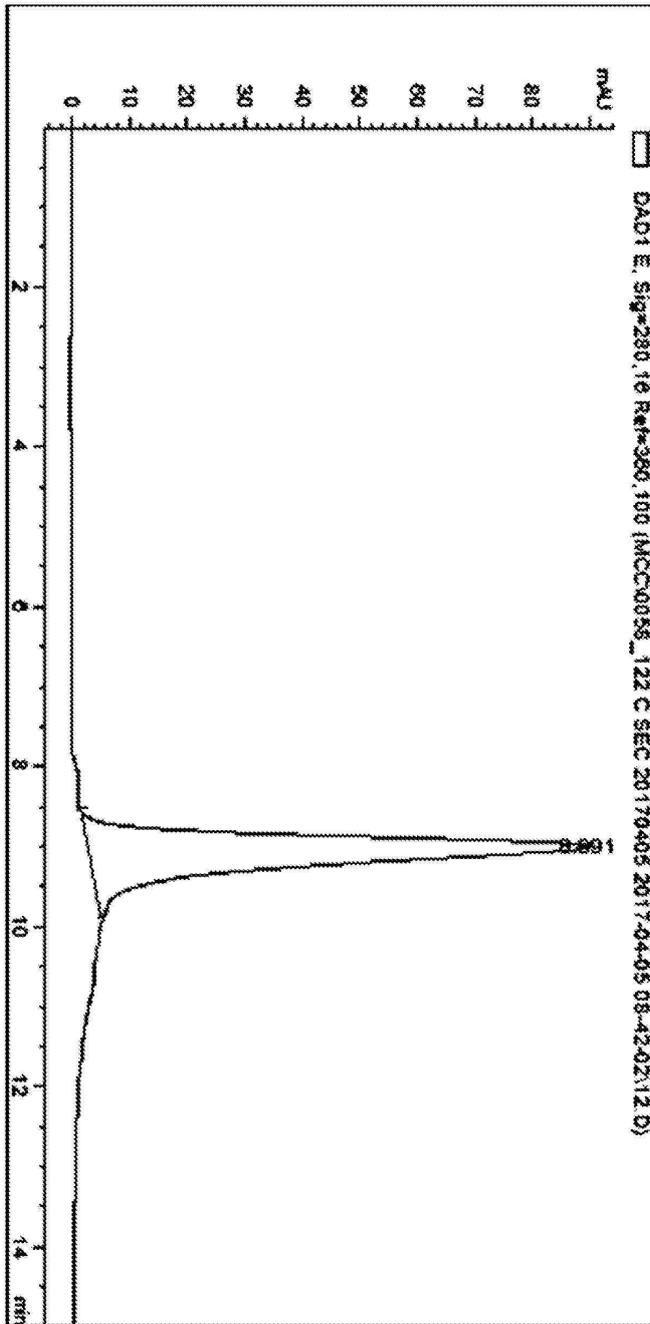
도면7c



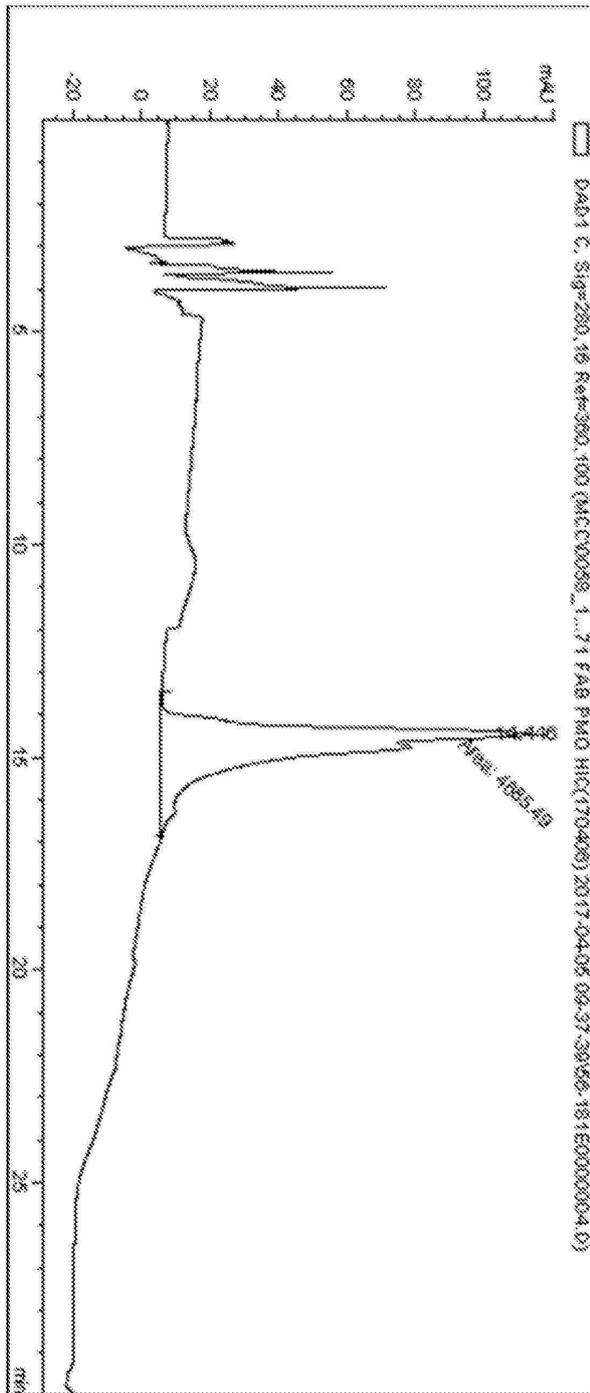
도면7d



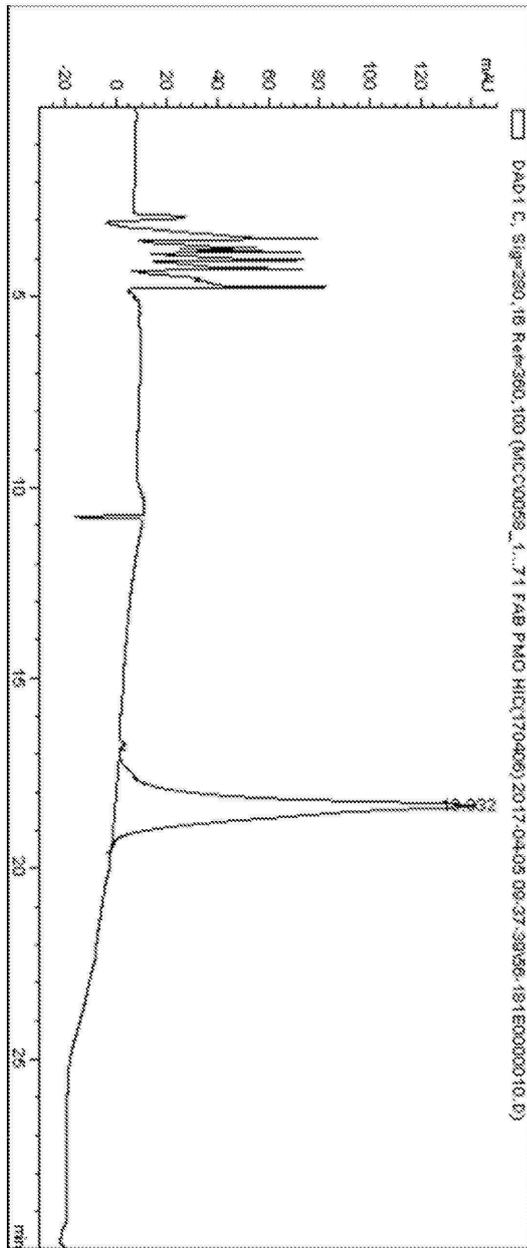
도면7e



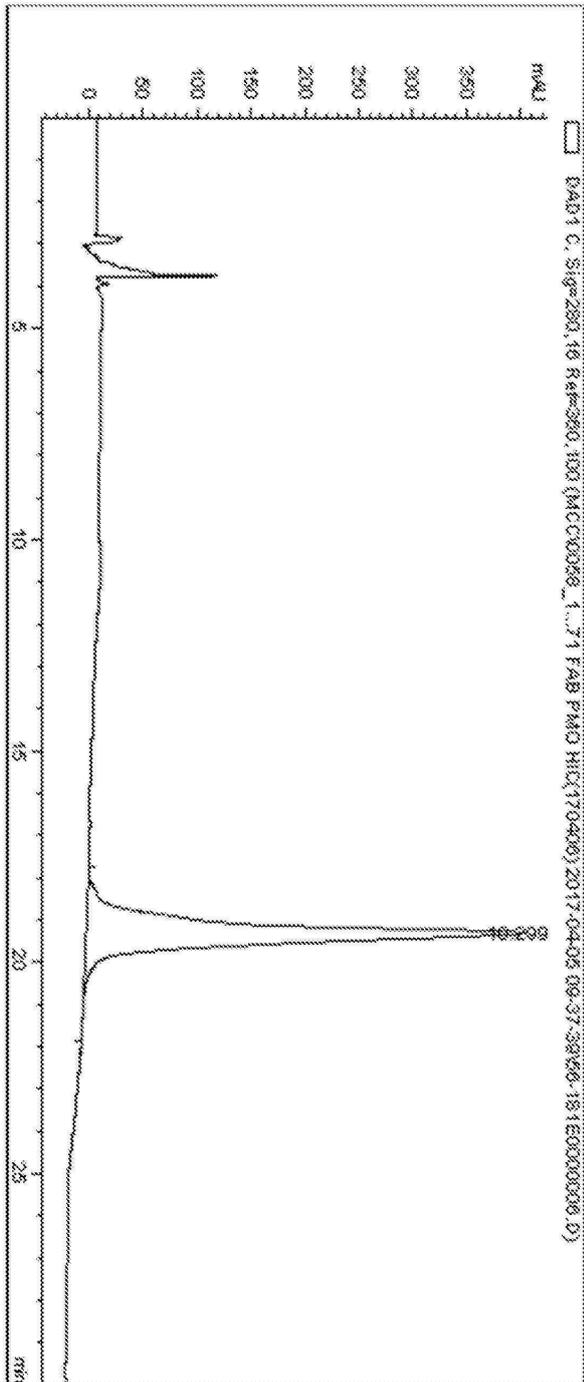
도면7f



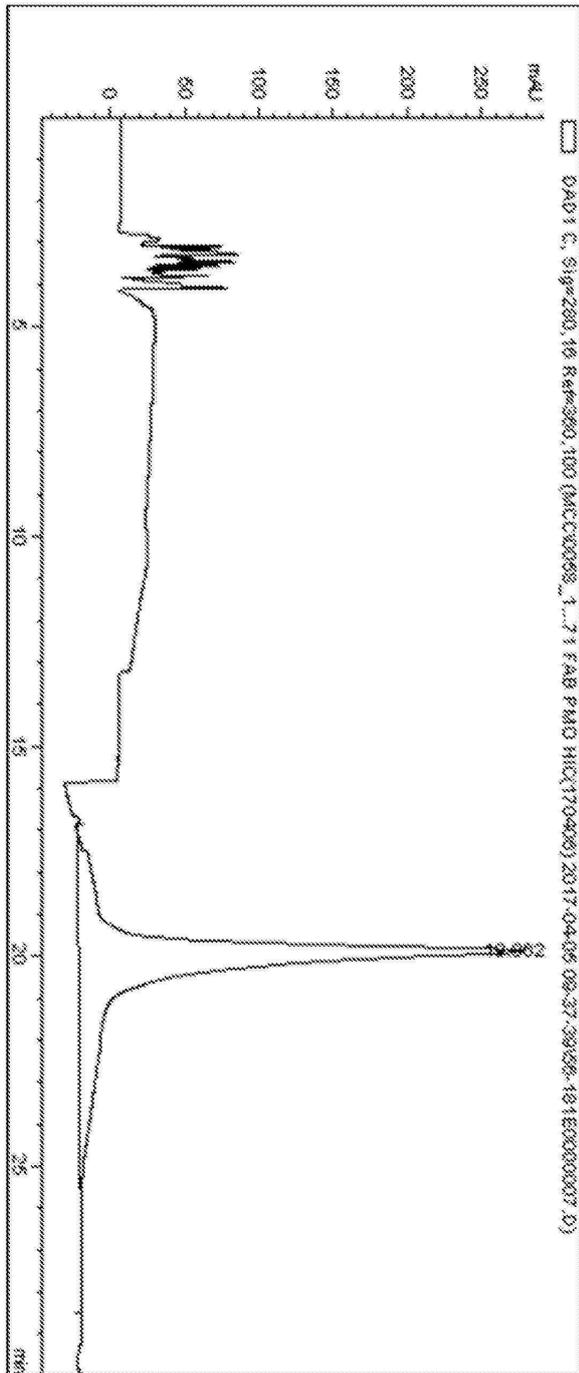
도면7g



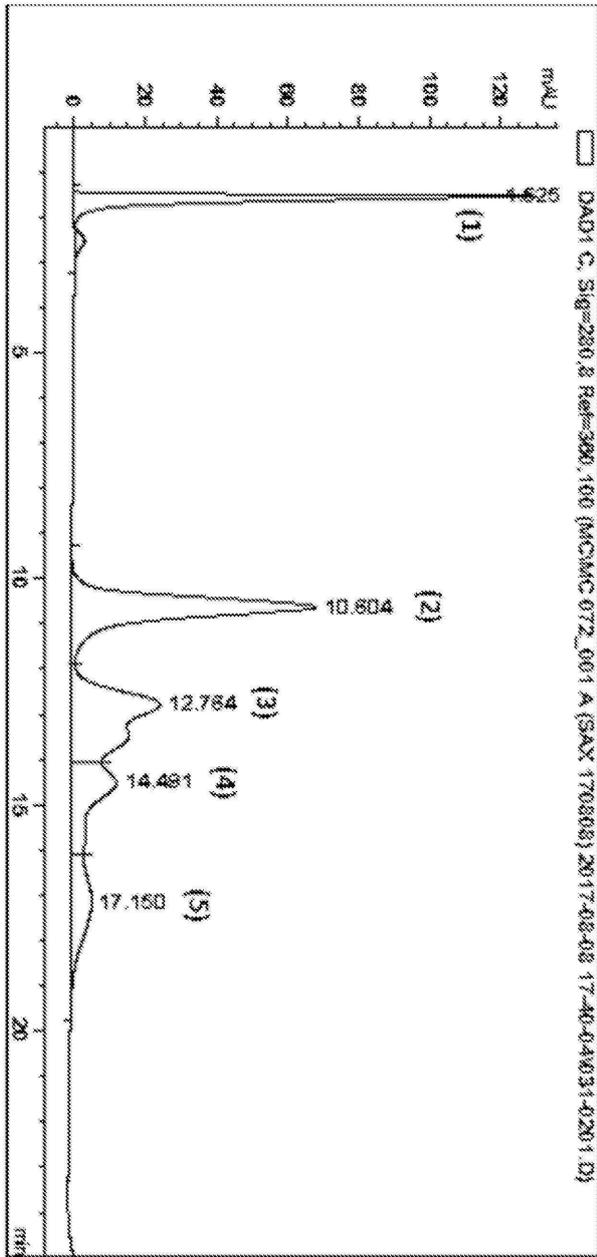
도면7h



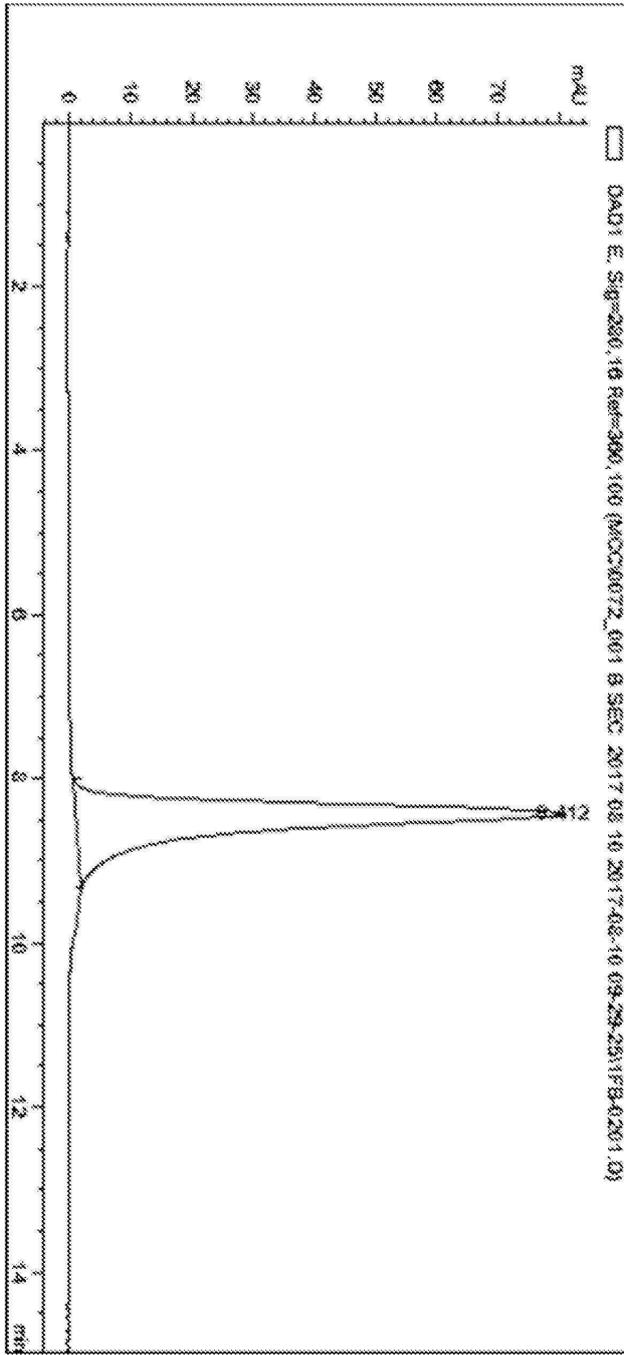
도면7i



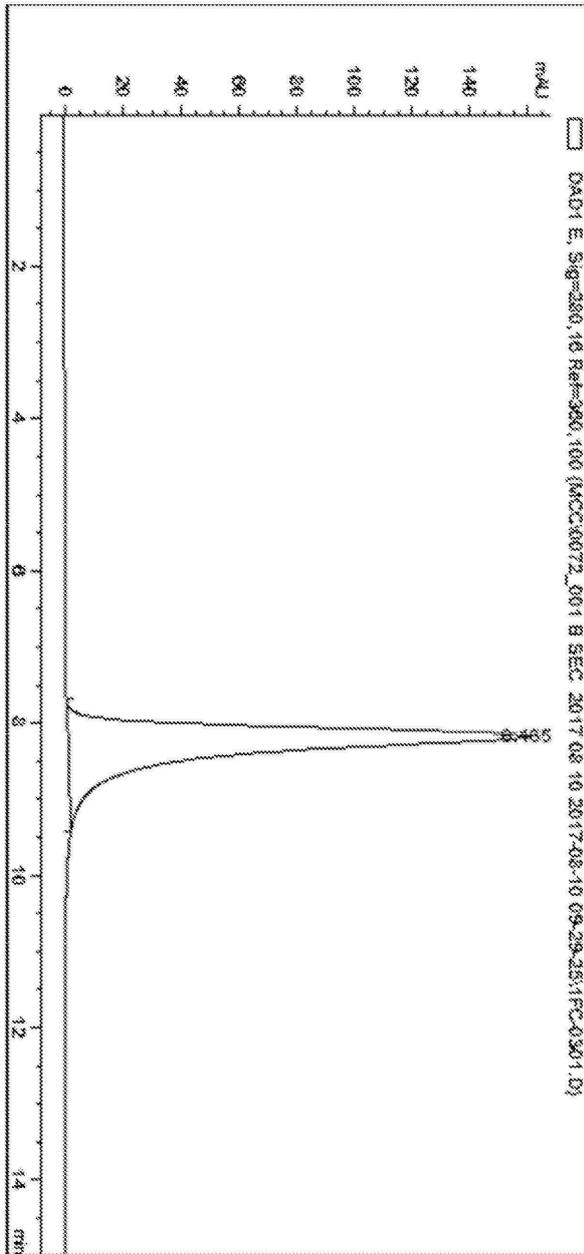
도면8a



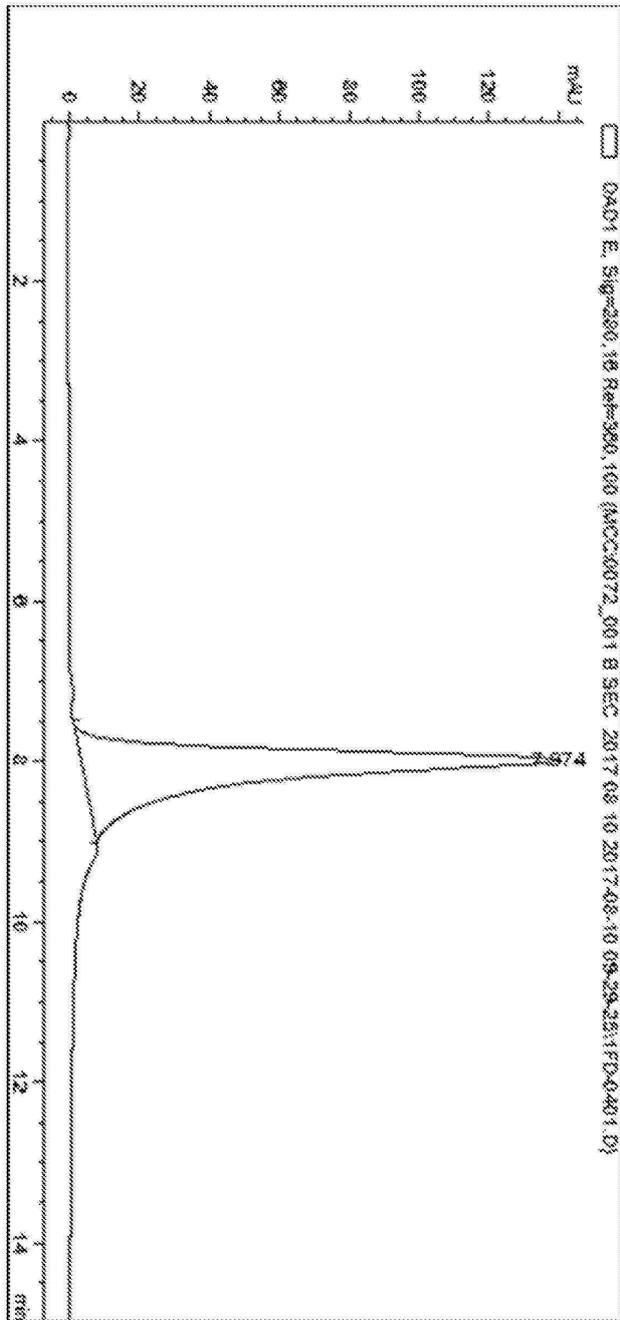
도면8b



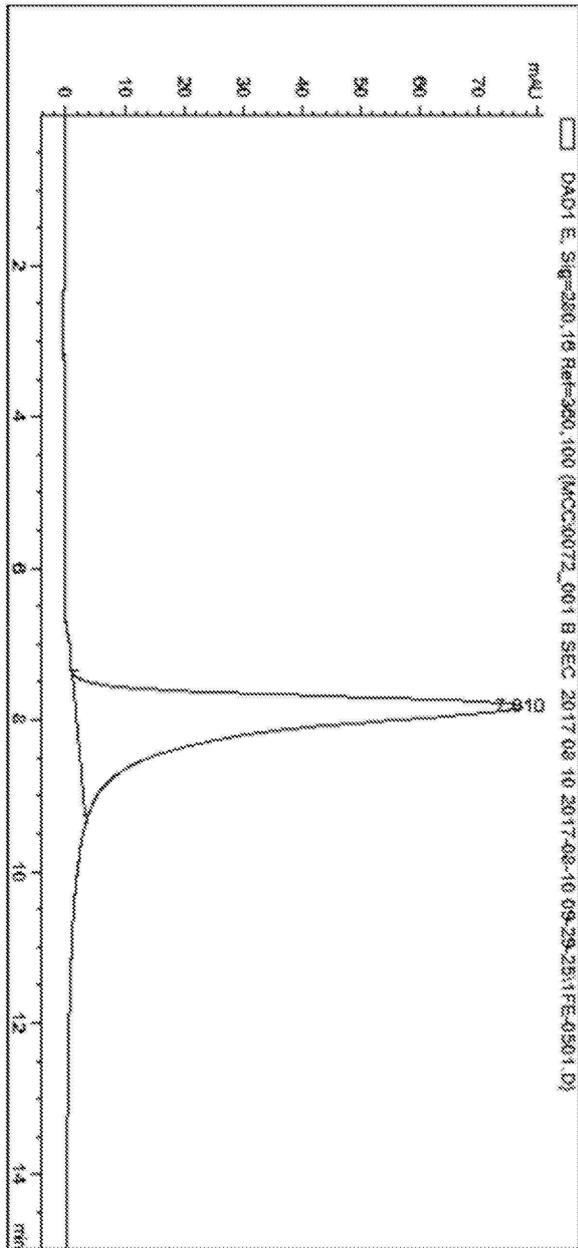
도면8c



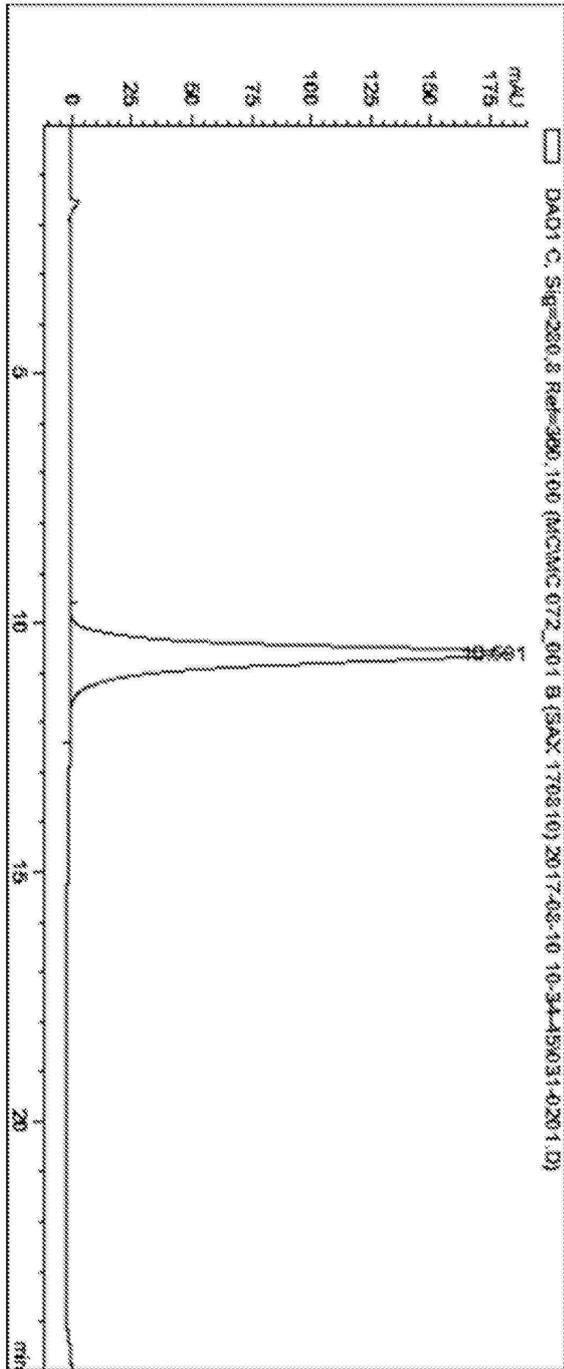
도면8d



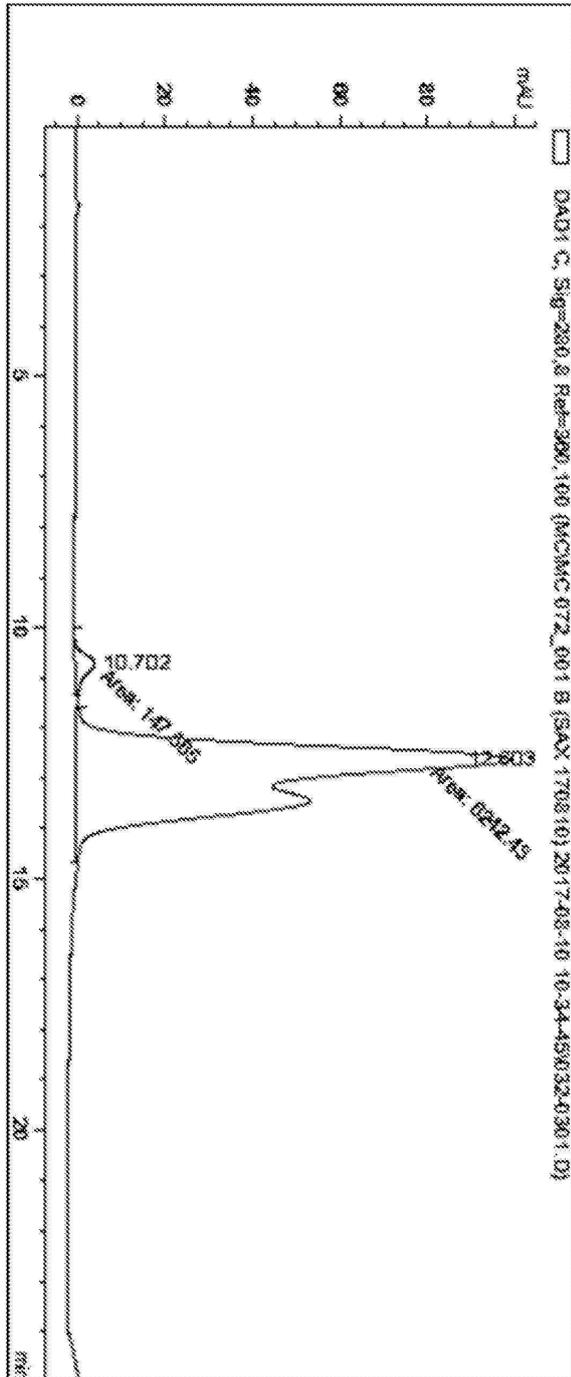
도면8e



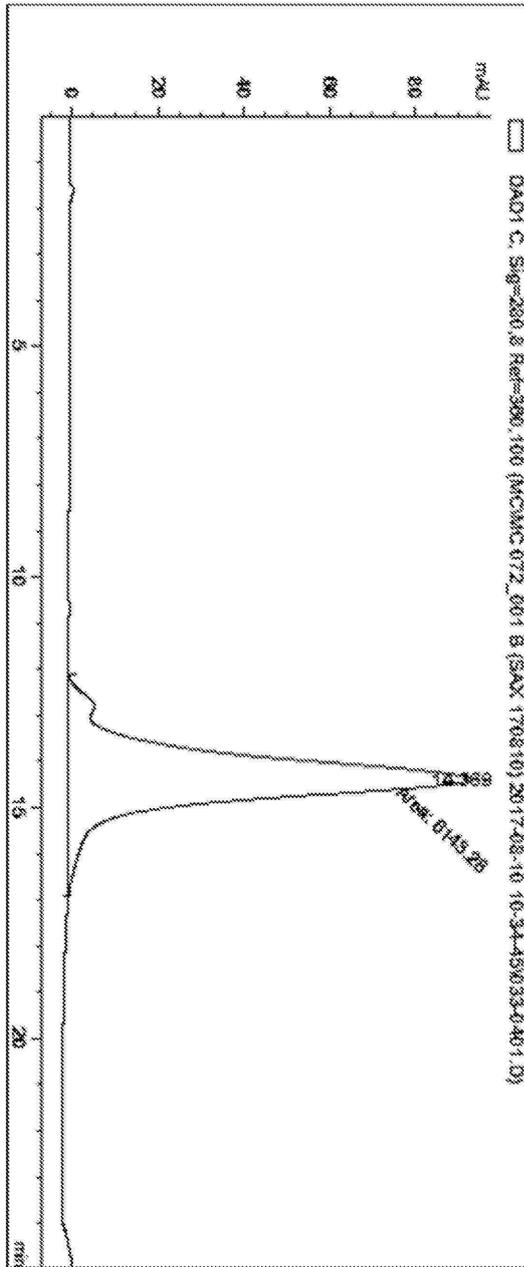
도면8f



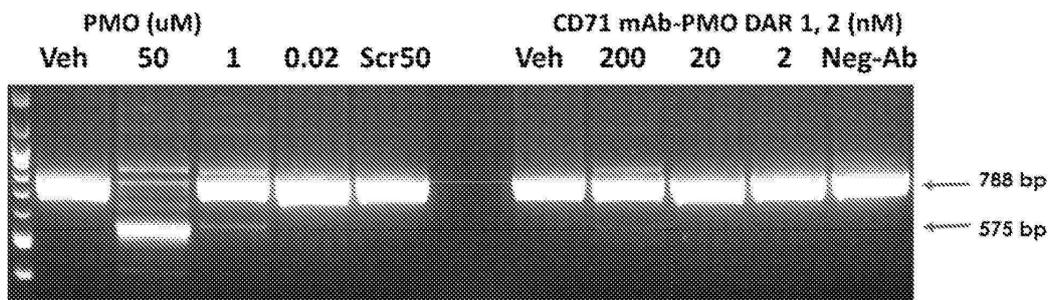
도면8g



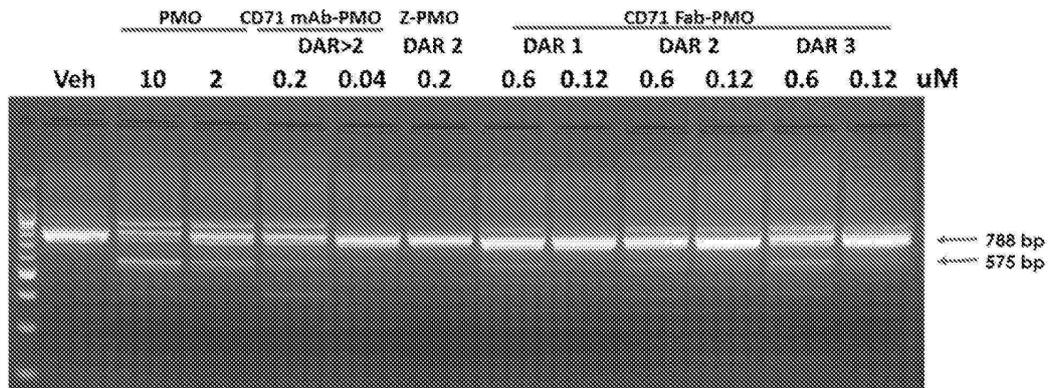
도면8h



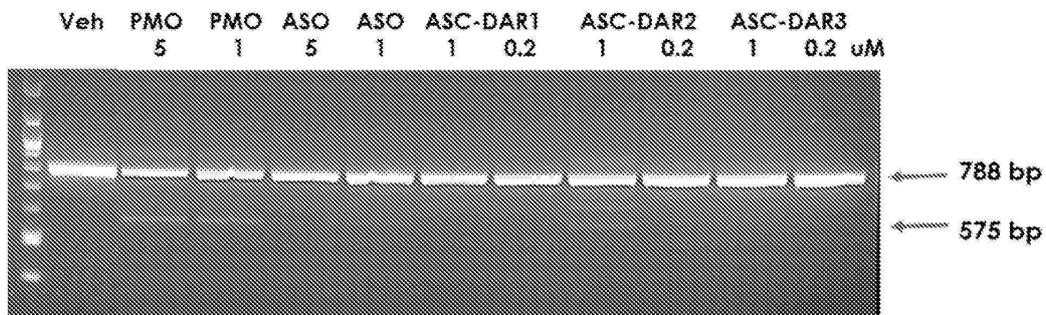
도면9



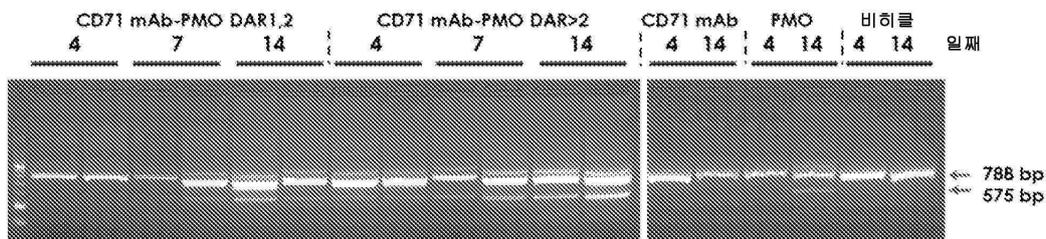
도면10



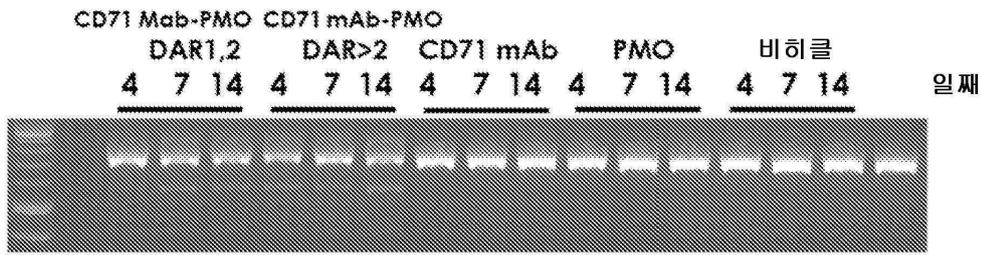
도면11



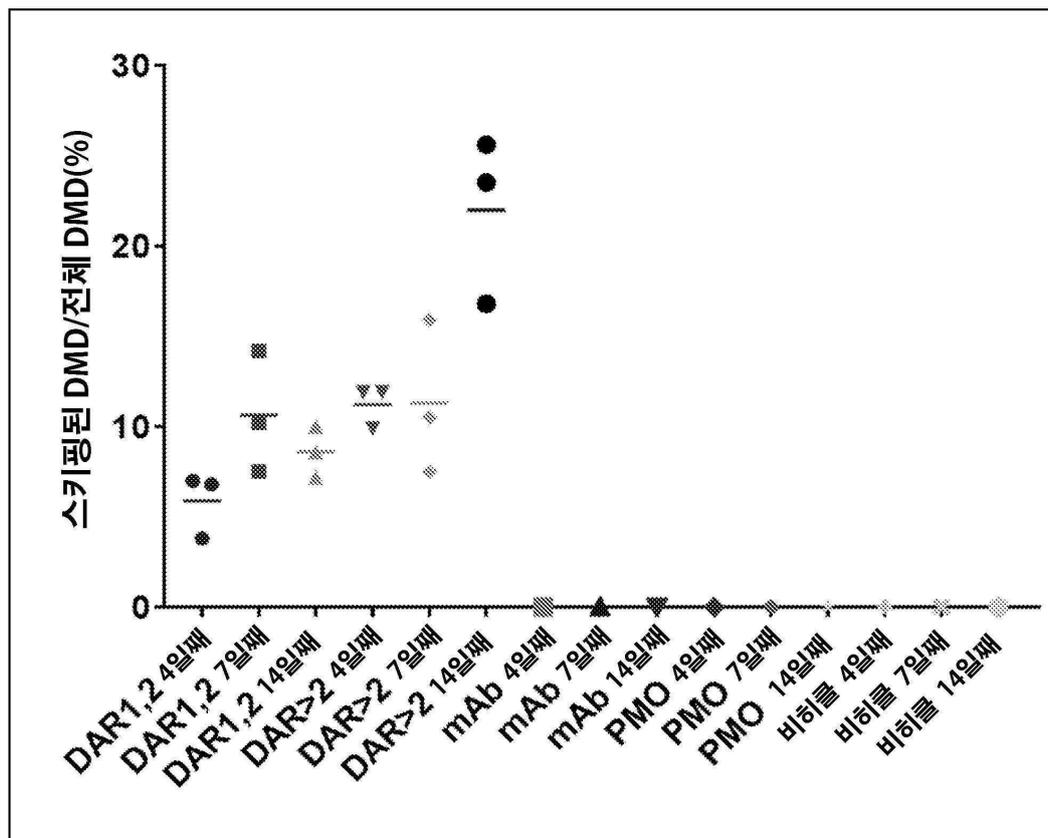
도면12a



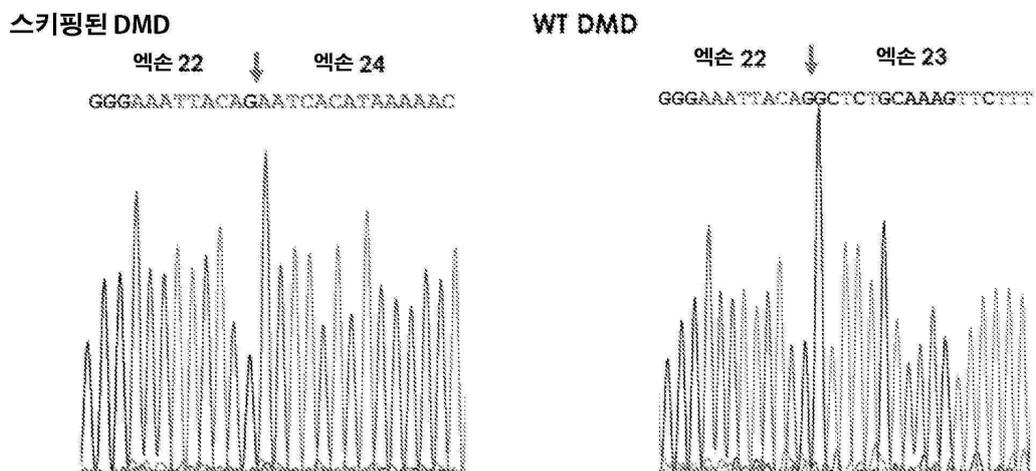
도면13a



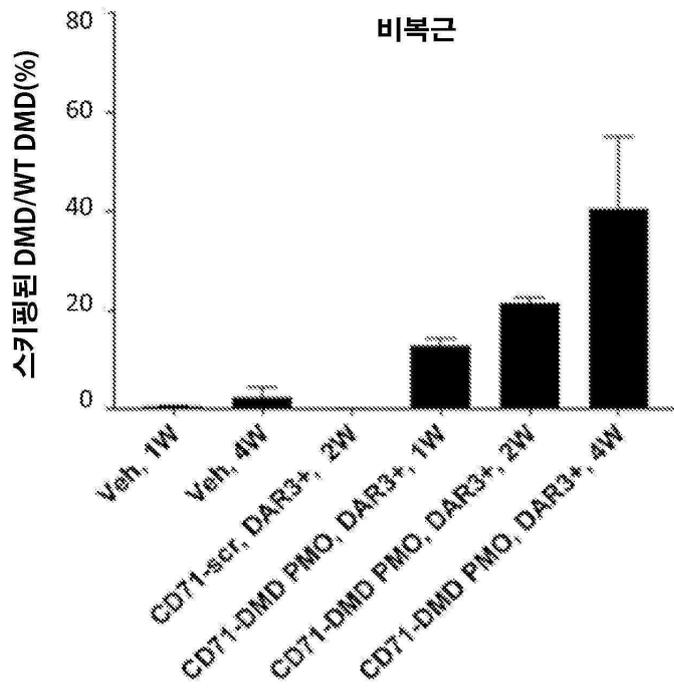
도면13b



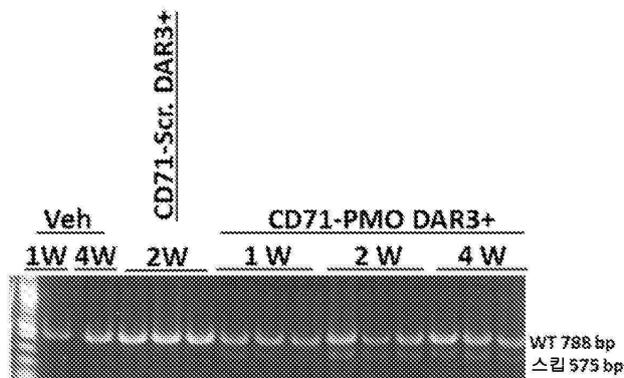
도면14



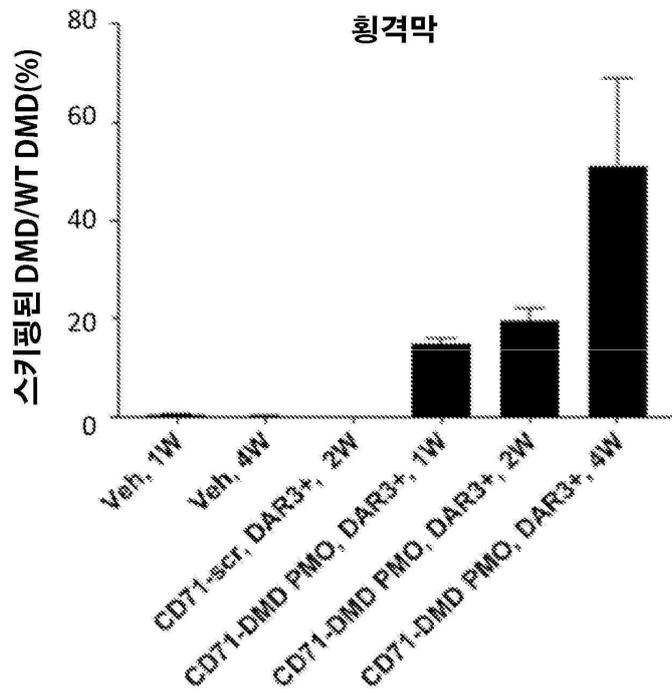
도면15a



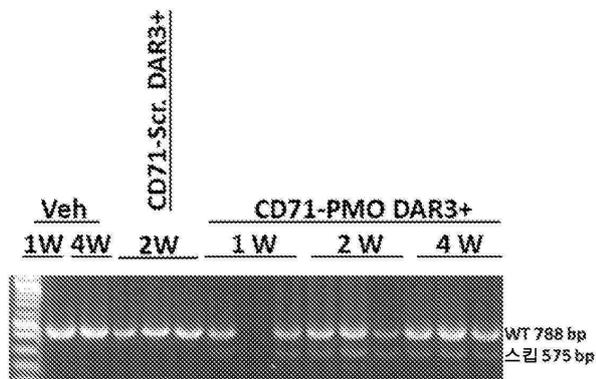
도면15b



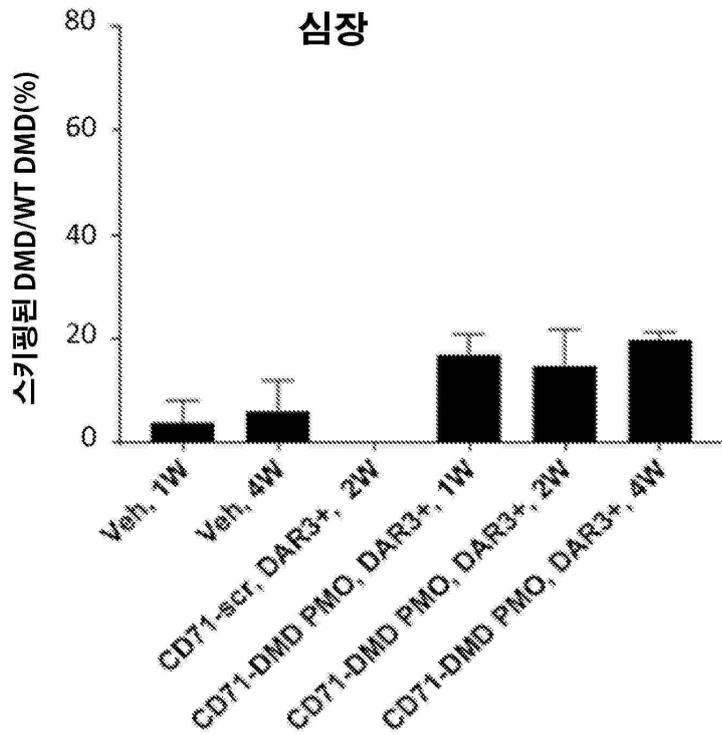
도면15c



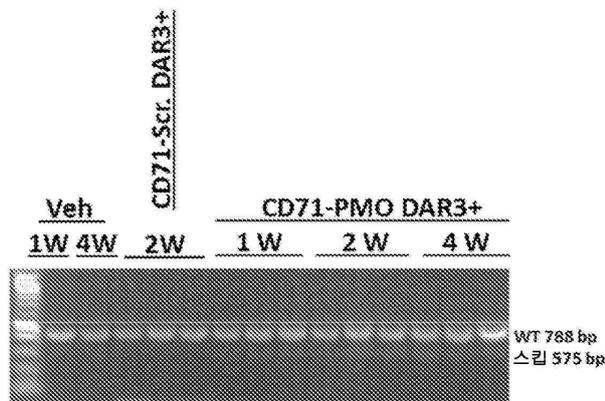
도면15d



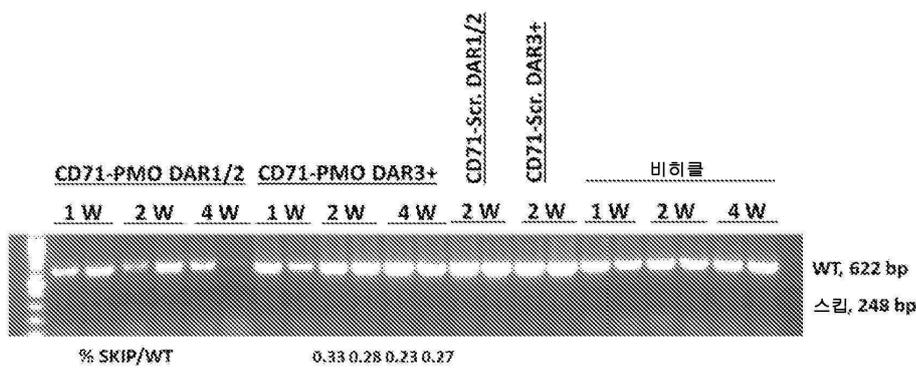
도면15e



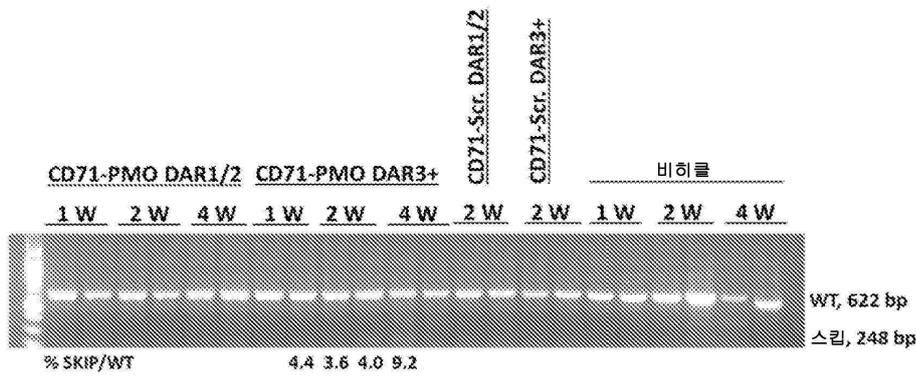
도면15f



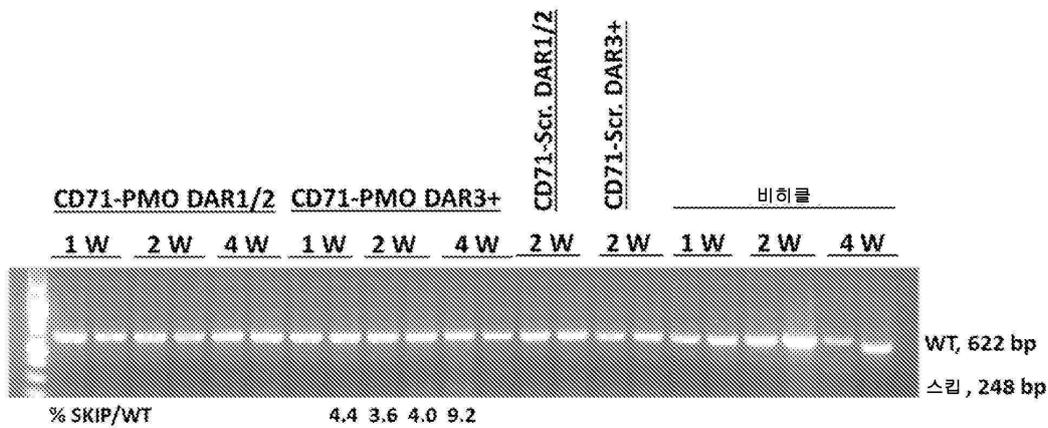
도면16a



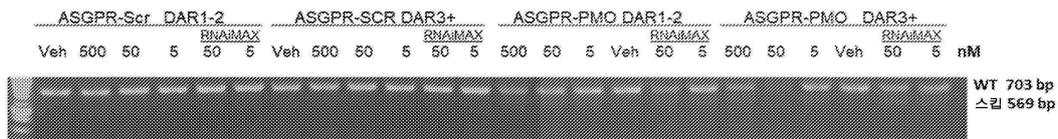
도면16b



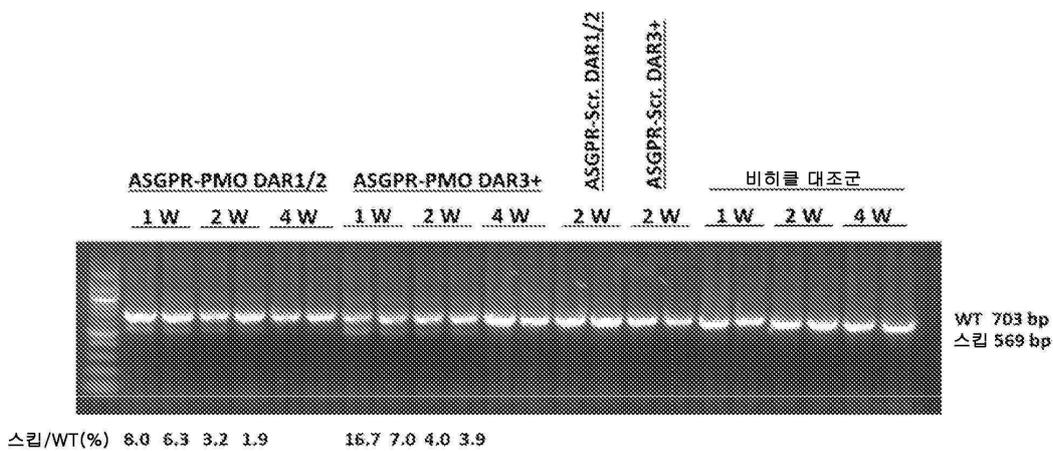
도면16c



도면17



도면18



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> AVIDITY BIOSCIENCES LLC

<120> NUCLEIC ACID-POLYPEPTIDE COMPOSITIONS AND METHODS OF INDUCING
EXON SKIPPING

<130> 45532-715.601

<140><141><150> 62/561,939

<151> 2017-09-22

<150> 62/443,514

<151> 2017-01-06

<160> 977

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

Cys Gly Ile Phe Gly Glu Ile Glu Glu Leu Ile Glu Glu Gly Leu Glu

1 5 10 15

Asn Leu Ile Asp Trp Gly Asn Ala

20

<210> 2

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Cys

20

<210> 3

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Trp Asp Tyr Gly Ser Gly Ser Cys Gly

20 25

<210> 4

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly

20

<210> 5

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Trp Asp Tyr Gly Ser Gly Ser Cys Lys

20 25

<210> 6

<211

> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

Cys Leu Ile Gly Ala Ile Leu Lys Val Leu Ala Thr Gly Leu Pro Thr

1 5 10 15

Leu Ile Ser Trp Ile Lys Asn Lys Arg Lys Gln

 20 25

<210> 7

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu

1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln

 20 25

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

Ile Phe Gly Ala Ile Ala Gly Leu Leu Lys Asn Ile Phe

1 5 10

<210> 9

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 9

Phe Phe Gly His Leu Phe Lys Leu Ala Thr Lys Ile Ile Pro Ser Leu

1 5 10 15

Phe Gln

<210> 10

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 10

Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys

1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val

20

<210> 11

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 11

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala

1 5 10 15

His Ser Lys

<210> 12

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 12

Asp Pro Lys Gly Asp Pro Lys Gly Val Thr Val Thr Val Thr Val Thr

1 5 10 15

Val Thr Gly Lys Gly Asp Pro Lys Pro Asp

 20 25

<210> 13

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 13

Cys Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys Pro Phe Val Tyr Leu

