(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005108
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/113 (2010.01) *A61K 31/713* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/113 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7033688
(22) 출원일자(국제) 2023년04월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/018657
(87) 국제공개번호 WO 2023/201043
국제공개일자 2023년10월19일
(30) 우선권주장
63/363,091 2022년04월15일 미국(US)

(71) 출원인
다이서나 파마수이티컬, 인크.
미국 02421 메사추세츠주 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
(72) 발명자
브라운, 밥 데일
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75 다이서나 파마수이티컬, 인크. 내
두덱, 헨리크 티.
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75 다이서나 파마수이티컬, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

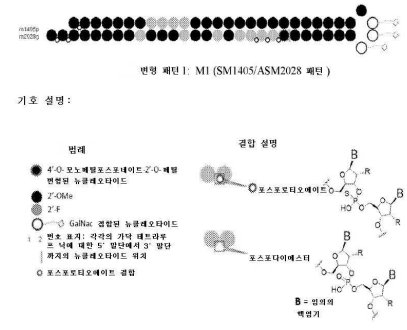
전체 청구항 수 : 총 116 항

(54) 발명의 명칭 **SCAP 활성을 조절하기 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성을 조절(예를 들어, 저해, 제한 또는 감소)시키는 올리고뉴클레오타이드 및 이를 포함하는 조성물이 개시된다. 상기 올리고뉴클레오타이드의 제조 방법 및 사용 방법, 특히 *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 및/또는 병태, 예컨대, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), (NASH), 이상지질혈증, 죽상경화성 심혈관 질환(ASCVD) 및/또는 기타 SCAP-관련 병태, 질환 및/또는 장애에 관련된 용도가 개시된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 3/06 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C12N 2310/14 (2013.01)
C12N 2310/3125 (2013.01)
C12N 2310/315 (2013.01)
C12N 2310/341 (2013.01)
C12N 2310/351 (2013.01)
C12N 2310/531 (2013.01)
(72) 발명자
정, 성문
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
다이서나 파마수이티컬, 인크. 내
스피겔만, 니콜 알렉시스
미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 75
다이서나 파마수이티컬, 인크. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

스테롤 조절 요소 결합 단백질(sterol regulatory element-binding protein: SREBP) 절단 활성화 단백질(cleavage-activating protein: *SCAP*) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 인접한 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 센스 가닥은 15 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 센스 가닥은 18 내지 36개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 22개의 뉴클레오타이드 길이이고, 상기 안티센스 가닥 및 상기 센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상보성 영역은 적어도 19개의 인접한 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 적어도 20개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로 제시된 스템 루프를 포함하되, S1은 S2에 상보적이고, L은 S1과 S2 사이에 3 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이인 루프를 형성하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 8

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 15 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 인접한 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 9

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 15 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을

형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 인접한 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 10

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 15 내지 50개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상기 상보성 영역은 19개의 인접한 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 11

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 18 내지 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상기 상보성 영역은 19개의 인접한 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 12

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 18 내지 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상기 상보성 영역은 19개의 인접한 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 13

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 18 내지 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로 제시된 스템 루프를 포함하며, S1은 S2에 상보적이며, L은 S1과 S2 사이에 3 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이의 루프를 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상기 상보성 영역은 19개의 인접한 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 14

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로 제시된 스템 루프를 포함하며, S1은 S2에 상보적이고, L은 S1과 S2 사이에 3 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이의 루프를 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하며, 상기 상보성 영역은 19개의 인접한 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 15

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 36개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥 및 22개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 적어도 19개의 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 센스 가닥의 3' 말단은 S1-L-S2로 제시된 스템 루프를 포함하고, S1은 S2에 상보적이고, L은 S1과 S2 사이에 3 내지 5개의 뉴클레오타이드 길이의 루프를 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상

보성 영역을 포함하며, 상기 상보성 영역은 19개의 인접한 뉴클레오타이드 길이, 선택적으로 20개의 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 16

제7항 및 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, L은 트라이루프 또는 테트라루프인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 17

제16항에 있어서, L은 테트라루프인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 테트라루프는 5'-GAAA-3'의 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 19

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, S1 및 S2는 길이가 1 내지 10개의 뉴클레오타이드이고 동일한 길이를 갖는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 20

제19항에 있어서, S1 및 S2는 길이가 1개의 뉴클레오타이드, 2개의 뉴클레오타이드, 3개의 뉴클레오타이드, 4개의 뉴클레오타이드, 5개의 뉴클레오타이드, 6개의 뉴클레오타이드, 7개의 뉴클레오타이드, 8개의 뉴클레오타이드, 9개의 뉴클레오타이드, 또는 10개의 뉴클레오타이드인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 21

제20항에 있어서, S1 및 S2는 길이가 6개의 뉴클레오타이드인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 22

제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스템 루프는 서열 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(서열번호 784)을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 1 이상의 뉴클레오타이드 길이의 3' 오버행 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 3' 오버행 서열은 길이가 2개의 뉴클레오타이드이고, 선택적으로 상기 3' 오버행 서열은 GG인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1개의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 26

제13항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드는 상기 스템 루프의 루프 내의 뉴클레오타이드를 제외하고 변형된 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 2'-변형은 2'-아미노에틸, 2'-플루오로, 2'-O-메틸, 2'-O-메톡시에틸 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-d-아라비노핵산으로 이루어진 군으로부터 선택된 변형인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되며, 선택적으로 변형은 2'-플루오로 및 2'-O-메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 2'-변형인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 센스 가닥의 위치 8, 9, 10 또는 11의 하나 이상의 뉴클레오타이드는 2'-플루오로로 변형된 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 위치 2, 3, 4, 5, 7, 10 또는 14의 하나 이상의 뉴클레오타이드는 2'-플루오로로 변형된 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센스 가닥의 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 31, 32, 33, 34, 35 또는 36의 하나 이상의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸로 변형된 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 위치 1, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22의 하나 이상의 뉴클레오타이드는 2'-O-메틸로 변형된 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 결합을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 결합는 포스포로티오에이트 결합인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 센스 가닥의 위치 1 및 2에서 뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드간 결합은 포스포로티오에이트 결합으로 변형된 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 위치 1 및 2, 2 및 3, 3 및 4, 20 및 21, 또는 21 및 22에서 하나 이상의 뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드간 결합은 포스포로티오에이트 결합으로 변형된 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 38

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RNAi 올리고뉴클레오타이드는 도 1에 도시된 바와 같은 변형 패턴을 갖는 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페

이트 유사체를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 포스페이트 유사체는 옥시메틸포스포네이트, 비닐 포스포네이트 또는 말로닐 포스포네이트이고, 선택적으로 상기 포스페이트 유사체는 5'-메톡시포스포네이트-4'-옥시를 포함하는 4'-포스페이트 유사체인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 하나 이상의 표적화 리간드에 접합(conjugate)되는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 42

제41항에 있어서, 각각의 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노당, 콜레스테롤, 폴리펩타이드 또는 지질을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 43

제42항에 있어서, 각각의 표적화 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 GalNAc 모이어티는 일가 GalNAc 모이어티, 이가 GalNAc 모이어티, 삼가 GalNAc 모이어티 또는 사가 GalNAc 모이어티인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 45

제16항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스템 루프의 L의 최대 4개의 뉴클레오타이드는 각각 일가 GalNAc 모이어티에 접합되는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 9 내지 392의 홀수 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 9 내지 392의 짝수 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드:

(a) 각각 서열번호 139 및 140;

(b) 각각 서열번호 147 및 148;

(c) 각각 서열번호 221 및 222;

(d) 각각 서열번호 273 및 274;

(e) 각각 서열번호 321 및 322;

(f) 각각 서열번호 333 및 334; 및

(g) 각각 서열번호 361 및 362.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 139를 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 140을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 147을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 148을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 51

제48항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 221을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 222를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 52

제48항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 273을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 274를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 53

제48항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 321을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 322를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 54

제48항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 333을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 334를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 55

제48항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 361을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 362를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 56

제48항에 있어서, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드:

(a') 각각 서열번호 523 및 524;

(b') 각각 서열번호 531 및 532;

(c') 각각 서열번호 605 및 606;

(d') 각각 서열번호 657 및 658;

(e') 각각 서열번호 705 및 706;

(f') 각각 서열번호 717 및 718; 및

(g') 각각 서열번호 745 및 746.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 523이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 524인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 58

제56항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 531이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 532인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 59

제56항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 605이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 606인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 60

제56항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 657이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 658인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 61

제56항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 705이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 706인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 62

제56항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 717이고, 안티센스 가닥은 서열번호 718인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 63

제56항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 745이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 746인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 64

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되며, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 인접한 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 65

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 상기 안티센스 가닥의 5' 뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 인접한 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 66

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 상기 안티센스 가닥의 5' 뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상기 상보성 영역은 적어도 19개의 인접한 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 67

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥을 포함하는 모든 뉴클레오타이드는 변형되고, 상기 안티센스 가닥 및 상기 센스 가닥은 1 이상의 2'-플루오로 및 2'-O-메틸 변형된 뉴클레오타이드 및 적어도 하나의 포스포로티오에이트 결합을 포함하고, 상기 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는 포스페이트 유사체를 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의

SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 인접한 뉴클레오타이드 길이인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 68

제64항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 139, 147, 221, 273, 321, 333 및 361 중 어느 하나를 포함하거나; 또는 상기 센스 가닥은 서열번호 523, 531, 605, 657, 705, 717 및 745 중 어느 하나를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 69

제64항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 140, 148, 222, 274, 322, 334 및 362 중 어느 하나를 포함하거나; 또는 상기 안티센스 가닥은 서열번호 524, 532, 606, 658, 706, 718 및 746 중 어느 하나를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 70

제64항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드:

(a) 각각 서열번호 139 및 140;

(b) 각각 서열번호 147 및 148;

(c) 각각 서열번호 221 및 222;

(d) 각각 서열번호 273 및 274;

(e) 각각 서열번호 321 및 322;

(f) 각각 서열번호 333 및 334; 및

(g) 각각 서열번호 361 및 362; 또는

(a') 각각 서열번호 523 및 524;

(b') 각각 서열번호 531 및 532;

(c') 각각 서열번호 605 및 606;

(d') 각각 서열번호 657 및 658;

(e') 각각 서열번호 705 및 706;

(f') 각각 서열번호 717 및 718; 및

(g') 각각 서열번호 745 및 746.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 139을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 140을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 72

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 147을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 148을 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 73

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 221을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 222를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 74

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 273을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 274를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 75

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 321을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 322를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 76

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 333을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 334를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 77

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 361을 포함하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 362를 포함하는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 78

제71항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 하나 이상의 표적화 리간드에 접합되는 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 79

제78항에 있어서, 각각의 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노당, 콜레스테롤, 폴리펩타이드 또는 지질인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 80

제79항에 있어서, 각각의 표적화 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티를 포함하는 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 GalNAc 모이어티는 일가 GalNAc 모이어티, 이가 GalNAc 모이어티, 삼가 GalNAc 모이어티 또는 사가 GalNAc 모이어티인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 센스 가닥 내의 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(서열번호 784)의 서열은 스템 루프 구조를 형성하고, 루프 내의 5'-GAAA-3'의 서열 내의 AAA 뉴클레오타이드는 각각 일가 GalNAc 모이어티에 접합되는 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 83

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 523이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 524인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 84

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 531이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 532인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 85

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 605이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 606인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 86

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 657이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 658인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 87

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 705이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 706인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 88

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 717이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 718인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 89

제70항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 745이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 746인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 90

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열로 이루어진, RNAi 올리고뉴클레오타이드:

(a') 각각 서열번호 523 및 524;

(b') 각각 서열번호 531 및 532;

(c') 각각 서열번호 605 및 606;

(d') 각각 서열번호 657 및 658;

(e') 각각 서열번호 705 및 706;

(f') 각각 서열번호 717 및 718; 및

(g') 서열번호 745 및 746.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 센스 가닥 내의 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(서열번호 784)의 서열은 스템 루프 구조를 형성하고, 루프 내의 5'-GAAA-3'의 서열 내의 AAA 뉴클레오타이드는 각각 일가 GalNAc 모이어티에 접합되는 것인, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 92

다음을 포함하는 약제학적 조성물:

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및

약제학적으로 허용 가능한 담체, 전달제 또는 부형제.

청구항 93

올리고뉴클레오타이드를 개체에게 전달하는 방법으로서,

제92항에 따른 약제학적 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 94

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 개체를 치료하는 방법으로서,

치료적 유효량의 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 제92항의 약제학적 조성물을 상기 개체에게 투여하여, 상기 개체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 95

세포, 세포의 집단 또는 개체에서 스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성을 감소시키는 방법으로서,

상기 세포 또는 세포 집단을 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 제92항의 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계; 또는

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 제92항의 약제학적 조성물을 상기 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, *SCAP* 활성을 감소시키는 것은 SCAP mRNA의 양 또는 수준, SCAP 단백질의 양 또는 수준, *SCAP* 활성 또는 이들의 조합을 감소시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 97

제94항 또는 제95항에 있어서, 상기 개체는 *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는, 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 급성 관상동맥 질환(ACD), 아테롬성 동맥경화성 심혈관 질환(ASCVD), 알코올성 간염(AH), 알코올성 간 질환(ALD), 심장대사 질환, 담관암종(CCA), 간경변증, 관상동맥 심장 질환(CHD), 당뇨병, 간 섬유증, 간 염증, 간세포 암종(HCC), 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고 비-HDL 콜레스테롤, 인슐린 저항성, 간 지방증, 대사 증후군(MetS), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 비만 또는 1차 경화성 담관염(PSC)인, 방법.

청구항 99

제94항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물은 제2 조성물 또는 치료제와 조합되어 투여되는 것인, 방법.

청구항 100

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 개체를 치료하는 방법으로서,

센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 치료적 유효량의 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 개체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 포함하고, 상기 상보성 영역은 적어도 15개의 인접한 뉴클레오타이드 길이인, 방법.

청구항 101

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 개체를 치료하는 방법으로서,

표 3 또는 표 4에 제시된 열로부터 선택된 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 치료적 유효량의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약제학적 조성물을 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 102

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 개체를 치료하는 방법으로서,

센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 치료적 유효량의 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 상기 개체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 뉴클레오타이

드 서열을 포함하는, 방법:

(a) 각각 서열번호 139 및 140;

(b) 각각 서열번호 147 및 148;

(c) 각각 서열번호 221 및 222;

(d) 각각 서열번호 273 및 274;

(e) 각각 서열번호 321 및 322;

(f) 각각 서열번호 333 및 334; 및

(g) 각각 서열번호 361 및 362; 또는

(a') 각각 서열번호 523 및 524;

(b') 각각 서열번호 531 및 532;

(c') 각각 서열번호 605 및 606;

(d') 각각 서열번호 657 및 658;

(e') 각각 서열번호 705 및 706;

(f') 각각 서열번호 717 및 718; 및

(g') 각각 서열번호 745 및 746.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 523이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 524인, 방법.

청구항 104

제102항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 531이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 532인, 방법.

청구항 105

제102항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 605이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 606인, 방법.

청구항 106

제102항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 657이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 658인, 방법.

청구항 107

제102항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 705이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 706인, 방법.

청구항 108

제105항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 717이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 718인, 방법.

청구항 109

제75항에 있어서, 상기 센스 가닥은 서열번호 745이고, 상기 안티센스 가닥은 서열번호 746인, 방법.

청구항 110

제100항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 급성 관상동맥 질환(ACD), 아테롬성 동맥경화성 심혈관 질환(ASCVD), 알코올성 간염(AH), 알코올성 간 질환(ALD), 심장대사 질환, 담관암종(CCA), 간경변증, 관상동맥 심장 질환(CHD), 당뇨병, 간 섬유증, 간 염증, 간세포 암종(HCC), 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고 비-HDL 콜레스테롤, 인슐린 저항성, 간 지방증, 대사 증후군(MetS), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 비만 또는 1차 경화성 담관염(PSC)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 111

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 치료, 선택적으로 급성 관상동맥 질환(ACD), 아테롬성 동맥경화성 심혈관 질환(ASCVD), 알코올성 간염(AH), 알코올성 간 질환(ALD), 심장대사 질환, 담관암종(CCA), 간경변증, 관상동맥 심장 질환(CHD), 당뇨병, 간 섬유증, 간 염증, 간세포 암종(HCC), 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고 비-HDL 콜레스테롤, 인슐린 저항성, 간 지방증, 대사 증후군(MetS), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 비만 또는 1차 경화성 담관염(PSC)의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 따른 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 제92항에 따른 약제학적 조성물의 용도.

청구항 112

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(*SCAP*) 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 치료에, 선택적으로 급성 관상동맥 질환(ACD), 아테롬성 동맥경화성 심혈관 질환(ASCVD), 알코올성 간염(AH), 알코올성 간 질환(ALD), 심장대사 질환, 담관암종(CCA), 간경변증, 관상동맥 심장 질환(CHD), 당뇨병, 간 섬유증, 간 염증, 간세포 암종(HCC), 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고 비-HDL 콜레스테롤, 인슐린 저항성, 간 지방증, 대사 증후군(MetS), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 비만 또는 1차 경화성 담관염(PSC)의 치료에 사용하기 위한, 또는 사용하기 위해 개작 가능한, RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물.

청구항 113

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 RNAi 올리고뉴클레오타이드, 선택적인 약제학적으로 허용 가능한 담체, 및 스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 개체에게 투여하기 위한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함하는, 키트.

청구항 114

제111항, 제112항 및 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 급성 관상동맥 질환(ACD), 아테롬성 동맥경화성 심혈관 질환(ASCVD), 알코올성 간염(AH), 알코올성 간 질환(ALD), 심장대사 질환, 담관암종(CCA), 간경변증, 관상동맥 심장 질환(CHD), 당뇨병, 간 섬유증, 간 염증, 간세포 암종(HCC), 고지질혈증, 고중성지방혈증, 고 비-HDL 콜레스테롤, 인슐린 저항성, 간 지방증, 대사 증후군(MetS), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 비만 또는 1차 경화성 담관염(PSC)인 것인, 용도, 사용하기 위한 또는 사용하기 위해 개작 가능한 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물, 또는 키트.

청구항 115

스테롤 조절 요소 결합 단백질(SREBP) 절단 활성화 단백질(SCAP) 활성을 조절하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드로서, 상기 올리고뉴클레오타이드는 선택적으로 변형된 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 갖고, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은,

(a) 각각 서열번호 139 및 140;

(b) 각각 서열번호 147 및 148;

(c) 각각 서열번호 221 및 222;

(d) 각각 서열번호 273 및 274;

(e) 각각 서열번호 321 및 322;

(f) 각각 서열번호 333 및 334; 및

(g) 각각 서열번호 361 및 362

로 이루어진 군으로부터 선택되는 쌍이고, 상기 센스 가닥 내의 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(서열번호 784)의 서열은 스템 루프 구조를 형성하고, 루프 내의 5'-GAAA-3'의 서열 내의 AAA 뉴클레오타이드는 각각 일가 GalNAc 모이어티에 접합되는, RNAi 올리고뉴클레오타이드.

청구항 116

제115항에 있어서, 상기 센스 가닥 및 상기 안티센스 가닥은 선택적으로 변형되고 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 쌍인, RNAi 올리고뉴클레오타이드:

(a') 각각 서열번호 523 및 524;

(b') 각각 서열번호 531 및 532;

(c') 각각 서열번호 605 및 606;

(d') 각각 서열번호 657 및 658;

(e') 각각 서열번호 705 및 706;

(f') 서열번호 717 및 718; 및

(g') 서열번호 745 및 746.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2022년 4월 15일자로 출원된 미국 가출원 번호 63/363,091로부터 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권을 주장하고, 상기 기초출원은 전체적으로 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 생물학 및 의학에 관한 것이며, 보다 구체적으로 스테롤 조절 요소 결합 단백질(sterol regulatory element-binding protein: SREBP) 절단 활성화 단백질(cleavage-activating protein)(*SCAP*) 활성을 조절(예를 들어, 저해 또는 감소)하기 위한 올리고뉴클레오타이드 및 이를 포함하는 조성물뿐만 아니라 *SCAP*와 관련된 병태, 질환 및/또는 장애를 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] SCAP는 SCAP의해 암호화된 콜레스테롤 결합 소포체(ER) 막 단백질이며, 이것은 SREBP 전사 인자에 결합하여 처리를 위해서 SREBP 전사 인자를 ER에서 골지체로 운반한다. 골지체에서 처리되면 SREBP 전사 인자는 핵으로 이동하는 데, 여기서 이들은 지질 항상성에 관련된 유전자를 조절하는 데 참여한다. SREBP1a, SREBP1c 및 SREBP2는 SCAP 유전자에 의해 암호화된 SREBP 절단 활성화 단백질(*SCAP*)에 의해 조절된다. SREBP1c는 간에서 가장 풍부한 SREBP이며, 이의 조절은 지질 항상성을 유지하는 데 중요하다. 구체적으로, SREBP는 지질 생합성에 관련된 유전자를 조절하고 지질 청소에 관련된 유전자(예를 들어, 저밀도 지단백질 수용체(LDLR) 및 프로단백질 전환효소 서브틸리신(subtilisin)/켁신(kexin) 유형(PCSK9))를 조절함으로써 지질 항상성에 영향을 미친다. SCAP는 또한 NLR 패밀리 피린 도메인 함유 3(NLR family pyrin domain containing 3: NLRP3) 인플라마좀(inflammasome) 활성화에 역할을 한다.

[0006] 인간 SCAP는 신체 전반에 걸쳐 어디에서나 발현되지만 단백질 발현은 골수, 뇌, 내분비 조직, 위장관, 간, 림프 조직, 근육 조직, 췌장, 생식 기관 및 호흡 기관에서 가장 높다. 지질 항상성에 관련된 유전자의 전사를 조절하는 데 있어서의 SCAP의 역할은 이를 다양한 단계에서 NASH 진행을 약화시키는 유망한 치료 표적이 되게 한다.

[0007] SCAP에 대한 일부 치료제가 존재함에도 불구하고, 간 질환, 특히, NAFLD 및 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하기 위해 *SCAP* 활성을 저해하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제가 필요하다.

발명의 내용

[0008] 이러한 필요성을 해결하기 위해, 본 개시내용은 *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 기술한다. 본 개시내용은 부분적으로, 예를 들어, 간에서 *SCAP* 활성을 선택적으로 조절하기 위한(예를 들어, 저해하고/하거나 감소시키기 위한) 이중 가닥(ds) 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, RNAi 올리고뉴클레오타이드)의 발견 및 개발에 기초한다. 따라서, SCAP 내의 표적 서열이 식별되었으며, 이들 표적 서열

에 결합하고 SCAP mRNA 발현을 저해하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드가 생성되었다. 본 명세서에 나타낸 바와 같이, 일부 올리고뉴클레오타이드는 적어도 인간 및 비인간 영장류(NHP)(즉, 이중 공통(double-common))를 저해하는 반면, 나머지는 간에서 마우스, 인간 및 NHP(즉, 삼중 공통) *SCAP* 활성을 저해한다. 이론에 구애됨이 없이, 본 명세서의 RNAi 올리고뉴클레오타이드는 *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 및/또는 병태(예를 들어, 간 질환, 예를 들어, NAFLD, NASH, 이상지질혈증 및/또는 죽상경화성 심혈관 질환(atherosclerotic cardiovascular disease: ASCVD))를 치료하는 데 유용하다.

[0009] 따라서, 본 개시내용은 센스 가닥(패신저 가닥으로도 알려짐 및/또는 안티센스 가닥(가이드 가닥으로도 알려짐)을 포함하는 *SCAP* 활성을 감소 또는 저해하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 기술하며, 여기서 센스 가닥은 표 3에 제시된 서열을 갖고 안티센스 가닥은 표 3에 제시된 서열을 갖는다.

[0010] 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 표 3에 제시된 서열(예를 들어, 서열번호 9 내지 392의 홀수 중 어느 하나), 특히 서열번호 139, 147, 221, 273, 321, 333 및 361 중 어느 하나를 갖는다.

[0011] 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥은 표 3에 제시된 서열(예를 들어, 서열번호 9 내지 392의 짝수 중 어느 하나), 특히 서열번호 140, 148, 222, 274, 322, 334 및 362 중 어느 하나를 갖는다.

[0012] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하는 *SCAP* 활성을 감소시키거나 또는 저해하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드가 기술되며, 센스 가닥은 표 4에 제시된 바와 같은 서열을 갖고, 안티센스 가닥은 표 4에 제시된 바와 같은 서열을 갖는다.

[0013] 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 표 4에 제시된 서열(예를 들어, 서열번호 393 내지 776의 홀수 중 어느 하나), 특히 서열번호 523, 531, 605, 657, 705, 717 및 745 중 어느 하나를 갖는다.

[0014] 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥은 표 4에 제시된 서열(예를 들어, 서열번호 393 내지 776의 짝수 중 어느 하나), 특히 서열번호 524, 532, 606, 658, 706, 718 및 746 중 어느 하나를 갖는다.

[0015] 대안적으로, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 *SCAP* 활성을 감소 또는 저해하기 위해 기술되며, 여기서 센스 및 안티센스 가닥은 듀플렉스(듀플렉스) 영역을 형성하고, 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열에 대한 상보성 영역을 갖는다.

[0016] 임의의 실시형태에서, 센스 가닥은 약 15개의 뉴클레오타이드 내지 약 50개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 약 20개의 뉴클레오타이드 내지 약 40개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 36개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0017] 임의의 실시형태에서, 안티센스 가닥은 약 15개의 뉴클레오타이드 내지 약 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥은 약 20개의 뉴클레오타이드 내지 약 25개의 뉴클레오타이드다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥은 22개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0018] 임의의 실시형태에서, 듀플렉스 영역은 약 19개의 뉴클레오타이드 길이 내지 약 21개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 듀플렉스 영역은 20개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0019] 임의의 실시형태에서, 상보적인 영역은 적어도 15개의 인접한 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 상보적인 영역은 약 19개의 인접한 뉴클레오타이드 길이 내지 약 21개의 인접한 뉴클레오타이드 길이이다. 다른 실시형태에서, 상보적인 영역은 19개의 인접한 뉴클레오타이드 길이 또는 21개의 인접한 뉴클레오타이드 길이이다.

[0020] 임의의 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥에 S1-L-S2로 제시되는 3' 말단 스템 루프를 포함하되, 제1 스템 부분(S1)은 제2 스템 부분(S2)과 상보적이고, L은 S1과 S2 사이에 약 3개 내지 약 5개의 뉴클레오타이드 길이의 루프이다.

[0021] 임의의 실시형태에서, 안티센스 가닥, 센스 가닥 또는 둘 다는 오버행 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥은 1개 이상의 뉴클레오타이드 길이의 3'-오버행을 포함한다. 다른 실시형태에서, 3'-오버행 서열은 예를 들어 GG와 같은 2개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0022] *SCAP* 활성을 감소시키거나 저해하기 위한 안티센스 가닥 및 센스 가닥을 포함하는 올리고뉴클레오타이드가 또한 기술되며, 안티센스 가닥은 약 21개의 뉴클레오타이드 내지 약 27개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있으며 SCAP mRAN과 상보적인 영역을 갖고, 센스 가닥은 S1-L-S2로 제시된 3' 말단에 스템 루프를 포함하고, S1은 S2와 상보적이고, L은 S1과 S2 사이에 약 3개의 뉴클레오타이드 내지 약 5개의 뉴클레오타이드 길이의 루프를 형성하고,

안티센스 가닥 및 센스 가닥은 적어도 약 19개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스 구조를 형성하지만 공유적으로 결합되지는 않는다.

[0023] 일부 실시형태에서, 루프 L은 트라이루프(트라이L) 또는 테트라루프(테트라L)이다. 일부 실시형태에서, 테트라L은 길이가 4개의 뉴클레오타이드이다. 다른 실시형태에서, L은 5'-GAAA-3'의 서열을 갖는 테트라L이다.

[0024] 일부 실시형태에서, S1 및 S2는 1개 내지 10개의 뉴클레오타이드 길이이며 동일한 길이를 갖는다. 다른 실시형태에서, S1 및 S2는 1개의 뉴클레오타이드, 2개의 뉴클레오타이드, 3개의 뉴클레오타이드, 4개의 뉴클레오타이드, 5개의 뉴클레오타이드, 6개의 뉴클레오타이드, 7개의 뉴클레오타이드, 8개의 뉴클레오타이드, 9개의 뉴클레오타이드 또는 10개의 뉴클레오타이드 길이이다. 다른 실시형태에서, S1 및 S2는 6개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스템 루프는 서열 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(서열번호 784)를 포함한다.

[0025] 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 25개의 뉴클레오타이드 길이이고 안티센스 가닥은 27개의 뉴클레오타이드 길이이다. 다른 실시형태에서, 센스 가닥은 36개의 뉴클레오타이드 길이이고 안티센스 가닥은 22개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0026] 실시형태에서, 듀플렉스 영역은 안티센스 가닥 상의 3'-오버행 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥 상의 3'-오버행 서열은 2개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0027] 임의의 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 내의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 내의 모든 뉴클레오타이드는 스템 루프(즉, S1-L-S2)의 뉴클레오타이드를 제외하고 변형된다. 다른 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 내의 모든 뉴클레오타이드는 L의 뉴클레오타이드를 제외하고 변형된다.

[0028] 일부 실시형태에서 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형, 예컨대 2'-아미노에틸(EA), 2'-플루오로(2'-F), 2'-O-메틸(2'-OMe), 2'-O-메톡시에틸(2'-MOE) 및 2'-데옥시-2'-플루오로-β-아라비노핵산(2'-FANA)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드는 2'-변형, 예컨대 2'-F 또는 2'-OMe를 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 뉴클레오타이드 중 약 18% 내지 약 23%, 또는 18%, 19%, 20%, 21%, 22% 또는 23%는 2'-F 변형을 포함한다. 다른 실시형태에서, 센스 가닥의 뉴클레오타이드 중 약 38% 내지 약 43% 또는 38%, 39%, 40%, 41%, 42% 또는 43%는 2'-F 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드 중 약 25% 내지 약 35% 또는 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% 또는 35%는 2'-F 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 중 약 25% 내지 약 35% 또는 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% 또는 35%는 2'-F 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 중 약 35% 내지 약 45% 또는 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44% 또는 45%는 2'-F 변형을 포함한다.

[0029] 임의의 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 내의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드간 결합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드간 결합은 포스포로티오에이트(PS) 결합이다.

[0030] 임의의 실시형태에서, 안티센스 가닥의 5'-뉴클레오타이드의 당의 4'-탄소는, 포스페이트 유사체 예컨대, 예를 들어 옥시메틸포스포네이트, 비닐포스포네이트 또는 말론일포스포네이트를 포함한다. 대안적으로 또는 선택적으로, 포스페이트 유사체는 5'-메톡시포스포네이트-4'-옥시를 포함하는 4'-포스페이트 유사체이다.

[0031] 임의의 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 적어도 하나의 뉴클레오타이드는, 하나 이상의 표적화 리간드 예컨대, 예를 들어, 아미노 당, 탄수화물, 콜레스테롤, 지질 또는 폴리펩타이드에 접합(conjugate)된다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티이다. 다른 실시형태에서, GalNAc 모이어티는 1가 GalNAc 모이어티, 2가 GalNAc 모이어티, 3가 GalNAc 모이어티 또는 4가 GalNAc 모이어티이다.

[0032] 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 스템 루프의 L의 하나 이상의 뉴클레오타이드에 접합된다. 특정 실시형태에서, 스템 루프의 L의 최대 4개의 뉴클레오타이드가 각각 1가 GalNAc 모이어티에 접합된다.

[0033] 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 위치 8, 9, 10 또는 11에서 하나 이상의 뉴클레오타이드는 2'-F로 변형된다. 다른 실시형태에서, 센스 가닥의 위치 1 내지 7, 12 내지 27 및 31 내지 36에서 각 뉴클레오타이드의 당 모이어티는 2'-OMe로 변형된다. 특정 실시형태에서, 센스 가닥의 위치 8 내지 11에서 뉴클레오타이드는 2'-F로 변형되고, 위치 1 내지 7, 12 내지 27 및 31 내지 36은 2'-OMe로 변형된다.

[0034] 특정 다른 실시형태에서, 안티센스 가닥의 위치 2 내지 5, 7, 10 및 14에서 하나 이상의 뉴클레오타이드는 2'-F로 변형되고, 위치 1, 6, 8 내지 9, 11 내지 13 및 15 내지 22에서 하나 이상의 뉴클레오타이드는 2'- OMe로 변

형된다. 다른 실시형태에서 안티센스 가닥은 위치 2 내지 5, 7, 10 및 14에서 2'-F-변형된 뉴클레오타이드, 위치 1, 6, 8 내지 9, 11 내지 13 및 15 내지 22에서 2'-OMe-변형된 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0035] 특정 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 도 1에 도시된 바와 같은 변형 패턴을 갖는다.

[0036] 임의의 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 RNAi 올리고뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 표 3에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 특히 서열번호 139, 147, 221, 273, 321, 333 및 361 중 어느 하나를 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 표 3에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 특히 서열번호 523, 531, 605, 657, 705, 717 및 745중 어느 하나를 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 표 4에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 특히 서열번호 140, 148, 222, 274, 322, 334 및 362 중 어느 하나를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 표 4에 제시된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 특히 서열번호 524, 532, 606, 658, 706, 718 및 746 중 어느 하나를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0037] 특정 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 139, 147, 221, 273, 321, 333 및 361 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 센스 가닥, 및 서열번호 140, 148, 222, 274, 322, 334 및 362 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0038] 일부 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 다음으로부터 선택된다:

[0039] (a) 각각 서열번호 139 및 140,

[0040] (b) 각각 서열번호 147 및 148,

[0041] (c) 각각 서열번호 221 및 222,

[0042] (d) 각각 서열번호 273 및 274,

[0043] (e) 각각 서열번호 321 및 322,

[0044] (f) 각각 서열번호 333 및 334, 및

[0045] (g) 각각 서열번호 361 및 362.

[0046] 특정 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 각각 서열번호 147 및 333 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 센스 가닥, 및 서열번호 148 및 334 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0047] 특정 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 523, 531, 605, 657, 705, 717 및 745 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 센스 가닥, 및 서열번호 524, 532, 606, 658, 706, 718 및 746중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0048] 일부 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 각각 다음으로부터 선택된다:

[0049] (a') 각각 서열번호 523 및 524,

[0050] (b') 각각 서열번호 531 및 532,

[0051] (c') 각각 서열번호 605 및 606,

[0052] (d') 각각 서열번호 657 및 658,

[0053] (e') 각각 서열번호 705 및 706,

[0054] (f') 각각 서열번호 717 및 718, 및

[0055] (g') 각각 서열번호 745 및 746.

[0056] 특정 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 각각 서열번호 531 및 717 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 센스 가닥, 및 서열번호 532 및 718 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0057] 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 *SCAP* 활성을 저해하거나 또는 감소시키기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드가 또한 기술되며, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 듀플렉스 영역을 형성하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥

의 모든 뉴클레오타이드는 염기, 당 및/또는 뉴클레오타이드간 결합의 변형을 포함하고, 안티센스 가닥은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 SCAP mRNA 표적 서열과 상보적인 영역을 포함하고, 상보적인 영역은 적어도 약 15개의 인접한 뉴클레오타이드 길이이다.

[0058] 다른 양태에서, 본 명세서의 적어도 하나의 올리고뉴클레오타이드 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 전달제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 기술된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 예를 들어 지질 저하제, 당뇨병 치료제 또는 비만증 치료제와 같은 추가적인 치료제를 포함한다.

[0059] 다른 양태에서, 적어도 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 본 명세서의 약제학적 조성물을 세포, 세포 집단, 조직, 기관 또는 개체에 투여하는/이와 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포, 세포 집단, 조직, 기관 또는 개체에서 *SCAP* 활성을 감소시키는 방법이 기술된다. 일부 실시형태에서, *SCAP* 활성을 감소시키는 것은 세포, 세포 집단, 조직, 기관 또는 개체에서 SCAP mRNA의 양 또는 수준, SCAP 단백질의 양 또는 수준, *SCAP* 활성 또는 이들의 조합을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포, 세포 집단, 조직, 기관 또는 개체는 *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는다. 특정 실시형태에서, *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 NAFLD, NASH, 이상지질혈증 및/또는 ASCVD이다.

[0060] 다른 양태에서, *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 또는 이를 갖는 것으로 의심되는 개체를 치료하는 방법이 기술된다. 방법은 적어도 유효량의 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 본 명세서의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태는 NAFLD, NASH, 이상지질혈증 및/또는 ASCVD이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 약학적 조성물은 피하(SQ) 투여를 통해 매일, 매주, 매월, 분기별, 매년, 특히 매월 또는 분기별로 투여된다.

[0061] 일부 실시형태에서, 개체는 알코올성 간염(AH), 알코올성 간 질환(ALD), 담관암종(CCA), 간경변증, 간 섬유증, 간 염증, 간세포 암종(HCC), 간 지방증, NAFLD, NASH, 원발성 경화성 담관염(PSC), 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, 당뇨병 및/또는 비만 및/또는 ASCVD를 갖는다.

[0062] 임의의 실시형태에서, 방법은 추가 단계 예컨대 유전자형 정보, SCAP mRNA, SCAP 단백질 수준, *SCAP* 활성, 개체의 체중 및/또는 혈당 및/또는 콜레스테롤 및/또는 TG를 측정 또는 획득하는 단계, 그런 다음 이렇게 획득된 값을 하나 이상의 기준 값 또는 이전에 획득된 값과 비교하여 접촉 또는 투여의 효율성을 평가하는 단계를 포함할 수 있다.

[0063] 임의의 실시형태에서, 방법은 RNAi 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 제2 조성물 또는 제2 치료제와 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 조성물 또는 제2 치료제는 SCAP 항체 또는 이의 단편, 지질 저하제, 당뇨병 치료제 또는 비만증 치료제이다. 일부 실시형태에서, 제2 조성물 또는 제2 치료제는 RNAi 올리고뉴클레오타이드와 동일한 빈도로 투여된다(즉, 격일로, 주 2회 또는 심지어 매주). 다른 실시형태에서, 제2 조성물 또는 제2 치료제는 RNAi 올리고뉴클레오타이드와 다른 빈도로 투여된다. 마찬가지로, 다른 실시형태에서, 제2 조성물 또는 제2 치료제는 RNAi 올리고뉴클레오타이드와 동일한 경로(예를 들어, SQ)를 통해 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 제2 조성물 또는 제2 치료제는 RNAi 올리고뉴클레오타이드와 상이한 경로를 통해 투여된다.

[0064] 다른 양태에서, *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 본 명세서의 RNAi 올리고뉴클레오타이드에 대한 용도가 기술되며, 선택적으로 제2 조성물 또는 제2 치료제는 동시에, 별도로 또는 순차적으로(즉, 조합하여) 투여된다.

[0065] 다른 양태에서, *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조에서의 본 명세서의 RNAi 올리고뉴클레오타이드에 대한 용도가 기술되며, 약제는 선택적으로 제2 조성물 또는 제2 치료제를 추가로 포함한다.

[0066] 다른 양태에서, 본 명세서의 적어도 하나의 올리고뉴클레오타이드, 선택적인 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 개체에게 이를 투여하기 위한 지침이 포함된 패키지 삽입물을 포함하는 키트가 기술된다.

[0067] 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 및 조성물의 이점은 억제된 *SCAP* 활성이 NAFLD, NASH, 이상지질혈증 및/또는 ASCVD의 전체 스펙트럼에 유익한 효과를 발휘한다는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0068] 앞서 제시된 것 이외의 이점, 효과, 특징 및 목적은 아래 상세한 설명을 고려할 때 더욱 쉽게 명백해질 것이다. 이러한 상세한 설명은 다음 도면(들)을 참조한다:

도 1은 일반적인 GalNAc-접합 SCAP 올리고뉴클레오타이드(변형된 패턴 M1)에 대한 구조 및 화학적 변형 패턴을 묘사하는 개략도를 개시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] *개요*

[0070] NAFLD 및 NASH는 간 TG 축적(지방간)으로 시작하여 간 염증 및 섬유증, 간경변, 심지어 간암으로 진행되는 만성 간 장애이기 때문에 심각한 공중 보건 부담이다. SCAP는 NAFLD 및 NASH와 관련이 있는 것으로 나타난 전사 조절자이다. 본 명세서에서, RNAi를 통한 SCAP mRNA의 표적 침묵은 활성 SREBP의 처리 및 간 내 신생 지방 생성 및 TG 축적을 조절하는 하류 전사 변화를 방지할 수 있다.

[0071] RNAi는 외인성 RNA를 세포에 도입하여 표적화된 단백질을 암호화하는 mRNA의 특정 분해를 유도하고 결과적으로 표적 유전자 발현을 감소시키는 과정이다.

[0072] 인간에서, SCAP는 예측 분자량이 140kD인 1279개 아미노산 길이이다. SCAP에 대한 예시적인 핵산 서열은 NCBI Ref. Seq. No. NM_012235(아이소폼 1) 및 NM_001320044(아이소폼 2)(인간); NM_001001144 및 NM_001103162(마우스); NM_001100966(래트); 및 XM_001100342(영장류)에서 발견될 수 있다. SCAP에 대한 다른 예시적인 핵산 서열은 NCBI Ref. Seqs Nos. XM_017005918(인간 변이체 X1), XM_011533501(인간 변이체 X2), XM_005264967(인간 변이체 X3), XM_005264968(인간 변이체 X4), XM_011533502(인간 변이체 X5), XM_005264971(인간 변이체 X6), XM_017005921(인간 변이체 X7), XM_006512083(마우스 변이체 X1), XM_006512084(마우스 변이체 X2), XM_006512085(마우스 변이체 X3), XM_006243922(래트 변이체 X1), XM_017595596(래트 변이체 X2), XM_006243923(래트 변이체 X3), XM_006243924(래트 변이체 X5), XM_006243925(래트 변이체 X5), XM_017595597(래트 변이체 X6), XM_005546961(영장류 변이체 X1), XM_015445807(영장류 변이체 X2), XM_005546962(영장류 변이체 X3), XM_005546963(영장류 변이체 X4), 및 XM_015445808(영장류 변이체 X5)을 포함한다. 그러나 당업자라면 SCAP mRNA 서열의 추가 사례가 GenBank 및 UniProt와 같은 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스를 사용하여 쉽게 이용 가능하다는 것을 알고 있을 것이다.

[0073] *약어 및 정의*

[0074] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용과 관련된 기술 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질은 본 명세서의 RNAi 올리고뉴클레오타이드, 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이러한 RNAi 올리고뉴클레오타이드의 제조 및 사용 방법의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질은 본 명세서에 기재되어 있다.

[0075] 또한, 단수 표현에 의한 요소에 대한 참조는 문맥상 분명히 하나의 요소만 있어야 하는 경우가 아니면 하나 초과의 요소가 존재할 가능성을 배제하지 않는다. 따라서 단수 표현은 일반적으로 "적어도 하나"를 의미한다.

[0076] 또한, "포함하는"뿐만 아니라 "포함한다", "포함하다" 및 "포함된"과 같은 다른 형태의 사용은 제한되지 않는다.

[0077] 본 명세서에 사용된 특정 정의는 다음과 같이 정의된다.

[0078] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약"은, 예를 들어, 명시된 농도, 길이, 분자량, pH, 서열 유사성, 시간 프레임, 온도, 부피 등과 같은 값 또는 값들의 통계적으로 의미 있는 범위 내에 있음을 의미한다. 이러한 값 또는 범위는 주어진 값 또는 범위의 전형적으로 20% 이내, 더 전형적으로는 10% 이내, 훨씬 더 전형적으로 5% 이내의 크기 내의 일 수 있다. "약"에 포함되는 허용 가능한 변동은 연구 중인 특정 시스템에 따라 달라질 것이며, 당업자라면 쉽게 이해할 수 있다.

[0079] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 물질(예를 들어, 본 명세서의 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 본 명세서의 조성물)을(예를 들어, 개체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데) 약리학적으로 유용한 방식으로 개체에게 제공하는 것을 지칭한다.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "안티센스 가닥"은 표적 서열의 영역과 상보적인 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 마찬가지로 그리고 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "센스 가닥"은 안티센스 가닥의 영역과 상보적인 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드를 의미한다.

[0081] 본 명세서에서, "아시알로당단백질 수용체" 또는 "ASGPR"은 주요 48kDa 서브유닛(ASGPR-1) 및 부차적 40kDa 서브유닛(ASGPR-2)에 의해 형성된 이분 C-형 렉틴을 의미한다. ASGPR은 주로 간세포의 사인모양(sinusoidal) 표면에서 발현되며 말단 갈락토스 또는 GalNAc 잔기(아시알로당단백질)를 포함하는 순환 당단백질의 결합, 내재화 및 후속 제거에 중요한 역할을 한다.

[0082] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약화시키다(attenuate)", "약화시키는", "약화" 등은 감소하거나 효과적으로 중단하는 것을 지칭한다. 비제한적인 예로서, 본 명세서의 치료법 중 하나 이상은 AH, ALD, CCA, 간경변증, 간 섬유증, 간 염증, HCC, 간 지방증, NAFLD, NASH 및 PSC의 발병 또는 진행, 뿐만 아니라 개체의 관련 질환, 장애, 및 병태, 예를 들어, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, ASCVD, 당뇨병 및/또는 비만을 감소시키거나 효과적으로 정지시킬 수 있다. 이러한 약화는, 예를 들어, AH, ALD, CCA, 간경변증, 간섬유증, 간 염증, HCC, 간 지방증, NAFLD, NASH 및 PSC의 하나 이상의 측면(예를 들어, 증상, 조직 특징, 및 세포, 염증, 또는 면역학적 활성 등)뿐만 아니라 개체의 관련된 질환, 장애, 및 병태, 예를 들어, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, ASCVD, 당뇨병 및/또는 비만의 감소; AH, ALD, CCA, 간경변증, 간섬유증, 간 염증, HCC, 간 지방증, NAFLD, NASH 및 PSC의 하나 이상의 측면뿐만 아니라 개체의 관련 질환, 장애 및 병태, 예를 들어, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, ASCVD, 당뇨병 및/또는 비만의 검출 가능하지 않은 진행(악화); 달리 예상될 수 있는 경우, AH, ALD, CCA, 간경변, 간 섬유증, 간 염증, HCC, 간 지방증, NAFLD, NASH 및 PSC뿐만 아니라 개체의 관련 질환, 장애 및 병태, 예를 들어, 개체의 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, ASCVD, 당뇨병 및/또는 비만의 검출 가능하지 않은 측면에 의해 예시될 수 있다.

[0083] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보적"은 2개의 뉴클레오타이드가 서로의 염기쌍을 형성할 수 있게 하는 2개의 뉴클레오타이드(예를 들어, 2개의 대향하는 핵산 또는 단일 핵산 가닥의 대향하는 영역) 사이의 구조적 관계를 의미한다. 예를 들어, 대향하는 핵산의 피리미딘 뉴클레오타이드에 상보적인 한 핵산의 퓨린 뉴클레오타이드는 서로 수소 결합을 형성함으로써 함께 염기쌍을 형성할 수 있다. 상보적 뉴클레오타이드는 왓슨-크릭 방식으로 또는 안정한 듀플렉스의 형성을 허용하는 임의의 다른 방식으로 염기쌍을 형성할 수 있다. 마찬가지로, 2개의 핵산은 본 명세서에 기재된 바와 같이 상보성 영역을 형성하기 위해 서로 상보적인 다중 뉴클레오타이드의 영역을 가질 수 있다.

[0084] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "접촉하다", "접촉" 등은, 예를 들어, 세포 내로의 흡입 또는 흡수를 촉진하거나 달성함으로써 세포 내로 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드를 직접적으로 또는 간접적으로 도입하거나 전달하는 것을 의미한다.

[0085] 본 명세서에서, "데옥시리보뉴클레오타이드"는 리보뉴클레오타이드와 비교하였을 때, 오탄당(pentose sugar)의 2' 위치에서 하이드록실(hydroxyl) 대신 수소를 갖는 뉴클레오타이드를 의미한다. 변형된 데옥시리보뉴클레오타이드는 핵염기, 당 또는 인산염 기의 변형 또는 치환을 포함하여 2' 위치가 아닌 원자의 하나 이상의 변형 치환을 갖는다.

[0086] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "이중-가닥 올리고뉴클레오타이드" 또는 "ds 올리고뉴클레오타이드"는 실질적으로 듀플렉스 형태인 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. ds 올리고뉴클레오타이드의 듀플렉스 영역(들)의 상보적 염기쌍은 공유적으로 분리된 핵산 가닥의 뉴클레오타이드의 역평행 서열 사이에 형성될 수 있다. 마찬가지로, ds 올리고뉴클레오타이드의 듀플렉스 영역(들)의 상보적 염기쌍 형성은 공유적으로 결합된 핵산 가닥의 뉴클레오타이드의 역평행 서열 사이에 형성될 수 있다. 또한, ds 올리고뉴클레오타이드의 듀플렉스 영역(들)의 상보적 염기쌍은 함께 염기쌍을 이루는 뉴클레오타이드의 상보적 역평행 서열을 제공하기 위해(예를 들어, 헤어핀을 통해) 접히는 단일 핵산 가닥으로부터 형성될 수 있다. ds 올리고뉴클레오타이드는 서로 완전히 듀플렉스화되는 2개의 공유적으로 분리된 핵산 가닥을 포함할 수 있다. 그러나, ds 올리고뉴클레오타이드는 부분적으로 듀플렉화된(예를 들어, 하나 또는 양 말단에 오버행을 갖는) 2개의 공유적으로 분리된 핵산 가닥을 포함할 수 있다. ds 올리고뉴클레오타이드는 부분적으로 상보적인 뉴클레오타이드의 역평행 서열을 포함할 수 있고, 따라서 내부 미스매치 또는 종료 미스매치를 포함할 수 있는 하나 이상의 미스매치를 가질 수 있다.

[0087] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 핵산(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)과 관련하여 "듀플렉스(듀플렉스)"는 뉴클레오타이드의 2개의 역평행 서열의 상보적 염기 쌍을 통해 형성된 구조를 의미한다.

[0088] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "부형제"는, 예를 들어, 원하는 일관성 또는 안정화 효과를 제공하거나 이에 기여하기 위해 본 명세서의 조성물에 포함될 수 있는 비-치료제를 의미한다.

[0089] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "간세포" 또는 "간세포들"은 간의 실질 조직의 세포를 의미한다. 이들 세포는 간 질량의 약 70%-85%를 구성하고 혈청 알부민, 피브리노겐(FBN) 및 응고 인자의 프로트롬빈 그룹(인자 3 및 4 제외)을 제조한다. 간세포 계통 세포에 대한 마커는 트랜스티레틴(Ttr), 글루타민 신테타제(Glul), 간세포 핵 인자 1a(Hnf1a) 및 간세포 핵 인자 4a(Hnf4a)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 성숙 간세포에 대한 마커는 시토크롬 P450(Cyp3a11), 푸마릴아세토아세테이트 하이드롤라제(Fah), 글루코스 6-포스페이트(G6p), 알부민(Alb) 및 OC2-2F8을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Huch *et al.* (2013) *Nature* 494:247-250]을 참조한다.

[0090] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "간독성제"는 그 자체가 간에 독성인 화학적 화합물, 바이러스 또는 다른 물질을 의미하거나 간에 독성인 대사산물을 형성하도록 처리될 수 있다. 간독성제는 사염화탄소(CCl_4), 아세트아미노펜(파라세타몰), 염화비닐, 비소, 클로로포름 및 비스테로이드성 항염증제(아스피린 및 페닐부타존 등)를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0091] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "개체"는 고양이, 개, 마우스, 래트 및 영장류, 특히 인간을 포함하는 임의의 포유동물을 의미한다. 또한, "대상체" 또는 "환자"는 "개체"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.

[0092] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "불안정한 링커"는(예를 들어, 산성 pH에 의해) 절단될 수 있는 링커를 의미한다. 마찬가지로, "상당히 안정한 링커"는 절단될 수 없는 링커를 의미한다.

[0093] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "간 염증" 또는 "간염"은 간독성제에 대한 노출에 의해 야기될 수 있는 바와 같이, 특히 손상 또는 감염으로 인해, 간이 부풀어 오르고, 기능장애 및/또는 고통스러워지는 신체 상태를 의미한다. 증상으로는 황달, 피로, 쇠약, 메스꺼움, 구토, 식욕 감소 및 체중 감소가 포함될 수 있다. 간 염증은 치료하지 않고 방치하면 섬유증, 간경변증, 간부전 또는 간암으로 진행될 수 있다.

[0094] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "간 섬유증(liver fibrosis)", "간 섬유증(hepatic fibrosis)" 또는 "간의 섬유증(fibrosis of the liver)"은 세포외 기질 단백질의 간에서의 과도한 축적을 지칭하며, 이는 콜라겐 (I, III, 및 IV), FBN, 운둘린, 엘라스틴, 라미닌, 히알루로난, 및 염증 및 간 세포 사멸로부터 초래되는 프로테오글리칸을 포함할 수 있다. 간 섬유증은 치료하지 않고 방치하면 간경변증, 간부전 또는 간암으로 진행될 수 있다.

[0095] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "루프"는 적절한 혼성화 조건(예를 들어, 인산염 완충액, 세포 내)에서, 쌍을 이루지 않은 영역에 플랭킹된 2개의 역평행 영역이 혼성화하여 듀플렉스("스템(stem)"으로 지칭됨)를 형성하도록, 서로 충분히 상보적인 핵산의 2개의 역평행 영역이 플랭킹된 핵산(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)의 쌍을 이루지 않은 영역을 의미한다.

[0096] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "변형된 뉴클레오타이드간 결합"은 포스포다이에스터 결합을 갖는 기준 뉴클레오타이드간 결합과 비교할 때 하나 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오타이드간 결합을 의미한다. 변형된 뉴클레오타이드는 비천연 발생 결합일 수 있다. 전형적으로, 변형된 뉴클레오타이드간 결합은 변형된 뉴클레오타이드간 결합이 존재하는 핵산에 하나 이상의 바람직한 특성을 부여한다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오타이드는 열 안정성, 분해에 대한 저항성, 뉴클레아제 저항성, 용해도, 생체이용률, 생체활성, 감소된 면역원성 등을 개선할 수 있다.

[0097] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "변형된 뉴클레오타이드"는 아데닌 리보뉴클레오타이드, 구아닌 리보뉴클레오타이드, 시토신 리보뉴클레오타이드, 우라실 리보뉴클레오타이드, 아데닌 데옥시리보뉴클레오타이드, 구아닌 데옥시리보뉴클레오타이드, 시토신 데옥시리보뉴클레오타이드 및 티미딘 데옥시리보뉴클레오타이드로부터 선택된 상응하는 참조 뉴클레오타이드와 비교할 때 하나 이상의 화학적 변형을 갖는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 변형된 뉴클레오타이드는 비-천연 발생 뉴클레오타이드일 수 있다. 변형된 뉴클레오타이드는 예를 들어 당, 핵염기 및/또는 인산염 기에서 하나 이상의 화학적 변형을 가질 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 변형된 뉴클레오타이드는 상응하는 참조 뉴클레오타이드에 접합된 하나 이상의 화학적 모이어티를 가질 수 있다. 전형적으로, 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드가 존재하는 핵산에 하나 이상의 바람직한 특성을 부여한다. 예를 들어, 변형된 뉴클레오타이드는 열 안정성, 분해에 대한 저항성, 뉴클레아제 저항성, 용해도, 생체이용률, 생체활성, 감소된 면역원성 등을 개선할 수 있다.

[0098] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "닉킹된 테트라루프 구조"는 별개의 센스 및 안티센스 가닥을 특징으로 하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드의 구조를 의미하며, 여기서 센스 가닥은 안티센스 가닥과 상보성 영역을 갖고, 가닥들 중 적어도 하나, 일반적으로 센스 가닥은 적어도 하나의 가닥 내에 형성된 인접한 스템 영역을 안정화시키도록 구성된 테트라루프를 갖는다.

[0099] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "뉴클레오사이드"는 핵염기 부분이 일반적으로 헤테로시클릭 염기인 핵염기-당 조합물을 의미한다. 이러한 헤테로시클릭 염기의 2개의 가장 일반적인 부류는 퓨린 및 피리미딘이다. 당은 일반적으로 펜토스 당, 예컨대, 리보스 또는 데옥시리보스(예를 들어, 2'-데옥시리보스)이다.

[0100] 본 명세서에서 사용되는 "뉴클레오타이드"는 뉴클레오시드(예를 들어, 아데닌, 시토신, 구아닌, 티민, 또는 우라실과 같은 핵염기; 예를 들어, 리보스 또는 2'-데옥시리보스와 같은 오탄당; 및 포스페이트기를 갖는 유기 분자를 의미하며, 이는 데옥시리보핵산(DNA) 및 리보핵산(RNA)과 같은 핵산 폴리머의 단량체 단위로서 작용할 수 있다.

[0101] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "올리고뉴클레오타이드"는 짧은 핵산 분자(예를 들어, 길이가 약 100개 미만의 뉴클레오타이드)를 의미한다. 올리고뉴클레오타이드는 단일 가닥(ss) 또는 ds일 수 있다. 올리고뉴클레오타이드는 듀플렉스 영역을 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다. 비제한적인 예시의 세트로서, 올리고뉴클레오타이드는 작은 간섭 RNA(siRNA), 마이크로RNA(miRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), Dicer 기질 간섭 RNA(DsiRNA), 안티센스 올리고뉴클레오타이드(ASO), 짧은 siRNA, 또는 ss siRNA일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 전형적으로, ds 올리고뉴클레오타이드는 RNAi 올리고뉴클레오타이드이다.

[0102] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "오버행"은 하나의 가닥 또는 영역이 듀플렉스를 형성하는 상보적 가닥의 말단을 넘어 연장되는 하나의 가닥 또는 영역으로부터 기인하는 말단 비-염기 쌍 뉴클레오타이드(들)를 의미한다. 오버행은 ds 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단 또는 3' 말단의 듀플렉스 영역으로부터 연장되는 하나 이상의 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 오버행은 ds 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 또는 센스 가닥 상의 3' 또는 5' 오버행일 수 있다.

[0103] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "포스페이트 유사체"는 포스페이트 기의 정전기적 및/또는 입체적 특성을 모방하는 화학적 모이어티를 의미한다. 일부 실시형태에서, 포스페이트 유사체는 5'-포스페이트 대신에 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단 뉴클레오타이드에 위치하며, 이는 종종 효소적 제거에 민감하다. 5' 포스페이트 유사체는 포스파타제-저항성 결합을 포함할 수 있다. 포스페이트 유사체의 예는 5' 메틸렌포스포네이트(5'-MP) 및 5'-(E)-비닐포스포네이트(5'-VP)와 같은 5' 포스포네이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 올리고뉴클레오타이드는 5'-말단 뉴클레오타이드에서 당의 4'-탄소 위치에 인산염 유사체("4'-인산염 유사체"라고 함)를 가질 수 있다. 4'-포스페이트 유사체의 예는 옥시메틸포스포네이트이고, 여기서 옥시메틸기의 산소 원자는 당 모이어티(예를 들어, 이의 4'-탄소에서) 또는 이의 유사체에 결합된다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2018/045317호를 참조한다. 올리고뉴클레오타이드의 5' 말단을 위해 다른 변형이 개발되었다(예를 들어, 국제 특허 출원 WO 2011/133871; 미국 특허 제8,927,513호; 및 Prakash et al. (2015) Nucleic Acids Res. 43:2993-3011를 참조한다).

[0104] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "SCAP 관련 병태" "SCAP 관련 질환" 또는 "SCAP 관련 장애"는 증가된 *SCAP* 활성 및/또는 예를 들어, SCAP 다형성의 존재를 갖는 그러한 질환, 장애 또는 병태를 의미한다. 예시적인 SCAP 관련 병태, 질환 또는 장애는 AH, ALD, CCA, 간경변증, 간 섬유증, 간 염증, HCC, 간 지방증, NAFLD, NASH 및 PSC뿐만 아니라 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, ASCVD, 당뇨 및/또는 비만과 같은 개체의 관련 질환, 장애 및 병태를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0105] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 유전자(예를 들어, SCAP)에 관하여, "감소된 발현" 또는 "감소된 활성"은 적절한 기준(예를 들어, 기준 세포, 세포의 집단, 샘플 또는 개체)과 비교할 때, RNA 전사체(예를 들어, SCAP mRNA) 또는 유전자에 의해 암호화된 단백질(예를 들어, SCAP 단백질)의 양 또는 수준의 감소 및/또는 세포, 세포의 집단, 샘플 또는 대상체 내의 유전자 또는 단백질의 활성의 양 또는 수준의 감소를 의미한다. 예를 들어, 세포를 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, SCAP mRNA를 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 갖는 안티센스 가닥을 갖는 올리고뉴클레오타이드)와 접촉시키는 작용은 ds 올리고뉴클레오타이드로 처리되지 않은 세포와 비교할 때 mRNA, 단백질, 및/또는 활성의 양 또는 수준(예를 들어, RNAi 경로에 의한 SCAP mRNA의 분해를 통해)의 감소를 초래할 수 있다. 유사하게, 그리고 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "발현을 감소시키는 것" 또는 "활성을 감소시키는 것"은 유전자(예를 들어, SCAP)의 감소된 발현을 초래하는 행위를 의미한다. 구체적으로, 그리고 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "SCAP 발현의 감소" 또는 "*SCAP*

활성의 감소"는 적절한 기준(예를 들어, 기준 세포, 세포, 조직, 또는 개체의 집단)과 비교할 때 세포, 세포 집단, 샘플, 또는 대상체에서 *SCAP* 활성, 예컨대, SCAP mRNA 및/또는 SCAP 단백질 및/또는 *SCAP* 활성의 양 또는 수준의 감소를 의미한다.

[0106] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "상보성 영역"은 적절한 혼성화 조건 하에서(예를 들어, 인산염 완충액, 세포 등에서) 뉴클레오타이드의 2개의 서열 사이의 혼성화를 허용하도록 뉴클레오타이드의 역평행 서열에 충분히 상보적인 핵산(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)의 뉴클레오타이드의 서열을 의미한다. 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 mRNA 표적 서열에 상보적인 영역을 갖는 표적 서열을 포함한다.

[0107] 본 명세서에서 "리보뉴클레오타이드"는 2'위치에 하이드록시기를 포함하는 리보스를 오탄당으로 가지는 뉴클레오타이드를 의미한다. 변형된 리보뉴클레오타이드는 핵염기, 당 또는 인산염 기 내의 또는 이의 변형 또는 치환을 포함하는, 2' 위치가 아닌 원자의 하나 이상의 변형 또는 치환을 갖는 리보뉴클레오타이드이다.

[0108] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "iRNA," "iRNA 작용제," "RNAi," "RNAi 작용제" 및 "RNA 간섭제"는 RNA를 함유하고, RNA 유도 침묵 복합체(RISC) 경로를 통해서 RNA 전사체의 표적화된 절단을 매개하여 RNA 간섭을 통해서 mRNA의 서열 특이적 절단을 유도하는 RNAi 올리고뉴클레오타이드와 같은 작용제를 의미한다. 따라서 이러한 작용제는 세포에서 유전자 발현을 조절하거나, 저해하거나, 감소시킨다.

[0109] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "RNAi 올리고뉴클레오타이드"는 (a) 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 갖는 ds 올리고뉴클레오타이드로서, 안티센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 일부가 표적 mRNA의 절단에서 아르고나우트 2(Ago2) 엔도뉴클레아제에 의해 사용되는 ds 올리고뉴클레오타이드 또는 (b) 단일 안티센스 가닥을 갖는 ss 올리고뉴클레오타이드로서, 안티센스 가닥(또는 안티센스 가닥의 일부)이 표적 mRNA의 절단에서 Ago2 엔도뉴클레아제에 의해 사용되는 ss 올리고뉴클레오타이드를 지칭한다.

[0110] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "가닥"은 뉴클레오타이드간 결합(예를 들어, 포스포다이에스터 결합 또는 포스포로티오에이트 결합)을 통해 함께 결합된 뉴클레오타이드의 단일, 인접 서열을 지칭한다. 가닥은 2개의 자유 말단(예를 들어, 5' 말단 및 3' 말단)을 가질 수 있다.

[0111] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "합성"은 인공적으로 합성되거나(예를 들어, 고체-상태 핵산 합성기와 같은 기계를 사용하여) 또는 그렇지 않으면 정상적으로 핵산 또는 다른 분자를 생성하는 천연 공급원(예를 들어, 세포 또는 유기체)으로부터 유도되지 않는 핵산 또는 다른 분자를 지칭한다.

[0112] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "표적화 리간드"는 관심 조직 또는 세포의 동족 분자(예를 들어, 수용체)에 선택적으로 결합하고, 또 다른 물질을 관심 조직 또는 세포에 표적화하기 위해 또 다른 물질에 접합가능한 분자(예를 들어, 아미노당, 탄수화물, 콜레스테롤, 지질 또는 폴리펩타이드)를 의미한다. 예를 들어, 표적화 리간드는 올리고뉴클레오타이드를 관심있는 특정 조직 또는 세포에 표적화할 목적으로 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드에 접합될 수 있다. 표적화 리간드는 세포 표면 수용체에 선택적으로 결합할 수 있다. 따라서, 올리고뉴클레오타이드에 접합되는 경우 표적화 리간도는 세포 표면에 발현된 수용체에 선택적으로 결합하고 올리고뉴클레오타이드, 표적화 리간드 및 수용체를 포함하는 복합체의 세포에 의한 엔도솜 내재화(endosomal internalization)를 통해 특정 세포 내로 올리고뉴클레오타이드의 전달을 촉진한다. 또한, 표적화 리간드는 올리고뉴클레오타이드가 세포 내의 표적화 리간드로부터 방출되도록 세포 내재화 후에 또는 세포 내재화 동안 절단되는 링커를 통해 올리고뉴클레오타이드에 접합될 수 있다.

[0113] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "테트라루프" 또는 "테트라L"은 뉴클레오타이드의 플랭킹 서열의 혼성화에 의해 형성된 인접 듀플렉스의 안정성을 증가시키는 루프를 의미한다. 안정성의 증가는 평균적으로 뉴클레오타이드의 무작위로 선택된 서열로 이루어진 필적하는 길이의 루프 세트로부터 예상되는 인접 스템 듀플렉스의 T_m보다 높은 인접 스템 듀플렉스의 용융 온도(T_m)의 증가로서 검출가능하다. 예를 들어, 테트라L은 길이가 적어도 2개의 염기쌍(bp)의 듀플렉스를 포함하는 헤어핀에 10mM $NaHPO_4$에서 적어도 약 50℃, 적어도 약 55℃, 적어도 약 56℃, 적어도 약 58℃, 적어도 약 60℃, 적어도 약 65℃, 또는 적어도 약 75℃의 T_m을 부여할 수 있다. 테트라L은 또한 적층 상호작용에 의해 인접 스템 듀플렉스에서 bp를 안정화시킬 수 있다. 또한, 테트라루프 내의 뉴클레오타이드들 사이의 상호작용들은 비-왓슨-크릭 염기쌍, 적층 상호작용, 수소 결합 및 접촉 상호작용을 포함하지만 이에 제한되지 않는다(Cheong et al. (1990) NATURE 346:680-82; Heus & Pardi (1991) SCIENCE 253:191-94). 여기서, 테트라L은 약 3 내지 약 6개의 뉴클레오타이드를 포함하거나 가질 수 있고, 전형적으로 약 4 내지 약 5개의 뉴클레오타이드이다. 따라서, 테트라L은 3, 4, 5 또는 6개의 뉴클레오타이드를 가질 수 있고, 이는 특

히 4개의 뉴클레오타이드로 변형될 수 있거나 변형되지 않을 수 있다(예를 들어, 표적화 모이어티에 접합될 수 있거나 접합되지 않을 수 있음). 임의의 뉴클레오타이드가 테트라L에 사용될 수 있고, 이러한 뉴클레오타이드에 대한 표준 IUPAC-IUB 심볼이 문헌 [Cornish-Bowden (1985) Nucleic Acids Res. 13:3021-30]에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 예를 들어, 문자 "N"은 임의의 염기가 그 위치에 있을 수 있음을 의미하는 데 사용될 수 있고, 문자 "R"은 A(아데닌) 또는 G(구아닌)가 그 위치에 있을 수 있음을 나타내는 데 사용될 수 있고, "B"는 C(시토신), G(구아닌) 또는 T(티민)가 그 위치에 있을 수 있음을 나타내는 데 사용될 수 있다. 테트라루프의 예는 UNCG 계열의 테트라루프(예를 들어, UUCG), GNRA 계열의 테트라루프(예를 들어, GAAA) 및 CUUG 테트라루프(Woese et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8467-71; Antao et al. (1991) Nucleic Acids Res. 19:5901-05)를 포함한다. DNA 테트라루프의 예는 테트라루프의 d(GNNA) 계열(예를 들어, d(GTTA)), 테트라루프의 d(GNRA) 계열, 테트라루프의 d(GNAB) 계열, 테트라루프의 d(CNNG) 계열, 및 테트라루프의 d(TNCG) 계열(예를 들어, d(TTCG))를 포함한다. 예를 들어, Nakano *et al.* (2002) Biochem 41:4281-92; 및 Shinji *et al.* (2000) Nippon Kagakkai Koen Yokoshu 78:731을 참조한다. 여기서, 테트라L은 닉킹된 테트라L 구조 내에 있을 수 있다.

[0114] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료하다" 또는 "치료"는 예를 들어, 기존 질환, 장애 또는 병태와 관련하여 개체의 건강 및/또는 웰빙을 개선하거나 질환, 장애 또는 병태의 발생 가능성을 예방 또는 감소시키기 위한 목적으로 치료제(예를 들어, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드)를 개체에게 투여함으로써, 이를 필요로 하는 개체에게 관리를 제공하는 행위를 의미한다. 치료는 또한 개체가 경험하는 질환, 장애 또는 병태의 적어도 하나의 징후, 증상 또는 기여 인자의 빈도 또는 중증도를 감소시키는 것을 수반할 수 있다.

[0115] *조성물*

[0116] *SCAP* 활성의 올리고뉴클레오타이드 저해제

[0117] I. SCAP 표적 서열: 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥)는 SCAP mRNA 내의 표적 서열에 표적화된다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 일부, 단편 또는 가닥은 SCAP mRNA 내의 표적 서열에 결합 또는 어닐링하여, *SCAP* 활성을 저해한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 생체내에서 *SCAP* 활성을 저해하기 위해 SCAP 표적 서열에 대해 표적화된다. 일부 실시형태에서, SCAP 표적 서열에 표적화된 올리고뉴클레오타이드에 의한 *SCAP* 활성 저해의 양 또는 정도는 올리고뉴클레오타이드의 효능과 상관된다. 일부 실시형태에서, SCAP 표적 서열에 표적화된 올리고뉴클레오타이드에 의한 *SCAP* 활성의 저해의 양 또는 정도는 올리고뉴클레오타이드로 치료된 *SCAP* 활성과 관련된 질환, 장애, 또는 병태를 갖거나 갖는 것으로 의심되는 개체에서 치료 이익의 양 또는 정도와 상관된다.

[0118] 다수의 상이한 종의 mRNA를 포함하는 SCAP mRNA의 뉴클레오타이드 서열을 조사 및 분석함으로써(예를 들어, 인간, 마우스 및/또는 원숭이; 예를 들어, 실시예 2 참조), 및 시험관내 및 생체내 시험(예를 들어, 실시예 3 내지 4 참조), SCAP mRNA의 특정 뉴클레오타이드 서열은 *SCAP* 활성의 올리고뉴클레오타이드-기반 저해에 대해 다른 것보다 더 잘 순응가능하고 따라서 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드에 대한 표적 서열로서 유용하다는 것이 본 명세서에서 나타난다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥(예를 들어, 표 3의 ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)은 SCAP 표적 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서(예를 들어, 표 3)의 RNAi 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥의 일부 또는 영역은 SCAP 표적 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, SCAP 표적 서열은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 서열 또는 785 내지 1168의 홀수 중 어느 하나(특히, 915, 923, 997, 1049, 1097, 1109 및 1137 중 어느 하나)의 서열을 포함하거나, 이로 이루어진다.

[0119] II. SCAP mRNA 표적화 서열: 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥)는 세포 내에서 SCAP mRNA를 표적화하고 *SCAP* 활성을 저해하기 위한,(예를 들어, SCAP mRNA의 표적 서열 내) SCAP mRNA에 상보성의 영역을 갖는다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상보적(왓슨-크릭) 염기쌍에 의해 SCAP mRNA 표적 서열에 결합 또는 어닐링하는 상보성 영역을 갖는 SCAP 표적화 서열(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥)을 포함한다. 표적화 서열 또는 상보성 영역은 올리고뉴클레오타이드(또는 이의 가닥)의 SCAP mRNA에 대한 결합 또는 어닐링을 가능하게 하여 이의 발현을 저해하기 위한 적합한 길이 및 염기 함량을 갖는다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 적어도 약 12개, 적어도 약 13개, 적어도 약 14개, 적어도 약 15개, 적어도 약 16개, 적어도 약 17개, 적어도 약 18개, 적어도 약 19개, 적어도 약 20개, 적어도 약 21개, 적어도 약 22개, 적어도 약 23개, 적어도 약 24개, 적어도 약 25개, 적어도 약 26개, 적어도 약 27개, 적어도 약 28개, 적어도 약 29개

또는 적어도 약 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 대안적으로, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 길이가 약 12 내지 약 30개(예를 들어, 12 내지 30개, 12 내지 22개, 15 내지 25개, 17 내지 21개, 18 내지 27개, 19 내지 27개, 또는 15 내지 30개)의 뉴클레오타이드이다. 대안적으로, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 길이가 약 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오타이드이다. 특정 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 18개의 뉴클레오타이드 길이이다. 특정 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 19개의 뉴클레오타이드 길이이다. 특정 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 20개의 뉴클레오타이드 길이이다. 특정 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 21개의 뉴클레오타이드 길이이다. 특정 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 22개의 뉴클레오타이드 길이이다. 특정 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 23개의 뉴클레오타이드 길이이다. 특정 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 24개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0120] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 SCAP mRNA 표적화 서열에 완전히 상보적인 표적 서열 또는 상보성 영역(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 SCAP mRNA 표적화 서열에 부분적으로 상보적이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 서열에 완전히 상보적인 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 서열에 부분적으로 상보적인 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함한다.

[0121] 대안적으로, 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 SCAP mRNA를 포함하는 뉴클레오타이드의 인접 서열에 상보적인 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함하며, 여기서 뉴클레오타이드의 인접 서열은 길이가 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 12 내지 30개, 12 내지 28개, 12 내지 26개, 12 내지 24개, 12 내지 20개, 12 내지 18개, 12 내지 16개, 14 내지 22개, 16 내지 20개, 18 내지 20개, 또는 18 내지 19개의 뉴클레오타이드)이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 SCAP mRNA를 포함하는 뉴클레오타이드의 인접 서열에 상보적인 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함하고, 여기서 뉴클레오타이드의 인접 서열은 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 SCAP mRNA를 포함하는 뉴클레오타이드의 인접 서열에 상보적인 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함하며, 여기서 뉴클레오타이드의 인접 서열은 길이가 19개의 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 SCAP mRNA를 포함하는 뉴클레오타이드의 인접 서열에 상보적인 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함하며, 여기서 뉴클레오타이드의 인접 서열은 길이가 20 뉴클레오타이드이다. 다른 실시형태에서 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나의 뉴클레오타이드의 인접 서열에 상보적인 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함하며, 선택적으로 여기서 뉴클레오타이드의 인접 서열은 길이가 19 뉴클레오타이드이다.

[0122] 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드의 표적화 서열 또는 상보성 영역에 관하여, 이는 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나에 기재된 서열의 인접한 뉴클레오타이드에 상보적이고 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 상보성 영역은 서열번호 777 내지 783 중 어느 하나에 개시된 서열의 인접한 뉴클레오타이드에 상보적이고, 안티센스 가닥의 전체 길이의 일부에 걸쳐 있다. 일부 추가적인 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열 777 내지 783 중 어느 하나에 제시된 서열의 뉴클레오타이드 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18 등에 걸쳐 있는 뉴클레오타이드의 인접 스트레치에 적어도 부분적으로(예를 들어, 완전히) 상보적인 상보성의 영역(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 상에)을 포함한다.

[0123] 대안적으로, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 SCAP mRNA 표적 서열과 하나 이상의 염기쌍(bp) 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 상응하는 SCAP 표적 서열과 약 1 이하, 약 2 이하, 약 3 이하, 약 4 이하, 약 5 이하 등 미스매치이고, 단 적절한 혼성화 조건하에서 SCAP mRNA에 결합하거나 어닐링하는 표적화 서열 또는 상보성 영역의 능력 및/또는 *SCAP* 활성을 감소시키거나 저해하는 올리고뉴클레오타이드의 능력은 유지된다. 달리 말하면, 적절한 혼성화 조건하에서 SCAP mRNA에 결합하거나 어닐링하는 표적화 서열 또는 상보성 영역의 능력 및/또는 *SCAP* 활성을 감소시키거나 저해하는 올리고뉴클레오타이드의 능력이 유지된다면, 표적화 서열 또는 상보성 영역은 상응하는 SCAP 표적 서열과 1 이하, 2 이하, 3 이하, 4 이하, 또는 5 이하의 미스매치가 된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 1개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 2개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 3개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 4개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열

과 5개의 미스매치를 갖는 표적화 서열 또는 상보성 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 하나 초과의 미스매치(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과의 미스매치)인 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함하며, 여기서 미스매치의 적어도 2(예를 들어, 모두)는 연속적으로(예를 들어, 일렬로 2, 3, 4, 5 또는 그 초과의 미스매치) 위치되거나, 또는 미스매치는 표적화 서열 또는 상보성 영역 전체에 걸쳐 임의의 위치에 산재된다. 다른 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 상응하는 표적 서열과 하나 초과의 미스매치(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과의 미스매치)인 상보성의 표적 서열 또는 상보성 영역을 포함하며, 여기서 미스매치의 적어도 2(예를 들어, 모두)는 연속적으로(예를 들어, 일렬로 2, 3, 4, 5 또는 그 초과의 미스매치) 위치되거나, 또는 여기서 적어도 하나 또는 그 초과의 미스매치되지 않은 bp는 미스매치 사이에 위치되거나, 또는 이들의 조합이다.

[0124] III. 올리고뉴클레오타이드의 유형: RNAi 올리고뉴클레오타이드, ASO, miRNA 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 올리고뉴클레오타이드 유형 및/또는 구조가 SCAP mRNA를 표적화하는 데 유용하다. 본 명세서에 또는 다른 곳에 기재된 올리고뉴클레오타이드 유형 중 임의의 것은 *SCAP* 활성을 저해할 목적으로 본 명세서에 표적화 서열을 혼입시키기 위한 프레임워크로서 사용하는 것으로 고려된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 Dicer 관여의 업스트림 또는 다운스트림에서 RNAi 경로와 결합함으로써 *SCAP* 활성을 저해한다. 예를 들어, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 1 내지 5 뉴클레오타이드의 적어도 하나의 3' 오버행을 갖는 약 19-25 뉴클레오타이드의 크기를 갖는 각각의 가닥으로 개발되었다(예를 들어, 미국 특허 제8,372,968호를 참조한다). Dicer에 의해 처리되어 활성 RNAi 생성물을 생성하는 더 긴 올리고뉴클레오타이드가 또한 개발되었다(예를 들어, 미국 특허 제8,883,996호 참조). 추가 연구는 적어도 하나의 가닥의 적어도 하나의 말단이, 가닥들 중 하나가 열역학적으로 안정화하는 테트라L을 포함하는 구조를 포함하여, 듀플렉스 표적화 영역을 넘어 연장되는 연장된 ds 올리고뉴클레오타이드를 생성하였다(예를 들어, 미국 특허 제8,513,207호 및 제8,927,705호뿐만 아니라 국제 특허 출원 공개 WO 2010/033225 참조). 이러한 구조는 ss 연장부(분자의 한쪽 또는 양쪽 측면)뿐만 아니라 ds 연장부를 포함한다.

[0125] 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 Dicer의 관여(예를 들어, Dicer 절단)의 RNAi 경로 다운스트림과 결합된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 3' 말단에 오버행(예를 들어, 1, 2, 또는 3개의 뉴클레오타이드 길이)을 가진다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, siRNA)는 표적 mRNA(예를 들어, SCAP mRNA)에 대해 안티센스인 21-뉴클레오타이드 안티센스 가닥 및 상보적 센스 가닥을 포함하고, 여기서 양 가닥은 어닐링되어 19-bp 듀플렉스 및 3' 말단 중 어느 하나 또는 둘 모두에서 2개의 뉴클레오타이드 오버행을 형성한다. 23개의 뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 및 21개의 뉴클레오타이드의 센스 가닥을 갖는 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 더 긴 올리고뉴클레오타이드 설계가 또한 고려되며, 여기서 분자의 우측에 평활 말단 (센스 가닥의 3' 말단/안티센스 가닥의 5' 말단) 및 분자의 좌측에 2개의 뉴클레오타이드 3'-안티센스 가닥 오버행 (센스 가닥의 5' 말단/안티센스 가닥의 3' 말단)이 있다. 이러한 분자에서, 21 bp 듀플렉스 영역이 존재한다. 예를 들어, 미국 특허 제9,012,138호; 제9,012,621호 및 제9,193,753호를 참조한다.

[0126] 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 길이가 약 17 내지 약 26개(예를 들어, 17 내지 26개, 20 내지 25개, 또는 21-23개)의 뉴클레오타이드 범위에 있는 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 약 19 내지 약 22 뉴클레오타이드 길이의 범위에 있는 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 길이를 갖는다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥, 또는 센스 및 안티센스 가닥 둘 모두 상에 3'-오버행이 있도록 센스 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 길이가 약 21 내지 약 23 뉴클레오타이드의 범위인 센스 및 안티센스 가닥을 갖는 올리고뉴클레오타이드에 대해, 센스, 안티센스 또는 센스 및 안티센스 가닥 둘 모두 상의 3'-오버행은 길이가 1 또는 2 뉴클레오타이드다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 22개의 뉴클레오타이드의 안티센스 가닥 및 20개의 뉴클레오타이드의 센스 가닥을 포함하며, 여기서 분자의 우측에 평활 말단 (센스 가닥의 3' 말단/안티센스 가닥의 5' 말단) 및 분자의 좌측에 2 뉴클레오타이드 3' 안티센스 가닥 오버행 (센스 가닥의 5' 말단/안티센스 가닥의 3' 말단)이 있다. 이러한 분자에는 20bp 듀플렉스 영역이 있다.

[0127] 본 명세서에서 사용하기 위한 다른 올리고뉴클레오타이드 설계는 16량체 siRNA(예를 들어, 문헌["Nucleic Acids in Chemistry & Biology, Blackburn (ed.), Royal Society of Chemistry, 2006] 참조), shRNA(예를 들어, 19 bp 또는 더 짧은 스템을 가짐; 예를 들어, Moore et al. (2010) Methods Mol. Biol. 629:141-58 참조), 평활 siRNA(예를 들어, 길이가 19 bp임; 예를 들어, 문헌[Kraynack & Baker (2006) RNA 12:163-76] 참조), 비대칭 siRNA (aiRNA; 예를 들어, 문헌[Sun et al. (2008) Nat. Biotechnol. 26:1379-82] 참조), 비대칭 짧은-듀플렉스 siRNA(예를 들어, 문헌[Chang et al. (2009) Mol. Ther. 17:725-32] 참조), 포크 siRNA(예를 들어, 문헌

[Hohjoh (2004) FEBS Lett. 557:193-98] 참조), ss siRNA(예를 들어, 문헌[Elsner (2012) Nat. Biotechnol. 30:1063] 참조), 덤벨-형상의 원형 siRNA(예를 들어, 문헌[Abe et al. (2007) J. Am. Chem. Soc. 129:15108-09] 참조), 및 작은 내부 분절 간섭 RNA(sisiRNA; 예를 들어, 문헌[Bramsen et al. (2007) Nucleic Acids Res. 35:5886-97] 참조). *SCAP* 활성을 감소시키거나 저해하기 위해 본 명세서에 사용될 수 있는 올리고뉴클레오타이드 구조의 추가의 비제한적 예는 miRNA, shRNA, 및 짧은 siRNA이다(예를 들어, 문헌[Hamilton et al. (2002) EMBO J. 21:4671-79] 참조; 또한, 미국 특허 제7,659,389호 참조).

[0128] 대안적으로, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 ss이다. 이러한 구조는 ss RNAi 분자를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 최근의 노력은 ss RNAi 분자의 활성을 입증하였다(예를 들어, 문헌[Matsui et al. (2016) Mol. Ther. 24:946-55] 참조). 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 ASO이다. ASO는, 5'에서 3' 방향으로 기록되거나 묘사되는 경우, 특정 핵산의 표적화된 분절의 역 상보를 포함하고, 세포 내에서 이의 표적 RNA의 RNaseH-매개된 절단을 유도하도록(예를 들어, 갭머로서) 또는 세포 내에서 표적 mRNA의 번역을 저해하도록(예를 들어, 믹스머로서) 적합하게 변형되는 핵염기 서열을 갖는 ss 올리고뉴클레오타이드이다. 본 명세서에서 사용하기 위한 ASO는, 예를 들어, 미국 특허 제9,567,587호(예를 들어, 핵염기의 길이, 당 모이어티(피리미딘, 퓨린), 및 핵염기의 헤테로시클릭 부분의 변경을 포함함)에 나타낸 바와 같이 당업계에 공지된 임의의 적합한 방식으로 변형된다. 또한, ASO는 특정 표적 유전자의 발현을 감소시키기 위해 수십 년 동안 사용되어 왔다(예를 들어, 문헌[Bennett et al. (2017) Annu. Rev. Pharmacol. 57:81-105] 참조).

[0129] IV. ds RNAi 올리고뉴클레오타이드: SCAP mRNA를 표적화하고, *SCAP* 활성(예를 들어, RNAi 경로를 통해)을 저해하기 위한 ds RNAi 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 별도의 가닥이고 공유적으로 결합되지 않는다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 공유적으로 결합된다.

[0130] 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 제1 영역(R1) 및 제2 영역(R2)을 포함하고, R2는 제1 서브영역(S1), 트라이L 또는 L, 및 제2 서브영역(S2)을 포함하고, 트라이L 또는 L은 S1과 S2 사이에 위치되고, S1과 S2는 제2 듀플렉스(D2)를 형성한다. D2는 다양한 길이를 갖는다. 일부 실시형태에서, D2는 길이가 약 1 내지 약 6 bp이다. 다른 실시형태에서 D2는 길이가 2 내지 6, 3 내지 6, 4 내지 6, 5 내지 6, 1 내지 5, 2 내지 5, 3 내지 5 또는 4 내지 5 bp이다. 다른 실시형태에서 D2는 길이가 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 bp이다. 특정 실시형태에서 D2는 길이가 6 bp이다.

[0131] 일부 실시형태에서, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 R1은 제1 듀플렉스 (D1)를 형성한다. 일부 실시형태에서, D1은 적어도 약 15개(예를 들어, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개 또는 적어도 21개)의 뉴클레오타이드 길이이다. 다른 실시형태에서 D1은 길이가 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 12 내지 30개, 12 내지 27개, 15 내지 22개, 18 내지 22개, 18 내지 25개, 18 내지 27개, 18 내지 30개 또는 21 내지 30개의 뉴클레오타이드)이다. 다른 실시형태에서 D1은 적어도 12개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 적어도 12개, 적어도 15개, 적어도 20개, 적어도 25개 또는 적어도 30개의 뉴클레오타이드 길이)이다. 다른 실시형태에서 D1은 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 특정 실시형태에서, D1 은 20개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, D1은 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있지 않다. 다른 실시형태에서, D1은 센스 가닥 또는 안티센스 가닥 또는 둘 다의 전체 길이에 걸쳐 있다. 특정 실시형태에서, D1은 센스 가닥 및 안티센스 가닥 모두의 전체 길이에 걸쳐 있다.

[0132] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 표 3에 제시된 서열(예를 들어, 서열 9 내지 392의 홀수 중 어느 하나), 특히 서열 139, 147, 221, 273, 321, 333 및 361인(이를 포함하거나 또는 대안적으로 이로 이루어진) 센스 가닥을 포함하는, *SCAP* 활성을 감소 또는 저해하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 기재한다.

[0133] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 표 3에 제시된 서열(예를 들어, 서열 9 내지 392의 짝수 중 어느 하나), 특히 서열 140, 148, 222, 274, 322, 334 및 362인(이를 포함하거나 또는 대안적으로 이로 이루어진) 안티센스 가닥을 포함하는, SCAP 활성을 감소 또는 저해하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 기재한다.

[0134] 다른 특정 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 서열 139, 147, 221, 273, 321, 333 및 361 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열인(이를 포함하거나 또는 대안적으로 이로 이루어진) 센스 가닥, 및 서열 140, 148, 222, 274, 322, 334 및 362 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열인(이를 포함하거나 또는 대안적으로 이로 이루어진) 안티센스 가닥을 포함한다.

[0135] 특정 실시형태에서, 각각 RNAi 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 하기로부터 선택된다:

[0136] (a) 각각 서열번호 139 및 140,

[0137] (b) 각각 서열번호 147 및 148,

[0138] (c) 각각 서열번호 221 및 222,

[0139] (d) 각각 서열번호 273 및 274,

[0140] (e) 각각 서열번호 321 및 322,

[0141] (f) 각각 서열번호 333 및 334, 및

[0142] (g) 서열번호 361 및 362.

[0143] 특정 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 147 또는 333의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 대안적으로 이로 이루어진 센스 가닥 및 서열번호 148 또는 334의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 대안적으로 이로 이루어진 안티센스 가닥을 포함한다. 대안적으로, 센스 가닥은 서열번호 147이고, 안티센스 가닥은 서열번호 148이다. 대안적으로, 센스 가닥은 서열번호 333이고, 안티센스 가닥은 서열번호 334이다.

[0144] 일부 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 표 4에 제시된 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 서열 393 내지 776의 홀수 중 어느 하나), 특히 서열 523, 531, 605, 657, 705, 717 및 745를 포함하거나 또는 대안적으로 이로 이루어진 센스 가닥을 포함한다.

[0145] 특정 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 표 4에 제시된 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 서열 393 내지 776의 짝수 중 어느 하나), 특히 서열 524, 532, 606, 658, 706, 718 및 746을 포함하거나 또는 대안적으로 이로 이루어진 안티센스 가닥을 포함한다.

[0146] 특정 다른 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 서열 523, 531, 605, 657, 705, 717 및 745 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 센스 가닥, 및 서열 524, 532, 606, 658, 706, 718 및 746 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 센스 가닥을 포함한다.

[0147] 특정 실시형태에서, 각각 RNAi 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 하기로부터 선택된다:

[0148] (a') 서열번호 523 및 524,

[0149] (b') 서열번호 531 및 532,

[0150] (c') 서열번호 605 및 606,

[0151] (d') 서열번호 657 및 658,

[0152] (e') 서열번호 705 및 706,

[0153] (f') 서열번호 717 및 718 및

[0154] (g') 서열번호 745 및 746.

[0155] 특정 실시형태에서, RNAi 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 531 또는 717의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 대안적으로 이로 이루어진 센스 가닥 및 서열번호 532 또는 718의 뉴클레오타이드 서열을 포함하거나 대안적으로 이로 이루어진 안티센스 가닥을 포함한다. 대안적으로, 센스 가닥은 서열번호 531이고, 안티센스 가닥은 서열번호 532이다. 대안적으로, 센스 가닥은 서열번호 717이고, 안티센스 가닥은 서열번호 718이다.

[0156] 당업자는 일부 실시형태에서, 서열 목록에 제시된 서열이 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드) 또는 다른 핵산의 구조를 기술하는 데 참조된다는 것을 인식할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 실제 올리고뉴클레오타이드 또는 다른 핵산은 특정 서열과 본질적으로 동일하거나 유사한 상보적 특성을 보유하면서 특정 서열과 비교할 때 하나 이상의 대안적 뉴클레오타이드(예를 들어, DNA 뉴클레오타이드의 RNA 대응물 또는 RNA 뉴클레오타이드의 DNA 대응물) 및/또는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드 및/또는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드간 결합 및/또는 하나 이상의 다른 변형을 갖는다.

[0157] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)는 25-뉴클레오타이드 센스 가닥 및 27-뉴클레오타이드 안티센스 가닥을 포함하며, 이들은

Dicer 효소에 의해 작용될 때 성숙한 RISC 내로 혼입되는 안티센스 가닥을 생성한다. 다른 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥은 25 뉴클레오타이드보다 길다(예를 들어, 26, 27, 28, 29, 또는 30개의 뉴클레오타이드). 다른 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥은 27개의 뉴클레오타이드(예를 들어, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개의 뉴클레오타이드)보다 길다.

[0158] 일부 실시형태에서, ds 올리고뉴클레오타이드는 다른 5' 말단과 비교할 때 열역학적으로 덜 안정한 하나의 5' 말단을 갖는다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 비대칭이고, 센스 가닥의 3' 말단에 평활 말단 및 안티센스 가닥의 3' 말단에 3'-오버행을 포함한다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥 상의 3'-오버행은 길이가 약 1 내지 약 8개의 뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 뉴클레오타이드)이다. 전형적으로, RNAi를 위한 ds 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 가닥의 3' 말단에 2개-뉴클레오타이드 오버행을 갖는다. 그러나, 다른 오버행이 가능하다. 일부 실시형태에서, 오버행은 약 1 내지 약 6개의 뉴클레오타이드, 선택적으로 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 3, 3 내지 6, 3 내지 5, 3 내지 4, 4 내지 6, 4 내지 5, 5 내지 6개의 뉴클레오타이드, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 뉴클레오타이드의 길이를 갖는 3'-오버행이다. 그러나, 다른 실시형태에서, 오버행은 약 1 내지 약 6 뉴클레오타이드, 선택적으로 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 3, 3 내지 6, 3 내지 5, 3 내지 4, 4 내지 6, 4 내지 5, 5 내지 6개의 뉴클레오타이드, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 뉴클레오타이드의 길이를 포함하는 5'-오버행이다.

[0159] 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단상의 2개의 말단 뉴클레오타이드가 변형된다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단상의 2개의 말단 뉴클레오타이드는 표적 mRNA(예를 들어, SCAP mRNA)와 상보적이다. 다른 실시형태에서, 안티센스 가닥의 3' 말단상의 2개의 말단 뉴클레오타이드는 표적 mRNA와 상보적이지 않다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드의 안티센스 가닥의 3' 말단상의 2개의 말단 뉴클레오타이드는 짝지워지지 않는다. 일부 실시형태에서, 닉킹된 테트라L 구조에서 올리고뉴클레오타이드의 각각의 3' 말단상의 2개의 말단 뉴클레오타이드는 GG이다. 전형적으로, ds 올리고뉴클레오타이드의 각각의 3' 말단 상의 2개의 말단 GG 뉴클레오타이드 중 하나 또는 둘 다는 표적 mRNA와 상보적이지 않다.

[0160] 일부 실시형태에서, 센스와 안티센스 가닥 사이에 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5)의 미스매치(들)가 존재한다. 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 하나 초과의 불일치가 있는 경우, 이들은 연속적으로(예를 들어, 일렬로 2, 3 또는 그 이상) 위치하거나, 상보성 영역 전체에 산재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 3' 말단은 하나 이상의 불일치를 포함한다. 특정 실시형태에서, 2개의 미스매치가 센스 가닥의 3' 말단에 통합된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 3' 말단에서 염기 미스매치 또는 분절의 불안정화는 ds 올리고뉴클레오타이드의 효능을 향상시키거나 증가시킨다.

[0161] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)를 포함하는 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개)의 미스매치(들)가 존재한다. 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 하나 초과의 미스매치가 존재하는 경우, 이들은 연속적으로(예를 들어, 일렬로 2, 3 또는 그 초과의 미스매치) 위치되거나, 또는 상보성 영역 전체에 걸쳐 산재된다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 3' 말단은 하나 이상의 미스매치를 포함한다. 일부 실시형태에서, 두(2)개의 미스매치는 센스 가닥의 3' 말단에 혼입된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥의 3' 말단에서 분절의 염기 미스매치 또는 탈안정화는 올리고뉴클레오타이드의 효능을 향상시키거나 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드의 센스 및 안티센스 가닥은 표 3으로부터, 선택적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하되:

[0162] (a) 서열번호 139 및 140,

[0163] (b) 서열번호 147 및 148,

[0164] (c) 서열번호 221 및 222,

[0165] (d) 서열번호 273 및 274,

[0166] (e) 서열번호 321 및 322,

[0167] (f) 서열번호 333 및 334, 및

[0168] (g) 서열번호 361 및 362,

[0169] 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5)개의 미스매치(들)가 존재한다.

[0170] A. 센스 가닥: 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 표 3 또는 표 4의 센스 가닥에 제시된 서열을 포함하는 센스 가닥 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열 139, 147, 221, 273, 321, 333 및 361 중 어느 하나에 기재된 서열의 적어도 약 12개(예를 들어, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개, 또는 적어도 23개)의 인접한 뉴클레오타이드를 갖는 센스 가닥, 또는 서열 140, 148, 222, 274, 322, 334 및 362 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 센스 가닥을 포함한다.

[0171] 또한, 올리고뉴클레오타이드는 길이가 약 50개 이하의 뉴클레오타이드(예를 들어, 길이가 50개 이하, 40개 이하, 36개 이하, 30개 이하, 27개 이하, 25개 이하, 21개 이하, 19개 이하, 17개 이하, 또는 12개 이하의 뉴클레오타이드)인 센스 가닥을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 약 12개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 적어도 12개, 적어도 15개, 적어도 19개, 적어도 21개, 적어도 25개, 적어도 27개, 적어도 30개, 적어도 36개, 또는 적어도 38개의 뉴클레오타이드 길이)의 센스 가닥을 가질 수 있다. 대안적으로, 올리고뉴클레오타이드는 약 12 내지 약 40개(예를 들어, 12 내지 40, 12 내지 36, 12 내지 32, 12 내지 28, 15 내지 40, 15 내지 36, 15 내지 32, 15 내지 28, 17 내지 21, 17 내지 25, 19 내지 27, 19 내지 30, 20 내지 40, 22 내지 40, 25 내지 40, 또는 32 내지 40개)의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥을 가질 수 있다. 특정 실시형태에서 올리고뉴클레오타이드는 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40개의 뉴클레오타이드 길이의 센스 가닥을 가질 수 있다.

[0172] 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 이의 3' 말단에 스템-루프 구조를 포함한다. 다른 실시형태에서, 센스 가닥은 이의 5' 말단에 스템-루프 구조를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프는 가닥내 염기 짝지움에 의해서 형성된다. 추가 실시형태에서, 스템은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14bp 길이의 듀플렉스이다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 2개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 3개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 4개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 5개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 6개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 7개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 8개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 9개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 10개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 11개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 12개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 13개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스템-루프의 스템은 14개의 뉴클레오타이드 길이의 듀플렉스를 포함한다.

[0173] 일부 실시형태에서, 스템 루프는 분해(예를 들어, 효소적 분해)에 대한 올리고뉴클레오타이드 보호를 제공하고, 표적 세포, 조직, 또는 기관(예를 들어, 간), 또는 둘 모두에 대한 표적화 및/또는 전달을 용이하게 하거나 개선시킨다. 예를 들어, 스템 루프의 L은 표적 mRNA(예를 들어, SCAP mRNA)에 대한 표적화, 표적 유전자 발현의 저해(예를 들어, SCAP 활성), 및/또는 표적 세포, 조직, 또는 기관(예를 들어, 간)에 대한 전달, 또는 둘 모두를 용이하게 하거나, 개선하거나, 또는 증가시키는 하나 이상의 변형을 갖는 뉴클레오타이드를 제공한다. 일부 실시형태에서, 스템 루프 자체 또는 스템 루프에 대한 변형(들)은 올리고뉴클레오타이드의 고유한 유전자 발현 저해 활성에 실질적으로 영향을 미치지 않지만, 표적 세포, 조직 또는 기관(예를 들어, 간)으로의 올리고뉴클레오타이드의 안정성 및/또는 전달을 용이하게, 개선시키거나 증가시킨다(예를 들어, 분해에 대한 보호를 제공한다). 특정 실시형태에서 올리고뉴클레오타이드는 S1-L-S2로서 기재된 스템 루프를 포함하는(예를 들어, 이의 3' 말단에서) 센스 가닥을 포함하며, 여기서 S1은 S2에 상보적이고, L은 S1과 S2 사이에서 최대 약 10개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오타이드 길이)의 ss 루프를 형성한다. 일부 실시형태에서, L은 3개의 뉴클레오타이드 길이(본 명세서에서 "트라이루프" 또는 "트라이L"이라고 지칭됨)이다. 일부 실시형태에서, L은 4개의 뉴클레오타이드 길이(본 명세서에서 "테트라루프" 또는 "테트라L"이라고 지칭됨)이다. 일부 실시형태에서, L은 5개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, L은 6개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, L은 7개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, L은 8개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, L은 9개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, L은 10개의 뉴클레오타이드 길이이다. 특정 실시형태에서, L은 4개의 뉴클레오타이드 길이이다. 도 1은 이러한 올리고뉴클레

오타이드의 비제한적인 예를 도시한다. 일부 실시형태에서, 상기에 기재된 바와 같은 구조 S1-L-S2를 갖는 스템-루프의 L은 테트라L(예를 들어, 닉킹된 테트라L 구조 내)이다. 일부 실시형태에서, 테트라L은 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드, 전달 리간드 및 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시형태에서, 테트라L은 서열 5'-GAAA-3'를 포함한다. 다른 특정 실시형태에서, 스템-루프는 서열 5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'(서열번호 784)를 포함한다.

[0174] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 785 내지 1168의 홀수 중 어느 하나, 특히 서열번호 915, 923, 997, 1049, 1097, 1109 및 1137 중 어느 하나의 뉴클레오타이드의 인접 서열과 상보적인 상보성 영역 또는 표적화 서열을 포함하고, 올리고뉴클레오타이드는 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 (예를 들어, 이의 3' 말단에) 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 S1은 S2와 상보적이고, L은 약 10개 이하 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오타이드 길이)의 S1과 S2 사이에 단일 가닥 루프를 형성한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 785 내지 1168의 홀수 중 어느 하나, 특히 서열번호 915, 923, 997, 1049, 1097, 1109 및 1137 중 어느 하나의 뉴클레오타이드의 인접 서열과 상보적인 상보성 영역 또는 표적화 서열을 포함하고, 올리고뉴클레오타이드는 S1-L-S2로서 제시된 스템-루프를 (예를 들어, 이의 3' 말단에) 포함하는 센스 가닥을 포함하고, 여기서 S1은 S2과 상보적이고, L은 4개의 뉴클레오타이드 길이의 S1과 S2 사이에 단일 가닥 루프를 형성한다.

[0175] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 구조 S1-L-S2를 갖는 스템-루프의 L은 트라이L이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 785 내지 1168의 홀수 중 어느 하나 특히 서열번호 915, 923, 997, 1049, 1097, 1109 및 1137 중 어느 하나의 뉴클레오타이드의 인접 서열과 상보적인 상보성 영역 또는 표적화 서열 및 트라이L을 포함한다. 일부 실시형태에서, 트라이L은 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드, 리간드(예를 들어, 전달 리간드) 및 이들의 조합을 포함한다.

[0176] 일부 실시형태에서, 상기에 기재된 바와 같은 S1-L-S2를 갖는 스템-루프의 L은 테트라L이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 785 내지 1168의 홀수 중 어느 하나 특히 서열번호 915, 923, 997, 1049, 1097, 1109 및 1137 중 어느 하나의 뉴클레오타이드의 인접 서열과 상보적인 상보성 영역 또는 표적화 서열 및 테트라L을 포함한다. 일부 실시형태에서, 테트라L은 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드, 리간드(예를 들어, 전달 리간드) 및 이들의 조합을 포함한다.

[0177] B. 안티센스 가닥: 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)는 표 3(비변형된) 또는 표 4(변형된)의 안티센스 가닥에 제시된 서열을 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 139, 147, 221, 273, 321, 333 및 361 중 어느 하나에 제시된 서열의 적어도 약 12개(예를 들어, 적어도 12개, 적어도 13개, 적어도 14개, 적어도 15개, 적어도 16개, 적어도 17개, 적어도 18개, 적어도 19개, 적어도 20개, 적어도 21개, 적어도 22개 또는 적어도 23개)의 인접한 뉴클레오타이드를 갖는 안티센스 가닥, 또는 서열번호 140, 148, 222, 274, 322, 334 및 362 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0178] 또한, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 최대 약 50개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 최대 50개, 최대 40개, 최대 35개, 최대 30개, 최대 27개, 최대 25개, 최대 21개, 최대 19개, 최대 17개 또는 최대 12개의 뉴클레오타이드 길이)의 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 약 12개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 적어도 12개, 적어도 15개, 적어도 19개, 적어도 21개, 적어도 22개, 적어도 25개, 적어도 27개, 적어도 30개, 적어도 35개 또는 적어도 38개의 뉴클레오타이드 길이)의 안티센스 가닥을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 길이가 약 12 내지 약 40개(예를 들어, 12 내지 40개, 12 내지 36개, 12 내지 32개, 12 내지 28개, 15 내지 40개, 15 내지 36개, 15 내지 32개, 15 내지 28개, 17 내지 22개, 17 내지 25개, 19 내지 27개, 19 내지 30개, 20 내지 40개, 22 내지 40개, 25 내지 40개, 또는 32 내지 40개)의 뉴클레오타이드 범위의 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 15 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나의 안티센스 가닥은 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 22개의 뉴클레오타이드 길이의 안티센스 가닥을 포함한다.

[0179] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 표 3에 제시된 바와 같은 서열(예를 들어, 서열번호 9 내지 392의

짝수 중 어느 하나)을 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드는 표 3에 제시된 바와 같은 서열(예를 들어, 서열번호 9 내지 392의 짝수 중 어느 하나)의 적어도 약 12(예를 들어, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22 또는 적어도 23개)의 인접한 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, SCAP를 표적화하기 위한 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 표 3에 제시된 바와 같은 서열(예를 들어, 서열번호 9 내지 392의 짝수 중 어느 하나), 특히 서열번호 140, 148, 222, 274, 322, 334 및 362 중 어느 하나를 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드는 표 4에 제시된 바와 같은 서열(예를 들어, 서열번호 393 내지 776의 짝수 중 어느 하나)의 적어도 약 12(예를 들어, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22 또는 적어도 23개의) 인접한 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, SCAP를 표적화하기 위한 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 524, 532, 606, 658, 706, 718 및 746 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 서열을 포함하거나 이로 구성된 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 524, 532, 606, 658, 706, 718, 및 746 중 어느 하나에 제시된 바와 같은 서열의 적어도 약 12(예를 들어, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22 또는 적어도 23개)의 인접한 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0180] C. 듀플렉스 길이: 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)는 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스를 포함하는데, 이것은 적어도 약 12(예를 들어, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 또는 적어도 21)개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 약 12 내지 약 30개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 12 내지 30, 12 내지 27, 12 내지 22, 15 내지 25, 18 내지 30, 18 내지 22, 18 내지 25, 18 내지 27, 18 내지 30, 19 내지 30, 또는 21 내지 30개의 뉴클레오타이드 길이)의 범위이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 29, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 12개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 13개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 14개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 15개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 16개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 17개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 18개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 19개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 20개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 21개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 22개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 23개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 24개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 25개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 26개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 27개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 28개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 29개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 30개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 센스 가닥 및/또는 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있지 않다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 전체 길이에 걸쳐 있다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥과 안티센스 가닥 사이에 형성된 듀플렉스는 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다의 전체 길이에 걸쳐 있다.

[0181] D. 올리고뉴클레오타이드 말단: 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 하나 또는 두 가닥의 말단은

평활 말단을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 안티센스 가닥의 3' 말단에 오버행을 갖는 비대칭 듀플렉스 영역을 형성하는 별개의 가닥인 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 하나 또는 두 가닥의 말단은 하나 이상의 뉴클레오타이드를 포함하는 오버행을 포함한다. 일부 실시형태에서, 오버행을 포함하는 하나 이상의 뉴클레오타이드는 짝지워지지 않은 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하고, 센스 가닥의 3' 말단 및 안티센스 가닥의 5' 말단은 평활 말단을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥의 5' 말단 및 안티센스 가닥의 3' 말단은 평활 말단을 포함한다.

[0182] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 하나 또는 두 가닥의 3' 말단은 하나 이상의 뉴클레오타이드를 포함하는 3' 오버행을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥은 하나 이상의 뉴클레오타이드를 포함하는 3' 오버행을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 하나 이상의 뉴클레오타이드를 포함하는 3' 오버행을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 센스 가닥 및 안티센스 가닥 둘 다는 하나 이상의 뉴클레오타이드를 포함하는 3' 오버행을 포함한다.

[0183] 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 약 1 내지 약 20개의 뉴클레오타이드 길이(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 뉴클레오타이드 길이)이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 약 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 1개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 2개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 3개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 4개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 5개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 6개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 7개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 8개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 9개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 10개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 11개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 12개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 13개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 14개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 15개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 16개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 17개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 18개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 19개의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 3' 오버행은 20개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[0184] 특정 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하며, 안티센스 가닥은 3' 오버행을 포함한다.

[0185] V. 올리고뉴클레오타이드 변형: 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)는 적어도 하나의 변형을 포함한다. 올리고뉴클레오타이드는 치료 또는 연구 용도와 관련하여 특이성, 안정성, 전달, 생체이용률, 뉴클레아제 분해로부터의 저항성, 면역원성, 염기-짝지움 특성, RNA 분포 및 세포 흡수 및 다른 특징을 향상시키거나 제어하기 위해서 다양한 방식으로 변형될 수 있다.

[0186] 일부 실시형태에서, 변형은 변형된 당이다. 일부 실시형태에서, 변형은 5'-말단 포스페이트 기이다. 일부 실시형태에서, 변형은 변형된 뉴클레오타이드간 결합이다. 일부 실시형태에서, 변형은 변형된 염기이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 변형 중 어느 하나 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 당, 5'-말단 포스페이트 기, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 결합, 및 적어도 하나의 변형된 염기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 표 3으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열, 선택적으로 하기로 이루어진 군의 뉴클레오타이드 서열을 포함하며:

[0187] (a) 서열번호 139 및 140,

[0188] (b) 서열번호 147 및 148,

[0189] (c) 서열번호 221 및 222,

[0190] (d) 서열번호 273 및 274,

[0191] (e) 서열번호 321 및 322,

[0192] (f) 서열번호 333 및 334, 및

[0193] (g) 서열번호 361 및 362,

[0194] 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 변형된 당, 5'-말단 포스페이트 기, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 결합, 및 적어도 하나의 변형된 염기를 포함한다.

[0195] 다른 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하기에 따른 변형 패턴을 갖는 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함한다:

[0196] 센스 가닥: 하기 안티센스 가닥에 혼성화된 5'-mX-S-mX-mX-mX-mX-mX-mX-fX-fX-fX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-[ademX-GalNAc]-mX-mX-mX-mX-mX-mX-3':

[0197] 안티센스 가닥: 5'-[Me포스포네이트-4O-mX]-S-fX-S-fX-S-fX-fX-mX-fX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-fX-mX-mX-mX-mX-mX-mX-S-mX-S-mX-3', 여기서 mX = 2'-OMe-변형된 뉴클레오타이드, fX = 2'-F-변형된 뉴클레오타이드, -S- = 포스포로티오에이트 결합, - = 포스포다이에스터 결합, [Me포스포네이트-4O-mX] = 4'-O-모노메틸포스포네이트-2'-O-메틸-변형된 뉴클레오타이드, 및 ademX-GalNAc = 뉴클레오타이드에 부착된 GalNAc이고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 표 3으로부터, 선택적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다:

[0198] (a) 서열번호 139 및 140,

[0199] (b) 서열번호 147 및 148,

[0200] (c) 서열번호 221 및 222,

[0201] (d) 서열번호 273 및 274,

[0202] (e) 서열번호 321 및 322,

[0203] (f) 서열번호 333 및 334, 및

[0204] (g) 서열번호 361 및 362.

[0205] A. 당 변형: 변형된 당(본 명세서에서 당 유사체로도 지칭됨)은 변형된 데옥시리보스 또는 리보스 모이어티를 포함하고, 예를 들어, 당의 2', 3', 4', 및/또는 5' 탄소 위치에서 하나 이상의 변형이 일어난다. 변형된 당은 또한 잠금 핵산("LNA"; 예를 들어, 문헌[Koshkin et al. (1998) Tetrahedron 54:3607-30] 참조), 잠금해제된 핵산("UNA"; 예를 들어, 문헌[Snead et al. (2013) Mol. Ther-Nuc. Acids 2:e103] 참조) 및 가교된 핵산("BNA"; 예를 들어, 문헌[Imanishi & Obika (2002) Chem. Commun. 16:1653-59] 참조)에 존재하는 것과 같은 비-자연적인 대안적인 탄소 구조를 포함한다.

[0206] 일부 실시형태에서, 당 내의 뉴클레오타이드 변형은 2'-변형, 예컨대 2'-O-프로파르길, 2'-O-프로필아민, 2'-아미노, 2'-에틸, 2'-F, 2'-아미노에틸(EA), 2'-OMe, 2'-MOE, 2'-O-[2-(메틸아미노)-2-옥소에틸](2'-O-NMA), 또는 2'-FANA이다. 특정 실시형태에서, 변형은 2'-F, 2'-OMe 또는 2'-MOE이다. 다른 실시형태에서, 당의 변형은 당 고리의 하나 이상의 탄소의 변형을 포함하는 당 고리의 변형이다. 예를 들어, 당의 변형은 당의 1'-탄소 또는 4'-탄소에 결합된 당의 2'-산소, 또는 에틸렌 또는 메틸렌 브릿지를 통해 1'-탄소 또는 4'-탄소에 결합된 2'-산소이다. 다른 실시형태에서, 변형은 2'-탄소 내지 3'-탄소 결합이 없는 비환식 당이다. 다른 실시형태에서, 변형은 예를 들면, 당의 4' 위치와 같은 티올기이다.