1 5 10 15

Ile

<210> 14

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 14

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu

1 5 10 15

Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu

 20 25

<210> 15

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu

1 5 10 15

Ala Lys Lys Ile Leu

20

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly

1 5 10 15

Ala

<210> 17

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 17

His Gly Leu Ala Ser Thr Leu Thr Arg Trp Ala His Tyr Asn Ala Leu

1 5 10 15

Ile Arg Ala Phe

20

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

Gly Leu Trp Arg Ala Leu Trp Arg Leu Leu Arg Ser Leu Trp Arg Leu

1 5 10 15

Leu Trp Arg Ala

20

<210> 19

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

Trp Glu Ala Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu His

1 5 10 15

Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala

20 25 30

<210> 20

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 20

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Cys

20

<210> 21

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly

20

<210> 22

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met

20 25 30

Lys Trp Lys Lys

35

<210> 23

<211> 26

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Ser Ser Lys Lys Lys Lys

20 25

<210> 24

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Gly Gly Tyr Cys

20

<210> 25

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

Gly Leu Phe His Ala Ile Ala His Phe Ile His Gly Gly Trp His Gly

1 5 10 15

Leu Ile His Gly Trp Tyr Gly

20

<210> 26

<211> 30

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

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

<400> 26

Gly Leu Phe Glu Ala Ile Glu Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala

20

25

30

<210> 27

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 27

Lys Trp Lys Leu Phe Lys Lys Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr
 1 5 10 15
 Thr Gly Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 20 25

<210> 28
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 28

ggcceaacct cggcttacct gaaat 25

<210> 29
 <211> 20
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 29

ggcceaaccu cggcuuaccu 20

<210> 30
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 30

cagaattctg ccaattgctg ag 22

<210> 31

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 31

ttcttcagct tggatcatcc 20

<210> 32

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 32

accagtcta ccacctatc 20

<210> 33

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 33

ctctttatct tctgcccacc tt 22

<210> 34

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 34

gcgctatcag gagacaatga g 21

<210> 35
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 35
 gtttttatgt gattctgtaa tttccc 26
 <210> 36
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 probe
 <400> 36
 ctctctgtac cttatcttag tggt 24
 <210> 37
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 37
 tggaggagag actcgggaaa 20
 <210> 38
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 38
 ttgaagccat tttgttgctc ttt 23
 <210> 39

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 probe
 <400> 39
 acaggctctg caaagt 16
 <210> 40
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 40
 aacagatgac aactactgcc gaaa 24

 <210> 41
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 41
 ttggctctga tagggtgta gac 23
 <210> 42
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 probe
 <400> 42
 cttgttgaac accc 14
 <210> 43
 <211> 23
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 43