[0207] 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 적어도 1개의 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 1, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 적어도 40, 적어도 45, 적어도 50, 적어도 55, 적어도 60, 또는 그 초과)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥은 적어도 1 개의 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 1, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20, 적어도 25, 적어도 30, 적어도 35, 또는 그 초과)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥은 적어도 1개의 변형된 뉴클레오타이드(예를 들어, 적어도 1, 적어도 5, 적어도 10, 적어도 15, 적어도 20 또는 그 초과)를 포함한다.

[0208] 특정 실시형태에서, 테트라L을 제외한 센스 가닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형된다. 마찬가지로, 안티센스 가

닥의 모든 뉴클레오타이드가 변형된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드(즉, 센스 가닥 및 안티센스 가닥의 짝지어진 뉴클레오타이드)가 변형된다. 상기와 같이, 그리고 일부 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형(예를 들어, 2'-F, 2'-OMe, 2'-MOE, 및/또는 2'-FANA)이다. 특정 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 2'-변형, 예컨대, 예를 들어, 2'-F 또는 2'-OMe이다.

[0209] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 2'-F 변형을 포함하는 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 10-15%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% 또는 15%를 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 2'-F 변형을 포함하는 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 18-23%(예를 들어, 18%, 19%, 20%, 21%, 22% 또는 23%)를 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 2'-F 변형을 포함하는 센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 38-43%(예를 들어, 38%, 39%, 40%, 41%, 42% 또는 43%)를 갖는 센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 뉴클레오타이드 중 약 11%는 2'-F 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 뉴클레오타이드 중 약 22%는 2'-F 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 뉴클레오타이드 중 약 40%는 2'-F 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 2'-F 변형을 포함하는 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 25% 내지 약 35%(예를 들어, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34% 또는 35%)를 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥의 뉴클레오타이드의 약 32%는 2'-F 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 2'-F 변형을 포함하는 뉴클레오타이드의 약 15% 내지 약 25%(예를 들어, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% 또는 25%)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 2'-F 변형을 포함하는 뉴클레오타이드의 약 35 내지 45%(예를 들어, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44% 또는 45%)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드의 약 19%는 2'-F 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드의 약 29%는 2'-F 변형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드의 약 40%는 2'-F 변형을 포함한다.

[0210] 또한, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 상이한 변형 패턴을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형된 올리고뉴클레오타이드는 표 4(뿐만 아니라 도 1)에 제시된 변형 패턴을 갖는 센스 가닥 서열 및 표 4에 제시된 변형 패턴을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 일부 실시형태에서, 센스 가닥의 위치 8, 9, 10, 또는 11 중 하나 이상은 2'-F로 변형된다. 다른 실시형태에서, 센스 가닥에서 위치 1 내지 7, 12 내지 27 및 31 내지 36에서 각 뉴클레오타이드의 당 모이어티는 2'-OMe로 변형된다. 특정 실시형태에서, 센스 가닥의 위치 8 내지 11은 2'-F로 변형되고, 위치 1 내지 7, 12 내지 27 및 31 내지 36은 2'-OMe로 변형된다.

[0211] 특정한 추가 실시형태에서, 센스 가닥은 위치 8-11에 2'-F 변형된 뉴클레오타이드, 위치 1 내지 7, 12 내지 27 및 31 내지 36에 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드, 위치 28, 29 및 30에 GalNAc-접합된 뉴클레오타이드, 및 위치 1과 2 사이의 포스포로티오에이트 결합을 포함한다.

[0212] 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥은 2'-F로 변형된 위치 2-5, 7, 10 및 14의 하나 이상의 뉴클레오타이드 및 2'-OMe로 변형된 위치 1, 6, 8 내지 9, 11 내지 13 및 15 내지 22의 하나 이상의 뉴클레오타이드를 포함한다. 특정 실시형태는 위치 2 내지 5, 7, 10 및 14에 2'-F-변형된 뉴클레오타이드, 및 위치 1, 6, 8 내지 9, 11 내지 13 및 15 내지 22에 2'-OMe-변형된 뉴클레오타이드를 포함하는 안티센스 가닥을 갖는 올리고뉴클레오타이드를 개시한다.

[0213] 특정 실시형태에서, 안티센스 가닥은 위치 2 내지 5, 7, 10 및 14에 2'-F 변형된 뉴클레오타이드, 위치 1, 6, 8 내지 9, 11 내지 13 및 15 내지 22에 2'-OMe, 위치 1과 2, 위치 2와 3, 위치 3과 4, 위치 20과 21, 및 위치 21과 22 사이의 포스포로티오에이트 결합을 포함한다.

[0214] B. 5'-말단 포스페이트: 5'-말단 포스페이트 기를 사용하여 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드와 Ago2의 상호작용을 향상시킬 수 있다. 그러나, 5'-포스페이트 기를 갖는 올리고뉴클레오타이드는 포스파타제 또는 다른 효소를 통한 분해에 민감할 수 있으며, 이는 생체내에서 그들의 생체이용률을 제한할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 이러한 분해에 저항성인 5' 포스페이트의 유사체를 포함한다. 이러한 포스페이트 유사체의 예는 옥시메틸 포스포네이트, 비닐 포스포네이트, 말로닐 포스포네이트, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 가닥의 3' 말단은 천연 5'-포스페이트 기("포스페이트 모방체")의 정전기적 및 입체적 특성을 모방하는 화학적 모이어티에 부착된다.

[0215] 대안적으로 또는 추가적으로, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 당의 4'-탄소 위치에 인산염 유사체("4'-인산염 유사체"로 지칭됨)를 갖는다. 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 제2018/045317호를 참조한다. 일부 실시

형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 5'-말단 뉴클레오타이드에 4'-포스페이트 유사체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 포스페이트 유사체는 옥시메틸 포스포네이트이고, 여기서 옥시메틸기의 산소 원자는 당 모이어티(예를 들어, 이의 4'-탄소에서) 또는 이의 유사체에 결합된다. 다른 실시형태에서, 4'-포스페이트 유사체는 티오메틸포스포네이트 또는 아미노메틸포스포네이트이고, 여기서 티오메틸기의 황 원자 또는 아미노 메틸기의 질소 원자는 당 모이어티 또는 이의 유사체의 4'-탄소에 결합된다. 특정 실시형태에서, 4'-포스페이트 유사체는 화학식 $-O-CH_2-PO(OH)_2$ 또는 $-O-CH_2-PO(OR)_2$로 표시되는 옥시메틸포스포네이트이고, 여기서 R은 독립적으로 H, CH_3, 알킬기, CH_2CH_2CN, $CH_2OCOC(CH_3)_3$, $CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$, 또는 보호기로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 알킬기는 CH_2CH_3이다. 특정 다른 실시형태에서, R은 독립적으로 H, CH_3, 또는 CH_2CH_3으로부터 선택된다.

[0216] C. 변형된 뉴클레오타이드간 결합: 상기 변형 외에, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 변형된 뉴클레오타이드간 결합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 포스페이트 변형 또는 치환은 적어도 약 1개(예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 5개)의 변형된 뉴클레오타이드간 결합을 포함하는 올리고뉴클레오타이드를 생성한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 약 1 내지 약 10(예를 들어, 1 내지 10, 2 내지 8, 4 내지 6, 3 내지 10, 5 내지 10, 1 내지 5, 1 내지 3, 또는 1 내지 2) 변형된 뉴클레오타이드간 결합을 포함한다. 다른 실시형태에서 올리고뉴클레오타이드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 변형된 뉴클레오타이드간 결합을 포함한다.

[0217] 변형된 뉴클레오타이드간 결합의 예는 포스포로디티오에이트 결합, 포스포로티오에이트 결합, 포스포트리에스터 결합, 티오노알킬포스포네이트 결합, 티오알킬포스포트리에스터 결합, 포스포라미다이트 결합, 포스포네이트 결합 또는 보라노포스페이트 결합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나의 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드간 결합은 포스포로티오에이트 결합이다.

[0218] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 위치 1 및 2, 안티센스 가닥의 위치 1 및 2, 안티센스 가닥의 위치 2 및 3, 안티센스 가닥의 위치 3 및 4, 안티센스 가닥의 위치 20 및 21, 및 안티센스 가닥의 위치 21 및 22 중 하나 이상 사이의 포스포로티오에이트 결합을 포함한다. 다른 실시형태에서 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 위치 1 및 2, 안티센스 가닥의 위치 1 및 2, 안티센스 가닥의 위치 2 및 3, 안티센스 가닥의 위치 3 및 4, 안티센스 가닥의 위치 20 및 21, 및 안티센스 가닥의 위치 21 및 22 각각 사이에 포스포로티오에이트 결합을 포함한다.

[0219] 특정 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 하기를 포함한다:

[0220] 위치 8 내지 11에서 2'-F 변형된 뉴클레오타이드, 위치 1 내지 7, 12 내지 27 및 31 내지 36에서 2'-OMe 변형된 뉴클레오타이드, 위치 28, 29 및 30에서 GalNAc-접합된 뉴클레오타이드, 및 위치 1과 2 사이의 포스포로티오에이트 결합을 갖는 센스 가닥;

[0221] 위치 2 내지 5, 7, 10 및 14에서 2'-F 변형된 뉴클레오타이드, 위치 1, 6, 8 내지 9, 11 내지 13 및 15 내지 22에서 2'-OMe, 위치 1과 2, 위치 2와 3, 위치 3과 4, 위치 20과 21, 및 위치 21과 22 사이의 포스포로티오에이트 결합, 및 위치 1에서 4'-포스페이트 유사체를 포함하는 5'-말단 뉴클레오타이드를 갖는 안티센스 가닥으로서, 선택적으로, 5'-말단 뉴클레오타이드는 4-O-모노메틸포스포네이트-2'-O-메틸 우리딘 [Me포스포네이트-4O-mU]을 포함하고; 안티센스 가닥의 위치 1 내지 20은 센스 가닥의 위치 1 내지 20과 함께 듀플렉스 영역을 형성하고, 센스 가닥의 위치 21 내지 36은 스템 루프를 형성하고, 위치 27 내지 30은 스템 루프의 루프를 형성하고, 선택적으로, 위치 27 내지 30은 테트라L을 포함하고, 안티센스 가닥의 위치 21 및 22는 오버행을 포함하고, 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 표 3, 선택적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0222] (a) 서열번호 139 및 140,

[0223] (b) 서열번호 147 및 148,

[0224] (c) 서열번호 221 및 222,

[0225] (d) 서열번호 273 및 274,

[0226] (e) 서열번호 321 및 322,

[0227] (f) 서열번호 333 및 334, 및

[0228] (g) 서열번호 361 및 362.

[0229] 특정 다른 실시형태에서, 변형된 센스 가닥 및 안티센스 가닥은 표 4, 선택적으로 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0230] (a') 서열번호 523 및 524,

[0231] (b') 서열번호 531 및 532,

[0232] (c') 서열번호 605 및 606,

[0233] (d') 서열번호 657 및 658,

[0234] (e') 서열번호 705 및 706,

[0235] (f') 서열번호 717 및 718, 및

[0236] (g') 서열번호 745 및 746.

[0237] D. 염기 변형: 상기 변형 이외에, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드)는 또한 하나 이상의 변형된 핵염기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기(본 명세서에서 염기 유사체로도 지칭됨)는 뉴클레오타이드 당 모이어티의 1' 위치에서 결합된다. 일부 실시형태에서, 변형된 핵염기는 질소성 염기이다. 다른 실시형태에서, 변형된 핵염기는 질소 원자를 포함하지 않는다. 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2008/0274462호를 참조한다. 다른 특정 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 유니버설(universal) 염기이다. 그러나, 특정 실시형태에서, 변형된 뉴클레오타이드는 핵염기(비염기)를 포함하지 않는다.

[0238] 유니버설 염기와 관련하여, 이들은 변형된 뉴클레오타이드 내의 뉴클레오타이드 당 모이어티의 1' 위치, 또는 듀플렉스에 존재할 때 듀플렉스의 구조를 실질적으로 변경시키지 않으면서 하나 초과의 유형의 염기에 대향하여 위치되는 뉴클레오타이드 당 모이어티 치환에서의 동등한 위치에 위치된 헤테로시클릭 모이어티를 포함한다. 또한, 표적 핵산에 완전히 상보적인 기준 ss 핵산(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드)과 비교하여, 유니버설 염기를 갖는 ss 핵산은 표적 핵산과 듀플렉스를 형성하고, 이는 상보성 핵산으로 형성된 듀플렉스보다 낮은 T_m을 갖는다. 그러나, 단일 미스매치를 발생시키기 위해 유니버설 염기가 염기로 대체된 참조 ss 핵산과 비교할 때, 유니버설 염기를 갖는 ss 핵산은 미스매치된 염기를 갖는 핵산으로 형성된 듀플렉스보다 더 높은 T_m을 갖는 표적 핵산과 듀플렉스를 형성한다.

[0239] 예시적인 유니버설-결합 뉴클레오타이드는 이노신, 1-β-D-리보푸라노실-5-나이트로인돌 및/또는 1-β-D-리보푸라노실-3-나이트로피롤(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2007/0254362호; 문헌[Van Aerschot et al. (1995) NUCLEIC ACID RES. 23:4363-70; Loakes et al. (1995) Nucleic Acids Res. 23:2361-66; 및 Loakes & Brown (1994) Nucleic Acids Res. 22:4039-403] 참조)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0240] E. 가역적 변형: 특정 변형은 표적 세포에 도달하기 전에 생체내 환경으로부터 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)를 보호하기 위해 이루어질 수 있지만, 올리고뉴클레오타이드가 표적 세포의 세포질에 도달하면 올리고뉴클레오타이드 효능 또는 활성을 감소시키기 위해 이루어질 수도 있다. 따라서, 가역적 변형은 올리고뉴클레오타이드가 세포 외부의 바람직한 특성을 보유하도록 만들어질 수 있으며, 이는 이어서 세포의 세포질 환경에 진입할 때 제거된다. 가역적 변형은, 예를 들어, 세포내 효소의 작용에 의해 또는 세포 내부의 화학적 조건에 의해(예를 들어, 세포내 글루타티온에 의한 환원을 통해) 제거될 수 있다.

[0241] 일부 실시형태에서, 가역적으로 변형된 뉴클레오타이드는 글루타티온-민감성 모이어티를 포함한다. 전형적으로, 올리고뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드간 이인산 결합에 의해 생성된 음전하를 마스킹하고 세포 흡입 및 뉴클레아제 저항성을 개선하기 위해 시클릭 디설파이드 모이어티로 화학적으로 변형된다. 미국 특허 출원 공개 제2011/0294869호, 국제 특허 출원 공개 제WO 2014/088920호 및 제WO 2015/188197호, 및 문헌[Meade et al. (2014) Nat. Biotechnol 32:1256-63]을 참조한다. 뉴클레오타이드간 이인산 결합의 이러한 가역적 변형은 시토졸(예를 들어, 글루타티온)의 환원 환경에 의해 세포내에서 절단되도록 설계된다. 이전 예는 세포 내부에서 절단가능한 것으로 보고된 중화 포스포트리에스터 변형을 포함한다(예를 들어, 문헌[Dellinger et al. (2003) J. Am. Chem. Soc. 125:940-50] 참조).

[0242] 일부 가역적 변형은 올리고뉴클레오타이드가 뉴클레아제 및 다른 가혹한 환경 조건(예를 들어, pH)에 노출될 것

인 생체내 투여(예를 들어, 혈액 및/또는 세포의 리소좀/엔도좀 구획을 통한 전이) 동안 올리고뉴클레오타이드를 보호한다. 세포외 공간에 비해 글루타티온의 수준이 더 높은 세포의 세포질로 방출되면 변형이 가역되어 절단된 올리고뉴클레오타이드가 생성된다. 가역적인 글루타티온-민감성 모이어티를 사용하여, 비가역적인 화학적 변형을 사용하여 이용 가능한 옵션과 비교할 때, 입체적으로 더 큰 화학적 기를 올리고뉴클레오타이드에 도입하는 것이 가능하다. 이는 이러한 더 큰 화학적 기가 세포질에서 제거될 것이므로 세포의 세포질 내부에서 올리고뉴클레오타이드의 생물학적 활성을 방해하지 않아야 하기 때문이다. 그 결과로서, 이들 더 큰 화학적 기는 뉴클레아제 저항성, 친유성, 전하, 열 안정성, 특이성 및 감소된 면역원성과 같은 다양한 이점을 올리고뉴클레오타이드에 부여하도록 조작될 수 있다. 일부 실시형태에서, 글루타티온-민감성 모이어티의 구조는 이의 방출의 동역학을 변형시키도록 조작될 수 있다.

[0243] 일부 실시형태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 뉴클레오타이드의 당에 부착된다. 특정 실시형태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 변형된 뉴클레오타이드의 당의 2'-탄소에 부착된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 글루타티온-민감성 모이어티는 특히 변형된 뉴클레오타이드가 올리고뉴클레오타이드의 5'-말단 뉴클레오타이드인 경우 당의 5'-탄소에 부착된다. 추가적으로 또는 대안적으로, 글루타티온-민감성 모이어티는 특히 변형된 뉴클레오타이드가 올리고뉴클레오타이드의 3'-말단 뉴클레오타이드인 경우 당의 3'-탄소에 부착된다. 일부 실시형태에서, 글루타티온-민감성 모이어티는 술포닐 기를 포함한다(예를 들어, 국제 특허 출원 공개 제WO 2018/039364호 참조).

[0244] VI. 표적화 리간드: 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)를 하나 이상의 세포 또는 하나 이상의 기관에 표적화하는 것이 바람직하다. 이러한 전략은 다른 기관에서 바람직하지 않은 효과를 피하거나 그로부터 이익을 얻지 못할 세포, 조직 또는 기관에 대한 올리고뉴클레오타이드의 과도한 손실을 피하는 데 도움이 될 수 있다. 따라서, 올리고뉴클레오타이드는 조직, 세포, 또는 기관에 표적화 및/또는 전달을 용이하게 하도록(예를 들어, 간에 올리고뉴클레오타이드를 전달하는 것을 용이하게 하도록) 변형될 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 간의 간세포로의 전달을 용이하게 하도록 변형된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 표적화 리간드(들)에 접합된 적어도 하나의 뉴클레오타이드(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 초과의 뉴클레오타이드)를 포함한다.

[0245] 예시적인 표적화 리간드는 탄수화물, 아미노당, 콜레스테롤, 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 또는 단백질(예를 들어, 항체 또는 항체 단편)의 일부, 또는 지질을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 압타머이다. 예를 들어, 표적화 리간드는 종양 맥관구조 또는 신경교종 세포를 표적화하기 위한 Arg-Gly-Asp(RGD) 펩타이드, 종양 맥관구조 또는 스토마를 표적화하기 위한 Cys-Arg-Glu-Lys-Ala(CREKA) 펩타이드, 트랜스페린, 락토페린, 또는 중추신경계(CNS) 맥관구조에서 발현되는 트랜스페린 수용체를 표적화하기 위한 앱타머, 또는 신경교종 세포에서 EGFR을 표적화하기 위한 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR) 항체이다. 특정 실시형태에서 표적화 리간드는 하나 이상의 GalNAc 모이어티이다.

[0246] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)의 뉴클레오타이드는 각각 별도의 표적화 리간드에 접합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 2 내지 4개의 뉴클레오타이드 각각은 별도의 표적화 리간드에 접합된다. 다른 실시형태에서 표적화 리간드는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 어느 한 말단에서 2 내지 4개의 뉴클레오타이드에 접합될 수 있어서(예를 들어, 표적화 리간드는 센스 가닥 또는 안티센스 가닥의 5' 또는 3' 말단 상의 2 내지 4개의 뉴클레오타이드 오버행 또는 연장부에 접합됨), 표적화 리간드는 칫솔모와 유사하고, 올리고뉴클레오타이드는 칫솔과 유사하다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 5' 또는 3' 말단에 스템 루프를 포함하고, 스템 루프의 L의 1, 2, 3 또는 4개의 뉴클레오타이드는 표적화 리간드에 개별적으로 접합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 센스 가닥의 3' 말단에 스템 루프를 포함하고, 여기서 스템 루프의 L은 트라이L 또는 테트라L을 포함하고, 트라이L 또는 테트라L의 3 또는 4개의 뉴클레오타이드는 각각 표적화 리간드에 개별적으로 접합된다.

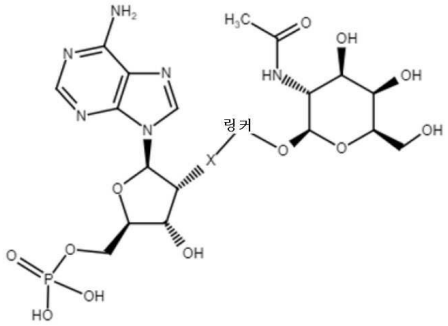
[0247] GalNAc는 ASGPR에 대한 고친화도 리간드이며, 이는 주로 간세포의 사인곡선 표면에서 발현되며, 말단 갈락토스 또는 GalNAc 잔기(아시알로당단백질)를 함유하는 순환 당단백질에 결합, 내재화 및 후속 제거에 중요한 역할을 한다. 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드에 대한 GalNAc 모이어티의 접합(간접 또는 직접)은 세포 상에서 발현된 ASGPR에 이들을 표적화하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나 이상의 GalNAc 모이어티에 접합되고, 여기서 GalNAc 모이어티는 올리고뉴클레오타이드를 인간 간 세포(예를 들어, 인간 간세포) 상에서 발현된 ASGPR로 표적화한다.

[0248] 올리고뉴클레오타이드는 일가 GalNAc에 직접 또는 간접적으로 접합된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타

이드는 1개 초과의 일가 GalNAc에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된다 (즉, 2, 3, 또는 4개의 일가 GalNAc 모이어티에 접합되고, 전형적으로 3 또는 4개의 일가 GalNAc 모이어티에 접합된다). 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 하나 이상의 이가 GalNAc, 삼가 GalNAc 또는 사가 GalNAc 모이어티에 접합된다.

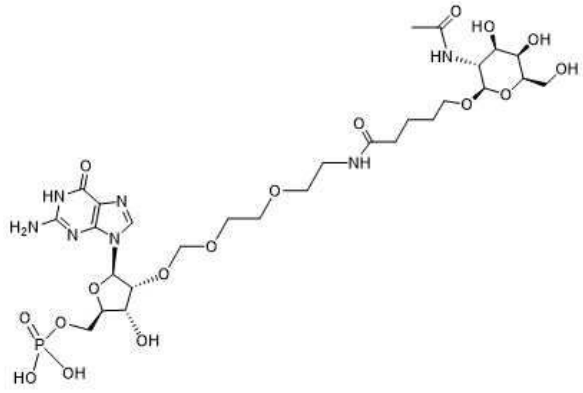
[0249] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드의 1개 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6)의 뉴클레오타이드는 각각 GalNAc 모이어티에 접합될 수 있다. 일부 실시형태에서, L의 2 내지 4개의 뉴클레오타이드 각각은 별개의 GalNAc에 접합된다. 다른 실시형태에서 트라이L의 1 내지 3개의 뉴클레오타이드 각각은 별개의GalNAc에 접합된다. 일부 실시형태에서, 표적화 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 어느 한 말단에서 2 내지 4 뉴클레오타이드에 접합되어(예를 들어, 리간드는 센스 또는 안티센스 가닥의 5' 또는 3' 말단 상의 2 내지 4 뉴클레오타이드 오버행 또는 연장부에 접합되어), GalNAc 모이어티는 칫솔모와 유사하고, 올리고뉴클레오타이드는 칫솔과 유사하다. 일부 실시형태에서, GalNAc 모이어티는 센스 가닥의 뉴클레오타이드에 접합된다. 예를 들어, 4개의 GalNAc 모이어티는 센스 가닥의 L 내의 뉴클레오타이드에 접합되며, 여기서 각 GalNAc 모이어티는 1개의 뉴클레오타이드에 접합된다. 특정 실시형태에서 3개의 GalNAc 모이어티는 센스 가닥의 L에 있는 뉴클레오타이드에 접합되며, 여기서 각 GalNAc 모이어티는 1개의 뉴클레오타이드에 접합된다.

[0250] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서의 올리고뉴클레오타이드는 하기에 도시된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 임의의 링커를 통해서 트라이L 및 테트라L의 임의의 하나 이상의 뉴클레오타이드에 부착된 GalNAc를 포함한다(X=헤테로원자):



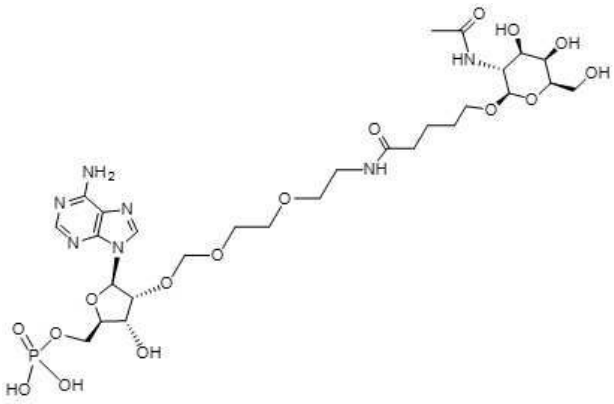
[0251] .

[0252] 특정 실시형태에서 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 하기에 도시된 바와 같이, 2'-아미노다이에톡시메탄올-구아닌-GalNAc 또는 [ademG-GalNAc]로서 지칭된 구아닌 뉴클레오타이드에 부착된 1가 GalNAc를 포함한다:



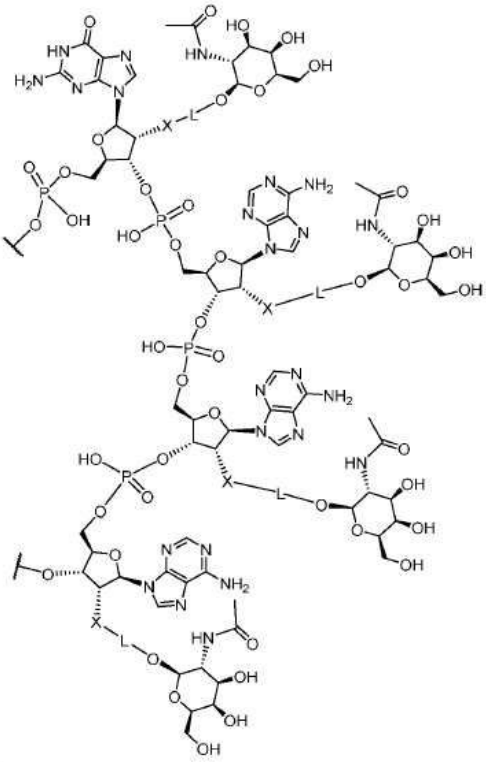
[0253] .

[0254] 특정 실시형태에서 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 하기에 도시된 바와 같이, 2'-아미노다이에톡시메탄올-아데닌-GalNAc 또는 [ademA-GalNAc]로서 지칭된 아데닌 뉴클레오타이드에 부착된 1가 GalNAc를 포함한다:



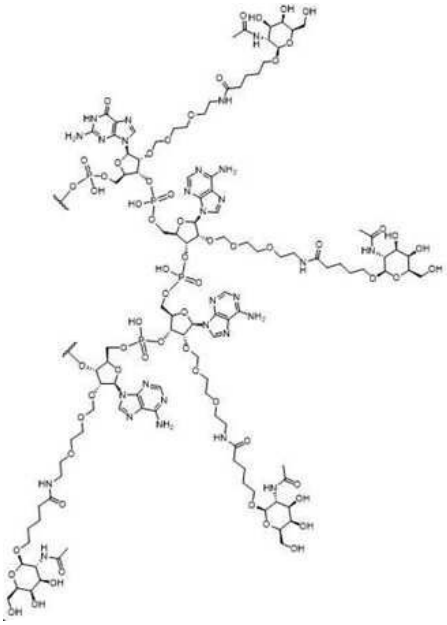
[0255]

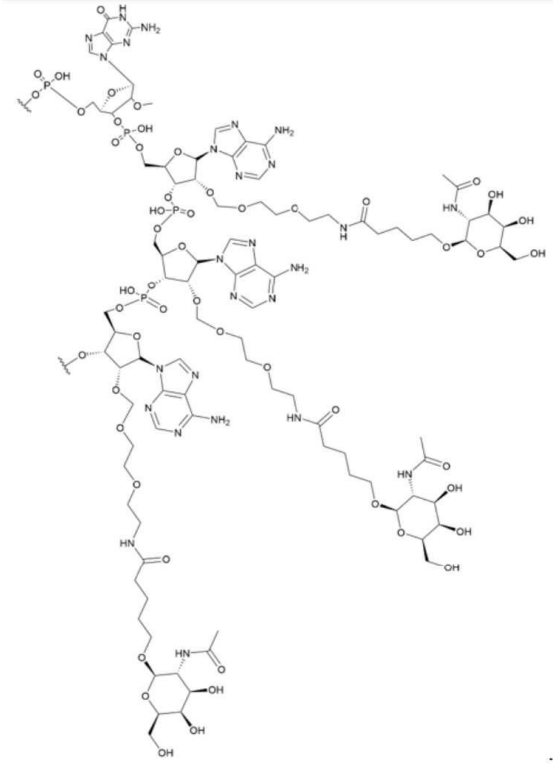
[0256] 이러한 접합의 예는 뉴클레오타이드 서열 GAAA(L = 링커, X = 헤테로원자)인 5'에서 3'까지를 갖는 테트라L에 대해 아래에 도시되었으며, 여기서 스템 부착점이 도시되었다. 이러한 테트라L은, 예를 들어, 표 3 및 4에 열거된 센스 가닥의 위치 27-30에 그리고 도 1에 도시된 바와 같이 존재한다. 하기 화학식에서, 는 올리고뉴클레오타이드 가닥에 대한 부착 지점을 설명하기 위해 사용된다:



[0257]

[0258] 적절한 방법 또는 화학(예를 들어, 클릭 화학)을 사용하여 표적화 리간드를 뉴클레오타이드에 결합된다. 뉴클레오타이드에 표적화 리간드를 접합시키는 한 가지 방식은 클릭 링커를 사용하는 것이다. 일부 실시형태에서, 아세탈-기반 링커는 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 중 어느 하나의 뉴클레오타이드에 표적화 리간드를 접합시키기 위해 사용된다. 아세탈계 링커는 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 제WO 2016/100401호에 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 링커는 불안정한 링커이다. 그러나, 다른 실시형태에서, 링커는 안정하다. 5' 내지 3', 뉴클레오타이드 GAAA를 갖는 테트라L에 대한 예가 아래에 도시되며, 여기서 GalNAc 모이어티는 아세탈 링커를 사용하여 루프의 뉴클레오타이드에 부착된다. 이러한 루프는, 예를 들어, 표 3 또는 표 4에 열거된 센스 가닥 중 임의의 하나의 위치 27-30에 존재한다. 상기 화학식에서, 는 올리고뉴클레오타이드 가닥에 대한 부착 지점이다:

[0259]  또는

[0260] .

[0261] 일부 실시형태에서, 표적화 리간드(예를 들어, GalNAc 모이어티)와 올리고뉴클레오타이드 사이에(예를 들어, 길이가 최대 3, 4, 5, 또는 6 bp의) 듀플렉스 연장이 제공된다. 다른 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 이에 접합된 GalNAc를 갖지 않는다.

[0262] 제형 및 약제학적 조성물

[0263] 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 트리플루오로아세테이트 염, 아세테이트 염 또는 히드로클로라이드 염)은 제형 또는 약제학적 조성물 내로 혼입된다. 올리고뉴클레오타이드 사용을 용이하게 하기 위해 다양한 제형이 개발되었다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 분해를 최소화하거나, 전달 및/또는 흡입을 용이하게 하거나, 또는 제형 내의 올리고뉴클레오타이드에 또 다른 유익한 특성을 제공하는 제형을 사용하여 개체 또는 세포 환경에 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 완충 용액, 예컨대, 인산염 완충 식염수 용액, 리포좀, 미셀 구조, 및 캡시드 중에 제형된다.

[0264] 생체내 적합성 및 효과를 개선하기 위해, 올리고뉴클레오타이드는 다수의 무기 및 유기 산/염기 중 임의의 것과 반응하여 약제학상 허용 가능한 산/염기 부가 염을 형성할 수 있다. 이들을 제조하기 위한 약제학적으로 허용 가능한 염 및 일반적인 방법은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use," 2nd Revised Edition (Wiley-VCH, 2011] 참조). 본 명세서에 사용하기 위한 약제학적으로 허용 가능한 염은 나트륨, 트리플루오로아세테이트, 하이드로클로라이드 및 아세테이트 염을 포함한다.

[0265] 본원의 양이온성 지질을 갖는 올리고뉴클레오타이드의 제형은 세포 내로의 올리고뉴클레오타이드의 형질감염을 용이하게 하기 위해 사용된다. 예를 들어, 양이온성 지질, 예컨대 리포펙틴, 양이온성 글리세롤 유도체, 및 다중양이온성 분자(예를 들어, 폴리리신)가 사용될 수 있다. 적합한 지질에는 올리고펙타민(ThermoFisher Technologies), 리포펙타민(Life Technologies), NC388(Ribozyme Pharmaceuticals, Inc.) 또는 FuGene 6(Roche)가 포함되며, 이들 모두는 제조업체의 지침에 따라 사용된다.

[0266] 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서의 제형은 리포솜, 지질, 지질 복합체, 마이크로스피어, 마이크로입자, 나노스피어, 또는 나노입자 (예컨대 지질 나노입자)를 포함하거나, 또는 이를 필요로 하는 개체의 세포, 조직, 기관, 또는 신체에 투여하기 위해 달리 제형화될 수 있다(예를 들어, 문헌[Remington, "The Science and Practice of Pharmacy" (L.V. Allen Jr., ed., 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2013] 참조).

[0267] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 제형은 부형제를 추가로 포함하며, 이는 활성 성분의 개선된 안정성, 개선된 흡수, 개선된 용해도 및/또는 치료학적 향상을 조성물에 부여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 부형제는 완충제(예를 들어, 시트르산나트륨, 인산나트륨, Tris 염기 또는 수산화나트륨) 또는 비히클(예를 들어, 완충된 용액, 페트롤라툼, 다이메틸 설폭사이드 또는 광유)이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 저장 수명을 연장하기 위해 동결건조된 다음, 사용(예를 들어, 개체에 투여) 전 용액으로 제조된다. 따라서, 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약제학적 조성물 중의 부형제는 동결보호제(예를 들어, 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐피롤리돈) 또는 붕괴 온도 조절제(collapse temperature modifier)(예를 들어, 덱스트란, Ficoll™ 또는 젤라틴)이다.

[0268] 약제학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 양립가능하도록 제형화된다. 투여 경로는 비경구(예를 들어, 정맥내, 근육내, 복강내, 피내 및 피하), 경구(예를 들어, 흡입), 경피(예를 들어, 국소), 경점막 및 직장 투여를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0269] 주사용에 적합한 약제학적 조성물은 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액(여기서, 수용성임) 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리학적 식염수, 정균수, 크레모포어 EL™(BASF) 또는 인산염 완충 식염수(PBS)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 뿐만 아니라 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질이다. 많은 실시형태에서, 조성물 내에 등장성제, 예를 들어, 당, 폴리알코올, 예컨대, 만니톨, 소르비톨 및/또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 멸균 주사가능한 용액은 선택된 용매 중에 필요한 양으로 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드를 필요에 따라 상기 열거된 성분들 중 하나 또는 조합을 포함하는 선택된 용매에 혼입시킨 후, 여과된 멸균에 의해 제조된다.

[0270] 더욱이, 약제학적 조성물은 적어도 약 0.1%의 치료제(예를 들어, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 이상) 또는 그 이상을 포함하지만, 치료제의 백분율은 총 조성물의 중량 또는 부피의 약 1% 내지 약 80% 또는 그 이상일 수 있다. 용해도, 생체이용률, 생물학적 반감기, 투여 경로, 제품 저장 수명, 뿐만 아니라 다른 약리학적 고려사항들과 같은 인자들이 이러한 약제학적 제형들을 제조하는 기술 분야의 당업자에 의해 고려될 것이며, 이와 같이, 다양한 투여량 및 치료 요법들이 바람직할 수 있다.

[0271] 몇몇 예들이 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드들 중 적어도 하나의 간-표적화된 전달에 관한 것이지만, 다른 조직들의 표적화가 또한 고려된다.

[0272] 키트

[0273] 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi)는 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 이상, 및 사용 지침서를 포함하는 키트에 혼입될 수 있다. 일부 실시형태에서, 키트는 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드, 및 키트 및/또는 이의 임의의 성분의 사용을 위한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물을 포함한다. 다른 실시형태에서, 키트는 적합한 용기, 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드, 하나 이상

의 대조군, 및 다양한 완충제, 시약, 효소, 및 당업계에 공지된 다른 표준 성분을 포함한다.

[0274] 일부 실시형태에서, 용기는 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드가 배치되고, 일부 실시형태에서는 적합하게 분취되는 적어도 하나의 바이알, 웰, 시험관, 플라스크, 병, 주사기, 또는 다른 용기 수단일 수 있다. 추가의 성분이 제공되는 다른 실시형태에서, 키트는 이 성분이 배치되는 추가의 용기를 포함한다. 키트는 또한 상업적 판매를 위해 밀접하게 감금된(close confinement) 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 및 임의의 다른 시약을 포함하기 위한 수단을 포함한다. 이러한 용기는 원하는 바이알이 보유되는 사출 또는 블로우-성형된 플라스틱 용기를 포함한다. 용기 및/또는 키트는 사용 및/또는 경고에 대한 지침이 있는 라벨링을 포함한다.

[0275] 일부 실시형태에서, 키트는 본 명세서의 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 또는 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 약학적 조성물 및 이를 필요로 하는 개체에서 SCAP 활성과 관련된 질환, 장애, 또는 병태의 치료 또는 진행을 지연시키기 위한 지침서 포함한다.

[0276] 방법

[0277] 제조 방법

[0278] 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi)는 예를 들어, 기존의 핵산 고체 상 합성과 같은 당업자에게 공지된 방법 및/또는 기술을 사용하여 제조된다. 올리고뉴클레오타이드의 폴리뉴클레오타이드는 표준 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오시드 전구체(예를 들어, 포스포라미다이트)를 이용하여 적합한 핵산 합성기 상에서 어셈블링된다. DNA/RNA 합성기를 포함하는 자동화된 핵산 합성기는 예를 들어, Applied Biosystems(미국 캘리포니아주 포스터 시티), BioAutomation(미국 텍사스주 어빙) 및 GE Healthcare Life Sciences(미국 펜실베이니아주 피츠버그 소재)로부터 상업적으로 입수가능하다.

[0279] 당업자가 이해하는 바와 같이, 올리고뉴클레오타이드를 합성하는 다른 방법 및/또는 기술이 사용될 수 있다. 추가로, 다양한 합성 단계는 원하는 화합물을 제공하기 위해 대안적인 서열 또는 순서로 수행된다. 올리고뉴클레오타이드를 합성하는 데 유용한 다른 합성 화학 변환(예를 들어, 염기 상에 존재하는 히드록실, 아미노 등에 대한) 보호기, 및 보호기 방법론(보호 및 탈보호)은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers (1989); Greene & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley & Sons (1991); Fieser & Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1994); 및 Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1995)]에 기재되어 있다.

[0280] 사용 방법

[0281] I. 세포, 조직, 기관, 및 유기체에서 SCAP 활성을 감소시키는 방법: 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)는 세포, 조직, 기관, 또는 개체에서 SCAP mRNA, SCAP 단백질 및/또는 SCAP 활성을 감소시키는 데 사용된다. 방법은 본 명세서에 기재된 단계를 포함하고, 이들은 기재된 바와 같은 순서로 수행될 수 있지만 반드시 그런 것은 아니다. 그러나 다른 서열도 생각할 수 있다. 더욱이, 개별 또는 다수의 단계들은 병렬로 및/또는 시간적으로 중첩하여 및/또는 개별적으로 또는 다수의 반복된 단계들로 수행된다. 또한, 방법은 추가적인, 지정되지 않은 단계를 포함한다.

[0282] 상기 방법은 SCAP 활성을 감소시키기 위한 본 명세서의 유효량의 임의의 올리고뉴클레오타이드를 세포, 세포의 집단, 조직, 기관, 또는 개체에 접촉 또는 전달하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 감소된 SCAP 활성은 세포에서 SCAP mRNA, SCAP 단백질 및/또는 SCAP 활성의 양 또는 수준의 감소를 측정함으로써 결정된다.

[0283] 적절한 세포 유형과 관련하여, 세포 유형은 mRNA를 발현하는 임의의 세포(예를 들어, 간세포, 대식세포, 단핵구-유래 세포, 전립선암 세포, 뇌의 세포, 내분비 조직, 골수, 림프절, 폐, 담낭, 간, 십이지장, 소장, 췌장, 신장, 위장관, 방광, 지방 및 연조직, 및 피부)이다. 일부 실시형태에서, 세포는 개체로부터 수득된 1차 세포이다. 일부 실시형태에서, 1차 세포는 세포가 실질적으로 유지되는 자연 표현형 특성이 되도록 제한된 수의 계대를 거쳤다. 일부 실시형태에서, 세포는 생시험과내, 생체내, 또는 시험관내 세포(즉, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 이상이 배양물 중 세포 또는 세포가 존재하는 유기체에 전달될 수 있도록)이다.

[0284] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 올리고뉴클레오타이드를 함유하는 용액을 주입하는 것, 올리고뉴클레오타이드에 의해 덮인 입자에 의해 충격을 가하는 것, 세포 또는 세포 집단을 올리고뉴클레오타이드를 함유하는 용액에 노출시키는 것, 또는 올리고뉴클레오타이드의 존재 하에 세포막을 전기천공하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 핵산 전달 방법을 사용하여 세포 또는 세포 집단에 전달된다.

올리고뉴클레오타이드를 세포에 전달하기 위한 당업계에 공지된 다른 방법, 예를 들어 지질-매개 담체 수송, 화학적-매개 수송, 및 양이온성 리포솜 형질감염, 예컨대 인산칼슘 등이 사용된다.

[0285] 감소된 SCAP 활성은 SCAP 유전자 발현과 관련된 세포 또는 세포들의 집단의 하나 이상의 분자, 특성 또는 특징을 평가하는 검정 또는 기술에 의해(예를 들어, SCAP 활성 바이오마커를 사용하여) 또는 세포 또는 세포들의 집단(예를 들어, SCAP mRNA 또는 SCAP 단백질 및/또는 SCAP 활성)에서 SCAP 활성을 직접 나타내는 분자를 평가하는 검정 또는 기술에 의해 결정된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드가 SCAP 활성을 감소시키는 정도는 올리고뉴클레오타이드와 접촉된 세포 또는 세포의 집단 내의 SCAP 활성을 대조군 세포 또는 세포 집단(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드와 접촉되지 않거나 대조군 올리고뉴클레오타이드와 접촉되지 않은 세포 또는 세포 집단)과 비교함으로써 평가된다. 일부 실시형태에서, 대조군 세포 또는 세포 집단에서 SCAP 활성의 대조군 양 또는 수준은 사전결정되어, 검정 또는 기술이 수행되는 모든 경우에 대조군 양 또는 수준이 측정될 필요가 없다. 미리 결정된 레벨 또는 값은 중앙값(median) 또는 평균값(mean)과 같은 단일 컷오프 값(single cut-off value)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 형태를 취한다.

[0286] 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드를 세포 또는 세포 집단에 접촉 또는 전달하는 것은 감소된 SCAP 활성을 초래한다. 일부 실시형태에서, 감소된 SCAP 활성은 올리고뉴클레오타이드와 접촉되지 않거나 대조군 올리고뉴클레오타이드와 접촉되지 않은 세포 또는 세포 집단에서 SCAP 활성의 대조군 양 또는 수준에 비례한다. 일부 실시형태에서, 감소된 SCAP 활성은 SCAP 활성의 대조군 양 또는 수준에 비하여 약 1% 또는 그 미만, 약 5% 또는 그 미만, 약 10% 또는 그 미만, 약 15% 또는 그 미만, 약 20% 또는 그 미만, 약 25% 또는 그 미만, 약 30% 또는 그 미만, 약 35% 또는 그 미만, 약 40% 또는 그 미만, 약 45% 또는 그 미만, 약 50% 또는 그 미만, 약 55% 또는 그 미만, 약 60% 또는 그 미만, 약 70% 또는 그 미만, 약 80% 또는 그 미만, 또는 약 90% 또는 그 미만이다. 일부 실시형태에서, SCAP 활성의 대조군 양 또는 수준은 본 명세서에서 올리고뉴클레오타이드와 접촉하지 않은 세포 또는 세포 집단에서 SCAP mRNA, SCAP 단백질 및/또는 SCAP 활성의 양 또는 수준이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서의 방법에 따라 세포 또는 세포 집단에 올리고뉴클레오타이드를 전달하는 효과는 임의의 유한한 기간 또는 시간의 양(예를 들어, 분, 시간, 일, 주 및/또는 개월) 후에 평가된다. 예를 들어, SCAP 활성은 적어도 약 4시간, 약 8시간, 약 12시간, 약 18시간, 또는 약 24시간에 세포 또는 세포 집단에서 결정된다. 대안적으로, SCAP 활성은 올리고뉴클레오타이드를 세포 또는 세포 집단에 접촉 또는 전달한 후 적어도 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 약 14일, 약 21일, 약 28일, 약 35일, 약 42일, 약 49일, 약 56일, 약 63일, 약 70일, 약 77일, 또는 약 84일 또는 그 이상 후에 세포 또는 세포 집단에서 결정된다. 다른 실시형태에서 SCAP 활성은 올리고뉴클레오타이드를 세포 또는 세포 집단에 접촉 또는 전달한 후 적어도 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 또는 약 6개월 또는 그 이상 후에 세포 또는 세포 집단에서 결정된다.

[0287] 일부 실시형태에서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 세포에서 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 가닥(예를 들어, 센스 및 안티센스 가닥)을 발현하도록 조작된 이식유전자(transgene)의 형태로 전달된다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드는 본 명세서의 임의의 올리고뉴클레오타이드를 발현하도록 조작된 이식유전자를 사용하여 전달된다. 이식유전자는 바이러스 벡터(예를 들어, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 백시니아 바이러스, 폭스바이러스, 아데노-관련 바이러스, 또는 헤르페스 심플렉스 바이러스) 또는 비바이러스 벡터(예를 들어, 플라스미드 또는 합성 mRNA)를 사용하여 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이식유전자는 개체에 직접 주입된다.

[0288] II. 치료 방법:

[0289] SCAP 활성과 관련된 질환, 장애, 또는 병태를 앓고 있거나, 이를 앓고 있는 것으로 의심되거나, 이의 발병의 위험이 있는 개체를 치료하는 방법은 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 중 적어도 하나 이상(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)을 개체에 투여하는 단계를 포함한다. 추가적으로, 개체에서 SCAP 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 개시 또는 진행을 치료하거나 약화시키는 방법은 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 이상을 사용하는 것을 포함한다. 또한, SCAP 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 개체에서 하나 이상의 치료적 이점을 달성하는 방법은 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 이상을 제공하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 개체는 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 중 임의의 하나 이상의 치료 유효량을 투여함으로써 치료될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료는 SCAP 활성을 감소시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 개체는 치료적으로 치료된다. 일부 실시형태에서, 개체는 예방적으로 치료된다. 이러한 모든 실시형태에서, 관심 올리고뉴클레오타이드는 표 3 또는 4로부터 선택된다.

[0290] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은 SCAP 활성이 개체에서 감소되도록 SCAP 활성과 관련된 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 개체에 투여되어, 개체를 치료한다. 일부 실시형태에서, SCAP mRNA의 양 또는 수준은 개체에서 감소된다. 다른 실시형태에서, SCAP 단백질의 양 또는 수준은 개체에서 감소된다. 또 다른 실시형태에서, SCAP 활성의 양 또는 수준은 개체에서 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 간 TG(예를 들어, 간의 하나 이상의 TG(들) 또는 총 TG) 및/또는 콜레스테롤의 양 또는 수준은 개체, 특히 간에서 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 간 염증의 양 또는 수준이 감소될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 간 섬유증의 수준의 양이 감소된다. 또 다른 실시형태에서, 혈장 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 혈장 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 혈장 시토케라틴 18(CK-18), 또는 심지어 혈장 N-말단 유형 III 콜라겐 프로펩타이드(Pro-C3)의 양 또는 수준이 감소된다. 상기 개시된 임의의 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 서열번호 532, 531, 605, 657, 705, 717 및 745 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 센스 가닥, 및 서열번호 524, 532, 606, 658, 706, 718 및 746 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다.

[0291] 일부 실시형태에서, SCAP 활성은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하기 전의 SCAP 활성과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 다른 실시형태에서 SCAP 활성은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여하지 않거나 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료를 투여한 개체(예를 들어, 참조 또는 대조군 개체)에서의 SCAP 활성과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다.

[0292] 일부 실시형태에서, SCAP mRNA의 양 또는 수준은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하기 전의 SCAP mRNA의 양 또는 수준과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, SCAP mRNA의 양 또는 수준은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여하지 않거나 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료를 투여한 개체(예를 들어, 참조 또는 대조군 개체)에서의 SCAP mRNA의 양 또는 수준과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다.

[0293] 특정 실시형태에서, SCAP 단백질의 양 또는 수준은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하기 전의 SCAP 단백질의 양 또는 수준과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 다른 실시형태에서, SCAP 단백질의 양 또는 수준은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여하지 않거나 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료를 투여한 개체(예를 들어, 참조 또는 대조군 개체) 내의 SCAP 단백질의 양 또는 수준과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다.

[0294] 특정 실시형태에서 SCAP 활성의 양 또는 수준은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하기 전의 SCAP 활성의 양 또는 수준과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다. 일부 실시형태에서, SCAP 활성의 양 또는 수준은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여하지 않거나 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료를 투여한 개체(예를 들어, 참조 또는 대조군 개체)에서의 SCAP 활성의 양 또는 수준과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 99% 초과만큼 감소된다.

[0295] 특정 실시형태에서, TG, 특히 간 TG의 양 또는 수준은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하기 전의 TG의 양 또는 수준과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 또는 99% 초과만큼 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, TG의 양 또는 수준은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물을 투여하지 않거나 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료를 투여한 개체(예를 들어, 참조 또는 대조군 개체) 내의 TG의 양 또는 수준과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약

45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과만큼 감소된다.

[0296] 특정 실시형태에서, 콜레스테롤, 특히 간 콜레스테롤의 양 또는 수준은 개체에서 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 이의 약제학적 조성물의 투여 전 콜레스테롤의 양 또는 수준과 비교할 때 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과만큼 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, 콜레스테롤의 양 또는 수준은 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드 또는 약제학적 조성물이 투여되지 않은 개체(예를 들어, 참조 또는 대조군 개체) 또는 대조군 올리고뉴클레오타이드, 약제학적 조성물 또는 치료제가 투여된 개체에서의 콜레스테롤의 양 또는 수준과 비교할 때 개체에서 적어도 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 99% 또는 99% 초과만큼 감소된다.

[0297] 여기서, SCAP 활성, SCAP mRNA, SCAP 단백질, SCAP 활성, 간 TG, 간 콜레스테롤 또는 이들의 임의의 조합의 양 또는 수준은 세포(예를 들어, 간세포), 세포들의 집단 또는 그룹(예를 들어, 오가노이드), 조직(예를 들어, 간 조직), 샘플(예를 들어, 간 생검 샘플), 기관(예를 들어, 간), 혈액 또는 이들의 분획(예를 들어, 혈장), 또는 개체로부터 획득되거나 단리된 임의의 다른 생물학적 물질에서 감소된다. 일부 실시형태에서, SCAP 활성, SCAP mRNA, SCAP 단백질, SCAP 활성, TG, 콜레스테롤 또는 이들의 임의의 조합의 양 또는 수준은 개체로부터 수득되거나 단리된 하나 초과의 유형의 세포(예를 들어, 간세포 및 하나 이상의 다른 유형(들)의 세포), 하나 초과의 군의 세포, 하나 초과의 유형의 조직(예를 들어, 간 조직 및 하나 이상의 다른 유형(들)의 조직), 하나 이상의 유형의 샘플(예를 들어, 간 생검 샘플 및 하나 이상의 다른 유형(들)의 생검 샘플), 하나 이상의 기관(예를 들어, 간 및 하나 이상의 다른 기관(들)), 하나 초과의 혈액 분획(예를 들어, 혈장 및 하나 이상의 다른 혈액 분획(들))에서 감소된다.

[0298] SCAP 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태의 예는 개체에서 AH, ALD, CCA, 간경변증, 간 섬유증, 간 염증, HCC, 간 지방증, NAFLD, NASH 및 PSC뿐만 아니라 관련 질환, 장애, 병태, 예컨대, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고중성지방혈증, ASCVD, 당뇨병 및/또는 비만 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0299] 높은 특이성으로 인해, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드는 세포, 조직 또는 기관(예를 들어, 간)의 표적 유전자의 mRNA를 특이적으로 표적화한다. 질환을 예방하는 데 있어서, 표적 유전자는 질환의 개시 또는 유지를 위해 필요하거나 질환에 걸릴 위험이 더 높은 것으로 식별된 유전자이다. 질환을 치료함에 있어서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 중 하나 이상은 질환을 나타내거나 매개할 책임이 있는 세포, 조직 또는 기관과 접촉하게 된다. 예를 들어, SCAP 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태와 관련된 야생형(즉, 천연) 또는 돌연변이된 유전자의 전부 또는 일부와 실질적으로 상보적인 올리고뉴클레오타이드가 관심있는 세포 또는 조직 유형, 예컨대 간세포 또는 다른 간 세포와 접촉하거나 그 내로 도입된다.

[0300] 일부 실시형태에서, 표적 유전자는 인간과 같은 임의의 포유동물로부터 유래한다. 임의의 유전자는 본 명세서의 방법에 따라 침묵될 수 있다. 더욱이, 본 명세서의 방법은 전형적으로 개체에게 본 명세서의 하나 이상의 올리고뉴클레오타이드의 치료 유효량, 즉 바람직한 치료 결과를 생성할 수 있는 양을 투여하는 것을 포함한다. 치료적으로 허용 가능한 양은 질환 또는 장애 또는 병태를 치료적으로 치료하는 양이다. 임의의 한 개체에 대한 적절한 투여량은 개체의 크기, 체표면적, 연령, 투여될 조성물, 조성물 중의 활성 성분(들), 투여 시간 및 경로, 일반적인 건강, 및 동시에 투여되는 다른 치료제를 포함하는 특정 인자에 의존할 것이다.

[0301] 상기 방법에서, 개체는 본 발명의 올리고뉴클레오타이드 또는 조성물 중 어느 하나를 장내(예를 들어, 경구, 위영양관에 의해, 십이지장 영양관에 의해, 위루술을 통해, 또는 직장으로), 비경구로(예를 들어, 피하 주사, 정맥내 주사 또는 주입, 동맥내 주사 또는 주입, 골내 주입, 근육내 주사, 뇌내 주사, 뇌내 심실 주사, 또는 경막내), 국소로(예를 들어, 피부(epicutaneous), 흡입, 점안액을 통해, 또는 점막을 통해), 또는 표적 기관(예를 들어, 개체의 간)으로 직접 주입하여 투여한다. 전형적으로, 올리고뉴클레오타이드 또는 조성물은 정맥내로 또는 피하로 투여된다.

[0302] 비제한적인 세트의 예로서, 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드 또는 조성물은 전형적으로 분기별(3개월마다 한 번), 격월별(2개월마다 한 번), 월별 또는 주별로 투여된다. 예를 들어, 올리고뉴클레오타이드 또는 조성물은 매주 또는 2주 또는 3주의 간격으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드 또는 조성물은 매일 투여된다. 일부 실시형태에서, 개체는 올리고뉴클레오타이드 또는 조성물의 하나 이상의 로딩 용량(loading dose)에 이어서 올리고뉴클레오타이드 또는 조성물의 하나 이상의 유지 용량(maintenance dose)이 투여된다.

[0303] 일부 실시형태에서, 개체는 인간, NHP, 또는 다른 포유동물이다. 다른 실시형태에서 개체는 개 또는 고양이와 같은 길들여진 동물; 말, 소, 돼지, 양, 염소, 또는 닭과 같은 가축; 및 마우스, 래트, 기니아 피그 또는 햄스터와 같은 동물이다.

[0304] III. 의학적 용도: 본 명세서의 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, ds 올리고뉴클레오타이드, 예컨대, RNAi 올리고뉴클레오타이드)는 SCAP 활성을 감소시키는 것으로부터 이익을 얻을 개체(예를 들어, SCAP 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 갖는 인간)를 치료하기 위해 사용되거나 또는 사용에 적합하게 된다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 SCAP 활성과 관련된 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 개체를 치료하는 데 사용하기 위해 제공되거나, 사용하기 위해 적응된다. 또한, 본 올리고뉴클레오타이드는 SCAP 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 치료하기 위한 약제 또는 약제학적 조성물의 제조에 사용하기 위해 제공되거나, 또는 사용하기 위해 적응 가능하다. 다른 실시형태에서 올리고뉴클레오타이드는 SCAP mRNA를 표적화하고 SCAP 활성을 감소시키는 데 (예를 들어, RNAi 경로를 통해) 사용하기 위해 제공되거나, 또는 사용하기 위해 적응될 수 있다. 다른 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드는 SCAP mRNA를 표적화하고 SCAP mRNA, SCAP 단백질, 및/또는 SCAP 활성의 양 또는 수준을 감소(SCAP 활성을 감소)시키는 데 사용하기 위해 제공되거나 또는 사용하기 위해 적응 가능하다.