tgagggtggt aatgctgaaa gta 23

<210> 44

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

primer

<400> 44

caccaactgg gaggaaagtt 20

<210> 45

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 45

ggccaaacct cggcttacct gaaat 25

<210> 46

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 46

agcccatctt ctctggtcc tgggaagg 28

<210> 47

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 47
 atcctctttg gtaacctcac ctcac 25

<210> 48
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 48
 tcgtccacaa aatgattctg aatta 25

<210> 49
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 49
 cgggtgtgtg atcattctct agtgt 25

<210> 50
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 50
 cctggaaca gtcctaaca tc 22

<210> 51
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

primer
 <400> 51
 cagtcaagcc caaagtctct c 21
 <210> 52
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 52
 ctagtgcct tgttttcaga 20
 <210> 53
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer
 <400> 53
 aggatctacc actgatgggt 20
 <210> 54
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 54
 gccugagcug aucugcuggc aucuugcagu u 31
 <210> 55
 <211> 57
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 55
gcagaaucg auccaccggc uguucaagcc ugagcugauc ugcucgcauc uugcagu 57
<210> 56
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 56
cagcaguagu ugucaucugc uc 22
<210> 57
<211> 29
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 57
cacaaagucu gcauccagga acauggguc 29
<210> 58
<211> 22
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 58
cugcaauucc ccgagucucu gc 22
<210> 59
<211> 23
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 59

cucauaccuu cugcuugaug auc	23
<210> 60	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 60	
uccaacuggg gagccucug uuccaaaucc	30
<210> 61	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 61	
gauagguggu aucaacaucu guaa	24
<210> 62	
<211> 21	
<212> > RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 62	
gauagguggu aucaacaucu g	21
<210> 63	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 63	
gauagguggu aucaacaucu gaaag	25
<210> 64	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 64	
ggugguauca acaucuguuaa	20
<210> 65	

<211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 65
 guaucaacau cuguaagcac 20

<210> 66
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 66
 ugcauguucc agucguugug ugg 23

<210> 67
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 67
 cacuaaucca gucaaaauagg ucugg 25

<210> 68
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 68
 auuuaccaac cuucaggauc gagua 25

<210> 69
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 69
 ggccuaaaac acauacacau a 21

<210> 70
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Canis sp.

<400> 70	
cauuuuugac cuacauggg	20
<210> 71	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Canis sp.	
<400> 71	
uuugaccuac auguggaaag	20
<210> 72	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Canis sp.	
<400> 72	
uacauuuuug accuacaugu ggaaag	26
<210> 73	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Canis sp.	
<400> 73	
auuuuugacc ucaugggaa ag	22
<210> 74	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Canis sp.	
<400> 74	
uacgaguuga uugucggacc cag	23
<210> 75	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Canis sp.	
<400> 75	
guggucuccu uaccuaugac ugugg	25
<210> 76	
<211> 17	

<212> RNA	
<213> Canis sp.	
<400> 76	
ggucuccuua ccuauga	17
<210> 77	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 77	
ugucucagua aucuucuac cuau	24
<210> 78	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 78	
ucuuaccuau gacuauggau gaga	24
<210> 79	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 79	
gcaugaacuc uuguggaacc	20
<210> 80	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 80	
ccagguacu acuuacauua	20
<210> 81	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 81	

aucguguguc acagcaucca g	21
<210> 82	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 82	
uguucagggc augaacucuu guggauccuu	30
<210> 83	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 83	
uaggaggcgc cucccauccu guaggucacu g	31
<210> 84	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 84	
aggucuagga ggcgccuccc auccuguagg u	31
<210> 85	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 85	
gcgccuccca uccuguaggu cacug	25
<210> 86	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 86	
cuucgaggag gucuaggagg cgccuc	26
<210> 87	
<211> 21	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 87	
cucccauccu guaggucacu g	21
<210> 88	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 88	
uaccaguuuu ugcccuguca gg	22
<210> 89	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 89	
ucaauaugcu gcuucccaaa cugaaa	26
<210> 90	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 90	
cuaggaggcg ccucccaucc uguag	25
<210> 91	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 91	
uuauuguuuc caucuacgau gucaguacuu c	31
<210> 92	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 92	
cuuaccugcc aguggaggau uauauuccaa a	31

<210> 93	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 93	
caucaggauu cuuaccugcc agugg	25
<210> 94	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 94	
cgaugucagu acuccaaua uucac	25
<210> 95	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 95	
accaucauc aggauucu	18
<210> 96	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 96	
accugccagu ggaggauu	18
<210> 97	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 97	
ccaauauca cuaaaucaac cuguuuaa	27
<210> 98	
<211> 30	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 98
 caggauuguu accugccagu ggaggauuau 30
 <210> 99
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 99
 acgaugucag uacuuccaau auucacuaaa u 31
 <210> 100
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 100
 auuuccaucu acgaugucag uacuuccaau a 31
 <210> 101
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 101
 caggagcuuc caaaugcugc a 21

 <210> 102
 <211> 29
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 102
 cuugucuca ggagcuucca aaugcugca 29
 <210> 103
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 103
 uccucagcag aaagaagcca cg 22
 <210> 104

<211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 104
 uuagaaaucu cuccuugugc 20
 <210> 105
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 105
 uaaaauugggu guuacacaau 20

 <210> 106
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 106
 cccugaggca uucccaucuu gaau 24
 <210> 107
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 107
 aggacuuacu ugcuuuguuu 20
 <210> 108
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 108
 cuugaauuuu ggagauucau cug 23
 <210> 109
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 109

caucuucuga uaaauuuuccu guu	23
<210> 110	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 110	
ucuucuguuu uuguuagcca guca	24
<210> 111	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 111	
ucuauguaaa cugaaaauuu	20
<210> 112	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 112	
uucuggagau ccuuuaaac	20
<210> 113	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 113	
cagcaguugc gugaucucca cuag	24
<210> 114	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 114	
uucaucaacu accaccacca u	21
<210> 115	
<211> 25	