[0305] 일부 실시형태에서, 방법은 SCAP 활성과 관련된 질환, 장애 또는 병태에 대한 마커(예를 들어, 바이오마커)를 가진 개체, 또는 이에 제한되지 않지만 SCAP mRNA, SCAP 단백질, SCAP 활성 또는 이들의 조합과 동일한 소인이 있는 사람에 기초하여 치료를 위한 개체를 선택하는 것을 포함한다. 유사하게, 그리고 하기에 상세히 기술되는 바와 같이, 상기 방법은 또한 예를 들어 SCAP 활성(예를 들어, SCAP 단백질 또는 다른 바이오마커)의 마커에 대한 기준선 값을 측정하거나 수득한 다음, 이러한 수득된 값을 하나 이상의 다른 기준선 값 또는 개체가 올리고뉴클레오타이드 중 하나 이상을 투여받은 후에 수득된 값과 비교하여 치료 효과를 평가하는 것과 같은 추가의 단계를 포함한다.

[0306] 실시예

[0307] 다음의 비제한적인 예들은 제한이 아닌 예시의 목적들을 위해 제공된다.

[0308] 올리고뉴클레오타이드의 합성

[0309] 실시예 1: ds RNAi 올리고뉴클레오타이드 제조

[0310] 올리고뉴클레오타이드 합성 및 정제: 실시예에서 ds RNAi 올리고뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 화학적으로 합성된다. 일반적으로, ds RNAi 올리고뉴클레오타이드는 19 내지 23량체 siRNA에 대해 기술된 바와 같은 고체 상 올리고뉴클레오타이드 합성 방법을 사용하여 합성된다(예를 들어, 문헌[Scaringe et al. (1990) Nucleic Acids Res. 18:5433-41 및 Usman et al. (1987) J. Am. Chem. Soc. 109:7845-45]; 또한 미국 특허 번호 5,804,683; 5,831,071; 5,998,203; 6,008,400; 6,111,086; 6,117,657; 6,353,098; 6,362,323; 6,437,117 및 6,469,158 참조).

[0311] 개별 RNA 가닥을 합성하고, 표준 방법(통합 DNA 기술)에 따라 HPLC 정제한다. 예를 들어, RNA 올리고뉴클레오타이드는 표준 기술(Damha & Olgivie (1993) Methods Mol. Biol. 20:81-114; Wincott et al. (1995) Nucleic Acids Res. 23:2677-84)을 사용하여 NAP-5 컬럼(Amersham Pharmacia Biotech; 뉴저지주 피스캐터웨이) 상에서 탈보호 및 탈염된 고체 상 포스포라미다이트 화학을 사용하여 합성된다. 올리고머는 15분 단계 선형 구배를 사용하는 Amersham Source 15Q 컬럼(1.0cm × 25cm; Amersham Pharmacia Biotech) 상의 이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피(IE-HPLC)를 사용하여 정제하였다. 구배는 90:10 완충제 A:B 내지 52:48 완충제 A:B로 다양하며, 여기서 완충제 A는 100mM Tris pH 8.5이고 완충제 B는 100mM Tris pH 8.5, 1M NaCl이다. 샘플을 260nm에서 모니터링하고, 전장 올리고뉴클레오타이드 종에 상응하는 피크를 수집하고, 모으고, NAP-5 칼럼 상에서 탈염하고, 동결건조하였다.

[0312] 각 올리고머의 순도를 Beckman PACE 5000(Beckman Coulter, Inc.) 상에서 모세관 전기영동(CE)에 의해 결정한다. CE 모세혈관은 100㎛ 내경을 가지며 ssDNA 100R Gel (Beckman-Coulter)을 함유한다. 전형적으로, 약 0.6 nmol의 올리고뉴클레오타이드를 모세관에 주사하고, 444V/cm의 전기장에서 진행시키고, 260 nm에서의 UV 흡광도에 의해 검출한다. 변성 Tris-Borate-7 M-우레아 런닝 완충제는 Beckman-Coulter로부터 구입하였다. 하기 기재된 실험에 사용하기 위해 CE에 의해 평가된 바와 같이 적어도 90% 순수한 올리고리보뉴클레오타이드가 수득된다. 화합물 아이덴티티는 제조업체의 권장 프로토콜에 따라 Voyager DE™ Biospectometry Work Station(Applied Biosystems)에서 매트릭스 보조 레이저 탈착 이온화 비행 시간(MALDI-TOF) 질량 분광법에 의해 검증된다. 모든 올리고머의 상대 분자량은 종종 예상 분자량의 0.2% 이내에서 얻어진다.

[0313] 듀플렉스 제조: ss RNA 올리고머를 100mM 아세트산칼륨, 30mM HEPES, pH 7.5를 갖는 듀플렉스 완충제 중에 재현탁하였다(예를 들어, 100 μM 농도로). 상보적 센스 및 안티센스 가닥은 동일한 몰량으로 혼합되어, 예를 들어 50 μM 듀플렉스의 최종 용액을 생성한다. 샘플을 RNA 완충제(IDT)에서 5분 동안 100℃로 가열하고 실온으로 냉각한 후 사용한다. ds RNA 올리고뉴클레오타이드는 -20℃에서 보관하고 ss RNA 올리고머는 -80℃에서 동결건조하거나 뉴클레아제가 없는 물에 보관한다.

[0314] 시험관내 기능

[0315] 실시예 2: 시험관내 SCAP 활성의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 조절 - DsiRNA-기반 화합물

[0316] SCAP 표적 서열 식별: SCAP 활성의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 저해제를 식별하기 위해, 컴퓨터-기반 알고리즘을 사용하여 RNAi 경로에 의한 SCAP 활성 저해를 검정하기에 적합한 SCAP 표적 서열을 계산적으로 생성한다. 이 알고리즘은 인간 SCAP mRNA의 적합한 SCAP 표적 서열(예를 들어, 서열번호 1)에 상보적인 RNAi 올리고뉴클레오타이드 안티센스(가이드) 가닥 서열을 제공한다. 본 알고리즘에 의해 식별된 안티센스 가닥 서열 중 일부는 또한 마우스 및 NHP SCAP mRNA의 상응하는 SCAP 표적 서열(예를 들어, 각각 서열번호 3 및 7)에 상보적이다. 이로부터, 192개의 ds RNAi 올리고뉴클레오타이드(DsiRNA 올리고뉴클레오타이드로서 포맷됨)가 생성되고, 각각은 알고리즘에 의해 식별된 SCAP 표적 서열에 대한 상보성 영역을 갖는 독특한 안티센스 가닥을 갖는다.

[0317] *시험관내 세포-기반 검정*: 192개의 DsiRNA 각각이 SCAP 활성을 저해하는 능력은 시험관내 세포-기반 검정을 통해 결정된다. 또한, 본 명세서에 나타낸 바와 같이, DsiRNA의 센스 가닥 및 안티센스 가닥에 대한 뉴클레오타이드 서열은 변형된 뉴클레오타이드 및 포스포로티오에이트 결합의 별개의 패턴이다. 간략히 설명하면, SCAP을 안정적으로 발현하는 Huh7 세포는 다중-웰 세포 배양 플레이트의 별도의 웰에서 각각의 DsiRNA(1.0nM)로 형질감염된다. 세포를 형질감염 후 24시간 동안 유지시킨 다음, 형질감염된 세포로부터의 나머지 SCAP mRNA의 수준을 TAQMAN®-기반 qPCR 검정을 사용하여 결정하였다. 2개의 qPCR 검정, 3' 검정 및 5' 검정을 사용하여 HEX 프로브(예를 들어, Hs HPRT-517-591 및 Hs SFRS9-569-712)에 의해 측정된 mRNA 수준을 결정한다.

[0318] 192개의 DsiRNA를 사용한 Huh7 세포-기반 검정의 결과를 표 1에 나타내었으며, 여기서 192개의 DsiRNA는 인간, 마우스 및 NHP SCAP mRNA와 상보적(삼중-공통)이거나 인간 및 NHP SCAP mRNA("이중-공통")에 상보적인 안티센스 가닥을 갖는다. 음성 대조군과 비교할 때 세포 내에 잔류하는 30% 이하의 SCAP mRNA를 초래하는 DsiRNA의 형질감염은 후보 SCAP 활성 저해제(본 명세서에서 "히트"로 지칭됨)로 간주된다.

표 1

Huh7 세포에서의 삼중-공통 및 이중-공통 DsiRNA SCAP mRNA 녹다운, 1.0nM 24 시간-5' 및 -3' 검정, 관류하는 mRNA %(Hs HPRT-517(HEX) 및 Hs SFRS9-569(HEX) 대 모의 대조군에 대해 정규화됨).

	HPRT-517 (HEX)		SFRS9-569 (HEX)		평균	
DsiRNA Oligo	관류하는 mRNA %	SEM %	관류하는 mRNA %	SEM %	관류하는 mRNA %	SEM %
1*	107.4	21.4	106.0	23.5	106.7	1.0
2*	68.9	10.1	52.8	6.2	60.9	11.4
3*	46.4	5.0	39.5	4.7	42.9	4.9
4*	93.2	8.5	72.0	9.6	82.6	15.0
5*	89.3	14.2	69.2	15.6	79.2	14.2
6*	115.4	17.5	115.4	8.0	115.4	0.0
7*	80.3	6.4	76.4	5.8	78.4	2.8
8*	131.0	17.9	126.5	9.7	128.8	3.2
9*	46.8	12.7	42.3	11.1	44.6	3.2
10*	55.4	6.7	53.2	5.4	54.3	1.6
11*	150.4	10.7	125.7	9.2	138.1	17.5
12*	124.7	34.5	122.0	31.5	123.4	1.9
13*	47.8	9.7	47.8	6.0	47.8	0.0
14*	118.5	61.1	132.8	62.8	125.6	10.1
15*	126.7	13.6	125.4	12.5	126.0	0.9
16*	87.3	15.4	91.4	15.7	89.3	2.9
17*	107.4	13.6	105.4	11.8	106.4	1.4
18*	132.1	8.8	133.6	12.2	132.8	1.1
19*	121.1	24.3	109.8	23.5	115.4	8.0
20*	30.5	6.2	36.1	8.3	33.3	3.9
21*	34.4	5.0	42.4	4.4	38.4	5.7
22*	59.7	7.7	67.7	6.8	63.7	5.6
23*	106.6	10.5	111.8	9.8	109.2	3.7
24*	10.5	3.5	9.1	4.4	9.8	1.0
25*	246.5	29.4	152.6	23.9	199.6	66.4
26*	52.0	4.5	41.1	4.5	46.5	7.7
27*	222.2	49.6	175.3	31.2	198.8	33.2
28*	207.2	57.5	156.9	39.5	182.0	35.6
29*	102.7	7.3	96.0	4.8	99.4	4.7
30*	62.1	7.1	70.3	12.4	66.2	5.8
31*	157.0	25.1	121.6	19.7	139.3	25.0
32*	129.3	59.1	131.1	36.6	130.2	1.3
33*	28.1	4.4	24.0	3.4	26.1	2.9
34*	152.3	77.3	166.5	76.4	159.4	10.0
35*	129.4	21.7	124.1	16.7	126.7	3.8
36*	90.1	17.6	89.9	16.3	90.0	0.1
37*	111.7	40.0	111.5	30.2	111.6	0.2

[0319]

[0320]

38*	66.9	11.5	73.6	12.5	70.2	4.7
39*	122.1	24.4	123.0	24.7	122.6	0.6
40*	100.7	11.1	93.5	15.4	97.1	5.1
41*	54.0	6.9	54.0	7.9	54.0	0.0
42*	29.3	12.8	39.4	14.5	34.3	7.1
43*	21.0	6.1	18.2	5.5	19.6	1.9
44*	25.5	5.1	29.8	6.3	27.6	3.0
45*	81.3	39.1	89.7	47.4	85.5	6.0
46*	73.8	23.5	83.3	25.4	78.5	6.7
47*	89.6	31.0	96.1	37.1	92.9	4.6
48*	86.4	34.3	87.6	37.9	87.0	0.8
49	40.9	7.0	33.8	5.5	37.3	5.0
50	131.1	15.2	102.5	12.7	116.8	20.2
51	62.6	28.3	52.6	24.2	57.6	7.1
52	44.0	4.8	45.3	5.4	44.6	0.9
53	46.5	9.0	50.6	9.9	48.6	2.9
54	57.5	5.0	58.5	4.8	58.0	0.7
55	58.7	7.7	63.2	10.2	61.0	3.2
56	74.2	14.3	60.2	13.8	67.2	9.9
57	28.8	4.3	24.5	3.0	26.6	3.0
58	87.5	9.6	82.0	8.8	84.7	3.9
59	117.5	28.7	123.7	27.6	120.6	4.4
60	59.3	12.1	51.5	9.5	55.4	5.5
61	40.5	11.0	39.4	8.6	39.9	0.8
62	56.0	26.9	64.0	29.2	60.0	5.7
63	41.1	6.3	43.3	6.7	42.2	1.5
64	29.9	6.3	39.1	7.3	34.5	6.5
65	29.4	5.2	28.1	4.6	28.8	0.9
66	29.3	5.6	27.8	5.5	28.6	1.1
67	41.6	24.9	41.7	22.6	41.6	0.1
68	59.5	8.6	60.2	7.3	59.8	0.5
69	33.4	6.7	37.9	7.3	35.7	3.2
70	16.0	3.9	17.1	4.3	16.6	0.8
71	111.7	22.9	105.5	21.7	108.6	4.4
72	88.8	48.5	45.9	30.6	67.4	30.3
73	34.4	7.9	37.9	8.5	36.2	2.5
74	129.9	11.4	113.4	11.4	121.6	11.6
75	64.9	7.7	65.3	6.7	65.1	0.3
76	187.1	75.1	--	--	187.1	75.1
77	218.5	65.1	--	--	218.5	65.1
78	98.7	7.9	98.8	6.7	98.8	0.1
79	31.8	15.2	62.2	18.1	47.0	21.6
80	161.4	27.9	149.7	26.5	155.6	8.3
81	68.5	5.4	65.2	3.9	66.9	2.4
82	71.5	4.9	70.0	5.0	70.8	1.0
83	111.5	8.3	103.3	6.8	107.4	5.8
84	76.0	4.1	73.1	3.6	74.5	2.1

[0321]

85	93.6	9.8	94.7	11.5	94.1	0.7
86	78.3	11.1	83.3	12.0	80.8	3.5
87	100.8	13.4	95.3	12.6	98.1	3.9
88	114.1	42.1	167.9	40.7	141.0	38.0
89	35.2	3.6	39.7	4.6	37.4	3.2
90	62.8	7.7	59.1	6.1	61.0	2.6
91	95.4	9.1	76.2	6.8	85.8	13.6
92	149.2	11.9	111.5	12.5	130.4	26.7
93	61.1	7.4	54.1	7.5	57.6	5.0
94	78.7	7.0	82.0	7.2	80.4	2.3
95	67.0	10.3	62.0	9.6	64.5	3.5
96	51.1	5.2	52.1	4.2	51.6	0.7
97	103.5	16.2	97.9	20.3	100.7	3.9
98	83.0	7.7	81.6	6.1	82.3	1.0
99	103.2	12.4	98.9	11.6	101.0	3.0
100	90.9	22.9	116.3	28.3	103.6	18.0
101	44.4	12.9	35.9	9.7	40.1	6.0
102	70.1	7.3	78.0	9.6	74.0	5.5
103	41.6	10.9	35.8	11.0	38.7	4.1
104	25.2	7.6	29.7	9.3	27.5	3.2
105	31.5	4.7	33.1	4.8	32.3	1.1
106	20.4	4.3	23.5	4.6	21.9	2.2
107	20.4	1.5	21.8	2.4	21.1	1.0
108	28.4	6.6	30.6	5.2	29.5	1.5
109	40.1	3.3	42.2	3.7	41.1	1.5
110	34.9	3.7	35.7	3.8	35.3	0.5
111	89.0	5.5	85.6	6.0	87.3	2.4
112	54.3	5.4	54.5	7.7	54.4	0.2
113	30.5	2.0	32.6	2.1	31.6	1.5
114	51.3	3.3	64.5	4.2	57.9	9.3
115	33.9	2.4	36.5	2.6	35.2	1.8
116	86.1	6.6	94.7	7.1	90.4	6.1
117	29.5	3.8	35.5	2.4	32.5	4.2
118	74.0	8.6	81.1	6.3	77.6	5.1
119	33.3	2.7	37.5	3.2	35.4	3.0
120	19.3	2.2	20.1	3.0	19.7	0.6
121	42.7	8.0	39.7	5.4	41.2	2.1
122	78.4	14.0	70.7	12.2	74.5	5.5
123	34.1	3.6	32.2	4.4	33.1	1.3
124	59.9	7.0	66.0	6.9	62.9	4.3
125	64.1	7.9	59.2	7.2	61.6	3.4
126	127.6	23.1	148.6	19.6	138.1	14.9
127	152.4	26.3	139.9	20.1	146.1	8.8
128	209.1	65.6	150.9	44.7	180.0	41.2
129	91.9	9.2	78.7	7.3	85.3	9.3
130	91.0	17.5	88.2	20.2	89.6	2.0
131	54.3	5.3	52.7	3.6	53.5	1.1

132	68.1	6.5	59.3	4.5	63.7	6.2
133	36.1	5.5	33.3	4.2	34.7	2.0
134	83.3	17.0	73.3	17.0	78.3	7.1
135	68.8	4.9	64.7	4.2	66.8	2.9
136	43.4	8.7	48.5	9.2	45.9	3.6
137	61.4	7.4	59.2	5.0	60.3	1.6
138	54.5	6.1	60.9	5.6	57.7	4.6
139	87.3	5.7	83.2	6.4	85.2	2.9
140	89.9	5.4	90.7	6.0	90.3	0.6
141	57.1	4.7	55.2	3.4	56.2	1.3
142	53.8	5.0	56.3	7.2	55.1	1.8
143	81.6	8.7	77.9	9.2	79.7	2.6
144	23.6	4.2	22.9	3.1	23.3	0.5
145	51.5	16.2	37.3	11.8	44.4	10.1
146	79.5	14.9	66.8	19.5	73.2	9.0
147	143.6	14.6	109.5	14.5	126.6	24.1
148	119.3	64.0	74.8	47.1	97.0	31.4
149	117.9	48.3	65.1	23.6	91.5	37.3
150	224.2	88.9	112.2	58.1	168.2	79.2
151	284.8	174.5	162.4	86.4	223.6	86.6
152	82.4	35.3	76.6	39.1	79.5	4.1
153	54.4	7.8	45.0	9.0	49.7	6.7
154	112.6	20.0	102.3	14.6	107.4	7.3
155	115.3	17.1	88.6	10.9	102.0	18.9
156	53.1	6.1	42.5	4.3	47.8	7.5
157	36.7	5.4	32.7	3.4	34.7	2.9
158	42.9	11.3	41.7	9.6	42.3	0.9
159	33.2	5.0	34.0	3.6	33.6	0.6
160	113.5	11.4	102.3	9.4	107.9	7.9
161	69.4	10.0	70.5	8.1	69.9	0.8
162	58.2	6.6	51.1	6.3	54.6	5.1
163	21.3	3.8	14.8	4.0	18.0	4.6
164	23.1	4.0	17.7	2.9	20.4	3.8
165	13.5	1.7	9.7	1.7	11.6	2.7
166	29.2	4.6	28.4	4.2	28.8	0.6
167	83.1	7.6	84.0	7.6	83.5	0.6
168	85.7	25.3	91.5	26.7	88.6	4.1
169	122.6	8.8	91.3	13.8	106.9	22.2
170	134.4	11.8	95.4	8.0	114.9	27.6
171	74.5	8.0	52.5	9.2	63.5	15.6
172	194.8	20.1	158.8	18.1	176.8	25.5
173	168.6	16.7	162.7	18.0	165.7	4.2
174	37.0	6.5	47.8	9.7	42.4	7.6
175	60.3	40.8	46.6	44.7	53.4	9.7
176	19.5	2.7	21.0	2.9	20.3	1.1
177	28.7	2.2	23.3	2.4	26.0	3.8
178	38.1	3.4	35.8	4.1	36.9	1.7

[0322]

179	61.3	5.4	55.3	3.4	58.3	4.2
180	152.9	13.8	118.6	10.4	135.8	24.3
181	68.4	7.8	69.5	8.1	68.9	0.8
182	57.6	6.2	58.9	5.8	58.2	0.9
183	127.1	9.9	126.5	10.5	126.8	0.4
184	102.8	11.1	107.8	11.5	105.3	3.6
185	106.6	9.0	94.7	8.2	100.7	8.4
186	54.5	28.0	49.0	25.2	51.8	3.9
187	112.8	9.1	85.6	11.3	99.2	19.2
188	70.6	6.3	72.5	7.3	71.6	1.4
189	50.2	4.5	50.0	5.1	50.1	0.1
190	115.9	9.8	130.3	9.9	123.1	10.2
191	102.7	13.1	103.6	6.4	103.2	0.6
192	83.3	18.9	74.9	19.8	79.1	5.9

[0323] 주석: *는 삼중-공통을 나타냄.

[0324] 또한, 3D 구형체와 같은 일차 인간 간세포를 다중 웰 세포 배양 플레이트의 별도 웰에서 각각 DsiRNA(100nM)로 형질감염시킨다. 세포를 형질감염 후 7일 동안 유지시킨 다음, 형질감염된 세포로부터의 잔류하는 SCAP mRNA의 수준을 TAQMAN® 기반 qPCR 검정을 사용하여 결정한다. 3' 검정 및 5' 검정의 두 가지 qPCR 검정을 사용하여 HEX 프로브(예를 들어, Hs HPRT-517-591 및 Hs SFRS9-569-712)로 측정한 mRNA 수준을 결정한다.

[0325] DsiRNA를 사용한 인간 간세포 3D 구형체 기반 검정의 결과를 표 2에 제시한다. 상기와 같이, 음성 대조군과 비교할 때 세포에 잔류하는 30% 이하의 SCAP mRNA를 초래하는 DsiRNA의 형질감염은 후보 SCAP 발현 저해제(이하 "히트"로 지칭됨)로 간주된다.

표 2

3D 인간 구형체에서 삼중-공통 및 이중-공통 DsiRNA SCAP mRNA 넉다운, **100** nM 7 일-5' 및 -3' 검정, 잔류하는 mRNA %(Hs HPRT-517(HEX) 및 Hs SFRS9-569(HEX) 대 모의 대조군에 대해 정규화됨).

DsiRNA Oligo	HPRT-517 (HEX)		SFRS9-569 (HEX)		평균	
	잔류하는 mRNA %	SEM %	잔류하는 mRNA %	SEM %	잔류하는 mRNA %	SEM %
1*	67.3	11.5	66.3	12.0	66.8	0.7
2*	26.3	12.1	17.7	7.8	22.0	6.1
3*	43.5	4.7	48.0	5.6	45.7	3.2
4*	64.2	12.4	55.8	13.6	60.0	6.0
5*	73.5	10.2	86.3	11.0	79.9	9.0
6*	59.8	10.1	94.1	11.3	77.0	24.3
7*	43.9	7.8	60.8	11.1	52.3	11.9
8*	94.4	26.7	110.7	19.3	102.6	11.5
9*	32.7	5.0	53.7	10.3	43.2	14.8
10*	44.1	3.3	61.7	5.1	52.9	12.4
11*	77.1	21.9	97.5	18.5	87.3	14.4
12*	64.3	54.4	72.5	53.6	68.4	5.8
13*	6.4	1.9	36.3	6.9	21.4	21.1
14*	80.4	16.1	104.2	17.8	92.3	16.8
15*	87.1	10.4	111.2	12.5	99.2	17.0
16*	91.3	19.6	106.5	23.2	98.9	10.8
17*	64.3	6.3	101.3	14.1	82.8	26.2
18*	99.0	18.7	101.6	28.4	100.3	1.8
19*	75.7	11.1	90.1	16.0	82.9	10.2
20*	35.2	7.4	45.6	12.1	40.4	7.3
21*	32.7	7.0	35.0	11.0	33.9	1.6
22*	49.3	4.8	61.6	5.2	55.4	8.7
23*	76.2	16.4	86.0	20.5	81.1	6.9
24*	22.7	4.6	38.0	7.1	30.4	10.8
25*	110.6	19.0	103.6	19.7	107.1	4.9
26*	57.2	16.0	67.9	16.1	62.6	7.6
27*	66.4	11.2	78.6	11.9	72.5	8.6
28*	100.0	22.1	134.8	21.6	117.4	24.6
29*	53.2	13.3	58.1	13.8	55.6	3.5
30*	42.7	10.6	66.5	15.3	54.6	16.8
31*	46.2	5.8	89.9	12.6	68.0	31.0
32*	59.9	12.1	73.3	11.8	66.6	9.5
33*	29.4	5.5	38.5	7.4	33.9	6.4
34*	92.3	19.3	127.0	18.3	109.7	24.6
35*	95.5	25.6	120.3	27.5	107.9	17.5
36*	69.9	20.9	102.1	33.2	86.0	22.8

[0326]

37*	57.1	20.6	82.3	22.0	69.7	17.8
38*	53.7	12.9	70.4	14.8	62.1	11.8
39*	87.5	19.1	107.1	26.1	97.3	13.8
40*	67.7	16.2	93.7	26.9	80.7	18.4
41*	78.5	16.1	94.7	14.0	86.6	11.5
42*	43.0	5.8	39.2	5.7	41.1	2.7
43*	25.8	4.7	29.7	5.4	27.7	2.8
44*	55.4	7.6	72.2	8.6	63.8	11.9
45*	78.0	7.7	101.9	7.2	89.9	16.9
46*	53.4	38.0	118.6	56.2	86.0	46.1
47*	69.1	10.8	87.4	13.8	78.2	12.9
48*	155.7	107.9	73.6	57.4	114.7	58.0
49	57.1	9.2	62.7	11.9	59.9	3.9
50	61.2	6.3	76.6	7.7	68.9	10.9
51	37.8	6.3	38.1	7.6	38.0	0.2
52	32.6	5.7	35.9	8.4	34.2	2.3
53	50.4	3.8	60.5	6.5	55.4	7.1
54	41.8	9.4	51.4	12.0	46.6	6.8
55	58.5	8.0	57.5	11.4	58.0	0.7
56	82.7	14.0	86.3	17.9	84.5	2.5
57	59.9	5.9	64.3	5.5	62.1	3.1
58	90.3	11.2	87.7	10.9	89.0	1.9
59	78.7	8.1	83.8	7.3	81.3	3.6
60	40.2	8.8	35.7	8.0	37.9	3.2
61	46.5	8.6	49.6	8.7	48.1	2.2
62	33.4	6.5	38.3	7.2	35.9	3.5
63	30.7	5.0	41.2	6.5	36.0	7.4
64	60.0	11.9	48.1	9.6	54.1	8.4
65	39.0	5.5	39.0	6.1	39.0	0.1
66	30.3	3.4	25.6	3.6	28.0	3.3
67	14.2	3.6	17.0	3.7	15.6	1.9
68	33.4	5.2	28.6	5.2	31.0	3.4
69	27.9	1.9	32.7	4.3	30.3	3.4
70	11.0	1.2	12.4	1.7	11.7	1.0
71	74.5	6.9	87.7	7.5	81.1	9.3
72	88.7	7.1	83.0	7.8	85.8	4.1
73	41.3	12.4	46.3	5.4	43.8	3.5
74	77.9	28.7	99.8	29.7	88.9	15.4
75	45.8	20.7	86.2	21.2	66.0	28.6
76	81.9	13.4	86.9	15.8	84.4	3.5
77	94.3	14.9	105.8	13.8	100.0	8.2
78	73.6	10.1	84.8	12.6	79.2	7.9
79	41.2	8.6	47.3	9.2	44.2	4.3
80	68.6	6.7	91.5	8.5	80.0	16.2
81	60.5	5.8	67.7	10.2	64.1	5.1
82	49.4	21.3	49.5	12.3	49.5	0.1
83	65.4	7.3	85.3	10.4	75.4	14.1

[0327]

84	66.2	10.2	60.9	11.2	63.5	3.8
85	67.7	4.9	78.3	6.6	73.0	7.5
86	58.2	7.3	71.3	9.5	64.7	9.3
87	66.2	4.9	79.2	8.8	72.7	9.2
88	82.1	11.0	94.1	15.9	88.1	8.5
89	83.4	56.0	48.4	20.8	65.9	24.8
90	67.7	9.7	67.3	9.1	67.5	0.3
91	56.9	23.8	55.5	22.0	56.2	1.0
92	83.5	8.7	84.2	9.2	83.9	0.4
93	49.2	4.3	45.6	5.4	47.4	2.5
94	62.6	6.2	79.6	9.5	71.1	12.1
95	43.8	9.1	48.4	10.3	46.1	3.2
96	47.6	6.8	48.7	6.1	48.1	0.7
97	127.0	110.9	66.2	54.3	96.6	43.0
98	56.9	5.5	68.5	5.4	62.7	8.2
99	83.0	6.1	84.6	9.6	83.8	1.1
100	72.1	25.4	137.4	41.3	104.7	46.2
101	39.0	6.9	48.5	9.0	43.8	6.7
102	55.8	6.4	74.0	10.7	64.9	12.9
103	21.6	10.5	41.7	15.9	31.6	14.2
104	12.6	7.3	15.9	11.4	14.2	2.3
105	17.6	3.1	60.0	6.8	38.8	30.0
106	3.3	0.6	13.9	5.1	8.6	7.5
107	6.4	1.5	22.9	5.2	14.7	11.7
108	17.7	2.9	44.6	8.3	31.1	19.1
109	15.8	10.0	57.0	30.9	36.4	29.2
110	12.1	1.4	49.2	5.2	30.6	26.2
111	27.8	6.9	50.5	12.1	39.2	16.1
112	28.8	15.5	64.5	27.3	46.7	25.2
113	20.7	3.0	40.6	5.4	30.6	14.1
114	37.7	17.1	71.2	22.6	54.4	23.7
115	17.5	6.2	30.2	11.8	23.9	9.0
116	63.9	9.2	86.9	11.8	75.4	16.3
117	30.5	2.9	39.4	4.1	34.9	6.3
118	43.9	10.9	61.8	14.2	52.9	12.7
119	44.0	5.2	57.4	8.7	50.7	9.5
120	38.1	12.1	55.8	15.3	46.9	12.5
121	59.4	29.3	86.1	35.7	72.8	18.9
122	62.6	12.2	81.9	13.3	72.3	13.7
123	55.7	19.8	85.2	30.5	70.5	20.8
124	35.2	8.0	80.9	21.6	58.1	32.4
125	57.3	8.2	71.1	7.1	64.2	9.7
126	86.3	21.0	88.9	25.2	87.6	1.8
127	83.4	15.4	106.5	22.9	94.9	16.3
128	119.6	61.8	78.2	59.0	98.9	29.3
129	88.0	14.9	94.3	16.8	91.2	4.4
130	94.3	68.0	83.8	54.1	89.1	7.5

[0328]

131	50.2	17.0	66.4	14.8	58.3	11.5
132	50.9	5.1	47.6	4.6	49.3	2.4
133	33.1	18.1	45.3	13.4	39.2	8.6
134	38.7	21.1	61.9	25.4	50.3	16.4
135	--	--	52.6	31.5	52.6	31.5
136	34.2	10.0	37.6	10.1	35.9	2.4
137	92.8	24.3	92.7	21.9	92.8	0.1
138	49.7	14.6	48.9	11.4	49.3	0.6
139	74.2	11.0	86.8	11.9	80.5	8.9
140	91.6	25.4	92.3	27.1	91.9	0.5
141	61.9	7.5	64.1	8.2	63.0	1.6
142	60.3	10.8	72.7	17.4	66.5	8.8
143	136.6	56.4	55.2	41.9	95.9	57.6
144	121.2	42.0	59.0	29.7	90.1	44.0
145	83.5	10.9	87.6	12.3	85.5	2.9
146	73.6	7.3	67.9	4.9	70.7	4.0
147	104.3	16.4	77.3	8.5	90.8	19.1
148	84.2	12.7	81.0	10.8	82.6	2.3
149	53.4	9.7	58.5	11.8	55.9	3.6
150	77.3	25.8	69.8	23.9	73.5	5.4
151	108.2	43.9	120.3	39.8	114.3	8.5
152	66.5	12.1	56.5	11.2	61.5	7.1
153	43.3	6.4	57.9	11.6	50.6	10.4
154	78.7	8.2	78.4	9.0	78.5	0.2
155	86.6	8.1	69.9	7.7	78.3	11.8
156	36.0	4.9	40.7	4.3	38.3	3.3
157	39.6	3.7	31.2	3.2	35.4	5.9
158	25.2	11.5	26.4	11.8	25.8	0.8
159	24.6	7.4	22.5	6.1	23.6	1.5
160	101.4	17.4	86.1	16.5	93.7	10.8
161	90.3	12.2	65.3	16.3	77.8	17.7
162	74.4	11.1	66.2	12.6	70.3	5.8
163	19.5	2.8	10.2	2.2	14.8	6.6
164	23.3	2.6	18.1	3.6	20.7	3.6
165	16.7	7.7	10.4	4.2	13.6	4.5
166	27.2	4.2	23.2	2.7	25.2	2.8
167	87.0	10.1	77.9	8.7	82.5	6.4
168	116.7	39.9	89.4	27.8	103.1	19.3
169	100.9	7.7	87.6	5.3	94.2	9.4
170	95.2	22.4	83.3	18.1	89.3	8.4
171	47.4	10.3	42.2	9.8	44.8	3.7
172	63.3	14.3	43.2	10.7	53.2	14.2
173	55.6	10.5	48.9	8.3	52.2	4.7
174	45.5	6.5	38.9	7.5	42.2	4.6
175	45.5	15.1	33.2	13.4	39.4	8.7
176	30.7	7.3	30.2	6.2	30.4	0.3
177	46.4	7.4	45.0	5.9	45.7	1.0

[0329]

178	38.9	4.9	41.3	5.2	40.1	1.7
179	63.6	12.7	49.6	14.6	56.6	9.9
180	80.4	9.9	72.2	8.1	76.3	5.8
181	68.2	7.5	50.7	7.1	59.4	12.4
182	37.9	22.9	53.0	24.5	45.5	10.7
183	93.8	20.0	89.0	17.9	91.4	3.4
184	95.3	21.4	132.1	24.0	113.7	26.0
185	77.4	5.5	79.3	9.4	78.3	1.4
186	55.1	3.5	39.1	4.1	47.1	11.4
187	69.3	37.6	78.8	30.9	74.0	6.7
188	81.2	15.0	66.2	14.1	73.7	10.6
189	57.2	15.8	58.6	12.4	57.9	1.0
190	69.4	29.6	70.6	28.9	70.0	0.9
191	77.3	8.0	62.2	7.6	69.7	10.7
192	79.9	42.5	67.8	28.7	73.9	8.5

[0330] 주석: *는 삼중-공통을 나타냄.

[0331] 이들 결과는 인간 SCAP mRNA를 표적화하도록 설계된 DsiRNA가 세포에서 SCAP 활성을 저해할 수 있고(DsiRNA-형질감염된 세포에서 감소된 양의 SCAP mRNA에 의해 결정된 바와 같음), DsiRNA 히트를 포함하는 뉴클레오타이드 서열이 SCAP 활성을 저해하기 위한 RNAi 올리고뉴클레오타이드를 생성하는 데 유용하다는 것을 보여준다. 또한, 이들 결과는 다중 SCAP 표적 서열이 SCAP 활성의 RNAi-매개된 저해에 적합하다는 것을 입증한다.

[0332] 실시예 3: 시험관내에서 SCAP 활성의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 저해 - GalXC™-기반 화합물

[0333] 실시예 2에서 스크리닝된 DsiRNA를 GalXC™-기반 화합물로서 시험관내에서 평가하기 위해서 선택한다. 간략하게, DsiRNA의 뉴클레오타이드 서열을 사용하여 36량체 센스 가닥 및 22량체 안티센스 가닥을 갖는 닉킹된 테트라루프 GalNAc-접합된 구조(본 명세서에서 "GalXC™ SCAP 올리고뉴클레오타이드"로 지칭됨)를 포함하는 상응하는 ds RNAi 올리고뉴클레오타이드를 생성하였다. 또한, GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드의 센스 가닥 및 안티센스 가닥에 대한 뉴클레오타이드 서열은 변형된 뉴클레오타이드 및 포스포로티오에이트 결합의 별개 패턴

을 갖는다(예를 들어, GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드의 일반적인 구조 및 화학적 변형 패턴의 개략도에 대해 도 1 참조). 테트라루프의 3개의 아데노신 뉴클레오타이드는 각각 GalNAc 모이어티(CAS#: 14131-60-3)에 접합된다.

표 3

GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드(변형되지 않음).

GalXC-SCAP Oligo	센스 가닥 (패신저; 36 량체)	서열 번호	안티센스 가닥 (가이드; 22 량체)	서열 번호
1	UGUUUGCCUACAUC UACUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	9	UAAGUAGAUGUAGGCA AACAGG	10
2	GUUUGCCUACAUCU ACUUCAGCAGCCGA AAGGCUGC	11	UGAAGUAGAUGUAGGC AAACGG	12
3	UUUGCCUACAUCUA CUUCUAGCAGCCGA AAGGCUGC	13	UAGAAGUAGAUGUAGG CAAAGG	14
4	GCCUACAUCUACUU CUCCAAGCAGCCGA AAGGCUGC	15	UUGGAGAAGUAGAUGU AGGCGG	16
5	AAGAUCGACAUGGU CAAGUAGCAGCCGA AAGGCUGC	17	UACUUGACCAUGUCGA UCUUGG	18
6	AGAUCGACAUGGUC AAGUCAGCAGCCGA AAGGCUGC	19	UGACUUGACCAUGUCG AUCUGG	20
7	AUCGACAUGGUCAA GUCCAAGCAGCCGA AAGGCUGC	21	UUGGACUUGACCAUGU CGAUGG	22
8	GUGUUGGUGCUCAC CAAGUAGCAGCCGA AAGGCUGC	23	UACUUGGUGAGCACCA ACACGG	24
9	UGUUGGUGCUCACC AAGUCAGCAGCCGA AAGGCUGC	25	UGACUUGGUGAGCACC AACAGG	26
10	GAGAGCUGGUCCAU CAUGAAGCAGCCGA AAGGCUGC	27	UUCAUGAUGGACCAGC UCUCGG	28
11	AGAGCUGGUCCAUC AUGAAAGCAGCCGA AAGGCUGC	29	UUUCAUGAUGGACCAG CUCUGG	30
12	GAGCUGGUCCAUCA UGAAGAGCAGCCGA AAGGCUGC	31	UCUUCAUGAUGGACCA GCUCGG	32
13	AGCUGGUCCAUCAU GAAGAAGCAGCCGA AAGGCUGC	33	UUCUUCAUGAUGGACC AGCUGG	34
14	GCUGGUCCAUCAUG AAGAAAGCAGCCGA AAGGCUGC	35	UUUCUUCAUGAUGGAC CAGCGG	36

[0334]

[0335]

15	CUGGUCCAUCAUGAAGAACAGCAGCCGAAAGGCUGC	37	UGUUCUUCAUGAUGGACCAGGG	38
16	CCGUUGUCUGGAUUGGCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	39	UAUGCCAAUCCAGACAACGGGG	40
17	UUGUCUGGAUUGGCAUCCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	41	UAGGAUGCCAAUCCAGACAAGG	42
18	UGUCUGGAUUGGCAUCCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	43	UCAGGAUGCCAAUCCAGACAGG	44
19	GUCUGGAUUGGCAUCCUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	45	UCCAGGAUGCCAAUCCAGACGG	46
20	CUGGAUUGGCAUCCUGGUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	47	UUACCAGGAUGCCAAUCCAGGG	48
21	UGGAUUGGCAUCCUGGUAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	49	UAUACCAGGAUGCCAAUCCAGG	50
22	GGAUUGGCAUCCUGGUAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	51	UUAUACCAGGAUGCCAAUCCGG	52
23	GAUUGGCAUCCUGGUAUACAGCAGCCGAAAGGCUGC	53	UGUAUACCAGGAUGCCAAUCGG	54
24	AUUGGCAUCCUGGUAUACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	55	UUGUAUACCAGGAUGCCAAUGG	56
25	CUCCAUCUUCCCACCUGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	57	UAUCAGGUGGGAAGAUGGAGGG	58
26	CAUCUGCCUGUGGGAUGUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	59	UUACAUCCCACAGGCAGAUGGG	60
27	UCUGCCUGUGGGAUGUACUAGCAGCCGAAAGGCUGC	61	UAGUACAUCCCACAGGCAGAGG	62
28	GUGGUGCAAGCUUGGGUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	63	UACACCCAAGCUUGCACCACGG	64
29	UGGUGCAAGCUUGGGUGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	65	UGACACCCAAGCUUGCACCAGG	66
30	GGUGCAAGCUUGGGUGUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	67	UUGACACCCAAGCUUGCACCGG	68

[0336]

31	GUGCAAGCUUGGGU GUCAUAGCAGCCGA AAGGCUGC	69	UAUGACACCCAAGCUU GCACGG	70
32	GCAAGCUUGGGUGU CAUCUAGCAGCCGA AAGGCUGC	71	UAGAUGACACCCAAGC UUGCGG	72
33	CAAGCUUGGGUGUC AUCUCAGCAGCCGA AAGGCUGC	73	UGAGAUGACACCCAAG CUUGGG	74
34	AAGCUUGGGUGUCA UCUCAAGCAGCCGA AAGGCUGC	75	UUGAGAUGACACCCAA GCUUGG	76
35	AGCUUGGGUGUCAU CUCAGAGCAGCCGA AAGGCUGC	77	UCUGAGAUGACACCCA AGCUGG	78
36	GCUUGGGUGUCAUC UCAGAAGCAGCCGA AAGGCUGC	79	UUCUGAGAUGACACCC AAGCGG	80
37	GUGUCUCCUUUUGG GACCUAGCAGCCGA AAGGCUGC	81	UAGGUCCCAAAAGGAG ACACGG	82
38	UGUCUCCUUUUGGG ACCUAAGCAGCCGA AAGGCUGC	83	UUAGGUCCCAAAAGGA GACAGG	84
39	GGGGACCUGUUACA GACAGAGCAGCCGA AAGGCUGC	85	UCUGUCUGUAACAGGU CCCCGG	86
40	GGGACCUGUUACAG ACAGUAGCAGCCGA AAGGCUGC	87	UACUGUCUGUAACAGG UCCCGG	88
41	GGACCUGUUACAGA CAGUCAGCAGCCGA AAGGCUGC	89	UGACUGUCUGUAACAG GUCCGG	90
42	GACCUGUUACAGAC AGUCUAGCAGCCGA AAGGCUGC	91	UAGACUGUCUGUAACA GGUCGG	92
43	ACCUGUUACAGACA GUCUAAGCAGCCGA AAGGCUGC	93	UUAGACUGUCUGUAAC AGGUGG	94
44	UGCCAUUGUCUGCA ACUUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	95	UAAAGUUGCAGACAAU GGCAGG	96
45	GCCAUUGUCUGCAA CUUUGAGCAGCCGA AAGGCUGC	97	UCAAAGUUGCAGACAA UGGCGG	98
46	CCAUUGUCUGCAAC UUUGGAGCAGCCGA AAGGCUGC	99	UCCAAAGUUGCAGACA AUGGGG	100

[0337]

47	AUUGUCUGCAACUUUGGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	101	UUGCCAAAGUUGCAGACAAUGG	102
48	UCUGCAACUUUGGCAGUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	103	UUCACUGCCAAAGUUGCAGAGG	104
49	CUACCCACUGCUGAAACUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	105	UGAGUUUCAGCAGUGGGUAGGG	106
50	GCCAGGAACAGGACCUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	107	UCACAGGUCCUGUUCCUGGCGG	108
51	GAACAGGACCUGUGGAAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	109	UAAUUCCACAGGUCCUGUUCGG	110
52	ACAGGACCUGUGGAAUUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	111	UUGAAUUCCACAGGUCCUGUGG	112
53	UGGAAUUCACCACCCCUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	113	UACAGGGGUGGUGAAUUCCAGG	114
54	CUUGUGACCACCUACAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	115	UUGAUGUAGGUGGUCACAAGGG	116
55	UUGUGACCACCUACAUCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	117	UAUGAUGUAGGUGGUCACAAGG	118
56	UGUGACCACCUACAUCAUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	119	UGAUGAUGUAGGUGGUCACAGG	120
57	GUGACCACCUACAUCAUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	121	UAGAUGAUGUAGGUGGUCACGG	122
58	UGACCACCUACAUCAUCUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	123	UAAGAUGAUGUAGGUGGUCAGG	124
59	GACCACCUACAUCAUCUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	125	UCAAGAUGAUGUAGGUGGUCGG	126
60	ACCACCUACAUCAUCUUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	127	UACAAGAUGAUGUAGGUGGUGG	128
61	CCACCUACAUCAUCUUGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	129	UAACAAGAUGAUGUAGGUGGGG	130
62	CACCUACAUCAUCUUGUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	131	UAAACAAGAUGAUGUAGGUGGG	132

[0338]

63	ACCUACAUCAUCUUGUUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	133	UCAAACAAGAUGAUGUAGGUGG	134
64	CCUACAUCAUCUUGUUUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	135	UGCAAACAAGAUGAUGUAGGGG	136
65	CUACAUCAUCUUGUUUGCCAGCAGCCGAAAGGCUGC	137	UGGCAAACAAGAUGAUGUAGGG	138
66	ACAUCAUCUUGUUUGCCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	139	UUAGGCAAACAAGAUGAUGUGG	140
67	AUCAUCUUGUUUGCCUACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	141	UUGUAGGCAAACAAGAUGAUGG	142
68	UCAUCUUGUUUGCCUACAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	143	UAUGUAGGCAAACAAGAUGAGG	144
69	AUCUUGUUUGCCUACAUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	145	UAGAUGUAGGCAAACAAGAUGG	146
70	UCUUGUUUGCCUACAUCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	147	UUAGAUGUAGGCAAACAAGAGG	148
71	UUUCCCCUACCUUGUGGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	149	UCACCACAAGGUAGGGGAAAGG	150
72	UUCCCCUACCUUGUGGUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	151	UCCACCACAAGGUAGGGGAAGG	152
73	CCCUACCUUGUGGUGGUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	153	UUAACCACCACAAGGUAGGGGG	154
74	CUACCUUGUGGUGGUUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	155	UAAUAACCACCACAAGGUAGGG	156
75	UACCUUGUGGUGGUUAUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	157	UCAAUAACCACCACAAGGUAGG	158
76	ACCUUGUGGUGGUUAUUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	159	UCCAAUAACCACCACAAGGUGG	160
77	CCUUGUGGUGGUUAUUGGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	161	UCCCAAUAACCACCACAAGGGG	162
78	CUUGUGGUGGUUAUUGGGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	163	UACCCAAUAACCACCACAAGGG	164

79	UUGUGGUGGUUAUUGGGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	165	UAACCCAAUAACCACCACAAGG	166
80	UGUGGUGGUUAUUGGGUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	167	UUAACCCAAUAACCACCACAGG	168
81	GUGGUGGUUAUUGGGUUAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	169	UCUAACCCAAUAACCACCACGG	170
82	UGGUGGUUAUUGGGUUAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	171	UUCUAACCCAAUAACCACCAGG	172
83	GGUGGUUAUUGGGUUAGAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	173	UCUCUAACCCAAUAACCACCGG	174
84	GUGGUUAUUGGGUUAGAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	175	UUCUCUAACCCAAUAACCACGG	176
85	UGGUUAUUGGGUUAGAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	177	UUUCUCUAACCCAAUAACCAGG	178
86	GGUUAUUGGGUUAGAGAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	179	UAUUCUCUAACCCAAUAACCGG	180
87	GUUAUUGGGUUAGAGAAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	181	UCAUUCUCUAACCCAAUAACGG	182
88	UUAUUGGGUUAGAGAAUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	183	UACAUUCUCUAACCCAAUAAGG	184
89	AUUGGGUUAGAGAAUGUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	185	UACACAUUCUCUAACCCAAUGG	186
90	UUGGGUUAGAGAAUGUGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	187	UAACACAUUCUCUAACCCAAGG	188
91	GGUUAGAGAAUGUGUUGGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	189	UACCAACACAUUCUCUAACCGG	190
92	GUUAGAGAAUGUGUUGGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	191	UCACCAACACAUUCUCUAACGG	192
93	UUAGAGAAUGUGUUGGUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	193	UGCACCAACACAUUCUCUAAGG	194
94	UAGAGAAUGUGUUGGUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	195	UAGCACCAACACAUUCUCUAGG	196

[0339]

[0340]

95	AGAGAAUGUGUUG GUGCUCAGCAGCCG AAAGGCUGC	197	UGAGCACCAACACAUU CUCUGG	198
96	GAGAAUGUGUUGG UGCUCAAGCAGCCG AAAGGCUGC	199	UUGAGCACCAACACAU UCUCGG	200
97	AGAAUGUGUUGGU GCUCACAGCAGCCG AAAGGCUGC	201	UGUGAGCACCAACACA UUCUGG	202
98	AAUGUGUUGGUGC UCACCAAGCAGCCG AAAGGCUGC	203	UUGGUGAGCACCAACA CAUUGG	204
99	AUGUGUUGGUGCUC ACCAAAGCAGCCGA AAGGCUGC	205	UUUGGUGAGCACCAAC ACAUGG	206
100	UGUGUUGGUGCUCA CCAAGAGCAGCCGA AAGGCUGC	207	UCUUGGUGAGCACCAA CACAGG	208
101	UGGUCCAUCAUGAA GAACAAGCAGCCGA AAGGCUGC	209	UUGUUCUUCAUGAUGG ACCAGG	210
102	GGUCCAUCAUGAAG AACAUAGCAGCCGA AAGGCUGC	211	UAUGUUCUUCAUGAUG GACCGG	212
103	CUGACUUCUUCCUU CAGAUAGCAGCCGA AAGGCUGC	213	UAUCUGAAGGAAGAAG UCAGGG	214
104	ACUUCUUCCUUCAG AUGCUAGCAGCCGA AAGGCUGC	215	UAGCAUCUGAAGGAAG AAGUGG	216
105	UCCUUCAGAUGCUG UUUUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	217	UAAAAACAGCAUCUGA AGGAGG	218
106	CCUUCAGAUGCUGU UUUUCAGCAGCCGA AAGGCUGC	219	UGAAAAACAGCAUCUG AAGGGG	220
107	CUUCAGAUGCUGUU UUUCAAGCAGCCGA AAGGCUGC	221	UUGAAAAACAGCAUCU GAAGGG	222
108	UUCAGAUGCUGUUU UUCACAGCAGCCGA AAGGCUGC	223	UGUGAAAAACAGCAUC UGAAGG	224
109	CAGAUGCUGUUUUU CACCAAGCAGCCGA AAGGCUGC	225	UUGGUGAAAAACAGCA UCUGGG	226
110	AGAUGCUGUUUUUC ACCACAGCAGCCGA AAGGCUGC	227	UGUGGUGAAAAACAGC AUCUGG	228

[0341]

111	GAUGCUGUUUUUCACCACUAGCAGCCGAAAGGCUGC	229	UAGUGGUGAAAAACAGCAUCGG	230
112	AUGCUGUUUUUCACCACUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	231	UCAGUGGUGAAAAACAGCAUGG	232
113	UGCUGUUUUUCACCACUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	233	UACAGUGGUGAAAAACAGCAGG	234
114	GCUGUUUUUCACCACUGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	235	UGACAGUGGUGAAAAACAGCGG	236
115	UGUUUUUCACCACUGUCCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	237	UAGGACAGUGGUGAAAAACAGG	238
116	GUUUUUCACCACUGUCCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	239	UCAGGACAGUGGUGAAAAACGG	240
117	UUUUUCACCACUGUCCUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	241	UACAGGACAGUGGUGAAAAAGG	242
118	UUUUCACCACUGUCCUGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	243	UGACAGGACAGUGGUGAAAAGG	244
119	UUCACCACUGUCCUGUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	245	UUGGACAGGACAGUGGUGAAGG	246
120	CACCACUGUCCUGUCCAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	247	UAAUGGACAGGACAGUGGUGGG	248
121	ACCACUGUCCUGUCCAUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	249	UCAAUGGACAGGACAGUGGUGG	250
122	CCACUGUCCUGUCCAUUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	251	UUCAAUGGACAGGACAGUGGGG	252
123	CACUGUCCUGUCCAUUGACAGCAGCCGAAAGGCUGC	253	UGUCAAUGGACAGGACAGUGGG	254
124	ACUGUCCUGUCCAUUGACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	255	UUGUCAAUGGACAGGACAGUGG	256
125	CUAAGCUACCUGAGAACCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	257	UUGGUUCUCAGGUAGCUUAGGG	258
126	GAGGUCCAGCAGAGGUUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	259	UACAACCUCUGCUGGACCUCGG	260

[0342]

127	GCAGAGGUUGUCCAUGACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	261	UUGUCAUGGACAACCUCUGCGG	262
128	CAGAGGUUGUCCAUGACAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	263	UCUGUCAUGGACAACCUCUGGG	264
129	GAGGAUGAGGAACUUUGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	265	UUCCAAAGUUCCUCAUCCUCGG	266
130	GAACUUUGGAGGAAAUUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	267	UACAAUUUCCUCCAAAGUUCGG	268
131	GACGCUCUUCAGCUAUUACAGCAGCCGAAAGGCUGC	269	UGUAAUAGCUGAAGAGCGUCGG	270
132	ACGCUCUUCAGCUAUUACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	271	UUGUAAUAGCUGAAGAGCGUGG	272
133	CGCUCUUCAGCUAUUACAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	273	UUUGUAAUAGCUGAAGAGCGGG	274
134	GCUCUUCAGCUAUUACAACAGCAGCCGAAAGGCUGC	275	UGUUGUAAUAGCUGAAGAGCGG	276
135	CUCUUCAGCUAUUACAACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	277	UUGUUGUAAUAGCUGAAGAGGG	278
136	UCUUCAGCUAUUACAACAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	279	UAUGUUGUAAUAGCUGAAGAGG	280
137	CUUCAGCUAUUACAACAUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	281	UGAUGUUGUAAUAGCUGAAGGG	282
138	UUCAGCUAUUACAACAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	283	UUGAUGUUGUAAUAGCUGAAGG	284
139	CCAGCCUGACCUCACCUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	285	UGCAGGUGAGGUCAGGCUGGGG	286
140	CAGCCUGACCUCACCUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	287	UAGCAGGUGAGGUCAGGCUGGG	288
141	AGCCUGACCUCACCUGCUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	289	UAAGCAGGUGAGGUCAGGCUGG	290
142	GCCUGACCUCACCUGCUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	291	UUAAGCAGGUGAGGUCAGGCGG	292

[0343]

143	CCUGACCUCACCUG CUUAAAGCAGCCGA AAGGCUGC	293	UUUAAGCAGGUGAGGU CAGGGG	294
144	CUGACCUCACCUGC UUAAUAGCAGCCGA AAGGCUGC	295	UAUUAAGCAGGUGAGG UCAGGG	296
145	UGACCUCACCUGCU UAAUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	297	UAAUUAAGCAGGUGAG GUCAGG	298
146	GACCUCACCUGCUU AAUUGAGCAGCCGA AAGGCUGC	299	UCAAUUAAGCAGGUGA GGUCGG	300
147	ACCUCACCUGCUUA AUUGAAGCAGCCGA AAGGCUGC	301	UUCAAUUAAGCAGGUG AGGUGG	302
148	CCUCACCUGCUUAA UUGACAGCAGCCGA AAGGCUGC	303	UGUCAAUUAAGCAGGU GAGGGG	304
149	CUCACCUGCUUAAU UGACAAGCAGCCGA AAGGCUGC	305	UUGUCAAUUAAGCAGG UGAGGG	306
150	UCACCUGCUUAAUU GACACAGCAGCCGA AAGGCUGC	307	UGUGUCAAUUAAGCAG GUGAGG	308
151	CACCUGCUUAAUUG ACACCAGCAGCCGA AAGGCUGC	309	UGGUGUCAAUUAAGCA GGUGGG	310
152	ACCUGCUUAAUUGA CACCAAGCAGCCGA AAGGCUGC	311	UUGGUGUCAAUUAAGC AGGUGG	312
153	CCUGCUUAAUUGAC ACCAAAGCAGCCGA AAGGCUGC	313	UUUGGUGUCAAUUAAG CAGGGG	314
154	CUGCUUAAUUGACA CCAACAGCAGCCGA AAGGCUGC	315	UGUUGGUGUCAAUUAA GCAGGG	316
155	UGCUUAAUUGACAC CAACUAGCAGCCGA AAGGCUGC	317	UAGUUGGUGUCAAUUA AGCAGG	318
156	GCUUAAUUGACACC AACUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	319	UAAGUUGGUGUCAAUU AAGCGG	320
157	CUUAAUUGACACCA ACUUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	321	UAAAGUUGGUGUCAAU UAAGGG	322
158	UUAAUUGACACCAA CUUUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	323	UAAAAGUUGGUGUCAA UUAAGG	324

159	UAAUUGACACCAACUUUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	325	UGAAAAGUUGGUGUCAAUUAGG	326
160	AUUGAAGGGGUGCUGUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	327	UAGCACAGCACCCCUUCAAUGG	328
161	CUUGGACAAAAGGAUUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	329	UCACAAUCCUUUUGUCCAAGGG	330
162	UUGGACAAAAGGAUUGUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	331	UCCACAAUCCUUUUGUCCAAGG	332
163	UCAACGGUUCCCUUGAUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	333	UAAAUCAAGGGAACCGUUGAGG	334
164	CAACGGUUCCCUUGAUUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	335	UGAAAUCAAGGGAACCGUUGGG	336
165	AACGGUUCCCUUGAUUUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	337	UAGAAAUCAAGGGAACCGUUGG	338
166	ACGGUUCCCUUGAUUUCUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	339	UAAGAAAUCAAGGGAACCGUGG	340
167	GUACAUUGACCAGACCAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	341	UCAUGGUCUGGUCAAUGUACGG	342
168	ACCUGUACCACCUCCUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	343	UCACAGGAGGUGGUACAGGUGG	344
169	CCUGUACCACCUCCUGUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	345	UACACAGGAGGUGGUACAGGGG	346
170	GUACCACCUCCUGUGUCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	347	UAUGACACAGGAGGUGGUACGG	348
171	GCACAGGCAUCAAGUUCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	349	UUAGAACUUGAUGCCUGUGCGG	350
172	ACAGGCAUCAAGUUCUACUAGCAGCCGAAAGGCUGC	351	UAGUAGAACUUGAUGCCUGUGG	352
173	CAGGCAUCAAGUUCUACUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	353	UGAGUAGAACUUGAUGCCUGGG	354
174	AGGCAUCAAGUUCUACUCCAGCAGCCGAAAGGCUGC	355	UGGAGUAGAACUUGAUGCCUGG	356

[0344]

175	GGCAUCAAGUUCUACCUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	357	UUGGAGUAGAACUUGAUGCCGG	358
176	GCAUCAAGUUCUACUCCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	359	UAUGGAGUAGAACUUGAUGCGG	360
177	CAUCAAGUUCUACUCCAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	361	UAAUGGAGUAGAACUUGAUGGG	362
178	AUCAAGUUCUACUCCAUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	363	UGAAUGGAGUAGAACUUGAUGG	364
179	UCAAGUUCUACUCCAUUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	365	UUGAAUGGAGUAGAACUUGAGG	366
180	CAAGUUCUACUCCAUUCAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	367	UCUGAAUGGAGUAGAACUUGGG	368
181	AAGUUCUACUCCAUUCAGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	369	UGCUGAAUGGAGUAGAACUUGG	370
182	AGUUCUACUCCAUUCAGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	371	UUGCUGAAUGGAGUAGAACUGG	372
183	GUUCUACUCCAUUCAGCAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	373	UCUGCUGAAUGGAGUAGAACGG	374
184	GUGUCAUCUCAGACAACCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	375	UAGGUUGUCUGAGAUGACACGG	376
185	CAUCUCAGACAACCUGCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	377	UCAGCAGGUUGUCUGAGAUGGG	378
186	UCAGACAACCUGCUGGUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	379	UUCACCAGCAGGUUGUCUGAGG	380
187	CGGGGACCUGUUACAGACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	381	UUGUCUGUAACAGGUCCCCGGG	382
188	GACAACGCUGCCAUUGUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	383	UAGACAAUGGCAGCGUUGUCGG	384
189	GCUGCCUCCUGACUGUAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	385	UAUUACAGUCAGGAGGCAGCGG	386
190	CUGCCUCCUGACUGUAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	387	UUAUUACAGUCAGGAGGCAGGG	388

[0345]

191	UAAUAUUAAACUUUUUUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	389	UUUAAAAAAGUUUAAUAUUAGG	390
192	AAUAUUAAACUUUUUUAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	391	UUUUAAAAAAGUUUAAUAUUGG	392

[0346]

표 4

GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 (변형됨).