<212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 115
 cuaagcaaaa uaaucugacc uuaag 25
 <210> 116
 <211> 28
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 116
 cuuguaaaag aaccagcgg ucuucugu 28
 <210> 117
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 117
 caucuacaga uguuugccca uc 22

 <210> 118
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 118
 gaaggauguc uuguaaaaga acc 23
 <210> 119
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 119
 accuguucuu caguaagacg 20
 <210> 120
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 120
 caugacacac cuguucuca guaa 24

<210> 121	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 121	
cauuugagaa ggaugucuug	20
<210> 122	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 122	
aucuccaau accuggagaa gaga	24
<210> 123	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 123	
gccaucacu aaaaaggcac ugcaagacau u	31
<210> 124	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 124	
ucuuuaaagc caguugugug aauc	24
<210> 125	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 125	
uuucugaaag ccaugcacua a	21
<210> 126	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 126
 guacauacgg ccaguuuuug aagac 25
 <210> 127
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 127
 cuagaucgc uuuuuuuaacc uguuuuuaaca a 31
 <210> 128
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 128
 uuuuuuucag auccgcuuuu aaaaccuguu a 31
 <210> 129
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 129
 cuagaucgc uuuuuuuaacc uguua 25

 <210> 130
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 130
 ccgucuucug ggucacugac uua 23
 <210> 131
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 131
 cuagaucgc uuuuuuuaacc uguuaa 26
 <210> 132

<211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 132
 ccgcuuuuaa aaccuguuaa 20
 <210> 133
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 133
 uggauugcuu uuucuuuucu agaucc 26

 <210> 134
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 134
 caugcuuccg ucuucugggu cacug 25
 <210> 135
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 135
 gaucuuguuu gagugaauac agu 23
 <210> 136
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 136
 guuauccagc caugcuuccg uc 22
 <210> 137
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 137

ugauaaauugg uaucacuaac cugug	25
<210> 138	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 138	
guaucacuaa ccugugcugu ac	22
<210> 139	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 139	
cugcuggcau cuugcaguu	19
<210> 140	
<211> 31	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 140	
gccugagcug aucugcuggc aucuugcagu u	31
<210> 141	
<211> 28	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 141	
cuggcagaau ucgauccacc ggcuguuc	28
<210> 142	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 142	
cagcaguagu ugucaucugc uc	22
<210> 143	
<211> 19	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 143	
ugauggggug guggguugg	19
<210> 144	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 144	
aucugcauuu acaccucua gaaag	25
<210> 145	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 145	
ccggcuguuc aguuguucug aggc	24
<210> 146	
<211> 28	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 146	
aucugcauuu acaccucua gaaagaaa	28
<210> 147	
<211> 28	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 147	
gaaggagaag agauucuuc cuuacaaa	28
<210> 148	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 148	
auucgaucca ccggcuguuc	20

<210> 149	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 149	
cagcaguagu ugucaucugc	20
<210> 150	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 150	
gccgguugac uucauccugu gc	22
<210> 151	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 151	
cugcauccag gaacaugggu cc	22
<210> 152	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 152	
gucugcaucc aggaacaugg guc	23
<210> 153	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 153	
guugaagauc ugauagccgg uuga	24
<210> 154	
<211> 24	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 154
 uacuuacugu cuguagcucu uucu 24
 <210> 155
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 155
 cacucauggu cuccugauag cgca 24
 <210> 156
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 156
 cugcaauucc ccgagucucu gc 22
 <210> 157
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 157
 acugcuggac ccauguccug aug 23

 <210> 158
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 158
 cuaaguugag guauggagag u 21
 <210> 159
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 159
 uauucacaga ccugcaauuc ccc 23
 <210> 160

<211> 26
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 160
 acaguggugc ugagauagua uaggcc 26
 <210> 161
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 161
 uaggccacuu uguugcucuu gc 22

 <210> 162
 <211> 19
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 162
 uucagagggc gcuuucuuc 19
 <210> 163
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 163
 gggcaggcca uuccuccuuc aga 23
 <210> 164
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 164
 ucuucaggggu uuguauguga uucu 24
 <210> 165
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 165

cugggcugaa uugucugaau aucacug	27
<210> 166	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 166	
cuguuggcac augugauccc acugag	26
<210> 167	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 167	
gucuauaccu guuggcacau guga	24
<210> 168	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 168	
ugcuuucugu aaaucaucug gaguu	25
<210> 169	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 169	
ccuccuuucu ggcauagacc uuccac	26
<210> 170	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 170	
ugugucaucc auucgugcau cucug	25
<210> 171	
<211> 25	

<212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 171
 uuaaggccuc uugugcuaca ggugg 25
 <210> 172
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 172
 ggggcucuuc uuuagcucuc uga 23
 <210> 173
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 173
 gacuuccaaa gucuugcauu uc 22

 <210> 174
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 174
 gccacaugc ccaaacuucc uaag 24
 <210> 175
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 175
 cagagauuuc cucagcuccg ccagga 26
 <210> 176
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 176
 cuuacauca gcaccucaga g 21

<210> 177
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 177
 uccgccaucu guuagggucc gugcc 25

<210> 178
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 178
 auuuggguua uccucugaau gucgc 25

<210> 179
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 179
 cauaccucu cauguaguuc cc 22

<210> 180
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 180
 cauuugagcu gcguccaccu ugucug 26

<210> 181
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 181
 uccugggcag acuggaugcu cuguuc 26

<210> 182
 <211> 23
 <212> RNA

<213> Homo sapiens	
<400> 182	
uugccugggc uuccugaggc auu	23
<210> 183	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 183	
uucugaaaua acauauaccu gugc	24
<210> 184	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 184	
uaguuucuga aauaacauau accug	25
<210> 185	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 185	
gacuugucua aucagauugg a	21
<210> 186	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 186	
guuucugaaa uaacauauac cugu	24
<210> 187	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 187	
caccagaaau acauaccaca	20
<210> 188	

<211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 188
 caaugauuuu gcugugacug 20
 <210> 189
 <211> 23
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 189
 cgaaacuca uggagacauc uug 23

 <210> 190
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 190
 cuuguagacg cugcucaaaa uuggc 25
 <210> 191
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 191
 caugcacaca ccuuugcucc 20
 <210> 192
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 192
 ucuguacaau cugacgucca gucu 24
 <210> 193
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 193

gucuuuauca ccuuuuccac uucagac	27
<210> 194	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 194	
ccgucugcuu uuucuguaca aucug	25
<210> 195	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 195	
uccauaucug uagcugccag cc	22
<210> 196	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 196	
ccaggcaacu ucagaaucca aau	23
<210> 197	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 197	
uuucuguuac cugaaaagaa uuauaaugaa	30
<210> 198	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 198	
cauucuuuc cuuucgcauc uuacg	25
<210> 199	
<211> 26	

<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 199	
ugaucucuuu gucaauucca uaucug	26
<210> 200	
<211> 30	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 200	
uucagugaua uagguuuuac cuuuccccag	30
<210> 201	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 201	
cuguagcugc cagccauucu gucaag	26
<210> 202	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 202	
ucuucugcuc gggaggugac a	21
<210> 203	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 203	
ccaguuacua uucagaagac	20
<210> 204	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 204	
ucuucaggug caccuucugu	20

<210> 205	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 205	
ugugaugugg uccacauucu gguca	25
<210> 206	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 206	
ccauguguuu cugguauucc	20
<210> 207	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 207	
cguguagagu ccaccuuugg gcgua	25
<210> 208	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 208	
uacuaauuuc cugcaguggu cacc	24
<210> 209	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 209	
uucuguguga aauggcugca aauc	24
<210> 210	
<211> 20	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 210
 ccuucaaagg aauggaggcc 20
 <210> 211
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 211
 ugcugaaauu cagccuccag ugguu 25
 <210> 212
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 212
 ugaagucuuc cucuucaga uucac 25
 <210> 213
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 213
 cuggcuuucu cucaucugug auuc 24

 <210> 214
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 214
 guuguaaguu gucuccuu 20
 <210> 215
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 215
 uugucuguaa cagcugcugu 20
 <210> 216

<211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 216
 gcucuaauac cuugagagca 20
 <210> 217
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 217
 cuuugagacc ucaaauccug uu 22

 <210> 218
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 218
 cuuuauuuuc cuuucaucuc ugggc 25
 <210> 219
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 219
 aucguuucuu cacggacagu gugcugg 27
 <210> 220
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 220
 gggcuuguga gacaugagug auuu 24
 <210> 221
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 221

accuucagag gacuccucuu gc	22
<210> 222	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 222	
uauguguuac cuacccuugu cgguc	25
<210> 223	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 223	
ggagagagcu uccuguagcu	20
<210> 224	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 224	
ucacccuuuc cacaggcguu gca	23
<210> 225	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 225	
uuugugucuu ucugagaaac	20
<210> 226	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 226	
aaagacuuac cuuaagauac	20
<210> 227	
<211> 20	

<212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 227
 aucugucaaa ucgccugcag 20
 <210> 228
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 228
 uuaccuugac uugcucaagc 20
 <210> 229
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 229
 uccagguuca agugggauac 20

 <210> 230
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 230
 gcucuucugg gcuuauggga gcacu 25
 <210> 231
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 231
 accuuuaacc acuggagauu ugucugc 27
 <210> 232
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 232
 uuccaccagu aacugaaaca g 21

<210> 233	
<211> 29	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 233	
ccacucagag cucagaucuu cuaacuucc	29
<210> 234	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 234	
cuuccacuca gagcucagau cuucuaa	27
<210> 235	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 235	
gggauccagu auacuuacag gcucc	25
<210> 236	
<211> 26	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 236	
accagaguaa cagucugagu aggagc	26
<210> 237	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 237	
cucauaccuu cugcuugaug auc	23
<210> 238	
<211> 24	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 238
 uucuguccaa gcccguuga aauc 24
 <210> 239
 <211> 30
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 239
 acaucaagga agauggcauu ucuaguugg 30
 <210> 240
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 240
 acaucaagga agauggcauu ucuag 25
 <210> 241
 <211> 30
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 241
 cuccaacauc aaggaagaug gcuuucuag 30
 <210> 242
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 242
 aucauuuuuu cucuaccuu cugcu 25
 <210> 243
 <211> 36
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 243
 aucauuuuuu cucuaccuu cugcuaggag cuaaaa 36
 <210> 244

<400> 244
 000
 <210> 245
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 245
 caccaccau caccucugu g 21
 <210> 246
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

 <400> 246
 aucaucucgu ugauauccuc aa 22
 <210> 247
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 247
 uccugcauug uugccuguaa g 21
 <210> 248
 <211> 30
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 248
 uccaacuggg gacgccucug uuccaaaucc 30
 <210> 249
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 249
 acuggggacg ccucuguucc a 21

 <210> 250

<211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 250
 ccgaaaugau uguucuagcc 20
 <210> 251
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 251
 uguuaaaaaa cuuacuucga 20
 <210> 252
 <211> 25
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 252
 cauucaacug uugccuccgg uucug 25
 <210> 253
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 253
 cuguugccuc cgguucugaa ggug 24

 <210> 254
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 254
 cauucaacug uugccuccgg uucugaaggu g 31
 <210> 255
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 255

uacuaaccuu gguuucugug a	21
<210> 256	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 256	
cugaaggugu ucuuguacuu caucc	25
<210> 257	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 257	
uguauaggga ccucuuucc augacuc	27
<210> 258	
<211> 25	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 258	
cuaaccuugg uuucugugau uuucu	25
<210> 259	
<211> 27	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 259	
gguaucuuug auacuaaccu ugguuuc	27
<210> 260	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 260	
auucuuuca cuagaauaaa ag	22
<210> 261	
<211> 25	
<212> RNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 261
 gauucugaau ucuuuaacu agaau 25

<210> 262
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 262
 auccacuga uucugaauc 20

<210> 263
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 263
 uggcucugg ccuguccaa ga 22

<210> 264
 <211> 30
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 264
 cucuuucca gguucaagug ggauacuagc 30

<210> 265
 <211> 31
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 265
 caagcuuuuc uuuuaguugc ugcucuuuc c 31

<210> 266
 <211> 30
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 266
 uauucuuuug uucuuuagc cuggagaaag 30

<210> 267
 <211> 28
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 267
 cugcuuccuc caaccuauaaa acaaaauuc 28
 <210> 268
 <211> 26
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 268
 ccaaugccau ccuggaguuc cuguuaa 26
 <210> 269
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 269
 uccuguagaa uacuggcauc 20
 <210> 270
 <211> 27
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 270
 ugcagaccuc cugccaccgc agauuca 27
 <210> 271
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 271
 cuaccucuuu uuucugucug 20
 <210> 272
 <211> 20
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens

<400> 272
 uuuuuugag gauugcugaa 20

<210> 273
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 273
 tggttcttac ccagccgccg 20

<210> 274
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 274
 gttattcttt agaatggtgc 20

<210> 275
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 275
 tgctattacc ttaaccaga 20

<210> 276
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 276

ctgtgcttac cgggttttcc acctccc 27

<210> 277

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 277

atcgtcgtga ctgtctgttg gaggg 25

<210> 278

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 278

gctcacgttg aggggcatcg 20

<210> 279

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 279

acgttgaggg gcatcgtcgc 20

<210> 280

<211> 30

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 280

ggggcaucgu cgugacuguc uguuggaggg 30

<210> 281
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 281
 cgucgugacu gucuguugga gg 22

<210> 282
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 282
 cgtcgtgact gtctgttga gg 22

<210> 283
 <211> 28
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 283
 ggcaucgucg cgggaggcug cuggagcg 28

<210> 284
 <211> 28
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 284
 ccgcgacaua ggacggagag cagagccc 28

<210> 285
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 285
 actgtgaggg cgatcgctgc 20

<210> 286
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 286
 acgatgagtg gcatagtcgc 20

<210> 287
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 287
 ggcatcgtcg cgggaggctg 20

<210> 288
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 288
 gggcatcgtc gcgggaggct 20

<210> 289
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 289
 ggggcatcgt cgcgggaggc 20

<210> 290
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 290
 aggggcatcg tcgctggagg 20

<210> 291
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 291
 gaggggcatc gtcgctggag 20

<210> 292
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 292
 tgagggcat cgtcctggga 20

<210> 293
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 293
 ttgaggggca tcgtcgcggg 20
 <210> 294
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 294
 gttgaggggc atcgtcgcgg 20
 <210> 295
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 295
 cgttgagggg catcgtcgcg 20
 <210> 296
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 296
 acgttgaggg gcatcgtcgc 20
 <210> 297
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 297
 aacgttgagg ggcacgtcg 20
 <210> 298
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 298
 taacgttgag gggcatcgtc 20
 <210> 299
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 299
 ctaacgttga gggcatcgt 20
 <210> 300
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 300
 gctaacgttg agggcatcg 20
 <210> 301
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 301	
agctaactt gagggcatc	20
<210> 302	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 302	
aagctaactt tgagggcat	20
<210> 303	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 303	
gaagctaactt tgagggca	20
<210> 304	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Rattus sp.	
<400> 304	
ctccgaatg ctgaaagg	20
<210> 305	
<211> 24	
<212> RNA	
<213> Rattus sp.	
<400> 305	
ggcgugccuc aaacauggug gcgg	24
<210> 306	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Rattus sp.	

<400> 306	
ctgtgcttac cgggttttcc acctccc	27
<210> 307	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Rattus sp.	
<400> 307	
atcgtcgtga ctgtctgttg gaggg	25
<210> 308	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Rattus sp.	
<400> 308	
gctcacgttg aggggcatcg	20
<210> 309	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Rattus sp.	
<400> 309	
ggtcactcac cggtagagaa	20
<210> 310	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Rattus sp.	
<400> 310	
gggttccaag tctataaagg	20
<210> 311	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 311	
tgtgtctttt ccag	14
<210> 312	

<211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 312
 tttggagact gccaggacc atg 23
 <210> 313
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 313
 catggtccct ggcagtctcc 20
 <210> 314
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 314
 tcaatgggca aaacatggtc cctggcagtc tccaaa 36
 <210> 315
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 315
 tttgtgttct cccag 15
 <210> 316
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 316
 ggaaacagaa gtacctgtgc gcc 23
 <210> 317
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 317

ggcgcacagg tacttctg	18
<210> 318	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 318	
aatcatttct gctggcgcac aggtacttct gtttcc	36
<210> 319	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 319	
cccctgcagc acgcggt	18
<210> 320	
<211> 37	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 320	
gaggcagggc cggcaggacc ccctgcagca cgcggt	37
<210> 321	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 321	
ggcatcgtcg cgggaggctg	20
<210> 322	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 322	
gggcatcgtc gcgggaggct	20
<210> 323	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> Homo sapiens
 <400> 323
 ggggcatcgt cgcgggagc 20

<210> 324
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 324
 aggggcatcg tcgctggagg 20

<210> 325
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 325
 gaggggcatc gtcgctggag 20

<210> 326
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 326
 tgaggggcat cgtcgcggga 20

<210> 327
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 327
 ttgaggggca tcgtcgcggg 20

<210> 328
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 328
 gttgaggggc atcgtcgcgg 20

<210> 329
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 329
 cgttgagggg catcgtcgcg 20
 <210> 330
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 330
 acgttgaggg gcatcgtcgc 20
 <210> 331
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 331
 aacgttgagg ggcacgtcgc 20
 <210> 332
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 332
 taacgttgag gggcatcgtc 20
 <210> 333
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 333
 ctaacgttga ggggcatcgt 20
 <210> 334
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 334	
gctaacgttg aggggcatcg	20
<210> 335	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 335	
agctaacgtt gagggcatc	20
<210> 336	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 336	
aagctaacgt tgaggggcat	20
<210> 337	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 337	
gaagctaacg ttgaggggca	20
<210> 338	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 338	
tcctcatctt cttgttctc	20
<210> 339	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 339	
aacaacatcg atttcttct catcttcttg ttctc	36
<210> 340	

<211> 18
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 340
 cccggaaggc agtctggc 18
 <210> 341
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 341
 tcctccatgg cagtgaccgg gaaggcagtc tgctg 36
 <210> 342
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 342
 ctactggccg ctgaagggc 19
 <210> 343
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 343
 gctcaaagtc agatgctact ggccgctgaa gggctt 36

 <210> 344
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus 1
 <400> 344
 tcgtcggctc ctccgcttct tcttgcc 27
 <210> 345
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus 1
 <400> 345

ctctgggtggg gggttaagggt	20
<210> 346	
<211> 37	
<212> DNA	
<213> Human immunodeficiency virus 1	
<400> 346	
cgggtctgtc gggttccctc tgggtggg taagggt	37
<210> 347	
<211> 30	
<	
212> RNA	
<213> Rattus sp.	
<400> 347	
ggggcaucgu cgugacuguc uguuggaggg	30
<210> 348	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Rattus sp.	
<400> 348	
cgucgugacu gucuguugga gg	22
<210> 349	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Rattus sp.	
<400> 349	
cgtcgtgact gtctgttga gg	22
<210> 350	
<211> 28	
<212> RNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 350	
ggcaucguc cgggaggcug cuggagcg	28
<210> 351	
<211> 28	

<212> RNA

<213> Rattus sp.

<400> 351

ccgcgacaua ggacggagag cagagccc 28

<210> 352

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 352

ctgcaggtaa aagcatatgg atcaa 25

<210> 353

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 353

atgcgctgca ggtaaaagca tatgg 25

<210> 354

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

gtcaaatcgc ctgcaggtaa aagca 25

<210> 355

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 355
gatctgtcaa atcgctgca ggtaa 25

<210> 356
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 356
caacagatct gtcaaatcgc ctgca 25

<210> 357
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 357
tttctcaaca gatctgtcaa atcgc 25

<210> 358
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 358
ccatttctca acagatctgt caaat 25

<210> 359
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 359

ataatgaaaa cgccgccatt tctca 25

<210> 360

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 360

aaatatcttt atatcataat gaaaa 25

<210> 361

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 361

tgttagccac tgattaaata tcttt 25

<210> 362

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 362

aaactgttca gcttctgtta gccac 25

<210> 363

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 363

ttgtgtcttt ctgagaaact gttca 25

<210> 364
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 364
 ccaattctca ggaattgtg tcttt 25
 <210> 365
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 365
 gtatttagca tgttccaat tctca 25
 <210> 366
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 366
 cttaagatac catttgatt tagca 25
 <210> 367
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 367
 cttaccttaa gataccattt gtatt 25
 <210> 368

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 368
 aaagacttac cttaagatac cattt 25
 <210> 369
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 369
 aaatcaaaga cttaccttaa gatac 25

 <210> 370
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 370
 aaaacaaatc aaagacttac cttaa 25
 <210> 371
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 371
 tcgaaaaaac aaatcaaaga cttac 25
 <210> 372
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 372

ctgtaagata ccaaaaaggc aaaac 25

<210> 373

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 373

cctgtaagat accaaaaagg caaaa 25

<210> 374

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 374

agttcctgta agataccaaa aaggc 25

<210> 375

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 375

gagttcctgt aagataccaa aaagg 25

<210> 376

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 376
 cctggagttc ctgtaagata ccaaa 25

<210> 377
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 377
 tcctggagtt cctgtaagat accaa 25

<210> 378
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 378
 gccatcctgg agttcctgta agata 25

<210> 379
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 379
 tgccatcctg gaggttcctgt aagat 25

<210> 380
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 380
 ccaatgccat cctggagttc ctgta 25
 <210> 381
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 381
 cccaatgcca tcctggagtt cctgt 25
 <210> 382
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 382
 gctgccaat gccatcctgg agttc 25
 <210> 383
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 383
 cgctgcccaa tgccatcctg gagtt 25
 <210> 384
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 384
aacagtttgc cgctgccc aa tgcca 25

<210> 385
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 385
ctgacaacag ttgcccgtg cccaa 25

<210> 386
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 386
gttgattca atgttctgac aacag 25

<210> 387
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 387
gctgaattat ttcttccc a gttgc 25

<210> 388
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 388

attatttctt cccagttgc attca 25
 <210> 389
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 389
 ggcatctggt tttgaggatt gctga 25
 <210> 390
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 390
 tttgaggatt gctgaattat ttctt 25

 <210> 391
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 391
 aatttttctt gtagaatact ggcat 25
 <210> 392
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 392
 atactggcat ctgtttttga ggatt 25
 <210> 393

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 393

accgcagatt caggcttccc aattt 25

<210> 394

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 394

aatttttcct gtagaatact ggcatt 25

<210> 395

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 395

ctgtttgcag acctcctgcc accgc 25

<210> 396

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 396

agattcagge ttccaattt ttctt 25

<210> 397

<211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 397
 ctcttttttc tgtctgacag ctgtt 25

<210> 398
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 398
 acctctgcc accgagatt caggc 25

<210> 399
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 399
 cctacctctt tttctgtct gacag 25

<210> 400
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 400
 gacagctgtt tgcagacctc ctgcc 25

<210> 401
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 401
 gtcgcctac ctcttttttc tgtct 25
 <210> 402
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 402
 gatctgtcgc cctaccttt ttttc 25
 <210> 403
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 403
 tattagatct gtcgcctac ctctt 25
 <210> 404
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 404
 attcctatta gatctgtcgc cctac 25
 <210> 405
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 405
 agatacaaaa aaggcaaaac 20
 <210> 406
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 406
 aagataccaa aaaggcaaaa 20
 <210> 407
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 407
 cctgtaagat accaaaaagg 20
 <210> 408
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 408
 gagttcctgt aagataccaa 20
 <210> 409
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 409
 tcctggagtt cctgtaagat 20
 <210> 410
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 410
 tgccatcctg gaggttcctgt 20
 <210> 411
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 411
 cccaatgcca tcctggagtt 20
 <210> 412
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 412
 cgctgcccaa tgccatcctg 20
 <210> 413
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 413

ctgacaacag tttgccgctg 20

<210> 414

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 414

gttgattca atgttctgac 20

<210> 415

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 415

attatttctt ccccagttgc 20

<210> 416

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 416

tttgaggatt gctgaattat 20

<210> 417

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 417

atactggcat ctgtttttga 20

<210> 418
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 418
 aattttcct gtagaatact 20

<210> 419
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 419
 agattcagc ttccaattt 20

<210> 420
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 420
 acctcctgcc accgagatt 20

<210> 421
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 421
 gacagctggt tgcagacctc 20

<210> 422

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 422
 ctcttttttc tgtctgacag 20
 <210> 423
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 423
 cctacctctt ttttctgtct 20
 <210> 424
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 424
 gtgcacctac ctcttttttc 20
 <210> 425
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 425
 gatctgtegc cctacctctt 20
 <210> 426
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 426
 tattagatct gtcgccctac 20
 <210> 427
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 427
 attcctatta gatctgtcgc 20
 <210> 428
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 428
 gggggatttg agaaaataaa attac 25
 <210> 429
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 429
 atttgagaaa ataaaattac cttga 25
 <210> 430
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 430

ctagcctgga gaaagaagaa taaaa 25

<210> 431

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 431

agaaaataaa attacctga cttgc 25

<210> 432

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 432

ttcttctagc ctggagaaag aagaa 25

<210> 433

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 433

ataaaattac cttgacttgc tcaag 25

<210> 434

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 434
 ttttgttctt ctacctgga gaaag 25
 <210> 435
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 435
 attaccttga cttgctcaag ctttt 25
 <210> 436
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 436
 tattcttttg ttcttctagc ctgga 25
 <210> 437
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 437
 cttgacttgc tcaagctttt ctttt 25
 <210> 438
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 438
caagatattc tttgttctt ctage 25

<210> 439
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 439
cttttagttg ctgctctttt ccagg 25

<210> 440
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 440
ccaggttcaa gtgggatact agcaa 25

<210> 441
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 441
atctctttga aattctgaca agata 25

<210> 442
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 442

agcaatgtta tctgcttct ccaac 25
 <210> 443
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 443
 aacaaattca tttaaatctc ttgga 25
 <210> 444
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 444
 ccaaccataa aacaaattca tttaa 25
 <210> 445
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 445
 ttctccaac cataaaacaa attca 25
 <210> 446
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 446
 tttaaatctc ttgaaattc tgaca 25

<210> 447
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 447
 tgacaagata ttcttttggtt cttct 25
 <210> 448
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 448
 ttcaagtggg atactagcaa tgtta 25
 <210> 449
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 449
 agatattcctt ttgttcttct agcct 25
 <210> 450
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 450
 ctgctctttt ccaggttcaa gtggg 25
 <210> 451
 <211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 451

ttcttttggtt cttctagcct ggaga 25

<210> 452

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 452

cttttctttt agttgctgct ctttt 25

<210> 453

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 453

ttgttcttct agcctggaga aagaa 25

<210> 454

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 454

cttctagcct ggagaaagaa gaata 25

<210> 455

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 455

agcctggaga aagaagaata aaatt 25

<210> 456

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 456

ctggagaaag aagaataaaa ttggt 25

<210> 457

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 457

gaaagaagaa taaaattgtt 20

<210> 458

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 458

ggagaaagaa gaataaaatt 20

<210> 459

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 459
 agcctggaga aagaagaata 20
 <210> 460
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 460
 cttctagcct ggagaaagaa 20
 <210> 461
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 461
 ttgtttcttct agcctggaga 20
 <210> 462
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 462
 ttcttttggt cttctagcct 20
 <210> 463
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 463
 tgacaagata ttcttttggt 20
 <210> 464
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 464
 atctctttga aattctgaca 20
 <210> 465
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 465
 aacaaattca tttaaatctc 20
 <210> 466
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 466
 ttctccaac cataaaacaa 20
 <210> 467
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 467

agcaatgta tctgcttct 20

<210> 468
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 468
 ttcaagtggg atactagcaa 20
 <210> 469
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 469
 ctgctctttt ccaggttcaa 20
 <210> 470
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 470
 cttttctttt agttgctgct 20
 <210> 471
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 471
 cttgacttgc tcaagctttt 20

<210> 472

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 472

attaccttga cttgctcaag 20

<210> 473

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 473

ataaaattac cttgacttgc 20

<210> 474

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 474

agaaaataaa attaccttga 20

<210> 475

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 475

atttgagaaa ataaaattac 20

<210> 476

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 476
 gggggatttg agaaaataaa 20
 <210> 477
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 477
 ctgaaacaga caaatgcaac aacgt 25
 <210> 478
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 478
 agtaactgaa acagacaaat gcaac 25
 <210> 479
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <400> 479
 ccaccagtaa ctgaaacaga caaat 25
 <210> 480
 <211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 480
 ctcttcacc agtaactgaa acaga 25
 <210> 481
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 481
 ggcaactctt ccaccagtaa ctgaa 25

 <210> 482
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 482
 gcaggggcaa ctcttcacc agtaa 25
 <210> 483
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 483
 ctggcgcagg ggcaactctt ccacc 25
 <210> 484
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 484

tttaattggt tgagaattcc ctggc 25

<210> 485

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 485

ttgtttgaga attccctggc gcagg 25

<210> 486

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 486

gcacgggtcc tccagtttca ttaa 25

<210> 487

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 487

tccagtttca ttaattggt tgaga 25

<210> 488

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 488
 gcttatggga gcacttaca gcacg 25

<210> 489
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 489
 tacaagcacg ggcctccag tttca 25

<210> 490
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 490
 agtttatctt gctcttctgg gctta 25

<210> 491
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 491
 tctgcttgag cttattttca agttt 25

<210> 492
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 492
 atcttgctct tctgggctta tggga 25
 <210> 493
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 493
 ctttatccac tggagatttg tctgc 25
 <210> 494
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 494
 cttattttca agtttatctt gctct 25
 <210> 495
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 495
 ctaaccttta tccactggag atttg 25
 <210> 496
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 496
 atttgtctgc ttgagcttat tttca 25

<210> 497
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 497
 aatgtctaac cttatccac tggag 25

<210> 498
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 498
 tggttaatgt ctaacctta tccac 25

<210> 499
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 499
 agagatggtt aatgtctaac ctta 25

<210> 500
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 500

acggaagaga tggtaatgt ctaac 25

<210> 501

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 501

acagacaaat gcaacaacgt 20

<210> 502

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 502

ctgaaacaga caaatgcaac 20

<210> 503

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 503

agtaactgaa acagacaaat 20

<210> 504

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 504

ccaccagtaa ctgaaacaga 20

<210> 505

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 505

ctcttcacc agtaactgaa 20

<210> 506

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 506

ggcaactctt ccaccagtaa 20

<210> 507

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 507

ctggcgcagg ggcaactctt 20

<210> 508

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 508

ttgtttgaga attccctggc 20

<210> 509

<211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 509
 tccagtttca ttttaattggt 20

<210> 510
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 510
 tacaagcacg ggtcctccag 20

<210> 511
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 511
 gcttatggga gcacttaaa 20

<210> 512
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 512
 atcttgctct tctgggctta 20

<210> 513
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 513
 cttattttca agtttatctt 20
 <210> 514
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 514
 atttgctgc ttgagcttat 20
 <210> 515
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 515
 ctttatccac tggagatttg 20
 <210> 516
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 516
 ctaaccttta tccactggag 20
 <210> 517
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 517
 aatgtctaac cttatccac 20
 <210> 518
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 518
 tggttaatgt ctaaccttta 20
 <210> 519
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 519
 agagatggtt aatgtctaac 20
 <210> 520
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 520
 acggaagaga tggttaatgt 20
 <210> 521
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 521
 ctgaaaggaa aatacatttt aaaaa 25
 <210> 522
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 522
 cctgaaagga aaatacattt taaaa 25
 <210> 523
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 523
 gaaacctgaa aggaaaatac atttt 25
 <210> 524
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 524
 ggaaacctga aaggaaaata cattt 25
 <210> 525
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 525

ctctggaaac ctgaaaggaa aatac 25

<210> 526

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 526

gctctggaaa cctgaaagga aaata 25

<210> 527

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 527

taaagctctg gaaacctgaa aggaa 25

<210> 528

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 528

gtaaagctct gaaacctga aagga 25

<210> 529

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 529

tcaggtaaag ctctggaac ctgaa 25

<210> 530
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 530
 ctcaggtaaa gctctggaaa cctga 25

<210> 531
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 531
 gtttctcagg taaagctctg gaaac 25