GalXC-SCAP Oligo	센스 가닥 (패신저; 36 량체)	서열 번호	안티센스 가닥 (가이드; 22 량체)	서열 번호
1	[mUs][mG][mU][mU][mU][mG][mC][fC][fU][fA][fC][mA][mU][mC][mU][mA][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	393	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fU][mA][fG][mA][mU][fG][mU][mA][mG][fG][mC][mA][mA][mA][mC][mAs][mGs][mG]	394
2	[mGs][mU][mU][mU][mG][mC][mC][fU][fA][fC][fA][mU][mC][mU][mA][mC][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	395	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fG][mU][fA][mG][mA][fU][mG][mU][mA][fG][mG][mC][mA][mA][mA][mCs][mGs][mG]	396
3	[mUs][mU][mU][mG][mC][mC][mU][fA][fC][fA][fU][mC][mU][mA][mC][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	397	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fA][mG][fU][mA][mG][fA][mU][mG][mU][fA][mG][mG][mC][mA][mA][mAs][mGs][mG]	398
4	[mGs][mC][mC][mU][mA][mC][mA][fU][fC][fU][fA][mC][mU][mU][mC][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	399	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mG][fA][mA][mG][fU][mA][mG][mA][fU][mG][mU][mA][mG][mG][mCs][mGs][mG]	400
5	[mAs][mA][mG][mA][mU][mC][mG][fA][fC][	401	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fU][mG	402

[0347]

	fA][fU][mG][mG][mU][mC][mA][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		][fA][mC][mC][fA][mU][mG][mU][fC][mG][mA][mU][mC][mU][mUs][mGs][mG]	
6	[mAs][mG][mA][mU][mC][mG][mA][fC][fA][fU][fG][mG][mU][mC][mA][mA][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	403	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fU][mU][fG][mA][mC][fC][mA][mU][mG][fU][mC][mG][mA][mU][mC][mUs][mGs][mG]	404
7	[mAs][mU][mC][mG][mA][mC][mA][fU][fG][fG][fU][mC][mA][mA][mG][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	405	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mC][fU][mU][mG][fA][mC][mC][mA][fU][mG][mU][mC][mG][mA][mUs][mGs][mG]	406
8	[mGs][mU][mG][mU][mU][mG][mG][fU][fG][fC][fU][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	407	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fU][mG][fG][mU][mG][fA][mG][mC][mA][fC][mC][mA][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	408
9	[mUs][mG][mU][mU][mG][mG][mU][fG][fC][fU][fC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	409	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fU][mU][fG][mG][mU][fG][mA][mG][mC][fA][mC][mC][mA][mA][mC][mAs][mGs][mG]	410

[0348]

10	[mGs][mA][mG][mA][mG][mC][mU][fG][fG][fU][fC][mC][mA][mU][mC][mA][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	411	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fU][mG][fA][mU][mG][fG][mA][mC][mC][fA][mG][mC][mU][mC][mU][mCs][mGs][mG]	412
11	[mAs][mG][mA][mG][mC][mU][mG][fG][fU][fC][fC][mA][mU][mC][mA][mU][mG][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	413	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fA][mU][fG][mA][mU][fG][mG][mA][mC][fC][mA][mG][mC][mU][mC][mUs][mGs][mG]	414
12	[mGs][mA][mG][mC][mU][mG][mG][fU][fC][fC][fA][mU][mC][mA][mU][mG][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	415	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fUs][fU][fC][mA][fU][mG][mA][fU][mG][mG][mA][fC][mC][mA][mG][mC][mU][mCs][mGs][mG]	416
13	[mAs][mG][mC][mU][mG][mG][mU][fC][fC][fA][fU][mC][mA][mU][mG][mA][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	417	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fU][mC][fA][mU][mG][fA][mU][mG][mG][fA][mC][mC][mA][mG][mC][mUs][mGs][mG]	418
14	[mGs][mC][mU][mG][mG][mU][mC][fC][fA][fU][fC][mA][mU][mG][mA][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	419	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fU][mU][fC][mA][mU][fG][mA][mU][mG][fG][mA][mC][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG]	420

[0349]

	GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
15	[mCs][mU][mG][mG][mU][mC][mC][fA][fU][fC][fA][mU][mG][mA][mA][mG][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	421	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fC][mU][fU][mC][mA][fU][mG][mA][mU][fG][mG][mA][mC][mC][mA][mGs][mGs][mG]	422
16	[mCs][mC][mG][mU][mU][mG][mU][fC][fU][fG][fG][mA][mU][mU][mG][mG][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	423	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fC][mC][fA][mA][mU][fC][mC][mA][mG][fA][mC][mA][mA][mC][mG][mGs][mGs][mG]	424
17	[mUs][mU][mG][mU][mC][mU][mG][fG][fA][fU][fU][mG][mG][mC][mA][mU][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	425	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fG][fA][mU][fG][mC][mC][fA][mA][mU][mC][fC][mA][mG][mA][mC][mA][mAs][mGs][mG]	426
18	[mUs][mG][mU][mC][mU][mG][mG][fA][fU][fU][fG][mG][mC][mA][mU][mC][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	427	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fG][mA][fU][mG][mC][fC][mA][mA][mU][fC][mC][mA][mG][mA][mC][mAs][mGs][mG]	428
19	[mGs][mU][mC][mU][mG][mG][mG][mA][fU][fU][fG][fG][mC][mA][mU][mC][mC][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	429	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fG][mG][fA][mU][mG][fC][mC][mA][mA][fU][mC][mC][mA][mG][mA][mCs][mGs][mG]	430

[0350]

	GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
20	[mCs][mU][mG][mG][mA][mU][mU][fG][fG][fC][fA][mU][mC][mC][mU][mG][mG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	431	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fC][fC][mA][fG][mG][mA][fU][mG][mC][mC][fA][mA][mU][mC][mC][mA][mGs][mGs][mG]	432
21	[mUs][mG][mG][mA][mU][mU][mG][fG][fC][fA][fU][mC][mC][mU][mG][mG][mU][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	433	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fA][fC][mC][fA][mG][mG][fA][mU][mG][mC][fC][mA][mA][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	434
22	[mGs][mG][mA][mU][mU][mG][mG][fC][fA][fU][fC][mC][mU][mG][mG][mU][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	435	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fA][mC][fC][mA][mG][fG][mA][mU][mG][fC][mC][mA][mA][mU][mC][mCs][mGs][mG]	436
23	[mGs][mA][mU][mU][mG][mG][mC][fA][fU][fC][fC][mU][mG][mG][mU][mA][mU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	437	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fA][fU][mA][fC][mC][mA][fG][mG][mA][mU][fG][mC][mC][mA][mA][mU][mCs][mGs][mG]	438
24	[mAs][mU][mU][mG][mG][mC][mA][fU][fC][fC][fU][mG][mG][mU][mA][mU][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade	439	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fA][mU][fA][mC][mC][fA][mG][mG][mA][fU][mG][mC][mC][mA][mA][mUs][mGs][mG]	440

[0351]

	mA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
25	[mCs][mU][mC][mC][mA][mU][mC][fU][fU][fC][fC][mC][mA][mC][mC][mU][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	441	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fA][mG][fG][mU][mG][fG][mG][mA][mA][fG][mA][mU][mG][mG][mA][mGs][mGs][mG]	442
26	[mCs][mA][mU][mC][mU][mG][mC][fC][fU][fG][fU][mG][mG][mG][mA][mU][mG][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	443	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fC][fA][mU][fC][mC][mC][fA][mC][mA][mG][fG][mC][mA][mG][mA][mU][mGs][mGs][mG]	444
27	[mUs][mC][mU][mG][mC][mC][mU][fG][fU][fG][fG][mG][mA][mU][mG][mU][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	445	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fA][mC][fA][mU][mC][fC][mC][mA][mC][fA][mG][mG][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG]	446
28	[mGs][mU][mG][mG][mU][mG][mC][fA][fA][fG][fC][mU][mU][mG][mG][mG][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	447	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fC][mC][fC][mA][mA][fG][mC][mU][mU][fG][mC][mA][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG]	448
29	[mUs][mG][mG][mU][mG][mC][mA][fA][fG][fC][fU][mU][mG][mG][mG][mU][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][	449	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fA][mC][fC][mC][mA][fA][mG][m	450

[0352]

	mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		C][mU][fU][mG][mC][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	
30	[mGs][mG][mU][mG][mC][mA][mA][fG][fC][fU][fU][mG][mG][mG][mU][mG][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	451	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fC][mA][fC][mC][mC][fA][mA][mG][mC][fU][mU][mG][mC][mA][mC][mCs][mGs][mG]	452
31	[mGs][mU][mG][mC][mA][mA][mG][fC][fU][fU][fG][mG][mG][mU][mG][mU][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	453	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fA][mC][fA][mC][mC][fC][mA][mA][mG][fC][mU][mU][mG][mC][mA][mCs][mGs][mG]	454
32	[mGs][mC][mA][mA][mG][mC][mU][fU][fG][fG][fG][mU][mG][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	455	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][mC][mA][fC][mC][mC][mA][fA][mG][mC][mU][mU][mG][mCs][mGs][mG]	456
33	[mCs][mA][mA][mG][mC][mU][mU][fG][fG][fG][fU][mG][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	457	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fA][mU][fG][mA][mC][fA][mC][mC][mC][fA][mA][mG][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	458
34	[mAs][mA][mG][mC][mU][mU][mG][fG][fG][fU][fG][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mC][m	459	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fG][mA][fU][mG][mA][fC][mA][m	460

[0353]

	A][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		C][mC][fC][mA][mA][mG][mC][mU][mUs][mGs][mG]	
35	[mAs][mG][mC][mU][mU][mG][mG][fG][fU][fG][fU][mC][mA][mU][mC][mU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	461	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fA][mG][fA][mU][mG][fA][mC][mA][mC][fC][mC][mA][mA][mG][mC][mUs][mGs][mG]	462
36	[mGs][mC][mU][mU][mG][mG][mG][fU][fG][fU][fC][mA][mU][mC][mU][mC][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	463	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fG][mA][fG][mA][mU][fG][mA][mC][mA][fC][mC][mC][mA][mA][mG][mCs][mGs][mG]	464
37	[mGs][mU][mG][mU][mC][mU][mC][fC][fU][fU][fU][mU][mG][mG][mG][mA][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	465	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fG][fU][mC][fC][mC][mA][fA][mA][mA][mG][fG][mA][mG][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	466
38	[mUs][mG][mU][mC][mU][mC][mC][fU][fU][fU][fU][mG][mG][mG][mA][mC][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	467	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fG][mU][fC][mC][mC][fA][mA][mA][mA][fG][mG][mA][mG][mA][mC][mAs][mGs][mG]	468
39	[mGs][mG][mG][mG][mA][mC][mC][fU][fG][fU][fU][mA][mC][mA][	469	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fU][mC	470

[0354]

[0355]

	mG][mA][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		][fU][mG][mU][fA][mA][mC][mA][fG][mG][mU][mC][mC][mC][mCs][mGs][mG]	
40	[mGs][mG][mG][mA][mC][mC][mU][fG][fU][fU][fA][mC][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	471	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fU][fG][mU][fC][mU][mG][fU][mA][mA][mC][fA][mG][mG][mU][mC][mC][mCs][mGs][mG]	472
41	[mGs][mG][mA][mC][mC][mU][mG][fU][fU][fA][fC][mA][mG][mA][mC][mA][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	473	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fU][mG][fU][mC][mU][fG][mU][mA][mA][fC][mA][mG][mG][mU][mC][mCs][mGs][mG]	474
42	[mGs][mA][mC][mC][mU][mG][mU][fU][fA][fC][fA][mG][mA][mC][mA][mG][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	475	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fC][mU][fG][mU][mC][fU][mG][mU][mA][fA][mC][mA][mG][mG][mU][mCs][mGs][mG]	476
43	[mAs][mC][mC][mU][mG][mU][mU][fA][fC][fA][fG][mA][mC][mA][mG][mU][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	477	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fA][mC][fU][mG][mU][fC][mU][mG][mU][fA][mA][mC][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	478

44	[mUs][mG][mC][mC][mA][mU][mU][fG][fU][fC][fU][mG][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	479	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fG][mU][fU][mG][mC][fA][mG][mA][mC][fA][mA][mU][mG][mG][mC][mAs][mGs][mG]	480
45	[mGs][mC][mC][mA][mU][mU][mG][fU][fC][fU][fG][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	481	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fA][mG][fU][mU][mG][fC][mA][mG][mA][fC][mA][mA][mU][mG][mG][mCs][mGs][mG]	482
46	[mCs][mC][mA][mU][mU][mG][mU][fC][fU][fG][fC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	483	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fA][mA][fG][mU][mU][fG][mC][mA][mG][fA][mC][mA][mA][mU][mG][mGs][mGs][mG]	484
47	[mAs][mU][mU][mG][mU][mC][mU][fG][fC][fA][fA][mC][mU][mU][mU][mG][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	485	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fC][mA][fA][mA][mG][fU][mU][mG][mC][fA][mG][mA][mC][mA][mA][mUs][mGs][mG]	486
48	[mUs][mC][mU][mG][mC][mA][mA][fC][fU][fU][fU][mG][mG][mC][mA][mG][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	487	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fC][mU][fG][mC][mC][fA][mA][mA][mG][fU][mU][mG][mC][mA][mG][mAs][mGs][mG]	488

[0356]

	GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
49	[mCs][mU][mA][mC][mC][mC][mA][fC][fU][fG][fC][mU][mG][mA][mA][mA][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	489	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fU][mU][fU][mC][mA][fG][mC][mA][mG][fU][mG][mG][mG][mU][mA][mGs][mGs][mG]	490
50	[mGs][mC][mC][mA][mG][mG][mA][fA][fC][fA][fG][mG][mA][mC][mC][mU][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	491	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fA][mG][fG][mU][mC][fC][mU][mG][mU][fU][mC][mC][mU][mG][mG][mCs][mGs][mG]	492
51	[mGs][mA][mA][mC][mA][mG][mG][fA][fC][fC][fU][mG][mU][mG][mG][mA][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	493	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fU][mC][fC][mA][mC][fA][mG][mG][mU][fC][mC][mU][mG][mU][mU][mCs][mGs][mG]	494
52	[mAs][mC][mA][mG][mG][mA][mC][fC][fU][fG][fU][mG][mG][mA][mA][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	495	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mU][fU][mC][mC][fA][mC][mA][mG][fG][mU][mC][mC][mU][mG][mUs][mGs][mG]	496
53	[mUs][mG][mG][mA][mA][mU][mU][fC][fA][fC][fC][mA][mC][mC][mC][mC][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	497	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fG][mG][fG][mG][mU][fG][mG][mU][mG][fA][mA][mU][mU][mC][mC][mAs][mGs][mG]	498

[0357]

	GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
54	[mCs][mU][mU][mG][mU][mG][mA][fC][fC][fA][fC][mC][mU][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	499	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fU][mG][fU][mA][mG][fG][mU][mG][mG][fU][mC][mA][mC][mA][mA][mGs][mGs][mG]	500
55	[mUs][mU][mG][mU][mG][mA][mC][fC][fA][fC][fC][mU][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	501	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fA][mU][fG][mU][mA][fG][mG][mU][mG][fG][mU][mC][mA][mC][mA][mAs][mGs][mG]	502
56	[mUs][mG][mU][mG][mA][mC][mC][fA][fC][fC][fU][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	503	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fU][fG][mA][fU][mG][mU][fA][mG][mG][mU][fG][mG][mU][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	504
57	[mGs][mU][mG][mA][mC][mC][mA][fC][fC][fU][fA][mC][mA][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	505	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fA][mU][mG][fU][mA][mG][mG][fU][mG][mG][mU][mC][mA][mCs][mGs][mG]	506
58	[mUs][mG][mA][mC][mC][mA][mC][fC][fU][fA][fC][mA][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade	507	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fA][mU][fG][mA][mU][fG][mU][mA][mG][fG][mU][mG][mG][mU][mC][mAs][mGs][mG]	508

[0358]

	mA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
59	[mGs][mA][mC][mC][mA][mC][mC][fU][fA][fC][fA][mU][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	509	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fG][mA][fU][mG][mA][fU][mG][mU][mA][fG][mG][mU][mG][mG][mU][mCs][mGs][mG]	510
60	[mAs][mC][mC][mA][mC][mC][mU][fA][fC][fA][fU][mC][mA][mU][mC][mU][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	511	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fA][mG][fA][mU][mG][fA][mU][mG][mU][fA][mG][mG][mU][mG][mG][mUs][mGs][mG]	512
61	[mCs][mC][mA][mC][mC][mU][mA][fC][fA][fU][fC][mA][mU][mC][mU][mU][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	513	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fA][mA][fG][mA][mU][fG][mA][mU][mG][fU][mA][mG][mG][mU][mG][mGs][mGs][mG]	514
62	[mCs][mA][mC][mC][mU][mA][mC][fA][fU][fC][fA][mU][mC][mU][mU][mG][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	515	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fC][mA][fA][mG][mA][fU][mG][mA][mU][fG][mU][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG]	516
63	[mAs][mC][mC][mU][mA][mC][mA][fU][fC][fA][fU][mC][mU][mU][mG][mU][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][	517	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fA][mC][fA][mA][mG][fA][mU][m	518

[0359]

	mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		G][mA][fU][mG][mU][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	
64	[mCs][mC][mU][mA][mC][mA][mU][fC][fA][fU][fC][mU][mU][mG][mU][mU][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	519	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fA][mA][fC][mA][mA][fG][mA][mU][mG][fA][mU][mG][mU][mA][mG][mGs][mGs][mG]	520
65	[mCs][mU][mA][mC][mA][mU][mC][fA][fU][fC][fU][mU][mG][mU][mU][mU][mG][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	521	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fGs][fC][fA][mA][fA][mC][mA][fA][mG][mA][mU][fG][mA][mU][mG][mU][mA][mGs][mGs][mG]	522
66	[mAs][mC][mA][mU][mC][mA][mU][fC][fU][fU][fG][mU][mU][mU][mG][mC][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	523	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fG][mC][fA][mA][mA][fC][mA][mA][mG][fA][mU][mG][mA][mU][mG][mUs][mGs][mG]	524
67	[mAs][mU][mC][mA][mU][mC][mU][fU][fG][fU][fU][mU][mG][mC][mC][mU][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	525	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fA][mG][fG][mC][mA][fA][mA][mC][mA][fA][mG][mA][mU][mG][mA][mUs][mGs][mG]	526
68	[mUs][mC][mA][mU][mC][mU][mU][fG][fU][fU][fU][mG][mC][mC][mU][mA][mC][mA][m	527	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fU][mA][fG][mG][mC][fA][mA][m	528

[0360]

	U][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][mC][fA][mA][mG][mA][mU][mG][mAs][mGs][mG]	
69	[mAs][mU][mC][mU][mU][mG][mU][fU][fU][fG][fC][mC][mU][mA][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	529	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fU][mG][fU][mA][mG][fG][mC][mA][mA][fA][mC][mA][mA][mG][mA][mUs][mGs][mG]	530
70	[mUs][mC][mU][mU][mG][mU][mU][fU][fG][fC][fC][mU][mA][mC][mA][mU][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	531	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fA][mU][fG][mU][mA][fG][mG][mC][mA][fA][mA][mC][mA][mA][mG][mAs][mGs][mG]	532
71	[mUs][mU][mU][mC][mC][mC][mC][fU][fA][fC][fC][mU][mU][mG][mU][mG][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	533	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fC][mA][fC][mA][mA][fG][mG][mU][mA][fG][mG][mG][mG][mA][mA][mAs][mGs][mG]	534
72	[mUs][mU][mC][mC][mC][mC][mU][fA][fC][fC][fU][mU][mG][mU][mG][mG][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	535	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fC][mC][fA][mC][mA][fA][mG][mG][mU][fA][mG][mG][mG][mG][mA][mAs][mGs][mG]	536
73	[mCs][mC][mC][mU][mA][mC][mC][fU][fU][fG][fU][mG][mG][mU][	537	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fC][mC	538

[0361]

	mG][mG][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		][fA][mC][mC][fA][mC][mA][mA][fG][mG][mU][mA][mG][mG][mGs][mGs][mG]	
74	[mCs][mU][mA][mC][mC][mU][mU][fG][fU][fG][fG][mU][mG][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	539	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fA][mA][fC][mC][mA][fC][mC][mA][mC][fA][mA][mG][mG][mU][mA][mGs][mGs][mG]	540
75	[mUs][mA][mC][mC][mU][mU][mG][fU][fG][fG][fU][mG][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	541	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fU][mA][fA][mC][mC][fA][mC][mC][mA][fC][mA][mA][mG][mG][mU][mAs][mGs][mG]	542
76	[mAs][mC][mC][mU][mU][mG][mU][fG][fG][fU][fG][mG][mU][mU][mA][mU][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	543	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fA][fA][mU][fA][mA][mC][fC][mA][mC][mC][fA][mC][mA][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	544
77	[mCs][mC][mU][mU][mG][mU][mG][fG][fU][fG][fG][mU][mU][mA][mU][mU][mG][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	545	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fCs][fC][fA][mA][fU][mA][mA][fC][mC][mA][mC][fC][mA][mC][mA][mA][mG][mGs][mGs][mG]	546

[0362]

78	[mCs][mU][mU][mG][mU][mG][mG][fU][fG][fG][fU][mU][mA][mU][mU][mG][mG][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	547	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fC][fC][mA][fA][mU][mA][fA][mC][mC][mA][fC][mC][mA][mC][mA][mA][mGs][mGs][mG]	548
79	[mUs][mU][mG][mU][mG][mG][mU][fG][fG][fU][fU][mA][mU][mU][mG][mG][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	549	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fC][mC][fA][mA][mU][fA][mA][mC][mC][fA][mC][mC][mA][mC][mA][mAs][mGs][mG]	550
80	[mUs][mG][mU][mG][mG][mU][mG][fG][fU][fU][fA][mU][mU][mG][mG][mG][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	551	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fC][mC][fC][mA][mA][fU][mA][mA][mC][fC][mA][mC][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	552
81	[mGs][mU][mG][mG][mU][mG][mG][fU][fU][fA][fU][mU][mG][mG][mG][mU][mU][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	553	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fUs][fA][fA][mC][fC][mC][mA][fA][mU][mA][mA][fC][mC][mA][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG]	554
82	[mUs][mG][mG][mU][mG][mG][mU][fU][fA][fU][fU][mG][mG][mG][mU][mU][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	555	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fA][mA][fC][mC][mC][fA][mA][mU][mA][fA][mC][mC][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	556

[0363]

	GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
83	[mGs][mG][mU][mG][mG][mU][mU][fA][fU][fU][fG][mG][mG][mU][mU][mA][mG][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	557	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fUs][fC][fU][mA][fA][mC][mC][fC][mA][mA][mU][fA][mA][mC][mC][mA][mC][mCs][mGs][mG]	558
84	[mGs][mU][mG][mG][mU][mU][mA][fU][fU][fG][fG][mG][mU][mU][mA][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	559	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fCs][fU][fC][mU][fA][mA][mC][fC][mC][mA][mA][fU][mA][mA][mC][mC][mA][mCs][mGs][mG]	560
85	[mUs][mG][mG][mU][mU][mA][mU][fU][fG][fG][fG][mU][mU][mA][mG][mA][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	561	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fUs][fC][fU][mC][fU][mA][mA][fC][mC][mC][mA][fA][mU][mA][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	562
86	[mGs][mG][mU][mU][mA][mU][mU][fG][fG][fG][fU][mU][mA][mG][mA][mG][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	563	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fC][mU][fC][mU][mA][fA][mC][mC][mC][fA][mA][mU][mA][mA][mC][mCs][mGs][mG]	564
87	[mGs][mU][mU][mA][mU][mU][mG][fG][fG][fU][fU][mA][mG][mA][mG][mA][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	565	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fU][mC][fU][mC][mU][fA][mA][mC][mC][fC][mA][mA][mU][mA][mA][mCs][mGs][mG]	566

[0364]

	GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
88	[mUs][mU][mA][mU][mU][mG][mG][fG][fU][fU][fA][mG][mA][mG][mA][mA][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	567	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fU][mU][fC][mU][mC][fU][mA][mA][mC][fC][mC][mA][mA][mU][mA][mAs][mGs][mG]	568
89	[mAs][mU][mU][mG][mG][mG][mU][fU][fA][fG][fA][mG][mA][mA][mU][mG][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	569	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fC][mA][fU][mU][mC][fU][mC][mU][mA][fA][mC][mC][mC][mA][mA][mUs][mGs][mG]	570
90	[mUs][mU][mG][mG][mG][mU][mU][fA][fG][fA][fG][mA][mA][mU][mG][mU][mG][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	571	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fC][fA][mC][fA][mU][mU][fC][mU][mC][mU][fA][mA][mC][mC][mC][mA][mAs][mGs][mG]	572
91	[mGs][mG][mU][mU][mA][mG][mA][fG][fA][fA][fU][mG][mU][mG][mU][mU][mG][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	573	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fC][fA][mA][fC][mA][mC][fA][mU][mU][mC][fU][mC][mU][mA][mA][mC][mCs][mGs][mG]	574
92	[mGs][mU][mU][mA][mG][mA][mG][fA][fA][fU][fG][mU][mG][mU][mU][mG][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade	575	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fC][mA][fA][mC][mA][fC][mA][mU][mU][fC][mU][mC][mU][mA][mA][mCs][mGs][mG]	576

[0365]

	mA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
93	[mUs][mU][mA][mG][mA][mG][mA][fA][fU][fG][fU][mG][mU][mU][mG][mG][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	577	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fC][mC][fA][mA][mC][fA][mC][mA][mU][fU][mC][mU][mC][mU][mA][mAs][mGs][mG]	578
94	[mUs][mA][mG][mA][mG][mA][mA][fU][fG][fU][fG][mU][mU][mG][mG][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	579	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mC][fC][mA][mA][fC][mA][mC][mA][fU][mU][mC][mU][mC][mU][mAs][mGs][mG]	580
95	[mAs][mG][mA][mG][mA][mA][mU][fG][fU][fG][fU][mU][mG][mG][mU][mG][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	581	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fC][mA][fC][mC][mA][fA][mC][mA][mC][fA][mU][mU][mC][mU][mC][mUs][mGs][mG]	582
96	[mGs][mA][mG][mA][mA][mU][mG][fU][fG][fU][fU][mG][mG][mU][mG][mC][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	583	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fG][mC][fA][mC][mC][fA][mA][mC][mA][fC][mA][mU][mU][mC][mU][mCs][mGs][mG]	584
97	[mAs][mG][mA][mA][mU][mG][mU][fG][fU][fU][fG][mG][mU][mG][mC][mU][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][	585	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fA][mG][fC][mA][mC][fC][mA][m	586

[0366]

	mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][mC][fA][mC][mA][mU][mU][mC][mUs][mGs][mG]	
98	[mAs][mA][mU][mG][mU][mG][mU][fU][fG][fG][fU][mG][mC][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	587	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fU][mG][fA][mG][mC][fA][mC][mC][mA][fA][mC][mA][mC][mA][mU][mUs][mGs][mG]	588
99	[mAs][mU][mG][mU][mG][mU][mU][fG][fG][fU][fG][mC][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	589	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fG][mU][fG][mA][mG][fC][mA][mC][mC][fA][mA][mC][mA][mC][mA][mUs][mGs][mG]	590
100	[mUs][mG][mU][mG][mU][mU][mG][fG][fU][fG][fC][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	591	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fUs][fU][fG][mG][fU][mG][mA][fG][mC][mA][mC][fC][mA][mA][mC][mA][mC][mAs][mGs][mG]	592
101	[mUs][mG][mG][mU][mC][mC][mA][fU][fC][fA][fU][mG][mA][mA][mG][mA][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	593	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fU][mC][fU][mU][mC][fA][mU][mG][mA][fU][mG][mG][mA][mC][mC][mAs][mGs][mG]	594
102	[mGs][mG][mU][mC][mC][mA][mU][fC][fA][fU][fG][mA][mA][mG][mA][mA][mC][mA][m	595	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fU][mU][fC][mU][mU][fC][mA][m	596

[0367]

	U][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		U][mG][fA][mU][mG][mG][mA][mC][mCs][mGs][mG]	
103	[mCs][mU][mG][mA][mC][mU][mU][fC][fU][fU][fC][mC][mU][mU][mC][mA][mG][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	597	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fC][fU][mG][fA][mA][mG][fG][mA][mA][mG][fA][mA][mG][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG]	598
104	[mAs][mC][mU][mU][mC][mU][mU][fC][fC][fU][fU][mC][mA][mG][mA][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	599	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mU][fC][mU][mG][fA][mA][mG][mG][fA][mA][mG][mA][mA][mG][mUs][mGs][mG]	600
105	[mUs][mC][mC][mU][mU][mC][mA][fG][fA][fU][fG][mC][mU][mG][mU][mU][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	601	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fA][mA][fC][mA][mG][fC][mA][mU][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mG][mAs][mGs][mG]	602
106	[mCs][mC][mU][mU][mC][mA][mG][fA][fU][fG][fC][mU][mG][mU][mU][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	603	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fA][mA][fA][mC][mA][fG][mC][mA][mU][fC][mU][mG][mA][mA][mG][mGs][mGs][mG]	604
107	[mCs][mU][mU][mC][mA][mG][mA][fU][fG][fC][fU][mG][mU][mU][	605	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mA	606

[0368]

	mU][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		][fA][mA][mC][fA][mG][mC][mA][fU][mC][mU][mG][mA][mA][mGs][mGs][mG]	
108	[mUs][mU][mC][mA][mG][mA][mU][fG][fC][fU][fG][mU][mU][mU][mU][mU][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	607	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fA][mA][fA][mA][mA][fC][mA][mG][mC][fA][mU][mC][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	608
109	[mCs][mA][mG][mA][mU][mG][mC][fU][fG][fU][fU][mU][mU][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	609	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fU][mG][fA][mA][mA][fA][mA][mC][mA][fG][mC][mA][mU][mC][mU][mGs][mGs][mG]	610
110	[mAs][mG][mA][mU][mG][mC][mU][fG][fU][fU][fU][mU][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	611	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fG][mU][fG][mA][mA][fA][mA][mA][mC][fA][mG][mC][mA][mU][mC][mUs][mGs][mG]	612
111	[mGs][mA][mU][mG][mC][mU][mG][fU][fU][fU][fU][mU][mC][mA][mC][mC][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	613	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fG][mG][fU][mG][mA][fA][mA][mA][mA][fC][mA][mG][mC][mA][mU][mCs][mGs][mG]	614

[0369]

112	[mAs][mU][mG][mC][mU][mG][mU][fU][fU][fU][mC][mA][mC][mC][mA][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	615	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fU][mG][fG][mU][mG][fA][mA][mA][mA][fA][mC][mA][mG][mC][mA][mUs][mGs][mG]	616
113	[mUs][mG][mC][mU][mG][mU][mU][fU][fU][fU][fC][mA][mC][mC][mA][mC][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	617	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fG][mU][fG][mG][mU][fG][mA][mA][mA][fA][mA][mC][mA][mG][mC][mAs][mGs][mG]	618
114	[mGs][mC][mU][mG][mU][mU][mU][fU][fU][fC][fA][mC][mC][mA][mC][mU][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	619	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fA][mG][fU][mG][mG][fU][mG][mA][mA][fA][mA][mA][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG]	620
115	[mUs][mG][mU][mU][mU][mU][mU][fC][fA][fC][fC][mA][mC][mU][mG][mU][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	621	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fG][fA][mC][fA][mG][mU][fG][mG][mU][mG][fA][mA][mA][mA][mA][mC][mAs][mGs][mG]	622
116	[mGs][mU][mU][mU][mU][mU][mC][fA][fC][fC][fA][mC][mU][mG][mU][mC][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	623	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fG][mA][fC][mA][mG][fU][mG][mG][mU][fG][mA][mA][mA][mA][mA][mA][mCs][mGs][mG]	624

[0370]

	GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
117	[mUs][mU][mU][mU][mU][mC][mA][fC][fC][fA][fC][mU][mG][mU][mC][mC][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	625	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fG][mG][fA][mC][mA][fG][mU][mG][mG][fU][mG][mA][mA][mA][mA][mAs][mGs][mG]	626
118	[mUs][mU][mU][mU][mC][mA][mC][fC][fA][fC][fU][mG][mU][mC][mC][mU][mG][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	627	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fC][fA][mG][fG][mA][mC][fA][mG][mU][mG][fG][mU][mG][mA][mA][mA][mAs][mGs][mG]	628
119	[mUs][mU][mC][mA][mC][mC][mA][fC][fU][fG][fU][mC][mC][mU][mG][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	629	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mC][fA][mG][mG][fA][mC][mA][mG][fU][mG][mG][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	630
120	[mCs][mA][mC][mC][mA][mC][mU][fG][fU][fC][fC][mU][mG][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	631	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fG][mG][fA][mC][mA][fG][mG][mA][mC][fA][mG][mU][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG]	632
121	[mAs][mC][mC][mA][mC][mU][mG][fU][fC][fC][fU][mG][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	633	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fU][mG][fG][mA][mC][fA][mG][mG][mA][fC][mA][mG][mU][mG][mG][mUs][mGs][mG]	634

[0371]

	GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
122	[mCs][mC][mA][mC][mU][mG][mU][fC][fC][fU][fG][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	635	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fA][mU][fG][mG][mA][fC][mA][mG][mG][fA][mC][mA][mG][mU][mG][mGs][mGs][mG]	636
123	[mCs][mA][mC][mU][mG][mU][mC][fC][fU][fG][fU][mC][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	637	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fC][fA][mA][fU][mG][mG][fA][mC][mA][mG][fG][mA][mC][mA][mG][mU][mGs][mGs][mG]	638
124	[mAs][mC][mU][mG][mU][mC][mC][fU][fG][fU][fC][mC][mA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	639	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mA][fA][mU][mG][fG][mA][mC][mA][fG][mG][mA][mC][mA][mG][mUs][mGs][mG]	640
125	[mCs][mU][mA][mA][mG][mC][mU][fA][fC][fC][fU][mG][mA][mG][mA][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	641	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fU][mU][fC][mU][mC][fA][mG][mG][mU][fA][mG][mC][mU][mU][mA][mGs][mGs][mG]	642
126	[mGs][mA][mG][mG][mU][mC][mC][fA][fG][fC][fA][mG][mA][mG][mG][mU][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade	643	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fA][mC][fC][mU][mC][fU][mG][mC][mU][fG][mG][mA][mC][mC][mU][mCs][mGs][mG]	644

[0372]

	mA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
127	[mGs][mC][mA][mG][mA][mG][mG][fU][fU][fG][fU][mC][mC][mA][mU][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	645	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mA][fU][mG][mG][fA][mC][mA][mA][fC][mC][mU][mC][mU][mG][mCs][mGs][mG]	646
128	[mCs][mA][mG][mA][mG][mG][mU][fU][fG][fU][fC][mC][mA][mU][mG][mA][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	647	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fU][mC][fA][mU][mG][fG][mA][mC][mA][fA][mC][mC][mU][mC][mU][mGs][mGs][mG]	648
129	[mGs][mA][mG][mG][mA][mU][mG][fA][fG][fG][fA][mA][mC][mU][mU][mU][mG][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	649	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fCs][fC][fA][mA][fA][mG][mU][fU][mC][mC][mU][fC][mA][mU][mC][mC][mU][mCs][mGs][mG]	650
130	[mGs][mA][mA][mC][mU][mU][mU][fG][fG][fA][fG][mG][mA][mA][mA][mU][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	651	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fA][mU][fU][mU][mC][fC][mU][mC][mC][fA][mA][mA][mG][mU][mU][mCs][mGs][mG]	652
131	[mGs][mA][mC][mG][mC][mU][mC][fU][fU][fC][fA][mG][mC][mU][mA][mU][mU][mA][mC][mA][mG][mC][mA][	653	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fA][fA][mU][fA][mG][mC][fU][mG][m	654

[0373]

	mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][mA][fG][mA][mG][mC][mG][mU][mCs][mGs][mG]	
132	[mAs][mC][mG][mC][mU][mC][mU][fU][fC][fA][fG][mC][mU][mA][mU][mU][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	655	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fA][mA][fU][mA][mG][fC][mU][mG][mA][fA][mG][mA][mG][mC][mG][mUs][mGs][mG]	656
133	[mCs][mG][mC][mU][mC][mU][mU][fC][fA][fG][fC][mU][mA][mU][mU][mA][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	657	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fU][mA][fA][mU][mA][fG][mC][mU][mG][fA][mA][mG][mA][mG][mC][mGs][mGs][mG]	658
134	[mGs][mC][mU][mC][mU][mU][mC][fA][fG][fC][fU][mA][mU][mU][mA][mC][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	659	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fG][mU][fA][mA][mU][fA][mG][mC][mU][fG][mA][mA][mG][mA][mG][mCs][mGs][mG]	660
135	[mCs][mU][mC][mU][mU][mC][mA][fG][fC][fU][fA][mU][mU][mA][mC][mA][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	661	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fU][mG][fU][mA][mA][fU][mA][mG][mC][fU][mG][mA][mA][mG][mA][mGs][mGs][mG]	662
136	[mUs][mC][mU][mU][mC][mA][mG][fC][fU][fA][fU][mU][mA][mC][mA][mA][mC][mA][m	663	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fU][mU][fG][mU][mA][fA][mU][m	664

[0374]

	U][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][mG][fC][mU][mG][mA][mA][mG][mAs][mGs][mG]	
137	[mCs][mU][mU][mC][mA][mG][mC][fU][fA][fU][fU][mA][mC][mA][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	665	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fU][fG][mU][fU][mG][mU][fA][mA][mU][mA][fG][mC][mU][mG][mA][mA][mGs][mGs][mG]	666
138	[mUs][mU][mC][mA][mG][mC][mU][fA][fU][fU][fA][mC][mA][mA][mC][mA][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	667	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fU][mG][fU][mU][mG][fU][mA][mA][mU][fA][mG][mC][mU][mG][mA][mAs][mGs][mG]	668
139	[mCs][mC][mA][mG][mC][mC][mU][fG][fA][fC][fC][mU][mC][mA][mC][mC][mU][mG][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	669	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fCs][fA][fG][mG][fU][mG][mA][fG][mG][mU][mC][fA][mG][mG][mC][mU][mG][mGs][mGs][mG]	670
140	[mCs][mA][mG][mC][mC][mU][mG][fA][fC][fC][fU][mC][mA][mC][mC][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	671	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mG][fG][mU][mG][fA][mG][mG][mU][fC][mA][mG][mG][mC][mU][mGs][mGs][mG]	672
141	[mAs][mG][mC][mC][mU][mG][mA][fC][fC][fU][fC][mA][mC][mC][	673	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fC][mA	674

[0375]

	mU][mG][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		][fG][mG][mU][fG][mA][mG][mG][fU][mC][mA][mG][mG][mC][mUs][mGs][mG]	
142	[mGs][mC][mC][mU][mG][mA][mC][fC][fU][fC][fA][mC][mC][mU][mG][mC][mU][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	675	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fA][fG][mC][fA][mG][mG][fU][mG][mA][mG][fG][mU][mC][mA][mG][mG][mCs][mGs][mG]	676
143	[mCs][mC][mU][mG][mA][mC][mC][fU][fC][fA][fC][mC][mU][mG][mC][mU][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	677	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fA][mG][fC][mA][mG][fG][mU][mG][mA][fG][mG][mU][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	678
144	[mCs][mU][mG][mA][mC][mC][mU][fC][fA][fC][fC][mU][mG][mC][mU][mU][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	679	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fA][mA][fG][mC][mA][fG][mG][mU][mG][fA][mG][mG][mU][mC][mA][mGs][mGs][mG]	680
145	[mUs][mG][mA][mC][mC][mU][mC][fA][fC][fC][fU][mG][mC][mU][mU][mU][mA][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	681	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fU][mA][fA][mG][mC][fA][mG][mG][mU][fG][mA][mG][mG][mU][mC][mAs][mGs][mG]	682

[0376]

146	[mGs][mA][mC][mC][mU][mC][mA][fC][fC][fU][fG][mC][mU][mU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	683	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fA][fU][mU][fA][mA][mG][fC][mA][mG][mG][fU][mG][mA][mG][mG][mU][mCs][mGs][mG]	684
147	[mAs][mC][mC][mU][mC][mA][mC][fC][fU][fG][fC][mU][mU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	685	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fA][mU][fU][mA][mA][fG][mC][mA][mG][fG][mU][mG][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	686
148	[mCs][mC][mU][mC][mA][mC][mC][fU][fG][fC][fU][mU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	687	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fC][fA][mA][fU][mU][mA][fA][mG][mC][mA][fG][mG][mU][mG][mA][mG][mGs][mGs][mG]	688
149	[mCs][mU][mC][mA][mC][mC][mU][fG][fC][fU][fU][mA][mA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	689	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mA][fA][mU][mU][fA][mA][mG][mC][fA][mG][mG][mU][mG][mA][mGs][mGs][mG]	690
150	[mUs][mC][mA][mC][mC][mU][mG][fC][fU][fU][fA][mA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	691	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fG][fU][mC][fA][mA][mU][fU][mA][mA][mG][fC][mA][mG][mG][mU][mG][mAs][mGs][mG]	692

[0377]

	GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
151	[mCs][mA][mC][mC][mU][mG][mC][fU][fU][fA][fA][mU][mU][mG][mA][mC][mA][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	693	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fU][fG][mU][fC][mA][mA][fU][mU][mA][mA][fG][mC][mA][mG][mG][mU][mGs][mGs][mG]	694
152	[mAs][mC][mC][mU][mG][mC][mU][fU][fA][fA][fU][mU][mG][mA][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	695	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fU][mG][fU][mC][mA][fA][mU][mU][mA][fA][mG][mC][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	696
153	[mCs][mC][mU][mG][mC][mU][mU][fA][fA][fU][fU][mG][mA][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	697	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fUs][fG][fG][mU][fG][mU][mC][fA][mA][mU][mU][fA][mA][mG][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	698
154	[mCs][mU][mG][mC][mU][mU][mA][fA][fU][fU][fG][mA][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	699	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fUs][fU][fG][mG][fU][mG][mU][fC][mA][mA][mU][fU][mA][mA][mG][mC][mA][mGs][mGs][mG]	700
155	[mUs][mG][mC][mU][mU][mA][mA][fU][fU][fG][fA][mC][mA][mC][mC][mA][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-	701	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fU][mG][fG][mU][mG][fU][mC][mA][mA][fU][mU][mA][mA][mG][mC][mAs][mGs][mG]	702

[0378]

	GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
156	[mGs][mC][mU][mU][mA][mA][mU][fU][fG][fA][fC][mA][mC][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	703	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fU][mU][fG][mG][mU][fG][mU][mC][mA][fA][mU][mU][mA][mA][mG][mCs][mGs][mG]	704
157	[mCs][mU][mU][mA][mA][mU][mU][fG][fA][fC][fA][mC][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	705	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fG][mU][fU][mG][mG][fU][mG][mU][mC][fA][mA][mU][mU][mA][mA][mGs][mGs][mG]	706
158	[mUs][mU][mA][mA][mU][mU][mG][fA][fC][fA][fC][mC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	707	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fA][mG][fU][mU][mG][fG][mU][mG][mU][fC][mA][mA][mU][mU][mA][mAs][mGs][mG]	708
159	[mUs][mA][mA][mU][mU][mG][mA][fC][fA][fC][fC][mA][mA][mC][mU][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	709	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fA][mA][fG][mU][mU][fG][mG][mU][mG][fU][mC][mA][mA][mU][mU][mAs][mGs][mG]	710
160	[mAs][mU][mU][mG][mA][mA][mG][fG][fG][fG][fU][mG][mC][mU][mG][mU][mG][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ade	711	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fC][fA][mC][fA][mG][mC][fA][mC][mC][mC][fC][mU][mU][mC][mA][mA][mUs][mGs][mG]	712

[0379]

	mA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
161	[mCs][mU][mU][mG][mG][mA][mC][fA][fA][fA][fA][mG][mG][mA][mU][mU][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	713	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fA][mA][fU][mC][mC][fU][mU][mU][mU][fG][mU][mC][mC][mA][mA][mGs][mGs][mG]	714
162	[mUs][mU][mG][mG][mA][mC][mA][fA][fA][fA][fG][mG][mA][mU][mU][mG][mU][mG][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	715	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fCs][fA][fC][mA][fA][mU][mC][fC][mU][mU][mU][fU][mG][mU][mC][mC][mA][mAs][mGs][mG]	716
163	[mUs][mC][mA][mA][mC][mG][mG][fU][fU][fC][fC][mC][mU][mU][mG][mA][mU][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	717	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fA][fU][mC][fA][mA][mG][fG][mG][mA][mA][fC][mC][mG][mU][mU][mG][mAs][mGs][mG]	718
164	[mCs][mA][mA][mC][mG][mG][mU][fU][fC][fC][fC][mU][mU][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	719	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fA][mU][fC][mA][mA][fG][mG][mG][mA][fA][mC][mC][mG][mU][mU][mGs][mGs][mG]	720
165	[mAs][mA][mC][mG][mG][mU][mU][fC][fC][fC][fU][mU][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][	721	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fA][mA][fU][mC][mA][fA][mG][m	722

[0380]

	mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		G][mG][fA][mA][mC][mC][mG][mU][mUs][mGs][mG]	
166	[mAs][mC][mG][mG][mU][mU][mC][fC][fC][fU][fU][mG][mA][mU][mU][mU][mC][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	723	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fG][fA][mA][fA][mU][mC][fA][mA][mG][mG][fG][mA][mA][mC][mC][mG][mUs][mGs][mG]	724
167	[mGs][mU][mA][mC][mA][mU][mU][fG][fA][fC][fC][mA][mG][mA][mC][mC][mA][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	725	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fU][fG][mG][fU][mC][mU][fG][mG][mU][mC][fA][mA][mU][mG][mU][mA][mCs][mGs][mG]	726
168	[mAs][mC][mC][mU][mG][mU][mA][fC][fC][fA][fC][mC][mU][mC][mC][mU][mG][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	727	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fC][fA][mG][fG][mA][mG][fG][mU][mG][mG][fU][mA][mC][mA][mG][mG][mUs][mGs][mG]	728
169	[mCs][mC][mU][mG][mU][mA][mC][fC][fA][fC][fC][mU][mC][mC][mU][mG][mU][mG][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	729	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fCs][fA][fC][mA][fG][mG][mA][fG][mG][mU][mG][fG][mU][mA][mC][mA][mG][mGs][mGs][mG]	730
170	[mGs][mU][mA][mC][mC][mA][mC][fC][fU][fC][fC][mU][mG][mU][mG][mU][mC][mA][m	731	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fA][mC][fA][mC][mA][fG][mG][m	732

[0381]

	U][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		A][mG][fG][mU][mG][mG][mU][mA][mCs][mGs][mG]	
171	[mGs][mC][mA][mC][mA][mG][mG][fC][fA][fU][fC][mA][mA][mG][mU][mU][mC][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	733	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fG][fA][mA][fC][mU][mU][fG][mA][mU][mG][fC][mC][mU][mG][mU][mG][mCs][mGs][mG]	734
172	[mAs][mC][mA][mG][mG][mC][mA][fU][fC][fA][fA][mG][mU][mU][mC][mU][mA][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	735	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fU][fA][mG][fA][mA][mC][fU][mU][mG][mA][fU][mG][mC][mC][mU][mG][mUs][mGs][mG]	736
173	[mCs][mA][mG][mG][mC][mA][mU][fC][fA][fA][fG][mU][mU][mC][mU][mA][mC][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	737	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fG][fU][mA][fG][mA][mA][fC][mU][mU][mG][fA][mU][mG][mC][mC][mU][mGs][mGs][mG]	738
174	[mAs][mG][mG][mC][mA][mU][mC][fA][fA][fG][fU][mU][mC][mU][mA][mC][mU][mC][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	739	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fGs][fA][fG][mU][fA][mG][mA][fA][mC][mU][mU][fG][mA][mU][mG][mC][mC][mUs][mGs][mG]	740
175	[mGs][mG][mC][mA][mU][mC][mA][fA][fG][fU][fU][mC][mU][mA][	741	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fG][fA][mG	742

[0382]

	mC][mU][mC][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]		][fU][mA][mG][fA][mA][mC][mU][fU][mG][mA][mU][mG][mC][mCs][mGs][mG]	
176	[mGs][mC][mA][mU][mC][mA][mA][fG][fU][fU][fC][mU][mA][mC][mU][mC][mC][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	743	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fG][fG][mA][fG][mU][mA][fG][mA][mA][mC][fU][mU][mG][mA][mU][mG][mCs][mGs][mG]	744
177	[mCs][mA][mU][mC][mA][mA][mG][fU][fU][fC][fU][mA][mC][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	745	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fAs][fU][fG][mG][fA][mG][mU][fA][mG][mA][mA][fC][mU][mU][mG][mA][mU][mGs][mGs][mG]	746
178	[mAs][mU][mC][mA][mA][mG][mU][fU][fC][fU][fA][mC][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	747	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fAs][fA][fU][mG][fG][mA][mG][fU][mA][mG][mA][fA][mC][mU][mU][mG][mA][mUs][mGs][mG]	748
179	[mUs][mC][mA][mA][mG][mU][mU][fC][fU][fA][fC][mU][mC][mC][mA][mU][mU][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	749	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fA][fA][mU][fG][mG][mA][fG][mU][mA][mG][fA][mA][mC][mU][mU][mG][mAs][mGs][mG]	750

[0383]

180	[mCs][mA][mA][mG][mU][mU][mC][fU][fA][fC][fU][mC][mC][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	751	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fA][mA][fU][mG][mG][fA][mG][mU][mA][fG][mA][mA][mC][mU][mU][mGs][mGs][mG]	752
181	[mAs][mA][mG][mU][mU][mC][mU][fA][fC][fU][fC][mC][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	753	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fGs][fCs][fU][fG][mA][fA][mU][mG][fG][mA][mG][mU][fA][mG][mA][mA][mC][mU][mUs][mGs][mG]	754
182	[mAs][mG][mU][mU][mC][mU][mA][fC][fU][fC][fC][mA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	755	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fC][fU][mG][fA][mA][mU][fG][mG][mA][mG][fU][mA][mG][mA][mA][mC][mUs][mGs][mG]	756
183	[mGs][mU][mU][mC][mU][mA][mC][fU][fC][fC][fA][mU][mU][mC][mA][mG][mC][mA][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	757	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fUs][fG][fC][mU][fG][mA][mA][fU][mG][mG][mA][fG][mU][mA][mG][mA][mA][mCs][mGs][mG]	758
184	[mGs][mU][mG][mU][mC][mA][mU][fC][fU][fC][fA][mG][mA][mC][mA][mA][mC][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	759	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fG][fU][mU][fG][mU][mC][fU][mG][mA][mG][fA][mU][mG][mA][mC][mA][mCs][mGs][mG]	760

[0384]

	GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
185	[mCs][mA][mU][mC][mU][mC][mA][fG][fA][fC][fA][mA][mC][mC][mU][mG][mC][mU][mG][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	761	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fCs][fAs][fG][fC][mA][fG][mG][mU][fU][mG][mU][mC][fU][mG][mA][mG][mA][mU][mGs][mGs][mG]	762
186	[mUs][mC][mA][mG][mA][mC][mA][fA][fC][fC][fU][mG][mC][mU][mG][mG][mU][mG][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	763	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fCs][fA][fC][mC][fA][mG][mC][fA][mG][mG][mU][fU][mG][mU][mC][mU][mG][mAs][mGs][mG]	764
187	[mCs][mG][mG][mG][mG][mA][mC][fC][fU][fG][fU][mU][mA][mC][mA][mG][mA][mC][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	765	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fGs][fU][fC][mU][fG][mU][mA][fA][mC][mA][mG][fG][mU][mC][mC][mC][mC][mGs][mGs][mG]	766
188	[mGs][mA][mC][mA][mA][mC][mG][fC][fU][fG][fC][mC][mA][mU][mU][mG][mU][mC][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	767	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fGs][fA][fC][mA][fA][mU][mG][fG][mC][mA][mG][fC][mG][mU][mU][mG][mU][mCs][mGs][mG]	768
189	[mGs][mC][mU][mG][mC][mC][mU][fC][fC][fU][fG][mA][mC][mU][mG][mU][mA][mA][mU][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	769	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fAs][fUs][fU][fA][mC][fA][mG][mU][fC][mA][mG][mG][fA][mG][mG][mC][mA][mG][mCs][mGs][mG]	770

[0385]

	GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]			
190	[mCs][mU][mG][mC][mC][mU][mC][fC][fU][fG][fA][mC][mU][mG][mU][mA][mA][mU][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	771	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fAs][fU][fU][mA][fC][mA][mG][fU][mC][mA][mG][fG][mA][mG][mG][mC][mA][mGs][mGs][mG]	772
191	[mUs][mA][mA][mU][mA][mU][mU][fA][fA][fA][fC][mU][mU][mU][mU][mU][mU][mU][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	773	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fUs][fA][fA][mA][fA][mA][mA][fG][mU][mU][mU][fA][mA][mU][mA][mU][mU][mAs][mGs][mG]	774
192	[mAs][mA][mU][mA][mU][mU][mU][mA][fA][fA][fC][fU][mU][mU][mU][mU][mU][mU][mA][mA][mA][mA][mG][mC][mA][mG][mC][mC][mG][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][mG][mG][mC][mU][mG][mC]	775	[Me 포스포네이트-4O-mUs][fUs][fUs][fU][fA][mA][fA][mA][mA][fA][mG][mU][mU][fU][mA][mA][mU][mA][mU][mUs][mGs][mG]	776

[0386]

[0387] 실시예 2에 기재된 인간 간세포 3D 구형체 기반 검정을 표 4의 Ga1XC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드를 사용하여

반복하고, 이의 결과를 표 5에 제시한다.