<210> 532
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 532
 tgtttctcag gtaaagctct ggaaa 25

<210> 533
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 533
 aatttctcct tgtttctcag gtaaa 25

<210> 534

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 534
 tttgagcttc aatttctcct tgttt 25
 <210> 535
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 535
 ttttatttga gcttcaattt ctctt 25
 <210> 536
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 536
 aagctgccca aggtctttta tttga 25
 <210> 537
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 537
 aggtcttcaa gctttttttc aagct 25
 <210> 538
 <211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 538
 ttcaagcttt tttcaagct gccca 25
 <210> 539
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 539
 gatgatttaa ctgctcttca aggtc 25
 <210> 540
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 540
 ctgctcttca aggtcttcaa gcttt 25
 <210> 541
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 541
 aggagataac cacagcagca gatga 25
 <210> 542
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 542

cagcagatga ttaactgct cttca 25

<210> 543

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 543

attccaact gattcctaag aggag 25

<210> 544

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 544

cttggtttgg ttggtataa atttc 25

<210> 545

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 545

caactgattc ctaataggag ataac 25

<210> 546

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 546
 cttaacgtca aatggtcctt cttgg 25
 <210> 547
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 547
 ttggttataa attccaact gattc 25
 <210> 548
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 548
 cctaccttaa cgtcaaatgg tcctt 25
 <210> 549
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 549
 tccttcttgg tttggttgg tataa 25
 <210> 550
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 550
 agttcctac cttaacgtca aatgg 25

<210> 551
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 551
 caaaaagttc cctacctaa cgtca 25

<210> 552
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 552
 taaagcaaaa agttcctac cttaa 25

<210> 553
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 553
 atatttaaag caaaaagttc cctac 25

<210> 554
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 554

aggaaaatac attttaaaaa 20
 <210> 555
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 555
 aaggaaaata cattttaaaa 20
 <210> 556
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 556
 cctgaaagga aaatacattt 20
 <210> 557
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 557
 ggaaacctga aaggaaaata 20
 <210> 558
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 558
 gctctgaaa cctgaaagga 20

<210> 559
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 559
 gtaaagctct gaaacctga 20
 <210> 560
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 560
 ctcaggtaaa gctctgaaa 20
 <210> 561
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 561
 aatttctct tgtttctcag 20
 <210> 562
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 562
 ttttattga gcttcaattt 20
 <210> 563
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 563
 aagctgccca aggtctttta 20
 <210> 564
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 564
 ttcaagcttt tttcaagct 20
 <210> 565
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 565
 ctgctttca aggtcttcaa 20
 <210> 566
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 566
 cagcagatga ttaactgct 20
 <210> 567
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 567

aggagataac cacagcagca 20

<210> 568

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 568

caactgattc ctaataggag 20

<210> 569

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 569

ttggttataa attccaact 20

<210> 570

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 570

tccttcttgg tttggttgg 20

<210> 571

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 571
 cttaacgtca aatggcctt 20
 <210> 572
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 572
 cctaccttaa cgtcaaatgg 20
 <210> 573
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 573
 agttccctac cttaacgtca 20
 <210> 574
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 574
 caaaaagttc cctaccttaa 20
 <210> 575
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 575
 taaagcaaaa agttcctac 20
 <210> 576
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 576
 atatttaaag caaaaagttc 20
 <210> 577
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 577
 ctggggaaaa gaacccatat agtgc 25
 <210> 578
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 578
 tcctggggaa aagaacccat atagt 25
 <210> 579
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 579

gtttcctggg gaaaagaacc catat 25

<210> 580
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 580
 cagtttcctg gggaaaagaa cccat 25
 <210> 581
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 581
 tttcagtttc ctgggaaaa gaacc 25
 <210> 582
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 582
 tatttcagtt tctggggaa aagaa 25
 <210> 583
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 583
 tgctatttca gtttcctggg gaaaa 25

<210> 584

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 584

actgctatTT cagtttcctg gggaa 25

<210> 585

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 585

tgaactgcta tttcagtttc ctggg 25

<210> 586

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 586

cttgaactgc tatttcagtt tcctg 25

<210> 587

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 587

tagcttgaac tgctatttca gtttc 25

<210> 588

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 588
 tttagcttga actgctatTT cagtt 25
 <210> 589
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 589
 ttccacatcc ggtgttttag cttga 25
 <210> 590
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 590
 tgccctttag acaaaatctc ttcca 25
 <210> 591
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <400> 591
 tttagacaaa atctcttcca catcc 25
 <210> 592
 <211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 592
 gtttttcctt gtacaaatgc tgccc 25
 <210> 593
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 593
 gtacaaatgc tgccctttag acaaa 25

 <210> 594
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 594
 cttcactggc tgagtggctg gtttt 25
 <210> 595
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 595
 ggctggtttt tcctgtaca aatgc 25
 <210> 596
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 596

attaccttca ctggctgagt ggctg 25

<210> 597

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 597

gcttcattac cttcactggc tgagt 25

<210> 598

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 598

aggttgcttc attaccttca ctggc 25

<210> 599

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 599

gctagagggtt gcttcattac cttca 25

<210> 600

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 600
 atattgctag aggttgcttc attac 25

<210> 601
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 601
 gaaaagaacc catatagtgc 20

<210> 602
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 602
 gggaaaagaa cccatatagt 20

<210> 603
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 603
 tcctggggaa aagaacccat 20

<210> 604
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 604
 cagtttctg gggaaaagaa 20
 <210> 605
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 605
 tatttcagtt tcctggggaa 20
 <210> 606
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 606
 actgctattt cagtttctg 20
 <210> 607
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 607
 ctggaactgc tatttcagtt 20
 <210> 608
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 608
 tttagcttga actgctattt 20
 <210> 609
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 609
 ttccacatcc ggttgtttag 20
 <210> 610
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 610
 tttagacaaa atctcttcca 20
 <210> 611
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 611
 gtacaaatgc tgcctttag 20
 <210> 612
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <400> 612

ggctggtttt tccttgata 20
 <210> 613
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 613
 cttcactggc tgagtggctg 20
 <210> 614
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 614
 attaccttca ctggctgagt 20

 <210> 615
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 615
 gcttcattac cttcactggc 20
 <210> 616
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 616
 aggttgcttc attaccttca 20
 <210> 617

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 617

gctagagggtt gcttcattac 20

<210> 618

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 618

atattgctag aggttgcttc 20

<210> 619

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 619

ctttaacaga aaagcataca catta 25

<210> 620

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 620

tcctctttaa cagaaaagca tacac 25

<210> 621

<211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 621
 ttctctttaa acagaaaagc ataca 25

<210> 622
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 622
 taacttcttc tttaacagaa aagca 25

<210> 623
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 623
 ctaacttcct cttaacaga aaagc 25

<210> 624
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 624
 tcttctaact tcctctttaa cagaa 25

<210> 625
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 625
 atcttctaac ttctcttta acaga 25
 <210> 626
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 626
 tcagatcttc taacttctc tttaa 25
 <210> 627
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 627
 ctcagatctt ctaacttct cttta 25
 <210> 628
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 628
 agagctcaga tcttctaact tcctc 25
 <210> 629
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 629
 cagagctcag atcttctaac ttct 25
 <210> 630
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 630
 cactcagagc tcagatcttc tact 24
 <210> 631
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 631
 ccttcactc agagctcaga tcttc 25
 <210> 632
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 632
 gtaaacggtt taccgccttc cactc 25
 <210> 633
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 633
 ctttgcctc agctcttgaa gtaa 25
 <210> 634
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 634
 ccctcagctc ttgaagtaaa cggtt 25
 <210> 635
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 635
 ccaggagcta ggtcaggctg ctttg 25
 <210> 636
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 636
 ggtcaggctg cttgcccctc agctc 25
 <210> 637
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 637

aggctccaat agtggtcagt ccagg 25

<210> 638

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 638

tcagtccagg agctaggtca ggctg 25

<210> 639

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 639

cttacaggct ccaatagtg tca 25

<210> 640

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 640

gtatacttac aggctccaat agtgg 25

<210> 641

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 641

atccagtata cttacaggct ccaat 25

<210> 642
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 642
 atgggatcca gtatacttac aggct 25

<210> 643
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 643
 agagaatggg atccagtata cttac 25

<210> 644
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 644
 acagaaaagc atacacatta 20

<210> 645
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 645
 tttaacagaa aagcatacac 20

<210> 646

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 646
 tcctctttaa cagaaaagca 20
 <210> 647
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 647
 taacttcctc ttaacagaa 20
 <210> 648
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 648
 tcttctaact tcctctttaa 20
 <210> 649
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 649
 tcagatcttc taacttcctc 20
 <210> 650
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 650
 ccttcactc agagctcaga 20
 <210> 651
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 651
 gtaaacggtt taccgcttc 20
 <210> 652
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 652
 ccctcagctc ttgaagtaaa 20
 <210> 653
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 653
 ggtcaggctg cttgccctc 20
 <210> 654
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 654

tcagtccagg agctaggcca

20

<210> 655

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 655

aggctccaat agtggtcagt

20

<210> 656

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 656

cttacaggct ccaatagtgg

20

<210> 657

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 657

gtatacttac aggtccaat

20

<210> 658

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 658
 atccagtata cttacaggct 20
 <210> 659
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 659
 atgggatcca gtatacttac 20
 <210> 660
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 660
 agagaatggg atccagtata 20
 <210> 661
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 661
 ctaaaatatt ttgggtttt gcaaaa 26
 <210> 662
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 662
gctaaaatat tttgggtttt tgcaaa 26

<210> 663
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 663
taggagctaa aatattttgg gttttt 26

<210> 664
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 664
agtaggagct aaaatatttt gggtt 25

<210> 665
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 665
tgagtaggag ctaaaatatt ttggg 25

<210> 666
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 666

ctgagtagga gctaaaatat tttggg 26
 <210> 667
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 667
 cagtctgagt aggagctaaa atatt 25
 <210> 668
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 668
 acagtctgag taggagctaa aatatt 26
 <210> 669
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 669
 gagtaacagt ctgagtagga gctaaa 26
 <210> 670
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 670
 cagagtaaca gtctgagtag gagct 25

<210> 671
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 671
 caccagagta acagtctgag taggag 26

<210> 672
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 672
 gtcaccagag taacagtctg agtag 25

<210> 673
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 673
 aaccacaggt tgtgtcacca gagtaa 26

<210> 674
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 674
 gttgtgtcac cagagtaaca gtctg 25

<210> 675
 <211> 26

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 675
 tggcagtttc cttagtaacc acaggt 26
 <210> 676
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 676
 atttctagtt tggagatggc agtttc 26
 <210> 677
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 677
 ggaagatggc atttctagtt tggag 25
 <210> 678
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 678
 catcaaggaa gatggcattt ctagtt 26
 <210> 679
 <211> 26
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 679

gagcaggtac ctccaacatc aaggaa 26

<210> 680

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 680

atctgccaga gcaggtacct ccaac 25

<210> 681

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 681

aagttctgtc caagcccggg tgaat 26

<210> 682

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 682

cggttgaaat ctgccagagc aggtac 26

<210> 683

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 683
 gagaaagcca gtcgtaagt tctgtc 26
 <210> 684
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 684
 gtcgtaagt tctgtccaag cccgg 25
 <210> 685
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 685
 ataacttgat caagcagaga aagcca 26
 <210> 686
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 686
 aagcagagaa agccagtcgg taagt 25
 <210> 687
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 687
 caccctctgt gattttataa cttgat 26
 <210> 688
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 688
 caaggtcacc caccatcacc ctctgt 26
 <210> 689
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 689
 catcacctc tgtgatttta taact 25
 <210> 690
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 690
 cttctgcttg atgatcatct cgttga 26
 <210> 691
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 691

ccttctgctt gatgatcatc tcgttg 26

<210> 692

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 692

atctcgttga tatcctcaag gtcacc 26

<210> 693

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 693

tcataccttc tgcttgatga tcatct 26

<210> 694

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 694

tcattttttc tcataccttc tgcttg 26

<210> 695

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 695

ttttctcata ccttctgctt gatgat 26

<210> 696

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 696

ttttatcatt ttttctcata cttct 26

<210> 697

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 697

ccaacttta tcatttttc tcatac 26

<210> 698

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 698

atatttggg ttttgcaa 20

<210> 699

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 699

aaaatattt gggttttgc 20

<210> 700

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 700
 gagctaaaat attttgggtt 20
 <210> 701
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 701
 agtaggagct aaaatatttt 20
 <210> 702
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 702
 gtctgagtag gagctaaaat 20
 <210> 703
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <400> 703
 taacagtctg agtaggagct 20
 <210> 704
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 704
 cagagtaaca gtctgagtag 20
 <210> 705
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 705
 cacagttgt gtcaccagag 20

 <210> 706
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 706
 agtttcctta gtaaccacag 20
 <210> 707
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 707
 tagtttgag atggcagttt 20
 <210> 708
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 708

ggaagatggc atttctagtt 20

<210> 709

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 709

tacctccaac atcaaggaag 20

<210> 710

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 710

atctgccaga gcaggtacct 20

<210> 711

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 711

ccaagcccgg ttgaaatctg 20

<210> 712

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 712
 gtcggttaagt tctgtccaag 20

<210> 713
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 713
 aagcagagaa agccagtcgg 20

<210> 714
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 714
 ttttataact tgatcaagca 20

<210> 715
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 715
 catcacctc tgtgatttta 20

<210> 716
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 716
 ctcaaggtca cccaccatca 20
 <210> 717
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 717
 catctcgttg atatcctcaa 20
 <210> 718
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 718
 cttctgcttg atgatcatct 20
 <210> 719
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 719
 cataccttct gcttgatgat 20
 <210> 720
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 720
 tttctcatac cttctgcttg 20
 <210> 721
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 721
 catttttct cataccttct 20
 <210> 722
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 722
 tttatcattt tttctcatac 20
 <210> 723
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 723
 caacttttat catttttct 20
 <210> 724
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 724

ctgtaagaac aaatattcct tagta 25
 <210> 725
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 725
 tgctgtaag aacaaatattc cctta 25
 <210> 726
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 726
 gttgctgta agaacaata tcct 25

 <210> 727
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 727
 attggtgct gtaagaaca atattc 25
 <210> 728
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 728
 gcattgttc ctgtaagaac aaata 25
 <210> 729

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 729

cctgcattgt tgctgtaag aaca 25

<210> 730

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 730

atcctgcatt gttgcctgta agaac 25

<210> 731

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 731

caaatcctgc attgttgct gtaag 25

<210> 732

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 732

tccaaatcct gcattgttgc ctgta 25

<210> 733

<211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 733
 tgttccaaat cctgcattgt tgcct 25

<210> 734
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 734
 tctgttccaa atcctgcatt gttgc 25

<210> 735
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 735
 aactggggac gcctctgttc caaat 25

<210> 736
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 736
 gcctctgttc caaatcctgc attgt 25

<210> 737
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 737
 cagcggtaat gatttcttc aactg 25
 <210> 738
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 738
 cttccaactg gggacgcctc tgttc 25
 <210> 739
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 739
 cttgtttttc aaatTTTggg cagcg 25
 <210> 740
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 740
 ctagcctctt gattgctggt cttgt 25
 <210> 741
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 741
 ttttcaaatt ttgggcagcg gtaat 25
 <210> 742
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 742
 ttcgatccgt aatgattgtt ctage 25
 <210> 743
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 743
 gattgctggt ctgtttttc aaatt 25
 <210> 744
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 744
 cttacttcga tccgtaatga ttgtt 25
 <210> 745
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 745
 ttgttctagc ctcttgattg ctggg 25
 <210> 746
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 746
 aaaaacttac ttcgatccgt aatga 25
 <210> 747
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 747
 tgttaaaaaa cttacttcga tccgt 25
 <210> 748
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 748
 atgcttgta aaaaacttac ttcga 25
 <210> 749
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 749

gtcccatgct tgtaaaaaa cttac 25

<210> 750

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 750

agaacaata tccttagta 20

<210> 751

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 751

gtaagaaca atatccetta 20

<210> 752

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 752

tgctgtaag acaaatatc 20

<210> 753

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 753

attgtgcct gtaagaaca 20

<210> 754
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 754
 cctgcattgt tgctgtaag 20

<210> 755
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 755
 caaatcctgc attgttgct 20

<210> 756
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 756
 gcctctgttc caaatcctgc 20

<210> 757
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 757
 cttccaactg gggacgcctc 20

<210> 758

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 758
 cagcggtaat gatttcttc 20
 <210> 759
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 759
 ttttcaaatt ttggcagcg 20
 <210> 760
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 760
 gattgctggt ctgtttttc 20
 <210> 761
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 761
 ttgttctagc ctcttgattg 20
 <210> 762
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 762
 ttcgatccgt aatgattgtt 20
 <210> 763
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 763
 cttacttcga tccgtaatga 20
 <210> 764
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 764
 aaaaacttac ttcgatccgt 20
 <210> 765
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 765
 tgtaaataaa cttacttcga 20
 <210> 766
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 766

atgcttgta aaaaacttac 20

<210> 767

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 767

gtcccatgct tgtaaaaaa 20

<210> 768

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 768

ctagaataaa aggaaaaata aatat 25

<210> 769

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 769

aactagaata aaaggaaaaa taaat 25

<210> 770

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 770
 ttcaactaga ataaaaggaa aaata 25
 <210> 771
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 771
 ctttcaacta gaataaaagg aaaaa 25
 <210> 772
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 772
 attctttcaa ctagaataaa aggaa 25
 <210> 773
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 773
 gaattctttc aactagaata aaagg 25
 <210> 774
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 774
tctgaattct ttcaactaga ataaa 25

<210> 775
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 775
attctgaatt cttcaacta gaata 25

<210> 776
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 776
ctgattctga attctttcaa ctaga 25

<210> 777
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 777
cactgattct gaattctttc aacta 25

<210> 778
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 778

tcccactgat tctgaattct ttcaa 25
 <210> 779
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 779
 catcccactg attctgaatt ctttc 25
 <210> 780
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 780
 tacttcatcc cactgattct gaatt 25
 <210> 781
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 781
 ctgaaggtgt tcttgactt catcc 25
 <210> 782
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 782
 cggttctgaa ggtgttcttg tact 24

<210> 783
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 783
 ctgttgccctc cggttctgaa ggtgt 25

<210> 784
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 784
 ttccattcaa ctgttgccctc cggtt 25

<210> 785
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 785
 taacatttca ttcaactggt gcctc 25

<210> 786
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 786
 ttgtgttgaa tcctttaaca tttca 25

<210> 787
 <211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 787

tcttccttag cttccagcca ttgtg 25

<210> 788

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 788

cttagcttcc agccattgtg ttgaa 25

<210> 789

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 789

gtcctaagac ctgctcagct tcttc 25

<210> 790

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 790

ctgctcagct tcttccttag cttcc 25

<210> 791

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 791

ctcaagcttg gctctggcct gtcct 25

<210> 792

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 792

ggcctgtcct aagacctgct cagct 25

<210> 793

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 793

tagggaccct ccttccatga ctcaa 25

<210> 794

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 794

tttgattgc atctactgta taggg 25

<210> 795

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 795
accctccttc catgactcaa gcttg 25
<210> 796
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 796
cttggtttct gtgattttct tttgg 25
<210> 797
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 797
atctactgta tagggaccct ccttc 25
<210> 798
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 798
ctaaccttgg tttctgtgat tttct 25
<210> 799
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 799
 tttcttttgg attgcatcta ctgta 25
 <210> 800
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 800
 tgatactaac cttggttct gtgat 25
 <210> 801
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 801
 atctttgata ctaaccttgg tttct 25
 <210> 802
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 802
 aaggtatctt tgatactaac cttgg 25
 <210> 803
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 803

ttaaaaaggt atctttgata ctaac 25

<210> 804
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 804
 ataaaaggaa aaataaatat 20
 <210> 805
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 805
 gaataaaagg aaaaataaat 20
 <210> 806
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 806
 aactagaata aaaggaaaa 20
 <210> 807
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 807
 ctttcaacta gaataaaagg 20

<210> 808

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 808

gaattctttc aactagaata 20

<210> 809

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 809

attctgaatt cttcaacta 20

<210> 810

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 810

tacttcatcc cactgattct 20

<210> 811

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 811

ctgaagggtg tcttgact 19

<210> 812

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 812
 ctgttgccctc cggttctgaa 20
 <210> 813
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 813
 taacatttca ttcaactgtt 20
 <210> 814
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 814
 ttgtgtgaa tcctttaaca 20
 <210> 815
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 815
 cttagcttcc agccattgtg 20
 <210> 816
 <211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 816
 ctgctcagct tcttccttag 20
 <210> 817
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 817
 ggctgtcct aagacctgct 20

 <210> 818
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 818
 ctcaagcttg gctctggcct 20
 <210> 819
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 819
 accctcttc catgactcaa 20
 <210> 820
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 820

atctactgta tagggaccct 20

<210> 821

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 821

tttcttttgg attgcatcta 20

<210> 822

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 822

cttggtttct gtgattttct 20

<210> 823

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 823

ctaaccttgg tttctgtgat 20

<210> 824

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 824
 tgatactaac ctggtttct 20

<210> 825
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 825
 atctttgata ctaaccttg 20

<210> 826
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 826
 aaggatctt tgatactaac 20

<210> 827
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 827
 ttaaaaagg atctttgata 20

<210> 828
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 828
 ctatagattt ttatgagaaa gaga 24
 <210> 829
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 829
 aactgctata gatttttatg agaaa 25
 <210> 830
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 830
 tggccaactg ctatagattt ttatg 25
 <210> 831
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 831
 gtctttggcc aactgctata gattt 25
 <210> 832
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 832
 cggaggtcctt tggccaactg ctata 25
 <210> 833
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 833
 actggcggag gtctttggcc aactg 25
 <210> 834
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 834
 tttgtctgcc actggcggag gtctt 25
 <210> 835
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 835
 agtcatttgc cacatctaca tttgt 25
 <210> 836
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 836

tttgccacat ctacatttgt ctgcc 25
 <210> 837
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 837
 ccggagaagt ttcagggcca agtca 25
 <210> 838
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 838
 gtatcatctg cagaataatc ccgga 25

 <210> 839
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 839
 taatcccgga gaagtttcag ggcca 25
 <210> 840
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 840
 ttatcatgtg gacttttctg gtatc 25
 <210> 841

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 841

agaggcattg atattctctg ttatc 25

<210> 842

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 842

atgtggactt ttctggatc atctg 25

<210> 843

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 843

cttttatgaa tgcttctcca agagg 25

<210> 844

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 844

atattctctg ttatcatgtg gactt 25

<210> 845

<211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 845
 catacctttt atgaatgctt ctcca 25

<210> 846
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 846
 ctccaagagg cattgatatt ctctg 25

<210> 847
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 847
 taattcatac cttttatgaa tgctt 25

<210> 848
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 848
 cttttatgaa tgcttctcca agagg 25

<210> 849
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 849
 taatgtaatt catacctttt atgaa 25
 <210> 850
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 850
 agaaataatg taattcatac ctttt 25
 <210> 851
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 851
 gtttagaaa taatgtaatt catac 25
 <210> 852
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 852
 gatttttatg agaaagaga 19
 <210> 853
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 853
 ctatagattt ttatgagaaa 20
 <210> 854
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 854
 aactgctata gatttttatg 20
 <210> 855
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 855
 tggccaactg ctatagattt 20
 <210> 856
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 856
 gtctttggcc aactgctata 20
 <210> 857
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 857
 cggaggtcctt tggccaactg 20
 <210> 858
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 858
 tttgtctgcc actggcggag 20
 <210> 859
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 859
 tttgccacat ctacatttgt 20
 <210> 860
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 860
 ttcaggcca agtcatttgc 20
 <210> 861
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 861

taatcccgga gaagtttcag 20
 <210> 862
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 862
 gtatcatctg cagaataatc 20
 <210> 863
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 863
 atgtggactt ttctgtatc 20
 <210> 864
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 864
 atattctctg ttatcatgtg 20
 <210> 865
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 865
 ctccaagagg cattgatatt 20

<210> 866
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 866
 cttttatgaa tgcttctcca 20

<210> 867
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 867
 catacctttt atgaatgctt 20

<210> 868
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 868
 taattcatac cttttatgaa 20

<210> 869
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 869
 taatgtaatt catacctttt 20

<210> 870

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 870
 agaaataatg taattcatac 20
 <210> 871
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 871
 gtttagaaa taatgtaatt 20
 <210> 872
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 872
 ctgcaaagga ccaaatgttc agatg 25
 <210> 873
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 873
 tcaccctgca aaggaccaa tggtc 25
 <210> 874
 <211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 874
 ctcactcacc ctgcaaagga ccaaa 25
 <210> 875
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 875
 tctcgctcac tcaccctgca aagga 25
 <210> 876
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 876
 cagcctctcg ctcactcacc ctgca 25
 <210> 877
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 877
 caaagcagcc tctcgctcac tcacc 25
 <210> 878
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 878

tcttccaaag cagcctctcg ctcac 25

<210> 879

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 879

tctatgagtt tcttccaaag cagcc 25

<210> 880

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 880

gttgcagtaa tctatgagtt tcttc 25

<210> 881

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 881

gaactgttgc agtaatctat gagtt 25

<210> 882

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide
 <400> 882
 ttccaggtcc agggggaact gttgc 25
 <210> 883
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 883
 gtaagccagg caagaaactt ttcca 25
 <210> 884
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 884
 ccaggcaaga aacttttcca ggtcc 25
 <210> 885
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 885
 tggcagttgt ttcagcttct gtaag 25
 <210> 886
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 886
 ttcagcttct gtaagccagg caaga 25

<210> 887
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 887
 ggtagcatcc ttaggacat tggca 25

<210> 888
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 888
 gacattggca gttgtttcag cttct 25

<210> 889
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 889
 tctaggagcc ttccttacg ggtag 25

<210> 890
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide

<400> 890

cttttactcc cttggagtct tctag 25
 <210> 891
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 891
 gagcctttcc ttacgggtag catcc 25
 <210> 892
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 892
 ttgccattgt ttcacagct ctttt 25
 <210> 893
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 893
 cttggagtct tctaggagcc ttccc 25
 <210> 894
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 894
 cttacttgcc attgtttcat cagct 25

<210> 895
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 895
 cagctctttt actcccttgg agtct 25

<210> 896
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 896
 cctgacttac ttgccattgt ttcatt 25

<210> 897
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 897
 aaatgctga cttacttgcc attgt 25

<210> 898
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 898
 agcggaaatg cctgacttac ttgcc 25

<210> 899
 <211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 899
 gctaaagcgg aaatgcctga cttac 25
 <210> 900
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 900
 aaggaccaa tggtcagatg 20
 <210> 901
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 901
 ctgcaaagga ccaaatgttc 20
 <210> 902
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 902
 tcaccctgca aaggaccaa 20
 <210> 903
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 903

ctcactcacc ctgcaaagga

20

<210> 904

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 904

tctcgctcac tcacctgca

20

<210> 905

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 905

cagcctctcg ctcactcacc

20

<210> 906

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 906

caaagcagcc tctcgctcac

20

<210> 907

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 907
 tctatgagtt tcttcaaag 20
 <210> 908
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 908
 gaactgttgc agtaatctat 20
 <210> 909
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 909
 ttccaggtcc agggggaact 20
 <210> 910
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 910
 ccaggcaaga aacttttcca 20
 <210> 911
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 911
 ttcagcttct gtaagccagg 20
 <210> 912
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 912
 gacattggca gttgtttcag 20
 <210> 913
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 913
 ggtagcatcc ttaggacat 20
 <210> 914
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 914
 gagcctttcc ttacgggtag 20
 <210> 915
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 915

cttggagtct tctaggagcc 20

<210> 916
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 916
 cagctctttt actcccttgg 20
 <210> 917
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 917
 ttgccattgt ttcacagct 20
 <210> 918
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 918
 cttacttgcc attgtttcat 20
 <210> 919
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 919
 cctgacttac ttgccattgt 20

<210> 920

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 920

aaatgcctga cttacttgcc 20

<210> 921

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 921

agcggaaatg cctgacttac 20

<210> 922

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 922

gctaaagcgg aaatgcctga 20

<210> 923

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 923

ccactcagag ctcagatctt ctaacttcc 29

<210> 924

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 924
 gggatccagt atacttacag gctcc 25
 <210> 925
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 925
 cttccactca gagctcagat cttctaa 27
 <210> 926
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 926
 acatcaagga agatggcatt tctagtttgg 30
 <210> 927
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

 oligonucleotide
 <400> 927
 ctccaacatc aaggaagatg gcatttctag 30
 <210> 928
 <211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 928
 ttctgtccaa gcccggttga aatc 24
 <210> 929
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 929
 caccacat caccctcyt g 21

<210> 930
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 930
 atcatctcgt tgatcctc aa 22
 <210> 931
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 931
 acatcaagga agatggcatt tctag 25
 <210> 932
 <211> 26
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 932

accagagtaa cagtctgagt aggagc 26

<210> 933

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 933

tcaaggaaga tggcatttct 20

<210> 934

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 934

cctctgtgat ttataactt gat 23

<210> 935

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 935

atcatttttt ctcatactt ctgct 25

<210> 936

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 936
 ctcatacctt ctgcttgatg atc 23

<210> 937
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 937
 tggcatttct agtttgg 17
 <210> 938
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 938
 ccagagcagg tacctccaac atc 23
 <210> 939
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 939
 tgttcagctt ctgtagcca ctga 24
 <210> 940
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 940
 tttgtgtcctt tctgagaac 20
 <210> 941
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 941
 cgccgccatt tctcaacag 19
 <210> 942
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 942
 atctgtcaaa tcgctgcag 20
 <210> 943
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 943
 tgtttttgag gattgctgaa 20
 <210> 944
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 944
gctgaattat ttcttcccc 19

<210> 945
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 945
gcccaatgcc atcctgg 17

<210> 946
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 946
ccaatgcat cctggagttc ctgtaa 26

<210> 947
<211> 31
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 947
cattcaactg ttgctccgg ttctgaaggt g 31

<210> 948
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 948

ctgaagggtgt tcttgactt catcc 25
 <210> 949
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 949
 ctgttgccctc cggttctg 18
 <210> 950
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 950
 attctttcaa ctagaataaa ag 22

 <210> 951
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 951
 gccatcctgg agttcctgta agatacaaaa 30
 <210> 952
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 952
 ccaatgccat cctggagttc ctgtaagata 30
 <210> 953

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 953

gccgctgcc aatgccatcc tggagttcct 30

<210> 954

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 954

gtttgccgct gcccaatgcc atcctggagt 30

<210> 955

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 955

caacagtttg ccgctgccca atgccatcct 30

<210> 956

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 956

ctgacaacag tttgccgctg cccaatgccca 30

<210> 957

<211> 30

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 957
 tgttctgaca acagtttgcc gctgccaat 30

<210> 958
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 958
 caatgttctg acaacagttt gccgctgccc 30

<210> 959
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 959
 cattcaatgt tctgacaaca gtttgccgct 30

<210> 960
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 960
 tatttcttcc ccagttgcat tcaatgttct 30

<210> 961
 <211> 30
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 961
 gctgaattat ttcttcccca gttgcattca 30
 <210> 962
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 962
 ggattgctga attatttctt cccagttgc 30
 <210> 963
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 963
 tttgaggatt gctgaattat ttcttcccca 30
 <210> 964
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 964
 gtacttcac ccaactgattc tgaattcttt 30
 <210> 965
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 965
 tcttgtactt catccactg attctgaatt 30
 <210> 966
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 966
 tgttcttgta cttcatcca ctgattctga 30
 <210> 967
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 967
 cggttctgaa ggtgttcttg tacttcatcc 30
 <210> 968
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 968
 ctccggttct gaaggtgttc ttgtacttca 30
 <210> 969
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide
 <400> 969
 tgcctccggt tctgaagggtg ttcttgact 30
 <210> 970
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 970
 tgttgcctcc ggttctgaag gtgttcttgt 30
 <210> 971
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 971
 aactgttgcc tccggttctg aaggtttct 30
 <210> 972
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide
 <400> 972
 ttcaactggt gcctccggtt ctgaagggtg 30
 <210> 973
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 973

Gly Gly Phe Gly

1

<210> 974

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 974

Ala Leu Ala Leu

1

<210> 975

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 975

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 976

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 976

gggaaattac agaatcacat aaaaac

26

<210> 977

<211> 29

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 977

gggaaattac aggctctgca aagttcttt

29