표 5

3D 인간 구형체에서 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 SCAP mRNA 녹다운; 7 일 동안 100 nM 투여됨; -5' 및 -3' 검정, 잔류하는 mRNA %(Hs HPRT-517(HEX) 및 Hs SFRS9-569(HEX) 대 모의 대조군에 대해 정규화됨).

GalXC™ -SCAP	HPRT-517 (HEX)		SFRS9-569 (HEX)		평균	
	잔류하는 mRNA %	SEM %	잔류하는 mRNA %	SEM %	잔류하는 mRNA %	SEM %
1	67.3	11.5	66.3	12.0	66.8	0.7
2	26.3	12.1	17.7	7.8	22.0	6.1
3	43.5	4.7	48.0	5.6	45.7	3.2
4	64.2	12.4	55.8	13.6	60.0	6.0
5	73.5	10.2	86.3	11.0	79.9	9.0
6	59.8	10.1	94.1	11.3	77.0	24.3
7	43.9	7.8	60.8	11.1	52.3	11.9
8	94.4	26.7	110.7	19.3	102.6	11.5
9	32.7	5.0	53.7	10.3	43.2	14.8
10	44.1	3.3	61.7	5.1	52.9	12.4
11	77.1	21.9	97.5	18.5	87.3	14.4
12	64.3	54.4	72.5	53.6	68.4	5.8
13	6.4	1.9	36.3	6.9	21.4	21.1
14	80.4	16.1	104.2	17.8	92.3	16.8
15	87.1	10.4	111.2	12.5	99.2	17.0
16	91.3	19.6	106.5	23.2	98.9	10.8
17	64.3	6.3	101.3	14.1	82.8	26.2
18	99.0	18.7	101.6	28.4	100.3	1.8
19	75.7	11.1	90.1	16.0	82.9	10.2
20	35.2	7.4	45.6	12.1	40.4	7.3
21	32.7	7.0	35.0	11.0	33.9	1.6
22	49.3	4.8	61.6	5.2	55.4	8.7
23	76.2	16.4	86.0	20.5	81.1	6.9
24	22.7	4.6	38.0	7.1	30.4	10.8
25	110.6	19.0	103.6	19.7	107.1	4.9
26	57.2	16.0	67.9	16.1	62.6	7.6
27	66.4	11.2	78.6	11.9	72.5	8.6
28	100.0	22.1	134.8	21.6	117.4	24.6
29	53.2	13.3	58.1	13.8	55.6	3.5
30	42.7	10.6	66.5	15.3	54.6	16.8
31	46.2	5.8	89.9	12.6	68.0	31.0
32	59.9	12.1	73.3	11.8	66.6	9.5
33	29.4	5.5	38.5	7.4	33.9	6.4
34	92.3	19.3	127.0	18.3	109.7	24.6
35	95.5	25.6	120.3	27.5	107.9	17.5
36	69.9	20.9	102.1	33.2	86.0	22.8

[0388]

37	57.1	20.6	82.3	22.0	69.7	17.8
38	53.7	12.9	70.4	14.8	62.1	11.8
39	87.5	19.1	107.1	26.1	97.3	13.8
40	67.7	16.2	93.7	26.9	80.7	18.4
41	78.5	16.1	94.7	14.0	86.6	11.5
42	43.0	5.8	39.2	5.7	41.1	2.7
43	25.8	4.7	29.7	5.4	27.7	2.8
44	55.4	7.6	72.2	8.6	63.8	11.9
45	78.0	7.7	101.9	7.2	89.9	16.9
46	53.4	38.0	118.6	56.2	86.0	46.1
47	69.1	10.8	87.4	13.8	78.2	12.9
48	155.7	107.9	73.6	57.4	114.7	58.0
49	57.1	9.2	62.7	11.9	59.9	3.9
50	61.2	6.3	76.6	7.7	68.9	10.9
51	37.8	6.3	38.1	7.6	38.0	0.2
52	32.6	5.7	35.9	8.4	34.2	2.3
53	50.4	3.8	60.5	6.5	55.4	7.1
54	41.8	9.4	51.4	12.0	46.6	6.8
55	58.5	8.0	57.5	11.4	58.0	0.7
56	82.7	14.0	86.3	17.9	84.5	2.5
57	59.9	5.9	64.3	5.5	62.1	3.1
58	90.3	11.2	87.7	10.9	89.0	1.9
59	78.7	8.1	83.8	7.3	81.3	3.6
60	40.2	8.8	35.7	8.0	37.9	3.2
61	46.5	8.6	49.6	8.7	48.1	2.2
62	33.4	6.5	38.3	7.2	35.9	3.5
63	30.7	5.0	41.2	6.5	36.0	7.4
64	60.0	11.9	48.1	9.6	54.1	8.4
65	39.0	5.5	39.0	6.1	39.0	0.1
66	30.3	3.4	25.6	3.6	28.0	3.3
67	14.2	3.6	17.0	3.7	15.6	1.9
68	33.4	5.2	28.6	5.2	31.0	3.4
69	27.9	1.9	32.7	4.3	30.3	3.4
70	11.0	1.2	12.4	1.7	11.7	1.0
71	74.5	6.9	87.7	7.5	81.1	9.3
72	88.7	7.1	83.0	7.8	85.8	4.1
73	41.3	12.4	46.3	5.4	43.8	3.5
74	77.9	28.7	99.8	29.7	88.9	15.4
75	45.8	20.7	86.2	21.2	66.0	28.6
76	81.9	13.4	86.9	15.8	84.4	3.5
77	94.3	14.9	105.8	13.8	100.0	8.2
78	73.6	10.1	84.8	12.6	79.2	7.9
79	41.2	8.6	47.3	9.2	44.2	4.3
80	68.6	6.7	91.5	8.5	80.0	16.2
81	60.5	5.8	67.7	10.2	64.1	5.1
82	49.4	21.3	49.5	12.3	49.5	0.1
83	65.4	7.3	85.3	10.4	75.4	14.1

[0389]

84	66.2	10.2	60.9	11.2	63.5	3.8
85	67.7	4.9	78.3	6.6	73.0	7.5
86	58.2	7.3	71.3	9.5	64.7	9.3
87	66.2	4.9	79.2	8.8	72.7	9.2
88	82.1	11.0	94.1	15.9	88.1	8.5
89	83.4	56.0	48.4	20.8	65.9	24.8
90	67.7	9.7	67.3	9.1	67.5	0.3
91	56.9	23.8	55.5	22.0	56.2	1.0
92	83.5	8.7	84.2	9.2	83.9	0.4
93	49.2	4.3	45.6	5.4	47.4	2.5
94	62.6	6.2	79.6	9.5	71.1	12.1
95	43.8	9.1	48.4	10.3	46.1	3.2
96	47.6	6.8	48.7	6.1	48.1	0.7
97	127.0	110.9	66.2	54.3	96.6	43.0
98	56.9	5.5	68.5	5.4	62.7	8.2
99	83.0	6.1	84.6	9.6	83.8	1.1
100	72.1	25.4	137.4	41.3	104.7	46.2
101	39.0	6.9	48.5	9.0	43.8	6.7
102	55.8	6.4	74.0	10.7	64.9	12.9
103	21.6	10.5	41.7	15.9	31.6	14.2
104	12.6	7.3	15.9	11.4	14.2	2.3
105	17.6	3.1	60.0	6.8	38.8	30.0
106	3.3	0.6	13.9	5.1	8.6	7.5
107	6.4	1.5	22.9	5.2	14.7	11.7
108	17.7	2.9	44.6	8.3	31.1	19.1
109	15.8	10.0	57.0	30.9	36.4	29.2
110	12.1	1.4	49.2	5.2	30.6	26.2
111	27.8	6.9	50.5	12.1	39.2	16.1
112	28.8	15.5	64.5	27.3	46.7	25.2
113	20.7	3.0	40.6	5.4	30.6	14.1
114	37.7	17.1	71.2	22.6	54.4	23.7
115	17.5	6.2	30.2	11.8	23.9	9.0
116	63.9	9.2	86.9	11.8	75.4	16.3
117	30.5	2.9	39.4	4.1	34.9	6.3
118	43.9	10.9	61.8	14.2	52.9	12.7
119	44.0	5.2	57.4	8.7	50.7	9.5
120	38.1	12.1	55.8	15.3	46.9	12.5
121	59.4	29.3	86.1	35.7	72.8	18.9
122	62.6	12.2	81.9	13.3	72.3	13.7
123	55.7	19.8	85.2	30.5	70.5	20.8
124	35.2	8.0	80.9	21.6	58.1	32.4
125	57.3	8.2	71.1	7.1	64.2	9.7
126	86.3	21.0	88.9	25.2	87.6	1.8
127	83.4	15.4	106.5	22.9	94.9	16.3
128	119.6	61.8	78.2	59.0	98.9	29.3
129	88.0	14.9	94.3	16.8	91.2	4.4
130	94.3	68.0	83.8	54.1	89.1	7.5

[0390]

131	50.2	17.0	66.4	14.8	58.3	11.5
132	50.9	5.1	47.6	4.6	49.3	2.4
133	33.1	18.1	45.3	13.4	39.2	8.6
134	38.7	21.1	61.9	25.4	50.3	16.4
135	--	--	52.6	31.5	52.6	32.5
136	34.2	10.0	37.6	10.1	35.9	2.4
137	92.8	24.3	92.7	21.9	92.8	0.1
138	49.7	14.6	48.9	11.4	49.3	0.6
139	74.2	11.0	86.8	11.9	80.5	8.9
140	91.6	25.4	92.3	27.1	91.9	0.5
141	61.9	7.5	64.1	8.2	63.0	1.6
142	60.3	10.8	72.7	17.4	66.5	8.8
143	136.6	56.4	55.2	41.9	95.9	57.6
144	121.2	42.0	59.0	29.7	90.1	44.0
145	83.5	10.9	87.6	12.3	85.5	2.9
146	73.6	7.3	67.9	4.9	70.7	4.0
147	104.3	16.4	77.3	8.5	90.8	19.1
148	84.2	12.7	81.0	10.8	82.6	2.3
149	53.4	9.7	58.5	11.8	55.9	3.6
150	77.3	25.8	69.8	23.9	73.5	5.4
151	108.2	43.9	120.3	39.8	114.3	8.5
152	66.5	12.1	56.5	11.2	61.5	7.1
153	43.3	6.4	57.9	11.6	50.6	10.4
154	78.7	8.2	78.4	9.0	78.5	0.2
155	86.6	8.1	69.9	7.7	78.3	11.8
156	36.0	4.9	40.7	4.3	38.3	3.3
157	39.6	3.7	31.2	3.2	35.4	5.9
158	25.2	11.5	26.4	11.8	25.8	0.8
159	24.6	7.4	22.5	6.1	23.6	1.5
160	101.4	17.4	86.1	16.5	93.7	10.8
161	90.3	12.2	65.3	16.3	77.8	17.7
162	74.4	11.1	66.2	12.6	70.3	5.8
163	19.5	2.8	10.2	2.2	14.8	6.6
164	23.3	2.6	18.1	3.6	20.7	3.6
165	16.7	7.7	10.4	4.2	13.6	4.5
166	27.2	4.2	23.2	2.7	25.2	2.8
167	87.0	10.1	77.9	8.7	82.5	6.4
168	116.7	39.9	89.4	27.8	103.1	19.3
169	100.9	7.7	87.6	5.3	94.2	9.4
170	95.2	22.4	83.3	18.1	89.3	8.4
171	47.4	10.3	42.2	9.8	44.8	3.7
172	63.3	14.3	43.2	10.7	53.2	14.2
173	55.6	10.5	48.9	8.3	52.2	4.7
174	45.5	6.5	38.9	7.5	42.2	4.6
175	45.5	15.1	33.2	13.4	39.4	8.7
176	30.7	7.3	30.2	6.2	30.4	0.3
177	46.4	7.4	45.0	5.9	45.7	1.0

[0391]

178	38.9	4.9	41.3	5.2	40.1	1.7
179	63.6	12.7	49.6	14.6	56.6	9.9
180	80.4	9.9	72.2	8.1	76.3	5.8
181	68.2	7.5	50.7	7.1	59.4	12.4
182	37.9	22.9	53.0	24.5	45.5	10.7
183	93.8	20.0	89.0	17.9	91.4	3.4
184	95.3	21.4	132.1	24.0	113.7	26.0
185	77.4	5.5	79.3	9.4	78.3	1.4
186	55.1	3.5	39.1	4.1	47.1	11.4
187	69.3	37.6	78.8	30.9	74.0	6.7
188	81.2	15.0	66.2	14.1	73.7	10.6
189	57.2	15.8	58.6	12.4	57.9	1.0
190	69.4	29.6	70.6	28.9	70.0	0.9
191	77.3	8.0	62.2	7.6	69.7	10.7
192	79.9	42.5	67.8	28.7	73.9	8.5

[0392]

[0393] 생체내 기능

[0394] 실시예 4: 생체내에서 SCAP 활성의 RNAi 올리고뉴클레오타이드 조절 - GalXC™-기반 화합물

[0395] *마우스 연구*: 표 3(변형되지 않음) 및 표 4(변형됨)에 열거된 바와 같은 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드를 유체역학적 주사(HDI) 마우스 모델에서 평가한다. HDI 연구에서, 마우스를 간세포에서 인간 SCAP mRNA를 일시적으로 발현하도록 조작한다. GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 대조군(GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 번호 42; 서열번호 475 및 476 참조)을 벤치마크 대조군으로서 사용한다. 간략하게, 6 내지 8-주령 암컷 CD-1 마우스를 2 mg/kg의 용량 수준에서 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드로 SQ 처리하였다. 3일(72시간) 후, 마우스에게 유비퀴터스 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 서열의 제어하에 완전 인간 SCAP 유전자를 암호화하는 DNA 플라스미드를 HDI한다. 플라스미드 도입 1일 후 간 샘플을 채취한다. 이들 마우스로부터 유래된 총 RNA를 동일한 부피의 PBS로만 처리된 마우스와 비교하여, SCAP mRNA에 대해서 qRT-PCR 분석에 적용한다. 값을 플라스

미드에 포함된 NeoR 유전자를 사용하여 형질감염 효율에 대해 정규화한다.

[0396] 표 6 내지 표 8에 나타난 바와 같이, PBS로 처리된 마우스에 비해 올리고뉴클레오타이드-처리된 마우스로부터의 간 샘플에서 감소된 양의 SCAP mRNA에 의해 결정된 바와 같이, 시험된 다수의 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드는 SCAP 활성을 저해하였다. PBS로 처리된 마우스에 비해 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 대조군으로 처리된 마우스의 간 샘플에 잔류하는 SCAP mRNA의 평균 %. 표 6 내지 표 8은 시험된 몇몇 다수의 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드가 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 대조군보다 더 높은 정도로 *SCAP* 활성을 저해한다는 것을 나타낸다.

표 6

마우스에서 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드의 생체내 활성(단일 용량, SQ, 2mg/kg; 96 시간 채취; 마우스에서 hSCAP 플라스미드의 HDI).

GalXC™-SCAP Oligo	동물						
	1	2	3	4	5	평균	SEM
PBS	70.0	125.3	145.2	59.4	--	100.0	20.9
20	120.7	88.7	89.0	90.6	67.1	91.2	8.6
27	47.7	58.4	52.6	45.9	63.5	53.6	3.3
33	--	95.8	--	71.8	72.5	80.0	7.9
42	67.8	70.5	50.7	79.1	26.7	58.9	9.3
43	62.4	46.8	50.2	72.9	90.0	64.5	7.9
44	50.6	108.5	40.0	42.0	79.5	64.1	13.2
57	54.0	--	--	89.2	41.1	61.4	14.4
65	76.6	98.3	39.1	105.1	168.8	97.6	21.2
66	35.7	30.8	26.1	37.5	55.1	37.0	4.9
70	--	12.6	30.8	11.2	5.83*	18.2	6.3
104	53.7	45.8	73.7	54.0	48.3	55.1	4.9
105	23.7	101.6	50.3	62.9	100.6	67.8	15.0
106	59.6	29.8	28.4	53.5	30.5	40.4	6.7
107	30.3	12.4	43.0	13.1	22.1	24.2	5.7
108	35.5	71.6	46.4	54.2	48.1	51.1	5.9
113	50.5	55.2	85.0	38.8	42.9	54.5	8.1
117	58.7	82.1	63.0	46.9	51.6	60.4	6.1
120	54.1	--	43.7	55.7	90.5	61.0	10.2

[0397]

표 7

마우스에서 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드의 생체내 활성(단일 용량, SQ, 2mg/kg; 96 시간 채취; 마우스에서 hSCAP 플라스미드의 HDI).

GalXC™-SCAP Oligo	동물						
	1	2	3	4	5	평균	SEM
PBS	105.9	122.9	90.2	105.6	75.4	100.0	8.0
2	32.8	67.0	37.1	57.0	55.7	49.9	6.5
13	44.4	38.9	66.1	77.2	56.4	56.6	7.0
67	36.9	--	32.1	41.5	43.5	38.5	2.5
69	56.5	51.9	50.1	60.5	51.3	54.0	1.9
108	45.7	88.3	80.2	56.6	134.9	81.1	15.5
110	65.7	50.3	24.3	30.4	48.3	43.8	7.4
115	15.0	45.4	--	45.3	32.7	34.6	7.2
133	17.0	21.9	31.6	52.8	25.6	29.8	6.2
144	66.5	93.9	28.0	88.0	32.1	61.7	13.7
157	21.4	22.9	72.8	14.1	43.3	34.9	10.6
159	24.6	45.3	58.0	30.4	34.9	38.6	5.9
163	9.0	40.3	48.8	20.8	24.0	28.6	7.1
164	34.7	68.5	81.0	61.8	55.0	60.2	7.7
165	48.5	32.3	49.2	44.6	39.2	42.8	3.2
166	31.8	29.4	55.4	66.0	70.0	50.5	8.5
176	31.3	32.1	31.6	60.5	30.9	37.3	5.8
177	26.7	22.8	19.7	17.9	15.3	20.5	2.0

[0398]

표 8

마우스에서 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드의 생체내 활성(단일 용량, SQ, 2mg/kg; 96 시간 채취; 마우스에서 hSCAP 플라스미드의 HDI).

GalXC™-SCAP Oligo	동물						
	1	2	3	4	5	평균	SEM
PBS	121.8	102.2	82.8	57.4	135.8	100.0	13.9
66	45.5	33.4	36.9	55.5	38.9	42.0	3.9
70	20.0	27.6	42.6	24.4	45.3	32.0	5.1
107	26.3	12.3	18.7	10.5	18.5	17.3	2.8
151	132.9	67.9	83.6	98.1	126.3	101.8	12.4
152	61.4	70.6	100.5	76.0	66.1	74.9	6.8
153	89.8	68.2	54.4	128.9	69.7	82.2	13.0
154	117.0	114.8	124.6	39.4	167.8	112.7	20.7
155	109.6	128.6	61.2	120.9	62.1	96.5	14.5
156	66.2	46.3	58.4	86.0	81.5	67.7	7.3
157	41.6	39.6	34.5	54.1	36.0	41.2	3.5

[0399]

[0400] 상기 표는 생체내 HDI 결과가 실시예 3의 Huh7 세포 및 3D 인간 구형체에서의 시험관내 데이터와 일관됨을 나타낸다.

[0401] 상기 결과에 기초하여, 7개의 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드를 HDI 마우스 모델에서 용량-반응 연구를 위해서 선택하고, 이의 결과를 표 9에 나타낸다.

표 9

마우스에서 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드의 용량 반응(GalXC™ 다중 용량, 0.3 내지 3.0mg/kg, 96 시간 채취; 마우스에서 hSCAP 플라스미드의 HDI).

		용량 (mg/kg)	동물					Avg	SEM
			1	2	3	4	5		
GalXC™-SCAP Oligo	연구 1								
	PBS	--	113.3	106.6	93.6	119.7	66.8	100.0	9.4
		--	82.1	85.1	46.0	57.5	36.7	61.5	9.6
		--	60.6	27.9	36.1	35.4	--	53.3	14.4
	70	0.3	18.8	5.3	10.0	18.3	12.4	13.0	2.6
		1.0	62.5	67.9	43.5	--	--	58.0	7.4
		3.0	20.4	29.4	22.4	29.9	26.9	25.8	1.9
	107	0.3	8.6	9.8	16.4	9.3	6.1	10.0	1.7
		1.0	106.3	101.1	121.0	70.0	61.4	92.0	11.3
		3.0	1.1	47.7	36.2	69.0	57.7	42.3	11.7
	133	0.3	19.7	16.6	20.1	23.3	18.6	19.6	1.1
		1.0	75.7	39.3	44.1	79.7	71.3	62.0	8.4
		3.0	32.7	19.6	44.6	33.4	62.2	38.5	7.1
	177	0.3	15.1	15.7	8.2	27.4	32.7	19.8	4.5
		1.0	113.3	106.6	93.6	119.7	66.8	100.0	9.4
		3.0	82.1	85.1	46.0	57.5	36.7	61.5	9.6
	연구 2								
	PBS	--	60.6	83.1	141.2	40.6	174.4	100.0	25.1
		--	65.1	36.4	70.9	100.7	81.7	71.0	10.6
		--	46.5	40.4	33.5	18.8	59.2	39.7	6.7
	66	0.3	17.8	9.0	30.6	29.2	24.3	22.2	4.0
		1.0	66.9	32.9	48.7	54.1	51.6	50.8	5.5
		3.0	21.2	78.9	42.3	65.8	40.7	49.8	10.2
	157	0.3	7.4	18.7	14.9	20.2	14.6	15.2	2.2
		1.0	101.5	59.7	53.6	110.9	117.5	88.6	13.3
		3.0	21.2	27.4	39.6	45.2	48.3	36.3	5.2
	163	0.3	31.1	13.7	26.3	20.2	47.2	27.7	5.7
		1.0	60.6	83.1	141.2	40.6	174.4	100.0	25.1
		3.0	65.1	36.4	70.9	100.7	81.7	71.0	10.6

[0402]

[0403] GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드는 인간 SCAP mRNA 발현의 용량 의존적 감소를 나타낸다. GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드는 외인적으로 발현된 인간 SCAP mRNA에 대해서 0.4 내지 0.8mg/kg의 ED_{50}을 갖는다.

[0404] 영장류(NHP) 연구: 상기 마우스 결과에 기초하여, 6개의 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드를 단일 용량(2 또는 6mg/kg), 84일 연구를 위해서 NHP(예를 들어, 레서스 마카크; 마카카 물라타(Macaca mulatta))에서 SCAP 활

성을 저해하는 능력의 평가를 위해서 선택한다. 여기서, NHP를 평균 체중(약 5.4kg)이 대조군과 실험군 간에 대등하도록 분배한다. 각각의 코호트는 6마리의 개체(수컷 개체 3마리 및 암컷 개체 3마리)를 갖는다. GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드를 연구일 제0일에 SQ로 투여하였다. 혈액 샘플을 투여전 2개의 시점(즉, 제-21일 및 제0일)에 수집하고, 그 다음 간 효소 패널 및 지질 프로파일을 위해서 투여 후 매주 수집한다. 초음파 유도 코어 바늘 간 생검을 연구일 제-21일, 제28일, 제56일 및 제83일에 수집한다. 각각의 시점에서 간 생검 샘플로부터 유래된 총 RNA를 qRT-PCR 분석을 위해 개별화하여 대등한 부피의 PBS로 처리된 원숭이와 비교하여 올리고뉴클레오타이드로 처리된 원숭이의 SCAP mRNA를 측정한다. 데이터를 정규화하기 위해서, 두 가지 기준 유전자인 PPIB 및 18S rRNA의 기하 평균을 기준으로 측정을 수행한다. 표 10에 나타난 바와 같이, NHP를 GalXC™-SCAP으로 처리하면 간에서 SCAP 활성이 저해되는데, 이는 올리고뉴클레오타이드로 처리된 NHP의 간 샘플에서 PBS로 처리된 NHP와 비교하여 SCAP mRNA의 양이 감소한 것에 의해서 결정된다. 평가된 모든 시점에서, GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드는 벤치마크 PBS 및 시간 일치 대조군보다 SCAP 활성을 더 크게 저해한다.

표 10

(투여전 및 시간 일치 PBS 대비 제 28 일에) NHP 간에서 선택된 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드에 의한 SCAP mRNA 넉다운

		용량 (mg/kg)	동물						Avg	SEM
			1	2	3	4	5	6		
GalXC™-SCAP Oligo	PBS	--	158.8	91.4	79.9	91.3	91.4	87.3	100.0	11.9
	66	6.0	41.4	63.2	38.5	67.1	39.1	55.0	50.7	5.2
	70	6.0	36.6	29.7	33.6	23.9	26.2	27.4	29.6	1.9
	107	2.0	44.0	62.1	50.0	52.4	42.0	72.5	53.8	4.7
	107	6.0	43.8	50.2	56.4	27.9	37.6	12.0	38.0	6.6
	157	6.0	55.7	55.0	39.5	41.9	19.3	42.0	42.2	5.4
	163	6.0	24.6	29.1	32.9	26.6	45.6	37.3	32.7	3.2
	177	6.0	42.7	49.2	33.7	38.3	23.6	50.4	39.7	4.1

[0405]

표 11

(투여전 및 시간 일치 PBS 대비 제 56 일에) NHP 간에서 선택된 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드에 의한 SCAP mRNA 넉다운

		용량 (mg/kg)	동물						Avg	SEM
			1	2	3	4	5	6		
GalXC™-SCAP Oligo	PBS	--	186.6	67.8	97.7	89.3	62.0	96.6	100.0	18.4
	66	6.0	58.6	76.4	57.2	42.2	40.8	71.0	57.7	5.9
	70	6.0	43.5	28.1	23.5	37.5	39.9	30.1	33.8	3.1
	107	2.0	40.6	69.1	48.9	74.2	39.7	77.2	58.3	7.0
	107	6.0	37.4	72.7	68.1	29.9	68.3	42.8	53.2	7.6
	157	6.0	54.8	88.6	50.3	30.0	47.8	57.7	54.9	7.8
	163	6.0	36.1	42.9	36.0	29.1	74.3	36.3	42.5	6.6
	177	6.0	56.7	55.5	37.4	42.5	38.9	52.1	47.2	3.5

[0406]

표 12

(투여전 및 시간 일치 PBS 대비 제 84 일에) NHP 간에서 선택된 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드에 의한 SCAP mRNA 넉다운

		용량 (mg/kg)	동물						Avg	SEM
			1	2	3	4	5	6		
GalXC™-SCAP Oligo	PBS	--	126.5	101.8	106.6	136.9	32.2	96.1	100.0	15.0
	66	6.0	62.4	82.5	125.0	79.5	88.2	57.5	82.5	9.8
	70	6.0	48.1	44.4	71.9	75.0	109.1	58.6	67.9	9.7
	107	2.0	110.6	97.2	109.1	86.0	136.8	87.4	104.5	7.7
	107	6.0	75.2	90.7	165.7	49.7	125.3	60.5	94.5	17.9
	157	6.0	36.2	88.4	95.2	79.8	83.4	104.1	81.2	9.7
	163	6.0	39.7	72.3	40.3	14.8	81.1	89.2	56.2	11.8
	177	6.0	42.1	80.8	103.4	96.5	94.5	106.1	87.2	9.7

[0407]

[0408] GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 번호 70 및 163의 단일 6mg/kg 투여 후 SCAP mRNA의 약 70% 감소가 달성되

고, GalXC-SCAP 올리고뉴클레오타이드 번호 107, 157 및 177의 단일 6mg/kg 투여 후 SCAP mRNA의 약 60% 감소가 달성되고, GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 번호 66의 단일 6mg/kg 투여 후 SCAP mRNA의 약 50% 감소가 달성된다. 더욱이, GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 번호 107의 2mg/kg 및 6mg/kg 투여 후 용량 반응이 관찰되는데, 여기서 ED_{50}은 약 2mg/kg이다. 마찬가지로, GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드의 단일 6.0mg/kg 투여 후 56일 후에 간 SCAP mRNA 발현의 지속적인 감소가 관찰된다. GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 번호 70 및 163을 단회 투여한 후 84일 후에 SCAP mRNA가 약 50% 감소한 것으로 관찰된다.

[0409] 종합하면, 이들 결과는 인간 및 NHP SCAP mRNA를 표적화하도록 설계된 GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드가 (처리된 동물에서 SCAP mRNA의 양의 감소에 의해 결정되는 바와 같이) 생체내에서 SCAP 활성을 저해함을 나타낸다.

[0410] 서열

[0411] 다음 핵산 및/또는 아미노산 서열이 본 개시내용에서 지칭되며, 참조를 위해 하기에 제공된다.

서열번호 1 – 야생형 인간 *SCAP* (4254 bp; NCBI Ref. Seq. No. NM_012235.4)

gggcacccggcggccaggagagagagggagggcgccacgcaccggactgcgggccgagagcgcgcacgccgcgctccgccc
ctgctgccgccccccgtcgccgccgccgccgccgccgcagcttgggaggtgctgccacccacaggtacctgcacatgttgttctttgtca
gtgctgtcaagtgtgtgccagggtgatccatggtcactttccgggatggcagcaaggtgacttcggctgaggatgaccctgactgaaa
ggctgcgtgagaagatatctcgggccttctacaaccatgggctcctctgtgcatcctatcccatccccatcatcctcttcacagggttctg
catcttagcctgctgctacccactgctgaaactcccccttgccaggaacaggacctgtggaattcaccacccctgtgaaggattactcgc
ccccacctgtggactctgaccgcaaacaaggagagcctactgagcagcctgagtggtatgtgggtgccccggtggcttatgtccagc
agatatttgtgaagtcctcagtgtttccctggcacaagaacctcctggcagtagatgtatttcgttcacctttgtcccgggcattccaactg
gtggaggagatccggaaccacgtgctgagagacagctctgggatcaggagcttggaggagttgtgtctgcaagtgaccgacctgct
gccaggccttaggaagctcaggaacctactccctgagcatggatgcctgctgctgtcccctgggaacttctggcagaatgactgggaa
cgcttccatgctgatcctgacatcattgggaccatccaccagcacgagcctaaaaccctgcagacttcagccacactcaaagacttgtt
atttggtgttcctgggaagtacagcggggtgagcctctacaccaggaagaggatggtctcctacaccatcaccctggtcttccagcact
accatgccaagttcctgggcagcctgcgtgcccgcctgatgcttctgcaccccagccccaactgcagccttcgggcggagagcctgg
tccacgtgcacttcaaggaggagattggtgtcgctgagctcatccccctttgtgaccacctacatcatcttgtttgcctacatctacttctcca
cgcggaagatcgacatggtcaagtccaagtgggggctggccctggctgccgtggtcacagtgctcagctcgctgctcatgtctgtgg
gactctgcacactcttcggcctgacgcccaccctcaatggcggcgagattttcccctaccttgtggtggttattgggttagagaatgtgtt
ggtgctcaccaagtctgtggtctcaaccccggtagacctggaggtgaagctgcggatcgcccaaggcctaagcagcgagagctggt
ccatcatgaagaacatggccacggagctgggcatcatcctcatcggctacttcaccctagtgcccgccatccaggagttctgtctctttg
ctgtcgtgggggctggtgtctgacttcttccttcagatgctgttttcaccactgtcctgtccattgacattcgccggatggagctagcagac
ctgaacaagcgactgccccctgaggcctgcctgccctcagccaagccagtgggacagccaacgcgctacgagcggcagctggctg
tgaggccgtccacaccccacaccatcacgttgcagccgtcttccttccgaaacctgcggctccccaagaggctgcgtgttgtctactte
ctggcccgcacccgcctggcacagcgcctcatcatggctggcaccgttgtctggattggcatcctggtatacacagacccagcaggg
ctgcgcaactacctcgctgcccaggtgacggaacagagcccattgggtgagggagccctggctcccatgcccgtgcctagtggcat
gctgccccccagccacccggaccctgccttctccatcttcccacctgatgcccctaagctacctgagaaccagacgtcgccaggcga
gtcacctgagcgtggaggtccagcagaggttgtccatgacagcccagtcccagaggtaacctgggggcctgaggatgaggaacttt
ggaggaaattgtccttccgccactggccgacgctcttcagctattacaacatcacactggccaagaggtacatcagcctgctgcccgtc
atcccagtcacgctccgcctgaacccgagggaggctctggagggccggcaccctcaggacggccgcagtgcctggccccccaccg
gggcccatacctgctgggcactgggaagcaggacccaagggcccaggtggggtgcaggcccatggagacgtcacgctgtacaag

[0412]

gtggcggcgctgggcctggccaccggcatcgtcttggtgctgctgctgctctgcctctaccgcgtgctatgcccgcgcaactacgggc
agctgggtggtgggcccgggcggcggaggcgcggggagctgccctgcgacgactacggctatgcgccacccgagacggagatc
gtgccgcttgtgctgcgcggccacctcatggacatcgagtgcctggccagcgacggcatgctgctggtgagctgctgcctggcaggc
cacgtctgcgtgtgggacgcgcagaccggggattgcctaacgcgcattccgcgcccaggcaggcagcgccgggacagtggcgtg
ggcagcgggcttgaggctcaggagagctgggaacgactttcagatggtgggaaggctggtccagaggagcctggggacagccctc
ccctgagacaccgccccggggccctccgccgccttccctcttcggggaccagcctgacctcacctgcttaattgacaccaacttttca
gcgcagcctcggtcctcacagcccactcagccgagccccggcaccgggcggtctgtggccgctctcgggactccccaggctatg
acttcagctgcctggtgcagcgggtgtaccaggaggaggggctggcggccgtctgcacaccagccctgcgcccaccctcgcctgg
gccggtgctgtcccaggcccctgaggacgagggtggctccccgagaaaggctcccctccctcgcctgggcccccagtgccgag
ggttccatctggagcttggagctgcagggcaacctcatcgtggtggggcggagcagccggccggctggaggtgtgggacgccattga
aggggtgctgtgctgcagcagcgaggaggtctcctcaggcattaccgctctggtgttcttggacaaaaggattgtggctgcacggctc
aacggttcccttgatttcttctccttggagacccacactgccctcagccccctgcagtttagagggaccccagggcggggcagttcccc
tgcctctccagtgtacagcagcagcgacacagtggcctgtcacctgacccacacagtgccctgtgcacaccaaaaacccatcacagc
cctgaaagccgctgctgggcgcttggtgactgggagccaagaccacacactgagagtgttccgtctggaggactcgtgctgcctcttc
acccttcagggccactcagggccatcacgaccgtgtacattgaccagaccatggtgctggccagtggaggacaagatgggccat
ctgcctgtgggatgtactgactggcagccgggtcagccatgtgtttgctcaccgtggggatgtcacctccctttacctgtaccacctcctg
tgtcatcagcagtggcctggatgacctcatcagcatctgggaccgcagcacaggcatcaagttctactccattcagcaggacctgggc
tgtggtgcaagcttgggtgtcatctcagacaacctgctggtgactggcggccagggctgtgtctcctttgggacctaaactacgggga
cctgttacagacagtctacctggggaagaacagtgaggcccagcctgcccgccagatcctggtgctggacaacgctgccattgtctg
caactttggcagtgagctcagcctggtgtatgtgccctctgtgctggagaagctggactgagcgcagggcctccttgcccaggcagga
ggctggggtgctgtgtgggggccaatgcactgaacctggacttgggggaaagagccgagtatcttccagccgctgcctcctgactgt
aataatattaaacttttttaaaaaaccatatcatcatctgtcaggcactttgggagcta

서열번호 2 – 야생형 인간 SCAP (1279 aa; NCBI Ref. Seq. No. NP_036367.2)

MTLTERLREKISRAFYNHGLLCASYPIPIILFTGFCILACCYPLLKLPLPGTGPVEFTTPV
KDYSPPPVDSDRKQGEPTEQPEWYVGAPVAYVQQIFVKSSVFPWHKNLLAVDVFRS
PLSRAFQLVEEIRNHVLRDSSGIRSLEELCLQVTDLLPGLRKLRNLLPEHGCLLLSPGN
FWQNDWERFHADPDIIGTIHQHEPKTLQTSATLKDLLFGVPGKYSGVSLYTRKRMVS
YTITLVFQHYHAKFLGSLRARLMLLHPSPNCSLRAESLVHVHFKEEIGVAELIPLVTT
YIILFAYIYFSTRKIDMVKSKWGLALAAVVTVLSSLLMSVGLCTLFGLTPTLNGGEIFP
YLVVVIGLENVLVLTKSVVSTPVDLEVKLRIAQGLSSESWSIMKNMATELGIILIGYFT
LVPAIQEFCLFAVVGLVSDFFLQMLFFTTVLSIDIRRMELADLNKRLPPEACLPSAKPV
GQPTRYERQLAVRPSTPHTITLQPSSFRNLRLPKRLRVVYFLARTRLAQRLIMAGTVV

[0413]

WIGILVYTDPAGLRNYLAAQVTEQSPLGEGALAPMPVPSGMLPPSHPDPAFSIFPPDA
PKLPENQTSPGESPERGGPAEVVHDSPVPEVTWGPEDEELWRKLSFRHWPTLFSYYN
ITLAKRYISLLPVIPVTLRLNPREALEGRHPQDGRSAWPPPGPIPAGHWEAGPKGPGG
VQAHGDVTLYKVAALGLATGIVLVLLLLCLYRVLCPRNYGQLGGGPGRRRRGELPC
DDYGYAPPETEIVPLVLRGHLMDIECLASDGMLLVSCCLAGHVCVWDAQTGDCLTR
IPRPGRQRRDSGVGSGLEAQESWERLSDGGKAGPEEPGDSPPLRHRPRGPPPPSLFGD
QPDLTCLIDTNFSAQPRSSQPTQPEPRHRAVCGRSRDSPGYDFSCLVQRVYQEEGLAA
VCTPALRPPSPGPVLSQAPEDEGGSPEKGSPSLAWAPSAEGSIWSLELQGNLIVVGRSS
GRLEVWDAIEGVLCCSSEEVSSGITALVFLDKRIVAARLNGSLDFFSLETHTALSPLQF
RGTPGRGSSPASPVYSSSDTVACHLTHTVPCAHQKPITALKAAAGRLVTGSQDHTLR
VFRLEDSCCLFTLQGHSGAITTVYIDQTMVLASGGQDGAICLWDVLTGSRVSHVFAH
RGDVTSLTCTTSCVISSGLDDLISIWDRSTGIKFYSIQQDLGCGASLGVISDNLLVTGG
QGCVSFWDLNYGDLLQTVYLGKNSEAQPARQILVLDNAAIVCNFGSELSLVYVPSVL
EKLD

서열번호 3 – 야생형 마우스 *SCAP* (4226 bp; NCBI Ref. Seq. No. NM_001001144.3)

gttgagaggtgaaggggcggggagctgcgcgggcgccgggcggccgggagggagagggcgggctccaaacaccggaccgcg
ggccaggagcgcgcaggccgttctccgccgctcggtcgccgccgcccgggagctgcctcgctgccacaggtgcctgcagatgatg
tctgctgtaagtgatatccagcatcttccgggctgatccatggtcactttccgggatggcaacaaggtgacttagccgaggatgaccctg
actgaaaggcttcgtgagaagatatctcaggccttctacaaccatgggctgctctgcgcatcctatccaattcccatcatcctcttcacag
gactctgcatcttagcctgctgctacccgctgctgaagctccccttgcctggaacgggacctgtggaattctccacgcctgtgaagggtt
actcgcccccgcctgcggactctgaccacaaacaaggagagcccagcgagcagccagagtggtatgtgggtgccccgtggcgta
catccaacagatatttgtgaagtcatcggtgtctcccctggcacagaaatcttctggcagtcgatgtgttccggtcacctctgtcccgagca
ttccaactggtggaagagatccggaaccatgtgctgagagacagctcagggaccaagagcctggaggaggtttgcctgcaggtgac
agacctgctgccaggcctcaggaaactccggagcctacttcccgaacatggctgcctgctgctgtcccctgggaacttctggcagaat
gattgggagagattccatgccgaccctgacatcattgggaccatccatcaacatgagcccaaaactctacagacatcagccacactca
aagacttgctgtttggtgttcctgggaagtacagtggggtgagcctctacacaaggaaaaggatggtctcctacaccatcaccctggtct
tccagcgctaccatgccaagtttctgagcagcctacgtgcccggctcatgctgctgcaccccagccccaactgcagcctccgagcag
agaacctggtccacgtccacttcaaagaggagattggcattgctgagctcatcccgctcgtgaccacctacatcatcctgtttgcctacat
ctacttctccacacgcaagatcgacatggtcaagtccaagtggggcctcgccctggcagccgtggtcacagtacttagctcactgctca
tgtctgtggggctctgcaccctcttcggcctgacgcccacactcaatggcggtgagatcttcccatacctggtggtcgttattgggctag
agaacgtgttggtgctcaccaagtcagtggtatcaactccagtggacctcgaggtgaagcttcggattgcacaaggcttgagtagtgag
agctggtccatcatgaagaacgcggcgaccgagctgggcatcatcctcattggctacttcacccctcgtgcctgctatccaggagttctg

[0414]

cctctttgctgttgtgggcctggtgtctgacttcttcctccagatgctgttcttcaccactgtcctgtcgatcgacattcgccggatggagct
agcagacctaaacaagcggctgcccctgaatcctgcctgccctcagccaagcccgtggggaggccagcacgatatgagagacag
caggctgtacggccatccacgccacacaccatcacattgcaaccatcttccttccgaaacctgcggcttcccaaaaggctgcgtgtcat
ctacttcctggcccgcactcgcctggcccagcgcctcatcatggctggtaccgttgtctggattggcatcctggtatacaccgacccgg
cagggctgcgcacctaccttgctgcccaggtgacagagcagagcccactgggtgagggttccctgggccccatgcctgtgcctagc
ggagtgctgcctgccagccacccggaccctgcattctccatcttcccacctgatgctcctaaactgccagagaaccagaccttgccag
gtgagctgcctgagcatgctggtccagcagagggtgtccatgacagccgagccccagaggtaacttgggggcctgaggatgaggа
gctgtggaggaaattgtccttccgccactggccccacactcttcaactactacaacatcacactggccaaaaggtacatcagcctgctgc
ctgtcatccctgtcacactacacctgaatccacgggaggctctggaggggcgacaccctcaggatggtcgcagtgcctgggccccac
aagagcctttgcccgctggcctctgggagtccggacctaagggaccaggtggaacacagacccatggcgacattaccttgtacaagg
tggccgcgcttggcctagcagcgggcatcgtcctggtgctgctgctctgcctctaccgggtgctctgcccgcgtaattatgggcag
ccgggtggtggccccggcaggcggaggcgcggggagctgccctgcgatgactacggctacgcaccgcccgagacggagatagt
gccgctggtgctgcgaggtcacctcatggacatcgagtgtctggctagcgatgggatgctactagtgagctgctgcctggcaggcca
agtctgcgtgtgggacgctcagacaggggactgcctcacacggatcccacgcccagggccacgccgggatagctgcggaggtgg
agcttttgagactcaggagaactgggaaaggctgtcagatggaggcaaggctagcccggaagaacctggagacagccctccgctg
cgacgacgccccgagggcctccaccgccttccctctttggggaccagcccgacctcacctgcttaatcgacaccaacttctcggtgc
agctgccccagagcccactcagcccgagcctcggcaccgggtgggctgtggccgctctagagactcgggttatgacttcagccgc
ctggtgcagcgtgtgtaccaggaggaaggcctggctgctatgcgcatgccggccctgcgcccacccctcccctggacctcccttgccc
caggcctctcaagaagaggggactgcacctgagaagggctccctccctggcctggacccccagcacagccggttccatctggag
cttagagctgcaaggcaatctcatcgtggttgggcggagcagccggccggctggaggtgtgggacgccattgaggggtgctctgct
gcagcaatgaggagatctcctcaggcatcacagcccttgtcttcttggacaggaggattgtagctgctcggcttaatggttcccttgattt
cttttcttggagacccacacttccctcagcccctgcagttcagagggaccccagggcgaggcagttctccttcctcatctgtgtacag
cagcagcaacacagtgacctgtcatcggacccacacagtgccctgtgcacaccagaagcccatcacagccctgagagctgctgccg
ggcgcctagtgacagggagccaagaccatactctaagagtcttccgactggatgactcgtgttgcctcttaccctgaagggccactca
ggggcaatcacagctgtgtacattgatcagaccatggtactggccagtggaggacaagatggagccatctgcctgtgggatgtactaa
caggcagccgggtcagccaaacatttgctcaccgtggagatgttacctccctcacctgtaccgcttcctgtgtcattagtagtggcctgg
atgacttcatcagtatctgggaccgcagcacaggcatcaagctgtactccattcagcaggacctgggctgtggtgcaagcttgggtgtc
atctcagataaccttctggtgaccggcggccagggctgtgtctccttttgggacctaaactatggggacctgttacagacagtctacttg
ggcaagaacagtgaagcccagcctgcccggcagattttggtgttggacaatgctgccattgtctgcaacttttggcagtgagctcagcct
agtgtatgtgccctctgtgctggagaaactggactgaaggcaggtcaagtacgctattccctttccccatcccaaggtggggcacag
gggatagcaactctttggacctagactagaggcaatagctgactctgaactgttgtctcctgactgtaataataaacttttttaaaaaacca
catttt

[0415]

서열번호 4 – 야생형 마우스 *SCAP* (1276 aa; NCBI Ref. Seq. No. NP_001001144.2)

MTLTERLREKISQAFYNHGLLCASYPIPIILFTGLCILACCYPLLKLPLPGTGPVEFSTP
VKGYSPPPADSDHKQGEPSEQPEWYVGAPVAYIQQIFVKSSVSPWHRNLLAVDVFRS
PLSRAFQLVEEIRNHVLRDSSGTKSLEEVCLQVTDLLPGLRKLRSLLPEHGCLLLSPG
NFWQNDWERFHADPDIIGTIHQHEPKTLQTSATLKDLLFGVPGKYSGVSLYTRKRMV
SYTITLVFQRYHAKFLSSLRARLMLLHPSPNCSLRAENLVHVHFKEEIGIAELIPLVTT
YIILFAYIYFSTRKIDMVKSKWGLALAAVVTVLSSLLMSVGLCTLFGLTPTLNGGEIFP
YLVVVIGLENVLVLTKSVVSTPVDLEVKLRIAQGLSSESWSIMKNAATELGIILIGYFT
LVPAIQEFCLFAVVGLVSDFFLQMLFFTTVLSIDIRRMELADLNKRLPPESCLPSAKPV
GRPARYERQQAVRPSTPHTITLQPSSFRNLRLPKRLRVIYFLARTRLAQRLIMAGTVV
WIGILVYTDPAGLRTYLAAQVTEQSPLGEGSLGPMPVPSGVLPASHPDPAFSIFPPDAP
KLPENQTLPGELPEHAGPAEGVHDSRAPEVTWGPEDEELWRKLSFRHWPTLFNYYNI
TLAKRYISLLPVIPVTLHLNPREALEGRHPQDGRSAWAPQEPLPAGLWESGPKGPGG
TQTHGDITLYKVAALGLAAGIVLVLLLLCLYRVLCPRNYGQPGGGPGRRRRGELPCD
DYGYAPPETEIVPLVLRGHLMDIECLASDGMLLVSCCLAGQVCVWDAQTGDCLTRIP
RPGPRRDSCGGGAFETQENWERLSDGGKASPEEPGDSPPLRRRPRGPPPPSLFGDQPD
LTCLIDTNFSVQLPPEPTQPEPRHRVGCGRSRDSGYDFSRLVQRVYQEEGLAAMRMP
ALRPPSPGPPLPQASQEEGTAPEKGSPPLAWTPSTAGSIWSLELQGNLIVVGRSSGRLE
VWDAIEGVLCCSNEEISSGITALVFLDRRIVAARLNGSLDFFSLETHTSLSPLQFRGTP
GRGSSPSSSVYSSSNTVTCHRTHTVPCAHQKPITALRAAAGRLVTGSQDHTLRVFRL
DDSCCLFTLKGHSGAITAVYIDQTMVLASGGQDGAICLWDVLTGSRVSQTFAHRGD
VTSLTCTASCVISSGLDDFISIWDRSTGIKLYSIQQDLGCGASLGVISDNLLVTGGQGC
VSFWDLNYGDLLQTVYLGKNSEAQPARQILVLDNAAIVCNFGSELSLVYVPSVLEKL
D

서열번호 5 – 야생형 rat *SCAP* (4281 bp; NCBI Ref. Seq. No. NM_001100966.2)

gaaggggcggggagctgcgcgggcgccgggcggccgggagggagagggcgggctcgaaacaccggatcgcgggccaggag
cgcgcaggccgctctccgccgctccgtcgccgccgcccgggagctgcctcgccgccacaggcacctctcccgtggttggaggaaa
cgaggcattctagaaggggatagcaggtacctgcagatgatgtgcattgtcattggtatccagcatcttccaggctgatccatggtcact
ttccgggatggcaacaaggtgacttagctgaggatgaccctgactgaaaggcttcgtgagaagatatctcaggcgttctacaaccatg
ggctgctctgcgcatcctaccccattcccatcatcctcttcacaggactctgcatcctagcctgctgctacccgctgctgaagcttcccttg
cctggaacgggacccgtggaattctccacgcctgtgaagggttactcgccccccgcctgcggactctgaccacaaacaaggagagcc

[0416]

[0417]

cagtgagcagccagagtggtatgtgggtgccccccgtggcatacatccagcagatattcgtgaagtcatcagtgtctccctggcacaga
aaccttctggcagtagatgtgttccggtcacctctgtcccgagcattccaactggtggaagagatccggaaccatgtgctgagagacag
ctcagggaccaagagcctggaggaagtttgcctgcaggtgacagacctgctgccaggcctcaggaaactccggagcctacttcccg
aacatggctgcctgctgctgtcacctgggaacttctggcagaatgactgggaaagattccatgctgaccctgacatcattggaaccatc
catcagcatgagcctaaaaccctacagacatcagccacactcaaagacttgctgttcggtgttcctgggaagtacagtggggtcagcct
ctacacgaggaagaggatggtctcatacaccatcaccctggtcttccagcgctaccatgccaagtttctgagcagcctccgtgcccgg
ctcatgcttctgcaccccagccccaactgcagcctccgagcagagaacctggtgcatgtgcacttcaaagaggagattggcattgccg
agctcatccccctcgtgaccacctacatcatcctgtttgcctacatctacttctccacacgcaagatcgacatggtcaagtccaagtggg
gcctcgccctggcagccgtggtcacagtgcttagctcgctgctcatgtctgtggggctctgcactctcttcggcctgacgcccacactc
aatggcggcgagatttteccatatctggtggtggttattgggctagagaatgtgttggtgctcaccaagtcagtggtatcaactccagtgg
accttgaggtgaagcttcgaattgcacaaggcttaagcagtgagagctggtccatcatgaagaacgtagcaactgaactgggcatcat
cctcattggctacttcaccettgtgcctgccatccaagagttctgcctctttgctgtggtgggcctggtgtctgacttcttcctccagatgct
gttcttcaccaccgtgctgtccatcgacattcgccggatggagctagcagacctgaacaagcggctgccccctgagtcctgcctgccct
cagccaagcctgtggggaggccagcccgatatgagagacagctagctgtacggccgtccacaccacacaccatcacattgcaacca
tcttccttccgaaacctgcggcttcccaaaaggctgcgtgtcatctacttcctggcccgcactcgcctggcacagcgcctcatcatggct
ggtacagttgtctggattggcatcctggtatatacagacccggcagggctgcgcacctacctcgctgcccaggtgacagaacagagc
ccactgggtgagggttccctgggcccatgcctgtgcctagtggagtgctgcctgccagccaccggaccctgccttctccatcttccc
acctgatgctcctaaactgccagagaaccagacgttgccaggtgagctgcctgagcatgccgttccagcagagggcgtccaggaca
gccgagccccagaggtgacttgggggcccgaggatgaggagctgtggaggaaattgtccttccgccactggcccacactcttcaact
actataatatcacactggccaaaaggtacatcagcctgctgcctgtcatccctgtcacactacacctgaatccacgggaggctctggag
gggcgacaccctcaggatggccgcactgcctgggcccccaccagagcctttgcctgctggcctgtgggagaccggacctaaggggc
caggtggaacacagacccatggcgacattaccttgtacaaggtggctgcacttggcctggcagcgggcattgtcctagtgctgctgct
gctctgcctctaccgggtgctctgcccgcgaaactacgggcagccgggtggtggtgcgggcaggcggaggcgcggagagctgcct
tgcgatgactatggctacgcaccgcctgagacggagatagtgccgctggtgctgcgagggcacctcatggacatcgagtgtctggct
agcgatgggatgctcctggtgagctgctgcctggctggccaagtctgcgtgtgggatgcacagaccggggactgcctcactcgcatc
ccgcgccctgggccacgccgggacagctgcggaggcggagcttttgaagctcaggagaactgggaaagactgtctgatgggggc
aaagctagcccggaagagcctggcgacagccctccgctgcgacgccgccctcgagggcctccaccgccttccctctttggggacca
gccagacctcacctgcttaatcgacaccaacttctcagtgcagctgcccccagagcccactcagcccgagcctcggcacccgggcgg
gctgtggccgctctagagactctggttacgacttcagccgtctggtgcagcgtgtgtaccaagaggaaggcctggctgctgtgcacat
gtcggccctgcgcccacctcccccgggacctccctgccccaggcctctcaagaagaggggactgctcccgagaagggctcccce
cctctggcctgggcccccagcacagccggttccatctggagcttagagttgcaaggcagtctcatcgtggttgggcgaagcagcggc
cggctggaggtgtgggatgccattgagggcgtgctctgctgcagcaatgaggagatctcctcaggcatcacagcccttgtcttcttaga
caggaggattgtagctgctcggctcaacggttccctcgatttcttttccttggagacccacacttccctcagcccccctgcagttcagagg

gaccccagggagaggcagttctccttcctcgcctgtgtacagcagcagcaacactgtggcctgtcacctgacccacacagtccctgt
gcacaccagaaacccatcacagccctgagagcagcagcggggcgcctggtgacagggagccaagaccatactctgagagtcttcc
gactggaggattcgtgttgcctctttaccctgcagggccactcgggggcaatcacaactgtgtacattgatcagaccatggtattggcca
gtggaggacaagatggagccatctgcctgtgggatgtactaacaggcagccgggtcagccatacatttgctcaccgtggagatgtca
cctccctcacctgtaccacttcctgtgttatcagtagtggcctggatgacttcatcaacatctgggaccgaagcacaggcatcaagctgt
actccattcagcaggacctgggctgtggtgcaagcttgggtgtcatctctgataaccttctggtgaccggcggccagggatgtgtctcct
tttgggacctaaactatggggacctgttacagacagtctacttgggaaagaacagtgaagcccagcctgcccggcagattttggtgctg
gacaatgctgccattgtctgcaactttggcagtgagctcagcctagtgtatgtgccctctgtgctggagaaactggactgaaggcaggt
caactgcactatgccttccccatcccaaggtggggcactggggattgcaactctttggacctagactggaggcaataggtaggcatc
tttgcagctgactcagaactgttgtctcctgactgtaataataaacttttttttaaaaaaccaca

서열번호 6 – 야생형 rat *SCAP* (1276 aa; NCBI Ref. Seq. No. NP_001094436.1)

MTLTERLREKISQAFYNHGLLCASYPIPIILFTGLCILACCYPLLKLPLPGTGPVEFSTP
VKGYSPPPADSDHKQGEPSEQPEWYVGAPVAYIQQIFVKSSVSPWHRNLLAVDVFRS
PLSRAFQLVEEIRNHVLRDSSGTKSLEEVCLQVTDLLPGLRKLRSLLPEHGCLLLSPG
NFWQNDWERFHADPDIIGTIHQHEPKTLQTSATLKDLLFGVPGKYSGVSLYTRKRMV
SYTITLVFQRYHAKFLSSLRARLMLLHPSPNCSLRAENLVHVHFKEEIGIAELIPLVTT
YIILFAYIYFSTRKIDMVKSKWGLALAAVVTVLSSLLMSVGLCTLFGLTPTLNGGEIFP
YLVVVIGLENVLVLTKSVVSTPVDLEVKLRIAQGLSSESWSIMKNVATELGIILIGYFT
LVPAIQEFCLFAVVGLVSDFFLQMLFFTTVLSIDIRRMELADLNKRLPPESCLPSAKPV
GRPARYERQLAVRPSTPHTITLQPSSFRNLRLPKRLRVTYFLARTRLAQRLIMAGTVV
WIGILVYTDPAGLRTYLAAQVTEQSPLGEGSLGPMPVPSGVLPASHPDPAFSIFPPDAP
KLPENQTLPGELPEHAVPAEGVQDSRAPEVTWGPEDEELWRKLSFRHWPTLFNYYNI
TLAKRYISLLPVIPVTLHLNPREALEGRHPQDGRTAWAPPEPLPAGLWETGPKGPGGT
QTHGDITLYKVAALGLAAGIVLVLLLLCLYRVLCPRNYGQPGGGAGRRRRGELPCD
DYGYAPPETEIVPLVLRGHLMDIECLASDGMLLVSCCLAGQVCVWDAQTGDCLTRIP
RPGPRRDSCGGGAFEAQENWERLSDGGKASPEEPGDSPPLRRRPRGPPPPSLFGDQPD
LTCLIDTNFSVQLPPEPTQPEPRHRAGCGRSRDSGYDFSRLVQRVYQEEGLAAVHMS
ALRPPSPGPPLPQASQEEGTAPEKGSPPLAWAPSTAGSIWSLELQGSLIVVGRSSGRLE
VWDAIEGVLCCSNEEISSGITALVFLDRRIVAARLNGSLDFFSLETHTSLSPLQFRGTP
GRGSSPSSPVYSSSNTVACHLTHTVPCAHQKPITALRAAAGRLVTGSQDHTLRVFRLE
DSCCLFTLQGHSGAITTVYIDQTMVLASGGQDGAICLWDVLTGSRVSHTFAHRGDVT

[0418]

SLTCTTSCVISSGLDDFINIWDRSTGIKLYSIQQDLGCGASLGVISDNLLVTGGQGCVS
FWDLNYGDLLQTVYLGKNSEAQPARQILVLDNAAIVCNFGSELSLVYVPSVLEKLD

서열번호 7 – 야생형 비인간 영장류 *SCAP* (4135 bp; NCBI Ref. Seq. No. XM_001100342)

agggagagagagagagagtgtgtgtgtgtgagtgtgtgtgtgtatttggaattgatgtcactagaacttacatacaggcattctgaaa
ccattccccagccacataactatcgcctccctccagcagccctagtgtgcagagccaagtactctttgttaactggcttttctcccttctga
ccaggtacctgcacatgttgttctttgtcagtgccgtcaagtgtgtgccagggtgatccatggtcactttccgggatggcagcaaggtga
cttcggctgaggatgaccctgactgaaaggctgcgtgagaagatatctcgggccttctacaaccatgggctcctctgtgcatcgtatcc
catcccatcatcctcttcacggggttctgcatcttagcctgctgctacccactgctgaaactcccctttgccaggaacaggacctgtgga
attcaccacccctgtaaaggattactcgcccccgcctgtggactctgaccgcaaacaaggagagcctacggagcagcctgagtggta
tgtgggtgccccggtggcttacgtccagcagatatttgtgaaatcctcagtgtttcccctggcacaagaacctcctggcagtagatgtattt
cgttcacctttgtcccgggcattccaactggtggaggagatccggaaccacgtgctgagagacagctctgggaccaggagcttggag
gagttgtgtctgcaagtgaccgacctgctgccaggcctcaggaagctcagggacctactccctgagcatggatgcctgctgctgtccc
ctgggaatttctggcagaatgaccgggaacgcttccatgctgatcctgacatcattgggaccatccaccagcacgagcctaaaaccct
gcagacttcagccacactcaaagacttgttgtttggtgttcccgggaagtacagcggggtgagcctctacaccaggaagaggatggtc
tcctacaccatcaccctggtcttccagcgctaccatgccaagttcctgggcagcctgcgtgcccgcctgatgcttctgcaccccagccc
caactgcagccttcgggcggagagcctggtccacgtgcacttcaaggaggagattggtgtcgctgagctcatccccctttgtgaccacc
tacatcatcttgtttgcctacatctacttctccacgcggaagatcgacatggtcaagtccaagtgggggctggcccctggccgccgtggtc
acagtgctcagctcgctgctcatgtctgtgggactctgcacactcttcggcctgacgcccaccctcaatggcggcgagattttccctac
cttgtggtggttattgggttagagaatgtgttggtgctcaccaagtccgtggtctcaaccccggtagacctggaggtgaagctgcggatc
gcccaaggcctaagcagcgagagctggtccatcatgaagaacatggccacggagctgggcatcatcctcattggctacttcaccctа
gtgcctgccatccaggagttctgtctctttgctgtcgtggggctggtgtctgacttcttccttcagatgctgttttcaccactgtcctgtccat
tgacattcgccggatggagctagcggacctgaacaagcggctgcccccctgaggcctgcctaccctcagccaagccagtggggcag
ccaacgcgctacgagcggcagctggctgtgcggccgtccacaccccacaccatcacgttgcagccgtcttccttccgaaacctgcgg
ctccccaagaggctgcgtgttgtctacttcctggcccgcacccgcctggcacagcgtctcatcatggctggcaccgttgtctggattgg
catcctggtatacacagacccagcagggctgcgcacctacctcgctgcccaggtgacggaacagagcccgctgggtgagggagcc
ctggctcccatgcccgtgcctagtggcatgctgcccgccagccacccggaccctgccttctccatcttcccacctgatgcccctaagct
acctgagaaccagacatcgccaggcgagccacctgagcatggaggtccagcagaggttgtccatgacagcccagtcccagaggta
acctgggggcctgaggatgaggaacttggaggaaattgtccttccgccactggccgacgctcttcagctattacaacatcacgctggc
caagaggtacatcagcctgctgcctgtcatcccagtcacactccgcctgaacccgagggaggccctggagggccggcaccctcagg
atggccgcagtgcctggccccccaccggggcccatacctgctgggcactgggaagcgggacccaagggcccaggtggggtgcag
gcccatggagacgtcacactgtacaaggtggcgnnnnnnnnnnnnnnnnnnttgtgccgctggtcctgcgcggccacctcatggata
tcgagtgcctggccagcgacggcatgctgctggtgagctgttgcctggcaggccacgtctgtgtgtgggacgcacagaccggggatt

[0419]

gcctcacgcgtatcccgcgcccagggcagcgccgggacagtggcgtgggcagcgggcttgaggctcaggagagctgggaacga
ctttcagatggtgggaaggctggcccagaggagcctggggacagccctccccctgagacaccgccccgggaccctccaccgcctt
ccctcttcggggaccagcctgacctcacctgcttaattgacaccaacttttcggcgcagccacagcccctcacagcccactcagcctga
gccccggcaccgggcggtctgtggccgcgctcgggactccctaggctatgacttcagccgcctggtgcagcgcgtgtaccaggag
gaggggctggcggccgtctgcacaccagccctgcgcccaccctcgcctgggccggtgctgccccaggccccgaggacgagggt
ggctcccctgagaaaggctcccccttcccttgcctgggcccccagtgcggagggttccatctggagcttggagctgcagggccacctc
atcgtggtgggggcggagcagcggccggctggaggtgtgggacgccattgaaggggtgctgtgctgcagcagcgaggaggtctcct
caggcattaccgctctggtcttcttggacaaaaggattgtggctgcgcggctcaacggttcccttgatttcttctccttggagacccacact
gccctcagccccctgcagtttagagggaccccggggcagggcagttcccctgcctctccagtgtacggcagcagtgacacagtggc
ctgtcgcctgacccacacagtgccctgtgcacaccaaaaacccatcacagccctgaaagccgctgccgggcgcttggtgactggga
gtcaagaccacacgctgagagtattccgtctggaggactcgtgctgcctcttcaccctcagggccactcgggggccatcacgactgt
gtacattgaccagaccatggtgctggccagtggaggacaagatggggccatctgcctgtgggatgtactgactggcagccgggtcag
ccacatgtttgctcaccgtggggatgtcacctccctcacctgtaccacctcctgtgtcatcagcagtggcctggatgacctcatcagcat
ctgggaccgcagcacaggcatcaagttctactccattcagcaggatctgggctgtggtgcaagcttgggtgtcatctcagacaacctgc
tggtgaccggcggccaaggctgtgtctccttttgggacctaaactacggggacctgttacagacagtctacctggggaagaacagtga
ggcccagcctgcccgccagatcctggtgctggacaacgctgccattgtctgcaactttggcagtgagctcagcctggtgtatgtgccct
ccgtgctggagaagctggactgagcatggggcctccctgcccaggcaggggtctggggtgctgtgtgggggccaatgcactgaac
ctggacttgggggaaagagccgagtatcttccagccgctgcctcctgactgtaatattaaacttttttaaaaaaccacatctgtcaggcac
tttggga

서열번호 8 – 야생형 비인간 영장류 *SCAP* (1229 aa; NCBI Ref. Seq. No. XP_001100342.2)

MTLTERLREKISRAFYNHGLLCASYPIPIILFTGFCILACCYPLLKLPLPGTGPVEFTTPV
KDYSPPPVDSDRKQGEPTEQPEWYVGAPVAYVQQIFVKSSVFPWHKNLLAVDVFRS
PLSRAFQLVEEIRNHVLRDSSGTRSLEELCLQVTDLLPGLRKLRDLLPEHGCLLLSPG
NFWQNDRERFHADPDIIGTIHQHEPKTLQTSATLKDLLFGVPGKYSGVSLYTRKRMV
SYTITLVFQRYHAKFLGSLRARLMLLHPSPNCSLRAESLVHVHFKEEIGVAELIPLVTT
YIILFAYIYFSTRKIDMVKSKWGLALAAVVTVLSSLLMSVGLCTLFGLTPTLNGGEIFP
YLVVVIGLENVLVLTKSVVSTPVDLEVKLRIAQGLSSESWSIMKNMATELGIILIGYFT
LVPAIQEFCLFAVVGLVSDFFLQMLFFTTVLSIDIRRMELADLNKRLPPEACLPSAKPV
GQPTRYERQLAVRPSTPHTITLQPSSFRNLRLPKRLRVVYFLARTRLAQRLIMAGTVV
WIGILVYTDPAGLRTYLAAQVTEQSPLGEGALAPMPVPSGMLPASHPDPAFSIFPPDA
PKLPENQTSPGEPPEHGGPAEVVHDSPVPEVTWGPEDEELWRKLSFRHWPTLFSYYN
ITLAKRYISLLPVIPVTLRLNPREALEGRHPQDGRSAWPPPGPIPAGHWEAGPKGPGG

[0420]

VQAHGDVTLYKVAXXXXXXVPLVLRGHLMDIECLASDGMLLVSCCLAGHVCVWD
AQTGDCLTRIPRPGQRRDSGVGSGLEAQESWERLSDGGKAGPEEPGDSPPLRHRPRD
PPPPSLFGDQPDLTCLIDTNFSAQPQPSQPTQPEPRHRAVCGRARDSLGYDFSRLVQR
VYQEEGLAAVCTPALRPPSPGPVLPQAPEDEGGSPEKGSPSLAWAPSAEGSIWSLELQ
GHLIVVGRSSGRLEVWDAIEGVLCCSSEEVSSGITALVFLDKRIVAARLNGSLDFFSLE
THTALSPLQFRGTPGQGSSPASPVYGSSDTVACRLTHTVPCAHQKPITALKAAAGRL
VTGSQDHTLRVFRLEDSCCLFTLQGHSGAITTVYIDQTMVLASGGQDGAICLWDVLT
GSRVSHMFAHRGDVTSLTCTTSCVISSGLDDLISIWDRSTGIKFYSIQQDLGCGASLGV
ISDNLLVTGGQGCVSFWDLNYGDLLQTVYLGKNSEAQPARQILVLDNAAIVCNFGSE
LSLVYVPSVLEKLD

[0421]

서열번호 9 내지 392 – GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 (변형되지 않음)

GalXC-SCAP Oligo	센스 가닥 (패신저; 36 량체)	서열 번호	안티센스 가닥 (가이드; 22 량체)	서열 번호
1	UGUUUGCCUACAUCUACUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	9	UAAGUAGAUGUAGGCAAACAGG	10
2	GUUUGCCUACAUCUACUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	11	UGAAGUAGAUGUAGGCAAACGG	12
3	UUUGCCUACAUCUACUUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	13	UAGAAGUAGAUGUAGGCAAAGG	14
4	GCCUACAUCUACUUCUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	15	UUGGAGAAGUAGAUGUAGGCGG	16
5	AAGAUCGACAUGGUCAAGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	17	UACUUGACCAUGUCGAUCUUGG	18
6	AGAUCGACAUGGUCAAGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	19	UGACUUGACCAUGUCGAUCUGG	20
7	AUCGACAUGGUCAAGUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	21	UUGGACUUGACCAUGUCGAUGG	22
8	GUGUUGGUGCUCACCAAGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	23	UACUUGGUGAGCACCAACACGG	24
9	UGUUGGUGCUCACCAAGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	25	UGACUUGGUGAGCACCAACAGG	26
10	GAGAGCUGGUCCAUCAUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	27	UUCAUGAUGGACCAGCUCUCGG	28
11	AGAGCUGGUCCAUCAUGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	29	UUUCAUGAUGGACCAGCUCUGG	30
12	GAGCUGGUCCAUCAUGAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	31	UCUUCAUGAUGGACCAGCUCGG	32
13	AGCUGGUCCAUCAUGAAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	33	UUCUUCAUGAUGGACCAGCUGG	34

[0422]

[0423]

14	GCUGGUCCAUCAUGAAGAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	35	UUUCUUCAUGAUGGACCAGCGG	36
15	CUGGUCCAUCAUGAAGAACAGCAGCCGAAAGGCUGC	37	UGUUCUUCAUGAUGGACCAGGG	38
16	CCGUUGUCUGGAUUGGCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	39	UAUGCCAAUCCAGACAACGGGG	40
17	UUGUCUGGAUUGGCAUCCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	41	UAGGAUGCCAAUCCAGACAAGG	42
18	UGUCUGGAUUGGCAUCCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	43	UCAGGAUGCCAAUCCAGACAGG	44
19	GUCUGGAUUGGCAUCCUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	45	UCCAGGAUGCCAAUCCAGACGG	46
20	CUGGAUUGGCAUCCUGGUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	47	UUACCAGGAUGCCAAUCCAGGG	48
21	UGGAUUGGCAUCCUGGUAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	49	UAUACCAGGAUGCCAAUCCAGG	50
22	GGAUUGGCAUCCUGGUAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	51	UUAUACCAGGAUGCCAAUCCGG	52
23	GAUUGGCAUCCUGGUAUACAGCAGCCGAAAGGCUGC	53	UGUAUACCAGGAUGCCAAUCGG	54
24	AUUGGCAUCCUGGUAUACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	55	UUGUAUACCAGGAUGCCAAUGG	56
25	CUCCAUCUUCCCACCUGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	57	UAUCAGGUGGGAAGAUGGAGGG	58
26	CAUCUGCCUGUGGGAUGUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	59	UUACAUCCCACAGGCAGAUGGG	60
27	UCUGCCUGUGGGAUGUACUAGCAGCCGAAAGGCUGC	61	UAGUACAUCCCACAGGCAGAGG	62
28	GUGGUGCAAGCUUGGGUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	63	UACACCCAAGCUUGCACCACGG	64
29	UGGUGCAAGCUUGGGUGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	65	UGACACCCAAGCUUGCACCAGG	66

[0424]

30	GGUGCAAGCUUGGGUGUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	67	UUGACACCCAAGCUUGCACCGG	68
31	GUGCAAGCUUGGGUGUCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	69	UAUGACACCCAAGCUUGCACGG	70
32	GCAAGCUUGGGUGUCAUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	71	UAGAUGACACCCAAGCUUGCGG	72
33	CAAGCUUGGGUGUCAUCUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	73	UGAGAUGACACCCAAGCUUGGG	74
34	AAGCUUGGGUGUCAUCUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	75	UUGAGAUGACACCCAAGCUUGG	76
35	AGCUUGGGUGUCAUCUCAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	77	UCUGAGAUGACACCCAAGCUGG	78
36	GCUUGGGUGUCAUCUCAGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	79	UUCUGAGAUGACACCCAAGCGG	80
37	GUGUCUCCUUUUGGGACCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	81	UAGGUCCCAAAAGGAGACACGG	82
38	UGUCUCCUUUUGGGACCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	83	UUAGGUCCCAAAAGGAGACAGG	84
39	GGGGACCUGUUACAGACAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	85	UCUGUCUGUAACAGGUCCCCGG	86
40	GGGACCUGUUACAGACAGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	87	UACUGUCUGUAACAGGUCCCGG	88
41	GGACCUGUUACAGACAGUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	89	UGACUGUCUGUAACAGGUCCGG	90
42	GACCUGUUACAGACAGUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	91	UAGACUGUCUGUAACAGGUCGG	92
43	ACCUGUUACAGACAGUCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	93	UUAGACUGUCUGUAACAGGUGG	94
44	UGCCAUUGUCUGCAACUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	95	UAAAGUUGCAGACAAUGGCAGG	96
45	GCCAUUGUCUGCAACUUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	97	UCAAAGUUGCAGACAAUGGCGG	98

[0425]

46	CCAUUGUCUGCAACUUUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	99	UCCAAAGUUGCAGACAAUGGGG	100
47	AUUGUCUGCAACUUUGGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	101	UUGCCAAAGUUGCAGACAAUGG	102
48	UCUGCAACUUUGGCAGUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	103	UUCACUGCCAAAGUUGCAGAGG	104
49	CUACCCACUGCUGAAACUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	105	UGAGUUUCAGCAGUGGGUAGGG	106
50	GCCAGGAACAGGACCUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	107	UCACAGGUCCUGUUCCUGGCGG	108
51	GAACAGGACCUGUGGAAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	109	UAAUUCCACAGGUCCUGUUCGG	110
52	ACAGGACCUGUGGAAUUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	111	UUGAAUUCCACAGGUCCUGUGG	112
53	UGGAAUUCACCACCCCUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	113	UACAGGGGUGGUGAAUUCCAGG	114
54	CUUGUGACCACCUACAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	115	UUGAUGUAGGUGGUCACAAGGG	116
55	UUGUGACCACCUACAUCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	117	UAUGAUGUAGGUGGUCACAAGG	118
56	UGUGACCACCUACAUCAUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	119	UGAUGAUGUAGGUGGUCACAGG	120
57	GUGACCACCUACAUCAUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	121	UAGAUGAUGUAGGUGGUCACGG	122
58	UGACCACCUACAUCAUCUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	123	UAAGAUGAUGUAGGUGGUCAGG	124
59	GACCACCUACAUCAUCUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	125	UCAAGAUGAUGUAGGUGGUCGG	126
60	ACCACCUACAUCAUCUUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	127	UACAAGAUGAUGUAGGUGGUGG	128
61	CCACCUACAUCAUCUUGUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	129	UAACAAGAUGAUGUAGGUGGGG	130

[0426]

62	CACCUACAUCAUCUUGUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	131	UAAACAAGAUGAUGUAGGUGGG	132
63	ACCUACAUCAUCUUGUUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	133	UCAAACAAGAUGAUGUAGGUGG	134
64	CCUACAUCAUCUUGUUUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	135	UGCAAACAAGAUGAUGUAGGGG	136
65	CUACAUCAUCUUGUUUGCCAGCAGCCGAAAGGCUGC	137	UGGCAAACAAGAUGAUGUAGGG	138
66	ACAUCAUCUUGUUUGCCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	139	UUAGGCAAACAAGAUGAUGUGG	140
67	AUCAUCUUGUUUGCCUACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	141	UUGUAGGCAAACAAGAUGAUGG	142
68	UCAUCUUGUUUGCCUACAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	143	UAUGUAGGCAAACAAGAUGAGG	144
69	AUCUUGUUUGCCUACAUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	145	UAGAUGUAGGCAAACAAGAUGG	146
70	UCUUGUUUGCCUACAUCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	147	UUAGAUGUAGGCAAACAAGAGG	148
71	UUUCCCCUACCUUGUGGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	149	UCACCACAAGGUAGGGGAAAGG	150
72	UUCCCCUACCUUGUGGUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	151	UCCACCACAAGGUAGGGGAAGG	152
73	CCCUACCUUGUGGUGGUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	153	UUAACCACCACAAGGUAGGGGG	154
74	CUACCUUGUGGUGGUUAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	155	UAAUAACCACCACAAGGUAGGG	156
75	UACCUUGUGGUGGUUAUUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	157	UCAAUAACCACCACAAGGUAGG	158
76	ACCUUGUGGUGGUUAUUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	159	UCCAAUAACCACCACAAGGUGG	160
77	CCUUGUGGUGGUUAUUGGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	161	UCCCAAUAACCACCACAAGGGG	162

[0427]

78	CUUGUGGUGGUUA UUGGGUAGCAGCCG AAAGGCUGC	163	UACCCAAUAACCACCAC AAGGG	164
79	UUGUGGUGGUUAU UGGGUUAGCAGCCG AAAGGCUGC	165	UAACCCAAUAACCACC ACAAGG	166
80	UGUGGUGGUUAUU GGGUUAAGCAGCCG AAAGGCUGC	167	UUAACCCAAUAACCAC CACAGG	168
81	GUGGUGGUUAUUG GGUUAGAGCAGCCG AAAGGCUGC	169	UCUAACCCAAUAACCA CCACGG	170
82	UGGUGGUUAUUGG GUUAGAAGCAGCCG AAAGGCUGC	171	UUCUAACCCAAUAACC ACCAGG	172
83	GGUGGUUAUUGGG UUAGAGAGCAGCCG AAAGGCUGC	173	UCUCUAACCCAAUAAC CACCGG	174
84	GUGGUUAUUGGGU UAGAGAAGCAGCCG AAAGGCUGC	175	UUCUCUAACCCAAUAA CCACGG	176
85	UGGUUAUUGGGUU AGAGAAAGCAGCCG AAAGGCUGC	177	UUUCUCUAACCCAAUA ACCAGG	178
86	GGUUAUUGGGUUA GAGAAUAGCAGCCG AAAGGCUGC	179	UAUUCUCUAACCCAAU AACCGG	180
87	GUUAUUGGGUUAG AGAAUGAGCAGCCG AAAGGCUGC	181	UCAUUCUCUAACCCAA UAACGG	182
88	UUAUUGGGUUAGA GAAUGUAGCAGCCG AAAGGCUGC	183	UACAUUCUCUAACCCA AUAAGG	184
89	AUUGGGUUAGAGA AUGUGUAGCAGCCG AAAGGCUGC	185	UACACAUUCUCUAACC CAAUGG	186
90	UUGGGUUAGAGAA UGUGUUAGCAGCCG AAAGGCUGC	187	UAACACAUUCUCUAAC CCAAGG	188
91	GGUUAGAGAAUGU GUUGGUAGCAGCCG AAAGGCUGC	189	UACCAACACAUUCUCU AACCGG	190
92	GUUAGAGAAUGUG UUGGUGAGCAGCCG AAAGGCUGC	191	UCACCAACACAUUCUC UAACGG	192
93	UUAGAGAAUGUGU UGGUGCAGCAGCCG AAAGGCUGC	193	UGCACCAACACAUUCU CUAAGG	194

[0428]

94	UAGAGAAUGUGUUGGUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	195	UAGCACCAACACAUUCUCUAGG	196
95	AGAGAAUGUGUUGGUGCUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	197	UGAGCACCAACACAUUCUCUGG	198
96	GAGAAUGUGUUGGUGCUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	199	UUGAGCACCAACACAUUCUCGG	200
97	AGAAUGUGUUGGUGCUCACAGCAGCCGAAAGGCUGC	201	UGUGAGCACCAACACAUUCUGG	202
98	AAUGUGUUGGUGCUCACCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	203	UUGGUGAGCACCAACACAUUGG	204
99	AUGUGUUGGUGCUCACCAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	205	UUUGGUGAGCACCAACACAUGG	206
100	UGUGUUGGUGCUCACCAAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	207	UCUUGGUGAGCACCAACACAGG	208
101	UGGUCCAUCAUGAAGAACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	209	UUGUUCUUCAUGAUGGACCAGG	210
102	GGUCCAUCAUGAAGAACAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	211	UAUGUUCUUCAUGAUGGACCGG	212
103	CUGACUUCUUCCUUCAGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	213	UAUCUGAAGGAAGAAGUCAGGG	214
104	ACUUCUUCCUUCAGAUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	215	UAGCAUCUGAAGGAAGAAGUGG	216
105	UCCUUCAGAUGCUGUUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	217	UAAAAACAGCAUCUGAAGGAGG	218
106	CCUUCAGAUGCUGUUUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	219	UGAAAAACAGCAUCUGAAGGGG	220
107	CUUCAGAUGCUGUUUUUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	221	UUGAAAAACAGCAUCUGAAGGG	222
108	UUCAGAUGCUGUUUUUCACAGCAGCCGAAAGGCUGC	223	UGUGAAAAACAGCAUCUGAAGG	224
109	CAGAUGCUGUUUUUCACCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	225	UUGGUGAAAAACAGCAUCUGGG	226

[0429]

110	AGAUGCUGUUUUUC ACCACAGCAGCCGA AAGGCUGC	227	UGUGGUGAAAAACAGC AUCUGG	228
111	GAUGCUGUUUUUCA CCACUAGCAGCCGA AAGGCUGC	229	UAGUGGUGAAAAACAG CAUCGG	230
112	AUGCUGUUUUUCAC CACUGAGCAGCCGA AAGGCUGC	231	UCAGUGGUGAAAAACA GCAUGG	232
113	UGCUGUUUUUCACC ACUGUAGCAGCCGA AAGGCUGC	233	UACAGUGGUGAAAAAC AGCAGG	234
114	GCUGUUUUUCACCA CUGUCAGCAGCCGA AAGGCUGC	235	UGACAGUGGUGAAAAA CAGCGG	236
115	UGUUUUUCACCACU GUCCUAGCAGCCGA AAGGCUGC	237	UAGGACAGUGGUGAAA AACAGG	238
116	GUUUUUCACCACUG UCCUGAGCAGCCGA AAGGCUGC	239	UCAGGACAGUGGUGAA AAACGG	240
117	UUUUUCACCACUGU CCUGUAGCAGCCGA AAGGCUGC	241	UACAGGACAGUGGUGA AAAAGG	242
118	UUUUCACCACUGUC CUGUCAGCAGCCGA AAGGCUGC	243	UGACAGGACAGUGGUG AAAAGG	244
119	UUCACCACUGUCCU GUCCAAGCAGCCGA AAGGCUGC	245	UUGGACAGGACAGUGG UGAAGG	246
120	CACCACUGUCCUGU CCAUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	247	UAAUGGACAGGACAGU GGUGGG	248
121	ACCACUGUCCUGUC CAUUGAGCAGCCGA AAGGCUGC	249	UCAAUGGACAGGACAG UGGUGG	250
122	CCACUGUCCUGUCC AUUGAAGCAGCCGA AAGGCUGC	251	UUCAAUGGACAGGACA GUGGGG	252
123	CACUGUCCUGUCCA UUGACAGCAGCCGA AAGGCUGC	253	UGUCAAUGGACAGGAC AGUGGG	254
124	ACUGUCCUGUCCAU UGACAAGCAGCCGA AAGGCUGC	255	UUGUCAAUGGACAGGA CAGUGG	256
125	CUAAGCUACCUGAG AACCAAGCAGCCGA AAGGCUGC	257	UUGGUUCUCAGGUAGC UUAGGG	258

[0430]

126	GAGGUCCAGCAGAGGUUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	259	UACAACCUCUGCUGGACCUCGG	260
127	GCAGAGGUUGUCCAUGACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	261	UUGUCAUGGACAACCUCUGCGG	262
128	CAGAGGUUGUCCAUGACAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	263	UCUGUCAUGGACAACCUCUGGG	264
129	GAGGAUGAGGAACUUUGGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	265	UUCCAAAGUUCCUCAUCCUCGG	266
130	GAACUUUGGAGGAAAUUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	267	UACAAUUUCCUCCAAAGUUCGG	268
131	GACGCUCUUCAGCUAUUACAGCAGCCGAAAGGCUGC	269	UGUAAUAGCUGAAGAGCGUCGG	270
132	ACGCUCUUCAGCUAUUACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	271	UUGUAAUAGCUGAAGAGCGUGG	272
133	CGCUCUUCAGCUAUUACAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	273	UUUGUAAUAGCUGAAGAGCGGG	274
134	GCUCUUCAGCUAUUACAACAGCAGCCGAAAGGCUGC	275	UGUUGUAAUAGCUGAAGAGCGG	276
135	CUCUUCAGCUAUUACAACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	277	UUGUUGUAAUAGCUGAAGAGGG	278
136	UCUUCAGCUAUUACAACAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	279	UAUGUUGUAAUAGCUGAAGAGG	280
137	CUUCAGCUAUUACAACAUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	281	UGAUGUUGUAAUAGCUGAAGGG	282
138	UUCAGCUAUUACAACAUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	283	UUGAUGUUGUAAUAGCUGAAGG	284
139	CCAGCCUGACCUCACCUGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	285	UGCAGGUGAGGUCAGGCUGGGG	286
140	CAGCCUGACCUCACCUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	287	UAGCAGGUGAGGUCAGGCUGGG	288
141	AGCCUGACCUCACCUGCUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	289	UAAGCAGGUGAGGUCAGGCUGG	290

[0431]

142	GCCUGACCUCACCU GCUUAAGCAGCCGA AAGGCUGC	291	UUAAGCAGGUGAGGUC AGGCGG	292
143	CCUGACCUCACCUG CUUAAAGCAGCCGA AAGGCUGC	293	UUUAAGCAGGUGAGGU CAGGGG	294
144	CUGACCUCACCUGC UUAAUAGCAGCCGA AAGGCUGC	295	UAUUAAGCAGGUGAGG UCAGGG	296
145	UGACCUCACCUGCU UAAUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	297	UAAUUAAGCAGGUGAG GUCAGG	298
146	GACCUCACCUGCUU AAUUGAGCAGCCGA AAGGCUGC	299	UCAAUUAAGCAGGUGA GGUCGG	300
147	ACCUCACCUGCUUA AUUGAAGCAGCCGA AAGGCUGC	301	UUCAAUUAAGCAGGUG AGGUGG	302
148	CCUCACCUGCUUAA UUGACAGCAGCCGA AAGGCUGC	303	UGUCAAUUAAGCAGGU GAGGGG	304
149	CUCACCUGCUUAAU UGACAAGCAGCCGA AAGGCUGC	305	UUGUCAAUUAAGCAGG UGAGGG	306
150	UCACCUGCUUAAUU GACACAGCAGCCGA AAGGCUGC	307	UGUGUCAAUUAAGCAG GUGAGG	308
151	CACCUGCUUAAUUG ACACCAGCAGCCGA AAGGCUGC	309	UGGUGUCAAUUAAGCA GGUGGG	310
152	ACCUGCUUAAUUGA CACCAAGCAGCCGA AAGGCUGC	311	UUGGUGUCAAUUAAGC AGGUGG	312
153	CCUGCUUAAUUGAC ACCAAAGCAGCCGA AAGGCUGC	313	UUUGGUGUCAAUUAAG CAGGGG	314
154	CUGCUUAAUUGACA CCAACAGCAGCCGA AAGGCUGC	315	UGUUGGUGUCAAUUAA GCAGGG	316
155	UGCUUAAUUGACAC CAACUAGCAGCCGA AAGGCUGC	317	UAGUUGGUGUCAAUUA AGCAGG	318
156	GCUUAAUUGACACC AACUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	319	UAAGUUGGUGUCAAUU AAGCGG	320
157	CUUAAUUGACACCA ACUUUAGCAGCCGA AAGGCUGC	321	UAAAGUUGGUGUCAAU UAAGGG	322

[0432]

158	UUAAUUGACACCAACUUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	323	UAAAAGUUGGUGUCAAUUAAGG	324
159	UAAUUGACACCAACUUUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	325	UGAAAAGUUGGUGUCAAUUAGG	326
160	AUUGAAGGGGUGCUGUGCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	327	UAGCACAGCACCCCUUCAAUGG	328
161	CUUGGACAAAAGGAUUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	329	UCACAAUCCUUUUGUCCAAGGG	330
162	UUGGACAAAAGGAUUGUGGAGCAGCCGAAAGGCUGC	331	UCCACAAUCCUUUUGUCCAAGG	332
163	UCAACGGUUCCCUUGAUUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	333	UAAAUCAAGGGAACCGUUGAGG	334
164	CAACGGUUCCCUUGAUUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	335	UGAAAUCAAGGGAACCGUUGGG	336
165	AACGGUUCCCUUGAUUUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	337	UAGAAAUCAAGGGAACCGUUGG	338
166	ACGGUUCCCUUGAUUUCUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	339	UAAGAAAUCAAGGGAACCGUGG	340
167	GUACAUUGACCAGACCAUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	341	UCAUGGUCUGGUCAAUGUACGG	342
168	ACCUGUACCACCUCCUGUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	343	UCACAGGAGGUGGUACAGGUGG	344
169	CCUGUACCACCUCCUGUGUAGCAGCCGAAAGGCUGC	345	UACACAGGAGGUGGUACAGGGG	346
170	GUACCACCUCCUGUGUCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	347	UAUGACACAGGAGGUGGUACGG	348
171	GCACAGGCAUCAAGUUCUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	349	UUAGAACUUGAUGCCUGUGCGG	350
172	ACAGGCAUCAAGUUCUACUAGCAGCCGAAAGGCUGC	351	UAGUAGAACUUGAUGCCUGUGG	352
173	CAGGCAUCAAGUUCUACUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	353	UGAGUAGAACUUGAUGCCUGGG	354

174	AGGCAUCAAGUUCUACUCCAGCAGCCGAAAGGCUGC	355	UGGAGUAGAACUUGAUGCCUGG	356
175	GGCAUCAAGUUCUACUCCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	357	UUGGAGUAGAACUUGAUGCCGG	358
176	GCAUCAAGUUCUACUCCAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	359	UAUGGAGUAGAACUUGAUGCGG	360
177	CAUCAAGUUCUACUCCAUUAGCAGCCGAAAGGCUGC	361	UAAUGGAGUAGAACUUGAUGGG	362
178	AUCAAGUUCUACUCCAUUCAGCAGCCGAAAGGCUGC	363	UGAAUGGAGUAGAACUUGAUGG	364
179	UCAAGUUCUACUCCAUUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	365	UUGAAUGGAGUAGAACUUGAGG	366
180	CAAGUUCUACUCCAUUCAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	367	UCUGAAUGGAGUAGAACUUGGG	368
181	AAGUUCUACUCCAUUCAGCAGCAGCCGAAAGGCUGC	369	UGCUGAAUGGAGUAGAACUUGG	370
182	AGUUCUACUCCAUUCAGCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	371	UUGCUGAAUGGAGUAGAACUGG	372
183	GUUCUACUCCAUUCAGCAGAGCAGCCGAAAGGCUGC	373	UCUGCUGAAUGGAGUAGAACGG	374
184	GUGUCAUCUCAGACAACCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	375	UAGGUUGUCUGAGAUGACACGG	376
185	CAUCUCAGACAACCUGCUGAGCAGCCGAAAGGCUGC	377	UCAGCAGGUUGUCUGAGAUGGG	378
186	UCAGACAACCUGCUGGUGAAGCAGCCGAAAGGCUGC	379	UUCACCAGCAGGUUGUCUGAGG	380
187	CGGGGACCUGUUACAGACAAGCAGCCGAAAGGCUGC	381	UUGUCUGUAACAGGUCCCCGGG	382
188	GACAACGCUGCCAUUGUCUAGCAGCCGAAAGGCUGC	383	UAGACAAUGGCAGCGUUGUCGG	384
189	GCUGCCUCCUGACUGUAAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	385	UAUUACAGUCAGGAGGCAGCGG	386

[0433]

190	CUGCCUCCUGACUGUAAUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	387	UUAUUACAGUCAGGAGGCAGGG	388
191	UAAUAUUAAACUUUUUUAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	389	UUUAAAAAAGUUUAAUAUUAGG	390
192	AAUAUUAAACUUUUUUAAAAGCAGCCGAAAGGCUGC	391	UUUUAAAAAAGUUUAAUAUUGG	392

[0434]

서열번호 393 내지 776 – GalXC™-SCAP 올리고뉴클레오타이드 (변형됨)

GalXC-SCAP Oligo	센스 가닥 (패신저; 36 량체)	서열 번호	안티센스 가닥 (가이드; 22 량체)	서열 번호
1	mU*mGmUmUmUmGmC/i2FC//i2FU//i2FA//i2FC/mAmUmCmUmAmCmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	393	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FG//i2FU/mA/i2FG/mAmU/i2FG/mUmAmG/i2FG/mCmAmAmAmCmA*mG*mG	394
2	mG*mUmUmUmGmCmC/i2FU//i2FA//i2FC//i2FA/mUmCmUmAmCmUmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	395	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FA//i2FG/mU/i2FA/mGmA/i2FU/mGmUmA/i2FG/mGmCmAmAmAmC*mG*mG	396
3	mU*mUmUmGmCmCmU/i2FA//i2FC//i2FA//i2FU/mCmUmAmCmUmUmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	397	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FA/mG/i2FU/mAmG/i2FA/mUmGmU/i2FA/mGmGmCmAmAmA*mG*mG	398
4	mG*mCmCmUmAmCmA/i2FU//i2FC//i2FU//i2FA/mCmUmUmCmUmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	399	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FA/mG/i2FA/mAmG/i2FU/mAmGmA/i2FU/mGmUmAmGmGmC*mG*mG	400
5	mA*mAmGmAmUmCmG/i2FA//i2FC//i2FA//i2FU/mGmGmUmCmAmAmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	401	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FU//i2FU/mG/i2FA/mCmC/i2FA/mUmGmU/i2FC/mGmAmUmCmUmU*mG*mG	402

[0435]

[0436]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
6	mA*mGmAmUmCmG mA/i2FC//i2FA//i2FU//i 2FG/mGmUmCmAmA mGmUmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	403	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i 2FU/mU/i2FG/mAmC/i2FC/ mAmUmG/i2FU/mCmGmA mUmCmU*mG*mG	404
7	mA*mUmCmGmAmC mA/i2FU//i2FG//i2FG//i 2FU/mCmAmAmGmU mCmCmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	405	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i 2FA/mC/i2FU/mUmG/i2FA/ mCmCmA/i2FU/mGmUmC mGmAmU*mG*mG	406
8	mG*mUmGmUmUmG mG/i2FU//i2FG//i2FC//i 2FU/mCmAmCmCmA mAmGmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	407	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FU//i 2FU/mG/i2FG/mUmG/i2FA/ mGmCmA/i2FC/mCmAmA mCmAmC*mG*mG	408
9	mU*mGmUmUmGmG mU/i2FG//i2FC//i2FU//i 2FC/mAmCmCmAmA mGmUmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	409	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i 2FU/mU/i2FG/mGmU/i2FG/ mAmGmC/i2FA/mCmCmA mAmCmA*mG*mG	410
10	mG*mAmGmAmGmC mU/i2FG//i2FG//i2FU//i 2FC/mCmAmUmCmA mUmGmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	411	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FA//i 2FU/mG/i2FA/mUmG/i2FG/ mAmCmC/i2FA/mGmCmU mCmUmC*mG*mG	412

11	mA*mGmAmGmCmU mG/i2FG//i2FU//i2FC//i 2FC/mAmUmCmAmU mGmAmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	413	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FC//i 2FA/mU/i2FG/mAmU/i2FG/ mGmAmC/i2FC/mAmGmC mUmCmU*mG*mG	414
12	mG*mAmGmCmUmG mG/i2FU//i2FC//i2FC//i 2FA/mUmCmAmUmG mAmAmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	415	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FU//i 2FC/mA/i2FU/mGmA/i2FU/ mGmGmA/i2FC/mCmAmG mCmUmC*mG*mG	416
13	mA*mGmCmUmGmG mU/i2FC//i2FC//i2FA//i 2FU/mCmAmUmGmA mAmGmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	417	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FU//i 2FU/mC/i2FA/mUmG/i2FA/ mUmGmG/i2FA/mCmCmA mGmCmU*mG*mG	418
14	mG*mCmUmGmGmU mC/i2FC//i2FA//i2FU//i 2FC/mAmUmGmAmA mGmAmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	419	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FC//i 2FU/mU/i2FC/mAmU/i2FG/ mAmUmG/i2FG/mAmCmC mAmGmC*mG*mG	420
15	mC*mUmGmGmUmC mC/i2FA//i2FU//i2FC//i 2FA/mUmGmAmAmG mAmAmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	421	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FU//i 2FC/mU/i2FU/mCmA/i2FU/ mGmAmU/i2FG/mGmAmC mCmAmG*mG*mG	422
16	mC*mCmGmUmUmG mU/i2FC//i2FU//i2FG//i 2FG/mAmUmUmGmG mCmAmUmAmGmCm	423	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG/i 2FC/mC/i2FA/mAmU/i2FC/	424

[0437]

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mCmAmG/i2FA/mCmAmAmCmGmG*mG*mG	
17	mU*mUmGmUmCmUmG/i2FG//i2FA//i2FU//i2FU/mGmGmCmAmUmCmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	425	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FG//i2FA/mU/i2FG/mCmC/i2FA/mAmUmC/i2FC/mAmGmAmCmAmA*mG*mG	426
18	mU*mGmUmCmUmGmG/i2FA//i2FU//i2FU//i2FG/mGmCmAmUmCmCmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	427	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FG//i2FG/mA/i2FU/mGmC/i2FC/mAmAmU/i2FC/mCmAmGmAmCmA*mG*mG	428
19	mG*mUmCmUmGmGmA/i2FU//i2FU//i2FG//i2FG/mCmAmUmCmCmUmGmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	429	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FA//i2FG/mG/i2FA/mUmG/i2FC/mCmAmA/i2FU/mCmCmAmGmAmC*mG*mG	430
20	mC*mUmGmGmAmUmU/i2FG//i2FG//i2FC//i2FA/mUmCmCmUmGmGmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	431	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FC//i2FC/mA/i2FG/mGmA/i2FU/mGmCmC/i2FA/mAmUmCmCmAmG*mG*mG	432
21	mU*mGmGmAmUmUmG/i2FG//i2FC//i2FA//i2FU/mCmCmUmGmGmUmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	433	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FA//i2FC/mC/i2FA/mGmG/i2FA/mUmGmC/i2FC/mAmAmUmCmCmA*mG*mG	434

[0438]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
22	mG*mGmAmUmUmG mG/i2FC//i2FA//i2FU//i 2FC/mCmUmGmGmU mAmUmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	435	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FU//i 2FA/mC/i2FC/mAmG/i2FG/ mAmUmG/i2FC/mCmAmA mUmCmC*mG*mG	436
23	mG*mAmUmUmGmG mC/i2FA//i2FU//i2FC//i 2FC/mUmGmGmUmA mUmAmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	437	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FA//i 2FU/mA/i2FC/mCmA/i2FG/ mGmAmU/i2FG/mCmCmA mAmUmC*mG*mG	438
24	mA*mUmUmGmGmC mA/i2FU//i2FC//i2FC//i 2FU/mGmGmUmAmU mAmCmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	439	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i 2FA/mU/i2FA/mCmC/i2FA/ mGmGmA/i2FU/mGmCmC mAmAmU*mG*mG	440
25	mC*mUmCmCmAmU mC/i2FU//i2FU//i2FC//i 2FC/mCmAmCmCmU mGmAmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	441	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FC//i 2FA/mG/i2FG/mUmG/i2FG/ mGmAmA/i2FG/mAmUmG mGmAmG*mG*mG	442
26	mC*mAmUmCmUmG mC/i2FC//i2FU//i2FG//i 2FU/mGmGmGmAmU mGmUmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	443	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FC//i 2FA/mU/i2FC/mCmC/i2FA/ mCmAmG/i2FG/mCmAmG mAmUmG*mG*mG	444

[0439]

27	mU*mCmUmGmCmCmU/i2FG//i2FU//i2FG//i2FG/mGmAmUmGmUmAmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	445	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FU//i2FA/mC/i2FA/mUmC/i2FC/mCmAmC/i2FA/mGmGmCmAmGmA*mG*mG	446
28	mG*mUmGmGmUmGmC/i2FA//i2FA//i2FG//i2FC/mUmUmGmGmGmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	447	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mC/i2FC/mAmA/i2FG/mCmUmU/i2FG/mCmAmCmCmAmC*mG*mG	448
29	mU*mGmGmUmGmCmA/i2FA//i2FG//i2FC//i2FU/mUmGmGmGmUmGmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	449	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mC/i2FC/mCmA/i2FA/mGmCmU/i2FU/mGmCmAmCmCmA*mG*mG	450
30	mG*mGmUmGmCmAmA/i2FG//i2FC//i2FU//i2FU/mGmGmGmUmGmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	451	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FC/mA/i2FC/mCmC/i2FA/mAmGmC/i2FU/mUmGmCmAmCmC*mG*mG	452
31	mG*mUmGmCmAmAmG/i2FC//i2FU//i2FU//i2FG/mGmGmUmGmUmCmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	453	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mC/i2FA/mCmC/i2FC/mAmAmG/i2FC/mUmUmGmCmAmC*mG*mG	454
32	mG*mCmAmAmGmCmU/i2FU//i2FG//i2FG//i2FG/mUmGmUmCmAmUmCmUmAmGmCm	455	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FU/mG/i2FA/mCmA/i2FC/	456

[0440]

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mCmCmA/i2FA/mGmCmUmUmGmC*mG*mG	
33	mC*mAmAmGmCmUmU/i2FG//i2FG//i2FG//i2FU/mGmUmCmAmUmCmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	457	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FG//i2FA/mU/i2FG/mAmC/i2FA/mCmCmC/i2FA/mAmGmCmUmUmG*mG*mG	458
34	mA*mAmGmCmUmUmG/i2FG//i2FG//i2FU//i2FG/mUmCmAmUmCmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	459	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FG/mA/i2FU/mGmA/i2FC/mAmCmC/i2FC/mAmAmGmCmUmU*mG*mG	460
35	mA*mGmCmUmUmGmG/i2FG//i2FU//i2FG//i2FU/mCmAmUmCmUmCmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	461	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mG/i2FA/mUmG/i2FA/mCmAmC/i2FC/mCmAmAmGmCmU*mG*mG	462
36	mG*mCmUmUmGmGmG/i2FU//i2FG//i2FU//i2FC/mAmUmCmUmCmAmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	463	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FU//i2FG/mA/i2FG/mAmU/i2FG/mAmCmA/i2FC/mCmCmAmAmGmC*mG*mG	464
37	mG*mUmGmUmCmUmC/i2FC//i2FU//i2FU//i2FU/mUmGmGmGmAmCmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	465	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FG//i2FU/mC/i2FC/mCmA/i2FA/mAmAmG/i2FG/mAmGmAmCmAmC*mG*mG	466

[0441]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
38	mU*mGmUmCmUmC mC/i2FU//i2FU//i2FU//i2FU/mGmGmGmAmC mCmUmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	467	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FG//i2FG/mU/i2FC/mCmC/i2FA/mAmAmA/i2FG/mGmAmGmAmCmA*mG*mG	468
39	mG*mGmGmGmAmC mC/i2FU//i2FG//i2FU//i2FU/mAmCmAmGmA mCmAmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	469	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mC/i2FU/mGmU/i2FA/mAmCmA/i2FG/mGmUmCmCmCmC*mG*mG	470
40	mG*mGmGmAmCmC mU/i2FG//i2FU//i2FU//i2FA/mCmAmGmAmC mAmGmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	471	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FU//i2FG/mU/i2FC/mUmG/i2FU/mAmAmC/i2FA/mGmGmUmCmCmC*mG*mG	472
41	mG*mGmAmCmCmU mG/i2FU//i2FU//i2FA//i2FC/mAmGmAmCmA mGmUmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	473	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i2FU/mG/i2FU/mCmU/i2FG/mUmAmA/i2FC/mAmGmGmUmCmC*mG*mG	474
42	mG*mAmCmCmUmG mU/i2FU//i2FA//i2FC//i2FA/mGmAmCmAmG mUmCmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	475	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FC/mU/i2FG/mUmC/i2FU/mGmUmA/i2FA/mCmAmGmGmUmC*mG*mG	476

[0442]

[0443]

43	mA*mCmCmUmGmU mU/i2FA//i2FC//i2FA//i 2FG/mAmCmAmGmU mCmUmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	477	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FG//i 2FA/mC/i2FU/mGmU/i2FC/ mUmGmU/i2FA/mAmCmA mGmGmU*mG*mG	478
44	mU*mGmCmCmAmU mU/i2FG//i2FU//i2FC//i 2FU/mGmCmAmAmC mUmUmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	479	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i 2FG/mU/i2FU/mGmC/i2FA/ mGmAmC/i2FA/mAmUmG mGmCmA*mG*mG	480
45	mG*mCmCmAmUmU mG/i2FU//i2FC//i2FU//i 2FG/mCmAmAmCmU mUmUmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	481	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i 2FA/mG/i2FU/mUmG/i2FC/ mAmGmA/i2FC/mAmAmU mGmGmC*mG*mG	482
46	mC*mCmAmUmUmG mU/i2FC//i2FU//i2FG//i 2FC/mAmAmCmUmU mUmGmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	483	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FA//i 2FA/mA/i2FG/mUmU/i2FG/ mCmAmG/i2FA/mCmAmA mUmGmG*mG*mG	484
47	mA*mUmUmGmUmC mU/i2FG//i2FC//i2FA//i 2FA/mCmUmUmUmG mGmCmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	485	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FC//i 2FC/mA/i2FA/mAmG/i2FU/ mUmGmC/i2FA/mGmAmC mAmAmU*mG*mG	486
48	mU*mCmUmGmCmA mA/i2FC//i2FU//i2FU//i 2FU/mGmGmCmAmG mUmGmAmAmGmCm	487	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FA//i 2FC/mU/i2FG/mCmC/i2FA/	488

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mAmAmG/i2FU/mUmGmCmAmGmA*mG*mG	
49	mC*mUmAmCmCmCmA/i2FC//i2FU//i2FG//i2FC/mUmGmAmAmAmCmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	489	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FG//i2FU/mU/i2FU/mCmA/i2FG/mCmAmG/i2FU/mGmGmGmUmAmG*mG*mG	490
50	mG*mCmCmAmGmGmA/i2FA//i2FC//i2FA//i2FG/mGmAmCmCmUmGmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	491	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mG/i2FG/mUmC/i2FC/mUmGmU/i2FU/mCmCmUmGmGmC*mG*mG	492
51	mG*mAmAmCmAmGmG/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mGmUmGmGmAmAmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	493	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FU//i2FU/mC/i2FC/mAmC/i2FA/mGmGmU/i2FC/mCmUmGmUmUmC*mG*mG	494
52	mA*mCmAmGmGmAmC/i2FC//i2FU//i2FG//i2FU/mGmGmAmAmUmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	495	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FA/mU/i2FU/mCmC/i2FA/mCmAmG/i2FG/mUmCmCmUmGmU*mG*mG	496
53	mU*mGmGmAmAmUmU/i2FC//i2FA//i2FC//i2FC/mAmCmCmCmCmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	497	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FG/mG/i2FG/mGmU/i2FG/mGmUmG/i2FA/mAmUmUmCmCmA*mG*mG	498

[0444]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
54	mC*mUmUmGmUmG mA/i2FC//i2FC//i2FA//i 2FC/mCmUmAmCmA mUmCmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	499	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i 2FU/mG/i2FU/mAmG/i2FG/ mUmGmG/i2FU/mCmAmC mAmAmG*mG*mG	500
55	mU*mUmGmUmGmA mC/i2FC//i2FA//i2FC//i 2FC/mUmAmCmAmU mCmAmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	501	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i 2FA/mU/i2FG/mUmA/i2FG/ mGmUmG/i2FG/mUmCmA mCmAmA*mG*mG	502
56	mU*mGmUmGmAmC mC/i2FA//i2FC//i2FC//i 2FU/mAmCmAmUmC mAmUmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	503	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FU//i 2FG/mA/i2FU/mGmU/i2FA/ mGmGmU/i2FG/mGmUmC mAmCmA*mG*mG	504
57	mG*mUmGmAmCmC mA/i2FC//i2FC//i2FU//i 2FA/mCmAmUmCmA mUmCmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	505	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i 2FU/mG/i2FA/mUmG/i2FU/ mAmGmG/i2FU/mGmGmU mCmAmC*mG*mG	506
58	mU*mGmAmCmCmA mC/i2FC//i2FU//i2FA//i 2FC/mAmUmCmAmU mCmUmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	507	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FG//i 2FA/mU/i2FG/mAmU/i2FG/ mUmAmG/i2FG/mUmGmG mUmCmA*mG*mG	508

[0445]

[0446]

59	mG*mAmCmCmAmCmC/i2FU//i2FA//i2FC//i2FA/mUmCmAmUmCmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	509	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i2FG/mA/i2FU/mGmA/i2FU/mGmUmA/i2FG/mGmUmGmGmUmC*mG*mG	510
60	mA*mCmCmAmCmCmU/i2FA//i2FC//i2FA//i2FU/mCmAmUmCmUmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	511	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mG/i2FA/mUmG/i2FA/mUmGmU/i2FA/mGmGmUmGmGmU*mG*mG	512
61	mC*mCmAmCmCmUmA/i2FC//i2FA//i2FU//i2FC/mAmUmCmUmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	513	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mA/i2FG/mAmU/i2FG/mAmUmG/i2FU/mAmGmGmUmGmG*mG*mG	514
62	mC*mAmCmCmUmAmC/i2FA//i2FU//i2FC//i2FA/mUmCmUmUmGmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	515	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i2FC/mA/i2FA/mGmA/i2FU/mGmAmU/i2FG/mUmAmGmGmUmG*mG*mG	516
63	mA*mCmCmUmAmCmA/i2FU//i2FC//i2FA//i2FU/mCmUmUmGmUmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	517	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mC/i2FA/mAmG/i2FA/mUmGmA/i2FU/mGmUmAmGmGmU*mG*mG	518
64	mC*mCmUmAmCmAmU/i2FC//i2FA//i2FU//i2FC/mUmUmGmUmUmUmGmCmAmGmCm	519	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mA/i2FC/mAmA/i2FG/	520

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mAmUmG/i2FA/mUmGmUmAmGmG*mG*mG	
65	mC*mUmAmCmAmUmC/i2FA//i2FU//i2FC//i2FU/mUmGmUmUmUmGmCmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	521	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FG/*/i2FC//i2FA/mA/i2FA/mCmA/i2FA/mGmAmU/i2FG/mAmUmGmUmAmG*mG*mG	522
66	mA*mCmAmUmCmAmU/i2FC//i2FU//i2FU//i2FG/mUmUmUmGmCmCmUmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	523	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FG//i2FG/mC/i2FA/mAmA/i2FC/mAmAmG/i2FA/mUmGmAmUmGmU*mG*mG	524
67	mA*mUmCmAmUmCmU/i2FU//i2FG//i2FU//i2FU/mUmGmCmCmUmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	525	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FA/mG/i2FG/mCmA/i2FA/mAmCmA/i2FA/mGmAmUmGmAmU*mG*mG	526
68	mU*mCmAmUmCmUmU/i2FG//i2FU//i2FU//i2FU/mGmCmCmUmAmCmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	527	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mA/i2FG/mGmC/i2FA/mAmAmC/i2FA/mAmGmAmUmGmA*mG*mG	528
69	mA*mUmCmUmUmGmU/i2FU//i2FU//i2FG//i2FC/mCmUmAmCmAmUmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	529	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FU/mG/i2FU/mAmG/i2FG/mCmAmA/i2FA/mCmAmAmGmAmU*mG*mG	530

[0447]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
70	mU*mCmUmUmGmU mU/i2FU//i2FG//i2FC//i2FC/mUmAmCmAmU mCmUmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	531	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FU/*/i2FA/*/i2FG//i2FA/mU/i2FG/mUmA/i2FG/mGmCmA/i2FA/mAmCmA mAmGmA*mG*mG	532
71	mU*mUmUmCmCmC mC/i2FU//i2FA//i2FC//i2FC/mUmUmGmUmG mGmUmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	533	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FC/*/i2FA/*/i2FC//i2FC/mA/i2FC/mAmA/i2FG/mGmUmA/i2FG/mGmGmG mAmAmA*mG*mG	534
72	mU*mUmCmCmCmC mU/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mUmGmUmGmG mUmGmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	535	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FC/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mC/i2FA/mCmA/i2FA/mGmGmU/i2FA/mGmGmG mGmAmA*mG*mG	536
73	mC*mCmCmUmAmC mC/i2FU//i2FU//i2FG//i2FU/mGmGmUmGmG mUmUmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	537	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FU/*/i2FA/*/i2FA//i2FC/mC/i2FA/mCmC/i2FA/mCmAmA/i2FG/mGmUmA mGmGmG*mG*mG	538
74	mC*mUmAmCmCmU mU/i2FG//i2FU//i2FG//i2FG/mUmGmGmUmU mAmUmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	539	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FA/*/i2FU//i2FA/mA/i2FC/mCmA/i2FC/mCmAmC/i2FA/mAmGmG mUmAmG*mG*mG	540

[0448]

75	mU*mAmCmCmUmUmG/i2FU//i2FG//i2FG//i2FU/mGmGmUmUmAmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	541	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i2FU/mA/i2FA/mCmC/i2FA/mCmCmA/i2FC/mAmAmGmGmUmA*mG*mG	542
76	mA*mCmCmUmUmGmU/i2FG//i2FG//i2FU//i2FG/mGmUmUmAmUmUmGmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	543	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mU/i2FA/mAmC/i2FC/mAmCmC/i2FA/mCmAmAmGmGmU*mG*mG	544
77	mC*mCmUmUmGmUmG/i2FG//i2FU//i2FG//i2FG/mUmUmAmUmUmGmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	545	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FC//i2FA/mA/i2FU/mAmA/i2FC/mCmAmC/i2FC/mAmCmAmAmGmG*mG*mG	546
78	mC*mUmUmGmUmGmG/i2FU//i2FG//i2FG//i2FU/mUmAmUmUmGmGmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	547	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FC//i2FC/mA/i2FA/mUmA/i2FA/mCmCmA/i2FC/mCmAmCmAmAmG*mG*mG	548
79	mU*mUmGmUmGmGmU/i2FG//i2FG//i2FU//i2FU/mAmUmUmGmGmGmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	549	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FC//i2FC/mC/i2FA/mAmU/i2FA/mAmCmC/i2FA/mCmCmAmCmAmA*mG*mG	550
80	mU*mGmUmGmGmUmG/i2FG//i2FU//i2FU//i2FA/mUmUmGmGmGmUmUmAmAmGmCm	551	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FA//i2FC/mC/i2FC/mAmA/i2FU/	552

[0449]

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mAmAmC/i2FC/mAmCmCmAmCmA*mG*mG	
81	mG*mUmGmGmUmGmG/i2FU//i2FU//i2FA//i2FU/mUmGmGmGmUmUmAmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	553	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FA//i2FA/mC/i2FC/mCmA/i2FA/mUmAmA/i2FC/mCmAmCmCmAmC*mG*mG	554
82	mU*mGmGmUmGmGmU/i2FU//i2FA//i2FU//i2FU/mGmGmGmUmUmAmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	555	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FU//i2FA/mA/i2FC/mCmC/i2FA/mAmUmA/i2FA/mCmCmAmCmCmA*mG*mG	556
83	mG*mGmUmGmGmUmU/i2FA//i2FU//i2FU//i2FG/mGmGmUmUmAmGmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	557	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FC//i2FU/mA/i2FA/mCmC/i2FC/mAmAmU/i2FA/mAmCmCmAmCmC*mG*mG	558
84	mG*mUmGmGmUmUmA/i2FU//i2FU//i2FG//i2FG/mGmUmUmAmGmAmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	559	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FU//i2FC/mU/i2FA/mAmC/i2FC/mCmAmA/i2FU/mAmAmCmCmAmC*mG*mG	560
85	mU*mGmGmUmUmAmU/i2FU//i2FG//i2FG//i2FG/mUmUmAmGmAmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	561	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FC//i2FU/mC/i2FU/mAmA/i2FC/mCmCmA/i2FA/mUmAmAmCmCmA*mG*mG	562

[0450]

[0451]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
86	mG*mGmUmUmAmU mU/i2FG//i2FG//i2FG//i 2FU/mUmAmGmAmG mAmAmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	563	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FU/*/i2FU//i 2FC/mU/i2FC/mUmA/i2FA/ mCmCmC/i2FA/mAmUmA mAmCmC*mG*mG	564
87	mG*mUmUmAmUmU mG/i2FG//i2FG//i2FU//i 2FU/mAmGmAmGmA mAmUmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	565	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FU//i 2FU/mC/i2FU/mCmU/i2FA/ mAmCmC/i2FC/mAmAmU mAmAmC*mG*mG	566
88	mU*mUmAmUmUmG mG/i2FG//i2FU//i2FU//i 2FA/mGmAmGmAmA mUmGmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	567	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i 2FU/mU/i2FC/mUmC/i2FU/ mAmAmC/i2FC/mCmAmA mUmAmA*mG*mG	568
89	mA*mUmUmGmGmG mU/i2FU//i2FA//i2FG//i 2FA/mGmAmAmUmG mUmGmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	569	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i 2FC/mA/i2FU/mUmC/i2FU/ mCmUmA/i2FA/mCmCmC mAmAmU*mG*mG	570
90	mU*mUmGmGmGmU mU/i2FA//i2FG//i2FA//i 2FG/mAmAmUmGmU mGmUmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	571	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FC//i 2FA/mC/i2FA/mUmU/i2FC/ mUmCmU/i2FA/mAmCmC mCmAmA*mG*mG	572

[0452]

91	mG*mGmUmUmAmGmA/i2FG//i2FA//i2FA//i2FU/mGmUmGmUmUmGmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	573	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FC//i2FA/mA/i2FC/mAmC/i2FA/mUmUmC/i2FU/mCmUmAmAmCmC*mG*mG	574
92	mG*mUmUmAmGmAmG/i2FA//i2FA//i2FU//i2FG/mUmGmUmUmGmGmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	575	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FC//i2FC/mA/i2FA/mCmA/i2FC/mAmUmU/i2FC/mUmCmUmAmAmC*mG*mG	576
93	mU*mUmAmGmAmGmA/i2FA//i2FU//i2FG//i2FU/mGmUmUmGmGmUmGmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	577	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mC/i2FA/mAmC/i2FA/mCmAmU/i2FU/mCmUmCmUmAmA*mG*mG	578
94	mU*mAmGmAmGmAmA/i2FU//i2FG//i2FU//i2FG/mUmUmGmGmUmGmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	579	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FC//i2FA/mC/i2FC/mAmA/i2FC/mAmCmA/i2FU/mUmCmUmCmUmA*mG*mG	580
95	mA*mGmAmGmAmAmU/i2FG//i2FU//i2FG//i2FU/mUmGmGmUmGmCmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	581	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FG//i2FC/mA/i2FC/mCmA/i2FA/mCmAmC/i2FA/mUmUmCmUmCmU*mG*mG	582
96	mG*mAmGmAmAmUmG/i2FU//i2FG//i2FU//i2FU/mGmGmUmGmCmUmCmAmAmGmCm	583	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FG/mC/i2FA/mCmC/i2FA/	584

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mAmCmA/i2FC/mAmUmUmCmUmC*mG*mG	
97	mA*mGmAmAmUmGmU/i2FG//i2FU//i2FU//i2FG/mGmUmGmCmUmCmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	585	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mG/i2FC/mAmC/i2FC/mAmAmC/i2FA/mCmAmUmUmCmU*mG*mG	586
98	mA*mAmUmGmUmGmU/i2FU//i2FG//i2FG//i2FU/mGmCmUmCmAmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	587	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FU/mG/i2FA/mGmC/i2FA/mCmCmA/i2FA/mCmAmCmAmUmU*mG*mG	588
99	mA*mUmGmUmGmUmU/i2FG//i2FG//i2FU//i2FG/mCmUmCmAmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	589	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FG//i2FG/mU/i2FG/mAmG/i2FC/mAmCmC/i2FA/mAmCmAmCmAmU*mG*mG	590
100	mU*mGmUmGmUmUmG/i2FG//i2FU//i2FG//i2FC/mUmCmAmCmCmAmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	591	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FU//i2FG/mG/i2FU/mGmA/i2FG/mCmAmC/i2FC/mAmAmCmAmCmA*mG*mG	592
101	mU*mGmGmUmCmCmA/i2FU//i2FC//i2FA//i2FU/mGmAmAmGmAmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	593	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FU/mC/i2FU/mUmC/i2FA/mUmGmA/i2FU/mGmGmAmCmCmA*mG*mG	594

[0453]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
102	mG*mGmUmCmCmA mU/i2FC//i2FA//i2FU//i 2FG/mAmAmGmAmA mCmAmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	595	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i 2FU/mU/i2FC/mUmU/i2FC/ mAmUmG/i2FA/mUmGmG mAmCmC*mG*mG	596
103	mC*mUmGmAmCmU mU/i2FC//i2FU//i2FU//i 2FC/mCmUmUmCmA mGmAmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	597	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FU/*/i2FC//i 2FU/mG/i2FA/mAmG/i2FG/ mAmAmG/i2FA/mAmGmU mCmAmG*mG*mG	598
104	mA*mCmUmUmCmU mU/i2FC//i2FC//i2FU//i 2FU/mCmAmGmAmU mGmCmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	599	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FG/*/i2FC//i 2FA/mU/i2FC/mUmG/i2FA/ mAmGmG/i2FA/mAmGmA mAmGmU*mG*mG	600
105	mU*mCmCmUmUmC mA/i2FG//i2FA//i2FU//i 2FG/mCmUmGmUmU mUmUmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	601	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i 2FA/mA/i2FC/mAmG/i2FC/ mAmUmC/i2FU/mGmAmA mGmGmA*mG*mG	602
106	mC*mCmUmUmCmA mG/i2FA//i2FU//i2FG//i 2FC/mUmGmUmUmU mUmUmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	603	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FG/*/i2FA/*/i2FA//i 2FA/mA/i2FA/mCmA/i2FG/ mCmAmU/i2FC/mUmGmA mAmGmG*mG*mG	604

[0454]

107	mC*mUmUmCmAmGmA/i2FU//i2FG//i2FC//i2FU/mGmUmUmUmUmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	605	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FA/mA/i2FA/mAmC/i2FA/mGmCmA/i2FU/mCmUmGmAmAmG*mG*mG	606
108	mU*mUmCmAmGmAmU/i2FG//i2FC//i2FU//i2FG/mUmUmUmUmUmCmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	607	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mA/i2FA/mAmA/i2FC/mAmGmC/i2FA/mUmCmUmGmAmA*mG*mG	608
109	mC*mAmGmAmUmGmC/i2FU//i2FG//i2FU//i2FU/mUmUmUmCmAmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	609	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FU/mG/i2FA/mAmA/i2FA/mAmCmA/i2FG/mCmAmUmCmUmG*mG*mG	610
110	mA*mGmAmUmGmCmU/i2FG//i2FU//i2FU//i2FU/mUmUmCmAmCmCmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	611	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FG//i2FG/mU/i2FG/mAmA/i2FA/mAmAmC/i2FA/mGmCmAmUmCmU*mG*mG	612
111	mG*mAmUmGmCmUmG/i2FU//i2FU//i2FU//i2FU/mUmCmAmCmCmAmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	613	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FU//i2FG/mG/i2FU/mGmA/i2FA/mAmAmA/i2FC/mAmGmCmAmUmC*mG*mG	614
112	mA*mUmGmCmUmGmU/i2FU//i2FU//i2FU//i2FU/mCmAmCmCmAmCmUmGmAmGmCm	615	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FG//i2FU/mG/i2FG/mUmG/i2FA/	616

[0455]

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mAmAmA/i2FA/mCmAmGmCmAmU*mG*mG	
113	mU*mGmCmUmGmUmU/i2FU//i2FU//i2FU//i2FC/mAmCmCmAmCmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	617	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FG/mU/i2FG/mGmU/i2FG/mAmAmA/i2FA/mAmCmAmGmCmA*mG*mG	618
114	mG*mCmUmGmUmUmU/i2FU//i2FU//i2FC//i2FA/mCmCmAmCmUmGmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	619	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mG/i2FU/mGmG/i2FU/mGmAmA/i2FA/mAmAmCmAmGmC*mG*mG	620
115	mU*mGmUmUmUmUmU/i2FC//i2FA//i2FC//i2FC/mAmCmUmGmUmCmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	621	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FG//i2FA/mC/i2FA/mGmU/i2FG/mGmUmG/i2FA/mAmAmAmAmCmA*mG*mG	622
116	mG*mUmUmUmUmUmC/i2FA//i2FC//i2FC//i2FA/mCmUmGmUmCmCmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	623	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FG//i2FG/mA/i2FC/mAmG/i2FU/mGmGmU/i2FG/mAmAmAmAmAmC*mG*mG	624
117	mU*mUmUmUmUmCmA/i2FC//i2FC//i2FA//i2FC/mUmGmUmCmCmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	625	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FG/mG/i2FA/mCmA/i2FG/mUmGmG/i2FU/mGmAmAmAmAmA*mG*mG	626

[0456]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
118	mU*mUmUmUmCmA mC/i2FC//i2FA//i2FC//i 2FU/mGmUmCmCmU mGmUmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	627	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FC//i 2FA/mG/i2FG/mAmC/i2FA/ mGmUmG/i2FG/mUmGmA mAmAmA*mG*mG	628
119	mU*mUmCmAmCmC mA/i2FC//i2FU//i2FG//i 2FU/mCmCmUmGmU mCmCmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	629	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i 2FA/mC/i2FA/mGmG/i2FA/ mCmAmG/i2FU/mGmGmU mGmAmA*mG*mG	630
120	mC*mAmCmCmAmC mU/i2FG//i2FU//i2FC//i 2FC/mUmGmUmCmC mAmUmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	631	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FU//i 2FG/mG/i2FA/mCmA/i2FG/ mGmAmC/i2FA/mGmUmG mGmUmG*mG*mG	632
121	mA*mCmCmAmCmU mG/i2FU//i2FC//i2FC//i 2FU/mGmUmCmCmA mUmUmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	633	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i 2FU/mG/i2FG/mAmC/i2FA/ mGmGmA/i2FC/mAmGmU mGmGmU*mG*mG	634
122	mC*mCmAmCmUmG mU/i2FC//i2FC//i2FU//i 2FG/mUmCmCmAmU mUmGmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	635	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FA//i 2FA/mU/i2FG/mGmA/i2FC/ mAmGmG/i2FA/mCmAmG mUmGmG*mG*mG	636

[0457]

[0458]

123	mC*mAmCmUmGmUmC/i2FC//i2FU//i2FG//i2FU/mCmCmAmUmUmGmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	637	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FC//i2FA/mA/i2FU/mGmG/i2FA/mCmAmG/i2FG/mAmCmAmGmUmG*mG*mG	638
124	mA*mCmUmGmUmCmC/i2FU//i2FG//i2FU//i2FC/mCmAmUmUmGmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	639	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FC/mA/i2FA/mUmG/i2FG/mAmCmA/i2FG/mGmAmCmAmGmU*mG*mG	640
125	mC*mUmAmAmGmCmU/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mGmAmGmAmAmCmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	641	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i2FU/mU/i2FC/mUmC/i2FA/mGmGmU/i2FA/mGmCmUmUmAmG*mG*mG	642
126	mG*mAmGmGmUmCmC/i2FA//i2FG//i2FC//i2FA/mGmAmGmGmUmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	643	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mC/i2FC/mUmC/i2FU/mGmCmU/i2FG/mGmAmCmCmUmC*mG*mG	644
127	mG*mCmAmGmAmGmG/i2FU//i2FU//i2FG//i2FU/mCmCmAmUmGmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	645	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FC/mA/i2FU/mGmG/i2FA/mCmAmA/i2FC/mCmUmCmUmGmC*mG*mG	646
128	mC*mAmGmAmGmGmU/i2FU//i2FG//i2FU//i2FC/mCmAmUmGmAmCmAmGmAmGmCm	647	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mC/i2FA/mUmG/i2FG/	648

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mAmCmA/i2FA/mCmCmUmCmUmG*mG*mG	
129	mG*mAmGmGmAmUmG/i2FA//i2FG//i2FG//i2FA/mAmCmUmUmUmGmGmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	649	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FC//i2FA/mA/i2FA/mGmU/i2FU/mCmCmU/i2FC/mAmUmCmCmUmC*mG*mG	650
130	mG*mAmAmCmUmUmU/i2FG//i2FG//i2FA//i2FG/mGmAmAmAmUmUmGmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	651	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mU/i2FU/mUmC/i2FC/mUmCmC/i2FA/mAmAmGmUmUmC*mG*mG	652
131	mG*mAmCmGmCmUmC/i2FU//i2FU//i2FC//i2FA/mGmCmUmAmUmUmUmAmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	653	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FA//i2FA/mU/i2FA/mGmC/i2FU/mGmAmA/i2FG/mAmGmCmGmUmC*mG*mG	654
132	mA*mCmGmCmUmCmU/i2FU//i2FC//i2FA//i2FG/mCmUmAmUmUmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	655	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FA/mA/i2FU/mAmG/i2FC/mUmGmA/i2FA/mGmAmGmCmGmU*mG*mG	656
133	mC*mGmCmUmCmU/i2FC//i2FA//i2FG//i2FC/mUmAmUmUmAmCmAmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	657	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FG//i2FU/mA/i2FA/mUmA/i2FG/mCmUmG/i2FA/mAmGmAmGmCmG*mG*mG	658

[0459]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
134	mG*mCmUmCmUmU mC/i2FA//i2FG//i2FC//i 2FU/mAmUmUmAmC mAmAmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	659	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FU//i 2FG/mU/i2FA/mAmU/i2FA/ mGmCmU/i2FG/mAmAmG mAmGmC*mG*mG	660
135	mC*mUmCmUmUmC mA/i2FG//i2FC//i2FU//i 2FA/mUmUmAmCmA mAmCmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	661	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i 2FU/mG/i2FU/mAmA/i2FU/ mAmGmC/i2FU/mGmAmA mGmAmG*mG*mG	662
136	mU*mCmUmUmCmA mG/i2FC//i2FU//i2FA//i 2FU/mUmAmCmAmA mCmAmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	663	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i 2FU/mU/i2FG/mUmA/i2FA/ mUmAmG/i2FC/mUmGmA mAmGmA*mG*mG	664
137	mC*mUmUmCmAmG mC/i2FU//i2FA//i2FU//i 2FU/mAmCmAmAmC mAmUmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	665	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FU//i 2FG/mU/i2FU/mGmU/i2FA/ mAmUmA/i2FG/mCmUmG mAmAmG*mG*mG	666
138	mU*mUmCmAmGmC mU/i2FA//i2FU//i2FU//i 2FA/mCmAmAmCmA mUmCmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	667	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i 2FU/mG/i2FU/mUmG/i2FU/ mAmAmU/i2FA/mGmCmU mGmAmA*mG*mG	668

[0460]

[0461]

139	mC*mCmAmGmCmC mU/i2FG//i2FA//i2FC//i 2FC/mUmCmAmCmC mUmGmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	669	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FC/*/i2FA//i 2FG/mG/i2FU/mGmA/i2FG/ mGmUmC/i2FA/mGmGmC mUmGmG*mG*mG	670
140	mC*mAmGmCmCmU mG/i2FA//i2FC//i2FC//i 2FU/mCmAmCmCmU mGmCmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	671	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FC//i 2FA/mG/i2FG/mUmG/i2FA/ mGmGmU/i2FC/mAmGmG mCmUmG*mG*mG	672
141	mA*mGmCmCmUmG mA/i2FC//i2FC//i2FU//i 2FC/mAmCmCmUmG mCmUmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	673	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FG//i 2FC/mA/i2FG/mGmU/i2FG/ mAmGmG/i2FU/mCmAmG mGmCmU*mG*mG	674
142	mG*mCmCmUmGmA mC/i2FC//i2FU//i2FC//i 2FA/mCmCmUmGmC mUmUmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	675	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FA//i 2FG/mC/i2FA/mGmG/i2FU/ mGmAmG/i2FG/mUmCmA mGmGmC*mG*mG	676
143	mC*mCmUmGmAmC mC/i2FU//i2FC//i2FA//i 2FC/mCmUmGmCmU mUmAmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	677	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FU/*/i2FA//i 2FA/mG/i2FC/mAmG/i2FG/ mUmGmA/i2FG/mGmUmC mAmGmG*mG*mG	678
144	mC*mUmGmAmCmC mU/i2FC//i2FA//i2FC//i 2FC/mUmGmCmUmU mAmAmUmAmGmCm	679	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FU//i 2FA/mA/i2FG/mCmA/i2FG/	680

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mGmUmG/i2FA/mGmGmUmCmAmG*mG*mG	
145	mU*mGmAmCmCmUmC/i2FA//i2FC//i2FC//i2FU/mGmCmUmUmAmAmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	681	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FU//i2FU/mA/i2FA/mGmC/i2FA/mGmGmU/i2FG/mAmGmGmUmCmA*mG*mG	682
146	mG*mAmCmCmUmC/i2FC//i2FC//i2FU//i2FG/mCmUmUmAmAmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	683	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FA//i2FU/mU/i2FA/mAmG/i2FC/mAmGmG/i2FU/mGmAmGmGmUmC*mG*mG	684
147	mA*mCmCmUmCmA/i2FC//i2FU//i2FG//i2FC/mUmUmAmAmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	685	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FA//i2FA/mU/i2FU/mAmA/i2FG/mCmAmG/i2FG/mUmGmAmGmGmU*mG*mG	686
148	mC*mCmUmCmAmC/i2FU//i2FG//i2FC//i2FU/mUmAmAmUmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	687	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FU/*/i2FC//i2FA/mA/i2FU/mUmA/i2FA/mGmCmA/i2FG/mGmUmGmAmGmG*mG*mG	688
149	mC*mUmCmAmCmC/i2FG//i2FC//i2FU//i2FU/mAmAmUmUmGmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	689	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FC/mA/i2FA/mUmU/i2FA/mAmGmC/i2FA/mGmGmUmGmAmG*mG*mG	690

[0462]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
150	mU*mCmAmCmCmU mG/i2FC//i2FU//i2FU//i 2FA/mAmUmUmGmA mCmAmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	691	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FG/*/i2FU/*/i2FG//i 2FU/mC/i2FA/mAmU/i2FU/ mAmAmG/i2FC/mAmGmG mUmGmA*mG*mG	692
151	mC*mAmCmCmUmG mC/i2FU//i2FU//i2FA//i 2FA/mUmUmGmAmC mAmCmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	693	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FG/*/i2FG/*/i2FU//i 2FG/mU/i2FC/mAmA/i2FU/ mUmAmA/i2FG/mCmAmG mGmUmG*mG*mG	694
152	mA*mCmCmUmGmC mU/i2FU//i2FA//i2FA//i 2FU/mUmGmAmCmA mCmCmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	695	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i 2FU/mG/i2FU/mCmA/i2FA/ mUmUmA/i2FA/mGmCmA mGmGmU*mG*mG	696
153	mC*mCmUmGmCmU mU/i2FA//i2FA//i2FU//i 2FU/mGmAmCmAmC mCmAmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	697	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FU/*/i2FU/*/i2FG//i 2FG/mU/i2FG/mUmC/i2FA/ mAmUmU/i2FA/mAmGmC mAmGmG*mG*mG	698
154	mC*mUmGmCmUmU mA/i2FA//i2FU//i2FU//i 2FG/mAmCmAmCmC mAmAmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA- GalNAc][ademA- GalNAc]mGmGmCmU mGmC	699	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FG/*/i2FU/*/i2FU//i 2FG/mG/i2FU/mGmU/i2FC/ mAmAmU/i2FU/mAmAmG mCmAmG*mG*mG	700

[0463]

155	mU*mGmCmUmUmAmA/i2FU//i2FU//i2FG//i2FA/mCmAmCmCmAmAmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	701	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FU//i2FU/mG/i2FG/mUmG/i2FU/mCmAmA/i2FU/mUmAmAmGmCmA*mG*mG	702
156	mG*mCmUmUmAmAmU/i2FU//i2FG//i2FA//i2FC/mAmCmCmAmAmCmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	703	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FG//i2FU/mU/i2FG/mGmU/i2FG/mUmCmA/i2FA/mUmUmAmAmGmC*mG*mG	704
157	mC*mUmUmAmAmUmU/i2FG//i2FA//i2FC//i2FA/mCmCmAmAmCmUmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	705	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i2FG/mU/i2FU/mGmG/i2FU/mGmUmC/i2FA/mAmUmUmAmAmG*mG*mG	706
158	mU*mUmAmAmUmUmG/i2FA//i2FC//i2FA//i2FC/mCmAmAmCmUmUmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	707	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mG/i2FU/mUmG/i2FG/mUmGmU/i2FC/mAmAmUmUmAmA*mG*mG	708
159	mU*mAmAmUmUmGmA/i2FC//i2FA//i2FC//i2FC/mAmAmCmUmUmUmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	709	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mA/i2FG/mUmU/i2FG/mGmUmG/i2FU/mCmAmAmUmUmA*mG*mG	710
160	mA*mUmUmGmAmAmG/i2FG//i2FG//i2FG//i2FU/mGmCmUmGmUmGmCmUmAmGmCm	711	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FC//i2FA/mC/i2FA/mGmC/i2FA/	712

[0464]

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mCmCmC/i2FC/mUmUmCmAmAmU*mG*mG	
161	mC*mUmUmGmGmAmC/i2FA//i2FA//i2FA//i2FA/mGmGmAmUmUmGmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	713	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mA/i2FU/mCmC/i2FU/mUmUmU/i2FG/mUmCmCmAmAmG*mG*mG	714
162	mU*mUmGmGmAmCmA/i2FA//i2FA//i2FA//i2FG/mGmAmUmUmGmUmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	715	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mA/i2FA/mUmC/i2FC/mUmUmU/i2FU/mGmUmCmCmAmA*mG*mG	716
163	mU*mCmAmAmCmGmG/i2FU//i2FU//i2FC//i2FC/mCmUmUmGmAmUmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	717	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FA//i2FU/mC/i2FA/mAmG/i2FG/mGmAmA/i2FC/mCmGmUmUmGmA*mG*mG	718
164	mC*mAmAmCmGmGmU/i2FU//i2FC//i2FC//i2FC/mUmUmGmAmUmUmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	719	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FA//i2FA/mU/i2FC/mAmA/i2FG/mGmGmA/i2FA/mCmCmGmUmUmG*mG*mG	720
165	mA*mAmCmGmGmUmU/i2FC//i2FC//i2FC//i2FU/mUmGmAmUmUmUmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	721	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FA/mA/i2FU/mCmA/i2FA/mGmGmG/i2FA/mAmCmCmGmUmU*mG*mG	722

[0465]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
166	mA*mCmGmGmUmU mC/i2FC//i2FC//i2FU//i 2FU/mGmAmUmUmU mCmUmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	723	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FA/*/i2FG//i2FA/mA/i2FA/mUmC/i2FA/mAmGmG/i2FG/mAmAmCmCmGmU*mG*mG	724
167	mG*mUmAmCmAmU mU/i2FG//i2FA//i2FC//i 2FC/mAmGmAmCmC mAmUmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	725	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FC/*/i2FA/*/i2FU//i2FG/mG/i2FU/mCmU/i2FG/mGmUmC/i2FA/mAmUmGmUmAmC*mG*mG	726
168	mA*mCmCmUmGmU mA/i2FC//i2FC//i2FA//i 2FC/mCmUmCmCmU mGmUmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	727	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FC/*/i2FA/*/i2FC//i2FA/mG/i2FG/mAmG/i2FG/mUmGmG/i2FU/mAmCmAmGmGmU*mG*mG	728
169	mC*mCmUmGmUmA mC/i2FC//i2FA//i2FC//i 2FC/mUmCmCmUmG mUmGmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	729	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FC/*/i2FA//i2FC/mA/i2FG/mGmA/i2FG/mGmUmG/i2FG/mUmAmCmAmGmG*mG*mG	730
170	mG*mUmAmCmCmA mC/i2FC//i2FU//i2FC//i 2FC/mUmGmUmGmU mCmAmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	731	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mC/i2FA/mCmA/i2FG/mGmAmG/i2FG/mUmGmG mUmAmC*mG*mG	732

[0466]

171	mG*mCmAmCmAmG mG/i2FC//i2FA//i2FU//i 2FC/mAmAmGmUmU mCmUmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	733	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FA/*/i2FG//i 2FA/mA/i2FC/mUmU/i2FG/ mAmUmG/i2FC/mCmUmG mUmGmC*mG*mG	734
172	mA*mCmAmGmGmC mA/i2FU//i2FC//i2FA//i 2FA/mGmUmUmCmU mAmCmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	735	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FU//i 2FA/mG/i2FA/mAmC/i2FU/ mUmGmA/i2FU/mGmCmC mUmGmU*mG*mG	736
173	mC*mAmGmGmCmA mU/i2FC//i2FA//i2FA//i 2FG/mUmUmCmUmA mCmUmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	737	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FG//i 2FU/mA/i2FG/mAmA/i2FC/ mUmUmG/i2FA/mUmGmC mCmUmG*mG*mG	738
174	mA*mGmGmCmAmU mC/i2FA//i2FA//i2FG//i 2FU/mUmCmUmAmC mUmCmCmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	739	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FG/*/i2FA//i 2FG/mU/i2FA/mGmA/i2FA/ mCmUmU/i2FG/mAmUmG mCmCmU*mG*mG	740
175	mG*mGmCmAmUmC mA/i2FA//i2FG//i2FU//i 2FU/mCmUmAmCmU mCmCmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	741	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FG//i 2FA/mG/i2FU/mAmG/i2FA/ mAmCmU/i2FU/mGmAmU mGmCmC*mG*mG	742
176	mG*mCmAmUmCmA mA/i2FG//i2FU//i2FU//i 2FC/mUmAmCmUmC mCmAmUmAmGmCm	743	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FU/*/i2FG//i 2FG/mA/i2FG/mUmA/i2FG/	744

[0467]

	AmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC		mAmAmC/i2FU/mUmGmAmUmGmC*mG*mG	
177	mC*mAmUmCmAmAmG/i2FU//i2FU//i2FC//i2FU/mAmCmUmCmCmAmUmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	745	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FA/*/i2FU//i2FG/mG/i2FA/mGmU/i2FA/mGmAmA/i2FC/mUmUmGmAmUmG*mG*mG	746
178	mA*mUmCmAmAmGmU/i2FU//i2FC//i2FU//i2FA/mCmUmCmCmAmUmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	747	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FA/*/i2FA//i2FU/mG/i2FG/mAmG/i2FU/mAmGmA/i2FA/mCmUmUmGmAmU*mG*mG	748
179	mU*mCmAmAmGmUmU/i2FC//i2FU//i2FA//i2FC/mUmCmCmAmUmUmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	749	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FA//i2FA/mU/i2FG/mGmA/i2FG/mUmAmG/i2FA/mAmCmUmUmGmA*mG*mG	750
180	mC*mAmAmGmUmUmC/i2FU//i2FA//i2FC//i2FU/mCmCmAmUmUmCmAmGmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	751	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FG//i2FA/mA/i2FU/mGmG/i2FA/mGmUmA/i2FG/mAmAmCmUmUmG*mG*mG	752
181	mA*mAmGmUmUmCmU/i2FA//i2FC//i2FU//i2FC/mCmAmUmUmCmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-	753	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FG/*/i2FC/*/i2FU//i2FG/mA/i2FA/mUmG/i2FG/mAmGmU/i2FA/mGmAmAmCmUmU*mG*mG	754

[0468]

	GalNAc]mGmGmCmU mGmC			
182	mA*mGmUmUmCmU mA/i2FC//i2FU//i2FC//i 2FC/mAmUmUmCmA mGmCmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	755	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FG/*/i2FC//i 2FU/mG/i2FA/mAmU/i2FG/ mGmAmG/i2FU/mAmGmA mAmCmU*mG*mG	756
183	mG*mUmUmCmUmA mC/i2FU//i2FC//i2FC//i 2FA/mUmUmCmAmG mCmAmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	757	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FU/*/i2FG//i 2FC/mU/i2FG/mAmA/i2FU/ mGmGmA/i2FG/mUmAmG mAmAmC*mG*mG	758
184	mG*mUmGmUmCmA mU/i2FC//i2FU//i2FC//i 2FA/mGmAmCmAmA mCmCmUmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	759	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FA/*/i2FG/*/i2FG//i 2FU/mU/i2FG/mUmC/i2FU/ mGmAmG/i2FA/mUmGmA mCmAmC*mG*mG	760
185	mC*mAmUmCmUmC mA/i2FG//i2FA//i2FC//i 2FA/mAmCmCmUmG mCmUmGmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	761	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FC/*/i2FA/*/i2FG//i 2FC/mA/i2FG/mGmU/i2FU/ mGmUmC/i2FU/mGmAmG mAmUmG*mG*mG	762
186	mU*mCmAmGmAmC mA/i2FA//i2FC//i2FC//i 2FU/mGmCmUmGmG mUmGmAmAmGmCm AmGmCmCmG[ademA -GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmU mGmC	763	[Me 포스포네이트-4O-mUs]/i2FU/*/i2FC/*/i2FA//i 2FC/mC/i2FA/mGmC/i2FA/ mGmGmU/i2FU/mGmUmC mUmGmA*mG*mG	764

[0469]

187	mC*mGmGmGmGmAmC/i2FC//i2FU//i2FG//i2FU/mUmAmCmAmGmAmCmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	765	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FU/*/i2FG/*/i2FU//i2FC/mU/i2FG/mUmA/i2FA/mCmAmG/i2FG/mUmCmCmCmG*mG*mG	766
188	mG*mAmCmAmAmCmG/i2FC//i2FU//i2FG//i2FC/mCmAmUmUmGmUmCmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	767	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FG/*/i2FA//i2FC/mA/i2FA/mUmG/i2FG/mCmAmG/i2FC/mGmUmUmGmUmC*mG*mG	768
189	mG*mCmUmGmCmCmU/i2FC//i2FC//i2FU//i2FG/mAmCmUmGmUmAmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	769	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FA/*/i2FU/*/i2FU//i2FA/mC/i2FA/mGmU/i2FC/mAmGmG/i2FA/mGmGmCmAmGmC*mG*mG	770
190	mC*mUmGmCmCmUmC/i2FC//i2FU//i2FG//i2FA/mCmUmGmUmAmAmUmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	771	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FU/*/i2FA/*/i2FU//i2FU/mA/i2FC/mAmG/i2FU/mCmAmG/i2FG/mAmGmGmCmAmG*mG*mG	772
191	mU*mAmAmUmAmUmU/i2FA//i2FA//i2FA//i2FC/mUmUmUmUmUmUmAmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	773	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FU/*/i2FU/*/i2FA//i2FA/mA/i2FA/mAmA/i2FG/mUmUmU/i2FA/mAmUmAmUmUmA*mG*mG	774
192	mA*mAmUmAmUmUmA/i2FA//i2FA//i2FC//i2FU/mUmUmUmUmUmAmAmAmGmCmAmGmCmCmG[ademA-GalNAc][ademA-GalNAc][ademA-GalNAc]mGmGmCmUmGmC	775	[Me 포스포네이트-4O-mUs]i2FU/*/i2FU/*/i2FU//i2FA/mA/i2FA/mAmA/i2FA/mGmUmU/i2FU/mAmAmUmAmUmU*mG*mG	776

[0470]

서열번호 777 – 표적 서열 1
ACATCATCTTGTTTGCCTA

서열번호 778 – 표적 서열 2
TCTTGTTTGCCTACATCTA

서열번호 779 – 표적 서열 3
CTTCAGATGCTGTTTTTCA

서열번호 780 – 표적 서열 4
CGCTCTTCAGCTATTACAA

서열번호 781 – 표적 서열 5
CTTAATTGACACCAACTTT

서열번호 782 – 표적 서열 6
TCAACGGTTCCCTTGATTT

서열번호 783 – 표적 서열 7
CATCAAGTTCTACTCCATT

서열번호 784 – 인공 서열
GCAGCCGAAAGGCUGC

서열번호 785 내지 1168 –SCAP 올리고뉴클레오타이드

[0471]

[0472]

SCAP Oligo	센스 가닥 (패신저; 19 량체)	서열 번호	안티센스 가닥 (가이드; 19 량체)	서열 번호
1	UGUUUGCCUACAUC UACUU	785	AAGUAGAUGUAGGCAA ACA	786
2	GUUUGCCUACAUCU ACUUC	787	GAAGUAGAUGUAGGCA AAC	788
3	UUUGCCUACAUCUA CUUCU	789	AGAAGUAGAUGUAGGC AAA	790
4	GCCUACAUCUACUU CUCCA	791	UGGAGAAGUAGAUGUA GGC	792
5	AAGAUCGACAUGGU CAAGU	793	ACUUGACCAUGUCGAU CUU	794
6	AGAUCGACAUGGUC AAGUC	795	GACUUGACCAUGUCGA UCU	796
7	AUCGACAUGGUCAA GUCCA	797	UGGACUUGACCAUGUC GAU	798
8	GUGUUGGUGCUCAC CAAGU	799	ACUUGGUGAGCACCAA CAC	800
9	UGUUGGUGCUCACC AAGUC	801	GACUUGGUGAGCACCA ACA	802
10	GAGAGCUGGUCCAU CAUGA	803	UCAUGAUGGACCAGCU CUC	804
11	AGAGCUGGUCCAUC AUGAA	805	UUCAUGAUGGACCAGC UCU	806
12	GAGCUGGUCCAUCA UGAAG	807	CUUCAUGAUGGACCAG CUC	808
13	AGCUGGUCCAUCAU GAAGA	809	UCUUCAUGAUGGACCA GCU	810
14	GCUGGUCCAUCAUG AAGAA	811	UUCUUCAUGAUGGACC AGC	812
15	CUGGUCCAUCAUGA AGAAC	813	GUUCUUCAUGAUGGAC CAG	814
16	CCGUUGUCUGGAUU GGCAU	815	AUGCCAAUCCAGACAA CGG	816
17	UUGUCUGGAUUGGC AUCCU	817	AGGAUGCCAAUCCAGA CAA	818
18	UGUCUGGAUUGGCA UCCUG	819	CAGGAUGCCAAUCCAG ACA	820
19	GUCUGGAUUGGCAU CCUGG	821	CCAGGAUGCCAAUCCA GAC	822
20	CUGGAUUGGCAUCC UGGUA	823	UACCAGGAUGCCAAUC CAG	824
21	UGGAUUGGCAUCCU GGUAU	825	AUACCAGGAUGCCAAU CCA	826
22	GGAUUGGCAUCCUG GUAUA	827	UAUACCAGGAUGCCAA UCC	828

[0473]

23	GAUUGGCAUCCUGGUAUAC	829	GUAUACCAGGAUGCCAAUC	830
24	AUUGGCAUCCUGGUAUACA	831	UGUAUACCAGGAUGCCAAU	832
25	CUCCAUCUUCCCACCUGAU	833	AUCAGGUGGGAAGAUGGAG	834
26	CAUCUGCCUGUGGGAUGUA	835	UACAUCCCACAGGCAGAUG	836
27	UCUGCCUGUGGGAUGUACU	837	AGUACAUCCCACAGGCAGA	838
28	GUGGUGCAAGCUUGGGUGU	839	ACACCCAAGCUUGCACCAC	840
29	UGGUGCAAGCUUGGGUGUC	841	GACACCCAAGCUUGCACCA	842
30	GGUGCAAGCUUGGGUGUCA	843	UGACACCCAAGCUUGCACC	844
31	GUGCAAGCUUGGGUGUCAU	845	AUGACACCCAAGCUUGCAC	846
32	GCAAGCUUGGGUGUCAUCU	847	AGAUGACACCCAAGCUUGC	848
33	CAAGCUUGGGUGUCAUCUC	849	GAGAUGACACCCAAGCUUG	850
34	AAGCUUGGGUGUCAUCUCA	851	UGAGAUGACACCCAAGCUU	852
35	AGCUUGGGUGUCAUCUCAG	853	CUGAGAUGACACCCAAGCU	854
36	GCUUGGGUGUCAUCUCAGA	855	UCUGAGAUGACACCCAAGC	856
37	GUGUCUCCUUUUGGGACCU	857	AGGUCCCAAAAGGAGACAC	858
38	UGUCUCCUUUUGGGACCUA	859	UAGGUCCCAAAAGGAGACA	860
39	GGGGACCUGUUACAGACAG	861	CUGUCUGUAACAGGUCCCC	862
40	GGGACCUGUUACAGACAGU	863	ACUGUCUGUAACAGGUCCC	864
41	GGACCUGUUACAGACAGUC	865	GACUGUCUGUAACAGGUCC	866
42	GACCUGUUACAGACAGUCU	867	AGACUGUCUGUAACAGGUC	868
43	ACCUGUUACAGACAGUCUA	869	UAGACUGUCUGUAACAGGU	870
44	UGCCAUUGUCUGCAACUUU	871	AAAGUUGCAGACAAUGGCA	872
45	GCCAUUGUCUGCAACUUUG	873	CAAAGUUGCAGACAAUGGC	874
46	CCAUUGUCUGCAACUUUGG	875	CCAAAGUUGCAGACAAUGG	876

[0474]

47	AUUGUCUGCAACUUUGGCA	877	UGCCAAAGUUGCAGACAAU	878
48	UCUGCAACUUUGGCAGUGA	879	UCACUGCCAAAGUUGCAGA	880
49	CUACCCACUGCUGAAACUC	881	GAGUUUCAGCAGUGGGUAG	882
50	GCCAGGAACAGGACCUGUG	883	CACAGGUCCUGUUCCUGGC	884
51	GAACAGGACCUGUGGAAUU	885	AAUUCCACAGGUCCUGUUC	886
52	ACAGGACCUGUGGAAUUCA	887	UGAAUUCCACAGGUCCUGU	888
53	UGGAAUUCACCACCCCUGU	889	ACAGGGGUGGUGAAUUCCA	890
54	CUUGUGACCACCUACAUCA	891	UGAUGUAGGUGGUCACAAG	892
55	UUGUGACCACCUACAUCAU	893	AUGAUGUAGGUGGUCACAA	894
56	UGUGACCACCUACAUCAUC	895	GAUGAUGUAGGUGGUCACA	896
57	GUGACCACCUACAUCAUCU	897	AGAUGAUGUAGGUGGUCAC	898
58	UGACCACCUACAUCAUCUU	899	AAGAUGAUGUAGGUGGUCA	900
59	GACCACCUACAUCAUCUUG	901	CAAGAUGAUGUAGGUGGUC	902
60	ACCACCUACAUCAUCUUGU	903	ACAAGAUGAUGUAGGUGGU	904
61	CCACCUACAUCAUCUUGUU	905	AACAAGAUGAUGUAGGUGG	906
62	CACCUACAUCAUCUUGUUU	907	AAACAAGAUGAUGUAGGUG	908
63	ACCUACAUCAUCUUGUUUG	909	CAAACAAGAUGAUGUAGGU	910
64	CCUACAUCAUCUUGUUUGC	911	GCAAACAAGAUGAUGUAGG	912
65	CUACAUCAUCUUGUUUGCC	913	GGCAAACAAGAUGAUGUAG	914
66	ACAUCAUCUUGUUUGCCUA	915	UAGGCAAACAAGAUGAUGU	916
67	AUCAUCUUGUUUGCCUACA	917	UGUAGGCAAACAAGAUGAU	918
68	UCAUCUUGUUUGCCUACAU	919	AUGUAGGCAAACAAGAUGA	920
69	AUCUUGUUUGCCUACAUCU	921	AGAUGUAGGCAAACAAGAU	922
70	UCUUGUUUGCCUACAUCUA	923	UAGAUGUAGGCAAACAAGA	924

[0475]

71	UUUCCCCUACCUUGUGGUG	925	CACCACAAGGUAGGGGAAA	926
72	UUCCCCUACCUUGUGGUGG	927	CCACCACAAGGUAGGGGAA	928
73	CCCUACCUUGUGGUGGUUA	929	UAACCACCACAAGGUAGGG	930
74	CUACCUUGUGGUGGUUAUU	931	AAUAACCACCACAAGGUAG	932
75	UACCUUGUGGUGGUUAUUG	933	CAAUAACCACCACAAGGUA	934
76	ACCUUGUGGUGGUUAUUGG	935	CCAAUAACCACCACAAGGU	936
77	CCUUGUGGUGGUUAUUGGG	937	CCCAAUAACCACCACAAGG	938
78	CUUGUGGUGGUUAUUGGGU	939	ACCCAAUAACCACCACAAG	940
79	UUGUGGUGGUUAUUGGGUU	941	AACCCAAUAACCACCACAA	942
80	UGUGGUGGUUAUUGGGUUA	943	UAACCCAAUAACCACCACA	944
81	GUGGUGGUUAUUGGGUUAG	945	CUAACCCAAUAACCACCAC	946
82	UGGUGGUUAUUGGGUUAGA	947	UCUAACCCAAUAACCACCA	948
83	GGUGGUUAUUGGGUUAGAG	949	CUCUAACCCAAUAACCACC	950
84	GUGGUUAUUGGGUUAGAGA	951	UCUCUAACCCAAUAACCAC	952
85	UGGUUAUUGGGUUAGAGAA	953	UUCUCUAACCCAAUAACCA	954
86	GGUUAUUGGGUUAGAGAAU	955	AUUCUCUAACCCAAUAACC	956
87	GUUAUUGGGUUAGAGAAUG	957	CAUUCUCUAACCCAAUAAC	958
88	UUAUUGGGUUAGAGAAUGU	959	ACAUUCUCUAACCCAAUAA	960
89	AUUGGGUUAGAGAAUGUGU	961	ACACAUUCUCUAACCCAAU	962
90	UUGGGUUAGAGAAUGUGUU	963	AACACAUUCUCUAACCCAA	964
91	GGUUAGAGAAUGUGUUGGU	965	ACCAACACAUUCUCUAACC	966
92	GUUAGAGAAUGUGUUGGUG	967	CACCAACACAUUCUCUAAC	968
93	UUAGAGAAUGUGUUGGUGC	969	GCACCAACACAUUCUCUAA	970
94	UAGAGAAUGUGUUGGUGCU	971	AGCACCAACACAUUCUCUA	972

[0476]

95	AGAGAAUGUGUUG GUGCUC	973	GAGCACCAACACAUUC UCU	974
96	GAGAAUGUGUUGG UGCUCA	975	UGAGCACCAACACAUU CUC	976
97	AGAAUGUGUUGGU GCUCAC	977	GUGAGCACCAACACAU UCU	978
98	AAUGUGUUGGUGC UCACCA	979	UGGUGAGCACCAACAC AUU	980
99	AUGUGUUGGUGCUC ACCAA	981	UUGGUGAGCACCAACA CAU	982
100	UGUGUUGGUGCUCA CCAAG	983	CUUGGUGAGCACCAAC ACA	984
101	UGGUCCAUCAUGAA GAACA	985	UGUUCUUCAUGAUGGA CCA	986
102	GGUCCAUCAUGAAG AACAU	987	AUGUUCUUCAUGAUGG ACC	988
103	CUGACUUCUUCCUU CAGAU	989	AUCUGAAGGAAGAAGU CAG	990
104	ACUUCUUCCUUCAG AUGCU	991	AGCAUCUGAAGGAAGA AGU	992
105	UCCUUCAGAUGCUG UUUUU	993	AAAAACAGCAUCUGAA GGA	994
106	CCUUCAGAUGCUGU UUUUC	995	GAAAAACAGCAUCUGA AGG	996
107	CUUCAGAUGCUGUU UUUCA	997	UGAAAAACAGCAUCUG AAG	998
108	UUCAGAUGCUGUUU UUCAC	999	GUGAAAAACAGCAUCU GAA	1000
109	CAGAUGCUGUUUUU CACCA	1001	UGGUGAAAAACAGCAU CUG	1002
110	AGAUGCUGUUUUUC ACCAC	1003	GUGGUGAAAAACAGCA UCU	1004
111	GAUGCUGUUUUUCA CCACU	1005	AGUGGUGAAAAACAGC AUC	1006
112	AUGCUGUUUUUCAC CACUG	1007	CAGUGGUGAAAAACAG CAU	1008
113	UGCUGUUUUUCACC ACUGU	1009	ACAGUGGUGAAAAACA GCA	1010
114	GCUGUUUUUCACCA CUGUC	1011	GACAGUGGUGAAAAAC AGC	1012
115	UGUUUUUCACCACU GUCCU	1013	AGGACAGUGGUGAAAA ACA	1014
116	GUUUUUCACCACUG UCCUG	1015	CAGGACAGUGGUGAAA AAC	1016
117	UUUUUCACCACUGU CCUGU	1017	ACAGGACAGUGGUGAA AAA	1018
118	UUUUCACCACUGUC CUGUC	1019	GACAGGACAGUGGUGA AAA	1020

[0477]

119	UUCACCACUGUCCUGUCCA	1021	UGGACAGGACAGUGGUGAA	1022
120	CACCACUGUCCUGUCCAUU	1023	AAUGGACAGGACAGUGGUG	1024
121	ACCACUGUCCUGUCCAUUG	1025	CAAUGGACAGGACAGUGGU	1026
122	CCACUGUCCUGUCCAUUGA	1027	UCAAUGGACAGGACAGUGG	1028
123	CACUGUCCUGUCCAUUGAC	1029	GUCAAUGGACAGGACAGUG	1030
124	ACUGUCCUGUCCAUUGACA	1031	UGUCAAUGGACAGGACAGU	1032
125	CUAAGCUACCUGAGAACCA	1033	UGGUUCUCAGGUAGCUUAG	1034
126	GAGGUCCAGCAGAGGUUGU	1035	ACAACCUCUGCUGGACCUC	1036
127	GCAGAGGUUGUCCAUGACA	1037	UGUCAUGGACAACCUCUGC	1038
128	CAGAGGUUGUCCAUGACAG	1039	CUGUCAUGGACAACCUCUG	1040
129	GAGGAUGAGGAACUUUGGA	1041	UCCAAAGUUCCUCAUCCUC	1042
130	GAACUUUGGAGGAAAUUGU	1043	ACAAUUUCCUCCAAAGUUC	1044
131	GACGCUCUUCAGCUAUUAC	1045	GUAAUAGCUGAAGAGCGUC	1046
132	ACGCUCUUCAGCUAUUACA	1047	UGUAAUAGCUGAAGAGCGU	1048
133	CGCUCUUCAGCUAUUACAA	1049	UUGUAAUAGCUGAAGAGCG	1050
134	GCUCUUCAGCUAUUACAAC	1051	GUUGUAAUAGCUGAAGAGC	1052
135	CUCUUCAGCUAUUACAACA	1053	UGUUGUAAUAGCUGAAGAG	1054
136	UCUUCAGCUAUUACAACAU	1055	AUGUUGUAAUAGCUGAAGA	1056
137	CUUCAGCUAUUACAACAUC	1057	GAUGUUGUAAUAGCUGAAG	1058
138	UUCAGCUAUUACAACAUCA	1059	UGAUGUUGUAAUAGCUGAA	1060
139	CCAGCCUGACCUCACCUGC	1061	GCAGGUGAGGUCAGGCUGG	1062
140	CAGCCUGACCUCACCUGCU	1063	AGCAGGUGAGGUCAGGCUG	1064
141	AGCCUGACCUCACCUGCUU	1065	AAGCAGGUGAGGUCAGGCU	1066
142	GCCUGACCUCACCUGCUUA	1067	UAAGCAGGUGAGGUCAGGC	1068

[0478]

143	CCUGACCUCACCUGCUUAA	1069	UUAAGCAGGUGAGGUCAGG	1070
144	CUGACCUCACCUGCUUAAU	1071	AUUAAGCAGGUGAGGUCAG	1072
145	UGACCUCACCUGCUUAAUU	1073	AAUUAAGCAGGUGAGGUCA	1074
146	GACCUCACCUGCUUAAUUG	1075	CAAUUAAGCAGGUGAGGUC	1076
147	ACCUCACCUGCUUAAUUGA	1077	UCAAUUAAGCAGGUGAGGU	1078
148	CCUCACCUGCUUAAUUGAC	1079	GUCAAUUAAGCAGGUGAGG	1080
149	CUCACCUGCUUAAUUGACA	1081	UGUCAAUUAAGCAGGUGAG	1082
150	UCACCUGCUUAAUUGACAC	1083	GUGUCAAUUAAGCAGGUGA	1084
151	CACCUGCUUAAUUGACACC	1085	GGUGUCAAUUAAGCAGGUG	1086
152	ACCUGCUUAAUUGACACCA	1087	UGGUGUCAAUUAAGCAGGU	1088
153	CCUGCUUAAUUGACACCAA	1089	UUGGUGUCAAUUAAGCAGG	1090
154	CUGCUUAAUUGACACCAAC	1091	GUUGGUGUCAAUUAAGCAG	1092
155	UGCUUAAUUGACACCAACU	1093	AGUUGGUGUCAAUUAAGCA	1094
156	GCUUAAUUGACACCAACUU	1095	AAGUUGGUGUCAAUUAAGC	1096
157	CUUAAUUGACACCAACUUU	1097	AAAGUUGGUGUCAAUUAAG	1098
158	UUAAUUGACACCAACUUUU	1099	AAAAGUUGGUGUCAAUUAA	1100
159	UAAUUGACACCAACUUUUC	1101	GAAAAGUUGGUGUCAAUUA	1102
160	AUUGAAGGGGUGCUGUGCU	1103	AGCACAGCACCCCUUCAAU	1104
161	CUUGGACAAAAGGAUUGUG	1105	CACAAUCCUUUUGUCCAAG	1106
162	UUGGACAAAAGGAUUGUGG	1107	CCACAAUCCUUUUGUCCAA	1108
163	UCAACGGUUCCCUUGAUUU	1109	AAAUCAAGGGAACCGUUGA	1110
164	CAACGGUUCCCUUGAUUUC	1111	GAAAUCAAGGGAACCGUUG	1112
165	AACGGUUCCCUUGAUUUCU	1113	AGAAAUCAAGGGAACCGUU	1114
166	ACGGUUCCCUUGAUUUCUU	1115	AAGAAAUCAAGGGAACCGU	1116

167	GUACAUUGACCAGACCAUG	1117	CAUGGUCUGGUCAAUGUAC	1118
168	ACCUGUACCACCUCCUGUG	1119	CACAGGAGGUGGUACAGGU	1120
169	CCUGUACCACCUCCUGUGU	1121	ACACAGGAGGUGGUACAGG	1122
170	GUACCACCUCCUGUGUCAU	1123	AUGACACAGGAGGUGGUAC	1124
171	GCACAGGCAUCAAGUUCUA	1125	UAGAACUUGAUGCCUGUGC	1126
172	ACAGGCAUCAAGUUCUACU	1127	AGUAGAACUUGAUGCCUGU	1128
173	CAGGCAUCAAGUUCUACUC	1129	GAGUAGAACUUGAUGCCUG	1130
174	AGGCAUCAAGUUCUACUCC	1131	GGAGUAGAACUUGAUGCCU	1132
175	GGCAUCAAGUUCUACUCCA	1133	UGGAGUAGAACUUGAUGCC	1134
176	GCAUCAAGUUCUACUCCAU	1135	AUGGAGUAGAACUUGAUGC	1136
177	CAUCAAGUUCUACUCCAUU	1137	AAUGGAGUAGAACUUGAUG	1138
178	AUCAAGUUCUACUCCAUUC	1139	GAAUGGAGUAGAACUUGAU	1140
179	UCAAGUUCUACUCCAUUCA	1141	UGAAUGGAGUAGAACUUGA	1142
180	CAAGUUCUACUCCAUUCAG	1143	CUGAAUGGAGUAGAACUUG	1144
181	AAGUUCUACUCCAUUCAGC	1145	GCUGAAUGGAGUAGAACUU	1146
182	AGUUCUACUCCAUUCAGCA	1147	UGCUGAAUGGAGUAGAACU	1148
183	GUUCUACUCCAUUCAGCAG	1149	CUGCUGAAUGGAGUAGAAC	1150
184	GUGUCAUCUCAGACAACCU	1151	AGGUUGUCUGAGAUGACAC	1152
185	CAUCUCAGACAACCUGCUG	1153	CAGCAGGUUGUCUGAGAUG	1154
186	UCAGACAACCUGCUGGUGA	1155	UCACCAGCAGGUUGUCUGA	1156
187	CGGGGACCUGUUACAGACA	1157	UGUCUGUAACAGGUCCCCG	1158
188	GACAACGCUGCCAUUGUCU	1159	AGACAAUGGCAGCGUUGUC	1160
189	GCUGCCUCCUGACUGUAAU	1161	AUUACAGUCAGGAGGCAGC	1162
190	CUGCCUCCUGACUGUAAUA	1163	UAUUACAGUCAGGAGGCAG	1164

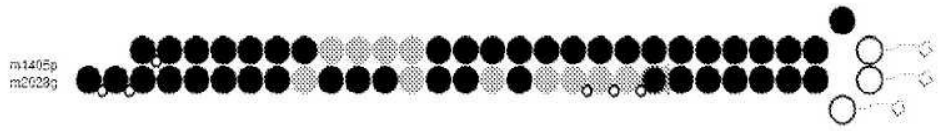
[0479]

191	UAAUAUUAAACUUUUUUAA	1165	UUAAAAAAGUUUAAUAUUA	1166
192	AAUAUUAAACUUUUUUAAA	1167	UUUAAAAAAGUUUAAUAUU	1168

[0480]

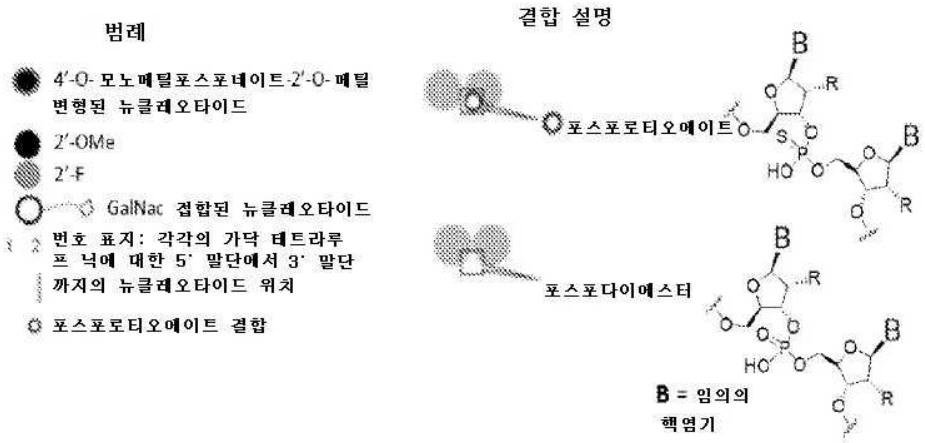
도면

도면1



변형 패턴 1: M1 (SM1405/ASM2028 패턴)

기호 설명:



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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